

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2013

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

ILTIS Aurore
Née le 1^{er} Août 1982 à THANN (68)

Présentée et soutenue publiquement le 29 octobre 2013

Étude rétrospective de la toxicité du cisplatine comparée à celle de l'oxaliplatine ou du carboplatine en association avec la cytarabine et la dexaméthasone dans les lymphomes

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Philippe COLOMBAT
Membres du jury : Monsieur le Professeur Gilles SALLES
Monsieur le Professeur Matthias BUCHLER
Monsieur le Docteur Emmanuel GYAN
Monsieur le Docteur Jean-François TOURNAMILLE

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Daniel ALISON, Moyens
Professeur Christian ANDRES, Recherche
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J.
LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H.
METMAN – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph.
RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D.
SAUVAGE - M.J. THARANNE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Regis	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel.....	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard.....	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François.....	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri.....	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck.....	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain.....	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique.....	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie.....	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique.....	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane.....	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique..... Médecine Générale
LEBEAU Jean-Pierre..... Médecine Générale
MALLET Donatien..... Soins palliatifs
POTIER Alain..... Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ANGOULVANT Theodora Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M. BAKHOS David O.R.L. || Mme | BAULIEU Françoise..... | Biophysique et Médecine nucléaire |
M.	BERTRAND Philippe.....	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
MM.	BOISSINOT Eric.....	Physiologie
	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane.....	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan.....	Réanimation médicale
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
MM.	GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
	HOARAU Cyrille.....	Immunologie
	HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique

	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie...	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

M.	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la sémiologie

Mme	CRINIÈRE Lise	Praticien Hospitalier
MM.	BOULIN Thierry	Praticien Hospitalier
	GAROT Denis	Praticien Hospitalier
Mmes	MAGNAN Julie	Praticien Hospitalier
	MERCIER Emmanuelle	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------------	-----------------------

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons,
mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,
ma langue taira les secrets qui me seront confiés
et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs
ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

**Analyse rétrospective de la toxicité
du cisplatine comparée à celle de
l'oxaliplatine ou du carboplatine en
association avec la cytarabine et la
dexaméthasone dans les lymphomes**

REMERCIEMENTS

A monsieur le Professeur Philippe Colombat, Président de jury, vous me faites l'honneur de présider ma thèse et je vous en remercie. Je vous remercie des enseignements que vous m'avez apportés, de votre aide durant mon internat et de votre engagement pour les malades au sein de l'association Cancen.

A monsieur le Professeur Gilles Salles, vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie. Je vous remercie d'avoir accepté ma venue dans votre service le temps d'un semestre, la richesse de l'enseignement que j'y ai reçu, la qualité de votre service et surtout des personnes qui la composent resteront pour moi une expérience inoubliable. Merci de m'avoir mis le pied à l'étrier pour ce travail et d'avoir permis qu'il devienne mon sujet de thèse.

A monsieur le Professeur Matthias Buchler, vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie. Une vision hématologique de l'insuffisance rénale : j'espère que vous n'y verrez aucune offense.

A monsieur le Docteur Emmanuel Gyan, directeur de thèse, tu as accepté au pied levé de diriger ma thèse et je t'en remercie. Je te dois beaucoup, tu as dirigé les deux grands travaux de ma jeune vie de médecin et au travers de ces longs mois de travail, j'ai pu apprécier toute l'étendue de ton savoir, merci de tes enseignements, de ta gentillesse et compréhension en toutes circonstances, de ton dévouement au travail et pour ceux qui travaillent avec toi et pour toi. J'espère être digne de la confiance que tu m'as accordée.

A monsieur le Docteur Jean-François Tournamille, vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie. Nos prescriptions de chimiothérapies n'ont pas fini de vous donner mal à la tête mais je puis vous assurer qu'on fera de notre mieux.

A mesdames les Docteurs Séverine Lissandre, Delphine Sénécal, Caroline Dartigeas, Berengère Narciso, Anne-Sophie Michallet, Violaine Safar, Magda Alexis, Joëlle Toumieux et messieurs les Docteurs Marc Renaud, Lionel Karlin et François Christian merci de m'avoir appris la médecine comme vous aimez la pratiquer, de me l'avoir enseignée avec passion, dévouement, tact et loyauté. J'espère avoir été digne de cet enseignement et que je saurai le transmettre à mon tour avec fidélité.

A madame le docteur Marjan Ertault de la Bretonnière, merci d'avoir si gentiment corrigé ma thèse, merci de tes encouragements et de ta sincérité.

Merci à Floriane, Florence et madame le Docteur Rioufol pour leur aide et leurs contributions majeures à ce travail.

Je souhaitais encore remercier monsieur le Professeur Perrotin, monsieur le Professeur Claude Linassier, monsieur le Professeur Guyétant et monsieur le Docteur Lemaire pour leur accueil dans leur service, l'enseignement que j'y ai reçu et le plaisir que j'ai eu à y travailler.

Merci aux infirmiers-infirmières, aides-soignants et soignantes, techniciens et techniciennes, ASH, secrétaires de tous les services que j'ai traversé, j'y ai toujours trouvé des personnes drôles, sensibles, sympathiques, dévouées, admirables, et dont la seule préoccupation est le bien des patients. Travailler avec vous est un plaisir.

A mes co-internes Juju, Marlène, Céline, Dorothée, Pierre, Laetitia, Marie-Anne, Anne, Joseph, Kévin, Thomas, Guillaume, Anne-Blandine, Hélène, Pierre, Marielle, Marie, Cédric, Domitille, Flore merci pour toutes ces années de labeur de Chateauroux à Tours en passant par Orléans et Lyon, de l'oncologie médicale à la réanimation médicale en passant par l'anapath et l'hémato, un grand écart qu'on a traversé dans la bonne humeur. Des amitiés sont nées parfois, des jours heureux et d'autres plus lourds dans nos spécialités communes ou différentes, tout ce qui fait la richesse de notre formation, merci pour tout.

A mes collègues de master 2 Guillemette, Audrey, Edouard, Christelle, Marion, Elfi, Marie-Christine, Jérôme, Joan, Nicole, Laura merci d'avoir partagé cette année si différente mais si agréable.

A mes amis médecins et associés Marianne, Nanou, Simon, Laurence, Céline, Sylvain, Céline, Jean-Marc, Laurianne, Timmy, Cyrielle, Ravi, Colette, Armine, Juliette et Laetitia, merci pour votre accompagnement, soutien, compréhension, joie de vivre, soirées délirantes partagées et à venir.

A mes amis d'avant et de toujours Adeline, Hervé, Sébastien, Maria, Bertrand, Sabrina, Sabah, Alain merci pour votre soutien toutes ces années durant et de tous ces bon moments. Des kilomètres nous séparent aujourd'hui mais le chemin de l'amitié ne souffre aucune distance. Merci d'être là.

A mes amis tourangeaux Hervé et Sophie, aucun de nous n'est vraiment d'ici mais on l'est devenu un peu ensemble, 4 ans déjà et quelques digestifs hors de prix plus tard on en rit encore, merci pour tout.

A ma famille, à ma grand-mère Germaine, à mes oncles, tantes, cousins, cousines, à ma filleule Luna, à mon parrain Daniel et Yvelise ma tante, merci d'être présents, d'avoir suivis de près ou de loin ce parcours qui se finit un peu aujourd'hui et qui par ailleurs ne fait que commencer.

A mon papa, André, merci de m'avoir appris qu'on peut toujours voir les choses du bon côté, merci de ton soutien, de tes encouragements de tous les instants, de ton amour. Rien n'aurait été possible sans toi. Merci à Marie de te rendre heureux. Je t'aime

A ma maman, Sylvie, merci d'avoir toujours tout fait pour mon bonheur, merci de m'avoir poussé à donner le meilleur de moi, d'avoir toujours cru en moi, bien plus que moi-même. Merci de ton éducation et des valeurs que tu m'as transmises, je n'aurai jamais réussi sans ta présence à mes côtés et ne pourrai jamais me passer de ton appui. Je t'aime et souhaite que le bonheur frappe ta porte à présent.

A Allan,

Merci d'être à mes côtés tous les jours depuis 5 ans. Merci d'avoir oublié ton torchon chez moi et de l'avoir cherché à 4h du matin, merci de m'avoir demandé en mariage 4 ans plus tard avec la même innocence. Merci pour ton humour, ta gentillesse, ta sensibilité, ta confiance, ton amour. Merci de me comprendre, merci de me surprendre, merci de me rendre heureuse.

Je t'aime mon p'tit chou

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	2
TABLE DES MATIERES.....	6
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES TABLEAUX.....	9
LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
RESUME.....	11
ABSTRACT.....	12
I. INTRODUCTION.....	13
A. GENERALITES SUR LES SELS DE PLATINES.....	13
1. <i>Un peu d'histoire</i>	13
2. <i>Chimie des 4 principaux sels de platine</i>	13
3. <i>Mécanisme d'action</i>	15
4. <i>Efficacité et toxicité des sels de platine en pratique clinique</i>	15
B. LES SELS DE PLATINE EN CANCEROLOGIE : ANALYSES COMPARATIVES.....	21
1. <i>Cisplatine versus carboplatine</i>	21
2. <i>Cisplatine versus oxaliplatine</i>	22
3. <i>Carboplatine versus oxaliplatine</i>	23
4. <i>Conclusion sur l'efficacité des sels de platine en cancérologie</i>	23
C. LES SELS DE PLATINE EN ONCOHEMATOLOGIE.....	24
1. <i>Association cytarabine, dexaméthasone et cisplatine (DHAP)</i>	24
2. <i>Les autres sels de platine et les études comparatives</i>	28
D. BUT DE L'ETUDE.....	30
II. MATERIEL ET METHODES.....	32
A. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	32
B. SELECTION DES PATIENTS.....	32
C. TRAITEMENTS DE CHIMIOTHERAPIE REÇUS.....	34
D. RECUEIL DES EFFETS SECONDAIRES, TOXICITES ET MODIFICATIONS THERAPEUTIQUES.....	35
1. <i>Toxicité rénale</i>	35
2. <i>Toxicité neurologique</i>	36
3. <i>Toxicité hématologique</i>	37
4. <i>Toxicité digestive</i>	37
5. <i>Autres toxicités</i>	37
6. <i>Modifications thérapeutiques</i>	37
E. EVALUATION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT.....	38
F. ANALYSE STATISTIQUE ET ANALYSE DE SURVIE.....	39
III. RESULTATS.....	40
A. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS.....	40
B. TOXICITES.....	44
1. <i>Toxicité rénale (objectif principal)</i>	44
2. <i>Toxicité neurologique</i>	48
3. <i>Toxicité hématologique</i>	50
4. <i>Toxicité digestive</i>	52
5. <i>Autres toxicités</i>	53
C. REPONSE AU TRAITEMENT.....	55
D. PATIENTS ELIGIBLES A L'AUTOGREFFE.....	57
1. <i>Mobilisation et recueil de cellules souches périphériques</i>	57
2. <i>Les patients transplantés</i>	57
3. <i>Les patients éligibles à l'autogreffe non transplantés</i>	58

4.	<i>Les patients non éligibles à l'autogreffe</i>	58
E.	ANALYSE DE SURVIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES	59
1.	<i>Lymphome B diffus à grandes cellules</i>	59
2.	<i>Lymphome folliculaire</i>	63
3.	<i>Lymphome du manteau</i>	66
4.	<i>Transformation de lymphomes de bas grade</i>	69
5.	<i>Toutes histologies confondues</i>	72
F.	ADAPTATION DU SCHEMA THERAPEUTIQUE AU COURS DU TRAITEMENT	74
1.	<i>Changement de sel de platine</i>	74
2.	<i>Baisse de dose</i>	75
3.	<i>Arrêt de traitement</i>	75
4.	<i>Changement de sel de platine et baisse de dose concomitante</i>	75
5.	<i>Analyse de survie en fonction des modifications thérapeutiques</i>	75
IV.	DISCUSSION	80
A.	CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	80
B.	TOXICITE.....	81
1.	<i>Toxicité rénale</i>	81
2.	<i>Toxicité neurologique</i>	83
3.	<i>Toxicité hématologique</i>	83
4.	<i>Toxicité digestive</i>	84
5.	<i>Analyse globale des toxicités</i>	84
C.	REPOSE AU TRAITEMENT	85
D.	PATIENTS ELIGIBLES A L'AUTOGREFFE.....	88
E.	ANALYSE DE SURVIE.....	89
1.	<i>Lymphome B diffus à grandes cellules</i>	89
2.	<i>Lymphome folliculaire</i>	90
3.	<i>Lymphome du manteau</i>	90
4.	<i>Transformation de lymphome de bas grade</i>	91
5.	<i>Toutes histologies confondues</i>	91
F.	ADAPTATION DU SCHEMA THERAPEUTIQUE AU COURS DU TRAITEMENT	92
V.	CONCLUSION	94
VI.	BIBLIOGRAPHIE	95
VII.	ANNEXES	101
A.	ANNEXE I. ANALYSE DESCRIPTIVE DES INSUFFISANCES RENALES OBJECTIVES SOUS DHA-PLATINE	101
B.	ANNEXE II. ANALYSE DESCRIPTIVE DES INSUFFISANCES RENALES AU COURS DU TRAITEMENT CONSIDEREES COMME SIGNIFICATIVES PAR LE CLINICIEN	102
C.	ANNEXE III. FACTEURS PRONOSTIQUES SIGNIFICATIFS DE SURVENUE D'UNE INSUFFISANCE RENALE OBJECTIVE AU PLATINE EN ANALYSE UNIVARIEE.....	103
D.	ANNEXE IV. FACTEURS PRONOSTIQUES SIGNIFICATIFS DE SURVENUE D'UNE INSUFFISANCE RENALE AU PLATINE CONSIDEREE COMME SIGNIFICATIVE POUR LE CLINICIEN EN ANALYSE UNIVARIEE	103
E.	ANNEXE V. FACTEURS PREDICTIFS DE SURVENUE D'UNE NEUTROPENIE FEBRILE EN ANALYSE UNIVARIEE	104
F.	ANNEXE VI. FACTEURS PREDICTIFS DE SURVENUE D'UNE TRANSFUSION EN CGR EN ANALYSE UNIVARIEE	104
G.	ANNEXE VII. FACTEURS PREDICTIFS DE SURVENUE D'UNE TOXICITE DIGESTIVE SUPERIEURE OU EGALE A GRADE 3 CTCAE EN ANALYSE UNIVARIEE	105
H.	ANNEXE VIII. FACTEURS PREDICTIFS DE SURVENUE D'UNE AUTRE TOXICITE SUPERIEURE OU EGALE A GRADE 3 CTCAE EN ANALYSE UNIVARIEE	105
I.	ANNEXE IX. REPOSE AU DHA-PLATINE.....	106
J.	ANNEXE X. ANALYSE DE LA REPOSE AU TRAITEMENT EN FONCTION DE LA DOSE-INTENSITE DE PLATINE REÇUE	109
K.	ANNEXE XI. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS TRANSPLANTES	112
L.	ANNEXE XII. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ELIGIBLES A L'AUTOGREFFE NON TRANSPLANTES.....	114

M.	ANNEXE XIII. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS NON ELIGIBLES A L'AUTOGREFFE	115
N.	ANNEXE XIV. FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVIE GLOBALE DES LBDGC EN ANALYSE UNIVARIEE..	116
O.	ANNEXE XV. FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVIE SANS EVENEMENT DES LBDGC EN ANALYSE UNIVARIEE	116
P.	ANNEXE XVI. FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVIE SANS PROGRESSION DES LBDGC EN ANALYSE UNIVARIEE	117
Q.	ANNEXE XVII. FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVIE GLOBALE DES LYMPHOMES FOLLICULAIRES EN ANALYSE UNIVARIEE.....	117
R.	ANNEXE XVIII. FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVIE SANS EVENEMENT DES LYMPHOMES DU MANTEAU EN ANALYSE UNIVARIEE.....	117
S.	ANNEXE XIX. FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVIE GLOBALE DES TRANSFORMATIONS DE LYMPHOMES DE BAS GRADE DE MALIGNITE EN ANALYSE UNIVARIEE	118
T.	ANNEXE XX. FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVIE SANS EVENEMENT DES TRANSFORMATIONS DE LYMPHOMES DE BAS GRADE DE MALIGNITE EN ANALYSE UNIVARIEE.....	118
U.	ANNEXE XXI. FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVIE SANS PROGRESSION DES TRANSFORMATIONS DE LYMPHOMES DE BAS GRADE DE MALIGNITE EN ANALYSE UNIVARIEE.....	119
V.	ANNEXE XXII. ADAPTATIONS THERAPEUTIQUES AU COURS DU TRAITEMENT EN FONCTION DES TOXICITES IMPUTEES AUX SELS DE PLATINE.....	120
W.	ANNEXE XXIII. CRITERES RIFLE DE DEFINITION DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE	122
X.	ANNEXE XXIV. DEFINITION DE L'EFFET SECONDAIRE INSUFFISANCE RENALE DANS LA VERSION 3.0 DU COMMON TERMINOLOGY CRITERIA OF ADVERSE EVENTS (58)	123
Y.	ANNEXE XXV. DEFINITION DE L'EFFET SECONDAIRE INSUFFISANCE RENALE DANS LA VERSION 4.0 DU COMMON TERMINOLOGY CRITERIA OF ADVERSE EVENTS (65)	124

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1	STRUCTURE CHIMIQUE DES PRINCIPAUX SELS DE PLATINE UTILISES CHEZ L'HOMME	14
FIGURE 2	METABOLITE COMMUN DU CISPLATINE, CARBOPLATINE ET NEDAPLATINE : LE CIS-DIAMINO-DIAQUO-PLATINUM.....	14
FIGURE 3	METABOLITE ACTIF DE L'OXALIPLATINE : LE TRANS-DIAMINOCYCLOHEXANEDIAQUO-PLATINUM.....	14
FIGURE 4	MECANISME D'ACTION DU CISPLATINE	15
FIGURE 5	COURBE D'INCIDENCE DE SURVENUE D'UNE INSUFFISANCE RENALE OBJECTIVE SOUS SELS DE PLATINE	47
FIGURE 6	COURBE DE KAPLAN MEIER DE SURVIE SANS PROGRESSION SELON LA DOSE-INTENSITE DE SEL DE PLATINE REÇUE DANS LE LYMPHOME B DIFFUS A GRANDES CELLULES	56
FIGURE 7	COURBE DE KAPLAN MEIER DE SURVIE GLOBALE DES LYMPHOMES B DIFFUS A GRANDES CELLULES SELON LE SEL DE PLATINE REÇU EN PREMIERE INTENTION	61
FIGURE 8	COURBE DE KAPLAN MEIER DE SURVIE SANS EVENEMENT DES LYMPHOMES B DIFFUS A GRANDES CELLULES SELON LE SEL DE PLATINE REÇU EN PREMIERE INTENTION.....	62
FIGURE 9	COURBE DE KAPLAN MEIER DE SURVIE SANS PROGRESSION SELON LE SEL DE PLATINE UTILISE EN PREMIERE INTENTION DANS LE LYMPHOME B DIFFUS A GRANDES CELLULES.....	63
FIGURE 10	COURBE DE KAPLAN MEIER DE SURVIE SANS EVENEMENT DES LYMPHOMES FOLLICULAIRES SELON LE SEL DE PLATINE UTILISE EN PREMIERE INTENTION	65
FIGURE 11	COURBE DE KAPLAN MEIER DE SURVIE SANS PROGRESSION DES LYMPHOMES FOLLICULAIRES SELON LE SEL DE PLATINE UTILISE EN PREMIERE INTENTION	66
FIGURE 12	COURBE DE KAPLAN MEIER DE SURVIE SANS EVENEMENT DES LYMPHOMES DU MANTEAU SELON LE SEL DE PLATINE UTILISE EN PREMIERE INTENTION	68
FIGURE 13	COURBE DE KAPLAN MEIER DE SURVIE SANS PROGRESSION DES LYMPHOMES DU MANTEAU SELON LE SEL DE PLATINE UTILISE EN PREMIERE INTENTION	69
FIGURE 14	COURBE DE KAPLAN MEIER DE SURVIE SANS EVENEMENT DES TRANSFORMATIONS DE LYMPHOMES DE BAS GRADE DE MALIGNITE SELON LE SEL DE PLATINE UTILISE EN PREMIERE INTENTION	71
FIGURE 15	COURBE DE KAPLAN MEIER DE SURVIE GLOBALE DE LA COHORTE TOUTES HISTOLOGIES CONFONDUES SELON LE SEL DE PLATINE UTILISE EN PREMIERE INTENTION.....	73
FIGURE 16	COURBE DE KAPLAN MEIER DE SURVIE SANS EVENEMENT DE LA COHORTE TOUTES HISTOLOGIES CONFONDUES SELON LE SEL DE PLATINE UTILISE EN PREMIERE INTENTION	73

FIGURE 17 COURBE DE KAPLAN MEIER DE SURVIE SANS PROGRESSION DE LA COHORTE TOUTES HISTOLOGIES CONFONDUES SELON LE SEL DE PLATINE UTILISE EN PREMIERE INTENTION	74
FIGURE 18 COURBE DE KAPLAN MEIER DE SURVIE SANS EVENEMENT DE NOTRE COHORTE TOUTES HISTOLOGIES CONFONDUES SELON QU'ILS AIENT REÇU DU CISPLATINE A LA DOSE THEORIQUE RECOMMANDEE, DU CISPLATINE PUIS UN SWITCH DE SEL DE PLATINE OU UN AUTRE SCHEMA THERAPEUTIQUE (AUTRE SEL DE PLATINE, BAISSSE DE DOSE)	76
FIGURE 19 COURBE DE KAPLAN MEIER REPRESENTANT LA SURVIE SANS PROGRESSION SELON LES ADAPTATIONS THERAPEUTIQUES EFFECTUEES	76
FIGURE 20 COURBE DE KAPLAN MEIER DE SURVIE GLOBALE DES LYMPHOMES B DIFFUS A GRANDES CELLULES SELON LES ADAPTATIONS THERAPEUTIQUES EFFECTUEES.....	78
FIGURE 21 COURBE DE KAPLAN MEIER DE SURVIE SANS EVENEMENT DES LYMPHOMES B DIFFUS A GRANDES CELLULES SELON LES ADAPTATIONS THERAPEUTIQUES EFFECTUEES	78
FIGURE 22 COURBE DE KAPLAN MEIER DE SURVIE SANS PROGRESSION DANS LE LYMPHOME B DIFFUS A GRANDES CELLULES SELON LES ADAPTATIONS THERAPEUTIQUES EFFECTUEES	79

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 ETUDES RAPPORTANT L'EFFICACITE ET LA TOXICITE DU DHAP ASSOCIE OU NON AU RITUXIMAB DANS LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS EN RECHUTE OU REFRACTAIRES	26
TABLEAU 2 ETUDES RAPPORTANT L'EFFICACITE ET LA TOXICITE DU DHAP AVEC OU SANS RITUXIMAB DANS LE LYMPHOME DU MANTEAU	27
TABLEAU 3 ASSOCIATIONS A BASE DE SELS DE PLATINE UTILISES DANS LE TRAITEMENT DES LYMPHOMES NON HODGKINIENS EN RECHUTES OU REFRACTAIRES	30
TABLEAU 4 CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	42
TABLEAU 5 ANALYSE MULTIVARIEE : FACTEURS PRONOSTIQUES INDEPENDANTS ASSOCIES A LA SURVENUE D'UNE INSUFFISANCE RENALE CONSIDEREE COMME SIGNIFICATIVE PAR LE CLINICIEN	48
TABLEAU 6 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA TOXICITE NEUROLOGIQUE IMPUTEE AUX SELS DE PLATINE	49
TABLEAU 7 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA TOXICITE HEMATOLOGIQUE IMPUTEE AUX SELS DE PLATINE	51
TABLEAU 8 ANALYSE MULTIVARIEE : FACTEURS PRONOSTIQUES INDEPENDANTS ASSOCIES A LA SURVENUE D'UNE TOXICITE DIGESTIVE	53
TABLEAU 9 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA TOXICITE HEMATOLOGIQUE IMPUTEE AUX SELS DE PLATINE	54
TABLEAU 10 ANALYSE MULTIVARIEE : FACTEURS PRONOSTIQUES INDEPENDANTS ASSOCIES A LA SURVENUE D'UNE TOXICITE AUTRE QUE RENALE, HEMATOLOGIQUE, NEUROLOGIQUE OU DIGESTIVE.....	54
TABLEAU 11 ANALYSE DESCRIPTIVE DU RECUEIL DE CELLULES SOUCHES PERIPHERIQUES SOUS DHA-PLATINE ..	57
TABLEAU 12 CARACTERISTIQUES DES LYMPHOMES B DIFFUS A GRANDES CELLULES (N=51)	60
TABLEAU 13 ANALYSE MULTIVARIEE : FACTEURS PRONOSTIQUES INDEPENDANTS ASSOCIES A UNE SURVIE GLOBALE PLUS COURTE DANS LE LBDGC	61
TABLEAU 14 CARACTERISTIQUES DES LYMPHOMES FOLLICULAIRES (N=56).....	64
TABLEAU 15 CARACTERISTIQUES DES LYMPHOMES DU MANTEAU (N=42)	67
TABLEAU 16 CARACTERISTIQUES DES LYMPHOMES B DIFFUS A GRANDES CELLULES TRANSFORMES (N=38)	70
TABLEAU 17 ANALYSE MULTIVARIEE : FACTEURS PRONOSTIQUES INDEPENDANTS ASSOCIES A LA SURVENUE D'UN EVENEMENT DANS LES TRANSFORMATIONS DE LYMPHOMES DE BAS GRADES	71
TABLEAU 18 REPOSE AU DHA-PLATINE TOUTES HISTOLOGIES CONFONDUES.....	86
TABLEAU 19 REPOSE AU DHA-PLATINE DANS LE LYMPHOME FOLLICULAIRE.....	87
TABLEAU 20 REPOSE AU DHA-PLATINE DANS LES TRANSFORMATIONS DE LYMPHOMES DE BAS GRADE DE MALIGNITE.....	88

LISTE DES ABREVIATIONS

ARA2	Antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2
CGR	Concentré globulaire
CSP	Cellules souches périphériques
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
DI	Dose-intensité
EFS	Survie sans évènement
HR	Hazard Ratio
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC	Indice de masse corporelle
I.V.	Intraveineuse
J	Jour
LBDGC	Lymphome B diffus à grandes cellules
LF	Lymphome folliculaire
LLC	Leucémie Lymphoïde chronique
LPL	Lymphome lymphoplasmocytaire
LNH	Lymphome non hodgkinien
LZM	Lymphome de la zone marginale
MALT	Lymphome du MALT
NF	Neutropénie fébrile
Nb	Nombre
ORR	Taux de réponse globale
OS	Survie globale
RC	Réponse complète
RCu	Réponse complète non confirmée
RP	Réponse partielle

RESUME

Introduction. Le protocole DHAP (Dexamethasone, High dose cytarabine, cisplatine) est une polychimiothérapie utilisée en oncohématologie mais la toxicité rénale du cisplatine l'a parfois fait remplacer par l'oxaliplatine ou le carboplatine. Toutefois peu de données sont disponibles sur ce remplacement. Le but de notre étude était de comparer la toxicité et l'efficacité du cisplatine et des autres sels de platine en association avec la cytarabine.

Matériel et méthodes. Les informations cliniques ont été recueillies rétrospectivement dans les dossiers médicaux des patients traités au CHU de Lyon et de Tours ayant reçu une chimiothérapie de type DHA-platine entre 2007 et 2012.

Résultats. Deux-cent trente-deux patients étaient analysables : 146 DHAP, 86 DHAOx+DHAC (cisplatine remplacé par l'oxaliplatine ou le carboplatine), qui ont reçu 630 cycles de DHA-platine. Le cisplatine était associé à la survenue d'une atteinte rénale (17%), hématologique (46%) et digestive (20%) mais l'oxaliplatine était plus neurotoxique (14%). Les taux de réponse étaient similaires, mais il existait un avantage du cisplatine sur les autres sels de platine en survie globale, survie sans événement et sans rechute sur la cohorte entière ainsi qu'en survie globale dans le sous-groupe des lymphomes B diffus à grandes cellules. Le changement de sel de platine au cours du traitement ne conférait pas de pronostic péjoratif contrairement à l'utilisation d'un autre sel de platine en première intention.

Conclusion. Le cisplatine est plus toxique mais semble plus efficace que les autres sels de platine. Une étude prospective randomisée est souhaitable pour valider ces résultats.

Mots-clés : DHAP - cisplatine - oxaliplatine - carboplatine - lymphome - toxicité - efficacité

ABSTRACT

Background: The DHAP regimen (Dexamethasone, High dose cytarabine, cisplatin) is a combination commonly used in hematology but its renal toxicity leads some physicians to substitute it with another platinating agent (oxaliplatin or carboplatin). Few data are available about this substitution. The aim of our study was to compare the toxicity and efficacy of cisplatin to the other platinating agents in association with cytarabine.

Patients and methods: Clinical information was retrospectively retrieved from medical records from patients treated in the teaching hospitals of Lyon or Tours who received a DHAP-like chemotherapy between 2007 and 2012.

Results: Two hundred and thirty two patients were available for analysis: 146 DHAP, 86 DHAOx+DHAC (cisplatin substituted with oxaliplatin or carboplatin). They received 630 cycles of DHA-platin. Cisplatin was associated with renal failure (17%), hematological toxicity (46%) and gastro-intestinal toxicity (20%) but oxaliplatin was associated with more frequent neurotoxicity (14%). The response rate was similar but cisplatin was superior to the others platinating agents in terms of overall survival (OS), event-free survival and progression-free survival in the entire cohort and especially in OS of diffuse large B cell lymphoma. The switch of platinating agent during treatment did not confer any bad prognosis whereas the primary use of another platinating agent instead of cisplatin did.

Conclusion: Cisplatin is more toxic but seems to be more effective than the others platinating agents. A randomized prospective study is needed to validate these results.

Key words: DHAP - cisplatin - oxaliplatin - carboplatin - lymphoma - toxicity - efficacy

I. INTRODUCTION

A. GENERALITES SUR LES SELS DE PLATINES

1. Un peu d'histoire

Le premier sel de platine à avoir été découvert est le cisplatine ou le *cis*-dichloro-diamine-platinumII : sa première synthèse date de 1844 et son premier nom était le chlorure de Peyrone. Son action cytotoxique a été découverte accidentellement par Rosenberg qui a observé une inhibition de la division cellulaire sur *Escherichia coli* au contact d'une électrode de platine, lui suggérant alors une action anti tumorale des composés à base de platine. Rosenberg et son équipe ont démontré que le composé en cause était le cisplatine et qu'il avait une activité anticancéreuse chez l'animal (1). Son efficacité dans les cancers humains n'a été démontrée que dans les années 1970 mais environ 3000 dérivés du platine ont été développés et testés comme anti tumoraux depuis la découverte de Rosenberg et son équipe : seulement 30 sont parvenus à l'étape d'étude clinique et plus de la moitié n'ont pas été retenus. Actuellement 4 sels de platine sont couramment utilisés : le cisplatine (1^{ère} génération) et le carboplatine (2^{ème} génération) tous deux employés dans tous les pays du monde, l'oxaliplatine (3^{ème} génération) n'est utilisé que dans certains pays dont la France et le nedaplatine (4^{ème} génération) qui n'est employé qu'au Japon. Ils appartiennent tous à la famille de chimiothérapie des alkylants, qui forment un complexe avec les bases puriques de l'ADN modifiant ainsi la conformation de la double hélice d'ADN.

2. Chimie des 4 principaux sels de platine

Nous concentrerons notre propos sur les 4 sels de platine dont nous avons parlé précédemment. La structure chimique des 4 sels de platine est différente (figure 1) : on peut rapprocher le cisplatine, le carboplatine et le nedaplatine qui ont 2 groupements amines en position *cis*. Ils aboutissent tous à un métabolite actif commun après double aquation : le *cis*-diamino-diaquo-platinum (figure 2).

Figure 1 Structure chimique des principaux sels de platine utilisés chez l'homme

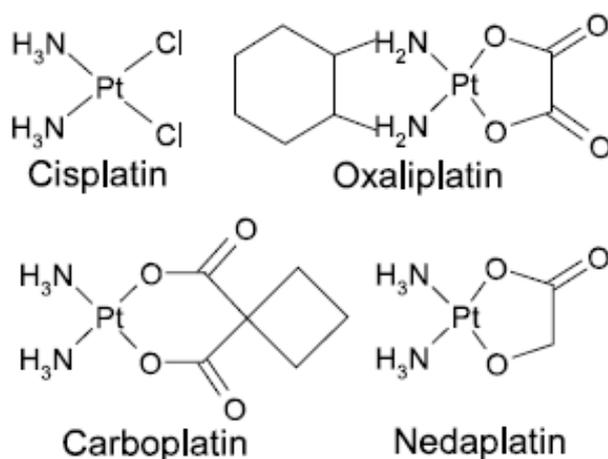
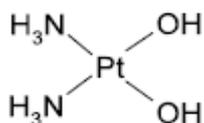
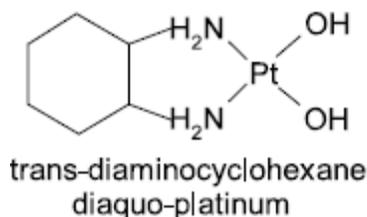


Figure 2 Métabolite commun du cisplatine, carboplatine et nédaplatine : le cis-diamino-diaquo-platinum.



Pour l'oxaliplatine la structure est plus complexe, son développement a été motivé par la recherche de l'absence de réaction croisée avec le cisplatine et une meilleure activité anti tumorale en remplaçant initialement les groupements amines par un groupement diaminocyclohexane. Mais son manque de solubilité dans l'eau a nécessité le remplacement des deux ions chlore par un groupement oxalate (2). Son métabolite actif est le trans-diaminocyclohexanediaquo-platinum (figure 3).

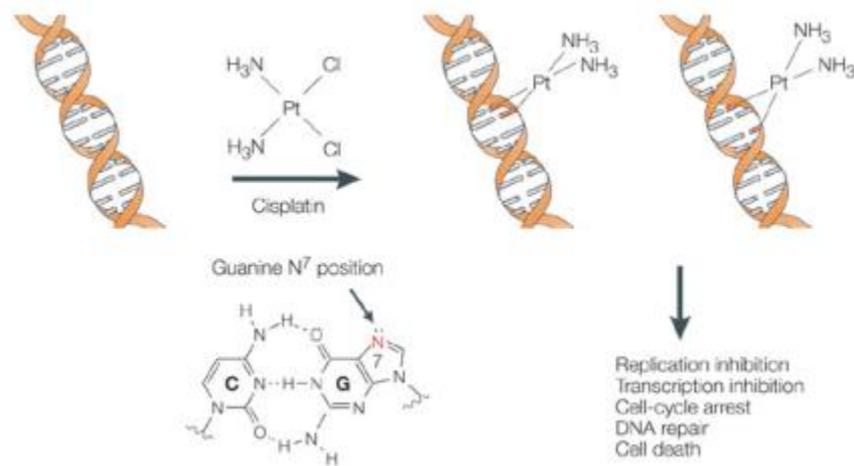
Figure 3 Métabolite actif de l'oxaliplatine : le trans-diaminocyclohexanediaquo-platinum.



Ainsi ces quatre sels de platine peuvent être considérés comme des pro-drogues dont la transformation en principe actif passe par une hydrolyse. Cette hydrolyse a des cinétiques différentes en fonction du sel de platine considéré : elle est très rapide pour le cisplatine et très lente pour le carboplatine et le nédaplatine. Les métabolites actifs diaquo-platinum réagissent avec les groupements amines des

protéines, des ARN et ADN. Ils réagissent préférentiellement avec l'azote n°7 des bases guanine et adénine conduisant à l'élaboration de liaisons covalentes inter ou intra-brins de l'ADN (figure 4).

Figure 4 Mécanisme d'action du cisplatine. Formation de liaison covalente entre un ion azote en position N⁷ d'une guanine et le métabolite actif du cisplatine permettant la formation de ponts intra- ou inter-brin de l'ADN. Dong Wang & Stephen J. Lippard; Nature Reviews Drug Discovery 2005 (3)



3. Mécanisme d'action

L'activité anti tumorale des sels de platine est liée à l'inhibition de synthèse d'ADN et à l'impossibilité de la cellule à réparer les brins d'ADN dont la structure tridimensionnelle a été modifiée par les adduits de platine. Selon certains auteurs le mécanisme d'action des sels de platine serait plus complexe : Saris et al. ont rapporté que pour une dose équitoxique de cisplatine et d'oxaliplatine *in vitro*, le niveau de platination de l'ADN était 10 fois supérieur pour le cisplatine que pour l'oxaliplatine (4). Cependant dans de nombreuses lignées cellulaires le potentiel cytotoxique de l'oxaliplatine est plus fort même si le nombre d'adduits de platine est inférieur (5). La différence d'action entre ces 2 sels de platine est probablement liée à la forte hydrophobicité du diaminocyclohexane qui compte tenu de sa taille modifie la structure de la double hélice d'ADN de façon plus importante qu'avec les adduits de platine, empêchant ainsi de manière plus importante la polymérisation et la réparation des brins d'ADN (6).

4. Efficacité et toxicité des sels de platine en pratique clinique

Le cisplatine a été le premier sel de platine utilisé chez l'homme en 1971. Son efficacité a motivé les recherches vers d'autres dérivés du platine plus efficaces, avec une toxicité moindre et sans résistance

croisée. On a vu ainsi émerger le carboplatine, utilisé pour la première fois chez l'homme en 1980, puis l'oxaliplatine en 1986 et enfin le nédaplatine en 1987-1988.

a) Cisplatine

L'efficacité du cisplatine a été démontrée en premier dans le cancer du testicule et de l'ovaire chez l'homme en termes de taux de réponse objectif et de survie globale. Sa toxicité rénale l'a longtemps écarté des études cliniques jusqu'à la découverte que l'hyperhydratation au sérum salé isotonique permettait de contourner au moins partiellement cet effet secondaire. Son profil de toxicité singulier l'a rendu très attractif pour l'associer à d'autres chimiothérapies devenant ainsi la molécule majeure de l'arsenal thérapeutique de nombreuses tumeurs solides. Ainsi le cisplatine a montré un avantage en survie globale dans le cancer non à petites cellules pulmonaires et est devenu la pierre angulaire du traitement des cancers du testicule, col de l'utérus, ORL, œsophage, cancer pulmonaire à petites cellules, et dans nombreuses tumeurs pédiatriques (7).

(1) Toxicité rénale

La néphrotoxicité du cisplatine n'est plus à démontrer. Toutefois, en connaître l'incidence réelle est assez difficile : on a décrit 20 à 41% des patients sous cisplatine qui pouvaient présenter une toxicité rénale induite par le cisplatine mais la gravité de ces atteintes est inconnue (8). L'insuffisance rénale au cisplatine est dose-dépendante et observée principalement pour des doses supérieures à 50 mg/m². Son incidence augmente avec le nombre de cures réalisées. Les facteurs de risque de développer une insuffisance rénale au cisplatine sont la déshydratation, les injections de produits de contraste iodés et tous les médicaments néphrotoxiques associés, le mode d'administration en perfusion continue est mieux toléré qu'en bolus (facteurs de risque des patients recevant leur chimiothérapie en ambulatoire) et un traitement antérieur par cisplatine. Salem en 1984 rapporte une étude de phase II réalisée sur 96 patients ayant reçu 280 cycles de chimiothérapie par cisplatine en perfusion continue à la dose de 20 mg/m²/j sur 5 jours consécutifs soit seul soit en association, ne présentant alors que 5% de toxicité rénale ce qui est bien inférieur à ce qu'on rapporte dans les autres études (9). Par contre on n'a trouvé aucune étude randomisée comparant l'administration continue sur plusieurs jours à l'administration sur quelques heures. La plupart du temps cette insuffisance rénale est transitoire et réversible, et se présente

comme une insuffisance rénale à diurèse conservée de profil tubulo-interstitielle. La dysfonction tubulaire se traduit par une hypomagnésémie sévère qu'il faut systématiquement rechercher et compenser (10). Parfois l'insuffisance rénale est plus tardive et irréversible et la corrélation avec le cisplatine est plus difficile à mettre en évidence. Toutefois, on retrouve très souvent dans l'histoire de ces patients des épisodes d'insuffisance rénale aiguë spontanément réversibles sous cisplatine (11). Le mécanisme de cytotoxicité rénale du cisplatine n'est à ce jour pas encore complètement élucidé mais l'ensemble des théories convergent vers le rôle prépondérant du stress oxydatif au sein des cellules épithéliales tubulaires rénales passant par une dysfonction mitochondriale (12). Ainsi de nombreuses stratégies de néphroprotection ont été développées et testées incluant l'usage d'antioxydants sans avoir démontré de supériorité par rapport à l'hyperhydratation au sérum salé isotonique car pour beaucoup de molécules une diminution de la toxicité pourrait être associée à une diminution d'efficacité (13).

(2) Toxicité neurologique périphérique

Elle concerne 30 à 86% des adultes et environ 10% des enfants. Le ganglion de la racine dorsale de la moelle épinière est la première cible des dommages induits par le cisplatine expliquant la neuropathie sensitive primitive observée chez les patients (8). Des molécules comme la vitamine E et l'amifostine, l'acétylcystéine, le calcium et le magnésium ont été testées dans la prévention des neuropathies induites par le cisplatine mais n'ont à ce jour pas prouvé leur efficacité (14).

(3) Toxicité auditive

La toxicité auditive concerne 23 à 54% des adultes et plus de 50% des enfants recevant du cisplatine (8). La toxicité se porte sur les cellules ciliées externes de l'oreille interne conduisant à un déficit fonctionnel de ces cellules et à une perte d'audition plus ou moins sévère et plus ou moins handicapante selon l'âge auquel survient cette perte d'audition : elle est d'autant plus sévère qu'elle touche les jeunes enfants et le handicap fonctionnel aura bien sûr plus de répercussion s'il touche les enfants à un âge pré-lingual. Son mécanisme semble proche de celui atteignant les cellules tubulaires rénales, passant par la production de ROS (*Reactive Oxygen Species*) et conduisant à la mort cellulaire par apoptose via le relargage de cytochrome c et l'activation des caspases 9 et 3. De nombreuses molécules notamment anti-oxydantes sont à l'étude (études principalement précliniques avec beaucoup d'attentes concernant

la N-acétyl-cystéine ou le sodium thiosulfate) mais la seule étude clinique publiée de phase III l'a été avec l'amifostine et ne rapporte pas de protection de l'amifostine par rapport à l'ototoxicité chez les enfants recevant du cisplatine. Deux études de phase III sont actuellement en cours sur le potentiel otoprotecteur du sodium thiosulfate chez les enfants recevant du cisplatine (15).

(4) Toxicité digestive

Le cisplatine est classé dans les agents à très fort risque émétisant c'est-à-dire qu'en l'absence de traitement antiémétique bien conduit plus de 90% des patients présentent des nausées et vomissements sous cisplatine. Ses caractéristiques sont une cinétique d'apparition rapide, dans les 3 à 8 premières heures suivant son administration et qui en général cèdent au bout de 24 à 48h s'ils sont correctement pris en charge. Le facteur de risque majeur de vomissements retardés est la mauvaise prise en charge des vomissements aigus ainsi les nausées et vomissements peuvent se prolonger jusqu'à 7 jours post-administration du cisplatine. Un traitement antiémétique maximal est ici recommandé par aprépitant, dexaméthasone et inhibiteur des récepteurs 5-HT₃ (sétrons)(16).

b) Carboplatine

Le carboplatine a été développé par le laboratoire Bristol-Myers-Squibb en collaboration avec de nombreux oncologues et instituts académiques. Son principal intérêt est d'avoir beaucoup moins de toxicité non hématologique que le cisplatine. Malheureusement, il présente des résistances croisées avec lui. Les principaux effets secondaires décrits sont la myélotoxicité, particulièrement sur la lignée plaquettaire. Afin de faire concorder au mieux efficacité de la drogue et limiter la toxicité induite, des méthodes d'adaptation de la dose de carboplatine ont été développées prenant en compte la clairance de la créatinine, la concentration plasmatique souhaitée du carboplatine (aire sous la courbe ou AUC *Area Under the Curve*), le sexe, la taille, le poids et l'âge permettant de déterminer la clairance du carboplatine, spécificité de cette drogue. Ces paramètres sont pris en compte dans la formule de Chatelut (17)(18). L'autre intérêt du carboplatine, tout comme le cisplatine par rapport aux 2 autres sels de platine, est leur radio sensibilisation et donc leur intérêt dans les tumeurs de la sphère ORL, du poumon, de l'œsophage, du col de l'utérus, de la vessie, du rectum et certains lymphomes réfractaires (7)(19).

(1) Myélosuppression

L'effet secondaire le plus fréquent et dose-limitant du carboplatine est la toxicité médullaire et particulièrement la toxicité sur la lignée plaquettaire chez 20 à 40% des patients et sur la lignée granuleuse avec des neutropénies sévères touchant moins de 20% des patients aux doses conventionnelles, toutefois aux doses élevées la neutropénie peut atteindre 90% des patients nécessitant une prévention par facteurs de croissance granulocytaire de manière systématique (8).

(2) Toxicité digestive

Le carboplatine fait partie des chimiothérapies moyennement émétisantes (niveau 3), 31 à 90% des patients présentent des nausées et vomissements sous carboplatine sans traitement antiémétique bien conduit. Il est recommandé d'y associer un traitement par inhibiteur des récepteurs 5-HT3 et de la dexaméthasone (16).

(3) Toxicité rénale

Même si la fréquence des toxicités rénales n'est pas aussi importante qu'avec le cisplatine, on retrouve dans la littérature des insuffisances rénales aiguës au carboplatine surtout à fortes doses (supérieures à 1500 ou 2000 mg/m²) avec une incidence pouvant atteindre 29% des patients et 8% de patients hémodialysés (20).

(4) Toxicité neurologique

Le carboplatine est peu neurotoxique aux doses conventionnelles avec une incidence de 6% de neuropathies périphériques toutefois aux fortes doses on a retrouvé jusqu'à 25% de neuropathies périphériques. Il a également été décrit de rares cas d'ataxies sensitives post-traitement par de fortes doses de carboplatine, chez des patients antérieurement traités par cisplatine et ayant présenté une légère neuropathie sous cisplatine (8).

(5) Toxicité auditive

De fortes concentrations plasmatiques de carboplatine sont associées à une toxicité auditive mais ce phénomène reste relativement rare pour ne toucher qu'environ 1% des patients sous carboplatine (8).

c) Oxaliplatine

Cette drogue a été synthétisée au Japon par Kidani et développée en France par l'actuel laboratoire Sanofi-Aventis. Elle a été sélectionnée pour développement car elle a montré dans les études précliniques *in vitro* une plus grande efficacité que le cisplatine, une moindre toxicité mais surtout l'absence de résistance croisée avec le cisplatine (6). Le principal effet secondaire dose-limitant est la neuropathie sensitive (21). L'oxaliplatine a démontré son efficacité et sa supériorité dans le cancer colorectal en association avec la leucovorine et le 5-fluoro-uracil dans le protocole FOLFOX6 (22) mais également dans les cancers ovariens, du sein, du poumon non à petites cellules, de la sphère ORL, dans le glioblastome et le mélanome (7).

(1) Toxicité neurologique

La neuropathie induite par l'oxaliplatine va d'une neuropathie sensitive aigüe immédiatement après le traitement reçu à la neuropathie chronique, dose-limitante qui apparaît la plupart du temps en quelques semaines sous traitement. La neuropathie aigüe se traduit par des paresthésies et dysesthésies douloureuses des extrémités majorées par le contact avec le froid et qui atteignent jusqu'à 95% des patients traités. Son origine semble provenir d'un blocage d'un canal sodique voltage dépendant par les ions oxalates, métabolites de l'oxaliplatine. La prévention de cette neuropathie aigüe passe par l'administration pré- et post-oxaliplatine de chélateurs de l'oxalate : le gluconate de calcium et le sulfate de magnésium en perfusion lente intraveineuse autrement appelé protocole Gamelin (23)(24). La toxicité cumulative de l'oxaliplatine touche 15% des patients et se manifeste par des paresthésies et dysesthésies permanentes non liées au froid, une perte de sensibilité et une ataxie sensitive. Les études sur l'efficacité de thérapeutiques préventives par des molécules comme l'amifostine, le glutathion ou la carbamazépine de cette neurotoxicité cumulative sont peu nombreuses et ne montrent pas d'efficacité significative (25).

(2) Toxicité digestive

L'oxaliplatine comme le carboplatine a un potentiel émétisant moyen, les recommandations sont donc les mêmes que citées précédemment (16).

d) Le nédaplatine

Développé par Shionogi Pharmaceutical, un laboratoire pharmaceutique japonais, il a été sélectionné pour développement car il montrait dans les études précliniques une meilleure efficacité que le cisplatine mais malheureusement il présente une résistance croisée avec celui-ci. Une étude comparative initiale publiée en japonais dans le cancer pulmonaire non à petites cellules montrait la non infériorité du nédaplatine comparativement au cisplatine mais avec des effets secondaires moindres (26). Un article chinois plus récent concluait également à la non infériorité du nédaplatine par rapport au cisplatine dans le carcinome naso-pharyngé de stade avancé (27). Les principaux effets secondaires rapportés sont la myélotoxicité et les œsophagites.

B. LES SELS DE PLATINE EN CANCEROLOGIE : ANALYSES COMPARATIVES

Le nédaplatine n'étant utilisé qu'au Japon dans des indications restreintes nous n'en reparlerons plus dans la suite de notre propos.

1. Cisplatine versus carboplatine

J. Lokisch and N. Anderson ont écrit une revue de la littérature de 5 cancers solides dans lesquels le cisplatine et le carboplatine ont été comparés en première ligne thérapeutique. Dans 3 types de cancers sur 5, le cisplatine s'est montré supérieur : dans les tumeurs germinales le cisplatine associé à l'étoposide plus ou moins à la bléomycine est supérieur en terme de survie sans rechute dans les 2 études présentées, une étude comparant le cisplatine et le carboplatine dans une association de chimiothérapies de type méthotrexate, vinblastine, épirubicine et platine dans les cancers de vessie a montré un meilleur taux de réponse globale avec le cisplatine, enfin 2 études prospectives dans les cancers ORL rapportent la supériorité du cisplatine l'un en taux de réponse seul, l'autre en taux de réponse, en survie globale et en survie sans maladie. Dans les études sur le cancer de l'ovaire et le cancer pulmonaire non à petites cellules les auteurs rapportent la non-infériorité et la meilleure tolérance globale du carboplatine (28). Une méta-analyse datant de 1991 de 11 études cliniques dans le cancer ovarien n'a pas montré de supériorité d'un de 2 sels de platine (29). Ces études étant relativement anciennes, l'administration du

carboplatine n'était alors pas encore standardisée avec l'utilisation de la formule de Chatelut ainsi les doses s'escaladaient entre 3/1 à 5/1 de carboplatine/cisplatine. Dans les études plus récentes citées par la suite la dose de carboplatine a été calculée à l'aide de la formule de Chatelut pour une AUC de 4 ou 5 selon les études. Dans le cancer pulmonaire à petites cellules, le traitement standard du sujet âgé semble être le cisplatine fractionné associé à l'étoposide, mais une étude randomisée de phase III chez le sujet âgé et/ou fragile a montré une non infériorité du carboplatine dans cette indication (30). Une étude rétrospective portant sur 1014 patients porteurs d'un cancer pulmonaire non à petites cellules de stade IIIB ou IV a montré une supériorité statistiquement significative en faveur du cisplatine avec un avantage en survie (324 jours contre 286 jours dans le groupe carboplatine ; $p=0,003$) (31). Enfin une étude randomisée dans le cancer pulmonaire non à petites cellules de stade IIIB et IV en première ligne chez 176 sujets jeunes a comparé gemcitabine/cisplatine à gemcitabine/carboplatine retrouvant un avantage en termes de réponse et de délai sans rechute en faveur du cisplatine mais pas en survie globale aboutissant à la conclusion que l'association gemcitabine/carboplatine est une option thérapeutique envisageable particulièrement chez les patients chez qui l'administration du cisplatine semble contre-indiquée ou délicate (32).

2. Cisplatine versus oxaliplatine

L'oxaliplatine a trouvé sa meilleure indication dans les cancers colorectaux car l'oxaliplatine est le seul sel de platine ayant montré une efficacité dans ce type de cancer car il existe une résistance primaire des cellules cancéreuses colorectales au cisplatine et au carboplatine (5). Son effet synergique avec la leucovorine et le 5-fluoro-uracil a été démontré d'abord en seconde puis en première ligne des cancers colorectaux (22)(33).

Une étude de phase II/III publiée en 2001 dans le cancer ovarien localement avancé ou métastatique a montré chez 177 patientes que l'utilisation de l'oxaliplatine associé au cyclophosphamide est aussi efficace et moins toxique que l'association cisplatine/cyclophosphamide : en effet ni le taux de réponse, ni la survie sans progression ni la survie globale n'ont montré de différence statistiquement significative entre les 2 bras par contre en terme de toxicité on retrouve une différence statistiquement significative en faveur de l'oxaliplatine pour la toxicité hématologique, digestive, rénale et même neurologique (34).

Une étude de phase II randomisée publiée récemment dans le cancer pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastatique n'était pas en faveur d'une supériorité du cisplatine sur l'oxaliplatine : étude effectuée sur 88 patients, le taux de réponse a été retrouvé meilleur dans le groupe cisplatine sans montrer de différence significative dans cette indication toutefois la tendance était plutôt en faveur du cisplatine (taux de réponse 47% vs 26%, $p=0,118$), pas de différence significative retrouvée en termes de délai jusqu'à la rechute ni de survie globale (35). Aucune étude de phase III ne sera par la suite conduite avec l'oxaliplatine devant l'apparente supériorité du cisplatine.

3. Carboplatine versus oxaliplatine

Une étude de phase II randomisée publiée en 2006 dans le cancer pulmonaire non à petites cellules de stade IIIB/IV a été réalisée chez 147 patients ne pouvant pas recevoir de cisplatine : le carboplatine et l'oxaliplatine semblent ici équivalents en association avec la gemcitabine (le carboplatine semble supérieur en termes de délai jusqu'à la rechute, survie globale à 1 et 2 ans mais selon les auteurs l'étude manque de puissance pour montrer une différence significative avec une toxicité hématologique moindre de l'oxaliplatine (36). Une étude similaire mais cette fois en association avec le pemetrexed (Alimta®) rapporte approximativement les mêmes résultats une année avant, toujours dans le cancer pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastatique (37). Ces deux études sont les seules retrouvées où l'oxaliplatine et le carboplatine ont été comparés dans les mêmes associations.

4. Conclusion sur l'efficacité des sels de platine en cancérologie

Il n'y a pas de réponse formelle à proposer mais les données de la littérature laissent penser que le cisplatine tend à être supérieur au carboplatine dans la plupart des indications hormis dans les tumeurs colorectales où il existe une résistance primaire des cellules cancéreuses au cisplatine. Il ne peut donc pas être recommandé, en l'absence d'études prospectives randomisées, de remplacer le cisplatine par le carboplatine ou l'oxaliplatine de manière empirique et systématique. Cependant, la présence de comorbidités du patient peut amener le clinicien à proposer cette approche. En effet, la seule méta-analyse récente dans le cancer pulmonaire non à petites cellules avancé n'a pas montré de supériorité du cisplatine par rapport au carboplatine en association au paclitaxel ou à la gemcitabine (38).

C. LES SELS DE PLATINE EN ONCOHEMATOLOGIE

1. Association cytarabine, dexaméthasone et cisplatine (DHAP)

a) *Lymphomes non hodgkiniens autres que du manteau*

L'étude princeps ayant introduit l'association de chimiothérapie DHAP (Dexaméthasone, High-dose cytarabine, cisplatine) en traitement de rechute des lymphomes non hodgkiniens a été publiée en 1988 par Velasquez et son équipe du M.D Anderson. Il s'agissait là uniquement d'une étude de phase II incluant 90 patients mais qui montrait déjà un taux de réponse intéressant (tableau 1). Des lymphomes de grade intermédiaire constituaient la majorité de la cohorte (72/90) dont 43 lymphomes B diffus à grandes cellules. Ces taux de réponse ont permis à cette association de devenir une référence dans le traitement des LNH en rechute bien loin devant les autres associations alors référencées (MIME, IMVP-16) (39). Puis l'étude pilote PARMA a exploré l'emploi de cette association en rattrapage avant la radiothérapie et l'autogreffe dans les LNH de grade intermédiaire ou de haut grade ayant rechutés après l'obtention d'une rémission complète sous anthracyclines (40). Mais c'est l'étude de Philip et al. qui a validé la pratique du rattrapage suivi d'intensification thérapeutique par autogreffe dans la rechute de lymphome non hodgkinien. Cette étude incluant 215 patients a randomisé 2 cycles de DHAP suivis d'une autogreffe contre 6 cycles de chimiothérapie par DHAP administrés toutes les trois à quatre semaines. Il existe un avantage de l'autogreffe par rapport à la chimiothérapie seule sur le taux de réponse (cf. tableau I) mais également sur la diminution du nombre de rechutes puisque 45 patients sur 54 au total dans le groupe chimiothérapie ont rechuté contre 26 sur 49 patients dans le groupe autogreffe, ces résultats étant statistiquement significatifs. L'analyse de toxicité a principalement porté sur la morbidité liée à l'autogreffe ainsi seule l'incidence de la toxicité rénale a été remarquable dans le groupe chimiothérapie (41). L'adjonction du Rituximab a permis d'accroître encore le taux de réponse sans majorer la toxicité. Pour preuve l'étude CORAL, étude de phase III randomisée dans le LBDGC en rechute ou réfractaire, a évalué le protocole R-ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide) versus R-DHAP sans montrer de différence significative en termes de taux de réponse, de survie sans événement ou de survie globale (42). Il faut noter que les taux de réponse de cette étude étaient ajustés à la mobilisation ainsi les taux de réponse à la chimiothérapie étaient probablement minorés puisqu'on

rapporte 8% d'échec de collecte de CSP sous R-DHAP. Il est également intéressant de noter qu'a priori les investigateurs de l'étude avaient estimé que les échecs de mobilisation seraient supérieurs dans le bras R-DHAP vs. R-ICE (20% contre 10%) et que l'analyse a finalement rapporté l'inverse (8% d'échecs de mobilisation dans le bras R-DHAP vs. 10% dans le bras R-ICE). Les effets secondaires sont retrouvés significativement supérieurs dans le bras R-DHAP. Chaque bras de traitement comportait un sel de platine différent toutefois les autres drogues composant les associations étant très différentes tant dans leur mécanisme d'action que dans leur profil de toxicité que la comparaison directe de la toxicité des sels de platine est difficile. Enfin une étude turque publiée en 2008 rapporte une analyse intéressante sur l'application d'un protocole de chimiothérapie de type DHAP modifié avec le cisplatine répartis sur 3 jours à la dose de 35mg/m² afin de l'utiliser en ambulatoire. Cinquante et un patients présentant une maladie de Hodgkin (26 patients) et 25 lymphomes B diffus à grandes cellules ont été inclus. Les taux de réponse paraissent très importants chez ces patients en moyenne en 7^{ème} ligne thérapeutique avec des toxicités rénales et neurologiques semblant inférieures aux autres études (43).

Tableau 1 Etudes rapportant l'efficacité et la toxicité du DHAP associé ou non au Rituximab dans les lymphomes non hodgkiniens en rechute ou réfractaires

Traitement reçu	Réf.	n	Taux de réponse	Toxicités	autres
DHAP	(39)	90	ORR = 55% RC = 31%	Neutropénies sévères : 53% thrombopénies sévères : 39% 20% d'atteintes rénales 5 cas de syndromes de lyse, fatals dans 3 cas 20% de toxicités gastro-intestinales sévères, 4 cas de polyneuropathies chroniques, 4 cas d'acouphènes et 3 pertes d'audition sévère	
DHAP	(40)	55	ORR = 58.5% RC = 15%	neutropénies sévères : 44% thrombopénies inférieures à 50 000/mm ³ : 34% 14% d'insuffisances rénales, 14% de toxicités gastro-intestinales sévères	
DHAP	(41)	215	Après 2 DHAP : RC = 25% RP = 34% Après 6 DHAP : ORR = 44% (84% dans le groupe autogreffe)	14 cas d'insuffisances rénales dont 1 de grade 3	
R-DHAP	(42)	194	ORR ajusté à la mobilisation = 62.8% RC+RCu = 40%	Toxicités rénales gr. 3-4 : 6% Nécessités transfusionnelles : 57% Neutropénies fébriles : 16%	Recueil CSP médian : 4,9.10 ⁶ CD34+/kg
DHAP modifié	(43)	51	ORR = 92% pour LBDGC ORR = 85% pour MH	Neutropénies gr. 3-4 : 52.9% Neutropénies fébriles : 21,5% Thrombopénies gr. 3-4 : 41% Anémies gr. 3-4 : 27,4% Toxicités neurologiques gr. 1-2 : 13,7% Toxicités rénales transitoires gr. 1-2 : 7,8% Pas de toxicité rénale et neurologique grade 3-4	Cisplatine 35mg/m ² J1-J2-J3 sur 2h avec pré et post-hydratation par 1L sérum salé isotonique

n : nombre de patients ; Réf. : références bibliographiques ; ORR : taux de réponse global ; RC : réponse complète ; CSP : cellules souches périphériques, LBDGC : lymphomes B diffus à grandes cellules ; MH : maladie de Hodgkin ; gr. : grade

b) Lymphome du manteau

La cytarabine s'est imposée ces dernières années comme la drogue majeure du traitement du lymphome du manteau. On rapporte dans le tableau 2 les résultats de 3 études préliminaires à l'utilisation du DHAP dans cette indication en première ou seconde ligne thérapeutique. En 2002 Lefrère et al. décrivent 28 patients non répondeurs ou en rechute après CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) traités par DHAP avec un excellent taux de réponse, ces patients étant ensuite autogreffés.

On a peu d'informations sur les toxicités induites par le DHAP (44). De Guibert publie en 2006 une cohorte de 24 malades traités en première ligne par DHAP associé au rituximab avec des taux de réponse sensiblement similaires, on rapporte cette fois 4 cas d'insuffisances rénales (45). Il a été récemment publiée dans *Blood* une étude de phase II incluant 60 patients qui ont reçu 3 cycles de R-CHOP suivis de 3 cures de R-DHAP en première ligne consolidé ensuite par une autogreffe, les taux de réponse présentés ici sont post R-DHAP et avant autogreffe. Cinq patients ont présenté une toxicité rénale dont 3 de grade 3 ou 4, ayant nécessité une baisse de dose du cisplatine à demi-dose ou un changement de sel de platine pour l'oxaliplatine (46). La toxicité rénale du cisplatine devenant gênante chez ces patients jeunes chez qui un projet d'autogreffe est d'emblée envisagé, un amendement au protocole européen Lyma dont l'analyse est en cours actuellement, a été publié en janvier 2009 afin de changer le cisplatine pour un autre sel de platine en cas de toxicité rénale de grade 3 ou plus. L'abstract de S. Le Gouill à l'ASH 2012 concernant cette étude rapporte 76% de rémission complète après 4 R-DHAP en première ligne d'un lymphome du manteau du sujet jeune, l'analyse des toxicités sera probablement rapportée lors de l'analyse finale (47).

Tableau 2 Etudes rapportant l'efficacité et la toxicité du DHAP avec ou sans rituximab dans le lymphome du manteau

Traitement reçu	Réf.	n	Taux de réponse	Toxicités
DHAP	(44)	28	ORR = 92% RC = 84%	Neutropénies gr. 3-4 : 29% Thrombopénies gr. 3-4 : 100%
R-DHAP	(45)	24	ORR = 96% RC+RCu=92%	Transfusions CGR : 42% Transfusions plaquettes : 33% insuffisances rénales de grade 1-2 : 3 cas, 1 cas gr.3
R-CHOPx3+R-DHAPx3	(46)	60	ORR = 87% RC = 57% (RC=12% et RP =80% après R-CHOP)	Cinq cas de toxicité rénale : 3 gr. 3 ou 4
R-DHAP	(47)	182	ORR = 90% RC+RCu=76,3%	inconnue

n : nombre de patients ; Réf. : références bibliographiques ; ORR : taux de réponse global ; RC : réponse complète ; RCu : rémission complète con confirmée ; gr. : grade ; CGR : concentrés de globules rouges

c) **Maladie de Hodgkin**

Velasquez le premier aurait présenté un abstract en 1986 sur une cohorte de patients atteints d'une maladie de Hodgkin en rechute traité par DHAP mais les résultats n'ont pas fait l'objet d'une publication dans une revue. Quelques études rapportent leurs résultats dans le hodgkin et notamment cent-deux patients ont été traités dans l'étude publiée par le *GHS* en 2005 avec un taux de réponse

globale de 88% avec 21% de rémission complète et 67% de réponse partielle avec un profil de toxicité difficilement comparable car établi sur le nombre total de cures de DHAP réalisées et non par patient (48). Une autre étude du groupe allemand dont l'objectif principal n'était pas l'évaluation du DHAP rapporte un taux de réponse globale de 70% après 2 cycles de DHAP dans les lymphomes de Hodgkin en rechute, l'objectif principal étant le choix du conditionnement d'autogreffe l'analyse des toxicités du DHAP n'a pas été rapportée (49).

Un autre schéma thérapeutique à base de cisplatine couramment utilisé en traitement de rattrapage dans les lymphomes de Hodgkin en rechute ou réfractaire est l'association corticoïdes, cisplatine, gemcitabine (DPG ou GEM-P) avec le cisplatine administré soit au 1^{er} jour soit au 15^{ème} jour du cycle à des doses entre 75 et 100mg/m². Trois études (2 études de phase II et une étude rétrospective) rapportent des résultats différents sur de petites cohortes de malades (10 à 23 maladies Hodgkin) : des taux de réponse globale de 62%, 69.5% et 90%, un profil de toxicité acceptable avec peu de toxicité grade 3-4 (hématologique principalement 10% environ et digestives 10-15%), une toxicité neurologique transitoire à type d'acouphènes nécessitant des baisses de doses de cisplatine à 80 ou 60mg/m², 1 cas de toxicité neurologique sensitive, aucune toxicité rénale de grade 3 ou 4 mais l'absence d'étude randomisée à large échelle rend l'interprétation de ces taux de réponses difficiles (50)(51)(52).

2. Les autres sels de platine et les études comparatives

Plusieurs publications ont émergé ces dernières années sur le DHAOx, association similaire au DHAP dans laquelle l'oxaliplatine a remplacé le cisplatine. En 2001, 2 publications rapportent des taux de réponse intéressants du DHAOx dans les LNH réfractaires ou en rechute : Machover rapporte 15 patients ayant reçu 4 cycles de DHAOx tous les 21 jours. Les effets secondaires rapportés ont été des neutropénies de grade 3 et 4 sans complication infectieuse sous facteurs de croissance granulocytaire, des neuropathies périphériques transitoires ont été rapportées toutes inférieures à grade 3, il était d'ailleurs prévu dans le protocole une diminution des doses d'oxaliplatine de 30 mg/m² en cas de neuropathie périphérique de grade supérieure ou égale à 3, aucune insuffisance rénale n'a été répertoriée malgré l'absence totale de pré-hydratation (53). Chau rapporte lui 24 LNH en rechute ou réfractaires avec des taux de réponse globale un peu inférieurs mais son étude comportait 20 cas sur 24 de

lymphomes B diffus à grandes cellules alors que la précédente comportait majoritairement des lymphomes folliculaires. Le profil de toxicité est similaire hormis pour les neutropénies de grade 4 qui sont plus élevées toutefois, contrairement à la précédente étude l'administration de G-CSF n'a pas été systématique et il n'y a pas eu de diminution de doses de chimiothérapie (54). Une étude publiée en 2010 rapporte 91 patients traités par R-DHAOx (appelé R-DHAX) avec des taux de réponse supérieurs malgré des adaptations de doses réalisées pour 20 patients à l'initiation du traitement afin de prévenir essentiellement la toxicité hématologique. Il y a eu 21 cas d'ajustements de doses pendant le traitement, majoritairement pour des raisons de toxicité hématologique (baisse de dose de la cytarabine la plupart du temps) mais chez 12 patients on a arrêté complètement l'oxaliplatine suite à une neurotoxicité de grade 2 ou 3. Les toxicités rapportées sont plus faibles mais celles-ci ont été prévenues et anticipées dans le cadre du protocole, toutefois on rapporte 21 cas de neuropathies grade 1-2 transitoires, les neurotoxicités de grade 3 se sont produites chez des patients antérieurement traités avec des chimiothérapies neurotoxiques (vincristine et bortezomib)(55).

Une publication rapporte l'utilisation du carboplatine à la place du cisplatine dans une étude de phase II non comparative dans une association de type ESHAP (étoposide, cytarabine, méthylprednisolone, cisplatine) chez 35 rechutes de lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) et lymphomes folliculaires (56). Le taux de réponse était sensiblement similaire par rapport aux résultats du DHAOx toutefois le schéma originel serait manifestement plus efficace dans le LBDGC avec un taux de réponse globale de 73% dont 45% de rémission complète et rémission complète non confirmée (contre 48% de réponse globale avec le carboplatine), sous réserve de comparaison sur des populations légèrement différentes (57). Le tableau 3 rapporte les 4 études dont nous avons parlé précédemment.

Aucune étude randomisée n'a été publiée à ce jour comparant les 3 sels de platine : cisplatine, oxaliplatine et carboplatine en association avec la dexaméthasone et la cytarabine haute dose, que ce soit deux à deux ou les 3 simultanément.

Tableau 3 Associations à base de sels de platine utilisés dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens en rechutes ou réfractaires

Traitement reçu	Réf.	n	Taux de réponse	Toxicités	autres
R-DHAOx	(53)	15	ORR = 73% RC= 53%	Neutropénies gr. 3-4 : 66% Thrombopénies de gr. 3-4 : 86% anémies de gr. 3 : 13% Neuropathies périphériques transitoires < gr.3 : 46% aucune insuffisance rénale	
R-DHAOx	(54)	24	ORR = 50% RC = 17%	Anémies gr. 3-4 : 16,7% Neutropénies gr 3-4 : 75% Thrombopénies gr 3-4 : 75% Neuropathies périphériques : 100% < gr.2 pas de toxicité rénale	Recueil CSP : 1,13.10 ⁶ CD34+/kg [0,22-5,42]
R-DHAX	(55)	91	ORR = 75% RC+RCu = 57%	Neutropénies gr 3-4 : 44% Anémies gr. 3-4 : 10% Thrombopénies gr. 3-4 : 47% Neuropathie sensitive transitoire gr. 3 : 1patient Neuropathies motrices transitoires gr 3 : 3 patients Pas de toxicité rénale recensée	Recueil CSP : 5,3.10 ⁶ CD34+/kg [2,6-11,9]
R-ESHAC	(56)	35	ORR = 69% RC = 26% (LBDGC ORR = 48% LF ORR = 96%)	Leucopénies gr. 3-4=100% Neutropénies fébriles= 43% Néphrotoxicités gr 2-3 : 6% réversible +++	Recueil CSP : 3,32.10 ⁶ CD34+/kg [1,70-19,4]. Analyse non comparative mais probablement inférieur à R-ESHAP dans le LBDGC

n : nombre de patients ; Réf. : références bibliographiques ; ORR : taux de réponse global ; RC : réponse complète ; Rcu : réponse complète con confirmée ; LBDGC : lymphome B diffus à grandes cellules ; LF : lymphome folliculaire ; CSP : cellules souches périphériques ; gr. grade

D. BUT DE L'ETUDE

En raison de la toxicité rénale du cisplatine, observée ou attendue, les oncohématologues ont depuis plusieurs années, et de manière empirique modifié l'association DHAP en substituant au cisplatine classique, l'un des deux autres sels de platine disponibles sans avoir de preuve formelle d'une efficacité similaire dans les rechutes de lymphomes ou en première ligne dans le lymphome du manteau. Par ailleurs même si le profil de toxicité est connu et différent entre les 3 sels de platine la question de la toxicité dans cette association de chimiothérapies et dans les indications d'oncohématologie restait ouverte. Dans le but d'évaluer nos pratiques, nous avons comparé de manière rétrospective la toxicité et principalement la toxicité rénale du cisplatine et des autres sels de platine dans la chimiothérapie de type DHA-platine utilisée en rattrapage dans de nombreuses hémopathies lymphoïdes matures et en première ligne dans le lymphome du manteau. Nous avons souhaité par ailleurs évaluer l'efficacité de cette association de chimiothérapies en comparant de manière rétrospective les taux de réponse des patients ayant reçu du cisplatine par rapport à ceux qui ont reçu un autre sel de platine. Il était également

intéressant de regarder le devenir des patients qui ont reçu l'association avec le cisplatine sans changement de sel de platine aux patients qui ont changé de sel de platine ou chez qui une adaptation thérapeutique a dû être mise en place en raison d'une toxicité imputée au cisplatine.

II. MATERIEL ET METHODES

A. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de notre étude était de déterminer la fréquence de survenue d'une insuffisance rénale au cours d'un traitement par DHA-platine dans les hémopathies lymphoïdes.

Les objectifs secondaires étaient :

- de répertorier les autres toxicités liées aux sels de platine (hématologique, neurologique, digestive, autres) et de comparer le profil de toxicité du cisplatine comparativement aux autres sels de platine, ainsi d'évaluer la sécurité d'emploi de ces sels de platine en pratique clinique quotidienne,
- de répertorier l'efficacité de ces sels de platine tels qu'ils sont administrés en pratique clinique quotidienne et de les comparer afin de déterminer si le cisplatine apporte un bénéfice de réponse ou de survie comparativement aux autres sels de platine, raison pour laquelle il ne serait alors pas justifié de le remplacer de manière systématique par un autre sel de platine.

B. SELECTION DES PATIENTS

Critères d'inclusion

Dans chaque centre participant (Tours et Lyon) une recherche de patients traités par chimiothérapie à base de cytarabine, de dexaméthasone et d'un sel de platine ont été identifiés à partir des listes de préparation des cytostatiques des pharmacies hospitalières concernées. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Traitement entre février 2007 et août 2012 par une chimiothérapie à base de cytarabine et dexaméthasone associées à un sel de platine (cisplatine, oxaliplatine ou carboplatine)
- Dont une cure au moins a été réalisée au CHRU de Tours ou au CHU Lyon Sud
- Données suffisantes présentes dans les dossiers médicaux

- Pour une hémopathie lymphoïde mature prouvée histologiquement soit en première ligne soit en rechute
- Une dose-intensité de la première ou deuxième cure d'au moins 75% de la dose théorique

Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patients n'ayant reçu qu'un cycle de chimiothérapie, la cause de l'interruption n'étant pas liée à la progression de la maladie
- Les dose-intensités de chimiothérapie reçue étaient adaptées aux comorbidités du patient et inférieur à 75% de la dose théorique dès l'initiation du traitement et pendant toute sa durée
- Le nombre de lignes de traitement antérieures étaient strictement supérieures à 5

Recueil des données

Toutes les données recueillies ont été extraites des dossiers médicaux des patients, les données ne figurant pas au dossier médical des patients n'ont donc pas pu être colligées.

Les données recueillies étaient relatives :

- Au patient (âge, poids, taille, sexe, comorbidités, créatinine à différents temps de la chimiothérapie),
- à la maladie initiale et à son statut au moment de la chimiothérapie par cytarabine, dexaméthasone et sel de platine (DHA-platine) (histologie, stade Ann Arbor, index pronostic IPI et FLIPI, LDH, Performance Status),
- au traitement reçu :
 - sel de platine utilisé en première intention,
 - intervalle entre les cures, dose de sel de platine administrée,

- changement de sel de platine ou adaptation thérapeutique durant la chimiothérapie par DHA-platine,
- nombre et qualité des traitements antérieurs,
- traitements ultérieurs réalisés,
- effets secondaires recensés durant la réalisation de cette chimiothérapie,
- à l'efficacité de la chimiothérapie par DHA-platine, aux évènements survenus par la suite (rechute, second cancer, décès),
- à la réalisation ou non d'une autogreffe après le traitement par DHA-platine, le type de conditionnement ainsi que la qualité du recueil de cellules souches périphériques en vue de cette greffe.

C. TRAITEMENTS DE CHIMIOThERAPIE REÇUS

Le schéma thérapeutique comportait donc l'administration d'un sel de platine parmi les 3 suivants :

- Cisplatine à la dose de 100 mg/m² intraveineux (I.V.) en continu à la seringue électrique sur 24h le premier jour
- Oxaliplatine à la dose de 130 mg/m² I.V. sur 2h le premier jour
- Carboplatine AUC (*Area Under the Curve*) 5 I.V. sur 1h le premier jour

Associé à la cytarabine à la dose de 2000 mg/m² intraveineuse sur 3h, 2 doses à 12h d'intervalle le 2^e jour, de la dexaméthasone à la dose de 40 mg I.V. du 1^{er} au 4^e jour, du rituximab en fonction de l'histologie de l'hémopathie et de la résistance éventuelle au rituximab antérieure administré à la dose de 375 mg/m² le 1^{er} jour après prémédication par 5 mg de dexchlorphéniramine I.V. et 1 g de paracétamol I.V. ou per os, chimiothérapie administrée tous les 21 jours.

Des baisses de doses ont été réalisées chez 15 patients (6%) au premier cycle de chimiothérapie en prévention du syndrome de lyse ou en prévention de la toxicité induite, avec administration d'une dose pleine au second cycle.

Pour plus de simplicité les différents protocoles de chimiothérapie seront par la suite appelés comme suit : DHAP lorsque le sel de platine utilisé est le cisplatine, DHAC lorsque le sel de platine administré est le carboplatine et DHAOx lorsque le sel de platine administré est l'oxaliplatine, appellations largement utilisées internationalement pour ces protocoles.

D. RECUEIL DES EFFETS SECONDAIRES, TOXICITES ET MODIFICATIONS

THERAPEUTIQUES

Nous avons recueilli les effets secondaires des différents protocoles de chimiothérapie selon la classification CTCAE (*Common Toxicity Criteria of Adverse Events*) de l'institut national du cancer (NCI) (version 3.0) (58). Nous avons considéré qu'au-delà de 3 cycles de chimiothérapie il existait une toxicité cumulative des sels de platine difficile à interpréter, nous nous sommes donc limités aux toxicités survenus pendant les trois premiers cycles de chimiothérapie.

1. Toxicité rénale

Nous avons cherché à déterminer la toxicité rénale induite par les différents sels de platine. Pour cela nous avons employé deux méthodes :

- La première objective en tentant de recueillir, pour chaque patient, la créatinine avant chaque cycle de chimiothérapie par DHA-platine ainsi qu'au 3^{ème} et au 5^{ème} jour du cycle. La clairance de la créatinine a été calculée a posteriori selon la formule de Cockcroft et Gault. Nous avons considéré comme pathologique une clairance de créatinine inférieure à 60 mL/min/m² (59). Nous avons calculé pour chaque cycle de chimiothérapie la variation de créatinine par rapport à la créatinine de base et avons considéré comme pathologique une variation de plus de 50% par rapport à la créatinine de base au 3^{ème} et au 5^{ème} jour de chaque cycle (60) ou une créatininémie supérieure à 130µmol/L au 3^{ème} ou au 5^{ème} jour du cycle (61).
- La seconde plus subjective en cherchant pour chaque patient si le motif d'insuffisance rénale aigüe ou d'altération de la créatinine figurait dans son dossier médical en tant qu'évènement. Nous avons trouvé pertinent de prendre en considération le fait que le clinicien qui prend en

charge son patient souligne lui-même une variation de créatinine qu'il a considéré significative et donc qu'il l'ait pris en compte dans sa prise en charge thérapeutique (conduisant ou non à une modification de sel de platine, de baisse de dose ou d'arrêt de traitement).

Concernant la prise en compte des comorbidités rénales (62), étaient comprises :

- l'insuffisance rénale chronique préalable,
- les antécédents de néphrectomie totale ou partielle,
- le diabète de types 1 et 2,
- l'obésité avec indice de masse corporel supérieur à 30 kg/m²
- l'âge supérieur à 60 ans
- les maladies cardiovasculaires : hypertension artérielle, dyslipidémie, antécédent de pose de *stent* vasculaire ou sténose vasculaire symptomatique, antécédent d'angor ou d'infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque préalable, antécédent d'AVC ou d'AIT,
- les antécédents de cancer des voies excrétrices urinaires ou de prostate,
- une maladie lupique évolutive,
- l'adénome de prostate.

Les traitements néphrotoxiques recensés étaient les antidiabétiques oraux de type metformine, les antihypertenseurs de type inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et inhibiteur des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2), les diurétiques de tout type, le lithium, les aminosides, les produits de contrastes iodés, tous ces traitements ayant été administrés de manière concomitante à l'administration de la chimiothérapie par DHA-platine.

2. Toxicité neurologique

Pour chaque patient nous avons recueilli rétrospectivement dans les dossiers médicaux le signalement de toxicités neurologiques périphériques et ototoxicités supérieure ou égale à grade 3 CTCAE ainsi que leur durée transitoire ou permanente. Concernant les comorbidités d'ordre neurologique ont été prises

en considération les antécédents de surdité, les diabètes de type 1 et 2, les antécédents de névrite vestibulaire.

3. Toxicité hématologique

Nous avons recueilli pour chaque patient la nécessité transfusionnelle en concentrés érythrocytaires, en concentrés plaquettaires et leur nombre (document s dans les dossiers médicaux) sur les 3 premiers cycles de DHA-platine reçu. Comme le nombre de cycle était diff rent selon la pathologie et le traitement reçu, nous avons normalisé ce chiffre sur le nombre de cycle du premier sel de platine reçu. Concernant la toxicité sur la lignée granuleuse nous avons recensé les neutropénies fébriles durant les 3 premiers cycles de chimiothérapie.

Ont été pris en considération en tant que comorbidités hématologiques le fait d'avoir reçu plus de 3 lignes de chimiothérapie avant le DHA-platine, la splénectomie, le fait d'avoir plusieurs hémopathies simultanément, la présence d'un purpura thrombopénique idiopathique.

4. Toxicité digestive

Pour chaque patient nous avons recueilli les toxicités digestives de grade 3 et 4 CTCAE documentées dans les dossiers médicaux.

5. Autres toxicités

Les toxicités rapportées, autres que rénale, hématologiques, neurologiques ou digestives supérieures ou égales à grade 3 CTCAE ont également été recueillies.

6. Modifications thérapeutiques

Au cours de la chimiothérapie par DHA-platine, certaines modifications thérapeutiques ont été réalisées par le clinicien à type de changement de sel de platine (« *switch* de sel de platine ») ou de baisse de dose du sel de platine ou d'arrêt définitif du sel de platine, ou de *switch* de sel de platine avec baisse de dose concomitante en raison de toxicités constatées ou envisagées (habitudes de service). Ces données ont été répertoriées puis analysées en termes de survie globale, survie sans  v nement et survie sans rechute et comparées entre les sels de platine utilisés en première intention (cf plus loin). La dose-intensité du sel de platine a été calculée à partir de la dose théorique du sel de platine à administrer (cf C. traitements

de chimiothérapie reçue), de la dose réellement administrée et de l'intervalle entre les cycles selon la formule suivante :

Dose-intensité = $(\sum \text{doses par cycle normalisé sur } 21j) / \text{nb de cures reçues}$

Avec dose par cycle normalisé sur 21j = Dose par cycle – [dose par cycle x (intercycle-21)/21x100]

Et dose par cycle = $1 - [((\text{Dose théorique} - \text{dose administrée}) / \text{dose théorique}) \times 100]$

\sum : somme ; Nb : nombre ; intercycle : nombre de jours séparant 2 cycles de chimiothérapie ; j : jours.

Les doses de chimiothérapies reçues ont été répertoriées à partir des protocoles validés de chimiothérapie de la pharmacie ainsi que des données des dossiers médicaux et infirmiers.

E. EVALUATION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT

Nous avons recensé rétrospectivement le mode d'évaluation de la maladie et avons répertorié 4 modes d'évaluation principaux :

- le TEP scanner
- la tomодensitométrie classique
- la biologie
- la clinique seule.

En cas d'envahissement au moment de l'initiation du traitement par sel de platine, la biopsie ostéo-médullaire n'a été répétée ultérieurement dans les centres qu'en cas d'intensification thérapeutique avec réinjection de cellules souches autologues envisagée après le traitement par DHA-platine. L'évaluation de la maladie a été réalisée selon les critères de *l'international working group* publié par Cheson et al. en 1999 (63). Les patients ont ainsi été classés en fonction de leur réponse en :

- réponse complète (RC)
- réponse complète non confirmée (RCu)
- réponse partielle (RP)

- maladie stable
- progression.

F. ANALYSE STATISTIQUE ET ANALYSE DE SURVIE

Les tests de Fisher et de Chi 2 ont été utilisés pour comparer les caractéristiques des patients entre les groupes pour les variables non continues, le test exact de Fisher dans les cas d'un nombre de variables inférieur à 5, le test de Chi 2 si le nombre de variables est supérieur à 5. Le test t de Student a été utilisé pour comparer les variables continues.

La survie sans évènement (EFS), la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier à partir de la date du premier cycle de chimiothérapie par DHA-platine. L'EFS a été calculée de la date du premier DHA-platine jusqu'à la date de rechute, progression, survenue d'un second cancer, ou décès de toute cause. La PFS a été calculée de la date du premier DHA-platine jusqu'à la date de rechute, progression ou décès lié à la maladie hématologique pour lequel le patient a été traité par DHA-platine. La survie globale a été calculée à partir de la date du premier DHA-platine jusqu'à la date de décès quelle que soit la cause (63). Une analyse univariée a été réalisée par le test du Logrank : ont été retenues pour une analyse multivariée les covariables dont le p est inférieur à 0,1. Les facteurs ainsi identifiés en analyse univariée ainsi que les facteurs antérieurement connus et publiés pour influencer la PFS, l'EFS et l'OS ont été analysés secondairement en analyse multivariée et a été retenu comme significatif un seuil de p inférieur à 0,05. Afin d'évaluer les facteurs influençant la survenue d'une insuffisance rénale post platine, une analyse par régression logistique binaire a été réalisée avec un seuil de significativité retenu de p inférieur à 0,05. L'analyse a été effectuée avec le logiciel SPSS statistics 20.0 (IBM, New York, NY, USA).

III. RESULTATS

A. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Les statistiques ont toutes été calculées en fonction de 2 groupes : un groupe ayant reçu du cisplatine en première intention que nous appellerons DHAP versus un groupe ayant reçu un autre sel de platine (carboplatine ou oxaliplatine) que nous appellerons DHAOx+DHAC. Par souci d'exhaustivité nous avons représenté en détail les caractéristiques des patients en 3 groupes selon qu'ils ont reçu du cisplatine (DHAP), de l'oxaliplatine (DHAOx), du carboplatine (DHAC) en première intention mais compte tenu du faible effectif du groupe carboplatine nous avons comparé le groupe DHAP au groupe DHAOx+DHAC.

Deux-cent soixante-dix-neuf patients ont été traités par une chimiothérapie de type DHA-platine entre février 2007 et août 2012. Quarante-sept patients ont été exclus pour les raisons suivantes :

- Vingt-huit patients car ils n'ont reçu qu'un seul cycle de chimiothérapie pour une autre cause que la progression sous traitement
- Quinze patients car les doses de chimiothérapie du sel de platine étaient inférieures à 75% de la dose théorique durant toute la durée du traitement en raison de comorbidités liées au patient
- Un patient car trop d'informations n'étaient pas disponibles dans le dossier médical
- Trois patients car ils avaient reçus plus de 6 lignes de chimiothérapie antérieures

Ainsi les données de 232 patients ont été en partie ou totalement analysables. Cent quarante-six patients ont reçus du DHAP en première intention, 65 du DHAOx et 21 du DHAC. Six-cent trente cycles de chimiothérapie de type DHA-platine ont été administrées : 388 dans le groupe DHAP et 242 dans le groupe DHAOx+DHAC, avec une moyenne de cycles reçus statistiquement plus faible dans le groupe DHAP (2,7 contre 2,9 ; $p=0,02$). Cent quarante-deux patients ont été traités à Lyon, 47 à Tours et 43 patients provenaient de centres hospitaliers périphériques de Lyon et ont reçu au moins une cure de DHA-platine au CHU de Lyon. Le choix initial du sel de platine n'est pas une information que nous

avons recueillie ainsi nous ne savons pas si ce choix a été guidé par les caractéristiques du patient avant DHA-platine.

L'âge médian de notre cohorte est de 58 ans (intervalle, 17-77 ans) avec une moyenne d'âge significativement plus jeune dans le groupe cisplatine par rapport au groupe DHAOx+DHAC (57 vs. 62 ; $p=0,01$). L'indice de masse corporelle médian est de 24.5 kg/m² sans différence significative entre les 2 groupes. Quatre-vingt-huit patients (38%) présentent une comorbidité rénale, et la majorité d'entre eux ont reçu un autre sel de platine que le cisplatine. Quatre-vingt-un patients (35%) n'ont aucune comorbidité dont la majorité appartient au groupe DHAP. Les histologies majoritairement représentées sont le lymphome folliculaire avec 56 patients (24%), le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) avec 51 patients (22%), le lymphome du manteau avec 42 patients (18%) et les transformations en lymphome B à grandes cellules de lymphomes de bas grade de malignité avec 38 patients (16%) sans différence de répartition significative entre les groupes. Les histologies minoritaires englobent 9 leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) ou lymphomes lymphocytiques, 6 lymphomes de la zone marginale (LZM) et lymphomes du MALT (MALT), 1 maladie de Waldenström ou lymphome lymphoplasmocytaire (LPL), 18 lymphomes Hodgkiniens, 10 lymphomes T et un lymphome plasmablastique. Le score pronostique IPI au diagnostic a été calculé pour 196 patients se répartissant de façon équivalente entre les 2 groupes avec une majorité de score IPI faible (46% d'IPI 0 à 2). Le score FLIPI au diagnostic des lymphomes folliculaires a pu être calculé pour 49 patients dont la majorité, 42 patients, ont un FLIPI élevé (entre 2 et 5 soit un risque intermédiaire ou élevé) contre seulement 7 patients (3%) avec un FLIPI de risque faible (0 à 1) sans différence entre les groupes. Cent-cinquante-six patients (67%) ont reçu le DHA-platine en 2^{ème} ligne thérapeutique, trente patients (13%) en première ligne et 46 (20%) en 3^{ème} ligne ou plus. Les patients ayant reçu le DHA-platine en première ligne ont majoritairement reçu du DHAP (17% contre 6% du groupe DHAOx+DHAC) et une proportion plus importante de patient dans le groupe DHAOx+DHAC ont reçu le DHA-platine en 3^{ème} ligne ou plus, la répartition des patients est ici inégale avec une différence statistiquement significative ($p=0,02$). Cent-dix-sept patients ont été autogreffés sur 182 initialement envisagés : 84 dans le groupe DHAP, 28 dans le groupe DHAOx et 5 dans le groupe DHAC sans différence significative entre les groupes. Cent-

onze des 117 autogreffes (95%) ont été conditionnées par BEAM, associé au rituximab dans 8 cas et au Zévalin® dans 5 cas, les 6 autres autogreffes ont été conditionnées par TAM 6 (TBI, cytarabine, melphalan). L'évaluation de la maladie a été majoritairement réalisée par TEP scanner pour 169 patients (73%), 49 patients (21%) par tomодensitométrie classique, 3 leucémies lymphoïdes chroniques (1%) ont eu une évaluation biologique, et 11 patients (5%) une évaluation clinique sans différence entre les groupes. Les caractéristiques des patients sont listées dans le tableau 4.

Tableau 4 Caractéristiques des patients

	DHAP		DHAOx		DHAC		Total		p (DHAP vs. DHAOx+DHAC)
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Nombre (% du total)	146	(63)	65	(28)	21	(9)	232	(100)	
Sexe									
Hommes	87	(60)	39	(60)	15	(71)	141	(61)	0,75 ³
Femmes	59	(40)	26	(40)	6	(29)	91	(39)	
Nombre de cycles de DHA-platine	388		179		63		630		0,77 ⁴
Nombre de cycle non renseignée	2		1		0		3		
Moyenne par patient, [intervalle]	2,7 [1-3]		2,8 [1-3]		3 [3]		2,75 [1-3]		0,02 ⁵
Centre									
Lyon	85	(58)	57	(88)	0	(0)	142	(61)	0,02 ⁴
Tours	26	(18)	0	(0)	21	(100)	47	(20)	
Autre	35	(24)	8	(12)	0	(0)	43	(19)	
Age (année), médiane [min-max]	57 [21-73]		61 [17-77]		63 [40-74]		58 [17-77]		0,01 ⁵
IMC (kg/m ²), médiane [min-max]	24,4 [17,1-36,2]		24,4 [16,4-42]		24,5 [17,8-34,5]		24,5 [17,8-34,5]		0,17 ⁵
Comorbidités*									
Rénale	48	(33)	28	(43)	12	(57)	88	(38)	0,007 ³
Hématologique	1	(1)	4	(6)	0	(0)	5	(2)	
Neurologique	2	(1)	0	(0)	0	(0)	2	(1)	
Autre	14	(10)	7	(11)	1	(5)	22	(9)	
Multiples dont rénale	19	(13)	10	(15)	5	(24)	34	(15)	
Aucune	62	(47)	16	(25)	3	(14)	81	(35)	

Tableau 4 : Caractéristiques des patients (suite)

	DHAP		DHA0x		DHAC		Total		p (DHAP vs. DHA0x+DHAC)
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Histologie									
Lymphome folliculaire (FL)	32	(22)	17	(26)	7	(33)	56	(24)	
Grade 1-2	16	(11)	5	(7,5)	5	(23,5)	26	(11)	0,41 ³
Grade 3	3	(2)	3	(4,5)	2	(9,5)	8	(3,5)	
Non renseigné	13	(9)	9	(14)	0	(0)	22	(9,5)	
LBDGC ¹	63	(43)	20	(31)	6	(29)	89	(38)	
De novo	35	(24)	13	(20)	3	(14,5)	51	(22)	0,52 ⁴
Transformés	28	(19)	7	(11)	3	(14,5)	38	(16)	0,37 ⁴
Lymphome du manteau	33	(22,5)	5	(8)	4	(19)	42	(18)	0,053 ⁴
LLC	3	(2)	4	(5,5)	2	(9,5)	9	(4)	
LZM / MALT	1	(0,5)	3	(4,5)	2	(9,5)	6	(3)	
Waldenström/LPL ²	1	(0,5)	0	(0)	0	(0)	1	(0,5)	
Lymphome hodgkinien	9	(6)	9	(14)	0	(0)	18	(8)	
Lymphomes T	3	(2)	7	(11)	0	(0)	10	(4)	
Lymphome plasmablastique	1	(0,5)	0	(0)	0	(0)	1	(0,5)	
Pronostic									
IPI									
0 à 2	71	(49)	32	(49)	5	(24)	108	(46,5)	0,26 ⁴
3 à 5	50	(34)	26	(40)	12	(57)	88	(38)	
Non renseigné	25	(17)	7	(11)	4	(19)	36	(15,5)	
FLIPI (FL)									
0-1	32	(22)	17	(26)	7	(33)	56	(24)	
2 à 5	3	(2)	4	(6)	0	(0)	7	(3)	0,44 ³
Non renseigné	25	(17)	11	(17)	6	(28,5)	42	(18)	
Non renseigné	4	(3)	2	(3)	1	(0,5)	7	(3)	
Lignes antérieures									
0	25	(17)	2	(3)	3	(14)	30	(13)	0,02 ⁴
1	97	(66,5)	47	(72)	12	(57)	156	(67)	
2 et plus	24	(16,5)	16	(25)	6	(29)	46	(20)	
Autogreffe									
prévue	122	(84)	49	(75)	11	(52)	182	(78)	0,44 ⁴
réalisée	84	(58)	28	(43)	5	(24)	117	(50)	0,13 ⁴
conditionnement BEAM	78	(53)	28	(43)	5	(24)	111	(48)	0,22 ⁴
Evaluation post platine									
TEP scanner	106	73	47	72	16	76	169	73	
Scanner	33	23	13	20	3	14	49	21	
Biologique	2	1	0	0	1	5	3	1	0,56 ³
Clinique	5	3	5	8	1	5	11	5	

* la somme des comorbidités fait plus de 100% car un patient peut présenter plus d'une comorbidité

¹ LBDGC = Lymphome B diffus à grandes cellules ; ² LPL = Lymphome lymphoplasmocytaire ; ³ test exact de Fisher ; ⁴ test du Chi2 ; ⁵ test t de Student

B. TOXICITES

1. Toxicité rénale (objectif principal)

a) Analyse descriptive

L'analyse de la survenue d'une insuffisance rénale objective a porté sur 226 malades seulement (97,4%), l'analyse de la survenue d'une altération de la créatinine considérée par le clinicien comme significative a pu être effectuée sur l'ensemble de la cohorte (100%) compte tenu de l'absence de données manquantes. Les différentes données descriptives concernant l'insuffisance rénale objective et subjective ont été répertoriées en annexe I et II.

(1) Description des caractéristiques rénales initiales de la population

La moyenne des créatinines de base avant traitement était de 77,5 μ mol/L pour la cohorte entière, équivalente dans les 2 groupes. Vingt-trois patients (10% des créatinines recensées sur la cohorte) avaient une insuffisance rénale modérée avant même l'initiation du traitement répartis de manière égale entre les 2 groupes. Cent-vingt-deux patients (53%) avaient une comorbidité rénale avant l'initiation du traitement : 46% des patients du groupe DHAP vs. 64% des patients du groupe DHAOx+DHAC sans différence significative entre les groupes. Quarante-quatre patients (22%) ont reçu un traitement néphrotoxique durant leur chimiothérapie par DHA-platine, 14% dans le groupe DHAP vs. 27% dans le groupe DHAOx+DHAC, sans différence de répartition entre les groupes. Trente-neuf patients (18%) ont reçu un traitement néphrotoxiques durant leur chimiothérapie par DHA-platine sur un terrain de comorbidité rénale sous-jacente : 13% dans le groupe DHAP contre 23% dans le groupe DHAOx+DHAC sans différence entre les groupes.

(2) Toxicité rénale sous traitement

(a) Insuffisance rénale objective

La moyenne des créatinines post DHA-platine est significativement plus élevée dans le groupe DHAP (93 μ mol/L contre 71 μ mol/L dans le groupe DHAOx+DHAC, $p < 0,001$). Dix-sept patients (8% des créatininémies renseignées de la cohorte) ont eu une créatininémie supérieure à 130 μ mol/L au 3^{ème} ou

au 5^{ème} jour du cycle durant les 3 premiers cycles de chimiothérapie, dont 15 appartiennent au groupe DHAP (représentant 11% des créatininémies renseignées dans le groupe DHAP) vs. 2 patients dans le groupe DHAOx+DHAC (soit 2% des créatininémies renseignées de ce groupe). Vingt-cinq patients (12%) ont eu une augmentation de leur créatininémie de base de plus de 50% au 3^{ème} ou au 5^{ème} jour du cycle durant les 3 premiers cycles de DHA-platine dont 23 appartiennent au groupe DHAP (soit 17% des créatininémies renseignées dans le groupe DHAP) et 2 appartiennent au groupe DHAOx+DHAC (soit 2% des créatininémies renseignées de ce groupe). On a, selon ces deux interprétations de survenue d'une insuffisance rénale aiguë objective, une différence statistiquement significative entre le groupe DHAP et le groupe DHAOx+DHAC ($p=0,03$ et $0,001$ respectivement).

(b) *Insuffisance rénale subjective*

Soixante-cinq patients (28%) ont présenté une altération de leur créatinine au cours du traitement considérée comme significative par le clinicien : 62 (42%) dans le groupe DHAP, 3 (3%) dans le groupe DHAOx+DHAC avec une différence statistiquement significative ($p<0,001$). Parmi ces 65 patients, 36 avaient une comorbidité rénale associée.

La majorité des patients (52 patients sur 86) présentant une comorbidité rénale sans altération de leur fonction rénale ont reçu un autre sel de platine que le cisplatine. De la même manière 17 patients (8%) ayant présenté une altération de leur créatinine sous sel de platine étaient sous traitement néphrotoxique concomitant mais 27 patients (13%) qui prenaient un traitement néphrotoxique concomitant n'ont pas présenté de modification de leur créatininémie et ont reçu majoritairement du DHAOx ou du DHAC (20 patients). Parmi les patients qui avaient une comorbidité rénale et un traitement néphrotoxique concomitant au moment de l'administration du sel de platine, 14 (6%) ont eu une modification de leur créatinine au cours du traitement considérée significative par le clinicien majoritairement dans le groupe DHAP (12 patients). Par contre 25 patients (11%) n'ont pas eu de modification de leur créatininémie au cours du traitement dont la majorité (18 patients) appartient au groupe DHAOx+DHAC.

(c) *Corrélation entre l'insuffisance rénale objective et subjective*

Quel que soit le mode d'analyse, on a systématiquement retrouvé une différence statistiquement significative entre le groupe DHAP et DHAOx+DHAC dans l'analyse de l'insuffisance rénale sous DHA-platine.

Sur les 65 patients considérés comme ayant présenté une altération de la créatinine au cours du traitement significative selon le clinicien, 46 n'ont pas eu une créatinine supérieure à 130 μ mol/L ou une variation de leur créatinine de base de plus de 50% ou une clairance de créatinine inférieure à 60 mL/mn/m² durant les trois premiers cycles de DHA-platine.

A l'inverse, 8 patients ont eu une insuffisance rénale aigüe post-platine définie par une augmentation de plus de 50% de leur créatinine de base et n'ont pas été considérée par le clinicien comme une altération significative de créatinine au cours du traitement : parmi ces 8 patients 6 avaient reçu du cisplatine, 2 de l'oxaliplatine. Les 8 patients avaient une créatininémie inférieure à 130 μ mol/L lors de leur dernière créatinine recensée mais tous n'ont pas retrouvé leur fonction rénale de base.

(3) *Modifications thérapeutiques induites par la toxicité rénale des sels de platine*

Quarante patients (17%) ont eu un changement de sel de platine (*switch*) pour cause rénale, 36 patients pour cause rénale uniquement et 4 patients pour causes multiple dont une toxicité rénale, tous ces patients appartiennent au groupe DHAP (soit 27% des patients du groupe DHAP). Un patient appartenant également au groupe DHAP (1%) a eu une baisse de dose de cisplatine suite à des toxicités multiples dont une toxicité rénale. Quatre patients du groupe DHAP (3%) ont eu une interruption complète des sels de platine suite à une toxicité rénale dans 3 cas et pour un cas la cause était des toxicités multiples dont une toxicité rénale. Deux patients (1%) ont eu une baisse de dose avec *switch* de sel de platine concomitant suite à dans un cas une toxicité rénale seule et dans le second cas des toxicités multiples incluant une toxicité rénale, tous 2 appartenant au groupe DHAP. Ainsi au total 47 patients ayant tous reçus du cisplatine en première intention ont eu une modification thérapeutique au cours de leur chimiothérapie par DHA-platine pour cause rénale représentant ainsi 32% des patients

ayant reçu du cisplatine (cf. F. Adaptation des modalités thérapeutiques au cours du traitement et Annexe XXII).

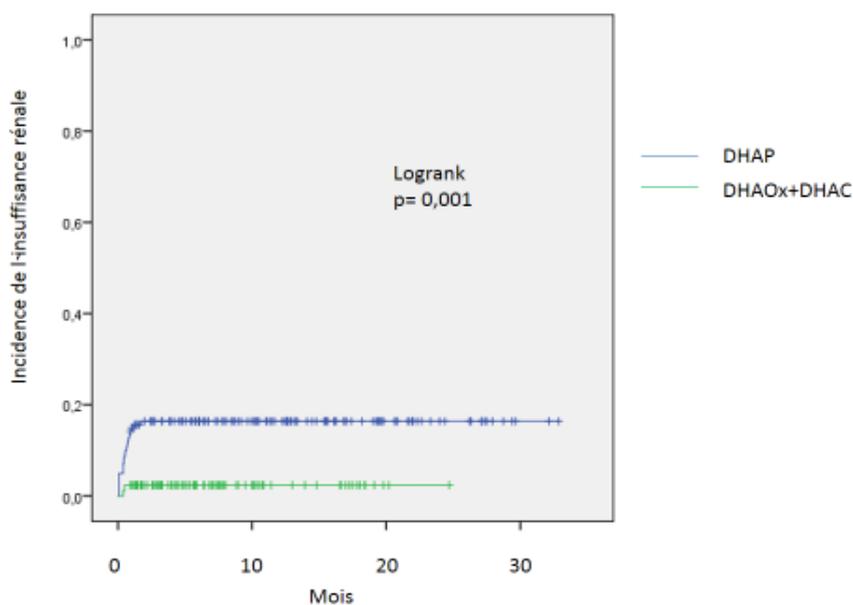
b) Facteurs prédictifs de survenue d'une insuffisance rénale

(1) Insuffisance rénale objective

L'analyse multivariée a identifié l'utilisation du cisplatine comme facteur pronostique indépendant de survenue d'une insuffisance rénale objective (HR : 8,403 [1,904 - 37,037] ; $p=0.05$) ainsi que le sexe, les femmes ont un risque plus élevé de développer une insuffisance rénale au platine (HR=3,391 ; [1,394 - 8,248] ; $p=0,007$). Les détails de l'analyse univariée sont répertoriés en Annexe III.

La figure 5 montre la courbe d'incidence de survenue d'une insuffisance rénale objective sous sels de platine : on retrouve une différence significative entre les patients ayant reçu du cisplatine et ceux ayant reçu de l'oxaliplatine ou du carboplatine ($p=0,001$).

Figure 5 Courbe d'incidence de survenue d'une insuffisance rénale objective sous sels de platine



(2) Insuffisance rénale considérée significative par le clinicien

En analyse multivariée le cisplatine est identifié comme un facteur indépendant majeur de survenue d'une insuffisance rénale (HR=26 ; $p<0,001$) comparativement aux 2 autres sels de platine. Un autre important facteur pronostique est l'insuffisance rénale avant traitement ($p<0,001$). Le fait d'avoir reçu

3 cycles de DHA-platine plutôt que 1 ou 2 est un facteur de risque de survenue d'une insuffisance rénale sous platine. Etant donné le peu d'insuffisance rénale survenue dans le groupe DHAOx+DHAC on peut assimiler ce résultat au fait que recevoir 3 cycles de cisplatine contre un ou 2 seulement est un facteur de risque de présenter une insuffisance rénale cliniquement significative ($p=0,011$). L'existence d'une toxicité digestive supérieure ou égale à grade 3 est associée à la survenue d'une insuffisance rénale ($p=0,042$). L'ensemble des résultats de l'analyse multivariée sont répertoriés dans le tableau 5. Les facteurs pronostiques significatifs en analyse univariée sont répertoriés en Annexe IV.

Tableau 5 Analyse multivariée : facteurs pronostiques indépendants associés à la survenue d'une insuffisance rénale considérée comme significative par le clinicien

	p	HR	IC 95%
DHAP vs. DHAOx+DHAC	< 0,001	26,31	5,500-125,0
Toxicité digestive \geq grade 3	0,042	2,518	1,032-6,140
Avoir reçu 3 cycles du premier sel de platine contre 1 ou 2	0,011	2,890	1,270-6,570
Clairance de créatinine < 60mL/mn/m²	< 0,001	20,069	3,811-105,677

HR : Hazard Ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95%

2. Toxicité neurologique

a) Analyse descriptive

L'analyse a porté ici sur la cohorte entière (232 patients) sans données manquantes dans les limites de ce qui a été reporté dans les dossiers médicaux des patients. Nous avons recueilli 14 cas (6%) de toxicités neurologiques périphériques de grade 3 sans différence significative entre les groupes, dont 10 ont été temporaires et 4 définitives. Aucune toxicité neurologique périphérique de grade 4 n'a été répertoriée. La majorité des toxicités neurologiques périphériques ont été retrouvées dans le groupe DHAOx sans toutefois montrer une différence significative avec le groupe DHAP.

Pour la toxicité auditive on a recueilli 15 cas (6%) de toxicité grade 3 ou 4 dont 10 temporaires et 4 définitives, 1 patient dont les informations sur la durée sont manquantes (tableau 6).

Tableau 6 Analyse descriptive de la toxicité neurologique imputée aux sels de platine

	DHAP	DHAOx	DHAC	Total	p (DHAP vs. DHAOx+DHAC)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Effectif, (% du total)	146 (63)	65 (28)	21 (9)	232 (100)	
Toxicité neurologique périphérique de grade 3	5 (3,5)	9 (14)	0 (0)	14 (6)	0,08 ¹
temporaire	4 (3)	6 (9)	0 (0)	10 (4)	
définitive	1 (0,5)	3 (5)	0 (0)	4 (2)	
comorbidité neurologique préexistante	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Toxicité auditive de grade 3-4	13 (9)	1 (2)	1 (5)	15 (6)	0,09 ²
temporaire	8 (5)	1 (2)	1 (5)	10 (4)	
définitive	4 (3)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	
Information non disponible	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	
comorbidité neurologique préexistante	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	

¹ test du Chi2 ; ² test exact de Fisher

b) Facteurs prédictifs de survenue d'une toxicité neurologique supérieure ou égale à grade 3

(1) Toxicité neurologique périphérique

L'analyse univariée et multivariée ont permis de mettre en évidence un seul facteur pronostique significatif de survenue d'une toxicité neurologique périphérique de grade 3 CTCAE : l'utilisation d'un sel de platine autre que le cisplatine en première intention (HR=3,296 ; [1,067-10,183] ; p=0,038).

(2) Ototoxicité

L'analyse univariée et multivariée n'ont permis de mettre en évidence qu'un seul facteur pronostique significatif de survenue d'une toxicité auditive supérieure ou égale à grade 3 CTCAE : la présence d'une toxicité autre que rénale, hématologique, neurologique ou digestive supérieure ou égale à grade 3 (HR=5,01; [1,397-18,623]; p=0,014).

3. Toxicité hématologique

a) *Analyse descriptive*

L'analyse concernant la toxicité sur la lignée rouge et plaquettaire a porté sur les 228 patients seulement pour lesquels les données étaient disponibles. Pour l'analyse de survenue d'une neutropénie fébrile nous n'avons aucune donnée manquante. Quarante-six patients (20%) ont présenté un épisode de neutropénie fébrile (NF) sous DHA-platine avec une différence significative plus marquée pour les patients ayant reçus du cisplatine (38 patients). Quatre-vingt-huit patients (38%) ont nécessité une transfusion en concentré globulaire (CGR) durant leur chimiothérapie par DHA-platine, la majorité (71 patients soit 31%) avec une moyenne de 2 culots globulaires par cycle, 17 patients (7%) ont nécessité plus de 2 concentrés érythrocytaires par cycle de DHA-platine avec une différence statistiquement significative ($p=0,01$) en défaveur du groupe DHAP. Cent trente-cinq patients (59%) ont nécessité une transfusion plaquettaire pendant leur chimiothérapie par DHA-platine, la majorité (115 patients soit 50%) n'ont eu besoin que d'un concentré plaquettaire par cycle en moyenne, 20 patients (9%) ont nécessité la transfusion de plus d'un concentré plaquettaire par cycle sans différence statistiquement significative entre les groupes. Par contre on retrouve une différence statistiquement significative chez les patients n'ayant pas eu de nécessité transfusionnelle en faveur du groupe DHAO_x+DHAC (55% des patients contre 32% patients dans le groupe DHAP ; $p=0,035$). Les données de toxicité hématologique sont répertoriées tableau 7.

Tableau 7 Analyse descriptive de la toxicité hématologique imputée aux sels de platine

	DHAP		DHAOx		DHAC		Total		p (DHAP vs. DHAOx+DHAC)
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	%	
Effectif, (% du total)	146	(63)	65	(28)	21	(9)	232	(100)	
Neutropénie fébrile	146	(100)	65	(100)	21	(100)	232	(100)	
neutropénie fébrile	38	(26)	8	(12)	0	(0)	46	(20)	0,016 ²
neutropénie fébrile et comorbidité hématologique	1	(1)	1	(2)	0	(0)	2	(1)	1,0 ³
Moyenne de transfusion CGR sur 3 cycles	143	(98)	64	(98)	21	(100)	228	(98)	
Pas de transfusion	75	(51)	51	(78)	14	(67)	140	(60)	0,08 ²
Jusqu'à 2 poches/cycle	51	(35)	13	(20)	7	(33)	71	(31)	0,01 ³
Plus de 2 poches/cycle	17	(12)	0	(0)	0	(0)	17	(7)	
Transfusion CGR ¹ et comorbidité hématologique	2	(1)	3	(5)	0	(0)	5	(2)	0,36 ³
Moyenne de transfusion plaquettaire sur 3 cycles	143	(98)	64	(98)	21	(100)	228	(98)	
Pas de transfusion	46	(32)	39	(60)	8	(38)	93	(40)	0,035 ²
Jusqu'à 1 poche / cycle	86	(59)	19	(29)	10	(48)	115	(50)	0,122 ²
Plus d'1 poche / cycle	11	(7)	6	(9)	3	(14)	20	(8)	
Transfusion plaquettaire et comorbidité hématologique	2	(1)	1	(1)	0	(0)	3	(1)	1 ³

¹ CGR : concentré globulaire ; ² test du Chi 2 ; ³ test exact de Fisher

b) Facteurs prédictifs

(1) Facteurs prédictifs de survenue d'une neutropénie fébrile

En analyse multivariée le cisplatine ressort ici comme facteur pronostique indépendant de survenue d'une neutropénie fébrile (HR=3,496 ; [1,520-8,065] ; p=0,003) ainsi que la présence d'une insuffisance rénale modérée pré-thérapeutique (HR=3,495 ; [1,347-9,070] ; p=0,01). Les facteurs pronostiques significatifs de survenue d'une neutropénie fébrile en analyse univariée sont répertoriés en Annexe V.

(2) Facteurs prédictifs de survenue d'une transfusion en concentrés érythrocytaires

L'analyse multivariée réalisée en intégrant dans un modèle de Cox les facteurs pronostiques significatifs en analyse univariée (annexe VI) a permis d'identifier le cisplatine comme étant associé significativement à une transfusion globulaire comparativement aux autres sels de platine (HR=3,205 ; [1,727-5,952] ; $p<0,001$) ainsi que le sexe féminin (HR=1,924 ; [1,08-3,427] ; $p=0,026$).

(3) Facteurs prédictifs de survenue d'une transfusion en concentrés plaquettaires

Les facteurs pronostiques significatifs de survenue d'une transfusion plaquettaire en analyse univariée sont le sexe ($p=0,008$), l'indice de masse corporelle (IMC) ($p=0,015$), le sel de platine ($p=0,001$) et une toxicité digestive supérieure ou égale à 3 sous DHA-platine ($p=0,041$). Ces facteurs pronostiques ont été testés en analyse multivariée et le cisplatine et le sexe féminin restent ici des facteurs pronostiques indépendants de survenue d'une transfusion plaquettaire (HR=2,457 ; [1,389-4,348] ; $p=0,002$ et HR=2,06 ; [1,151-3,686] ; $p=0,015$ respectivement).

4. Toxicité digestive

a) *Analyse descriptive*

L'analyse a porté ici sur l'ensemble de la cohorte sans données manquantes sous réserve de l'exhaustivité des dossiers médicaux. Trente-trois patients (14%) ont présenté une toxicité digestive supérieure ou égale à grade 3 CTCAE, dont la majorité (29 patients) sont dans le groupe DHAP avec une différence statistiquement significative ($p=0,005$). Ces données sont répertoriées tableau 9.

b) *Facteurs prédictifs de survenue d'une toxicité digestive*

L'association à d'autres toxicités (hématologiques, rénale, autres) est un facteur prédictif de survenue d'une toxicité digestive en analyse univariée. L'ensemble des facteurs pronostiques significatifs de survenue d'une toxicité digestive supérieure ou égale à grade 3 CTCAE en analyse univariée sont répertoriés en Annexe VII. En analyse multivariée le cisplatine est associé ici encore à la survenue d'une toxicité digestive supérieure ou égale à grade 3 ($p=0,034$). L'analyse multivariée a également identifié

le sexe féminin et le fait de présenter une toxicité autre que rénale, hématologique, neurologique ou digestive comme facteurs prédictifs indépendants de survenue d'une toxicité digestive. L'ensemble des résultats de l'analyse multivariée sont répertoriés tableau 8.

Tableau 8 Analyse multivariée : facteurs pronostiques indépendants associés à la survenue d'une toxicité digestive

Facteurs pronostiques indépendants	p	HR	IC 95%
Sexe Femme vs. Homme	0,044	2,322	1,025-5,261
DHAP vs. DHAOx+DHAC	0,034	3,559	1,104-11,494
Autre toxicité ≥ grade 3 CTCAE	0,001	6,746	2,18-20,877

5. Autres toxicités

a) Analyse descriptive

L'analyse a porté sur l'ensemble de la cohorte sans données manquantes sous réserve de l'exhaustivité des dossiers médicaux. Dix-sept patients ont présenté une toxicité autre supérieure ou égale à grade 3 CTCAE : 13 sous cisplatine, 3 sous oxaliplatine et 1 sous carboplatine sans différence significative entre les groupes (tableau 9). Dans le groupe DHAP on a retrouvé 7 asthénies de grade 3, 1 tubulopathie au cisplatine sans insuffisance rénale mais avec hypokaliémie sévère de grade 4, 1 épisode de tachyarythmie par fibrillation auriculaire de grade 3, 1 épisode de vertiges de grade 3, une érythrodermie de grade 3, une décompensation sur le mode hypomaniaque d'un trouble bipolaire considéré de grade 3. Dans le groupe DHAOx on a répertorié 2 déséquilibres diabétiques considérés grades 3, 1 bronchospasme sous oxaliplatine grade 4, et une asthénie grade 3. Dans le groupe DHAC on a retrouvé une leucopathie vasculaire avec syndrome cérébelleux considérée grade 3.

Tableau 9 Analyse descriptive de la toxicité hématologique imputée aux sels de platine

	DHAP		DHAOx		DHAC		Total		p (DHAP vs. DHAOx+DHAC)
	n	(%)	n	%	n	%	n	%	
Effectif (% du total)	146	(63)	65	(28)	21	(9)	232	(100)	
Toxicité digestive grade 3	29	(20)	4	(6)	0	(0)	33	(14)	0,005 ¹
Toxicité autre grade 3 ou 4	11	(9)	3	(5)	1	(5)	15	(7)	0,58 ¹
Aucune toxicité grade 3-4	11	(8)	8	(12)	4	(19)	23	(10)	0,23 ²

¹test exact de Fisher ; ²test du Chi 2

b) Facteurs pronostiques associés à la survenue d'une toxicité autre que rénale, neurologique, hématologique ou digestive

Le sel de platine utilisé en première intention ne ressort pas ici comme facteur favorisant la survenue d'une toxicité autre que rénale, neurologique, hématologique ou digestive en analyse univariée. Les facteurs pronostiques significatifs en analyse univariée sont répertoriés en Annexe VIII. En analyse multivariée, l'absence d'anthracyclines avant le traitement par DHA-platine, le fait d'avoir présenté une toxicité auditive et digestive supérieure ou égale à grade 3 sont associés de manière indépendante à la survenue d'une toxicité autre que rénale, neurologique, hématologique et digestive supérieure ou égale à grade 3 (tableau 10).

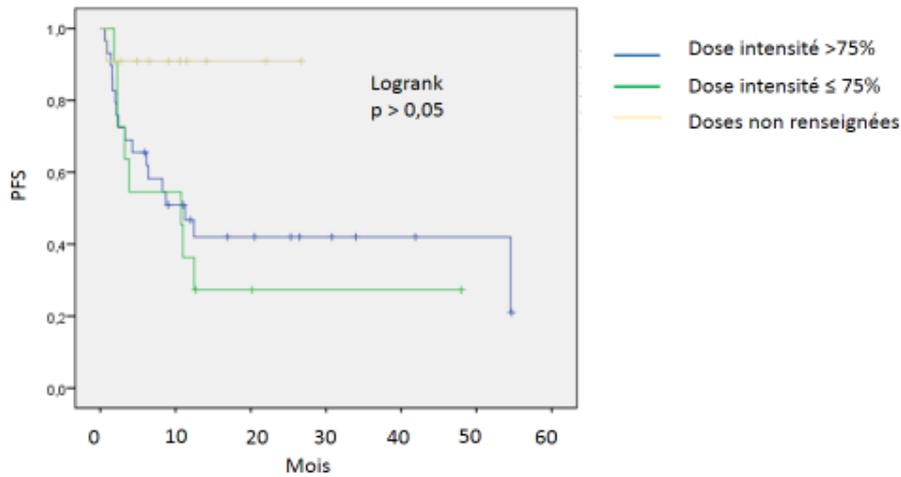
Tableau 10 Analyse multivariée : facteurs pronostiques indépendants associés à la survenue d'une toxicité autre que rénale, hématologique, neurologique ou digestive

Facteurs pronostiques indépendants	p	HR	IC 95%
Absence d'anthracyclines avant platine	0,007	6,329	1,637-24,390
Ototoxicité ≥ grade 3 CTCAE	0,008	7,12	1,664-30,468
Toxicité digestive ≥ grade 3 CTCAE	0,004	5,489	1,726-17,457

C. REPONSE AU TRAITEMENT

Sur l'ensemble de la cohorte on a recueilli un taux de réponse globale de 83% dont 53% de réponse complète (RC), 26% de réponse partielle (RP) et 16% de progression. Les lymphomes folliculaires ont montré un taux de réponse globale de 87% avec 57% de RC, 23% de RP et 13% de progression. Dans les LBDGC, on a trouvé 76% de réponse globale avec 51% de RC, 25% de RP et 20% de progression. Les lymphomes du manteau ont montré un taux de réponse globale de 100% avec 64% de RC, 10% de réponse complète non confirmée (RCu) et 26% de RP. Les transformations de lymphomes de bas grade ont montré un taux de réponse globale de 76% avec 50% de RC, 26% de RP et 21% de progression. Dans aucun sous-groupe histologique on ne retrouve de différence statistiquement significative entre le groupe DHAP et le groupe DHAox+DHAC. L'ensemble des données de réponse au traitement sont explicitées en annexe IX. La dose-intensité (DI) des sels de platine a été étudiée en terme de réponse au traitement pour la cohorte entière et les histologies majoritairement représentées (LF, LBDGC, Manteaux, Lymphomes transformés) sans montrer d'avantage de la pleine dose par rapport à une dose diminuée de sel de platine (cf. annexe X). La PFS médiane des lymphomes B diffus à grandes cellules ayant reçu une dose-intensité supérieure à 75% de la dose théorique est de 8.7 mois, elle n'est que de 10,7 mois pour les patients qui ont reçu une dose-intensité inférieure ou égale à 75% de la dose théorique, sans différence significative entre les 2 groupes (figure 6). L'analyse descriptive des patients selon la dose-intensité reçue (cf tableau figure 6) montre que les patients ont été plus autogreffés dans le groupe $DI > 75\%$ sans améliorer la PFS de ce groupe de patients de manière significative.

Figure 6 Courbe de Kaplan Meier de survie sans progression selon la dose-intensité de sel de platine reçue dans le lymphome B diffus à grandes cellules



	DI > 75%	DI ≤ 75	NR	TOTAL
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
HISTOLOGIE	29 (57)	11 (22)	11 (22)	51 100
LBDGC				
AGE				
<60 ANS	19 (65,5)	5 (4,5)	9 (82)	33 (65)
≥60 ANS	10 (34,5)	6 (54,5)	2 (18)	18 (35)
IPI				
0-2	13 (45)	3 (27)	7 (64)	23 (45)
3-5	15 (52)	7 (64)	1 (9)	23 (45)
NR	1 (3)	1 (9)	3 (27)	5 (10)
LIGNES				
ANTERIEURES				
1	24 (83)	8 (73)	10 (91)	42 (82)
2 ET +	5 (17)	3 (27)	1 (9)	9 (18)
AUTOGREFFES				
OUI	13 (45)	1 (9)	8 (73)	22 (43)
NON	16 (55)	10 (91)	3 (10)	29 (57)
REDUCTION DE				
POSOLOGIE				
OUI	2 (7)	6 (55)	NR NR	8 (16)
NON	27 (93)	5 (45)	NR NR	32 (63)
INTERCYCLES >				
21J				
OUI	14 (48)	11 (100)	NR NR	25 (49)
NON	15 (52)	0 (0)	NR NR	15 (29)

NR : données non renseignées

D. PATIENTS ELIGIBLES A L'AUTOGREFFE

1. Mobilisation et recueil de cellules souches périphériques

On a répertorié les caractéristiques des recueils de cellules souches périphériques (CSP) pour 137 patients avec des données chiffrées pour 135 d'entre eux (pour 2 patients sous DHAOx on n'a pas les données chiffrées mais seulement l'information greffon suffisant pour une greffe). Le recueil de CSP a été un échec pour 11 patients : 9 dans le groupe DHAP et 2 dans le groupe DHAOx et seulement 4 patients n'ont pas pu être recueillis malgré l'utilisation du Plerixafor, sans différence entre les groupes. Le nombre moyen de cellules CD34 positives recueillies par kilogramme est inférieur dans le groupe DHAP comparativement au groupe DHAOx+DHAC de manière significative ($p=0,017$) (tableau 11).

Tableau 11 Analyse descriptive du recueil de cellules souches périphériques sous DHA-platine

	DHAP	DHAOx	DHAC	Total	p (DHAP vs. DHAOx+DHAC)
	n (%) [*]	n (%) [*]	n (%) [*]	n (%) [*]	
Données disponibles	93 (63,5)	37 (57)	7 (33)	137 (59)	
Chiffre .10⁶ CD34/kg, moyenne¹	5,59	7,44	9,97	5,9	0,017 ²
[min- max]	[0,92-27,0]	[3,4-28,53]	[2,05-24,7]	[0,92-28,53]	
Recueil de CSP					
Suffisant	84 (57,5)	35 (54)	7 (33)	126 (54)	0,50 ³
Échec	9 (6)	2 (3)	0 (0)	11 (5)	
Plerixafor					
Utilisé	17 (12)	3 (5)	1 (5)	21 (9)	0,15 ³
Échec malgré Plerixafor	2 (1)	2 (3)	0 (0)	4 (2)	0,63 ³

¹ moyenne de CD34 recueillies sur 1 ou plusieurs essais ; ² test t de Student ; ³ test exact de Fisher

* on a calculé les pourcentages par rapport au nombre total de patients dans chaque groupe, DHAP, DHAOx, DHAC et la totalité de la cohorte

2. Les patients transplantés

Cent-dix-sept patients (50%) ont été autogreffés sur les 182 greffes indiquées avant DHA-platine. Leur médiane d'âge est de 57 ans, composé de 60% d'homme, majoritairement des patients avec un Performans Status faible (89% de PS 0 à 1), de stade avancé (81% de stade III-IV), avec un IPI faible (57% d'IPI 0 à 2), aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les groupes DHAP et DHAOx+DHAC. Le sous-type histologique principalement représenté est le lymphome folliculaire en rechute (37% des autogreffés), il existe là une différence statistiquement significative de répartition des sous-groupes histologique puisqu'on voit qu'il y a majoritairement plus de lymphomes folliculaires dans le groupe DHAOx+DHAC et majoritairement plus de LBDGC et de

lymphomes du manteau dans le groupe DHAP. Les caractéristiques des patients transplantés sont répertoriées en annexe XI. Les patients pour 78% d'entre eux sont en réponse complète pré-greffe, 4% en réponse complète non confirmée et 18% en réponse partielle sans différence entre les groupes. En terme de recueil de CSP, la médiane des prélèvements a permis un recueil de $4,55.10^6$ CD34+/kg avec un intervalle allant de 0,92 à $28,53.10^6$ CD34+/kg, sans différence entre les groupes chez les patients transplantés. Le greffon comprenant $0,92.10^6$ CD34+/kg a été considéré comme suffisant après plusieurs tentatives, le patient a été réinjecté avec ce greffon sans retard à la sortie d'aplasie. Le conditionnement utilisé dans 84% des cas a été une chimiothérapie de type BEAM (carmustine, étoposide, cytarabine, melphalan).

3. Les patients éligibles à l'autogreffe non transplantés

Soixante-cinq patients auraient dû être autogreffés mais devant soit une progression de la maladie, soit un recueil de CSP insuffisant soit un refus des patients, ceux-ci n'ont pas pu être greffés après la chimiothérapie par DHA-platine. Leurs caractéristiques sont répertoriées annexe XII. Ce groupe est composé de 62% sont de sexe masculin, l'âge médian est de 58 ans, le Performans Status faible dans 63% des cas, le stade est avancé pour la plupart (83% de stade III-IV), l'histologie la plus fréquente est le LF en rechute (25%). A la différence du groupe des patients transplantés, ces patients ont un IPI majoritairement élevé avec 48% des patients ayant un IPI renseigné entre 3 et 5. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le groupe DHAP et le groupe DHAOx+DHAC.

4. Les patients non éligibles à l'autogreffe

Dans le groupe des 50 patients non autogreffés, la médiane d'âge est de 63 ans, il est composé à 62% d'hommes, avec un Performans Status faible dans 60% des cas, des stades avancés dans 74% des cas, un IPI élevé dans 40% des cas renseignés, et un type histologique majoritaire de LBDGC (32%). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le groupe ayant reçu du DHAP et celui qui a reçu DHAOx ou DHAC (annexe XIII).

E. ANALYSE DE SURVIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES

1. Lymphome B diffus à grandes cellules

a) Analyse de la sous-population de LBDGC

Afin d'éclairer la lecture de nos résultats en analyse multivariée nous avons souhaité présenter les caractéristiques de la sous population de lymphome B diffus à grandes cellules (tableau 12). Dans le groupe DHAP il y a plus de patients IPI faible (33% contre 12% dans le groupe DHAOx+DHAC) et il y a plus de malades non réfractaires dans le groupe cisplatine (43% contre 16%). On observe que les patients jeunes ont eu majoritairement du cisplatine. Dans le groupe DHAP on a autant de patients autogreffés et non greffés tandis que dans le groupe DHAOx+DHAC on a une majorité de non greffés. Un seul patient n'a pas eu d'anthracyclines avant le DHA-platine, il s'agissait d'un lymphome cérébral, la chimiothérapie de première ligne était de type MBVP (méthotrexate, carmustine, étoposide, méthylprednisolone) avant d'être rattrapée par DHAC. Toutefois, aucune de ces différences ne sont significatives avec un test exact de Fisher ou un test du Chi deux. Par contre les patients ayant plus de comorbidités rénales et autres sont majoritairement représentés dans le groupe DHAOx+DHAC (50% de patients présentant une comorbidité rénale, 19% des patients présentant une autre comorbidité) avec une différence statistiquement significative comparativement au groupe DHAP ($p=0,006$).

Tableau 12 Caractéristiques des lymphomes B diffus à grandes cellules (n=51)

	DHAP	DHAOX+DHAC	Total	p (DHAP vs. DHAOX+DHAC)
	n (%)	n (%)	n (%)	
EFFECTIF, (% DU TOTAL)	35 (69)	16 (31)	51 (100)	0,54 ¹
AGE				
< 60 ANS	26 (74)	7 (44)	33 (64)	0,07 ¹
≥ 60 ANS	9 (26)	9 (56)	18 (36)	
COMORBIDITES				
RENALES	5 (14,5)	8 (50)	13 (25)	0,006 ²
AUTRES QUE RENALES	3 (8,5)	3 (19)	6 (12)	
ABSENCE DE COMORBIDITES	27 (77)	5 (31)	32 (63)	
IPI				
0 A 2	17 (49)	6 (38)	23 (45)	0,12 ¹
3 A 5	13 (37)	10 (62)	23 (45)	
NR	5 (14)	0 (0)	5 (10)	
MALADIE REFRACTAIRE				
NON	22 (63)	8 (50)	30 (59)	0,58 ¹
OUI	13 (37)	8 (50)	21 (41)	
ANTHRACYCLINES AVANT PLATINE				
NON	0 (0)	1 (6)	1 (2)	0,31 ²
OUI	35 (100)	15 (94)	50 (98)	
AUTOGREFFE				
OUI	18 (51)	4 (25)	22 (43)	0,13 ²
NON	17 (49)	12 (75)	29 (57)	

¹test du Chi 2 ; ² test exact de Fisher

b) Survie globale

La survie médiane des LBDGC est de 14,8 mois dans le groupe DHAP vs. 9,5 mois dans le groupe DHAOX+DHAC avec une différence statistiquement significative (p=0,001 ; figure 7). Une analyse multivariée intégrant les facteurs retenus en analyse univariée dans un modèle de Cox retrouve comme facteurs pronostiques indépendants : le sel de platine utilisé en première intention (p=0,005), l'absence d'utilisation d'anthracyclines avant le platine (p=0,02), et le caractère réfractaire de la maladie avant l'administration du DHA-platine (p=0,003) (tableau 13). L'ensemble des facteurs pronostiques significatifs en survie globale en analyse univariée sont répertoriés en Annexe XIV).

Figure 7 Courbe de Kaplan Meier de survie globale des lymphomes B diffus à grandes cellules selon le sel de platine reçu en première intention

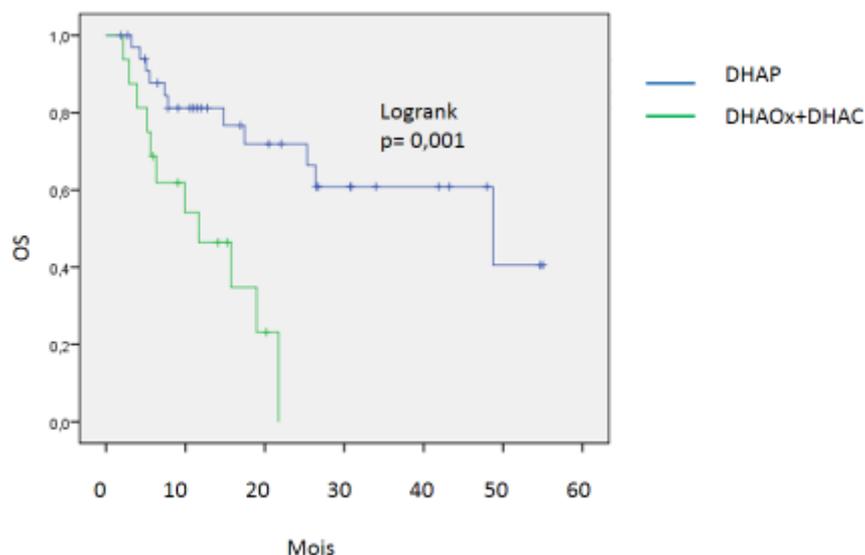


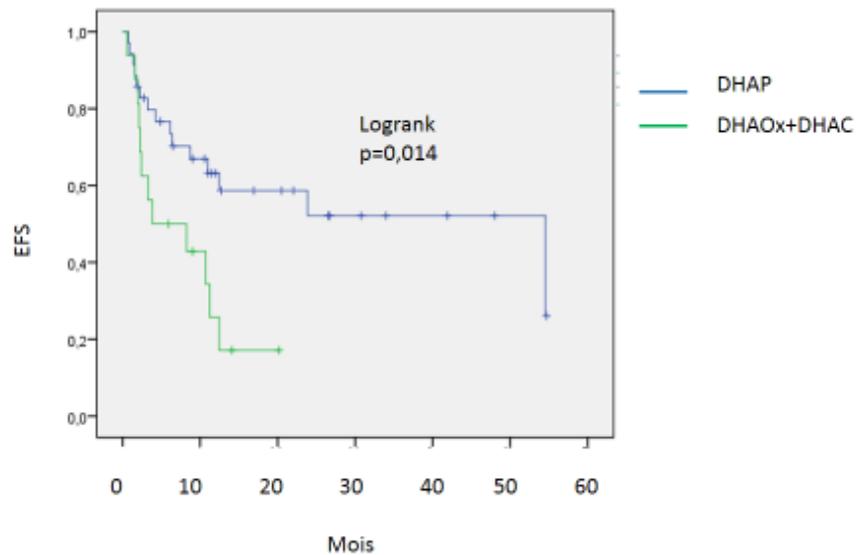
Tableau 13 Analyse multivariée : facteurs pronostiques indépendants associés à une survie globale plus courte dans le LBDGC

Facteurs pronostiques indépendants	p	HR	IC 95%
Absence d'anthracyclines avant platine	0,02	17,241	1,574 - 200
Maladie réfractaire	0,003	4,043	1,593 - 10,262
DHAOx+DHAC vs. DHAP	0,005	2,020	1,240 - 3,289

c) **Survie sans évènement**

L'EFS médiane des LBDGC est de 11,0 mois dans le groupe DHAP vs. 4,9 mois dans le groupe DHAOx+DHAC (p=0,014, figure 8). L'analyse multivariée retrouve comme facteurs pronostiques indépendants de survenue d'un évènement la maladie réfractaire (HR= 2,774; [1,212-6,347] ; p=0,016) et l'IPI élevé (HR=3,133 ; [1,291-7,601] ; p=0,012). On a répertorié en annexe XV l'ensemble des facteurs pronostiques significatifs en analyse univariée.

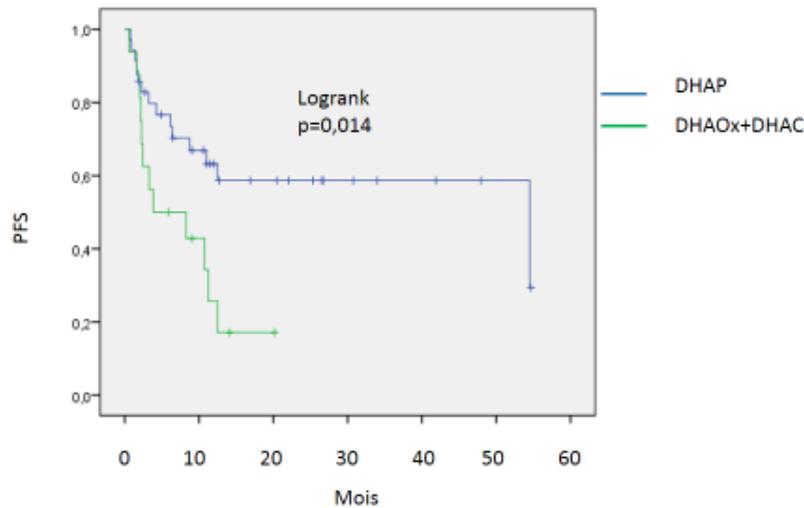
Figure 8 Courbe de Kaplan Meier de survie sans évènement des lymphomes B diffus à grandes cellules selon le sel de platine reçu en première intention



d) Survie sans progression

La médiane de survie sans progression est de 9,5 mois dans le groupe DHAP vs. 4,8 mois dans le groupe DHAOx+DHAC (p=0,014, figure 9). L'analyse multivariée a défini la maladie réfractaire et l'IPI élevé comme facteurs pronostiques indépendants (HR=3,038 ; [1,286 - 7,175] ; p=0,011 et HR=3,517 ; [1,380 - 8,966] ; p=0,008 respectivement). Le détail de l'analyse univariée est répertorié en annexe XVI.

Figure 9 Courbe de Kaplan Meier de survie sans progression selon le sel de platine utilisé en première intention dans le lymphome B diffus à grandes cellules



2. Lymphome folliculaire

Dans le sous-groupe des lymphomes folliculaires, on a plus de patients jeunes ayant eu du DHAP, et on a autant de patients de moins de 60 ans que de plus de 60 ans qui ont reçu soit du DHAOx soit du DHAC. Les FLIPI élevés sont également représentés dans les groupes, on a plus de malades réfractaires qui ont reçu du DHAP, et la majorité des patients autogreffés ont reçu du DHAP. Dans le groupe DHAOx+DHAC on a autant de patients autogreffés que de non greffés. Aucune de ces différences n'est statistiquement significative. Les caractéristiques des lymphomes folliculaires sont répertoriés tableau 14.

Tableau 14 Caractéristiques des lymphomes folliculaires (n=56)

	DHAP	DHAOX+ DHAC	Total	p (DHAP vs. DHAOX+DHAC)
	n (%)	n (%)	n (%)	
NOMBRE DE PATIENTS	32 (57)	24 (43)	56 (100)	0,51 ¹
AGE				
< 60 ANS	23 (72)	11 (46)	34 (61)	0,09 ¹
≥ 60 ANS	9 (28)	13 (54)	22 (39)	
FLIPI				
0-1	3 (9)	4 (16,5)	7 (12,5)	0,72 ²
2 A 5	22 (69)	15 (62,5)	37 (66)	
NR	7 (22)	5 (21)	12 (21,5)	
MALADIE REFRACTAIRE				
NON	27 (84)	19 (79)	46 (82)	0,88 ¹
OUI	5 (16)	5 (21)	10 (18)	
AUTOGREFFE				
OUI	23 (72)	13 (54)	36 (64)	0,28 ¹
NON	9 (28)	11 (46)	20 (36)	

¹ Test de Chi 2 ; ² test exact de Fisher

a) **Survie globale**

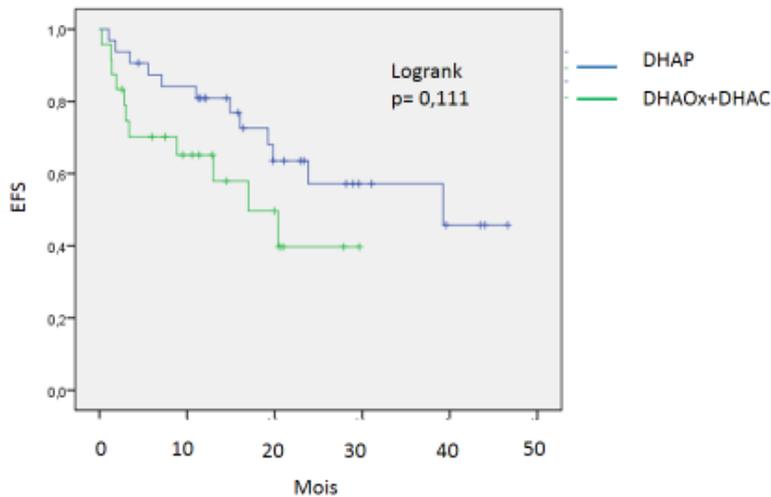
La survie globale médiane des lymphomes folliculaires est de 24,2 mois dans le groupe DHAP vs. 17,2 mois dans le groupe DHAOX+DHAC sans différence significative entre les deux groupes. Parmi les facteurs pronostiques significatifs en analyse univariée (annexe XVII) le sel de platine n'est pas ici identifié. L'analyse multivariée n'a pas permis de mettre en évidence de facteur pronostique indépendant de survie globale.

b) **Survie sans évènement**

La médiane de survie sans évènement est de 17,8 mois dans le groupe DHAP vs. 10,0 mois dans le groupe DHAOX+DHAC sans différence statistiquement significative même si la courbe tend à montrer cette différence (p=0,111 ; figure 10). Seul le caractère réfractaire de la maladie est associé à la survenue d'un évènement en analyse univariée (p<0,001). Les facteurs retenus pour une analyse multivariée sont le sel de platine utilisé en première intention, le score FLIPI, le caractère réfractaire de la maladie avant l'administration du DHA-platine. L'analyse multivariée a identifié le sel de platine autre que le cisplatine et le caractère réfractaire de la maladie comme facteurs pronostiques indépendants de

survenue d'un évènement (HR=3,137 ; [1,222-8,051] ; p=0,017 et HR=17,148 ; [6,403-45,926] ; p<0,001 respectivement).

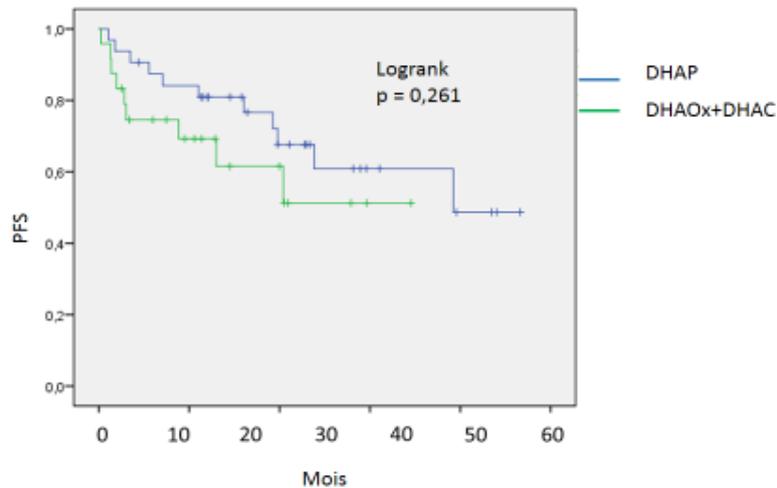
Figure 10 Courbe de Kaplan Meier de survie sans évènement des lymphomes folliculaires selon le sel de platine utilisé en première intention



c) **Survie sans progression**

La médiane de survie sans progression est de 19,5 mois dans le groupe DHAP vs. 10,0 mois dans le groupe DHAOx+DHAC sans différence entre les groupes (p=0,261, figure 11). Ici aussi le caractère réfractaire de la maladie est le seul facteur pronostique significatif de PFS en analyse univariée (p<0,001). Les résultats de l'analyse multivariée montrent un unique facteur indépendant associé à la rechute, la maladie réfractaire (p<0,001 ; HR=21,687 ; [7,596-61,948]).

Figure 11 Courbe de Kaplan Meier de survie sans progression des lymphomes folliculaires selon le sel de platine utilisé en première intention



3. Lymphome du manteau

Dans le sous-groupe des lymphomes du manteau il y a statistiquement moins de malades réfractaires dans le groupe DHAP (6%) que dans le groupe DHAOx+DHAC (44%) ($p=0,013$). Il y a également plus de patients autogreffés dans le groupe DHAP (76%) que dans le groupe DHAOx+DHAC (22%), ce qui est statistiquement significatif ($p=0,005$). Concernant l'IPI, l'âge et le nombre de lignes antérieurs on ne retrouve pas de différence entre les groupes. Les caractéristiques des lymphomes du manteau sont répertoriés tableau 15.

Tableau 15 Caractéristiques des lymphomes du manteau (n=42)

	DHAP	DHAOX+ DHAC	Total	p (DHAP vs. DHAOX+DHAC)
	n (%)	n (%)	n (%)	
EFFECTIF, (% DU TOTAL)	33 (79)	9 (21)	42 (100)	0,07 ¹
AGE				
< 60 ANS	23 (70)	5 (66)	28 (67)	0,45 ²
≥ 60 ANS	10 (30)	4 (44)	14 (33)	
IPI				
0 A 2	16 (48,5)	4 (44)	20 (48)	0,65 ²
3 A 5	13 (39,5)	5 (66)	18 (43)	
NR	4 (12)	0 (0)	4 (9)	
MALADIE REFRACTAIRE				
NON	31 (94)	5 (66)	36 (86)	0,013 ²
OUI	2 (6)	4 (44)	6 (14)	
LIGNES ANTERIEURES				
0	25 (76)	5 (66)	30 (71,5)	0,20 ²
1	8 (24)	3 (33)	11 (26)	
2 OU +	0 (0)	1 (11)	1 (2,5)	
AUTOGREFFE				
OUI	25 (76)	2 (22)	27 (64)	0,005 ²
NON	8 (24)	7 (78)	15 (36)	

¹ test du Chi 2 ; ² test exact de Fisher

a) *Survie globale*

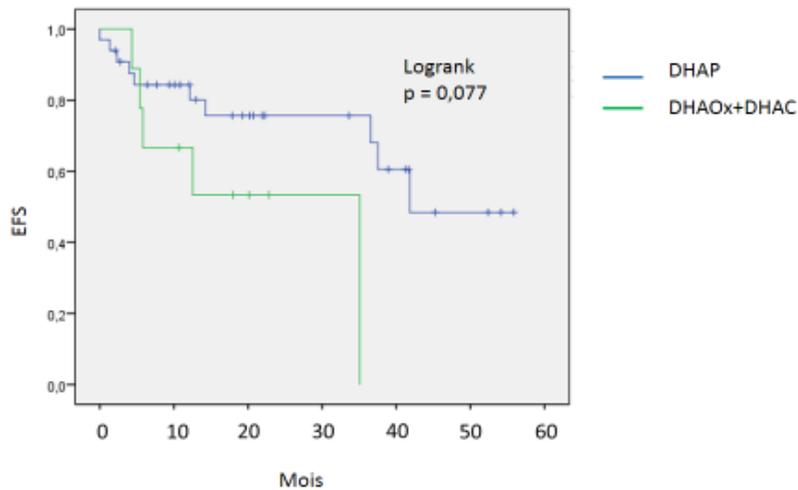
La médiane de survie globale est de 18,4 mois dans le groupe DHAP vs. 15,0 mois dans le groupe DHAOX+DHAC sans différence significative entre les 2 groupes. Les facteurs retenus pour une analyse multivariée sont le sel de platine utilisé en première intention, le score IPI, le caractère réfractaire de la maladie avant l'administration du DHA-platine. L'analyse univariée et multivariée n'ont pas permis de mettre en évidence de facteurs pronostiques indépendants de survie globale.

b) *Survie sans évènement*

La médiane de survie sans évènement est de 17,9 mois pour le groupe DHAP vs. 12,5 mois pour le groupe DHAOX+DHAC sans différence significative entre les groupes mais montrant une tendance à la supériorité du cisplatine (p=0,077, figure 12). Plusieurs caractéristiques inhérentes à la maladie sont prédictives de survenue d'un évènement en analyse univarié tel que les LDH, le score IPI, l'hémoglobine inférieure à 10g/dL au diagnostic. Tous les facteurs pronostiques significatifs de survie sans évènement en analyse univariée sont répertoriés en Annexe XVIII. L'analyse multivariée n'a pas

permis de mettre en évidence de facteurs pronostiques indépendants de survenue prématurée d'un évènement.

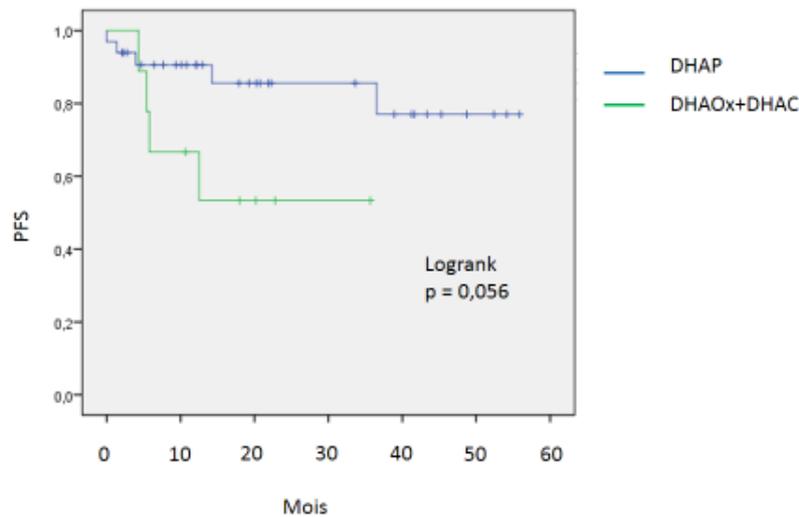
Figure 12 Courbe de Kaplan Meier de survie sans évènement des lymphomes du manteau selon le sel de platine utilisé en première intention



c) **Survie sans progression**

La médiane de survie sans progression est de 17,9 mois dans le groupe DHAP vs. 12,7 mois dans le groupe DHAOx+DHAC montrant là encore une tendance à la supériorité du cisplatine sans significativité vraie ($p=0,056$, figure 13). Les facteurs pronostiques significatifs en survie sans progression en analyse univariée sont les LDH ($p=0,032$) et le caractère réfractaire de la maladie ($p<0,001$). Ici encore l'analyse multivariée n'a pas permis de mettre en évidence de facteurs pronostiques indépendants de survie sans progression.

Figure 13 Courbe de Kaplan Meier de survie sans progression des lymphomes du manteau selon le sel de platine utilisé en première intention



4. Transformation de lymphomes de bas grade

Dans le sous-groupe des lymphomes transformés on a des patients plus âgés dans le groupe DHAOX+DHAC (80% contre 54% dans le groupe DHAP), plus d'IPI faibles dans le groupe DHAOX+DHAC (50% contre 36% dans le groupe DHAP), moins de malades réfractaires dans le groupe DHAOX+DHAC (20% contre 32% dans le groupe DHAP), plus de patients avec un envahissement ganglionnaire inférieur ou égal à 5 aires ganglionnaires dans le groupe DHAOX+DHAC (50% contre 36% dans le groupe DHAP) et des taux d'autogreffes similaire entre les 2 groupes. La répartition selon la pathologie initiale est également un peu différente avec plus de transformations de lymphomes folliculaires dans le groupe DHAP (57% contre 20%), plus de lymphome de la zone marginale ou du MALT dans le groupe DHAOX+DHAC (30% contre 18%), tous les lymphomes lymphoplasmocytaires ou Waldenström transformés sont dans le groupe DHAOX+DHAC (20% du groupe DHAOX+DHAC). Aucune de ces constatations n'est statistiquement significative. Les caractéristiques du sous-groupe des transformations de lymphomes de bas grades sont répertoriés tableau 16.

Tableau 16 Caractéristiques des lymphomes B diffus à grandes cellules transformés (n=38)

	DHAP	DHAOX+ DHAC	Total	p (DHAP vs. DHAOX+DHAC)
	n (%)	n (%)	n (%)	
EFFECTIF, (% DU TOTAL)	28 (74)	10 (26)	38 (100)	0,27 ¹
AGE				
< 60 ANS	13 (46)	2 (20)	15 (39,5)	0,26 ²
≥ 60 ANS	15 (54)	8 (80)	23 (60,5)	
PATHOLOGIE INITIALE				
LF	16 (57)	2 (20)	18 (47)	0,078 ²
LLC	3 (11)	1 (10)	4 (11)	
LZM/MALT	5 (18)	3 (30)	8 (21)	
LPL/WALD	0 (0)	2 (20)	2 (5)	
POPPEMA	1 (3,5)	1 (10)	2 (5)	
NR	3 (10,5)	1 (10)	4 (11)	
IPI				
0 A 2	10 (36)	5 (50)	15 (39,5)	0,86 ²
3 A 5	12 (43)	3 (30)	15 (39,5)	
NR	6 (21)	2 (20)	8 (21)	
MALADIE REFRACTAIRE				
NON	19 (68)	8 (80)	27 (71)	0,62 ²
OUI	9 (32)	2 (20)	11 (29)	
ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE				
≤5 AIRES	10 (36)	5 (50)	15 (39)	0,74 ²
>5 AIRES	9 (32)	3 (30)	12 (32)	
NR	9 (32)	2 (20)	11 (29)	
AUTOGREFFE				
OUI	11 (39)	4 (40)	15 (40)	1 ²
NON	17 (61)	6 (60)	23 (60)	

¹ test du Chi 2 ; ² test exact de Fisher ; LF : lymphome folliculaire ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ou lymphome lymphocytaire ; LZM/MALT : lymphome de la zone marginale ou lymphome du MALT ; LPL/WALD : Lymphome lymphoplasmocytaire ou maladie de Waldenström ; NR : non renseigné

a) **Survie globale**

La médiane de survie globale des lymphomes transformés est de 28,9 mois dans le groupe DHAP vs. 13,2 mois dans le groupe DHAOX+DHAC sans différence statistiquement significative entre les groupes. L'ensemble des facteurs pronostiques significatifs en survie globale en analyse univariée sont répertoriés en Annexe XIX. Les facteurs pronostiques significatifs en analyse univariée sont le Performans Status (p=0,005), les LDH (p=0,008), 2 atteintes extra nodales ou plus (p=0,09), l'envahissement ganglionnaire supérieur à 5 aires (p=0,006), le caractère réfractaire de la maladie

($p=0,011$). L'analyse multivariée n'a pas permis de mettre en évidence de facteur pronostique indépendant de survie globale dans les transformations de lymphomes de bas grade de malignité.

b) Survie sans évènement

La médiane de survie sans évènement des lymphomes transformés est de 15,5 mois dans le groupe DHAP vs. 7,6 mois dans le groupe DHAOx+DHAC sans différence entre les groupes ($p=0,514$, figure 14). Les facteurs pronostiques significatifs en survie sans évènement en analyse univariée sont répertoriés en Annexe XX. L'analyse multivariée a identifié le caractère réfractaire de la maladie ($p=0,002$), l'insuffisance rénale modérée avant l'initiation du DHA-platine ($p=0,032$) et de façon surprenante l'envahissement ganglionnaire inférieur ou égale à 5 aires ganglionnaires comme étant prédictifs de survenue précoce d'un évènement. Les résultats de l'analyse multivariée sont répertoriés dans le tableau 17.

Figure 14 Courbe de Kaplan Meier de survie sans évènement des transformations de lymphomes de bas grade de malignité selon le sel de platine utilisé en première intention

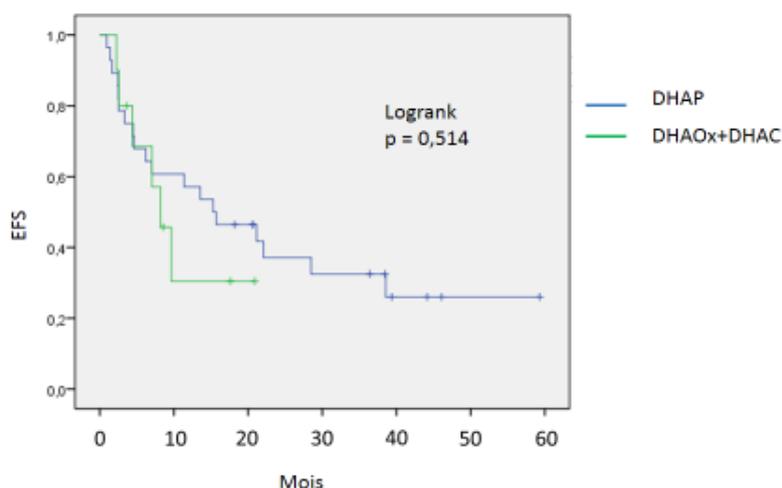


Tableau 17 Analyse multivariée : facteurs pronostiques indépendants associés à la survenue d'un évènement dans les transformations de lymphomes de bas grades

Facteurs pronostiques indépendants	p	HR	IC 95%
Maladie réfractaire	0,002	4,537	1,73 - 11,898
Envahissement ≤ 5 aires ganglionnaires	0,028	3,236	1,135 - 9,174
Clairance de créatinine pré-thérapeutique < 60 mL/mn/m ²	0,032	2,78	1,095 - 7,061

c) *Survie sans progression*

La médiane de survie sans progression des lymphomes transformés est de 15,5 mois dans le groupe DHAP et de 7,6 mois dans le groupe DHAOx+DHAC sans différence entre les 2 groupes ($p=0,735$). Les facteurs pronostiques significatifs en survie sans progression en analyse univariée sont répertoriés en Annexe XXI. L'analyse multivariée a identifié le caractère réfractaire de la maladie et l'envahissement ganglionnaire inférieur ou égal à 5 aires comme facteurs pronostiques indépendants de rechute (HR=4,787 ; [1,800-12,732] ; $p=0,002$ et HR=3,472 ; [1,195-11,628] ; $p=0,024$ respectivement).

5. Toutes histologies confondues

Bien que l'analyse qui a porté sur la cohorte entière nous semble cliniquement discutable, nous avons choisi de décrire les caractéristiques de survie de cette population. La médiane de survie globale de l'ensemble de la cohorte est de 22,2 mois dans le groupe DHAP vs. 11,7 mois dans le groupe DHAOX+DHAC sans différence statistiquement significative toutefois une tendance à la supériorité du cisplatine est retrouvée ($p=0,052$, figure 15).

La médiane de survie sans évènement toutes histologies confondues est de 13,9 mois dans le groupe DHAP et de 7,7 mois dans le groupe DHAOx+DHAC montrant une supériorité significative du cisplatine sur les autres sels de platine ($p=0,001$, figure 16).

La médiane de survie sans progression dans notre cohorte est de 14,4 mois dans le groupe DHAP vs. 7,7 mois dans le groupe DHAOx+DHAC avec une différence statistiquement significative en faveur du cisplatine ($p=0,001$, figure 17).

Aucun facteur pronostique indépendant n'a pu être mis en évidence par l'analyse multivariée tant en OS, qu'en EFS ou en PFS.

Figure 15 Courbe de Kaplan Meier de survie globale de la cohorte toutes histologies confondues selon le sel de platine utilisé en première intention

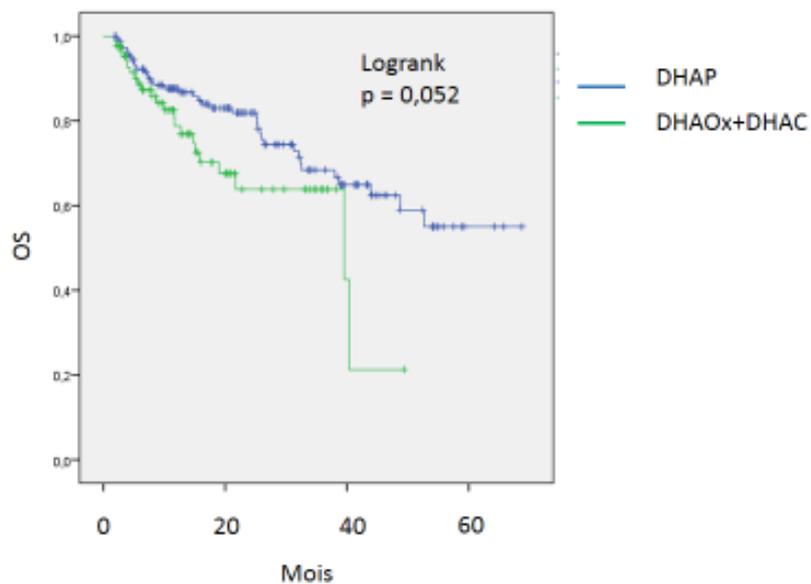


Figure 16 Courbe de Kaplan Meier de survie sans évènement de la cohorte toutes histologies confondues selon le sel de platine utilisé en première intention

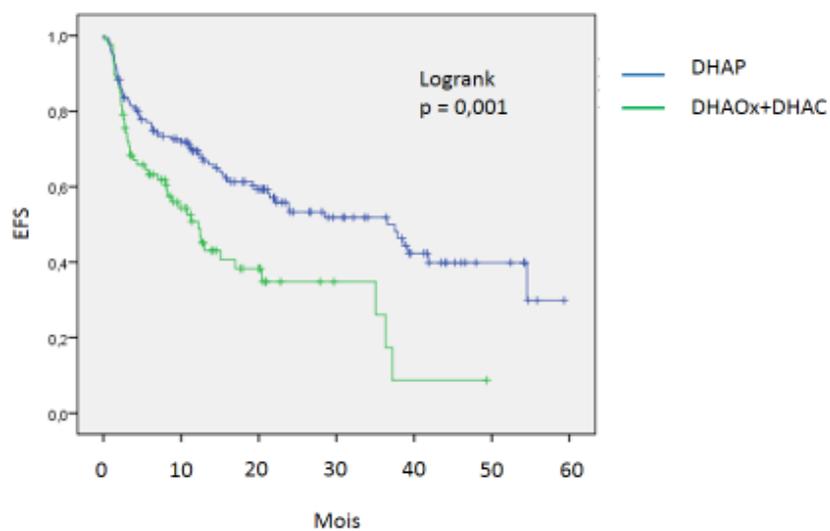
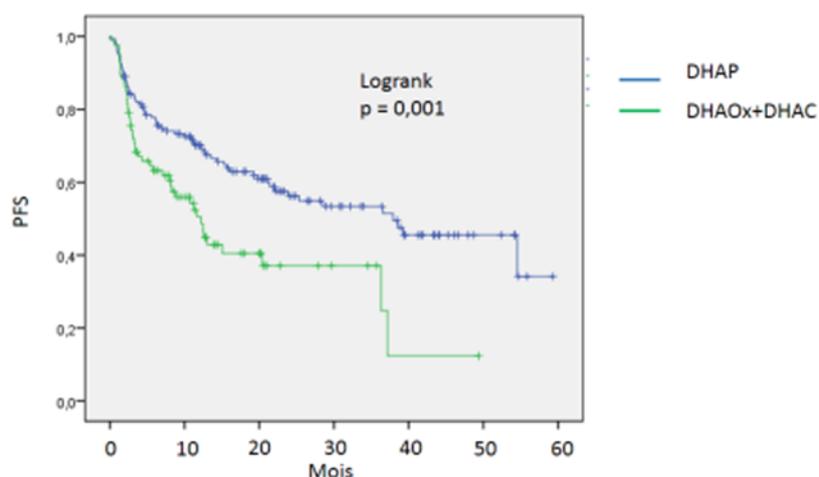


Figure 17 Courbe de Kaplan Meier de survie sans progression de la cohorte toutes histologies confondues selon le sel de platine utilisé en première intention



F. ADAPTATION DU SCHEMA THERAPEUTIQUE AU COURS DU TRAITEMENT

Cent patients (43%) ont eu une modification de leur traitement au cours de la chimiothérapie par DHA-platine dont 80 appartiennent au groupe DHAP avec une différence statistiquement significative ($p=0,002$). Les caractéristiques de ces modifications thérapeutiques sont répertoriées annexe XXII.

1. Changement de sel de platine

Cinquante-neuf patients (25%) ont eu un *switch* de sel de platine (un changement pour un autre sel de platine): 57 dans le groupe DHAP, 2 dans le groupe DHAOx+DHAC avec une différence statistiquement significative ($p<0,001$). La raison de ce changement est majoritairement la toxicité rénale du cisplatine (36 patients). La plus grande partie des patients ayant eu un *switch* de leur sel de platine figure dans le groupe cisplatine ainsi 32 patients ont eu un changement de sel de platine pour l'oxaliplatine et 20 pour le carboplatine, pour 10 patients nous n'avons pas pu recueillir l'information (un total de 62 patients car 57 patients ont eu un *switch* et 5 patients ont eu un *switch* et une baisse de dose).

2. Baisse de dose

Dans 12% des cas (27 patients) on a diminué la dose du sel de platine en raison d'une toxicité neurologique ou hématologique : 11 patients appartiennent au groupe DHAP et 16 patients au groupe DHAOX+DHAC avec une différence statistiquement significative ($p=0,036$).

3. Arrêt de traitement

Pour 9 patients (4%) il a été décidé d'interrompre le traitement à base de sel de platine : 7 patients du groupe DHAP et 2 patients du groupe DHAOX+DHAC sans différence entre les groupes.

4. Changement de sel de platine et baisse de dose concomitante

Cinq patients (2%) du groupe DHAP ont eu un changement de sel de platine avec une baisse de dose concomitante, sans différence significative entre les groupes.

5. Analyse de survie en fonction des modifications thérapeutiques

La médiane de survie sans évènement est de 19,2 mois dans le groupe ayant reçu du cisplatine pleine dose, 11,5 mois dans le groupe cisplatine avec *switch*, et 7,7 mois dans le groupe autres modalités (oxaliplatine, carboplatine ou baisse de dose) avec une différence significative en défaveur du groupe autres modalités ($p=0,001$, figure 18), il n'y a pas de différence significative entre le groupe cisplatine et le groupe cisplatine avec *switch* ($p=0,318$).

La médiane de survie sans progression du groupe cisplatine est de 19,2 mois, 11,6 mois dans le groupe cisplatine avec *switch* et 7,7 mois pour le groupe autres modalités avec une différence statistiquement significative en défaveur du groupe autres modalités par rapport au cisplatine pleine dose ($p=0,001$, figure 19, on n'a pas montré de différence entre le groupe cisplatine et le groupe cisplatine avec *switch* ($p=0,348$).

La médiane de survie globale de l'ensemble de la cohorte est de 24,5 mois dans le groupe cisplatine pleine dose, de 17,9 mois dans le groupe cisplatine avec *switch*, et de 11,7 mois dans le groupe autres modalités sans différence significative entre les groupes ($p=0,115$).

Figure 18 Courbe de Kaplan Meier de survie sans évènement de notre cohorte toutes histologies confondues selon qu'ils aient reçu du cisplatine à la dose théorique recommandée, du cisplatine puis un switch de sel de platine ou un autre schéma thérapeutique (autre sel de platine, baisse de dose)

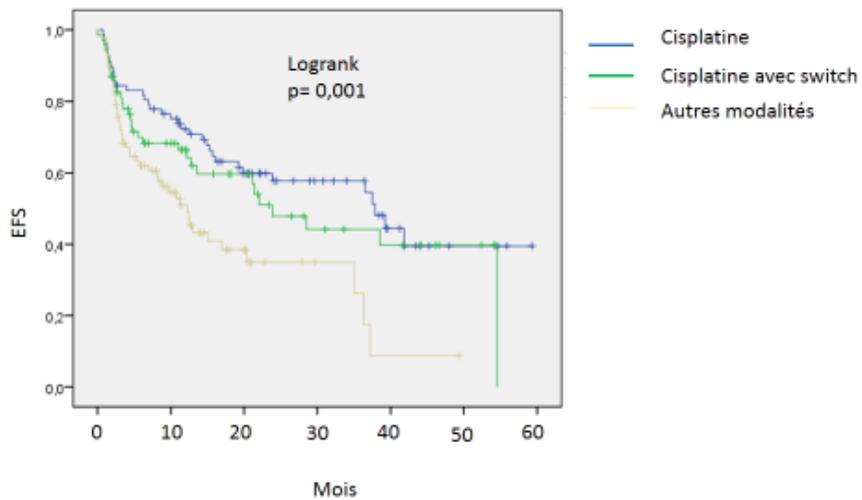
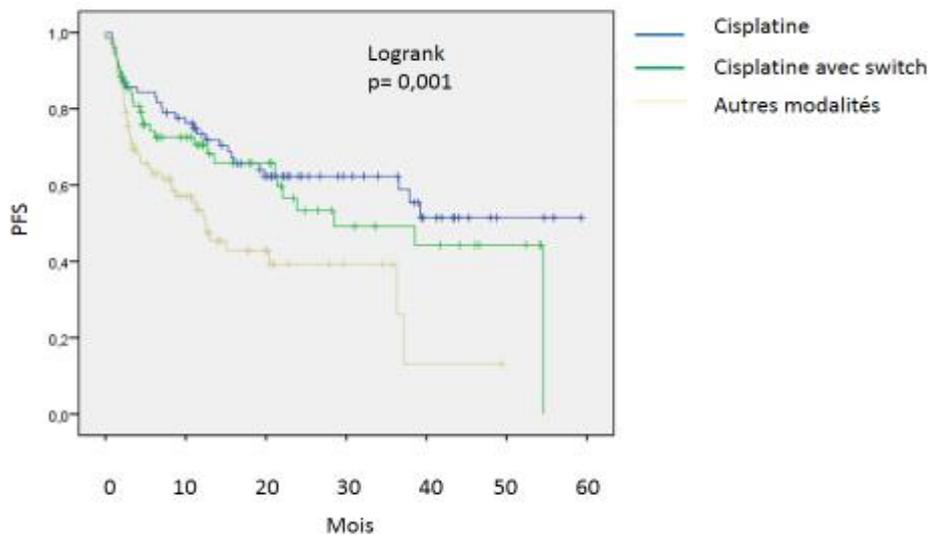


Figure 19 Courbe de Kaplan Meier représentant la survie sans progression selon les adaptations thérapeutiques effectuées



L'analyse univariée de la modification de traitement a été réalisée sur les sous-groupes majoritaires que composait notre cohorte : lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC), lymphomes folliculaires (LF), lymphomes du manteau et lymphomes transformés. On a retrouvé uniquement des données significatives dans le LBDGC.

L'analyse en survie globale montre une médiane à 14,8 mois dans le groupe cisplatine pleine dose, 16,0 mois dans le groupe cisplatine avec switch et 9,5 mois dans le groupe autres modalités avec une

différence statistiquement significative en défaveur du groupe autres modalités ($p=0,002$, figure 20), aucune différence n'a été identifiée entre le groupe cisplatine et le groupe cisplatine avec *switch* ($p=0,189$).

En EFS la médiane du groupe cisplatine pleine dose est de 12,0 mois dans le groupe cisplatine, de 6,3 mois pour le groupe cisplatine avec *switch* et de 4,9 mois pour le groupe autres modalités mettant en évidence une différence statistiquement significative en faveur du cisplatine avec ou sans *switch* par rapport aux autres modalités thérapeutiques ($p=0,027$; figure 21), il n'a pas été retrouvé de différence entre le groupe cisplatine et cisplatine avec *switch* ($p=0,882$).

La médiane de survie sans progression est de 12,0 mois dans le groupe cisplatine, 6,3 mois dans le groupe cisplatine avec *switch*, et 4,9 mois dans le groupe autres modalités montrant une différence statistiquement significative entre les groupes cisplatine et cisplatine avec *switch* vs. les autres modalités thérapeutiques ($p=0,025$; figure 22), sans différence entre le groupe cisplatine et le groupe cisplatine avec *switch* ($p= 0,779$).

Figure 20 Courbe de Kaplan Meier de survie globale des lymphomes B diffus à grandes cellules selon les adaptations thérapeutiques effectuées.

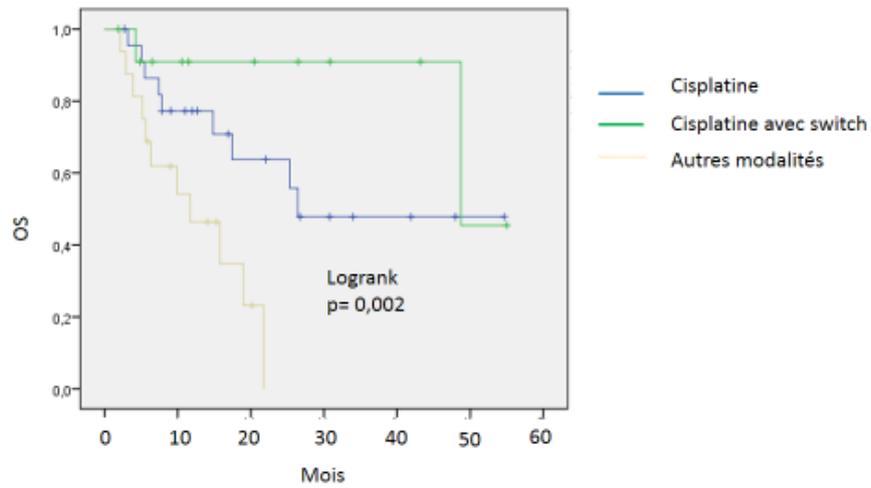


Figure 21 Courbe de Kaplan Meier de survie sans évènement des lymphomes B diffus à grandes cellules selon les adaptations thérapeutiques effectuées.

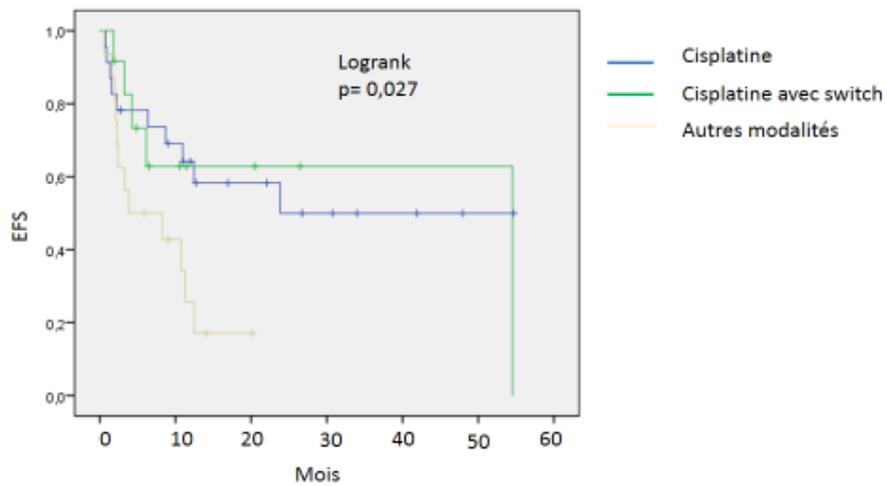
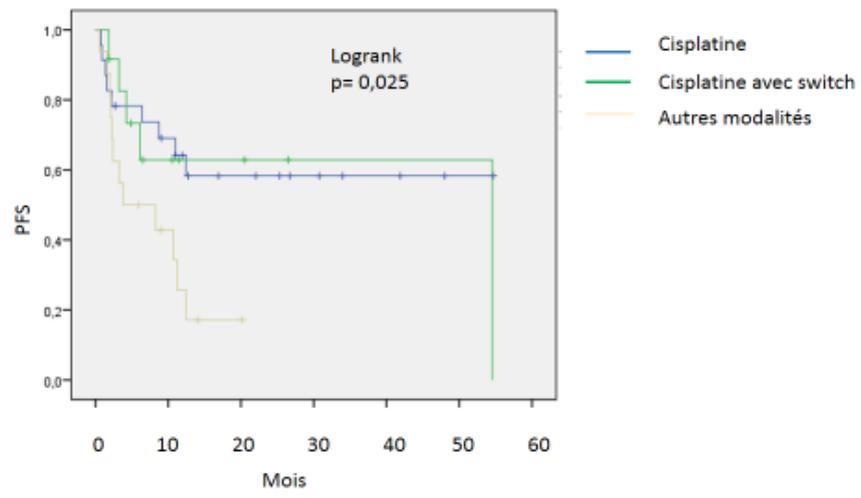


Figure 22 Courbe de Kaplan Meier de survie sans progression dans le lymphome B diffus à grandes cellules selon les adaptations thérapeutiques effectuées



IV. DISCUSSION

Les résultats de notre étude retrouvent une toxicité plus importante du cisplatine par rapport aux autres sels de platine sur le plan rénal, hématologique et digestif. Toutefois, les autres sels de platine et notamment l'oxaliplatine sont plus toxiques sur le plan neurologique périphérique. Concernant l'efficacité il apparaît que le cisplatine serait supérieur aux autres sels de platine et surtout dans le lymphome B diffus à grandes cellules.

A. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Dans l'ensemble il n'y a pas de grande disparité de répartition des patients entre les groupes. Les patients les plus jeunes et avec moins de comorbidités étaient majoritairement répartis dans le groupe DHAP, ce qui est tout à fait cohérent du point de vue du clinicien qui aura tendance à traiter les patients les plus fragiles avec un sel de platine connu pour être moins toxique. Nous rappelons ici que nous n'avons pas recueilli l'information concernant le choix initial du sel de platine pour chaque patient et que cette information n'est pas systématiquement présente dans les dossiers médicaux des patients. On constate que les patients n'ont pas reçus le même nombre de cycle de chimiothérapie en moyenne, avec plus de cycles reçus dans le groupe DHAOx+DHAC par rapport au groupe DHAP, ces constatations devront être prises en compte dans l'analyse des toxicités. L'analyse des toxicités a été effectuée sur l'ensemble des données répertoriées toutes histologies confondues en tentant de prendre en compte les spécificités de certaines pathologies (comme par exemple le fait qu'une LLC aura une chimiothérapie de type R-DHAP après plusieurs autres lignes ou en cas de transformation alors que dans le lymphome du manteau, on a quasi exclusivement des premières ou secondes lignes). Pour le lymphome folliculaire, la répartition des scores FLIPI avec des scores plus élevés majoritairement représentés dans tous les groupes est probablement le reflet de la plus grande propension de ces patients à rechuter, évolution naturelle de leur maladie. Les patients ayant eu 3 lignes antérieures ou plus sont majoritairement répartis dans le groupe DHAOx+DHAC, du point de vue du clinicien il est ici encore logique d'administrer une chimiothérapie que l'on pense moins toxique aux patients ayant reçu plus de chimiothérapie

auparavant. Les patients du groupe DHAOx+DHAC apparaissent donc plus fragiles ce qui peut avoir un impact sur la survie globale et la survie sans évènement.

B. TOXICITE

1. Toxicité rénale

La différence entre l'évaluation de 65 patients déclarés insuffisants rénaux par le clinicien et notre définition de l'insuffisance rénale objective, peut avoir plusieurs explications :

- La première est que nous n'avons récolté que les données figurant au dossier médical des patients, il est possible que le patient ait eu des dosages de créatininémie en laboratoire de ville non mentionnés ou non accessibles dans le dossier et qui montraient une insuffisance rénale objective,
- La seconde est qu'il est probable que le clinicien ait jugé par excès certaines altérations de créatinine comme significative sans appliquer de règle stricte quant à la détermination de l'insuffisance rénale aiguë sous platine. Connaissant la néphrotoxicité du cisplatine, le clinicien aura tendance à *switcher* plus facilement de sel de platine ou en baisser la dose dès qu'il visualise une hausse de créatinine qu'elle corresponde ou non à une insuffisance rénale définie par des critères précis.

La définition de l'insuffisance rénale aiguë reste encore débattue à ce jour au sein des sociétés savantes de néphrologie mais les critères RIFLE définie en 2004 par Bellomo semblent rassembler tous les suffrages (64)(annexe XXIII). Ces critères ont été définis pour une insuffisance rénale aiguë en soins intensifs mais ils peuvent s'appliquer à la pratique clinique quotidienne car leurs critères bien que sensibles et spécifiques sont faciles d'accès au quotidien. Nous n'avons pas recueilli les données de diurèse quotidienne, mais cette surveillance est habituellement réalisée chez les patients d'oncohématologie traités par sels de platine et prise en compte dans la surveillance des patients durant leur chimiothérapie.

Bien qu'insuffisante pour prendre en compte l'ensemble des paramètres d'évolution de la fonction rénale, le recueil de la créatininémie était adapté à la réalisation de cette étude rétrospective. Dans les séries publiées les toxicités rénales ne font référence la plupart du temps qu'aux variations de créatinine et souvent l'insuffisance rénale n'est même pas définie en tant que telle (42)(39)(55). A savoir également que le *Common Terminology Criteria of Adverse Events* dans la version 3.0 définissait l'effet secondaire désigné sous le terme *Renal Failure* avec en grade 3 dialyse chronique non indiquée et en grade 4 dialyse chronique ou transplantation rénale indiquée et ne sont apparues des critères chiffrés de variation de créatininémie que dans la version 4.0 (annexe XXIV et XXV) (58)(65).

L'utilisation du cisplatine est bien un facteur pronostique indépendant de survenue d'une insuffisance rénale selon nos 2 méthodes d'analyse (objective et subjective) ce qui est concordant avec l'ensemble de la littérature sur le sujet avec une incidence de survenue d'une insuffisance rénale objective de 12% sur l'ensemble de la cohorte correspondant à la fourchette plutôt basse, 17% sous cisplatine et 2% dans le groupe DHAOx+DHAC (8)(39)(41)(42)(45). Le sexe n'a jamais été décrit comme une susceptibilité à l'insuffisance rénale sous platine et n'est ici retrouvé que pour les insuffisances rénales objectives toutefois ceci pourrait avoir son importance afin de déterminer si un type de patient présente plus de toxicité qu'un autre avec une chimiothérapie à base de cisplatine.

L'incidence de survenue d'une insuffisance rénale subjective sous cisplatine est bien plus élevée de l'ordre de 42% dans notre cohorte, et le fait d'avoir reçu 3 cures plutôt que 1 ou 2 est ici prédictive de survenue d'une insuffisance rénale, facteur déjà décrit comme associé à la survenue d'une insuffisance rénale sous cisplatine (11). Cette différence d'incidence montre bien la surveillance rapprochée de la fonction rénale des patients sous cisplatine, par contre il est possible que le faible taux d'incidence même subjective des patients dans le groupe DHAOx+DHAC soit la conséquence de la moindre vigilance du clinicien à l'égard de la fonction rénale de ces patients. Toutefois les taux d'incidence d'insuffisance rénale objective et subjective dans le groupe DHAOx+DHAC sont concordants (2% et 3% respectivement). On a mis en évidence que la survenue d'une toxicité digestive supérieure ou égale à grade 3 durant le traitement est associée à la survenue d'une insuffisance rénale cliniquement significative ce qui est tout à fait explicable par les conséquences de la toxicité digestive liée au sel de

platine, qui se manifeste dans la majorité des cas par des nausées-vomissements et/ou diarrhées responsables d'une déshydratation et donc favorisent l'insuffisance rénale fonctionnelle, cela d'autant plus que le patient est à domicile. Une autre hypothèse consiste en une idiosyncrasie vis-à-vis de la toxicité du cisplatine mais ceci n'a jamais été décrit auparavant. Enfin l'insuffisance rénale modérée pré-thérapeutique est associée à la survenue d'une insuffisance rénale subjective ce qui est classiquement décrit (11).

Les autres facteurs décrits favorisant la survenue d'une insuffisance rénale n'ont pas été retrouvés dans notre étude (62): L'IMC par exemple ne ressort pas dans notre étude, ce qui peut être lié au fait que nous n'avons que peu de patients dans notre cohorte avec un IMC supérieur à 30 kg/m².

2. Toxicité neurologique

Le sel de platine différent du cisplatine est un facteur prédictif indépendant de survenue d'une toxicité neurologique périphérique, qui dans la majorité des cas est transitoire et est un effet bien décrit et connu de l'oxaliplatine (8). D'ailleurs tous les cas de toxicité neurologique périphérique du groupe DHAOx+DHAC ont été imputés à l'oxaliplatine. Toutefois on remarquera que son incidence de 14% sous oxaliplatine est plus élevée que ce que rapporte la plus grande série publiée de R-DHAOx par Lignon et al. (55).

L'analyse de l'ototoxicité imputable aux sels de platine n'a pas permis de mettre en évidence de différence entre le cisplatine et les autres sels de platine. Cet effet secondaire est bien connu du cisplatine, même s'il est plus fréquent chez l'enfant, son incidence atteint tout de même 20% des patients adultes (8) : l'incidence est ici plus faible que décrite dans la littérature avec seulement 9% de toxicité grade 3 ou 4 dans le groupe DHAP. Il est très probable que les patients présentant des toxicités auditives de grade 1 ou 2 ont eu une modification de traitement de manière préventive (cette analyse n'a pas été réalisée).

3. Toxicité hématologique

Le cisplatine ressort systématiquement comme facteur pronostique indépendant de survenue d'une toxicité hématologique, que ce soit lié à la survenue d'une neutropénie fébrile, d'une transfusion en

culots érythrocytaires ou d'une transfusion plaquettaire alors que la littérature même si elle rapporte une toxicité hématologique, elle ne semble pas majorée par rapport aux autres sels de platine (8). On retrouve une incidence de neutropénie fébrile de 26% dans le groupe DHAP ce qui est proche de l'incidence de 21,5% rapportée par l'étude turque avec l'administration fractionnée du cisplatine (43) mais supérieur à l'incidence rapportée dans l'étude CORAL (16%)(42). L'incidence de 47% de transfusion globulaire sous cisplatine est élevée mais concordante avec l'incidence rapportée par De Guibert et al. (42%) sur ses 24 lymphomes du manteau (45). Soixante-six pour cent des patients sous cisplatine ont été transfusés en concentré plaquettaire ce qui est bien supérieur à ce qui a été décrit avec le même schéma thérapeutique (39)(40) mis à part Lefrère et al. qui ont publié un taux de thrombopénie grade 3-4 de 100% chez 28 lymphomes du manteau (44). La littérature rapporte que le carboplatine serait plus hématotoxique (8)(28)(66)(67) mais compte tenu du faible effectif des patients ayant reçu du carboplatine, il est probable que cela ne puisse pas avoir d'effet statistique. Le sexe féminin ressort là encore comme un facteur pronostique indépendant de nécessité transfusionnelle (plaquettaire et érythrocytaire) ce qui n'était pas décrit jusqu'alors.

4. Toxicité digestive

Là encore le cisplatine ressort comme facteur indépendant de survenue d'une toxicité digestive avec une incidence de 20% contre 5% avec les autres sels de platine et ceci malgré un traitement antiémétique adapté. Peu d'études rapportent l'incidence des toxicités gastro-intestinales sévère dans cette association de chimiothérapies ce qui rend difficile l'interprétation de nos résultats, des chiffres comparables au nôtres sont avancés par Velasquez et al. en 1988 (39) et ce malgré les progrès des traitements antiémétiques.

5. Analyse globale des toxicités

Le cisplatine apparaît ici comme le sel de platine le plus toxique sur le plan hématologique et digestif également. Sur le plan neurologique c'est le groupe DHAox+DHAC qui est associé à une plus grande survenue d'effets indésirables. Et même si le nombre de cycle de chimiothérapie reçu est inférieur dans le groupe DHAP, le cisplatine reste plus toxique, ainsi le fait d'avoir moins de cures dans le groupe DHAP est peut-être plus une conséquence des toxicités du cisplatine avec un arrêt de traitement

prématuré qu'une cause de toxicité. Ces résultats sont relativement en accord avec la revue de la littérature. Le sexe féminin lui ressort comme facteur prédictif de survenue d'effets indésirables sur le plan rénale, hématologique avec des nécessités transfusionnelles accrues et sur le plan digestif. Ainsi le profil de toxicité du cisplatine est similaire dans notre cohorte de patients à celui largement décrit dans les autres histologies mais il est possible qu'on puisse dégager un type de patient pour lequel le cisplatine pourrait être moins toxique que les autres. La toxicité du cisplatine semble être lié en partie aux caractéristiques du patient qui elles sont connues avant l'initiation du traitement.

C. REPONSE AU TRAITEMENT

Toutes histologies confondues le taux de réponse globale est supérieur à ce qui est rapporté dans la littérature. Il est difficile de comparer strictement ces différentes cohortes puisque toutes composées d'histologies différentes les unes des autres toutefois on constate tout de même une remarquable efficacité de ce protocole au sein de notre cohorte dans tous types d'hémopathie lymphoïde en rechute ou en première ligne dans le lymphome du manteau (tableau 18).

Tableau 18 Réponse au DHA-platine toutes histologies confondues

Traitement reçu	Réf.	n	ORR	RC	RP	Prog.	commentaire
DHAP	(39)	90	55%	31%	26%	16%	LF, LBDGC et lymphomes transformés, lymphomes lymphoblastiques, 2 mycosis fongicoïdes et 1 lymphome diffus de type cellulaire indéterminé
DHAP	(40)	55	58.5%	15%	36%	NR	Lymphome B diffus avancés de grade intermédiaire et de haut grade
DHAP	(41)	215	Après 2 DHAP : 58% Après 6 DHAP : 44%	Après 2 DHAP : 25%	Après 2 DHAP : 34%		Lymphomes B avancés de grade intermédiaire et de haut grade
DHAOx	(53)	15	73%	53%	20%	NR	LF, LBDGC, LZM, LCM, 1 lymphome T anaplasique à grandes cellules et 1 lymphome T hépatosplénique $\gamma\delta$
DHAOx	(54)	24	50%	17%	33%	NR	Aucun lymphome folliculaire, 20 LBDGC, 2 LCM, 1 anaplasique à grandes cellules et 1 lymphome T périphérique
O-DHAP	(67)	26	69%	42%	27%	15%	LBDGC, lymphomes transformés, et LF grade 3B
(R)-DHAP (R)-DHAOx R-DHAC	Notre étude	232	83%	RC+RCu : 57%	26%	16%	Tous lymphomes
R-DHAX	(55)	91	75%	RC+RCu : 57%	18%	22%	LNH B en rechute ou réfractaire

Prog. : progression ; ORR : taux de réponse globale ; RC : taux de réponse complète ; RP : taux de réponse partielle ; NR : non renseigné ; LF : lymphome folliculaire ; LBDGC : lymphome B diffus à grandes cellules ; LZM : lymphome de la zone marginale ; LCM : lymphome à cellules du manteau

Les histologies hétérogènes représentées dans notre cohorte induisent des difficultés quant à l'interprétation des taux de réponse sur l'ensemble des patients raison pour laquelle nous nous sommes intéressés aux analyses de sous-groupe par histologie majoritairement représentés.

Dans le lymphome folliculaire, on a trouvé peu de données sur de larges cohortes mais les taux de réponse sont toujours excellents (cf. tableau 19).

Tableau 19 Réponse au DHA-platine dans le lymphome folliculaire

Traitement reçu	Réf.	n	ORR	RC	RP	progression
DHAP	(39)	13	66%	31%	31%	NR
DHAOx	(53)	7	100%	71%	29%	0%
R-DHAx	(55)	30	90%	60%	30%	10%
(R)-DHAP (R)-DHAOx R-DHAC	Notre étude	56	87 %	RC+RCu : 64%	23%	13%

Réf. : référence bibliographique ; ORR : taux de réponse globale ; RC : taux de réponse complète ; RP : taux de réponse partielle ; NR : non renseigné

On rapporte un taux de réponse globale de 76% dans le LBDGC avec 51% de RC ce qui est bien supérieur à ce qui a été rapporté dans la très grande série CORAL même si le taux de réponse est ajusté à la mobilisation (42), mais correspond mieux à ce que rapporte Lignon et al. avec son R-DHAx : 48% de RC et RCu, 10% de RP et 37% de progression sur 43 LBDGC même si le taux de réponse global n'est que de 58%. On ne peut évidemment pas comparer une cohorte de 51 patients à la prestigieuse étude CORAL sur 194 patients, référence en matière de réponse au traitement dans les lymphomes B diffus à grandes cellules.

Dans le lymphome de bas grade transformé la littérature est relativement pauvre (tableau 20) et peu d'études permettent une comparaison de ce sous-groupe de malade qui semblent répondre a priori comme le LBDGC mais en regardant le taux de réponse au DHAP, celui-ci semble un peu inférieur comparativement au DHAOx et au taux de réponse au DHAP dans le LBDGC (cf. annexe IX). On n'a toutefois pas retrouvé de différence significative entre les groupes comme décrit précédemment.

Tableau 20 Réponse au DHA-platine dans les transformations de lymphomes de bas grade de malignité

Traitement reçu	Réf.	n	ORR	RC	RP	Progression
DHAP	(39)	15	53%	33%	20%	NR
O-DHAP	(67)	5	80%	NR	NR	NR
(R)-DHAP (R)-DHAOx R-DHAC	Notre étude	38	76%	50%	26%	21%

Réf. : référence bibliographique ; ORR : taux de réponse globale ; RC : taux de réponse complète ; RP : taux de réponse partielle ; NR : non renseigné

Enfin dans le lymphome du manteau, on rapporte un taux de réponse globale de 100% contre 90% dans l'étude LyMa, et un taux de RC + RCu de 74% contre 76.3% ce qui est tout à fait concordant (47).

Une constatation particulièrement surprenante est l'absence d'effet de la dose-intensité de sel de platine sur la rechute, l'évènement ou encore la survie que ce soit sur l'ensemble de la cohorte ou dans les sous-groupes majoritaires. On a même constaté une médiane de survie sans progression supérieure dans le groupe qui a reçu une dose-intensité de platine inférieure ou égale à 75% (non significatif par rapport au groupe dose-intensité supérieur à 75%). Un article de Chun dans le cancer du poumon non à petites cellules chez le sujet âgé s'est également intéressé à la dose-intensité de chimiothérapie reçue, il avait montré que la dose-intensité n'était pas significativement différente entre les patients les plus jeunes de sa cohorte et les patients les plus âgés et que même si ce facteur pronostique ressortait en analyse univariée, il n'était pas un facteur pronostique indépendant en analyse multivariée que ce soit en survie sans progression ou en survie globale (68). Cette absence d'effet inattendu pourrait, s'il est vérifié, permettre l'administration des sels de platine chez les patients les plus fragiles avec une dose adaptée aux comorbidités du patient sans induire de perte de chance vis-à-vis non seulement de la réponse, mais aussi en ce qui concerne le contrôle de la maladie à long terme.

D. PATIENTS ELIGIBLES A L'AUTOGREFFE

Concernant la mobilisation sous DHA-platine on a retrouvé des greffons significativement plus riches dans le groupe DHAOx+DHAC que dans le groupe DHAP. Aucune étude n'a comparé strictement les 3 sels de platine en terme de mobilisation de CSP ainsi les seules données disponibles sont les données recueillies sous un sel de platine en particulier. De Latour et al. rapportent l'absence de différence

significative de nombre de cellules CD34 recueillies sous DHAP comparativement au R-DHAP avec un recueil moyen de $6,1.10^6$ CD34+/kg dans le groupe DHAP sans rituximab et de $9,7.10^6$ CD34+/kg dans le groupe R-DHAP (69). Ces chiffres sont supérieurs à ceux que nous avons retrouvés dans le groupe DHAP avec $5,59.10^6$ CD34+/kg. L'étude CORAL a rapporté également une médiane plus faible de $4,9.10^6$ CD34+/kg sous R-DHAP (42). Les recueils effectués sous DHAOx sont peu reproductibles dans la littérature avec une médiane de $1,13.10^6$ CD34+/kg rapporté par Chau et al. (54) et $5,3.10^6$ CD34+/kg rapporté par Lignon et al. (55), ici la médiane de recueil sous (R)-DHAOx est supérieure avec $7,44.10^6$ CD34+/kg. On n'a pas retrouvé de différence entre les groupes quant à l'échec de recueil de CSP mais compte tenu de la différence significative de la richesse des greffons, ceci nous suggère que les sels de platine différents du cisplatine sont de meilleurs agents mobilisateurs de CSP que le cisplatine, probablement en rapport avec la plus grande toxicité hématologique du cisplatine. Malgré la toxicité hématologique décrite du carboplatine la mobilisation semble correcte avec une médiane de recueil de $9,97.10^6$ CD34+/kg.

Dans le groupe des patients non transplantés on a majoritairement des patients avec un IPI plus élevé contrairement au groupe transplanté, ce qui semble cohérent avec l'évolution naturelle de la maladie : les patients les plus graves répondant moins bien à la chimiothérapie.

Concernant les patients non éligibles à la transplantation la médiane d'âge est plus élevée dans ce groupe de patients, car c'est là le motif le plus fréquent d'absence de réalisation de la greffe.

E. ANALYSE DE SURVIE

1. Lymphome B diffus à grandes cellules

En survie globale le cisplatine est un facteur pronostique indépendant en analyse multivariée ceci peut être le reflet d'une plus grande proportion de patient ayant une comorbidité. Qu'elle soit rénale ou non, les patients avec une comorbidité sont majoritairement plus représentés dans le groupe DHAOx+DHAC ce qui impacte également sur la survie de ces patients en dehors de toute chimiothérapie reçue. L'analyse manque probablement de puissance pour éliminer les biais de sélection un appariement des patients entre les 2 groupes aurait été nécessaire mais l'effectif, se limitant à 51 patients, ne le permettait

pas. L'absence d'anthracycline avant DHA-platine est associée à une mortalité prématurée mais n'est le fait que d'une patiente avec un lymphome cérébral en rechute précoce post autogreffe et qui n'a malheureusement pas répondu au traitement par 3 cycles de DHAC en 3^e ligne thérapeutique. Cette patiente est décédée 2 mois après la dernière cure de DHAC d'une progression de sa maladie.

En EFS et en PFS le cisplatine n'est plus significativement supérieur aux autres sels de platine en analyse multivariée, le manque d'effectif est probablement ici aussi responsable de ce résultat. Les facteurs pronostiques associés à la survenue d'un évènement ou d'une rechute sont le caractère réfractaire et un IPI élevé qui ont largement été démontré par le passé (42)(70)(71).

2. Lymphome folliculaire

Dans le lymphome folliculaire le sel de platine n'a été identifié comme facteur pronostique indépendant qu'en survie sans évènement. Les courbes de Kaplan Meier en survie sans évènement et en survie sans progression sont éloquentes et tendent à montrer une supériorité du cisplatine comparativement aux autres sels de platine mais notre étude manque ici de puissance. Le lymphome folliculaire étant une maladie chronique on manque d'évènement sur le peu de recul que l'on a (21,2 mois de suivi médian, [2,5-65,7]). Il est probable que pour la même raison le score FLIPI ne ressorte pas comme facteur pronostique indépendant, l'étude princeps ayant validé le FLIPI en tant que score pronostique et prédictif de rechute a nécessité 919 patients, il n'est pas étonnant que sur 56 malades ce score ne soit pas prédictif de rechute (72).

3. Lymphome du manteau

Dans le sous-groupe des lymphomes du manteau l'analyse multivariée n'a identifié aucun facteur pronostique significatif de survie globale, de survie sans évènement ou de survie sans progression même si les courbes de Kaplan Meier tendent à montrer une supériorité du cisplatine par rapport aux autres sels de platine dans cette indication en EFS et en PFS. C'est l'étude LyMa qui pourra sans doute répondre à cette question puisqu'elle a inclus 299 patients entre septembre 2008 et août 2012, même si son objectif principal était d'évaluer l'efficacité du rituximab en maintenance après un traitement de première ligne par DHAP suivie d'une autogreffe, les taux de réponse rapportés sont supérieurs à toutes les études menées jusque-là. Compte tenu de la publication de l'amendement n°2 au protocole autorisant

le remplacement du cisplatine par un autre sel de platine en cas de toxicité rénale supérieure ou égale à grade 3, une analyse par sous-groupe de sel de platine reçu sera peut-être réalisée (47). Aucune étude n'a à ce jour permis de définir de facteurs pronostiques significatifs en analyse multivariée avec une chimiothérapie de type DHAP et cela est certainement dû à l'excellente sensibilité de la maladie à ce type de traitement.

4. Transformation de lymphome de bas grade

Notre cohorte de lymphomes transformés est assez faible avec seulement 38 patients mais selon la littérature aucune cohorte publiée évaluant le traitement de lymphomes transformés n'est plus conséquente (39)(67). Comme discuté précédemment les lymphomes transformés ont un taux de réponse meilleur dans le groupe DHAOX+DHAC que dans le groupe DHAP, non significatif au plan statistique mais ici le sel de platine n'est pas associé à la survie globale, sans événement ou sans progression que ce soit en analyse uni ou multivariée. L'envahissement ganglionnaire inférieur ou égal à 5 aires est ici associé à la survenue d'un événement et d'une rechute ce qui est très paradoxal. Un facteur confondant est le fait que les patients du groupe DHAOX+DHAC présentent un envahissement ganglionnaire plus faible, d'ailleurs leur PFS et EFS sont moins bonnes que celles des patients du groupe DHAP.

5. Toutes histologies confondues

L'analyse portant sur la cohorte entière n'avait pas réellement d'intérêt clinique, la cohorte étant trop hétérogène, aucun facteur pronostique indépendant n'a été mis en évidence par l'analyse multivariée tant en survie globale, qu'en survie sans événement ou en survie sans progression. Une tendance à la supériorité du cisplatine se dégage toutefois en survie globale et l'analyse de survie sans événement et de survie sans progression montre une survie plus longue des patients ayant reçu du cisplatine avec une différence cette fois statistiquement significative. Même si cette analyse est discutable, il y a un doute raisonnable quant à la non-infériorité des autres sels de platine comparativement au cisplatine. En effet l'analyse de sous-groupe révèle qu'il y aurait un avantage à l'utilisation du cisplatine plutôt qu'un autre sel de platine dans les lymphomes B diffus à grandes cellules. Il est possible que cette supériorité ne soit déterminante que dans certaines indications mais notre étude ne pourra pas répondre à cette

question. Une analyse prospective est requise afin de faire la lumière sur l'efficacité supérieure du cisplatine sur les autres sels de platine et si possible, cette comparaison devra porter sur les 3 sels de platine couramment utilisés pour qu'aucune ambiguïté ne persiste. Suite à ces constatations nous émettons une réserve quant au remplacement systématique du cisplatine par un autre sel de platine dans l'association de chimiothérapie de type DHA-platine et dans toutes les indications.

F. ADAPTATION DU SCHEMA THERAPEUTIQUE AU COURS DU TRAITEMENT

Pour cette analyse on a voulu tenter de savoir si le fait de changer le traitement en cours modifiait la survie globale, la survie sans évènement ou la survie sans rechute de nos malades sous DHA-platine. Pour cela on a comparé un groupe qui n'a reçu que du DHAP, un groupe qui a reçu du DHAP puis a eu un *switch* de sel de platine et un groupe avec les autres modalités (DHAOx, DHAC, baisse de dose de platine tous platines confondus). On a retrouvé que sur l'ensemble de la cohorte l'appartenance au groupe autres modalités était prédictive de survenue d'un évènement ou d'une rechute. Avec toutes les réserves liées aux analyses de sous-groupes, cette analyse suggère qu'il y aurait un avantage à recevoir du cisplatine quelle que soit la pathologie, même une seule cure suivi si besoin d'un *switch*, sans impacter la survie globale des patients.

Dans les sous-groupes histologiques majoritaires on ne retrouve ce désavantage que dans le lymphome B diffus à grandes cellules en survie globale, en survie sans évènement et en survie sans rechute ce qui pourrait être révélateur d'un profil de patient susceptible de bénéficier là encore du cisplatine. Compte tenu de l'originalité de cette analyse, nous n'avons pas pu la comparer à d'autres études du même type.

Au total, la toxicité rénale du cisplatine est la contrainte majeure liée à l'utilisation de cette drogue et est celle à encadrer le plus strictement. Les facteurs favorisant l'insuffisance rénale chronique sont bien connus (62). On a vu précédemment que la toxicité rénale du cisplatine s'exerçait préférentiellement chez les femmes, chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée avant

l'instauration du traitement par DHA-platine, et chez les patients qui développent une toxicité digestive supérieure ou égale à grade 3 pendant le traitement. Mais le cisplatine semble apporter un bénéfice réel en termes de survie globale, de survie sans événement et de survie sans rechute dans les lymphomes B diffus grandes cellules et à moindre mesure dans le lymphome folliculaire, que le cisplatine soit administré durant tout le traitement ou suivi d'un *switch* de sel de platine. Ainsi on pourrait tenter de définir le profil type du patient qui tirerait bénéfice du cisplatine : un homme de moins de 60 ans, sans comorbidité rénale ou cardio-vasculaire ni traitement néphrotoxique concomitant, présentant un lymphome B diffus à grandes cellules. Si une toxicité digestive supérieure ou égale à grade 3 se développait sous traitement, il serait alors licite de changer de sel de platine pour l'oxaliplatine ou le carboplatine. On se dirigerait ainsi vers un traitement à la carte en fonction des objectifs et des caractéristiques inhérentes au patient. Notre étude n'avait malheureusement pas la puissance suffisante pour comparer la toxicité et l'efficacité des 3 sels de platine, un à un.

V. CONCLUSION

En conclusion, l'originalité de notre étude en fait la plus grande cohorte mais aussi la seule ayant tenté de comparer la toxicité et l'efficacité du cisplatine comparativement aux autres sels de platine dans une association de type DHA-platine. Notre étude confirme la toxicité rénale du cisplatine sans équivoque par rapport aux autres sels de platine mais suggère également sa plus grande toxicité sur les plans hématologique et digestif. Par contre la toxicité neurologique limitante est plus importante sous oxaliplatine. Avec toutes les précautions d'interprétation liées à une étude rétrospective, les différentes analyses réalisées convergent toutes vers un même message : une supériorité du cisplatine sur les autres sels de platine en survie globale, en survie sans événement et en survie sans rechute sur l'ensemble de la cohorte et plus particulièrement dans le lymphome B diffus à grandes cellules mais pas sur la réponse au traitement. S'agit-il d'un message biaisé ? Seule une étude prospective à grande échelle randomisant l'administration du cisplatine versus l'oxaliplatine versus le carboplatine permettrait de répondre à cette question.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. ROSENBERG B, VANCAMP L, KRIGAS T. INHIBITION OF CELL DIVISION IN ESCHERICHIA COLI BY ELECTROLYSIS PRODUCTS FROM A PLATINUM ELECTRODE. *Nature*. 13 févr 1965;205:698-699.
2. Graham J, Mushin M, Kirkpatrick P. Oxaliplatin. *Nat Rev Drug Discov*. janv 2004;3(1):11-12.
3. Wang D, Lippard SJ. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nat Rev Drug Discov*. avr 2005;4(4):307-320.
4. Saris CP, van de Vaart PJ, Rietbroek RC, Blommaert FA. In vitro formation of DNA adducts by cisplatin, lobaplatin and oxaliplatin in calf thymus DNA in solution and in cultured human cells. *Carcinogenesis*. déc 1996;17(12):2763-2769.
5. Rixe O, Ortuzar W, Alvarez M, Parker R, Reed E, Paull K, et al. Oxaliplatin, tetraplatin, cisplatin, and carboplatin: spectrum of activity in drug-resistant cell lines and in the cell lines of the National Cancer Institute's Anticancer Drug Screen panel. *Biochem Pharmacol*. 24 déc 1996;52(12):1855-1865.
6. Desoize B, Madoulet C. Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. juin 2002;42(3):317-325.
7. Lebwohl D, Canetta R. Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update. *Eur J Cancer*. sept 1998;34(10):1522-1534.
8. Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat Rev*. févr 2007;33(1):9-23.
9. Salem P, Khalyf M, Jabboury K, Hashimi L. Cis-diamminedichloroplatinum (II) by 5-day continuous infusion. A new dose schedule with minimal toxicity. *Cancer*. 15 févr 1984;53(4):837-840.
10. Schilsky RL, Anderson T. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Intern Med*. juin 1979;90(6):929-931.
11. Isnard-Bagnis C, Moulin B, Launay-Vacher V, Izzedine H, Tostivint I, Deray G. [Anticancer drug-induced nephrotoxicity]. *Nephrol Ther*. mai 2005;1(2):101-114.
12. Dos Santos NAG, Carvalho Rodrigues MA, Martins NM, dos Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update. *Arch Toxicol*. août 2012;86(8):1233-1250.
13. Launay-Vacher V, Rey J-B, Isnard-Bagnis C, Deray G, Daouphars M. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. *Cancer Chemother Pharmacol*. mai 2008;61(6):903-909.
14. Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD005228.

15. Brock PR, Knight KR, Freyer DR, Campbell KCM, Steyger PS, Blakley BW, et al. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *J Clin Oncol.* 1 juill 2012;30(19):2408-2417.
16. Hesketh PJ. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *New England Journal of Medicine.* 2008;358(23):2482-2494.
17. Chatelut E, Canal P, Brunner V, Chevreau C, Pujol A, Boneu A, et al. Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 19 avr 1995;87(8):573-580.
18. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol.* nov 1989;7(11):1748-1756.
19. Girinsky T, Lapusan S, Ribrag V, Koscielny S, Ferme C, Carde P. Phase II study of concomitant chemoradiotherapy in bulky refractory or chemoresistant relapsed lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2005;61(2):476-479.
20. Beyer J, Rick O, Weinknecht S, Kingreen D, Lenz K, Siegert W. Nephrotoxicity after high-dose carboplatin, etoposide and ifosfamide in germ-cell tumors: incidence and implications for hematologic recovery and clinical outcome. *Bone Marrow Transplant.* nov 1997;20(10):813-819.
21. Raymond E, Chaney SG, Taamma A, Cvitkovic E. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol.* oct 1998;9(10):1053-1071.
22. Maindrault-Goebel F, Louvet C, André T, Carola E, Lotz JP, Molitor JL, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). *GERCOR. Eur J Cancer.* sept 1999;35(9):1338-1342.
23. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, Guérin-Meyer V, Ifrah N, Morel A, et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 15 juin 2004;10(12 Pt 1):4055-4061.
24. Wen F, Zhou Y, Wang W, Hu QC, Liu YT, Zhang PF, et al. Ca/Mg infusions for the prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol.* janv 2013;24(1):171-178.
25. Von Delius S, Eckel F, Wagenpfeil S, Mayr M, Stock K, Kullmann F, et al. Carbamazepine for prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with advanced colorectal cancer: final results of a randomised, controlled, multicenter phase II study. *Invest New Drugs.* avr 2007;25(2):173-180.
26. Furuse K, Fukuoka M, Asamoto H, Niitani H, Kimura I, Sakuma A, et al. [A randomized comparative study of 254-S plus vindesine (VDS) vs. cisplatin (CDDP) plus VDS in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)]. *Gan To Kagaku Ryoho.* juill 1992;19(7):1019-1026.

27. Cao K-J, Zhang A-L, Ma W-J, Huang P-Y, Luo D-H, Xia W-X. [Nedaplatin or cisplatin combined with 5-fluorouracil for treatment of stage III-IVa nasopharyngeal carcinoma: a randomized controlled study]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. janv 2011;33(1):50-52.
28. Lokich J, Anderson N. Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: an analysis of the literature. *Ann Oncol*. janv 1998;9(1):13-21.
29. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomised clinical trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. *BMJ*. 12 oct 1991;303(6807):884-893.
30. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer*. 16 juill 2007;97(2):162-169.
31. Luo J, Leaw SJ, Xu Y, Zheng D. Comparison of cisplatin- and carboplatin-based third-generation chemotherapy in 1,014 Chinese patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Med Oncol*. 1 déc 2011;28(4):1418-1424.
32. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanová M, Kolek V, Skricková J, Pesek M, et al. Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage IIIb and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *Lung Cancer*. sept 2003;41(3):321-331.
33. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. janv 2000;18(1):136-147.
34. Misset JL, Vennin P, Chollet PH, Pouillart P, Laplaige PH, Frobert JL, et al. Multicenter phase II-III study of oxaliplatin plus cyclophosphamide vs. cisplatin plus cyclophosphamide in chemo-naïve advanced ovarian cancer patients. *Ann Oncol*. oct 2001;12(10):1411-1415.
35. Atmaca A, Al-Batran S-E, Werner D, Pauligk C, Güner T, Koepke A, et al. A randomised multicentre phase II study with cisplatin/docetaxel vs oxaliplatin/docetaxel as first-line therapy in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 5 févr 2013;108(2):265-270.
36. Bidoli P, Zilembo N, Cortinovis D, Mariani L, Isa L, Aitini E, et al. Randomized phase II three-arm trial with three platinum-based doublets in metastatic non-small-cell lung cancer. An Italian Trials in Medical Oncology study. *Ann Oncol*. mars 2007;18(3):461-467.
37. Scagliotti GV, Kortsik C, Dark GG, Price A, Manegold C, Rosell R, et al. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial. *Clin Cancer Res*. 15 janv 2005;11(2 Pt 1):690-696.
38. De Castria TB, da Silva EM, Gois AF, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD009256.
39. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, McLaughlin P, Fridrik M, Tucker S, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood*. janv 1988;71(1):117-122.

40. Philip T, Chauvin F, Armitage J, Bron D, Hagenbeek A, Biron P, et al. Parma international protocol: pilot study of DHAP followed by involved-field radiotherapy and BEAC with autologous bone marrow transplantation. *Blood*. 1 avr 1991;77(7):1587-1592.
41. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 7 déc 1995;333(23):1540-1545.
42. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 20 sept 2010;28(27):4184-4190.
43. Kanat O, Ozet A, Ataergin S, Arpaci F, Kuzhan O, Komurcu S, et al. Modified outpatient dexamethazone, cytarabine and cisplatin regimen may lead to high response rates and low toxicity in lymphoma. *Med Princ Pract*. 2010;19(5):344-347.
44. Lefrère F, Delmer A, Suzan F, Levy V, Belanger C, Djabbari M, et al. Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study. *Leukemia*. avr 2002;16(4):587-593.
45. De Guibert S, Jaccard A, Bernard M, Turlure P, Bordessoule D, Lamy T. Rituximab and DHAP followed by intensive therapy with autologous stem-cell transplantation as first-line therapy for mantle cell lymphoma. *Haematologica*. mars 2006;91(3):425-426.
46. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, Brice P, Delmer A, Tilly H, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 3 janv 2013;121(1):48-53.
47. Le Gouill S, Callanan M, Macintyre E, Delfau-Larue M-H, Bodet-Milin C, Meignan M, et al. Clinical, Metabolic and Molecular Responses After 4 Courses of R-DHAP and After Autologous Stem Cell Transplantation for Untreated Mantle Cell Lymphoma Patients Included in the LyMa Trial, a Lysa Study. *ASH 2012. Abstract 157*
48. Josting A, Rudolph C, Mapara M, Glossmann J-P, Sieniawski M, Sienawski M, et al. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol*. janv 2005;16(1):116-123.
49. Josting A, Müller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Döhner H, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1 déc 2010;28(34):5074-5080.
50. Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, Tsang R, Keating A, Crump M. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 15 janv 2006;106(2):353-360.
51. Chau I, Harries M, Cunningham D, Hill M, Ross PJ, Archer CD, et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone chemotherapy (GEM-P) is an effective regimen in patients with poor prognostic primary progressive or multiply relapsed Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. mars 2003;120(6):970-977.

52. Baetz T, Belch A, Couban S, Imrie K, Yau J, Myers R, et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol.* déc 2003;14(12):1762-1767.
53. Machover D, Delmas-Marsalet B, Misra SC, Gumus Y, Goldschmidt E, Schilf A, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin (DHAOx) as salvage treatment for patients with initially refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* oct 2001;12(10):1439-1443.
54. Chau I, Webb A, Cunningham D, Hill M, Rao S, Ageli S, et al. An oxaliplatin-based chemotherapy in patients with relapsed or refractory intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* déc 2001;115(4):786-792.
55. Lignon J, Sibon D, Madelaine I, Brice P, Franchi P, Briere J, et al. Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* août 2010;10(4):262-269.
56. Ueda K, Nannya Y, Asai T, Yamamoto G, Hangaishi A, Takahashi T, et al. Efficacy and safety of modified rituximab-ESHAP therapy for relapsed/refractory B-cell lymphoma. *J Chemother.* févr 2010;22(1):54-57.
57. Martín A, Conde E, Arnan M, Canales MA, Deben G, Sancho JM, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica.* déc 2008;93(12):1829-1836.
58. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol.* juill 2003;13(3):176-181.
59. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Recommandations ANAES. Sept 2002.
60. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med.* mars 2007;33(3):409-413.
61. Jacob L. Insuffisance rénale aiguë [en ligne]. *Les essentiels*, Elsevier. 2005 : p 433-445. disponible sur http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca05/html/ca05_32/ca05_32.htm
62. Agence de la biomédecine et la société française de néphrologie. La maladie rénale chronique [en ligne]. dec. 2010. disponible sur: <http://www.soc-nephrologie.org/PDF/epart/rein/ABM-MRC.pdf>
63. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *JCO.* 4 janv 1999;17(4):1244-1244.
64. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* août 2004;8(4):R204-212.

65. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 [en ligne]. 28 mai 2009. NIH Publication No. 09-5410. disponible sur: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
66. Jodrell DI, Egorin MJ, Canetta RM, Langenberg P, Goldbloom EP, Burroughs JN, et al. Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol.* avr 1992;10(4):520-528.
67. Matasar MJ, Czuczman MS, Rodriguez MA, Fennessy M, Shea TC, Spitzer G, et al. Ofatumumab in combination with ICE or DHAP chemotherapy in relapsed or refractory intermediate grade B-cell lymphoma. *Blood.* 25 juill 2013;122(4):499-506.
68. Chun SH, Lee JE, Park MH, Kang J-H, Kim YK, Wang Y-P, et al. Gemcitabine Plus Platinum Combination Chemotherapy for Elderly Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Cancer Res Treat.* déc 2011;43(4):217-224.
69. De Latour RP, Chaoui D, Bourhis J-H, Belhocine R, Park S, Legrand O, et al. Mobilization of peripheral blood progenitor cells after DHAP regimen with or without rituximab: a large multicenter comparative study in patients with malignant lymphoma. *Leuk Lymphoma.* mai 2007;48(5):897-904.
70. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med.* 30 sept 1993;329(14):987-994.
71. Guglielmi C, Gomez F, Philip T, Hagenbeek A, Martelli M, Sebban C, et al. Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. *J Clin Oncol.* oct 1998;16(10):3264-3269.
72. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 1 sept 2004;104(5):1258-1265.

VII. ANNEXES

A. ANNEXE I. ANALYSE DESCRIPTIVE DES INSUFFISANCES RENALES OBJECTIVES SOUS DHA-PLATINE

	DHAP (n=146)	DHAox (n=65)	DHAC (n=21)	Total	p (DHAP vs. DHAox/DHAC)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Créatininémie disponibles	141 (96,5)	64 (98,5)	21 (100)	226 (97,5)	
créatinine de base avant DHA-platine , médiane, [intervalle]	76 [37-210]	73 [39-128]	89 [56-141]	76 [37-210]	
Moyenne créatinine avant DHA-platine (µmol/L)	79	75		77,5	0,23 ¹
créatinine post DHA-platine , médiane, [intervalle]	82 [44-124]	74 [32-166]	87,5 [54-117]	79 [32-124]	
moyenne créatinine après DHA-platine (µmol/L)	93	71		84	<0,001 ¹
insuffisance rénale aigüe post DHA-platine					
créatinines post DHA-platine disponibles	132 (100)	61 (100)	21 (100)	214 (100)	
créatinine post DHA-platine >130µmol/L	15 (11)	2 (3)	0 (0)	17 (8)	0,03 ²
créatininémie post DHA-platine >50% créatininémie de base	23 (17)	2 (3)	0 (0)	25 (12)	0,001 ²
moyenne de temps d'apparition de l'insuffisance rénale aigüe, [intervalle] (jour)	27 [5-105]	27 [24-30]	X	27 [5-105]	non réalisé
variation de créatinine entre C1 et la dernière créatinine recensée					
créatinines avant DHA-platine disponibles	141 (100)	64 (100)	21 (100)	226 (100)	
CI <60 mL/mm/m ²	14 (10)	5 (8)	4 (19)	23 (10)	
CI <30 mL/mm/m ²	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
créatinines post DHA-platine disponibles	132 (100)	61 (100)	21 (100)	214 (100)	
CI <60 mL/mm/m ²	33 (25)	2 (3)	4 (19)	39 (18)	0,046 ^{2*}
CI <30 mL/mm/m ²	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 ^{2*}

CI : cycle n° 1 de DHA-platine ; CI : clairance de créatinine ; * test comparatif réalisé entre clairances avant DHA-platine et après DHA-platine ; ¹ test t de Student ; ² test exact de Fisher

**B. ANNEXE II. ANALYSE DESCRIPTIVE DES INSUFFISANCES RENALES AU COURS DU TRAITEMENT CONSIDEREES
COMME SIGNIFICATIVES PAR LE CLINICIEN**

	dispo n	DHAP n (%)	DHAox n (%)	DHAC n (%)	Total n (%)	p (DHAP vs. DHAox/DHAC)
Altération de la créatinine	232	146 (100)	65 (100)	21 (100)	232 (100)	
non		84 (58)	64 (98)	19 (90)	167 (72)	<0,001 ¹
oui		62 (42)	1 (2)	2 (10)	65 (28)	
Présence d'une comorbidité rénale	232	67 (46)	38 (58)	17 (81)	122 (53)	0,177 ²
avec altération de créatinine		33 (23)	1 (2)	2 (10)	36 (16)	<0,001 ¹
sans altération créatinine		34 (23)	37 (57)	15 (71)	86 (37)	
Prise de traitement néphrotoxique concomitant au DHA-platine	203	21 (14)	13 (20)	10 (48)	44 (19)	0,084 ²
avec altération de créatinine		14 (9,5)	2 (3)	1 (5)	17 (7)	<0,001 ¹
sans altération de créatinine		7 (4,5)	11 (17)	9 (43)	27 (12)	
Prise de traitement néphrotoxique et comorbidité rénale concomitant au DHA-platine	220	19 (13)	11 (17)	9 (43)	39 (17)	0,132 ²
avec altération de créatinine		12 (8)	1 (2)	1 (5)	14 (6)	0,002 ¹
sans altération créatinine		7 (5)	10 (15)	8 (38)	25 (11)	

¹ test exact de Fisher ; ² test du Chi 2 ; Dispo : données disponibles

C. ANNEXE III. FACTEURS PRONOSTIQUES SIGNIFICATIFS DE SURVENUE D'UNE INSUFFISANCE RENALE OBJECTIVE AU PLATINE EN ANALYSE UNIVARIEE

Facteurs pronostiques	P
Sexe	0,008
Sel de platine utilisé en première intention	0,005
Nécessité transfusionnelle en culots érythrocytaires	0,028
Toxicité digestive \geq grade 3 CTCAE	0,010

Les facteurs retenus pour une analyse multivariée sont le sexe, le sel de platine utilisé en première intention, la survenue d'une neutropénie fébrile (NF), la nécessité transfusionnelle en concentrés globulaires, une toxicité digestive supérieure ou égale à grade 3.

D. ANNEXE IV. FACTEURS PRONOSTIQUES SIGNIFICATIFS DE SURVENUE D'UNE INSUFFISANCE RENALE AU PLATINE CONSIDEREE COMME SIGNIFICATIVE POUR LE CLINICIEN EN ANALYSE UNIVARIEE

Facteurs pronostiques	P
Sel de platine utilisé en première intention	<0,001
Survenue d'une neutropénie fébrile	0,004
Nécessité transfusionnelle en culots érythrocytaires	0,005
Toxicité digestive \geq grade 3 CTCAE	<0,001
Toxicités autres \geq grade 3 CTCAE	0,023
Nombre de cycle de platine reçu	<0,001
Clairance de la créatinine <60 mL/min/m ²	<0,001

Les facteurs retenus pour une analyse multivariée sont le sel de platine utilisé en première intention, l'indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m², le nombre de lignes thérapeutiques antérieures, la survenue d'une neutropénie fébrile (NF), la nécessité transfusionnelle en concentrés globulaires, une toxicité digestive supérieure ou égale à grade 3, la présence d'une toxicité autre que rénale, hématologique, neurologique ou digestive supérieure ou égale à grade 3, le nombre de cycle du premier sel de platine utilisé, une clairance de créatinine inférieure à 60 mL/min/m².

E. ANNEXE V. FACTEURS PREDICTIFS DE SURVENUE D'UNE NEUTROPENIE FEBRILE EN ANALYSE UNIVARIEE

Facteurs pronostiques	p
Sel de platine utilisé en première intention	0,003
Avoir présenté une insuffisance rénale au cours du traitement considérée comme significative par le clinicien	0,004
Nécessité transfusionnelle en culots érythrocytaires	0,001
Nécessité transfusionnelle en concentrés plaquettaires	0,002
Clairance de la créatinine <60 mL/mm/m ² avant DHA-platine	0,013

Les facteurs retenus pour une analyse multivariée sont le sexe, le sel de platine utilisé en première intention, la pathologie hématologique présentée par le patient, le fait d'avoir reçu des anthracyclines avant le DHA-platine, le nombre de lignes antérieures, le fait d'avoir présenté une insuffisance rénale au cours du traitement considérée comme significative par le clinicien, le nombre de cycle de platine reçu, une clairance de créatinine avant DHA-platine inférieure à 60 et inférieure à 30 mL/mm/m².

F. ANNEXE VI. FACTEURS PREDICTIFS DE SURVENUE D'UNE TRANSFUSION EN CGR EN ANALYSE UNIVARIEE

Facteurs pronostiques	p
Sexe	0,022
Sel de platine utilisé en première intention	<0,001
Avoir présenté une insuffisance rénale au cours du traitement considérée comme significative par le clinicien	0,005
Survenue d'une neutropénie fébrile	0,001
Nécessité transfusionnelle en concentré plaquettaire	<0,001
Toxicité digestive ≥ grade 3 CTC/AE	0,018
Clairance de la créatinine <60 mL/mm/m ² avant DHA-platine	0,049
Survenue d'une insuffisance rénale objective	0,028

Les facteurs retenus pour une analyse multivariée sont le sexe, le sel de platine utilisé en première intention, la pathologie hématologique présentée par le patient, le fait d'avoir présenté une insuffisance rénale au cours du traitement considérée comme significative par le clinicien, une toxicité digestive supérieure ou égale à grade 3, une clairance de créatinine avant DHA-platine inférieure à 60 mL/mm/m².

G. ANNEXE VII. FACTEURS PREDICTIFS DE SURVENUE D'UNE TOXICITE DIGESTIVE SUPERIEURE OU EGALE A GRADE 3 CTCAE EN ANALYSE UNIVARIEE

Facteurs pronostiques	p
Sel de platine utilisé en première intention	0,003
Avoir présenté une insuffisance rénale au cours du traitement considérée comme significative par le clinicien	<0,001
Nécessité transfusionnelle en culots érythrocytaires	0,018
Nécessité transfusionnelle en concentré plaquettaire	0,041
Toxicités autres \geq grade 3 CTCAE	<0,001
Nombre de cycle de platine reçu	0,004
Survenue d'une insuffisance rénale objective	0,010

Les facteurs retenus pour une analyse multivariée sont le sexe, le sel de platine utilisé en première intention, le fait d'avoir présenté une insuffisance rénale au cours du traitement considérée comme significative par le clinicien, la nécessité transfusionnelle en concentrés érythrocytaires et plaquettaire, la survenue d'une toxicité autre que rénale, neurologique, hématologique et digestive supérieure ou égale à grade 3, le nombre de cycles de platine reçu.

H. ANNEXE VIII. FACTEURS PREDICTIFS DE SURVENUE D'UNE AUTRE TOXICITE SUPERIEURE OU EGALE A GRADE 3 CTCAE EN ANALYSE UNIVARIEE

Facteurs pronostiques	p
Anthracyclines avant platine	0,047
Avoir présenté une insuffisance rénale au cours du traitement considérée comme significative par le clinicien	0,023
Toxicité auditive \geq grade 3 CTCAE	0,007
Toxicités digestive \geq grade 3 CTCAE	<0,001

Les facteurs retenus pour une analyse multivariée sont le sel de platine utilisé en première intention, d'avoir reçu des anthracyclines avant le DHA-platine, le fait d'avoir présenté une insuffisance rénale au cours du traitement considérée comme significative par le clinicien, la survenue d'une toxicité auditive supérieure ou égale à grade 3 CTCAE, la survenue d'une toxicité digestive supérieure ou égale à grade 3.

I. ANNEXE IX. REPONSE AU DHA-PLATINE

	DHAP (n=146)		DHAox (n=65)		DHAC (n=21)		Total		p (DHAP vs. DHAox+DHAC)
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Toutes histologies confondues	146	(100)	65	(100)	21	(100)	232	(100)	
RC	84	(58)	30	(47)	8	(38)	122	(53)	0,30 ¹
RCu	5	(3)	3	(5)	1	(5)	9	(4)	
RP	35	(24)	15	(23)	9	(43)	59	(26)	
Maladie stable	2	(1)	1	(1)	0	(0)	3	(0,5)	
Progression	19	(13)	15	(23)	3	(14)	37	(16)	
Non renseigné	1	(1)	1	(1)	0	(0)	2	(0,5)	
RC+RCu	89	(61)	33	(52)	9	(43)	131	(57)	
Progression + MS	21	(14)	16	(25)	3	(14)	40	(17)	0,18 ²
Réponse globale	124	(86)	48	(75)	18	(86)	190	(83)	
Lymphome Folliculaire	32	(100)	17	(100)	7	(100)	56	(100)	
RC	18	(56)	10	(58,5)	4	(58)	32	(57)	0,68 ¹
RCu	2	(6,5)	1	(5,5)	1	(14)	4	(7)	
RP	9	(28)	3	(18)	1	(14)	13	(23)	
Maladie stable	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	
Progression	3	(9,5)	3	(18)	1	(14)	7	(13)	
RC+RCu	20	(63)	11	(65)	5	(71)	36	(64)	
Progression + MS	3	(9)	3	(18)	1	(14)	7	(13)	0,44 ¹
Réponse globale	29	(91)	14	(82)	6	(86)	49	(87)	
Lymphome du Manteau	33	(100)	5	(100)	4	(100)	42	(100)	
RC	24	(73)	1	(20)	2	(50)	27	(64)	0,07 ¹
RCu	3	(9)	1	(20)	0	(0)	4	(10)	
RP	6	(18)	3	(60)	2	(50)	11	(26)	
Maladie stable	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	
Progression	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	
RC+RCu	27	(82)	2	(40)	2	(50)	31	(74)	
Progression + MS	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1,00 ¹
Réponse globale	33	(100)	5	(100)	4	(100)	42	(100)	

	DHAP	DHAox	DHAC	Total	p (DHAP vs. DHAox+DHAC)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
LBDGC					
RC	35 (100)	13 (100)	3 (100)	51 (100)	
RCu	21 (60)	5 (38)	0 (0)	26 (51)	0,18 ¹
RCu	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
RP	8 (23)	3 (23)	2 (67)	13 (25)	
Maladie stable	0 (0)	1 (8)	0 (0)	1 (2)	
Progression	6 (17)	3 (23)	1 (33)	10 (20)	
non renseigné	0 (0)	1 (8)	0 (0)	1 (2)	
RC + Rcu	21 (60)	5 (38)	0 (0)	26 (51)	
Progression + MS	6 (17)	4 (31)	1 (33)	11 (22)	0,27 ¹
Réponse globale	29 (83)	8 (62)	2 (67)	39 (76)	
Lymphome transformé					
RC	28 (100)	7 (100)	3 (100)	38 (100)	
RCu	13 (46)	4 (57)	2 (67)	19 (50)	0,92 ¹
RCu	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
RP	8 (29)	2 (29)	0 (0)	10 (26)	
Maladie stable	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	
Progression	6 (21)	1 (14)	1 (33)	8 (21)	
RC+RCu	13 (46)	4 (57)	2 (67)	19 (50)	
Progression + MS	7 (25)	1 (14)	1 (33)	9 (24)	0,65 ¹
Réponse globale	21 (75)	6 (86)	2 (67)	29 (76)	

	DHAP n (%)	DHAox n (%)	DHAC n (%)	Total n (%)	p (DHAP vs. DHAox+DHAC)
LLC/lymphome lymphocytaire RC/RCu/RP	3 (100)	4 (100)	2 (100)	9 (100)	
Maladie stable/progression non renseigné	2 (67) 0 (0) 1 (33)	2 (50) 2 (50) 0 (0)	2 (100) 0 (0) 0 (0)	6 (67) 2 (22) 1 (11)	1,00 ¹
LZM/MALT RC/RCu/RP	1 (100) 1 (100)	3 (100) 3 (100)	2 (100) 2 (100)	6 (100) 6 (100)	1,00 ¹
Maladie stable/progression	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Waldenström/LPL RC/RCu/RP	1 (100) 1 (100)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	1 (100) 1 (100)	1,00 ¹
Maladie de Hodgkin RC/RCu/RP	9 (100) 5 (56) 4 (44)	9 (100) 6 (67) 3 (33)	0 (0) 0 (0) 0 (0)	18 (100) 11 (61) 7 (39)	1,00 ¹
Lymphome T RC/RCu/RP	3 (100) 2 (67)	7 (100) 4 (57)	0 (0) 0 (0)	10 (100) 6 (60)	1,00 ¹
Maladie stable/progression	1 (33)	3 (43)	0 (0)	4 (40)	

¹ test exact de Fisher ; ² test du Chi 2 ; RC : réponse complète ; RCu : réponse complète non confirmée ; RP : réponse partielle ; MS : maladie stable ; LBDGC : Lymphomes B diffus à grandes cellules, LLC : leucémie lymphoïde chronique, LZM : lymphome de la zone marginale ; LPL : lymphome lymphoplasmocytaire

J. ANNEXE X. ANALYSE DE LA REPONSE AU TRAITEMENT EN FONCTION DE LA DOSE-INTENSITE DE PLATINE REÇUE

Dose-intensité	DHAP		p	DHAOx		p	DHAC		p
	≤75% n (%)	>75% n (%)		≤75% n (%)	>75% n (%)		≤75% n (%)	>75% n (%)	
Toutes histologies confondues									
RC	45 (100)	66 (100)	0,61 ¹	10 (100)	47 (100)	0,60	19 (100)	2 (100)	0,66 ¹
RCu	24 (53)	34 (52)		4 (40)	20 (43)		8 (42)	0 (0)	
RP	1 (2)	4 (6)		1 (10)	2 (4)		1 (5)	0 (0)	
Réponse globale	13 (29)	17 (26)		4 (40)	10 (21)		7 (37)	2 (100)	
Maladie stable	38 (84)	55 (83)		9 (90)	32 (68)		16 (84)	2 (100)	
Progression	1 (2)	1 (2)		0 (0)	1 (2)		0 (0)	0 (0)	
Évaluation inconnue	6 (13)	9 (14)		1 (10)	13 (28)		3 (16)	0 (0)	
	0 (0)	1 (2)		0 (0)	1 (2)		0 (0)	0 (0)	
Lymphome Folliculaire									
RC	13 (100)	11 (100)	0,91 ¹	2 (100)	12 (100)	0,86 ¹	7 (100)	0 (100)	1,00 ¹
RCu	7 (54)	4 (36)		2 (100)	6 (50)		4 (57)	0 (0)	
RP	1 (8)	1 (9)		0 (0)	1 (8)		1 (14)	0 (0)	
Réponse globale	4 (31)	5 (45)		0 (0)	3 (25)		1 (14)	0 (0)	
Maladie stable	12 (92)	10 (91)		2 (100)	10 (83)		6 (86)	0 (0)	
progression	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
évaluation inconnue	1 (8)	1 (9)		0 (0)	2 (17)		1 (14)	0 (0)	
	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	

Dose-intensité	DHAP			DHAOX			DHAC		
	≤75% n (%)	>75% n (%)	p	≤75% n (%)	>75% n (%)	p	≤75% n (%)	>75% n (%)	p
LBDGC									
RC	6 (100)	19 (100)	0,82 ¹	3 (100)	9 (100)	0,76 ¹	2 (100)	1 (100)	1,00 ¹
RCu	2 (33)	10 (53)		2 (67)	2 (22)		0 (0)	0 (0)	
RP	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Réponse globale	2 (33)	6 (32)		1 (33)	2 (22)		1 (50)	1 (100)	
Maladie stable	4 (67)	16 (84)		3 (100)	4 (44)		1 (50)	1 (100)	
progression	0 (0)	0 (0)		0 (0)	1 (11)		0 (0)	0 (0)	
évaluation inconnue	2 (33)	3 (16)		0 (0)	3 (33)		1 (50)	0 (0)	
	0 (0)	0 (0)		0 (0)	1 (11)		0 (0)	0 (0)	
Lymphome du manteau									
RC	13 (100)	10 (100)	0,24 ¹	3 (100)	2 (100)	1,00 ¹	4 (100)	0 (100)	1,00 ¹
RCu	11 (85)	6 (60)		0 (0)	1 (50)		2 (50)	0 (0)	
Maladie stable	0 (0)	3 (30)		1 (33)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Réponse globale	2 (15)	1 (10)		2 (67)	1 (50)		2 (50)	0 (0)	
Maladie stable	13 (100)	10 (100)		3 (100)	2 (100)		4 (100)	0 (0)	
progression	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
évaluation inconnue	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	

K. ANNEXE XI. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS TRANSPLANTES

	dispo	DHAP n (%)	DHAox n (%)	DHAC n (%)	Total n (%)	p (DHAP vs. DHAox+DHAC)
Effectif, (% du total)	117	84 (72)	28 (24)	5 (4)	117 (100)	0,13 ¹
sexe	117	84 (100)	28 (100)	5 (100)	117 (100)	
Homme		49 (58)	18 (64)	3 (60)	70 (60)	0,75 ¹
Femme		35 (42)	10 (36)	2 (40)	47 (40)	
Age médiane, [intervalle]		57 [29-66]	59 [28-67]	60 [40-66]	57 [28-67]	0,061 ²
PS	97	69 (82)	23 (82)	5 (100)	97 (83)	
0-1		61 (72,5)	20 (71)	5 (100)	86 (73,5)	1 ³
≥ 2		8 (9,5)	3 (11)	0 (0)	11 (9,5)	
Stade	114	81 (96)	28 (100)	5 (100)	114 (97)	
I-II		16 (19)	3 (11)	0 (0)	19 (16)	0,27 ³
III-IV		65 (77)	25 (89)	5 (100)	95 (81)	
IPI	104	73 (87)	26 (93)	5 (100)	104 (89)	
0-2		48 (57)	18 (64)	1 (20)	67 (57)	0,83 ¹
3-5		25 (30)	8 (29)	4 (80)	37 (32)	
Histologie	117	77 (92)	19 (68)	4 (80)	100 (86)	0,049 ³
LBDGC		18 (21)	4 (14)	0 (0)	22 (19)	
Lymphome folliculaire		23 (27)	10 (36)	3 (60)	36 (31)	
Lymphome du manteau		25 (30)	1 (4)	1 (20)	27 (23)	
Lymphome Transformé		11 (13)	4 (14)	0 (0)	15 (13)	

dispo	DHAP n (%)	DHAox n (%)	DHAC n (%)	Total n (%)	p (DHAP vs. DHAox+DHAC)
Évaluation avant autogreff	117				
RC	84 (100)	28 (100)	5 (100)	117 (100)	
RCu	64 (76)	24 (86)	3 (60)	91 (78)	0,51 ³
RP	3 (4)	1 (3,5)	1 (20)	5 (4)	
	17 (20)	3 (10,5)	1 (20)	21 (18)	
Recueil de CSP	104				
(.10 ⁶) CD 34 collectés/kg médiane, intervalle	4,2 [0,92-27]	5,7 [3,4-28,53]	8,43 [2,05-15,58]	4,55 [0,92-28,53]	0,08 ²
Conditionnement					
BEAM	65 (77)	28 (100)	5 (100)	98 (84)	0,028 ³
R-BEAM	8 (10)	0 (0)	0 (0)	8 (7)	
Z-BEAM	5 (6)	0 (0)	0 (0)	5 (4)	
TAM6	6 (7)	0 (0)	0 (0)	6 (5)	

¹ test du Chi 2 ; ² test t de Student ; ³ test exact de Fisher ; LBDGC : lymphome B diffus à grandes cellules

L. ANNEXE XII. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ELIGIBLES A L'AUTOGREFFE NON TRANSPLANTES

	dispo	DHAP	DHAox	DHAC	Total	p (DHAP vs. DHAox+DHAC)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Effectif, (% du total)	65	38 (58)	21 (32)	6 (9)	65 (100)	0,61 ¹
Sexe	65					
Homme		38 (100)	21 (100)	6 (100)	65 (100)	
Femme		24 (63)	12 (57)	4 (67)	40 (62)	0,95 ¹
		14 (37)	9 (43)	2 (33)	25 (38)	
Age médiane, [intervalle]	65	58 [21-77]	58 [17-68]	64 [55-74]	58 [17-77]	0,48 ²
PS	51					
0-1		30 (79)	15 (71,5)	6 (100)	51 (78)	
≥ 2		23 (61)	13 (62)	5 (83)	41 (63)	0,49 ³
		7 (18)	2 (9,5)	1 (17)	10 (15)	
Stade	64					
I-II		38 (100)	20 (95)	6 (100)	64 (98)	
III-IV		6 (16)	3 (14)	1 (17)	10 (15)	1 ³
		32 (84)	17 (81)	5 (83)	54 (83)	
IPI	57					
0-2		34 (89)	17 (81)	6 (100)	57 (88)	
3-5		15 (39)	9 (43)	2 (33)	26 (40)	0,95 ¹
		19 (50)	8 (38)	4 (67)	31 (48)	
Histologie	65					
LBDGC		33 (87)	10 (47)	5 (83)	48 (74)	
Lymphome folliculaire		10 (26,5)	3 (14)	0 (0)	13 (20)	0,32 ³
Lymphome du manteau		8 (21)	6 (28,5)	2 (33)	16 (25)	
Lymphome transformé		7 (18,5)	0 (0)	2 (33)	9 (14)	
		8 (21)	1 (4,5)	1 (17)	10 (15)	

¹test du chi 2 ; ² test t de Student ; ³ test exact de Fisher ; LBDGC : lymphome B diffus à grandes cellules

M. ANNEXE XIII. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS NON ELIGIBLES A L'AUTOGREFFE

	dispo	DHAP		DHAox		DHAC		Total		p (DHAP vs. DHAox+DHAC)
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Effectif, (% du total)	50	24	(48)	16	(32)	10	(20)	50	(100)	0,072 ¹
Sexe	50	24	(100)	16	(100)	10	(100)	50	(100)	
Homme		14	(58)	9	(56)	8	(80)	31	(62)	0,82 ¹
Femme		10	(42)	7	(44)	2	(20)	19	(38)	
Age médiane, [intervalle]	50	62	[34-73]	68	[28-77]	57	[45-74]	63	[28-77]	0,07 ²
PS	37	16	(67)	14	(87)	7	(70)	37	(74)	
0-1		15	(63)	10	(62)	5	(50)	30	(60)	0,11 ³
≥ 2		1	(4)	4	(25)	2	(20)	7	(14)	
Stade	41	20	(83)	14	(87)	7	(70)	41	(82)	
I-II		2	(8)	1	(6)	1	(10)	4	(8)	1 ³
III-IV		18	(75)	13	(81)	6	(60)	37	(74)	
IPI	35	14	(58)	15	(93)	6	(60)	35	(70)	
0-2		8	(33)	5	(31)	2	(20)	15	(30)	0,29 ¹
3-5		6	(25)	10	(62)	4	(40)	20	(40)	
Histologie	50	18	(75)	13	(81)	8	(80)	39	(78)	
LBDGC		7	(29)	6	(38)	3	(30)	16	(32)	0,14 ³
Lymphome folliculaire		1	(4)	1	(6)	2	(20)	4	(8)	
Lymphome du manteau		1	(4)	4	(25)	1	(10)	6	(12)	
Lymphome transformé		9	(38)	2	(13)	2	(20)	13	(26)	

¹test du chi 2 ; ² test t de Student ; ³ test exact de Fisher ; LBDGC : lymphome B diffus à grandes cellules

N. ANNEXE XIV. FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVIE GLOBALE DES LBDGC EN ANALYSE UNIVARIEE

Facteurs pronostiques	P
Sel de platine utilisé en première intention	0,001
Existence de comorbidités	0,032
Anthracyclines avant DHA-platine	0,001
Performans Status	0,027
Score IPI	0,006
Plus de 2 sites extra nodaux atteints	0,05
Maladie réfractaire	0,004

Les facteurs retenus pour une analyse multivariée sont le sel de platine utilisé en première intention, le score IPI, le caractère réfractaire de la maladie avant l'administration du DHA-platine.

O. ANNEXE XV. FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVIE SANS EVENEMENT DES LBDGC EN ANALYSE UNIVARIEE

Facteurs pronostiques	P
Sel de platine utilisé en première intention	0,014
Performans Status	0,019
LDH	0,032
Score IPI	0,001
Maladie réfractaire	<0,001

Les facteurs pronostiques retenus pour une analyse multivariée sont le sel de platine utilisé en première intention, le score IPI, le caractère réfractaire de la maladie avant l'administration du DHA -platine.

P. ANNEXE XVI. FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVIE SANS PROGRESSION DES LBDGC EN ANALYSE UNIVARIEE

Facteurs pronostiques	p
Sel de platine utilisé en première intention	0,014
LDH	0,017
Score IPI	<0,001
Maladie réfractaire	<0,001

Les facteurs retenus pour une analyse multivariée sont le sel de platine utilisé en première intention, le score IPI (International Prognostic Index), le caractère réfractaire de la maladie avant l'administration du DHA -platine.

Q. ANNEXE XVII. FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVIE GLOBALE DES LYMPHOMES FOLLICULAIRES EN ANALYSE UNIVARIEE

Facteurs pronostiques	p
<i>Bulk</i>	0,041
Maladie réfractaire	0,031
Avoir présenté une insuffisance rénale au cours du traitement considérée comme significative par le clinicien	0,015

Les facteurs retenus pour une analyse multivariée sont le sel de platine utilisé en première intention, le score FLIPI, le caractère réfractaire de la maladie avant l'administration du DHA-platine et le *bulk*.

R. ANNEXE XVIII. FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVIE SANS EVENEMENT DES LYMPHOMES DU MANTEAU EN ANALYSE UNIVARIEE

Facteurs pronostiques	p
LDH	0,004
Maladie réfractaire	<0,001
Toxicité auditive \geq grade 3 CTCAE	<0,001

Les facteurs retenus pour une analyse multivariée sont le sel de platine utilisé en première intention, le score IPI, le caractère réfractaire de la maladie avant l'administration du DHA-platine et les LDH, une toxicité auditive supérieure ou égale à grade 3 CTCAE.

S. ANNEXE XIX. FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVIE GLOBALE DES TRANSFORMATIONS DE LYMPHOMES DE BAS GRADE DE MALIGNITE EN ANALYSE UNIVARIEE

Facteurs pronostiques	p
LDH	0,008
Performans Status	0,005
Plus de 2 sites extra nodaux atteints	0,09
Envahissement ganglionnaire \leq 5 aires	0,006
Symptômes B	0,05
Score IPI	0,027
Maladie réfractaire	<0,001
Clairance de la créatinine <60 mL/min/m ² avant DHA-platine	0,005

Les facteurs retenus pour une analyse multivariée sont le sel de platine utilisé en première intention, le score IPI, le caractère réfractaire de la maladie avant l'administration du DHA-platine.

T. ANNEXE XX. FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVIE SANS EVENEMENT DES TRANSFORMATIONS DE LYMPHOMES DE BAS GRADE DE MALIGNITE EN ANALYSE UNIVARIEE

Facteurs pronostiques	P
Envahissement ganglionnaire \leq 5 aires	<0,001
Score IPI	0,009
Maladie réfractaire	<0,001

Les facteurs retenus pour une analyse multivariée sont le sel de platine utilisé en première intention, le score IPI, le caractère réfractaire de la maladie avant l'administration du DHA-platine.

U. ANNEXE XXI. FACTEURS PREDICTIFS DE LA SURVIE SANS PROGRESSION DES TRANSFORMATIONS DE LYMPHOMES DE BAS GRADE DE MALIGNITE EN ANALYSE UNIVARIEE

Facteurs pronostiques	p
Envahissement ganglionnaire \leq 5 aires	0,007
Score IPI	0,040
Toxicité neurologique périphérique \geq grade 3 CTCAE	0,041
Maladie réfractaire	<0,001

Les facteurs retenus pour une analyse multivariée sont le sel de platine utilisé en première intention, le score IPI, le caractère réfractaire de la maladie avant l'administration du DHA-platine et l'envahissement ganglionnaire inférieur ou égale à 5 aires.

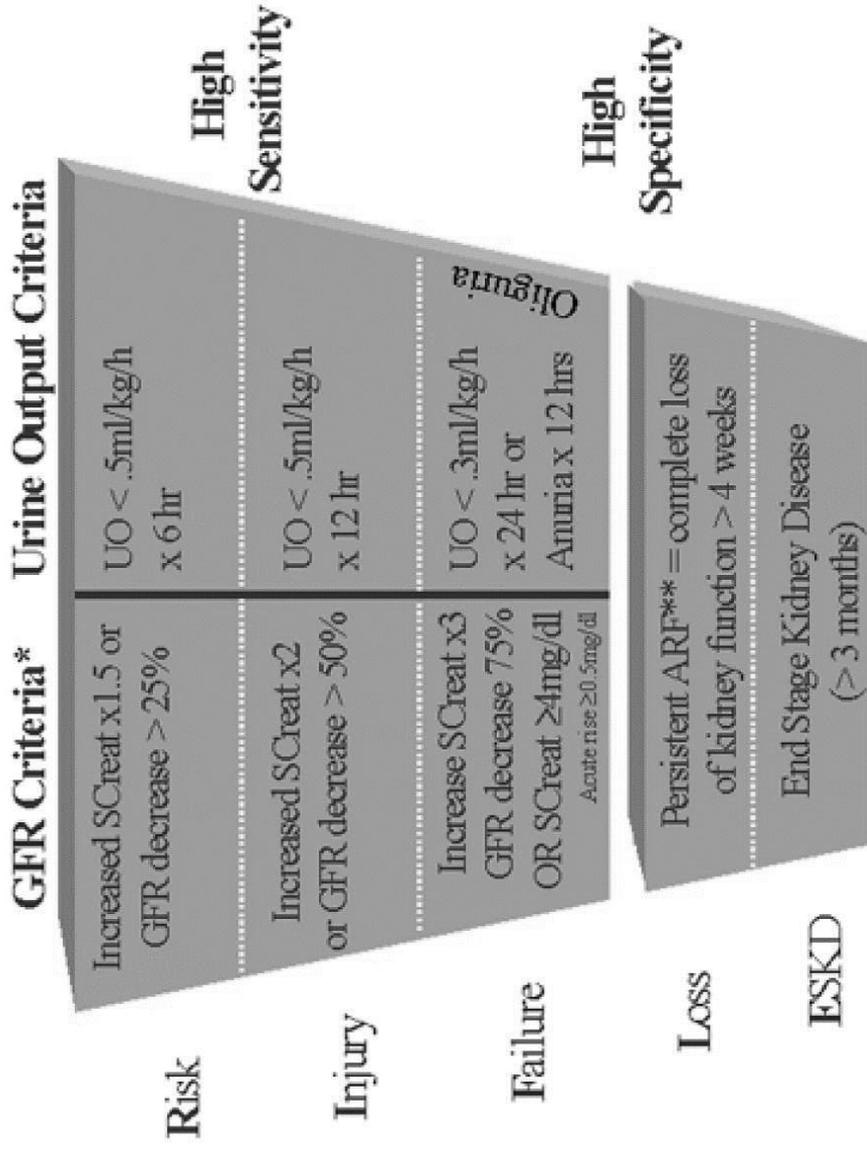
V. ANNEXE XXII. ADAPTATIONS THERAPEUTIQUES AU COURS DU TRAITEMENT EN FONCTION DES TOXICITES IMPUTEES AUX SELS DE PLATINE

	DHAP		DHAOx		DHAC		Total		p (DHAP vs. DHAOx+DHAC)
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Modification de traitement	80	(55)	15	(23)	5	(24)	100	(43)	0,002 ¹
- <i>switch</i> sel de platine	57	(39)	1	(2)	1	(5)	59	(25)	< 0,001 ²
Pour toxicité rénale	36	(25)	0	(0)	0	(0)	36	(15,5)	
Pour toxicité hématologique	2	(1)	0	(0)	0	(0)	2	(1)	
Pour toxicité neurologique	9	(6)	1	(2)	0	(0)	10	(4)	0,15 ²
Pour toxicité autre	6	(4)	0	(0)	1	(5)	7	(3)	
Pour toxicités multiples dont rénale	4	(3)	0	(0)	0	(0)	4	(1,5)	
- baisse de dose du platine	11	(8)	12	(8)	4	(19)	27	(12)	0,036 ²
Pour toxicité rénale	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	
Pour toxicité hématologique	6	(4)	4	(6)	3	(14)	13	(6)	
Pour toxicité neurologique	2	(1,5)	8	(12)	0	(0)	10	(4,5)	0,25 ²
Pour toxicité autre	2	(1,5)	0	(0)	1	(5)	3	(1,5)	
Pour toxicités multiples dont rénale	1	(1)	0	(0)	0	(0)	1	(0)	
- arrêt du platine	7	(5)	2	(4)	0	(0)	9	(3,5)	0,49 ²
Pour toxicité rénale	3	(2)	0	(0)	0	(0)	3	(1)	
Pour toxicité hématologique	0	(0)	1	(2)	0	(0)	1	(0,5)	
Pour toxicité autre	2	(1)	1	(2)	0	(0)	3	(1)	0,75 ²
Pour toxicités multiples dont rénale	1	(1)	0	(0)	0	(0)	1	(0,5)	
Pour toxicités multiples extra-rénales	1	(1)	0	(0)	0	(0)	1	(0,5)	

	DHAP n (%)	DHAOx n (%)	DHAC n (%)	Total n (%)	p (DHAP vs DHAOx/DHAC)
- switch sel de platine et baisse de dose					
Pour toxicité rénale	5 (3)	0 (0)	0 (0)	5 (2,5)	0,16 ²
Pour toxicité hématologique	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	
Pour toxicité neurologique	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	
Pour toxicités multiples dont rénale	2 (1,5)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	1 ²
Pour toxicités multiples extra-rénales	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	
	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0,5)	
switch pour un autre sel de platine					
cisplatine	62 (42)	1 (2)	1 (5)	64 (27)	<0,001 ²
oxaliplatine	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (0)	
carboplatine	32 (22)	0 (0)	0 (0)	32 (14)	
info inconnue	20 (13,5)	1 (2)	0 (0)	21 (9)	0,015 ²
	10 (6,5)	0 (0)	0 (0)	10 (4)	

¹test exact de Fisher ; ²test du Chi2

W. ANNEXE XXIII. CRITERES RIFLE DE DEFINITION DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE



Critical Care

* GFR: Glomerular Filtration Rate; ** Acute Renal Failure

La forme de la figure montre que beaucoup de patients ont les critères de la catégorie la moins grave (haute sensibilité), incluant des patients qui n'ont pas d'insuffisance rénale (moindre spécificité). Au contraire, au bas de la figure les critères sont strictes et donc spécifiques mais quelques patients peuvent échapper. *Bellomo et al. Critical care 2004 (64)*

X. ANNEXE XXIV. DEFINITION DE L'EFFET SECONDAIRE INSUFFISANCE RENALE DANS LA VERSION 3.0 DU COMMON TERMINOLOGY CRITERIA OF ADVERSE EVENTS (58)

RENAL/GENITOURINARY						
		Grade				
Adverse Event	Short Name	1	2	3	4	5
Obstruction, GU - Select: - Bladder - Fallopian tube - Prostate - Spermatic cord - Stoma - Testes - Ureter - Urethra - Uterus - Vagina - Vas deferens	Obstruction, GU - Select	Asymptomatic, radiographic or endoscopic findings only	Symptomatic but no hydronephrosis, sepsis or renal dysfunction; dilation or endoscopic repair or stent placement indicated	Symptomatic and altered organ function (e.g., sepsis or hydronephrosis, or renal dysfunction); operative intervention indicated	Life-threatening consequences; organ failure or operative intervention requiring complete organ resection indicated	Death
Navigation Note: Operative injury is graded as Intra-operative injury - Select Organ or Structure in the SURGERY/INTRA-OPERATIVE INJURY CATEGORY.						
Perforation, GU - Select: - Bladder - Fallopian tube - Kidney - Ovary - Prostate - Spermatic cord - Stoma - Testes - Ureter - Urethra - Uterus - Vagina - Vas deferens	Perforation, GU - Select	Asymptomatic radiographic findings only	Symptomatic, associated with altered renal/GU function	Symptomatic, operative intervention indicated	Life-threatening consequences or organ failure; operative intervention requiring organ resection indicated	Death
Prolapse of stoma, GU	Prolapse stoma, GU	Asymptomatic; special intervention, extraordinary care not indicated	Extraordinary local care or maintenance; minor revision under local anesthesia indicated	Dysfunctional stoma; operative intervention or major stoma revision indicated	Life-threatening consequences	Death
REMARK: Other stoma complications may be graded as Fistula, GU - Select; Leak (including anastomotic), GU - Select; Stricture/stenosis (including anastomotic), GU - Select.						
Renal failure	Renal failure	-	-	Chronic dialysis not indicated	Chronic dialysis or renal transplant indicated	Death
Also Consider: Glomerular filtration rate.						

Y. ANNEXE XXV. DEFINITION DE L'EFFET SECONDAIRE INSUFFISANCE RENALE DANS LA VERSION 4.0 DU COMMON TERMINOLOGY CRITERIA OF ADVERSE EVENTS (65)

Renal and urinary disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Acute kidney injury	Creatinine level increase of >0.3 mg/dL; creatinine 1.5 - 2.0 x above baseline	Creatinine 2 - 3 x above baseline	Creatinine >3 x baseline or >4.0 mg/dL; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; dialysis indicated	Death
Definition: A disorder characterized by the acute loss of renal function and is traditionally classified as pre-renal (low blood flow into kidney), renal (kidney damage) and post-renal causes (ureteral or bladder outflow obstruction).					
Bladder perforation	-	Extraperitoneal perforation, indwelling catheter indicated	Intraperitoneal perforation; elective radiologic, endoscopic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; organ failure; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the bladder wall.					
Bladder spasm	Intervention not indicated	Antispasmodics indicated	Hospitalization indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a sudden and involuntary contraction of the bladder wall.					
Chronic kidney disease	eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) or CrCl (creatinine clearance) <LLN - 60 ml/min/1.73 m ² or proteinuria 2+ present; urine protein/creatinine >0.5	eGFR or CrCl 59 - 30 ml/min/1.73 m ²	eGFR or CrCl 29 - 15 ml/min/1.73 m ²	eGFR or CrCl <15 ml/min/1.73 m ² ; dialysis or renal transplant indicated	Death
Definition: A disorder characterized by gradual and usually permanent loss of kidney function resulting in renal failure.					

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

ILTIS Aurore

Thèse n°

125 pages – 20 tableaux – 22 figures – 25 annexes

Résumé :

Introduction. Le protocole DHAP (Dexaméthasone, High dose cytarabine, cisplatine) est une polychimiothérapie utilisée en oncohématologie mais la toxicité rénale du cisplatine l'a parfois fait remplacer par l'oxaliplatine ou le carboplatine. Toutefois peu de données sont disponibles sur ce remplacement. Le but de notre étude était de comparer la toxicité et l'efficacité du cisplatine et des autres sels de platine en association avec la cytarabine.

Matériel et méthodes. Les informations cliniques ont été recueillies rétrospectivement dans les dossiers médicaux des patients traités au CHU de Lyon et de Tours ayant reçu une chimiothérapie de type DHA-platine entre 2007 et 2012.

Résultats. Deux-cent trente-deux patients étaient analysables : 146 DHAP, 86 DHAox+DHAC (cisplatine remplacé par l'oxaliplatine ou le carboplatine), qui ont reçu 630 cycles de DHA-platine. Le cisplatine était associé à la survenue d'une atteinte rénale (17%), hématologique (46%) et digestive (20%) mais l'oxaliplatine était plus neurotoxique (14%). Les taux de réponse étaient similaires, mais il existait un avantage du cisplatine sur les autres sels de platine en survie globale, survie sans événement et sans rechute sur la cohorte entière ainsi qu'en survie globale dans le sous-groupe des lymphomes B diffus à grandes cellules. Le changement de sel de platine au cours du traitement ne conférait pas de pronostic péjoratif contrairement à l'utilisation d'un autre sel de platine en première intention.

Conclusion. Le cisplatine est plus toxique mais semble plus efficace que les autres sels de platine. Une étude prospective randomisée est souhaitable pour valider ces résultats.

Mots clés :

- DHAP
- cisplatine
- oxaliplatine
- carboplatine
- lymphome
- toxicité
- efficacité

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Philippe COLOMBAT
Membres : Monsieur le Professeur Gilles SALLES
Monsieur le Professeur Mathias Buchler
Monsieur le Docteur Emmanuel GYAN
Monsieur le Docteur Jean-François TOURNAMILLE

Date de la soutenance : 29 octobre 2013