

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTRY OF HIGHER EDUCATION  
AND SCIENTIFIC RESEARCH

ⵜⴰⵎⴰⵎⴻⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵖⵔⴰⵏⵜ  
ABOU BEKR BELKAÏD UNIVERSITY OF TLEMCEM  
FACULTY OF MEDICINE  
Dr. B. BENZERDJEB



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
PEOPLE'S DEMOCRATIC REPUBLIC  
OF ALGERIA

جامعة أبي بكر بلقايد - تلمسان  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب - تلمسان

N° attribué par la bibliothèque

Thèse

Pour obtenir le grade de Docteur en sciences médicales

## ELABORATION DU SCORE PREDICTIF DE L'ATTEINTE MEDULLAIRE DANS LE LYMPHOME DE HODGKIN

« SPIM »

Présentée et soutenue publiquement Par

**Dr GUERD NADIA**

Maitre-assistante en hématologie

Le : 14/12/2022

Devant les membres de jury

Président du jury :	<b>Pr M.A. BEKADJA</b>	Faculté de médecine d'Oran
Membres :	<b>Pr Z. OUCHENANE</b>	Faculté de médecine de Constantine
	<b>Pr M. ALLOUDA</b>	Faculté de médecine de Tizi-Ouzou
	<b>Pr R. MRABET</b>	Faculté de médecine d'Oran
	<b>Pr A.F BENDAHMANE</b>	Faculté de médecine de Tlemcen
Directrice :	<b>Pr N. MESLI</b>	Faculté de médecine de Tlemcen
Co-directrice :	<b>Pr N. CHABNI</b>	Faculté de médecine de Tlemcen

Année : 2022 – 2023

## Remerciements

*Cette thèse est le fruit des efforts fournis et des sacrifices consentis durant de nombreuses années de travail laborieux. Son aboutissement c'est fait grâce à Dieu le tout puissant, le clément et le miséricordieux. Merci mon Dieu de m'avoir donné la foi et le courage et d'avoir guidé mes pas pour réaliser ce travail.*

*Je désire adresser mes remerciements les plus sincères et respectueux au Professeur MOHAMMED AMINE BEKADJA de la faculté de médecine d'Oran, pour avoir accepté de présider ce jury. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude.*

*Au professeur ZAHRA OUCHENANE de la faculté de médecine de Constantine. Vous me faites un grand honneur en acceptant de juger mon travail. Je vous prie d'agréer mes vifs remerciements et ma profonde reconnaissance*

*Au professeur MALIKA ALLOUDA de la faculté de médecine de Tizi-Ouzou. Veuillez accepter professeur mes remerciements les plus respectueux.*

*J'adresse mes sincères remerciements Au professeur RABEA MRABET de la faculté de médecine d'Oran pour l'honneur que vous me faite en acceptant de juger mon travail.*

*Je remercie infiniment, le Professeur AHMED FOUAD BENDAHMANE qui a accepté de participer au jury de ma thèse, je vous prie, de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.*

*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon Professeur et directrice de thèse NAÏMA MESLI, pour avoir accepté de m'encadrer dans la conception et l'élaboration de ce travail. Merci pour votre soutien, vos judicieux conseils et pour la confiance que vous m'aviez accordée au sein du service.*

*Je témoigne ma gratitude au Professeur d'épidémiologie NAFISSA CHABNI qui a chapoté ce travail ; de par sa patience, sa disponibilité elle a contribué grandement à son aboutissement. Je vous prie, de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.*

*Je remercie infiniment, le Professeur ABAD et professeur TAOUSSI pour leur contribution dans l'élaboration de ce travail.*

*Mes remerciements s'adressent aussi au Professeur d'épidémiologie RAIHA MOURAD de la faculté de médecine d'Oran pour sa contribution judicieuse.*

*Je tiens à témoigner toute ma gratitude aux différentes structures hospitalières ayant participé à ce travail ; Pr Yafour chef de service de l'EHUO et Pr Arabi, Pr Saidi chef de service du CHUO et Dr Lahmer, Dr Beghdad chef de service de l'HMRUO et Dr Aberkan, Pr Hamdi chef de service du CHU Sétif et Pr Hamouda ainsi que Pr Baradai chef de service du CAC blida et Pr Lamraoui. Je vous remercie infiniment pour votre collaboration.*

*J'exprime également ma reconnaissance à l'égard de tout le personnel médical et paramédical du service d'hématologie du CHU, CLCC Tlemcen ; on forme une belle équipe. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère et profonde, estime.*

## Dédicace

*Je dédie cet évènement marquant de ma vie à la mémoire de mon père MUSTAPHA disparu trop tôt, j'espère du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance pour m'avoir inculqué les valeurs du droit chemin. Que Dieu le tout puissant l'accueil au sein de son vaste paradis.*

*A, ma maman RACHIDA ANISSA quoi que je dise je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection, ta présence à nos côtés a été notre carburant pour affronter les aléas de la vie et d'aller de l'avant.*

*A mon cher époux KHALED SAMIR que je remercie vivement de m'avoir soutenu, que Dieu le tout puissant nous unisse et nous accorde sérénité et bonheur pour le restant de nos jours.*

*A mes adorables enfants MOHAMMED ILYES et INES je vous souhaite le meilleur qu'une maman puisse espérer à la prunelle de ses yeux, que Dieu vous bénisse.*

*A mes sœurs LEILA, RADJAA et ASSIA ainsi que leurs familles respectives ; acceptez mes sincères sentiments d'estime et de fraternité.*

*A ma belle-famille mon beau père HAMDEN et ma belle-mère ANISSA, acceptez ce travail en signe de mon respect et ma profonde estime.*

*A mes amies RACHA, ISMAHEN, CHAHRAZED, LOUBNA ..., à toute ma famille, à mes confrères et consœurs, à mes enseignants tout au long de mon cursus, à mes patients que j'estime énormément pour leur courage et leur combat quotidien contre la maladie.*

*Au Personnel de la faculté de médecine de Mostaganem, vous m'avez accueilli à bras ouverts, je ne vous remercierai jamais assez pour votre gentillesse et votre professionnalisme.*

*Ne pouvant citer toutes les personnes que j'ai eu l'occasion de connaître durant mon parcours et qui ont contribué à l'aboutissement de ce travail, je leur dis à tous en ce jour mémorable, merci, veuillez accepter ma sincère gratitude et mon profond respect.*



## Table des matières

5.1.	Circonstances de découverte :.....	29
5.2.	Examen clinique .....	30
5.3.	Examen complémentaire .....	30
5.3.1.	Examen d'orientation.....	30
5.3.2.	Examen de certitude .....	31
5.4.	Examen anatomo-pathologique .....	32
5.4.1.	Classification histologique.....	32
5.5.	Immunophénotypage du LHC :.....	35
6.	Bilan d'extension .....	37
6.1.	Mode d'extension anatomo-clinique du LH.....	37
6.1.1.	Par voie lymphatique .....	37
6.1.2.	Diffusion hématogène :.....	38
6.1.3.	Diffusion par contiguïté :.....	38
6.2.	Bilan d'extension du LH :.....	38
6.2.1.	Evaluation clinique : .....	40
6.2.2.	Evaluation biologique .....	40
6.2.3.	Evaluation radiologique :.....	41
6.2.4.	Biopsie ostéo-médullaire .....	45
7.	Classifications .....	48
7.1.	Classification anatomo-clinique d'Ann Arbor modifiée par Costwolds.....	48
7.2.	Classification de Lugano .....	49
7.3.	Classification pronostic .....	50
7.3.1.	Scores pronostiques .....	50
7.3.2.	Formes pronostiques .....	53
8.	Traitement.....	54
8.1.	Bilan avant le traitement .....	55
8.2.	Traitement de première intention .....	55
8.2.1.	Traitement de première intention des stades localisés.....	55
8.2.2.	Traitement de première intention des LH de stade avancé.....	62
8.3.	Traitement des maladies réfractaires et des rechutes .....	67
8.3.1.	Place de la chimiothérapie conventionnelle de rattrapage.....	67
8.3.2.	Chimiothérapie intensive suivie de transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues.....	68
8.3.3.	Nouvelle thérapie .....	69
8.3.4.	Place de l'allogreffe de moelle :.....	74
<b>Deuxième partie :</b> .....		76
I.	Scores de prédiction clinique .....	76
1.	Définition d'un score prédictif diagnostique :.....	76
2.	Normes méthodologiques de dérivation d'un score prédictif diagnostique :.....	76
3.	Développement d'un score de prédiction clinique : .....	77
3.1.	Choix de la population de l'étude :.....	78
3.2.	Gold standard.....	78
3.3.	Choix des variables prédictives :.....	78

## Table des matières

3.4.	Codage des variables .....	79
3.5.	Construction du score :.....	79
3.5.1.	Modélisation des variables prédictives :.....	79
3.5.2.	Choix du modèle final : .....	80
3.5.3.	Calcul du score : .....	81
3.5.4.	Indices de performance d'un score diagnostic.....	81
3.5.5.	Choix du seuil de la positivité d'un score.....	81
4.	Validation du score.....	82
4.1.	Validation interne :.....	82
4.1.1.	Techniques de validation interne .....	82
4.1.2.	Calibration .....	82
4.1.3.	Discrimination .....	83
4.2.	Validation externe .....	83
4.2.1.	Reproductibilité :.....	83
4.2.2.	Transportabilité :.....	84
4.3.	Niveau d'évidence des scores cliniques : .....	84
II.	Modèles de prédiction de l'atteinte médullaire dans le LH .....	84
1.	Modèle de Munker :.....	84
2.	Modèle de Levis : .....	85
3.	Modèle de Vassilakopoulos :.....	85
<b>Chapitre III :</b>	<b>Objectifs .....</b>	<b>86</b>
	Objectif principal :.....	87
	Objectifs secondaires :.....	87
<b>Chapitre IV :</b>	<b>Patients et méthodes .....</b>	<b>88</b>
1.	Type d'étude :.....	89
2.	Population étudiée : .....	89
3.	Critères d'inclusion :.....	89
4.	Critères de non inclusion : .....	89
5.	Critères de diagnostic : .....	89
5.1.	Diagnostic histologique :.....	89
5.2.	L'interrogatoire : .....	90
5.3.	L'examen clinique :.....	90
5.4.	Le bilan radiologique :.....	91
5.5.	La ponction biopsie ostéo-médullaire : .....	91
5.6.	Bilan biologique : .....	92
6.	Les scores pronostiques : .....	92
7.	Stratégie thérapeutique : .....	92
7.1.	Avant l'ère de la TEP/TDM : .....	92

## Table des matières

7.2. Si évaluation par TEP/TDM :.....	93
7.3. L'évaluation de la réponse thérapeutique :.....	94
7.4. Place de l'autogreffe :.....	94
8. Elaboration du score prédictif : .....	94
9. Taille de l'échantillon :.....	95
10. Déroulement de l'étude : .....	95
10.1. Demande de collaboration scientifique .....	95
10.2. Modalités de recueil des données.....	95
10.3. Saisie et exploitation des données :.....	97
11. Types de recherches impliqués par le projet : .....	102
12. Soutien au projet :.....	102
13. Considération éthique :.....	103
<b>Chapitre V : RESULTATS.....</b>	<b>104</b>
<b>Première partie : Analyse descriptive des patients LH.....</b>	<b>105</b>
1. Données démographiques.....	105
1.1. Répartition des patients par centre : .....	105
1.2. Répartition des patients par lieu de résidence : .....	105
1.3. Répartition des patients par âge :.....	106
1.4. Répartition des patients selon le sexe :.....	107
1.5. Délai diagnostic .....	108
2. Données cliniques :.....	108
2.1. Comorbidités .....	108
2.2. Performance status (PS) : .....	108
2.3. Signes d'évolutivités cliniques :.....	109
2.4. Syndrome tumoral périphérique .....	110
3. Examen histologique .....	111
3.1. Le type histologique : .....	111
3.2. L'examen immunohistochimique :.....	112
4. Bilan d'extension :.....	112
4.1. Radiographie thoracique :.....	112
4.2. TDM thoracique : .....	113
4.3. TDM abdomino-pelvienne : .....	113
4.4. TEP scanner :.....	114
4.5. La masse bulky :.....	114
4.6. La biopsie ostéo-médullaire : .....	115
4.7. Stadification d'Ann Arbor :.....	116
4.7.1. Répartition des patients selon les stades d'Ann Arbor.....	116
4.7.2. Répartition des patients selon le siège de l'atteinte organique dans les stades étendus : .....	117
5. Bilan biologique : .....	118
5.1. L'hémogramme :.....	118



5.2.	Bilan inflammatoire :.....	119
5.2.1.	La vitesse de sédimentation :.....	119
5.2.2.	La protidémie :.....	119
5.3.	L'albuminémie : .....	119
5.4.	Le taux des phosphatases alcalines (PAL) : .....	119
5.5.	Les lactates déshydrogénases (LDH) : .....	119
5.6.	Bilan immunologique :.....	119
5.7.	La sérologie virale .....	119
6.	Les groupes pronostiques : .....	120
6.1.	Répartition des stades localisés selon les facteurs de risques de l'EORTC .....	120
6.2.	Répartition des stades étendus selon Le score SPI.....	121
7.	Prise en charge thérapeutique : .....	122
7.1.	Modalités thérapeutiques :.....	122
7.1.1.	Type de chimiothérapie de première ligne : .....	122
7.1.2.	Radiothérapie :.....	122
7.2.	La réponse thérapeutique :.....	122
7.2.1.	Evaluation de la réponse thérapeutique : .....	122
7.2.2.	La réponse thérapeutique en fonction des groupes pronostiques de la maladie : .....	123
7.3.	La rechute .....	124
7.4.	Le traitement de rattrapage des rechutes et des formes réfractaires :.....	125
7.5.	L'intensification avec greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues : . .....	126
7.5.1.	Conditionnement :.....	126
7.5.2.	Le statut des patients en post autogreffe de CSH :.....	126
7.6.	Le nombre de lignes thérapeutiques :.....	127

**Deuxième partie : Détermination et validation du score prédictif de l'infiltration**

<b>médullaire dans le LH</b> .....	128
1. Sélections des patients à inclure dans le score prédictif de l'infiltration médullaire dans le LH.....	128
2. Diagramme de flux de la population de l'étude pour l'élaboration du score prédictif de l'infiltration médullaire dans le LH :.....	129
3. Sélection des variables explicatives à inclure dans le modèle prédictif :.....	130
4. Détermination du modèle prédictif de l'infiltration médullaire dans le LH .....	130
4.1. Première étape : Modèle univarié .....	131
4.1.1. Influence des variables épidémiologiques (l'âge et le sexe) sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée : .....	131
4.1.2. Influence du type histologique sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée :.....	131
4.1.3. Influence des variables cliniques sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée :.....	132

## Table des matières

4.1.4.	Influence des variables biologiques de l'hémogramme sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée : .....	134
4.1.5.	Influence des variables biochimiques sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée : .....	136
4.2.	Deuxième étape : Modèle prédictif multivarié .....	138
5.	Calcul du score prédictif de l'infiltration médullaire dans le LH (SPIM) : .....	140
5.1.	Calcul du score prédictif par la méthode de Hosmer et Lemshow .....	140
5.1.1.	Le coefficient $\beta$ simplifié ( $\beta_s$ ) : .....	140
5.1.2.	Calcul des points du SPIM pour chaque facteur prédictif : .....	141
5.2.	Calcul de l'expression numérique du score prédictif : .....	141
5.3.	Détermination de la valeur seuil optimal du score prédictif d'infiltration médullaire dans le LH dans la cohorte de dérivation .....	142
5.4.	Analyse des performances diagnostiques : .....	142
6.	Validation du score prédictif de l'infiltration médullaire dans la cohorte de validation .....	144
	<b>Troisième partie : Analyse de la survie</b> .....	146
1.	Le temps de suivi de la cohorte de dérivation : .....	146
2.	Analyse de la survie des patients : .....	146
2.1.	Analyse de la survie globale .....	146
2.2.	Analyse de la survie sans progression : .....	146
3.	Analyse de la survie en fonction de l'atteinte médullaire : .....	147
4.	Analyse de la survie en fonction du score prédictif de l'atteinte médullaire : .....	148
5.	Analyse de la survie en fonction des différents facteurs pronostiques : .....	150
5.1.	Analyse de la survie en fonction du sexe .....	150
5.2.	Analyse de la survie en fonction de l'âge .....	151
5.3.	Analyse de la survie en fonction des signes d'évolutivité clinique : .....	152
5.4.	Analyse de la survie en fonction de la masse médiastinale bulky : .....	154
5.5.	Analyse de la survie en fonction du nombre d'aires ganglionnaires envahies : .....	155
5.6.	Analyse de la survie en fonction de la vitesse de sédimentation : .....	156
5.7.	Analyse de la survie en fonction de l'hypoalbuminémie : .....	158
5.8.	Analyse de la survie en fonction du stade Ann Arbor : .....	159
5.9.	Analyse de la survie des stades localisés en fonction des facteurs pronostiques de l'EORTC : .....	160
5.10.	Analyse de la survie des stades étendus en fonction des facteurs pronostiques de l'SPI .....	162
	<b>Chapitre VI : DISCUSSION</b> .....	164
	Profil des patients LH : .....	165
	Age et Sexe : .....	166
	Les aspects cliniques de la maladie : .....	167

## Table des matières

---

Type histologique du LH :.....	169
Le bilan d'extension : .....	170
L'imagerie : .....	170
La biopsie ostéoméduleaire :.....	172
Classification .....	173
Données biologiques :.....	174
Données biochimiques :.....	174
Les groupes pronostiques : .....	175
Le traitement :.....	175
Les formes rechutes /réfractaires :.....	178
2 <sup>ème</sup> partie : Identification des facteurs prédictifs de l'infiltration médullaire dans le LH .	180
Le calcul du score prédictif de l'infiltration médullaire dans le LH.....	188
La validation du score :.....	189
La discrimination :.....	189
3 <sup>ème</sup> partie : Analyse de la survie .....	192
Points forts de l'étude :.....	201
Les limites de l'étude :.....	202
<b>Chapitre VII : Conclusion, perspectives.</b> .....	203
Conclusion : .....	204
Perspectives : .....	206
<b>Annexes</b> .....	207
<b>Bibliographie</b> .....	237

## Abréviations et Acronymes

AAPR : albumine alcaline phosphatase ratio.

ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine

ACSH : Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

AHS : Agricultural Health Study

AMH : Hormone anti-müllérienne

ASC : Aire sous la courbe

AUC : Area under the curve

BEACOPP<sub>escaladé</sub> : Bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone

BOM : biopsie ostéomédullaire

BV : Brentuximab vedotin

CAR-T : Chimeric Antigen Receptor – cellules T.

CG : Centre germinal

CCI : Classification consensuelle internationale

CIR : Conditionnement d'intensité réduite

COMARE : Comité consultatif médical des radiations dans l'environnement

CPR : clinical prediction rules

CRS : Les cellules de Reed-Sternberg

CSH : Cellule souche hématopoïétique

CTHD : Chimiothérapie à haute dose

DDN : Date dernière nouvelle

DDO : Date d'origine

DDP : Date de point

DHAP : Cisplatine, cytarabine haute dose, dexaméthasone

DLBCL : Lymphome diffus à grandes cellules B.

EAHP : L'Association européenne des pathologistes

EBV : Epstein-Barr virus

EBVD : Epirubicine, bléomycine, vinblastine, prednisone

EF-RT : Radiothérapie étendue (EF-RT)

EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer

EP : Embolie pulmonaire

ESMO : European Society For Medical Oncology

## Abréviations et Acronymes

---

FDA : Food and Drug Administration

FLIPI : Follicular lymphoma international pronostic index

FN : faux négatif

FP : faux positif

FSH : Hormone folliculostimulante,

Gal-1 : Galectine 1

GHSG : German Hodgkin Lymphoma Study Group

GOELAMS : Groupe Ouest-Est d'Etude des Leucémies Aigues et autres Maladies du Sang.

GVD : Gemzar-caelyx-vinorelbine

GVH : Greffon contre l'hôte

GVL : Graft versus lymphoma reaction

HBLV : Human B Lymphotropic Virus

HHV-6 : Human Herpesvirus-6

HR : Hazard ratio

HRS : Cellule de Hodgkin et de Reed-Sternberg

IC : Intervalle de confiance

ICE : Ifosphamide, Carboplatine et étoposide

ICML : Conférence internationale sur le lymphome malin

IDO : L'indoleamine 2,3-dioxygénase

IFN-gamma : Interféron gamma

IF-RT : In field Radiothérapie (des champs impliqués)

Ig VH : Régions variables des chaînes lourdes des immunoglobulines

IGEV : Ifosphamide, gemcitabine et vinorelbine`

IL : Interleukine

ILSG : L'International Lymphoma Study Group

IM : Infiltration médullaire

IMT : Index médiastino-thoracique

IN-RT : Involved-node radiotherapy

IPI : International pronostic index

IVS : International Validation Study

IWC : International Workshop Criteria

LBGC : Lymphome B à grandes cellules.

LBPM : Le lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin.

LDH : Lactate déshydrogénase

## Abréviations et Acronymes

---

LH : Lymphome de Hodgkin

LHc : Lymphome Hodgkinien classique

LHNPL : Lymphome Hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire

LNH : Lymphomes non Hodgkiniens

LP cells : Lymphocyte prédominant cells

LYSA : The Lymphoma Study Association

MDSC : Cellules suppressives dérivées des myéloïdes

MH : Maladie de Hodgkin

MMAE : Monométhyl auristatine E

MOPP-ABV : Méchloréthamine, vincristine, procarbazine, prednisone/ doxorubicine, bléomycine, vinblastine.

NCCN : National comprehensive cancer network

NCIC-CTG/ECOG : National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group

NFS : Numération formule sanguine

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : l'Odds ratio

P : la P-value.

PAL : phosphatase alcaline

PBO : Ponction biopsie ostéo-médullaire

PD-1 : Programmed Death factor-1

PNN : Polynucléaires neutrophiles

PSS : Prognostic Scoring System

PTLD : Les troubles lymphoprolifératifs post-transplantation

R : Rituximab

RC : Réponse complète

REAL : Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms

RMC : Réponse métabolique complète.

ROC : Receiver operating characteristic

Se : Sensibilité

SG : Survie globale

SH : Society for Hematopathology

Sp : Spécificité

SPI : Score pronostic international

## Abréviations et Acronymes

---

SPIM : Score prédictif d'infiltration médullaire

$\beta_s$  : Coefficient  $\beta$  simplifié

SSP : Survie sans progression

STIR : Short T1 inversion Recovery

SUV : Standardized Uptake Value

Syn-1 : Syndecan-1

TCR : Récepteur de l'antigène des lymphocytes T

TEP : Tomographie par émission de positons

THRLBCL : Lymphome diffus a grandes cellules B riche en cellules T/Histiocyte

TNF : Tumor Necrosis Factor

TP : Temps de participation

TLPT : trouble lymphoprolifératif post transplantation

Treg : lymphocytes T régulateurs

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VN : vrai négatif

VP : vrai positif

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

VS : Vitesse de sédimentation

## Liste des tableaux

Tableau 1: Nombre de patients inclus par service .....	105
Tableau 2: Nombre de patients recrutés par année.....	105
Tableau 3: Répartition des patients selon leur lieu de résidence.....	106
Tableau 4: distribution des patients par tranches d'âge de dix ans .....	107
Tableau 5: Répartition des patients selon le sexe .....	107
Tableau 6 : Répartition des patients selon leurs antécédents médicaux.....	108
Tableau 7: répartition des patients selon les types histologiques .....	111
Tableau 8 : répartition des patients selon les marqueurs utilisés en immunohistochimie. ....	112
Tableau 9 : répartition des patients selon les anomalies retrouvées à la TDM thoracique ....	113
Tableau 10 : Répartition des patients selon les anomalies retrouvées à la TDM abdominopelvienne.....	114
Tableau 11 : caractéristiques de l'hémogramme chez les patients LH .....	118
Tableau 12 : Caractéristiques des paramètres biologiques des patients LH.....	120
Tableau 13: Répartition des patients selon la réponse thérapeutique à la fin de chimiothérapie de 1 <sup>ère</sup> ligne. ....	123
Tableau 14: Les caractéristiques des patients ayant présenté une rechute .....	125
Tableau 15 : répartition des patients selon la réalisation de la biopsie ostéomédullaire (BOM) .....	128
Tableau 16: Influence de l'âge du sexe et du type histologique sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée.....	131
Tableau 17 : Influence des variables cliniques sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée .....	133
Tableau 18: Influence des variables biologiques de l'hémogramme sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée .....	135
Tableau 19 : Influence des variables biochimiques sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée .....	137
Tableau 20 : Variables significativement associées à l'infiltration médullaire en analyse univariée .....	138
Tableau 21 : Variables prédictives de l'infiltration de la moelle osseuse dans le LH. Analyse multivariée par régression logistique.....	139
Tableau 22 : Le coefficient simplifié $\beta_s$ des différentes variables en régression logistique ..	140



## Liste des tableaux

---

Tableau 23: calcul des points du score prédictif d'infiltration médullaire dans le LH pour chaque facteur prédictif .....	141
Tableau 24 : Performances diagnostiques du score prédictif de l'atteinte médullaire dans le LH dans la cohorte de dérivation .....	143
Tableau 25 : Performances diagnostiques du score prédictif de l'atteinte médullaire dans le LH dans la cohorte de validation .....	145
Tableau 26 : comparaison de l'âge moyen et du sexe ratio de notre étude avec d'autres études nationales et maghrébines : .....	167
Tableau 27 : comparaison de la répartition des signes généraux de notre étude avec d'autres études.....	168
Tableau 28 : fréquence des masses bulky médiastinales selon les différentes études.....	171
Tableau 29 : fréquence de l'atteinte médullaire selon les différentes études .....	172
Tableau 30 : Répartition des stades Ann Arbor selon les différentes études .....	173
Tableau 31 : Comparaison des facteurs cliniques significativement associés à l'infiltration médullaire en analyse univariée avec les autres modèles prédictifs.....	184
Tableau 32 : Comparaison des paramètres de l'hémogramme significativement associés à l'infiltration médullaire en analyse univariée avec les autres modèles prédictifs .....	185
Tableau 33 : Comparaison des paramètres biologiques et biochimiques significativement associés à l'infiltration médullaire en analyse univariée avec les autres modèles prédictifs .	186
Tableau 34 : Comparaison des variables retenues comme prédicteurs indépendants de l'infiltration médullaire en analyse multivariée avec les autres modèles prédictifs.....	188
Tableau 35 : représentation schématique des groupes à risque d'une atteinte médullaire selon le modèle de Vassilakopoulos et coll. ....	191
Tableau 36 : Taux de SSP et de SG à 5 ans en fonction des scores pronostiques. Hasenclever .....	196

## Liste des figures

Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	107
Figure 2 : répartition des patients selon le PS. ....	109
Figure 3 : répartition des patients selon la présence des signes d'évolutivité clinique A/B. .	109
Figure 4 : Répartition des patients selon les types des signes généraux .....	110
Figure 5 : Répartition des patients selon le siège du syndrome tumoral périphérique .....	110
Figure 6 : Répartition des patients selon le nombre d'aires ganglionnaires atteintes. ....	111
Figure 7 : répartition des patients selon les anomalies retrouvées à la radio thoracique .....	112
Figure 8 : Répartition des patients selon la présence ou pas d'une localisation bulky .....	114
Figure 9 : Répartition des patients présentant une masse bulky selon son siège .....	115
Figure 10 : Répartition des patients selon les résultats de la biopsie ostéomédullaire .....	115
Figure 11 : Répartition des patients selon les stades d'Ann Arbor .....	116
Figure 12 : Répartition des patients selon le siège de l'atteinte organique dans les stades étendus. .....	117
Figure 13: Répartition des stades localisés selon les facteurs de risques de l'EORTC.....	121
Figure 14 : Répartition des stades étendus selon Le score SPI .....	121
Figure 15: La réponse thérapeutique au traitement de 1 <sup>ere</sup> ligne en fonction des groupes pronostiques de la maladie .....	124
Figure 16 : répartition des patients selon le traitement de rattrapage des formes R/R.....	125
Figure 17 : Répartition des patients autogreffés selon les protocoles utilisés dans le conditionnement. ....	126
Figure 18: le statut des patients en post autogreffe de CSH.....	127
Figure 19: répartition des patients selon le nombre de lignes thérapeutique de chimiothérapie .....	127
Figure 20 : Diagramme de flux de la population de l'étude.....	129
Figure 21 : Influence de l'âge du sexe et du type histologique sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée.....	132
Figure 22 : Influence des variables cliniques sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée.....	134
Figure 23 : Influence des variables biologiques de l'hémogramme sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée.....	136
Figure 24 : Influence des variables biochimiques sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée.....	137

## Liste des figures

---

Figure 25 : Discrimination du score prédictif de l'infiltration médullaire dans la cohorte de dérivation.....	142
Figure 26 : Discrimination du score prédictif de l'infiltration médullaire dans la cohorte de validation.....	145
Figure 27 : survie globale des patients LH.....	146
Figure 28 : survie sans progression des patients LH.....	147
Figure 29 : survie globale des patients LH en fonction de l'atteinte médullaire.....	147
Figure 30 : survie sans progression des patients LH en fonction de l'atteinte médullaire.....	148
Figure 31 : survie globale des patients LH en fonction du score prédictif de l'atteinte médullaire.....	149
Figure 32: survie sans progression des patients LH en fonction du score prédictif de l'atteinte médullaire.....	149
Figure 33 : Survie globale des patients LH en fonction du sexe.....	150
Figure 34 : Survie sans progression des patients LH en fonction du sexe.....	151
Figure 35 : Survie globale des patients LH en fonction de l'âge.....	151
Figure 36 : Survie sans progression des patients LH en fonction de l'âge.....	152
Figure 37 : Survie globale des patients LH en fonction des signes d'évolutivité.....	153
Figure 38 : Survie sans progression des patients LH en fonction des signes d'évolutivité....	153
Figure 39: Survie globale des patients LH en fonction de la masse médiastinale bulky.....	154
Figure 40 : Survie sans progression des patients LH en fonction de la masse médiastinale bulky.....	155
Figure 41 : La survie globale en fonction du nombre d'aires ganglionnaires envahies.....	155
Figure 42 : La survie sans progression en fonction du nombre d'aires ganglionnaires envahies.....	156
Figure 43: La survie globale en fonction de la vitesse de sédimentation.....	157
Figure 44 : La survie sans progression en fonction de la vitesse de sédimentation.....	157
Figure 45 : La survie globale en fonction de l'hypoalbuminémie.....	158
Figure 46 : La survie sans progression en fonction de l'hypoalbuminémie.....	159
Figure 47 : La survie globale en fonction du stade Ann Arbor.....	159
Figure 48 : La survie sans progression en fonction du stade Ann Arbor.....	160
Figure 49 : La survie globale des stades localisés en fonction des facteurs pronostiques de l'EORTC.....	161
Figure 50 : La survie sans progression des stades localisés en fonction des facteurs pronostiques de l'EORTC.....	161

## Liste des figures

---

---

Figure 51 : La survie globale des stades étendus en fonction des facteurs pronostiques de l'SPI .....	162
Figure 52 : La survie sans progression des stades étendus en fonction des facteurs pronostiques de l'SPI.....	163

# **Chapitre I : Introduction. Problématique**

## Introduction

Le lymphome de Hodgkin (LH) est une entité anatomo-clinique distincte au sein des lymphomes malins. Le fait qu'il s'agisse du premier lymphome bien caractérisé, a conduit à appeler lymphomes non hodgkiniens (LNH) par exclusion, tous les autres types de lymphome. A la différence de la plupart des cancers, le LH n'est pas histologiquement monomorphe. C'est une hémopathie maligne dont le diagnostic repose sur la mise en évidence lors de l'analyse histologique d'une biopsie ganglionnaire ou tissulaire d'une infiltration lymphocytaire pléomorphe de cellules tumorales géantes, multi nucléées « **les cellules de Reed-Sternberg** » (**CRS**). Dans un environnement cellulaire réactionnel dominé par un vaste infiltrat cellulaire mixte, potentiellement inflammatoire d'architecture caractéristique associé à un degré variable de fibrose.

Autre fois appelée « maladie de Hodgkin » <sup>[1,2]</sup> (MH) ; la démonstration de la nature lymphoïde B de la CRS, la confrontation de l'ensemble des données cliniques, morphologiques, immunohistochimiques, moléculaires et cytogénétiques, a conduit à une modification du concept de maladie de Hodgkin et de l'inclure dans les classifications récentes des lymphomes. Elle a été officiellement rebaptisée « **lymphome de Hodgkin** » dans la nouvelle classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2001 <sup>[3-5]</sup> révisée une première fois en 2008 <sup>[6,7]</sup> puis huit ans plus tard en 2016 <sup>[8]</sup>. Et plus récemment en 2022 <sup>[9]</sup> une réactualisation de la classification consensuelle internationale des hémopathies lymphoïdes par le comité d'experts vient d'être publiée.

L'étiologie de ce lymphome est restée énigmatique pendant longtemps, ce n'est que récemment, que de nombreuses avancées ont permis de mieux décrire la nature de la CRS bien que les mécanismes précis conduisant à sa transformation et sa progression tumorale soient encore insaisissables, le rôle pathogène de l'EBV, des lésions oncogénétiques récurrentes et l'intervention de cytokines ont été suggérés dans l'oncogenèse de ce lymphome <sup>[10,11]</sup>. Comprendre la contribution de tous ces changements à la pathogenèse de cette maladie est essentiel pour le développement de nouvelles thérapies.

Il s'agit de maladie préférentiellement ganglionnaire avec éventuelle dissémination aux autres organes hématopoïétiques (la rate, la moelle osseuse...) alors que les disséminations extra-ganglionnaires, autres que par contiguïté, restent rares contrairement aux LNH. Les ganglions atteints sont préférentiellement de siège sus diaphragmatique.

Faisant du syndrome tumoral ganglionnaire périphérique le mode de révélation le plus courant dans la très grande majorité des cas.

La stadification du LH par le système de classification clinique d'Ann Arbor modifié par Costwolds [12,13] individualise quatre stades cliniques, établis à partir d'un bilan d'extension. Basée sur l'anamnèse qui vise à mettre en évidence la présence de signes généraux (amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes, prurit). Un examen physique par la palpation de toutes les aires ganglionnaires superficielles ainsi que le foie et la rate. L'imagerie avec la radiographie thoracique à la recherche d'un élargissement médiastinal, la TDM thoraco-abdomino-pelvienne au mieux la tomographie par émission de positons (TEP) au  $^{18}\text{F}$ -fluorodésoxyglucose (FDG), qui devrait faire partie des examens de routine pour la stadification du LH démontrant une meilleure sensibilité que la TDM seule et une plus grande exactitude diagnostique pour la stadification [14]. A défaut de la TEP, l'évaluation histologique de l'envahissement de la moelle osseuse ce fera par ponction biopsie ostéo-médullaire (PBO) qui demeure un examen clé dans le bilan initial en vue de déterminer l'étendue de la diffusion de la maladie à des fins de stadification et de surveillance des patients [15,16].

La stratification pronostique des LH résulte de la combinaison de plusieurs facteurs pronostiques (l'âge, le sexe, le stade Ann Arbor, l'existence de signes généraux, le nombre de sites ganglionnaires atteints, l'existence d'atteinte sous diaphragmatique ou d'une masse bulky et la perturbation des paramètres biologiques...) à partir desquels, plusieurs classifications pronostiques ont été établies et conditionnent le choix thérapeutique [17-20].

La combinaison des données histologiques, du stade d'extension et des facteurs pronostiques permet de définir des entités anatomo-cliniques d'évolutivité et de pronostic différents, dont dépend toute la stratégie thérapeutique. Les thérapies à modalités combinées associant chimiothérapie à la radiothérapie sont recommandées pour le traitement des patients atteints d'un LH de stade localisé. Alors que le traitement de référence des stades étendus est une chimiothérapie exclusive ou l'indication d'une irradiation complémentaire de masse résiduelle reste exceptionnelle.

**Problématique :**

Les manifestations tumorales qui conduisent au diagnostic de LH peuvent aller des adénopathies localisées, aux atteintes multi-viscérales disséminées. La moelle osseuse est un site extra-nodal important dans les processus lymphomateux. L'infiltration de la moelle osseuse est rare chez les patients atteints de LH. Son incidence varie entre 4 - 14% dans les séries rapportées au cours de ces trois dernières décennies [15,21].

Son évaluation histologique par la PBO demeure un examen clé dans le bilan initial pour la stadification et la surveillance des patients. Cette procédure relativement invasive, est réalisée à l'aide d'un trocart à biopsie au niveau des crêtes iliaques postérieures ou antérieures [22-23].

L'intérêt de la réalisation systématique de la PBO dans le LH reste discuté, en raison de la faible probabilité de l'atteinte médullaire dans certains stades.

Dans les guides de l'HAS en 2013 actualisée par le groupe expert régional en Onco-Hématologie Paca et Corse en avril 2020 ; l'examen de référence est la TEP/TDM et la biopsie de la moelle n'est plus systématiquement réalisée [24]. Dans le NCCN une atteinte de la moelle osseuse par TEP est présumée en présence d'une captation osseuse multifocale ( $\geq 3$ ) alors qu'un résultat négatif ou une captation diffuse qui peut être secondaire à la libération de cytokines est interprétée comme une absence d'envahissement de la moelle osseuse, cas dans lesquels une PBO n'est pas nécessaire à moins qu'une cytopénie soit présente [25].

Les recommandations officielles formulées à la conférence de Lugano et de l'ESMO indiquent que la PBO n'est plus nécessaire si le TEP-Scan est utilisé lors de la stadification de routine du LH [26,27]. Le British Committee for Standards in Haematology mentionne dans son guide, que même s'il était de pratique commune de limiter la PBO aux patients de stade avancé ou présentant des symptômes B. Il est maintenant généralement accepté que le TEP-Scan peut détecter une atteinte de la moelle osseuse avec précision et que l'évaluation par PBO n'est souvent pas nécessaire [28]. Plusieurs méta-analyses publiées ayant évalué la performance diagnostique du TEP-Scan et de la PBO pour la détection d'une atteinte de la moelle osseuse chez des patients atteints d'un LH ont été répertoriées. Dans son analyse, El-Galaly et coll [29] avaient évalué la performance diagnostique du TEP-Scan en considérant les résultats des PBO comme référence. Le TEP-Scan a eu une sensibilité de 85%, une spécificité de 86%, une valeur prédictive positive de 28 % et une valeur prédictive négative de 99 %. Faisant de la TEP/TDM une méthode d'exploration sensible et spécifique pour le bilan d'extension initial des LH.



Où la présence d'une hyperfixation ostéo-médullaire focale a une excellente valeur prédictive positive pour la détermination d'un envahissement ostéo-médullaire [30].

Par ailleurs actuellement en Algérie, la détection de l'atteinte médullaire par TEP/TDM chez les patients atteints de LH ne demeure pas pour autant un standard. Son application dans le staging initial de la maladie se heurte à la difficulté d'accessibilité ; du fait d'une part de la rareté des centres qui proposent cet examen. En effet seul le CHU de « Bab El oued » est doté d'une imagerie par TEP/TDM dans le secteur public.

Et dans le secteur libéral, un seul centre « L'hôpital Chahids Mahmoudi à Tizi-Ouzou » couvrant ainsi tout le territoire national engendrant par conséquence des retards importants de prise de rendez-vous. Et d'autre part son coût exorbitant facturé au jour d'aujourd'hui à (99000,00DA) /par examen. Réalisé en moyenne trois (3) fois (TEP initiale, TEP intérimaire au cours de l'évaluation de la réponse thérapeutique intermédiaire et TEP de fin de traitement) limitent drastiquement son indication. Ce qui implique que d'ordre pratique a défaut du TEP initiale, l'indication de la PBO n'est pas standardisée et demeure dépendante des équipes médicales qui continuent à l'effectuer de façon systématique chez tous les patients atteints de LH quel que soit le stade de la maladie. Un grand nombre de patients se voit infliger cet examen invasif, douloureux et coûteux et dans certains cas le risque qu'il soit positif est peu probable.

### **Notre approche :**

Voyant que la pratique actuelle concernant l'utilisation de la PBO dans la stadification initiale du LH diffère selon les centres. Qu'il n'y a pas de consensus cadrant l'utilisation de la PBO dans la stadification initiale du LH en Algérie.

- Faut-il la réaliser systématiquement chez tous les patients atteints de LH ?

Le présent travail a pour motivation essentielle d'analyser les différents paramètres susceptibles d'orienter vers une infiltration médullaire chez les patients atteints de LH. Et conformément à l'objectif principal qui lui a été assigné ; d'élaborer un score prédictif d'évaluation du risque d'une infiltration médullaire basé sur des paramètres simples.

La mise en place de ce score semble être utile dans la pratique clinique quotidienne, puisqu'il permettra aux praticiens d'évaluer le risque infiltration médullaire, et d'arbitrer ou pas la décision d'exposer le patient à une PBO.

Permettant ainsi l'identification du sous-groupe de patients qui présentent un risque minimal d'atteinte médullaire, chez qui la PBO pourrait ne pas être indiquée.

## **Chapitre II : Synthèse bibliographique**

## Première partie : Lymphome de Hodgkin

### 1. Définition. Généralités :

Les processus lymphomateux sont des hémopathies malignes développées à partir des cellules lymphoïdes dont le diagnostic repose sur l'analyse histologique d'une biopsie tissulaire. Ils constituent un groupe hétérogène de pathologies, d'une grande diversité tant d'un point de vue épidémiologique de par leur incidence, l'âge d'apparition, les variations ethniques et géographiques. De leur présentation clinique et des modalités évolutives. Des aspects histologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires ; et de leur pronostic et prise en charge thérapeutique. Les deux principaux types de lymphomes sont les lymphomes Hodgkiniens LH et les lymphomes non Hodgkiniens (LNH).

Le LH est une hémopathie maligne du tissu lymphoïde dont le diagnostic est purement histopathologique, regroupant les 4 signes cardinaux de la maladie. Destruction partielle ou totale de l'architecture ganglionnaire, prolifération lymphocytaire pléomorphe de cellules tumorales géantes composée en proportions variables de cellules mononuclées de Hodgkin et de cellules plurinuclées de Reed-Sternberg (CRS), au sein d'un infiltrat réactionnel composite polymorphe fait de cellules non tumorales (lymphocytes T, PN neutrophiles, PN éosinophiles, monocytes, histiocytes...) réalisant un granulome inflammatoire associé à un degré variable de fibrose. La démonstration de la nature lymphoïde B de la CRS, la confrontation de l'ensemble des données cliniques, morphologiques, immunohistochimiques, moléculaire et cytogénétique, a conduit à une modification du concept de la maladie de Hodgkin et à l'inclure dans les classifications récentes des lymphomes « **lymphome de Hodgkin** » ou il s'individualise des autres lymphomes par ses aspects anatomopathologiques, ses modalités d'extension et son pronostic. A condition d'un classement initial adéquat et d'une stratégie thérapeutique adaptée, le LH est curable dans la grande majorité des cas.

### 2. Historique :

#### 2.1. Maladie de Hodgkin (MH) :

La MH doit son nom à l'anatomopathologiste britannique Sir Thomas Hodgkin (1798-1866) qui a décrit la maladie pour la 1ere fois en 1832<sup>[1]</sup> au St. Guy's Hospital de Londres dans un article intitulé « On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen ».

Monsieur Hodgkin a présenté à la société médicale et Chirurgicale des observations autopsiques de sept patients atteints d'adénomégalias, associées dans six cas à une splénomégalie établissant un lien entre les deux faits. Il pensait qu'il pouvait s'agir d'une entité morbide originale primitivement ganglionnaire (annexe 1). D'un quart de siècle plus tard, en 1856, dans le même hôpital, Samuel Wilks rapportait des cas similaires, retrouvait la communication de Thomas Hodgkin, définissait l'évolution de l'affection, la classait parmi les affections malignes, et y attachait le nom de son prédécesseur « maladie de Hodgkin » [2]. Non informés de ces observations, d'autres auteurs décrivaient les mêmes aspects sous d'autres noms, tel que Trousseau en 1865 avec « l'adénite » dans ses Cliniques d'« Hôtel-Dieu ». Mais elle a été établie dans son originalité après que les anatomopathologistes du XIXe siècle, comme Virchow aient progressivement distingué les leucémies des lymphomes. En 1872, Langhans a décrit les caractéristiques de la maladie au niveau microscopique, mais se sont Paltauf et son élève le médecin autrichien Carl Sternberg (1898) [31] ainsi que Dorothy Reed médecin américaine (1902) [32] qui sont crédités de l'identification des cellules caractéristiques, depuis classiquement dénommée cellule de Reed Sternberg (CRS). En dépit de la précision de leurs descriptions, Sternberg et Reed considéraient l'affection comme étant de nature inflammatoire. Durant la première moitié du XXe siècle, a-t-on beaucoup cherché une étiologie infectieuse à la maladie, en incriminant tour à tour et sans succès des mycobactéries ou des virus. Mais parallèlement à ces controverses infructueuses, la connaissance de la maladie a progressé d'une part grâce à la description de sous-types histologiques par Rosenthal (1936) et surtout Jackson et Parker (1947). D'autre part grâce au lien établi par Vera Peters au Canada (1950) entre l'extension de la maladie et son évolution après radiothérapie. Le traitement de la MH est devenu efficace par approximations successives. Les pionniers de la radiothérapie furent Gilbert (à Genève) et Chevallier (à Paris) avant la seconde guerre mondiale. Les premiers essais fructueux de chimiothérapie remontent à 1946 avec l'usage d'un dérivé du gaz moutarde la méchloréthamine par Jacobson et Goodman aux Etats-Unis [33], mais le pronostic en était effroyable puisque la durée de vie ne dépassait pas deux ans après le diagnostic [34]. Les grandes innovations thérapeutiques sont cependant celles de la période 1950-1970, avec l'utilisation des hautes doses permises par la radiothérapie de haute énergie par Easson en Angleterre et surtout Kaplan aux États-Unis. Et le développement d'associations de drogues par De Vita aux États-Unis et Jacquillat en France (1964) [35]. Après 1970 des traitements dits combinés [36], associant radio et chimiothérapie commençaient à être couronnés de succès.

## 2.2. De la maladie de Hodgkin à la dénomination « lymphome de Hodgkin »

L'histoire des lymphomes et de leur classification remonte au XIXe siècle. Les premières descriptions purement morphologiques, ont été faites par des pionniers tels que Hodgkin, Sternberg, et Reed... Les premières classifications virent le jour dès 1930, elles étaient basées sur la morphologie. En 1947, « Jackson et Parker » proposèrent la première division histologique de la MH en 3 formes (paragranulome, granulome et sarcome). Ces 3 variantes représentaient des étapes dans l'évolution de la même entité nosologique. « Smetana & Cohen » (1956) individualisèrent un type tissulaire particulier de la maladie désignée par le terme « sclérosant nodulaire » qui sera inclus en 1964 dans la classification de Lukes, Butler et Hicks, distinguant six types histologiques qui semblaient avoir une corrélation pronostique. En 1965 la classification simplifiée de Rye, reconnaît les 4 types histologiques de la maladie (à prédominance lymphocytaire, scléronodulaire, à cellularité mixte et avec déplétion lymphocytaire). Cette classification est acceptée par les pathologistes de par le monde et fut très rapidement la référence. Un tournant fut amorcé dans les années (1960-1970) grâce au développement des connaissances du système immunologique. Ces années virent la naissance de multiples classifications il s'ensuivit une confusion pour les pathologistes et les cliniciens, avec des difficultés de conduire valablement des études comparatives thérapeutiques et cliniques. En réaction à cette situation confuse, L'International Lymphoma Study Group (I.L.S.G.) a élaboré une liste consensuelle des néoplasmes lymphoïdes, sous le nom de « Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms » (R.E.A.L.). Une nouvelle approche de la classification des lymphomes fut adoptée, intégrant de nouvelles connaissances basées sur la combinaison de caractéristiques cliniques, morphologiques, immunophénotypiques et génétiques. Elle inclut tous les néoplasies dérivées du tissu lymphoïde y compris la MH et les myélomes. En 1994, la classification REAL fut publiée, intègre alors une entité provisoire, la MH riche en lymphocytes aux quatre sous-types de la maladie, repris de la classification de Rye [37]. En 1995 Une étude internationale de 1300 patients, soutenue par la Fondation San Salvatore, a été menée pour déterminer si la classification R.E.A.L. pouvait être utilisée par des pathologistes experts et avait une pertinence clinique. Sa validation clinique fut apportée dès 1997 [38] (annexe2). L'Association européenne des pathologistes (EAHP) et la Society for Hematopathology (SH) développèrent une nouvelle classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) des hémopathies malignes. Extrapolée de la classification REAL en utilisant une mise à jour des lymphomes et l'application de ses principes en néoplasmes myéloïdes et histiocytaires [39,40].

Identifiant des entités cliniques distinctes, permettant une approche diagnostique et un langage commun international. En 2001 la classification OMS [3-5] reprend intégralement la classification des lymphomes, la MH fut incluse comme entité distincte et baptisée lymphomes de Hodgkin séparée en deux grands groupes reconnus, le lymphome Hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL) anciennement appelé paragranulome de Poppema Lennert et les lymphomes Hodgkiniens classiques (LHc) en intégrant la forme classique riche en lymphocytes (Annexe 3). Dans la mise à jour de 2008 La classification OMS a affiné les définitions de maladies bien reconnues, identifié de nouvelles entités et variantes et incorporé des concepts émergents dans la compréhension des néoplasmes lymphoïdes [6,7] mais dont les critères morphologiques et immunophénotypiques restent la pierre angulaire du diagnostic. Les progrès de la biologie ont conduit à la distinction entre le LH des autres lymphomes qui peuvent l'imiter. Soulève des caractéristiques intermédiaires avec les lymphomes anaplasiques à grandes cellules, les lymphomes diffus à grandes cellules B riches en cellules T / histiocytes et certains lymphomes périphériques à cellules T, principalement de type angioimmunoblastique (annexe 4). En 2016 une seconde révision de la classification des néoplasmes lymphoïdes [8] a permis d'affiner les critères de diagnostic pour certaines entités. Détailler le paysage génétique et moléculaire, les changements majeurs sont passés en revue en mettant l'accent sur les avancées les plus importantes qui ont un impact sur l'approche diagnostique et les attentes cliniques faisant référence à des investigations conduisant à des stratégies thérapeutiques plus ciblées pour les néoplasmes lymphoïdes (annexe 5). Dans l'actuelle classification consensuelle internationale de l'OMS publiée en septembre 2022<sup>[9]</sup>, la plupart des entités restent inchangées mais les critères de diagnostic et les études auxiliaires recommandées ont été considérablement affinés. Certaines catégories considérées comme provisoires en 2017 ont désormais été reclassées en entités définitives. La terminologie de certaines maladies a été révisée pour adapter la nomenclature aux connaissances actuelles de leur biologie notamment le LHNPL (annexe 6).

### 3. Épidémiologie :

#### 3.1. Épidémiologie descriptive

Le LH représente 10% des lymphomes et 0,5 -1% de l'ensemble des cancers. Les taux d'incidence standard en Europe sont estimés à 2-5 cas pour 10<sup>5</sup> habitants chez l'homme et à 1-2 cas pour 10<sup>5</sup> habitants chez la femme.

En France avec 2127 nouveaux cas enregistrés en 2018, le taux d'incidence du LH augmente de 1 % voir plus en moyenne par an. Le stratifiant parmi les taux d'incidence les plus élevés d'Europe [41].

Au états unis le SEER (the Surveillance, Epidemiology, and End Results) rapporte une incidence de l'ordre de 2,6 pour  $10^5$ H avec 8540 nouveaux cas estimés en 2022[42].

La prédominance masculine est notée dans toutes les études. Avec une large variation géographique. Le taux d'incidence dans les pays en voie de développement serait faible par comparaison aux pays européens [43]. En Algérie une première étude limitée faite en 2006[44] portée sur une période de 10 ans (1996-2005) n'a pas révélé tous les aspects de la maladie. L'incidence nationale telle que rapportée était de de 0,7 pour  $10^5$  hbts ce qui reste inférieure à celle observée dans le monde [45]. Elle se situe au même niveau que les incidences relevées en Afrique du nord notamment en Tunisie [46], en Turquie et au Pakistan alors que les pays à forte incidence étant Israël, l'Italie, la Suisse, la Russie, les Etats-Unis d'Amérique [47]. Une seconde étude épidémiologique nationale portant sur la période (2008-2012) a permis une mise à jour actualisée et plus homogène, révélant une tendance à la progression annuelle lente mais significative avec une nette progression de l'incidence depuis la dernière enquête de (2006) avec une incidence annuelle brute moyenne nationale de 1,8 cas pour  $10^5$  habitants et une incidence standardisée/ population mondiale de 1,2 cas pour  $10^5$ habitants [47]. L'enquête épidémiologique publiée en 2021 par Abad et al, vient affiner ces données depuis 2008 avec 5562 cas de LH enregistrés (2008-2018). L'incidence brute moyenne annuelle nationale est de 1,84cas / $10^5$  H et l'incidence standardisée / population mondiale est de 1,21 cas / $10^5$  H témoignant d'une tendance à la stabilité de l'incidence nationale depuis 2008[43]. Contrairement aux autres lymphomes, dont la fréquence augmente avec l'âge, le LH a une courbe de fréquence bimodale, en effet il intervient plus fréquemment au sein de deux groupes d'âge distincts. Un premier pic d'incidence entre 15 et 35 ans et qui reste exceptionnel avant 5 ans. Et un second pic d'incidence vers 70 ans, qui correspondra à des maladies de pronostic plus péjoratif.

Cette description, faisant longtemps l'unanimité des auteurs est de plus en plus reconsidérée puisque cette distribution bimodale tend à s'estomper progressivement. En fait, on a observé lors des dernières décennies une diminution de l'incidence du LH chez les personnes âgées en Europe et aux Etats-Unis [41,42]. En Algérie le LH touche volontiers l'adulte jeune avec un pic de fréquence entre (16-34 ans) [43,47,48].



Cette première tranche d'âge décrite dans pratiquement toutes les études de la littérature ; mais l'absence de second pic vers la 7<sup>ème</sup> décennie contrairement à ce qui est rapporté dans les études internationales serait probablement lié à la structure de notre population qui est encore jeune.

Dans l'Union Européenne le taux de mortalité lié au LH varie entre 0,5-1,7 pour 10<sup>5</sup>/H. En France, cette maladie se situe au 23<sup>ème</sup> rang des décès par cancer et représente 0,24 % de l'ensemble des décès par cancer [49,50]. À l'échelle mondiale la mortalité liée au LH avaient diminué de 1990 à 2017<sup>[51]</sup>. Les progrès thérapeutiques liés à la mise en place d'une stratégie adaptée à l'extension initiale de la maladie combinant radiothérapie et Chimiothérapie expliquent probablement cette baisse des taux de mortalité.

## 3.2. Épidémiologie analytique (Etiopathogénie)

### 3.2.1. Facteurs environnementaux

L'étiologie du LH n'est pas élucidée. Certains facteurs qui interviennent dans l'oncogénèse de ce lymphome ont été néanmoins identifiés :

#### 3.2.1.1. Piste virale :

Des virus pourraient intervenir dans la pathogénie du LH pour au moins deux raisons. D'une part, une infection virale peut conduire à une insertion d'oncogènes viraux dans le génome de la cellule infectée et d'autre part, une infection virale peut induire une prolifération d'un clone de lymphocytes pour lutter contre lui.

##### 3.2.1.1.1. Le virus Epstein Barr

L'Epstein-Barr virus (EBV) responsable de la mononucléose infectieuse (MNI), semble jouer un rôle dans la pathogénie de certaines formes de LH. Il est suspecté par toute une série d'arguments scientifiques. Une étude récente a permis de confirmer ce lien en montrant l'existence d'un risque multiplié par 4 de développer un LH EBV+ dans les 5 ans suivant une mononucléose infectieuse<sup>[52]</sup>. L'activation cellulaire B polyclonale, l'infection des lymphocytes B et des lymphocytes T, le maintien de l'état de latence et la rupture de l'équilibre virus-hôte contrôlé par les lymphocytes T cytotoxiques sont autant de facteurs intervenant dans l'apparition des maladies lymphoprolifératives liées à l'EBV dont le LH. Il a été attesté que l'ADN du virus EBV est retrouvé dans les CRS <sup>[11,53]</sup> des formes classiques du LH.

Cette intégration du génome EBV dans les cellules HRS est clonale montrant que celle-ci survient préalablement au développement de la maladie. 30 à 50 % des LH expriment les gènes de latence de type II du virus EBV : LMP1, LMP2, EBNA1 et BamH1A. L'expression stable du gène LMP-1 dans les cellules lymphoïdes reproduit le phénotype des cellules HRS.

Et active de nombreux signaux de survie cellulaire. L'expression de LMP-2 dans les souris transgéniques modifie l'expression de nombreux gènes spécifiques de la lignée B. Lorsque le virus est présent dans le noyau des CRS deux types de génomes d'EBV y sont décelés. Un type A dans les formes communes du LH et un type B plus volontiers associé aux formes observées chez les patients en état de déficit immunitaire. Ces résultats montrent qu'il est possible qu'il y ait deux formes de LH, la forme positive pour le EBV+ souvent présentant des mutations somatiques non fonctionnelles des Ig V et la forme négative pour le EBV- [54]. Ces deux formes varient selon plusieurs critères : l'origine géographique et ethnique, le milieu sociale et sanitaire, l'âge, le sexe et le type histologique. En Europe les CRS sont EBV+ dans 50% avec une prédominance dans les types 3 histologiques [54]. Cette fréquence est plus grande dans les pays en voie de développement. Une étude algérienne a retrouvé le génome viral dans 88% cas [55]. Pour expliquer les deux pics d'incidence du LH, les scientifiques ont avancé l'hypothèse d'une exposition tardive à un agent infectieux commun durant l'enfance ou l'adolescence constituerait un facteur de risque de la maladie. Des études récentes semblent accrédiiter cette hypothèse.

### 3.2.1.1.2. Autres virus

#### 3.2.1.1.2.1. HHV-6 (Human Herpesvirus-6) :

Initialement appelé HBLV (pour Human B Lymphotropic Virus) [56] en raison de son tropisme apparent pour les cellules B in vitro.

Il fut rapidement rebaptisé HHV-6 lorsque son tropisme pour les cellules T et son appartenance aux Herpes viridae furent mis en évidence [57]. Deux sous-groupes d'isolats d'HHV-6 furent ensuite distingués, HHV-6A et HHV-6B, différents par leurs tropismes, leurs propriétés de croissance in vitro, leur épidémiologie, leur réactivité vis-à-vis de certains anticorps monoclonaux, les séquences nucléotidiques de leurs génomes ainsi que leurs profils de restriction enzymatique [58]. Isolé chez les patients atteints de désordres lymphoprolifératifs, de nombreuses études moléculaires ont tenté d'établir un rôle pathogène du HHV-6 dans les tumeurs lymphoïdes malignes.

L'implication de l'HHV-6 dans le LH a fait l'objet de plusieurs publications, elles se sont révélées peu ou non concluantes quant au rôle de ce virus dans le LH [59,60]. Seule l'étude menée par l'équipe de Luppi (1998) a mis en évidence la présence de la protéine précoce p41 de l'HHV-6 au sein de CRS [61]. Torelli et al en 1991, Collot et al en 2002, Lacroix et al en 2007 et bien d'autres ont étudié la fréquence de détection de l'ADN de l'HHV-6 dans des ganglions de LH [62-64]. Avec des résultats très variables (de 0 à 79 %). Expliqués probablement par la différence de sensibilité des techniques utilisées, et la variété des populations étudiées. Le variant B a été identifié nettement plus fréquemment que le variant A, avec une tendance accrue dans les formes scléro-nodulaires. Ces résultats discordants argumentaient alors en défaveur du rôle majeur de ce virus dans la lymphogenèse du LH, dont la positivité de la PCR pour le HHV-6 dans ces études peut refléter une infection latente ou une réactivation plutôt que la présence de HHV-6 dans les cellules néoplasiques [65]. Les travaux de Laurent Mardivirin et de son équipe en 2010 [66] ont cependant apporté de nouveaux éléments dans cette interrogation en démontrant par immunohistochimie l'action de l'oncoprotéine virale DR7 sur les fonctions cellulaires. Ou les cellules B surexprimant DR7 ont présenté des dérégulations entraînant un changement de phénotype qui tend alors vers celui des CRS, une augmentation de la prolifération et de la résistance à l'apoptose cellulaire par sa capacité à lier la protéine suppresseur de tumeur p53, et la modulation de marqueurs spécifiques.

### 3.2.1.1.2.2. VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)

Le risque de développer un processus lymphomateux dont le LH est majoré de 5 à 10 fois chez les sujets positifs pour le VIH responsable du SIDA, avec une association à l'EBV quasi constante [67-70]. Une prédisposition génétique pourrait aussi être impliquée dans la pathogénie du LH, car des polymorphismes observés dans les gènes des antigènes du système HLA sont souvent associés à des cas sporadiques de LH. Ils sont potentiellement responsables d'une réponse immunitaire altérée, retrouvée fréquemment chez ces patients infectés par le VIH ce qui suggère un lien entre la maladie et la déficience immunitaire. Une étude a été réalisée à partir de 16 cohortes européennes sur la fréquence et les facteurs de risques au LH avec suivi du nombre de LTCD4+ chez les patients séropositifs présentant un LH parmi 40168 patients infectés par le VIH. 78 ont développé un LH avec une fréquence du LH de 50 /10<sup>5</sup> personnes/années de suivi. Que les patients soient sous thérapie antirétrovirale combinée ou non [71], suggérant qu'une immunodéficience modérée est essentielle pour le développement des LH et que le déclin du nombre de CD4 malgré la suppression de la réplication du VIH-1 chez les patients sous traitement antirétroviral peut apparaître comme un signe précoce de LH.

### 3.2.1.2. Les autres facteurs environnementaux

Des arguments épidémiologiques impliquent d'autres facteurs environnementaux avec une fréquence plus élevée de la maladie rapportés lors :

#### 3.2.1.2.1. Des expositions professionnelles :

Les expositions aux pesticides, aux solvants organiques sont suspectées dans l'augmentation des risques de processus lymphomateux :

##### 3.2.1.2.1.1. Pesticides

Les données épidémiologiques concernant le lien entre pesticides et LH sont très peu nombreuses par rapport à d'autres pathologies lymphohématopoïétiques comme les leucémies ou les LNH [72]. La synthèse des résultats des méta-analyses réalisées sur le sujet concerne essentiellement des données émanant de cohortes industrielles et de la cohorte prospective Agricultural Health Study (AHS). 4 méta-analyses incluant des données sur le LH et l'exposition professionnelle aux pesticides ont été publiées par des équipes différentes Blair et coll [73]; Acquavella et coll [74]; Khuder et coll [75], Jones et coll [76]. Parmi elles, une seule étude porte spécifiquement sur le LH (Khuder et coll). Les trois autres portent sur l'ensemble des cancers avec une analyse des sous types de cancer. Les résultats de ces méta-analyses ne sont que partiellement concordants avec une hétérogénéité importante entre les différentes études épidémiologiques ; mais toutes soulignent un excès de risque de survenue de LH allant de 9 % à 25 % chez les professionnels exposés aux pesticides comparés à la population générale. Plus récemment, dans la cohorte de l'AHS, Koutros et coll [77], Waggoner et coll [78] concluent que les valeurs de mortalité et d'incidence relative se voient augmenter de façon non significative. Néanmoins la plus forte augmentation significative du risque a été observée pour la combinaison des études cas-témoins portant sur les agriculteurs. Les conclusions de l'enquête ENGELA, étude multicentrique cas-témoin, menée en France par l'équipe de J. Clavel sur les facteurs de risques professionnels des hémopathies malignes lymphoïdes de l'adulte, a mis en évidence une relation modérée (OR :1,4) entre l'exercice du métier d'agriculteur et l'incidence des lymphomes dont le LH. Ce résultat est concordant avec les données d'Orsi [79] qui confirme cette association (OR :2). Plusieurs méta-analyses récentes concluent à une augmentation du risque d'hémopathies malignes chez l'enfant lors d'une exposition professionnelle ou domestique de la mère aux pesticides pendant la grossesse [80].

### 3.2.1.2.1.2. Solvants organiques :

On en distingue 8 principaux groupes : les hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, xylènes...), les solvants pétroliers, les alcools, les cétones, les esters, les hydrocarbures halogénés, les éthers, les éthers de glycol.

#### 3.2.1.2.1.2.1. Le Benzène :

Une relation causale avec le risque de leucémie est établie depuis plusieurs décennies. Les études sur le mécanisme de la toxicité du benzène sont cohérentes avec un mécanisme relativement non spécifique capable de produire de multiples modifications chromosomiques. Il est prouvé que la cellule souche hématopoïétique est ciblée par le benzène à l'origine du développement des hémopathies. De type myéloïdes mais également des progéniteurs de la ligné lymphoïde. De nombreuses revues montrent un lien causal avec les processus lymphomateux y compris le LH <sup>[81]</sup>.

#### 3.2.1.2.1.2.2. Solvants chlorés :

En ce qui concerne les études sur les solvants chlorés, le niveau de preuve scientifique est actuellement insuffisant pour envisager une relation causale entre le risque de LH et l'exposition à des solvants chlorés <sup>[82]</sup>.

### 3.2.1.2.2. Expositions environnementales

#### 3.2.1.2.2.1. Exposition aux UV

Depuis les années 90, les résultats des travaux réalisés suggèrent que l'exposition aux rayonnements solaires peut par altérations du système immunitaire, représenter un facteur de risque pour la survenue de lymphome. Bentham 1996 <sup>[83]</sup> une décennie plus tard (Grandin, 2008) <sup>[84]</sup> et Bowen en 2016 <sup>[85]</sup> suggèrent une association positive entre les phototypes sensibles aux UV et plusieurs types de lymphomes, notamment le LH. Par ailleurs l'analyse groupée publiée par Alain monnereau en 2013 sur quatre études cas-témoins avec 1320 cas de LH et 6381 témoins révèle des associations inverses pour les expositions aux rayons UV pendant l'enfance et l'âge adulte et le risque de LH statistiquement significatif, suggérant un effet protecteur des UV contre le LH, en particulier le LH EBV+ <sup>[86]</sup>.

### 3.2.1.2.2.2. Exposition aux radiations ionisantes

Depuis longtemps, les centrales nucléaires sont accusées d'émettre dans l'environnement de faibles radiations causant une augmentation de l'incidence des hémopathies malignes. Richardson D.B, et coll publie en 2009 une étude épidémiologique sur les survivants des bombardements de Hiroshima Nagasaki vient renforcer cette hypothèse. En mettant en évidence une association dose-réponse positive entre la mortalité par lymphome dont le LH et la dose de radiations reçues il y a environ 35ans. Suggérant une période d'induction et de latence prolongée pour la mortalité par lymphome radio-induit [87].

### 3.2.1.2.2.3. Expositions aux dioxines

La principale source de rejet de dioxines dans l'environnement, provient des émissions des usines d'incinération d'ordures ménagères ancienne génération avant la mise en conformité en 2005. Si la nocivité des dioxines est connue avec son classement en tant que cancérigène avéré pour l'homme. L'étude publiée par Jean-François Viel et coll ; met en évidence une augmentation de l'incidence de certains cancers (sarcomes des tissus mous et les LNH). En revanche, pour le LH il n'a pas été observé de risque plus élevé [88].

### 3.2.1.2.2.4. Tabagisme :

Des études ont rapporté de manière incohérente une association entre le tabagisme et le risque de LH. Les résultats contradictoires peuvent refléter une hétérogénéité étiologique entre les sous-types de LH. L'association observée entre le tabagisme et le risque de LH reste plausible. Néanmoins les preuves limitées d'un modèle dose-réponse rendent la preuve globale de causalité faible [89].

## 3.2.2. Les lymphomes hodgkiniens secondaires

Rencontrés à l'occasion de déficits immunitaires acquis, essentiellement au décours des traitements des leucémies aiguës et après traitement prolongé par immunosuppresseurs. Les troubles lymphoprolifératifs post-transplantation (TLPT) sont liés à une immunosuppression profonde à la suite d'une transplantation d'organes solides ou d'une transplantation hématopoïétique [90,91]. Dans une méta-analyse de quatre études de cohorte, les receveurs de greffe solide présentaient près de 4 fois le risque de développer un LH que la population générale (OR :3,89. [IC à 95 %, 2,42-6,26]) [92].

Le LH reste rare < 5 % chez les patients atteints de TLPT, mais il est toujours lié à une infection par le EBV et appartient principalement au sous-type de cellularité mixte [91].

### 3.2.3. Formes familiales de LH :

Les formes familiales de LH sont connues depuis la fin des années 1970. Il existe un risque multiplié par 3 à 7 chez les sujets apparentés, et un risque relatif élevé chez les jumeaux homozygotes. L'hypothèse d'un, ou plusieurs gènes de susceptibilité est fortement suspectée. Cependant, le LH ne dépend pas uniquement de facteurs génétiques ; l'hérédité semble en effet jouer un rôle mineur dans l'étiologie de la maladie [93,94]. En fait, l'incidence familiale serait le reflet d'un environnement similaire et la périodicité à laquelle apparaît la maladie démontre l'importance des agents infectieux.

Au final le LH pourrait représenter la réponse finale d'un processus multi étapes impliquant un agent viral des facteurs environnementaux et certains facteurs génétiques.

## 4. PHYSIOPATHOLOGIE

Après plus de 180 ans depuis sa première description, le LH a conduit à de nombreuses hypothèses étiopathogéniques. Ce n'est que récemment, au cours de ces dernières décennies, que de nombreuses avancées ont permis de mieux décrire la nature de la cellule de Hodgkin et de Reed-Sternberg « HRS », et suggèrent le rôle pathogène de l'EBV, des lésions oncogénétiques récurrentes et de l'expression des cytokines.

Même si les mécanismes précis conduisant à la transformation et la progression tumorale soient encore insaisissables [95]. Les progrès de la biologie dans le LH ont conduit à la distinction entre deux entités, le LH « classique » (LHc) et le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL), avec des aspects cliniques différents. La définition des critères diagnostiques a également été utile pour séparer le LH d'autres lymphomes l'imitant tels que les lymphomes anaplasiques à grandes cellules. Comprendre la contribution de tous ces changements à la pathogenèse de cette maladie est essentiel pour le développement de nouvelles thérapies.

### 4.1. Origine des cellules HRS

Si la cellule de HRS a été décrite voilà plus de 100 ans, la détermination de son origine a résisté à la clarification jusqu'aux années 90.

Un obstacle majeur aux enquêtes expérimentales réussies était la rareté de ces cellules dans le tissu affecté par LH. Des études immunophénotypiques utilisant des anticorps monoclonaux indiquaient déjà au début des années 1980 une origine lymphocytaire pour les cellules HRS. Mais n'étaient pas définitives en raison de l'expression généralement variable des antigènes des cellules B et ou des cellules T et de l'expression supplémentaire de marqueurs typiques pour d'autres lignées cellulaires notamment les cellules dendritiques. Conduisant aux hypothèses que les cellules dendritiques ou les macrophages étaient à l'origine des cellules HRS. Ce sont principalement les travaux de Küppers et al [96] qui ont conduit à la conclusion que les cellules HRS dérivait de cellules lymphoïdes B issues des centres germinatifs ganglionnaires. Les tentatives d'élucider la dérivation cellulaire des cellules HRS par PCR à partir de cellules HRS micro manipulées, s'est avérée être la plus appropriée ; a permis de démontrer que ces dernières étaient clonales avec un précurseur identique et qu'elles présentaient les caractéristiques moléculaires de cellules lymphocytaires B du centre germinal en cours de maturation [97]. Dans de très rares cas les cellules HRS comportent des réarrangements clonaux de gènes codant pour le TCR [98] mais l'existence d'authentiques LHc de génotype T reste débattue [99]. Le séquençage de plusieurs cellules HRS issues d'un ganglion pathologique démontre qu'elles sont porteuses de mutations somatiques des gènes codant pour les régions variables des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgVH) [100,101]. Ce profil mutationnel atteste d'avantage leur passage dans le centre germinatif [101,102].

Schématiquement les mutations observées dans les cellules HRS conduisent à l'hypothèse que ces cellules porteuses de réarrangements des IgVH en règle non fonctionnels, échappent néanmoins à l'apoptose par le biais de mécanismes oncogéniques complexes et deviennent insensibles aux phénomènes d'autodestruction. Dans 25% des cas elles sont également porteuses de « crippling mutations » (mutation paralysantes), qui empêchent la synthèse d'immunoglobulines [97]. Ces mutations très délétères existent physiologiquement dans le centre germinatif où elles sont responsables de l'apoptose des cellules atteintes. Les CRS seraient donc, dans ces cas présentant des crippling mutations, des cellules centro-germinatives préapoptotiques, ayant échappé à l'apoptose. Les 75% restant présentent probablement également des mutations délétères plus difficiles à mettre en évidence par séquençage. Il a été démontré que le réarrangement de la partie variable des IgVH détecté au diagnostic, est spécifique au clone tumoral du patient, et pouvait servir de cible pour une sonde complémentaire qui permettait de le suivre au fil de la maladie. Que ce clone était persistant et se disséminait à chaque rechute du patient.



L'origine B centrogerminative des CRS est également attestée par l'existence de rares cas de lymphomes composites associant notamment un lymphome folliculaire et un LHc. Les deux types de cellules tumorales présentant les mêmes réarrangements monoclonaux en faveur d'un « progéniteur » centrogerminatif commun aux deux lymphomes [103]. Une autre donnée importante concernant l'origine des CRS a été rapportée par les travaux de Jones et al [104] qui ont décrit, au sein des lignées L428 et KM-H2 dans le sang circulant de patients atteints de LHc, une population très minoritaire de l'ordre de 0,2% des cellules de petits lymphocytes CD30-, CD15-, exprimant l'antigène de cellule B mémoire CD27 et le marqueur de cellules souches aldéhyde déshydrogénase (ALDH). Lorsqu'ils isolent ces cellules et les mettent en culture, elles sont capables de donner naissance à des cellules B et à des CRS. Par ailleurs ces cellules, présentes dans le sang périphérique des patients, partagent les mêmes réarrangements du gène d'immunoglobuline avec des cellules HRS des ganglions lymphatiques, suggérant que les CRS sont issues de ces « cellules souches » circulantes. L'existence de ces cellules souches pourrait expliquer l'agressivité de la maladie malgré la faible activité proliférative des CRS. Elles serviraient de pool de réserve à la population de CRS. La signification clinique de ces cellules souches circulantes n'est pas claire, mais leur présence pourrait au moins en partie expliquer l'efficacité thérapeutique du Rituximab rapportée par certains auteurs. Suggérée devant l'épuisement du microenvironnement LH de lymphocytes B clonotypiques CD20+ potentiellement responsables de la génération et la croissance des cellules HRS [105].

#### 4.2. Mécanismes à l'origine du phénotype des cellules HRS :

Bien qu'étant issue d'une cellule B du centre germinatif, la CRS acquiert un phénotype aberrant associant une perte des marqueurs de différenciation lymphocytaire B avec la perte du CD45, du CD20, CD79a. L'acquisition de marqueurs de différenciation d'autres lignées notamment le CD15 [106] habituellement exprimés par les cellules de la lignée myéloïde, de même que la chémokine TARC et certains marqueurs de la lignée T ainsi que l'expression du CD30 quasi constante mais nullement spécifique. Ce phénotype très éloigné d'un lymphocyte B normal est sous-tendu par l'inhibition de tous les gènes impliqués dans la différenciation lymphocytaire B. Ces cellules ne présentent pas d'immunoglobuline de surface fonctionnelle et ont globalement perdu l'expression de nombreux gènes associés au phénotype B. Carbone et al [107] ont rapporté que l'histogenèse des lymphomes à cellules B peut être évaluée en surveillant le modèle d'expression de BCL-6, un facteur de transcription exprimé dans les cellules B du centre germinal (CG). Et le CD138/syndecan-1 (syn-1).

Une protéoglycane associée à la différenciation terminale des cellules B post-CG. Ainsi dans LHNPL les cellules tumorales présentent uniformément un phénotype de cellules B CG, tandis que le phénotype des cellules tumorales de LHc est hétérogène. Une fraction de LHc présente un phénotype de cellules B CG, alors qu'une autre fraction LHc qui se trouve principalement entourée de cellules T exprimant CD40L reflète le phénotype de cellule B post CG. Cette hétérogénéité d'expression phénotypique concorde avec l'observation que la signalisation CD40/CD40L régule à la baisse l'expression de BCL-6 qui semble être modulé par le fond cellulaire environnant, en particulier les cellules T réactives CD40L<sup>+</sup><sup>[108]</sup>.

Ce phénomène de transformation phénotypique d'une cellule B vers une CRS est qualifié dans la littérature de « reprogrammation de la CRS ». Il est sous-tendu par l'inhibition de facteurs de transcription impliqués dans la différenciation lymphocytaire B et par une dérégulation de facteurs de transcription capables d'engager la cellule vers une autre lignée <sup>[11]</sup>. **OCT2** et son co-activateur **BOB1** sont des facteurs de transcription dont la présence est requise pour l'expression des gènes d'Ig dans les cellules B. L'absence d'expression de ces facteurs a pu être documentée par les techniques d'immunohistochimie sur les coupes tissulaires tumorales des patients porteurs d'un LH.

Les travaux de D. Re et al <sup>[109]</sup> ainsi que Stein et al <sup>[110]</sup> ont démontré que les CRS ne comportent ni chaînes légères ni chaînes lourdes ni même d'ARNm d'immunoglobulines corrélé à l'absence de OCT2 et ou de BOB1 dans la quasi-totalité des cas de LHc. Contrairement aux cellules du LHNPL dont la surexpression de ces deux facteurs de transcription est corrélée à une abondante production d'immunoglobulines. Ces données constituent non seulement un bon outil de diagnostic différentiel entre LHc et LHNPL mais permettent d'expliquer l'absence de synthèse d'immunoglobulines dans les LHc ne présentant pas de crippling mutations. Tout comme OCT2 et BOB1, le PU.1 est également un facteur de transcription impliqué dans la différenciation lymphocytaire B et notamment dans la régulation des gènes codant pour les immunoglobulines. Les travaux de Torlakovic & al <sup>[111]</sup> confirment le manque d'expression de la protéine PU.1 dans le LHc ce qui contribue probablement au manque d'expression d'immunoglobuline et au phénotype incomplet des cellules B caractéristique des CRS. Schwering et al ont montré que la synthèse des ARNm de tous les gènes codant pour des protéines de différenciation lymphocytaire B est abolie ou drastiquement diminuée au sein des CRS <sup>[112]</sup>. L'expression de gènes spécifiques aux cellules B a été perdue et l'expression de gènes non normalement associés à la lignée B a été régulée à la hausse <sup>[11]</sup>.

ID2 gène responsable de l'inhibition de nombreux facteurs de transcription ayant des effets pléiotropes sur l'expression génique spécifique des cellules B. A savoir E2A, le facteur EBF et le PAX5 présents dans les cellules HRS primaires est proposé pour contribuer à la perte du phénotype des cellules B. Il n'est pas détectable dans les cellules B normales mais fortement et uniformément exprimé dans les cellules HRS. Une amplification ou un gain génomique du locus d'ID2 est noté dans les LHc. Cette surexpression aberrante d'ID2 contribue de manière significative à la perte de l'expression génique spécifique des cellules B dans les cellules HRS et offre une explication du phénotype unique du LHc [113,114]. La suppression de Pax5 est responsable de la perte préférentielle des cellules B matures et de la réduction des taux sériques d'Ig. La plupart des antigènes des lymphocytes B sont régulés à la baisse sur la surface cellulaire et la transcription des gènes spécifiques des lymphocytes B est diminuée. Tandis que l'expression des gènes lymphoïdes non B est activée dans les lymphocytes B déficients en Pax5. Ces données démontrent que Pax5 est essentiel pour maintenir l'identité et la fonction des cellules B au cours de la lymphopoïèse B tardive [115].

De la même façon le Notch1 est un récepteur transmembranaire fortement exprimé par les CRS, activé par son ligand Jagged 1, produit par les cellules du microenvironnement. Le Notch1 induit physiologiquement une différenciation lymphocytaire T et inhibe la différenciation lymphocytaire B. Dans les CRS Notch1 agit en perturbant le réseau de facteurs de transcription normalement exprimés dans les lymphocytes B, en antagonisant EBF et E2A. Par ailleurs l'expression de Notch1 induit à la hausse l'expression aberrante de gènes non lymphocytaires B, notamment TCF-1 et T-bet impliqués dans la différenciation lymphocytaire T [116]. La rareté des cellules HRS a longtemps limité l'identification des lésions géniques à l'origine de leur phénotype.

Des approches combinant les analyses du transcriptome des cellules HRS à la cytogénétique et aux données moléculaires permettent de montrer la présence de plusieurs mécanismes associés à la transformation maligne de ces cellules [117]. Il est maintenant clair que l'activation aberrante de plusieurs voies de signalisation apoptotique (telles que la voie NFkappaB) est d'une importance clé pour la survie des cellules HRS [10]. Plusieurs mutations peuvent coexister, suggérant le rôle essentiel de l'activité anti-apoptotique de cette voie dans la physiopathologie du LH. Les anomalies de la voie JAK-Stat sont également décrites dans 40% des cas et conduisent à des signaux de survie cellulaire [118]. En 2006 Alexander Feuerborn et coll réintroduisent le concept selon lequel des délétions du gène TP53 pourraient être impliquées dans la pathogenèse du LH.

En mettant en évidence des mutations dans les transcrits TP53 au sein des lignées cellulaires LHC [119]. De façon intéressante les marqueurs B conservés par la CRS sont essentiellement ceux impliqués dans les échanges avec les lymphocytes T CD4. Notamment le CD40 initialement décrit comme un antigène restreint aux cellules B. S'est par la suite révélé être un membre de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF). Il constitue un antigène utile pour l'immunodétection et l'identification des cellules tumorales dans tous les sous-types du LH [120] suggérant qu'il pourrait jouer un rôle dans la régulation de l'expansion des cellules HRS à travers leur contact avec les lymphocytes T du microenvironnement. L'interaction CD40-CD40L pourrait engendrer la sécrétion de cytokines à partir des cellules HRS impliquée dans la présentation clinique de la maladie [121]. De la même façon Van Gool SW et al ont démontré que la liaison de CD28 sur des cellules T avec ses ligands naturels CD80 (B7-1) et le CD86 (B7-2) fournit un signal de costimulation majeur pour les cellules T définissant le rôle de ces expressions dans la prolifération et la sécrétion de cytokines par les cellules HRS suggérant leur rôle dans la symptomatologie de la maladie [122]. Des données ont révélé le lien biologique entre la surexpression de CD30 et l'activation constitutive de NF-kappa B indépendamment de son ligand. Ces résultats suggèrent le potentiel d'auto-croissance des cellules HRS et redéfinissent la biologie du LH [123]. En conséquence, le CD30 et sa signalisation en aval aberrante ont été étudiés comme cibles potentielles de traitement pour la maladie [124].

Etant donné que les CRS sont entourées par une variété de cellules immunitaires qui constituent un microenvironnement inflammatoire et immuno-inhibiteur. Des efforts ont également été faits pour traiter la maladie en inversant le milieu immunitaire tumoral.

### **4.3. Microenvironnement Hodgkinien**

#### **4.3.1. Composition et rôle du microenvironnement Hodgkinien dans la survie des cellules tumorales :**

Les CRS attirent beaucoup de cellules dans le tissu tumoral, ce qui est responsable d'un microenvironnement inflammatoire favorisant sa survie en l'aidant à échapper à une attaque par des cellules T cytotoxiques ou des cellules NK [11]. L'environnement autour des CRS est très particulier et démontre l'existence d'une lutte de l'hôte contre l'invasion par les cellules malignes. Se traduisant par une réaction inflammatoire marquée par un granulome riche en globules blancs (polynucléaires neutrophiles et éosinophiles).

La présence de lymphocytes T activés et réactifs, des histiocytes, des lymphocytes B, des plasmocytes et de la fibrose, correspondant à la réponse tissulaire à une agression. La présence de cette réaction de l'hôte contre les cellules malignes pourrait expliquer le paradoxe entre les caractères très anormaux des CRS et le pronostic plutôt favorable du LH. Une meilleure compréhension des principales interactions cellulaires peut offrir des approches novatrices pour une thérapie ciblée.

#### **4.3.2. Anergie au sein du microenvironnement Hodgkinien attribuée aux lymphocytes T régulateurs (Treg) :**

Dès 1902 Dorothy Reed avait mis en évidence une baisse de l'hypersensibilité de type I chez les patients atteints de LHc, avec comme conséquence une grande sensibilité aux infections, notamment à la tuberculose [32]. Cette anergie constatée se retrouve au sein du microenvironnement autour des CRS. En effet les lymphocytes extraits d'un ganglion de LHc répondent anormalement peu à une stimulation par un agent mitogène même chez les patients avec une maladie localisée. Le défaut était plus prononcé chez les patients avec une maladie plus étendue. Les lymphocytes des patients en rémission après une radiothérapie continuent à présenter des réponses sévèrement altérées des années après [125,126]. Il a été admis que l'immunophénotypage des lymphocytes entourant les CRS cohérent avec les cellules T anergiques de type Th2, (qui orientent la réponse immunitaire préférentiellement vers des mécanismes effecteurs humoraux) et sont responsables de l'anergie par inhibition locale de la réponse Th1 cytotoxique [127]. Par conséquent les cytokines produites par ces cellules Th2 contribuent à la croissance et à la survie des cellules HRS. Les différences dans la production de chimiokine et de cytokine peuvent être responsables des différences entre les sous-types histologiques. Cependant il n'a jamais été formellement mis en évidence de production massive des cytokines clés de la réponse Th2 que sont l'IL4 et l'IL13 [127]. Suggérant que l'anergie constatée et l'absence d'immunité antitumorale efficace sont attribuées à des phénomènes plus complexes que le seul maintien d'une réponse Th2 exclusive.

Depuis quelques années un grand nombre de travaux se sont focalisés sur une nouvelle sous-population TCD4 « les cellules TCD4 régulatrices (**Treg**) » définies par un profil d'expression CD4+/CD25+/CD127-/CTLA4+/FOXP3+ capable de sécréter l'interleukine inhibitrice IL10. Connus pour leur action d'inhibition des mécanismes effecteurs de la réponse immunitaire. Les Treg ont également un rôle dans le contrôle des défenses antitumorales.

Marshall et coll ont démontré que les lymphocytes Treg dominent les ganglions lymphatiques impliqués dans le LH. Et quelles étaient anergiques à la stimulation avec des antigènes mitogènes. Que l'effet anergique fût dominant et supprimait les réponses des cellules mononuclées, et que cet effet s'estompait, en neutralisant l'IL-10 et en empêchant le contact de cellule à cellule. Fournissant ainsi une explication de la clairance immunitaire inefficace des cellules HRS [128].

Schreck et al en évaluant la signification pronostique des sous-populations de lymphocytes T infiltrant la tumeur par technique d'immunohistochimie. Ils confirment que le microenvironnement est dominé par les cellules Th2 et Treg alors que les cellules Th1 et les cellules cytotoxiques sont peu abondantes [129]. Les Treg sont recrutés au sein du microenvironnement par les CRS grâce à l'expression par celles-ci de galectine1 (Gal-1) responsable d'une diminution de la viabilité des lymphocytes T. Cette baisse de viabilité se fait très préférentiellement sur la population Th1 et rend compte du déséquilibre Th1/Th2 constaté dans le microenvironnement tumoral des LHc. L'action immunosuppressive de Gal-1 se fait en stimulant la production de cytokines Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) et en augmentant le nombre relatif de Treg dans le microenvironnement [130].

#### 4.4. Cytokines

Outre l'infiltrat réactionnel qui constitue la majorité de la prolifération dans le LH. Le tableau clinique avec présence de signes généraux (fièvre, amaigrissement, syndrome biologique inflammatoire...) suggère l'intervention de cytokines dans la pathogénie du LH. Il a été démontré que les CRS étaient capables d'exprimer une variété de cytokines. Ces molécules représentent un mode de communication entre les CRS et les cellules réactionnelles de leur microenvironnement en agissant de manière autocrine et ou paracrine. Elles jouent un rôle majeur dans le recrutement des cellules inflammatoires. Les reprogramment « éduquent » pour qu'elles deviennent immunosuppressives et protumorigènes autour des CRS et favorisent leur survie en fournissant des mécanismes d'échappement à l'immunité antitumorale. Il convient de distinguer les cytokines sécrétées par les CRS d'une part et les cytokines sécrétées par le microenvironnement d'autre part [131].

##### 4.4.1. Cytokines sécrétées par les CRS :

M Samoszuk et coll [132] démontrent que l'ARNm codant pour l'IL-5 est exprimé dans les CRS ; expliquant l'attraction dans le microenvironnement des polynucléaires éosinophiles.

Qui sont probablement également attirés par la sécrétion par les CRS de TNF $\alpha$  [133] et de CCL28. La positivité dans les cellules HRS est significativement corrélée à l'accumulation de fond d'éosinophiles, de plasmocytes... [134].

D'autres cytokines expliquent le recrutement de cellules inflammatoires autour des CRS : le CCL17 (TARC) est connu comme pouvant attirer des cellules T helper de type Th2. Alors que CCL5 (Rantes) recrute des monocytes, lymphocytes T, mastocytes et polynucléaires éosinophiles [135]. L'IL6 une lymphokine multipotente qui peut médier la croissance et la différenciation des cellules B du microenvironnement, mais dont la présence de récepteurs sur les CRS suggère également son action autocrine [136]. Le même effet de facteur de croissance autocrine existe probablement pour L'IL-7, qui représente un costimulateur pour la prolifération des cellules Trég CD4+ [137].

La sécrétion d'IL10 est plus fréquente dans les LHc EBV+ elle inhibe la réponse Th1 cytotoxique et constitue un mécanisme d'échappement mis en œuvre par l'EBV [138].

L'IL-13 interleukine à activité pléiotrope jouant notamment un rôle dans la survie et la prolifération des cellules B. L'expression du récepteur à l'IL-13 a pu également être démontrée dans les cellules tumorales du LH suggérant la possibilité d'une boucle autocrine impliquant l'IL-13 et influençant la prolifération des CRS [139].

#### 4.4.2. Cytokines sécrétées par le microenvironnement :

Les CRS expriment un grand nombre de récepteurs aux cytokines : IL-2R, IL-3R, IL-4R, IL6-R, IL7-R, IL-9R, IL-13R... La plupart des ligands de ces récepteurs sont produits par les cellules inflammatoires du microenvironnement. Suggérant un dialogue permanent entre les CRS et leur microenvironnement. Suggérant un dialogue permanent entre les CRS et leur microenvironnement. L'IL-8 est un facteur chimiotactique des polynucléaires neutrophiles (PNN). Il semble exister une corrélation entre la quantité d'IL-8 produite par le microenvironnement et la densité en PNN [140]. Selon Jennifer E Agrusa et coll, son expression est corrélée aux formes à haut risque et propose d'incorporer ce biomarqueur dans la stratification des risques basée sur la biologie [141].

Le TGF  $\beta$ 1 est produit par les lymphocytes T et les polynucléaires éosinophiles du microenvironnement, mais également par les CRS. Il s'agit d'une cytokine anti-inflammatoire multifonctionnelle capable d'augmenter l'immunosuppression au sein du microenvironnement, en inhibant la prolifération des lymphocytes T, et l'activité des lymphocytes B et NK [142].

Le TGF  $\beta$ 1 est aussi responsable d'une stimulation des fibroblastes et de la synthèse de collagène pouvant expliquer son rôle dans l'histogénèse du LH de type scléronodulaire [143]. Un mécanisme majeur d'immunosuppression a été attribué au l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO), responsable d'une croissance tumorale agressive. Et d'une résistance aux immunothérapies ciblant les lymphocytes T. l'IDO orchestre les effets immunosuppresseurs locaux et systémiques par le recrutement et l'activation de cellules suppressives dérivées des myéloïdes (MDSC), grâce à un mécanisme dépendant des cellules Treg. Le traitement avec un inhibiteur sélectif de l'IDO in vivo a inversé l'immunosuppression associée à la tumeur en diminuant le nombre de MDSC et de Treg infiltrant le microenvironnement et en supprimant leur fonction suppressive. Ces résultats établissent un lien important entre l'IDO et de multiples mécanismes immunosuppresseurs actifs dans le microenvironnement tumoral, fournissant de solides justifications pour le ciblage thérapeutique de l'IDO en tant que l'un des régulateurs centraux de l'immunosuppression [144].

#### 4.5. Programmed Death factor-1 (PD-1)

PD-1 est un récepteur de la superfamille des immunoglobulines (B7/CD28). Son expression est induite par l'activation des lymphocytes T cytotoxiques CD8+, des Treg CD4+, des macrophages et des lymphocytes B [145]. Il a un double rôle dans la tolérance immunologique. Son expression induit une baisse de la prolifération des lymphocytes B et T et une diminution de la production de cytokines par les lymphocytes T [146]. Deux ligands de PD-1 sont connus le PDL-1 (B7H1) et PDL-2 (B7-DC). De nombreux travaux se sont intéressés à l'expression de PD-1 et de ses ligands dans le tissu lymphoïde normal et dans une série de lymphomes [147]. Dans le LH, les cellules HRS présentent de fréquentes altérations du chromosome 9p24.1 au niveau des locus PD-L1 et PD-L2 responsables d'une augmentation de l'abondance d'expression des ligands, PD-L1 et PD-L2 [148]. Il a été observé une quantité variable de PD-1 au sein du microenvironnement dont la distribution n'est pas aléatoire, et peut servir de marqueur diagnostique. Les cas les plus riches en lymphocytes T PD-1+ étaient les LHNPL au sein desquels des images de « rosettes » de lymphocytes T PD-1+ directement au contact des cellules tumorales étaient systématiquement observées, typique mais non exclusive car elle peut être rencontrée dans le LHc. La cellule tumorale exprimant PDL-1 et les lymphocytes T CD4+ à son contact exprimant PD-1 et que la richesse en PD-1 du microenvironnement des LHc impact négativement le pronostic des LHc [149].



Yamamoto et al ont démontré que l'expression de PD-L dans des lignées de cellules tumorales étaient régulées à la hausse sur LH et plusieurs lymphomes à cellules T, mais pas sur les lymphomes à cellules B. D'autre part, la PD-1 était nettement élevée dans les cellules T du microenvironnement, et également dans les lymphocytes T périphériques des patients LH [150].

Le blocage de la voie de signalisation PD-1 a restauré la fonction de production de l'interféron gamma (INF-gamma) des cellules T suggérant que la voie de signalisation PD-1/PDL joue un rôle important dans les mécanismes d'échappement tumoral mis en œuvre par les CRS et que le blocage de l'interaction PD-1/PDL est une cible thérapeutique prometteuse, capable de restaurer une immunité antitumorale efficace, par le développement des anticorps monoclonaux anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Permettant d'inverser le checkpoint immunitaire, en libérant le frein sur les réponses des lymphocytes T [151]. (Annexe 7)

## 5. Diagnostic et classification

### 5.1. Circonstances de découverte :

Le LH est révélé, neuf fois sur dix par un syndrome tumoral périphérique. Dans 80 % des cas une adénopathie superficielle est palpable. Le plus souvent de siège cervical ou sus-claviculaire (75 % des cas). Dans 10-15% des cas, une localisation tumorale médiastinale est mise en évidence sur un cliché thoracique réalisé de manière fortuite ou motivé par une gêne rétrosternale, des signes d'irritation trachéo-bronchique, voir à l'occasion de signes de compression (toux, dyspnée, douleurs) [24]. Les adénopathies sont situées dans le médiastin antérieur et supérieur réalisant des images arrondies, asymétriques ou un élargissement global ; comblant parfois la loge thymique. Dans 5% des cas une échographie ou un scanner abdominopelvien mettront en évidence des masses ganglionnaires profondes le plus souvent lomboaortiques et iliaques, parfois au niveau des pédicules hépatique, spléniques exceptionnellement mésentériques. Dans 10 à 20 % des cas, la maladie est révélée par des signes généraux. Les atteintes extraganglionnaires, à l'exception de la moelle osseuse, de la rate et du foie restent rares. Les tableaux cliniques qui conduisent à la découverte d'une tumeur viscérale primitive (tube digestif, poumon, os...) sont exceptionnels et doivent faire reconsidérer tout diagnostic anatomo-pathologique qui ne s'appuierait pas sur une argumentation de certitude. Par contre, les atteintes viscérales associées aux adénopathies sont découvertes dans 15 à 20% des cas définissant les stades étendus.

Plus rarement il peut exister d'autres modes de révélations tel qu'un prurit généralisé tenace, des formes pancytopéniques, un syndrome inflammatoire prolongé ou un syndrome paranéoplasique [24].

## 5.2. Examen clinique

Permet de préciser les caractères des adénopathies superficielles, de rechercher d'autres localisations cliniques et apprécier les signes généraux.

Les adénopathies sont asymétriques n'intéressent souvent qu'un seul côté le plus souvent gauche, de volume variable au sein d'un même groupe ganglionnaire et d'un territoire à un autre. Indolores fermes mais un peu élastiques mobiles par rapport au plan profond et superficiel sans périadenite ni compression, peuvent même régresser temporairement plus ou moins complètement sans traitement (effet accordéon) ce qui entraîne un retard au diagnostic [24]. Ces adénopathies sont notées sur un schéma corporel avec leur topographie leur nombre et leur dimension (Annexe 8).

Il peut s'y associer des signes généraux témoin de l'évolutivité de la maladie à rechercher systématiquement : Une altération de l'état général avec un amaigrissement important significatif > 10% du poids du corps sur un délai de moins de 6 mois. Une fièvre isolée > 38° prolongée évoluant depuis plus de 7 jours non expliquée par une cause infectieuse et des sueurs profuses souvent nocturnes [24,25]. Un prurit sine materia s'accompagnant de lésion de grattage peut être révélateur.

Le reste de l'examen doit rechercher systématiquement une splénomégalie une hépatomégalie, un examen ORL à la recherche d'une infiltration de l'anneau de Waldeyer des sinus, de la thyroïde, des glandes salivaires et une atteinte des autres tissus lymphoïdes extraganglionnaires.

## 5.3. Examen complémentaire

### 5.3.1. Examen d'orientation

#### 5.3.1.1. Hémogramme :

Souvent normale parfois une hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile ou à éosinophile, et ou une thrombocytose peuvent être rencontrées.

### 5.3.1.2. IDR à la tuberculine :

Négative dans 75%, témoin de troubles immunitaires portant sur l'immunité cellulaire avec altération de certaines fonctions cellulaires T [125].

### 5.3.1.3. Radiographie thoracique :

Normale dans les formes ganglionnaires localisées. Permet de détecter l'existence d'adénopathies médiastinales dont l'importance de la masse sera évaluée par la mesure de l'index médiastino-thoracique (IMT) [24]. Qui correspond au ratio du plus grand diamètre tumoral rapportée au diamètre transverse thoracique (T5-T6) (Annexe 9).

### 5.3.1.4. Cytoponction ganglionnaire :

A une valeur importante d'orientation quand elle identifie la CRS. Il s'agit d'un geste majeur dans la démarche étiologique, facile à réaliser, peu douloureux et anodin, de réponse rapide. Cet examen a pour but de prélever du suc ganglionnaire à des fins cytologiques en montrant la présence d'une ou plusieurs CRS. Cellule de grande taille 25 à 60 ug à noyau volumineux monlobé parfois bilobé réalisant un aspect d'image en miroir ou polylobé à chromatine clair lâche réticulé. Des cellules de Hodgkin qui sont les précurseurs de la CRS ressemblent à de grands immunoblastes au noyau monlobé avec un volumineux nucléole. Il existe de plus un environnement cellulaire évocateur sous forme d'un granulome inflammatoire, comportant des PN neutrophiles et éosinophiles, des lymphocytes, des plasmocytes et des histiocytes. Si la cytoponction permet parfois de mettre en évidence des CRS, elle n'est pas suffisante à établir le diagnostic car cette cellule n'est pas pathognomonique de la maladie. Le diagnostic du LH doit être établi sur un examen anatomo-pathologique d'une biopsie ganglionnaire.

## 5.3.2. Examen de certitude

**Biopsie ganglionnaire** : est impérative [24,25], réalisée sur une adénopathie dont la cytoponction ganglionnaire a démontré son caractère malin. Il s'agit du prélèvement d'une adénopathie superficielle, d'une adénopathie médiastinale prélevée par médiastinoscopie ou thoracotomie ou d'une adénopathie rétropéritonéale prélevée par biopsie dirigée transpariétale sous contrôle tomodensitométrie, coelioscopie ou laparotomie. Les curages larges sont inutiles et à proscrire, à l'origine de séquelles mécaniques.

## 5.4. Examen anatomo-pathologique

Permet d'affirmer le diagnostic en mettant en évidence un bouleversement avec destruction de l'architecture ganglionnaire, la présence de rares CRS au sein d'un granulome inflammatoire. Il permet d'en préciser le type histologique du LH. (Annexe 10)

### 5.4.1. Classification histologique

#### 5.4.1.1. Classification de Rye

Le schéma de classification du LH a été basé sur le concept que les sous-types histologiques représentent des variations morphologiques d'un néoplasme, dans lequel les cellules HRS sont intégrées dans un fond réactif montrant une composition cellulaire caractéristique pour chaque histotype. La classification simplifiée de Rye fondée sur la présence ou non d'une sclérose annulaire identifiant des nodules ainsi que sur la richesse ou la pauvreté en lymphocytes distingue quatre sous types histologiques :

##### 5.4.1.1.1. Forme à prédominance lymphocytaire (type 1) :

Ce sous-type est rare puisqu'il représente moins de 5% des LH. Réalise histologiquement un aspect nodulaire rarement diffus constitué d'un fond abondant de petits lymphocytes B englobant des cellules tumorales de morphologie variable. Le plus souvent de type CRS éparées se retrouvant en plus grand nombre en périphérie des nodules, dans la zone du manteau [152,153]. Les polynucléaires sont absents au sein des nodules, rares en dehors. Il peut exister une ébauche de fibrose mais jamais de sclérose nodulaire vraie.

##### 5.4.1.1.2. Forme scléro- nodulaire (type 2) :

Le sous type avec une organisation sclérosante et nodulaire est la forme la plus classique de la maladie [153]. Retrouvée dans 80% des cas, l'aspect histologique est volontiers caractéristique, le parenchyme ganglionnaire est détruit par des bandes de fibrose pauvre en fibroblastes, émanant d'une capsule épaissie, et isolant des nodules de tissu lymphoïde. Réalisant ainsi une architecture scléronodulaire. La composition des nodules lymphoïdes associe en proportion variable : des lymphocytes, des macrophages, des polynucléaires et des cellules tumorales correspondent à des cellules lacunaires (Annexe 11).

#### 5.4.1.1.3. **Forme à cellularité mixte (type 3) :**

Représente 15 à 20% des cas. S'observe volontiers chez les sujets atteints de LH porteurs du virus VIH. Caractérisée histologiquement par une architecture diffuse, ou très vaguement nodulaire, sans fibrose. Les cellules HRS sont en nombre suffisant pour être aisément identifiables, dispersées au sein d'un contingent réactionnel associant des lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires et macrophages <sup>[153]</sup> (Annexe 12).

#### 5.4.1.1.4. **Forme à déplétion lymphocytaire (type 4) :**

Il s'agit de la forme la plus rare de LH (1% des cas). Souvent associée à un pronostic défavorable, se définit histologiquement par une grande pauvreté du contingent lymphocytaire réactionnel, et une grande richesse absolue ou relative en cellules tumorales. Deux variantes histologiques sont décrites, la forme fibrosante dans laquelle la fibrose est prépondérante avec un nombre de CRS pouvant être très faible. Ce collagène est différent de celui du sous type scléronodulaire car il ne présente pas la biréfringence caractéristique lorsqu'il est examiné en lumière polarisée. Et la forme sarcomatoïde, dans laquelle les CRS constituent les éléments cellulaires quasi-exclusifs. Les éléments réactionnels étant particulièrement rares certains cas constituent une pathologie frontière avec les lymphomes anaplasique <sup>[153]</sup> (Annexe 13).

#### 5.4.1.2. **Classification OMS :**

En 2001 l'OMS <sup>[3-5]</sup> reprend intégralement la classification des lymphomes, le LH est séparé en deux grands groupes permettant une distinction fondamentale entre :

##### 5.4.1.2.1. **Lymphomes Hodgkiniens classiques (LHc)**

Dont les quatre sous-types sont repris de la classification de Rye et qui représentent 95% de l'ensemble des lymphomes Hodgkiniens en intégrant la forme classique riche en lymphocytes comme une entité à part entière.

##### 5.4.1.2.2. **La forme nodulaire à prédominance lymphocytaire :**

Auparavant appelé paragranelome de Poppema Lennert. Partage des points en communs avec le LH, notamment le faible nombre de cellules tumorales entourées d'un important contingent réactionnel. Histologiquement l'architecture est nodulaire mais l'existence d'une forme purement diffuse reste controversée.

L'aspect histologique est très proche de celui d'un LHc-RL avec un dense réseau de cellules dendritiques folliculaires et d'une majorité de petits lymphocytes B. Les cellules tumorales ont une morphologie particulière plus petites que les CRS, à chromatine clarifiée finement nucléolée et à contour nucléaire polylobé. Elles ont été successivement dénommées « variante lymphocytaire/histiocytaire des CRS » (L&H cells), « cellules pop-corn », plus récemment « LP cells » pour « lymphocyte prédominant cells » [154].

Cette classification OMS a souligné les différences de présentation clinique évolutive, morphologique, phénotypique et moléculaire des différents processus lymphomateux. Les frontières entre LHc et lymphome anaplasique à grandes cellules sont devenues plus nettes. Alors que celles entre LHNPL et lymphome B riche en cellules T restent mal définies. Au cours des 20 dernières années, il y a eu une meilleure appréciation du chevauchement morphologique et immunophénotypique entre certains grands lymphomes à cellules B et le LHc [155]. Des études ont montré en outre que le lymphome à grande cellule B primitif du médiastin (LBPM) et Les LHc partagent une signature d'expression génique commune. Certains gènes fortement exprimés dans les LBPM étaient également exprimés de manière caractéristique dans les cellules du LH. Plusieurs gènes ont été amplifiés dans plus de la moitié des LBPM et dans des lignées cellulaires du LH soutenant une relation biologique étroite et une voie de survie partagée [156]. Ces observations suggèrent qu'une véritable zone grise biologique entre ces 2 entités pourrait exister étayée par un profilage au niveau épigénétique [157].

La classification OMS mise à jour en 2008 a affiné les définitions de maladies déjà connues, identifié de nouvelles entités et incorporé des concepts émergents dans la compréhension des néoplasmes lymphoïdes en reconnaissant des catégories de néoplasmes à cellules B avec des caractéristiques intermédiaires entre DLBCL et LHc [6,7].

Bien que la classification des LH n'ait pas changé, la révision en 2016 [8] comprendra des mises à jour concernant le LHNPL traditionnellement reconnu comme ayant deux modèles de croissance variés nodulaire et diffus. Bien qu'ils gardent encore une bonne survie, certains modèles de profil diffus ont été rapportés comme étant associés à une maladie avancée et un taux de rechute plus élevé ( $P=0,003$ ) [158]. Le LHNPL peut évoluer vers une prolifération complètement diffuse riche en cellules T dépourvue de cellules dendritiques folliculaires avec un chevauchement histopathologique considérable avec un lymphome diffus à grandes cellules B riche en cellules T/Histiocyte (THRLBCL) [159].

En septembre 2022, la classification consensuelle internationale des hémopathies lymphoïdes a été publiée actualisant celle de l'OMS 2016 signe la sortie du LHNPL du groupe des LH. La terminologie « Lymphome à cellules B nodulaire à prédominance lymphocytaire » vient remplacer l'ancienne appellation LHNPL, justifiée sur la base de différences biologiques et cliniques majeures avec le LHc et d'une relation étroite avec le lymphome à grandes cellules B riche en lymphocytes T/histiocytes. Les principaux sous-types de LHC restent inchangés [9].

### 5.5. Immunophénotypage du LHc :

De par sa morphologie très particulière, la CRS présente un profil d'expression antigénique unique, mis en évidence en pratique courante en immunohistochimie. Il s'agit d'un phénotype lymphocytaire B « incomplet » ou « altéré » associé à l'expression aberrante de marqueurs d'autres lignées :

- **CD45-** : En pratique cette négativité est souvent difficile à prouver en immunohistochimie, les CRS étant entourées de cellules CD45+.
- **CD30+** : La positivité du CD30 est rapportée dans plus de 98% des cas de LHc avec des intensités variables.

Cet antigène semblant très sensible, peut être masqué par des protéines présentes au sein du milieu de fixation. Nécessitant alors la mise en œuvre de techniques de démasquage antigéniques efficaces pour mettre en évidence son expression [160]. Le CD30 est un récepteur de la famille des TNF récepteurs. Il est présent sur des lymphocytes T et B activés, notamment suite à une infection virale comme la MNI. Sur des cellules tumorales non hématologiques (carcinome embryonnaire, mélanome, carcinome indifférencié du cavum notamment). Il est également présent sur les cellules tumorales des lymphomes anaplasiques et dans certains lymphomes T périphériques et certains lymphomes à cellules B. En pratique diagnostique courante la présence du CD30 sur les cellules tumorales est obligatoire au diagnostic de LHc mais nullement spécifique.

- **CD15+** : Dans 85% des cas, il s'agit d'un marqueur de cellules de la lignée myéloïde exprimé de façon aberrante par les CRS. La positivité du CD15 est un argument diagnostique très fort pour le diagnostic de LHc lorsque cette positivité se fait sur une cellule de morphologie évocatrice. Cependant une positivité du CD15 peut être observée dans de rares cas de lymphomes B et T ainsi que sur les cellules tumorales myéloïdes.

- Un autre marqueur myéloïde est exprimé par les CRS, la chémokine TARC (caractéristique des cellules dendritiques) mais ce signe est peu utilisé en pratique diagnostique courante.
- **CD20 -/+ :** Les CRS sont classiquement CD20-. Mais dans 30 à 40% des cas une positivité hétérogène du CD20 peut être observée. Une positivité forte et homogène du CD20 peut poser un redoutable problème de diagnostic différentiel avec un LBGC.
- De la même façon le **CD 79a** peut être exprimé de façon faible et hétérogène.
- Les marqueurs B tels que **PAX5** et **MUM1/IRF4** peuvent être exprimés, alors que les facteurs de transcription **BOB1, OCT2 et PU1** sont négatifs dans plus de 90% des LHC et constituent ainsi un des arguments du diagnostic différentiel avec un LHNPL qui exprime toujours ces 3 facteurs de transcription. Le marqueur de différenciation plasmocytaire **CD138** est constamment négatif sur les CRS.
- **La négativité des marqueurs T est la règle.** Cependant l'expression d'un ou plusieurs marqueurs T est décrite. Bien que très rare tels que le CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 ainsi que les marqueurs de cytotoxicité TIA1 et granzyme B.
- Par contre le **CD43**, marqueur des lignées lymphocytaire T et myéloïde.  

N'est pas exprimé par les CRS, cette caractéristique pouvant être utile au diagnostic différentiel avec un lymphome anaplasique qui exprime le CD43.
- **EMA - :** Une faible positivité de l'EMA peut être observée sur les CRS mais elle reste faible, jamais aussi forte que dans le contexte d'un lymphome anaplasique.
- Le marqueur de prolifération **KI67** est positif sur la quasi-totalité des CRS, prouvant que celles-ci sont en cycle même si elles restent minoritaires au sein du tissu tumoral. Peu d'entre elles se divisant de façon effective <sup>[161]</sup>.
- **Le génome de l'EBV :** peut être retrouvé dans les CRS dans 20 à 80% des cas selon le sous-type histologique. Fréquemment retrouvé dans le sous-type à cellularité mixte (50-75%). Plus rarement dans le sous-type scléronodulaire (20-40%). Il s'agit d'un profil de latence virale de type II avec une expression de LMP-1 et/ou EBER <sup>[162]</sup>.



En 2022 la classification consensuelle internationale des néoplasmes lymphoïdes matures, recommande un panel immunohistochimique standard avec le CD30, CD15, IRF4/MUM1, PAX5, CD20, CD3 et LMP1 ou EBER. Des études immunohistochimiques ou de clonalité supplémentaires peuvent être justifiées dans le cadre de caractéristiques histologiques ou cliniques atypiques <sup>[9]</sup>.

## 6. Bilan d'extension

Le diagnostic de gravité du LH repose sur le bilan d'extension de la maladie.

### 6.1. Mode d'extension anatomo-clinique du LH

Souvent, caractéristique l'expansion de la maladie a habituellement un début uni focal et s'étend selon deux modalités :

#### 6.1.1. Par voie lymphatique

De proche en proche aux territoires ganglionnaires adjacents suivant ainsi le courant physiologique des voies lymphatiques. Ce concept d'extension est fondé sur les études menées par Kaplan et Rosenberg, à l'université de Stanford et Teillet à l'hôpital Saint-Louis <sup>[163]</sup>. Le site initial est par ordre de fréquence intra thoracique, cervical haut ou moyen, inguino-crural ou lombaire et axillaire. L'extension se fait à partir :

- Des territoires intra-thoraciques vers les creux sus-claviculaires et les aisselles.
- D'un site initial cervical vers les creux sus-claviculaires et les aisselles
- Des territoires sous-diaphragmatiques vers les creux sus-claviculaires, surtout à gauche par l'intermédiaire du canal thoracique mais, en respectant le plus souvent le médiastin.
- Du territoire axillaire vers le territoire sus-claviculaire homolatéral.

Ainsi la localisation sus claviculaire notamment gauche constitue plus un carrefour de diffusion qu'un site initial. La maladie naît au niveau du médiastin dans 65% des cas, alors que dans 25% des cas, le point de départ est cervical haut. Les débuts inguinal, pelvien ou axillaire sont plus rares (5%). Néanmoins les rares formes généralisées d'emblée échappent à cette théorie. L'atteinte viscérale s'exerce essentiellement par contiguïté ganglionnaire ou par voie hématogène <sup>[163]</sup>.

### 6.1.2. Diffusion hématogène :

Représente le second mode d'extension. Peut survenir précocement à partir d'un foyer initial expliquant l'atteinte splénique et médullaire. L'atteinte splénique histologique est retrouvée dans 15 à 30% des cas au diagnostic sans atteinte des territoires intermédiaires. Les localisations spléniques déterminent à leur tour le point de départ d'une extension ganglionnaire lomboaortique et génère une atteinte hépatique. Les atteintes cutanées, thyroïdiennes, digestives, cardiaques, cérébro-méningées ...restent exceptionnelles.

### 6.1.3. Diffusion par contiguïté :

Les localisations viscérales résultent le plus souvent d'une diffusion hématogène, mais aussi d'une atteinte par contiguïté à partir d'un ganglion envahi tels que l'atteinte du péricarde et de la paroi thoracique...

## 6.2. Bilan d'extension du LH :

Doit être mené avec rigueur afin d'évaluer l'extension ganglionnaire et viscérale, le volume tumoral et le retentissement général de la maladie.

Il permet d'établir le degré d'extension de la maladie, il en découlera une stratification rigoureuse et l'analyse des facteurs pronostiques qui conditionnent la stratégie thérapeutique et sa probabilité de succès. Les différents éléments nécessaires pour évaluer l'extension de la maladie ont fait l'objet des recommandations de la conférence d'Ann Arbor en 1971<sup>[12]</sup> et ont été mises à jour lors de la conférence de Costwolds en 1989<sup>[13]</sup>.

Depuis des efforts passés en cours ayant pour objectif d'établir des recommandations pour la stadification et l'évaluation de la réponse des patients atteints de LH et LNH ont marqués ces dernières décennies. La première réunion d'experts IWC (International Workshop Criteria) publiée en 1999 avant l'ère de la TEP/TDM, alors que l'outil d'imagerie le plus utilisé était la TDM. La nécessité d'harmoniser les critères d'interprétations morphologiques a conduit à la mise en place de « guidelines »<sup>[164]</sup>. En 2007, la place grandissante de la TEP/TDM dans LH notamment grâce à une meilleure caractérisation des masses résiduelles dont la TDM ne permet pas de déterminer le caractère cicatriciel ou actif, a conduit à réviser les critères IWC<sup>[165]</sup>. Afin d'établir des critères consensuels permettant d'obtenir des résultats reproductibles à l'échelle mondiale, une première réunion internationale d'experts a été organisée à Deauville en avril 2009, intitulée « First International Workshop on Intérim PET in Lymphoma »<sup>[166]</sup>.

L'objectif était d'établir un consensus basé sur des critères simples et reproductibles pour l'interprétation de l'intérim-TEP, et lancer au moins deux études de validation internationale « International Validation Study » (IVS). Proposant au final l'intégration de la TEP/TDM au bilan diagnostique initial, et codifiant l'utilisation de l'intérim-TEP. L'interprétation était effectuée à partir d'une analyse visuelle en utilisant une échelle à cinq points avec comme points de références le médiastin et le foie.

En avril 2010, une deuxième réunion d'experts intitulée « Second International Workshop on intérim positron émission tomography in lymphoma » s'est déroulée à Menton [167]. Durant laquelle les avantages de l'échelle visuelle de Deauville sont alors confirmés, mais le seuil reste encore discuté.

En septembre 2011, lors de la troisième réunion qui s'est déroulée à Menton « Third International Workshop on Intérim Positron Emission Tomography in Lymphoma » [168]. Les résultats finaux des études internationales de validation ont été rapportés, ils ont confirmé la valeur pronostique de l'intérim-TEP, ainsi que la fiabilité et la reproductibilité de l'échelle de Deauville. Un consensus préliminaire est alors établi. Confirmé lors de la réunion d'experts « 4th International Workshop on PET in Lymphoma » qui a eu lieu en Octobre 2012 [169].

En parallèle en juin 2011, un atelier réunissant des représentants de la plupart des grands groupes coopératifs internationaux sur le lymphome a eu lieu lors de 11<sup>ème</sup> conférence internationale sur le lymphome malin à Lugano en Suisse. Un groupe de travail sur l'imagerie a été créé pour mettre à jour la pertinence de l'imagerie existante pour la stadification initiale, réévaluer le rôle de la TEP/TDM, normaliser ses rapports et évaluer sa valeur pronostique potentielle. La TEP/TDM a été officiellement incorporée dans la stadification standard des lymphomes avides de FDG. Et dans l'évaluation de la réponse thérapeutique à l'aide de l'échelle à 5 points validée en juin 2013.

Les critères de Lugano 2014, tels que définis dans l'article de Cheson et al [26] avaient pour les lignes directrices trois éléments principaux : l'utilisation prédominante de la TEP/TDM dans l'évaluation des lymphomes averse du FDG tandis que la TDM reste la norme désignée pour l'évaluation des lymphomes non averse du FDG. Le remplacement de l'évaluation dichotomique de l'absorption du FDG (positive vs négative) par une évaluation à 5 points de Deauville pour les analyses intermédiaires et fin traitement. Les autres mises à jour des critères de Lugano 2014 incluent l'arrêt des biopsies médullaire de routine dans le LH.

La modification de la méthode de stadification d'Ann Arbor. La recommandation de réduire le nombre total de scan de surveillance et de suivi qui sont fortement déconseillés [170].

D'ordre pratique, les critères de stadification initiaux du LH reposent sur l'anamnèse, l'examen physique, les tests biologiques et les résultats de l'imagerie du scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien voir de la TEP/TDM. L'extension à la moelle osseuse est déterminée par la ponction biopsie ostéo-médullaire en absence de TEP/TDM initiale. La scintigraphie osseuse n'a plus d'intérêt depuis la réalisation quasi-systématique de la TEP/TDM, dont les performances lui sont supérieures dans la détection des localisations osseuses. L'IRM n'est pas réalisée de façon systématique dans le bilan d'extension, elle est parfois réalisée en complément sur une région anatomique localisée, notamment en cas de discordance entre les examens précédents.

### 6.2.1. Evaluation clinique :

- ❖ Une anamnèse minutieuse vise à mettre en évidence la présence de symptômes associés au LH (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, prurit) témoin de l'évolutivité de la maladie, influençant le pronostic et la stratégie thérapeutique.
- ❖ L'examen clinique précise les territoires ganglionnaires atteints, la taille des ADP, du foie et de la rate. L'examen ORL recherchant une infiltration de l'anneau de Waldeyer du cavum et des amygdales. Il est recommandé en cas d'adénopathies cervicales hautes. Il faut réaliser un schéma daté de l'extension clinique ganglionnaire et hépatosplénique. Le siège de chaque adénopathie sera noté et le nombre total de sites ganglionnaires sera déterminé.

### 6.2.2. Evaluation biologique

#### 6.2.2.1. Hémogramme :

Recherche une hyperleucocytose, anémie, thrombocytose, éosinophilie, lymphopénie. Les cytopénies sont rares et sont le plus souvent consécutives à l'envahissement médullaire sévère ou plus rarement à des atteintes auto-immunes.

#### 6.2.2.2. Bilan hépatique :

Une augmentation des phosphatases alcalines plus de deux fois la normale est évocatrice d'une atteinte hépatique.

Cette choléstase peut être la conséquence d'une obstruction des voies biliaires par des adénopathies compressives, ou de localisations intra-hépatiques massives pouvant conduire à pratiquer une ponction biopsie-hépatique [24].

### 6.2.2.3. Autres bilans :

Un bilan inflammatoire à la recherche d'une élévation de la VS, de la CRP, et du fibrinogène. Le dosage de l'albumine à la recherche d'une hypoalbuminémie. Le dosage des LDH dont l'augmentation plus rare que dans les LNH témoigne d'une forte masse tumorale.

### 6.2.3. Evaluation radiologique :

Les données de l'imagerie sont déterminantes pour l'exploration du thorax et de l'abdomen. Elles serviront de référence dans l'évaluation de la réponse au traitement.

#### 6.2.3.1. Radiographie thoracique :

Reste systématique, mais c'est le scanner thoracique qui permet une excellente étude des ganglions médiastinaux, des plages parenchymateuses, et l'existence ou non d'un épanchement pleural ou péricardique. L'importance de la masse ganglionnaire médiastinale est évaluée sur le cliché standard de face par le calcul de l'index médiastino-thoracique (IMT). La masse médiastinale est définie comme volumineuse lorsqu'elle occupe plus du tiers du diamètre thoracique ( $IMT > 0.33$ ) dite bulky [13] (Annexe 9).

#### 6.2.3.1.1. Echographie abdominale :

Permet une bonne exploration de la région hépato-splénique et de l'étage sus-mésocolique. Elle est très contributive, y compris pour de petits ganglions.

Elle peut parfois contribuer à déceler des nodules spléniques au sein d'une rate de volume normal ou augmenté. Néanmoins, elle ne détecte pas les anomalies de structure. En cas de lésion nodulaire hépatique, une ponction biopsie guidée sous échographie permet d'affirmer ou non le caractère spécifique de la lésion.

#### 6.2.3.2. Tomodensitométrie :

Importante pour l'évaluation de l'atteinte initiale et indispensable pour le repérage en vue d'une radiothérapie.

### 6.2.3.2.1. TDM thoracique :

Permet de visualiser les adénopathies médiastinales hautes, hilaires, la loge de Baretty, les chaînes sous-carinaires, mammaires internes. De rechercher les atteintes pulmonaires, pleurales, péricardiques et de la paroi thoracique. Avec un intérêt pour explorer les régions rétro-pectorales et la partie supérieure du creux axillaire, où certains ganglions sont parfois inaccessibles à l'examen clinique.

### 6.2.3.2.2. TDM abdomino-pelvienne :

Permet d'évaluer l'extension sous diaphragmatique, l'exploration de l'abdomen et du pelvis à la recherche d'atteintes ganglionnaires. Précise la taille du foie, de la rate et évalue l'homogénéité de leur parenchyme après injection de produit de contraste. Les localisations ganglionnaires des aires rétro-péritonéales, latéro-aortiques, inter-aortico-caves ou iliaques. Ainsi que les hiles hépatiques et spléniques. Les ganglions sont pathologiques si leur taille excède 10 à 15 mm de diamètre.

### 6.2.3.3. Tomographie par émission de positons (TEP)

La réalisation de la tomographie par émission de positons demeure un standard lors du bilan d'extension initial des LH. Couplée à l'imagerie TDM permet de mettre en évidence d'autres localisations ganglionnaires occultes et précise la spécificité des lésions mises en évidence en imagerie traditionnelle.

#### 6.2.3.3.1. Principe

La TEP/TDM ou le Morpho-TEP ou encore appelée le TEP-Scan, est une modalité d'imagerie médicale hybride, fonctionnelle grâce aux machines hybrides TEP-TDM.

Couplant une caméra TEP et un scanner <sup>[171]</sup>. Un traceur radioactif est injecté par voie intraveineuse, il s'agit le plus souvent du I8F-Fluoro-Désoxy-Glucose (I8F-FDG), un produit de contraste iodé peut être réalisé pour l'acquisition scannographique. Permet de fournir une distribution tridimensionnelle avec deux types d'images obtenues : des images fonctionnelles métaboliques scintigraphiques et des images morphologiques scannographiques qui seront par la suite fusionnées. Les images morphologiques du scanner permettant de localiser anatomiquement les fixations scintigraphiques. Le I8F-FDG se fixe électivement sur les tissus consommant du glucose ce qui permet la mise en évidence des lésions cellulièrement actives.

Dont l'origine peut être inflammatoire ou tumorale [172]. L'interprétation est basée sur une analyse de l'intensité de fixation du I8F-FDG par rapport à l'intensité de signal des structures adjacentes appréciée par la mesure de la (Standardized Uptake Value) ou SUV [172]. Le chevauchement entre les valeurs normales et pathologiques n'est cependant pas rare, notamment en cas de phénomènes inflammatoires, compliquant l'interprétation des fixations métaboliques. La mesure de la SUV permet surtout d'évaluer la réponse thérapeutique, une réponse au traitement se traduisant par une diminution de la SUV des lésions cibles. Pour cela la mesure de la SUV doit être reproductible sur les différents examens consécutifs.

#### **6.2.3.3.2. Valeur diagnostique de la TEP/TDM dans le bilan d'extension des processus lymphomateux**

De nombreuses études évaluent la pertinence de l'imagerie TEP dans le bilan d'extension ganglionnaire ou viscéral des lymphomes. Les études de Stumpe et coll, [14] démontre que la sensibilité et la spécificité de la TEP pour le LH étaient respectivement de 86% et 96% versus de 81% et 41% pour la TDM, avec une différence significative dans la spécificité des examens TEP et TDM. Principalement parce que la tomодensitométrie était incapable de faire la distinction entre la maladie active et le tissu cicatriciel résiduel post-thérapeutique. Tsukamoto et coll ont comparé la TEP avec la scintigraphie au Gallium avec le même succès [173]. L'étude rétrospective de Schaefer et coll [174] montre une meilleure performance de la TEP/TDM tant dans l'extension ganglionnaire que viscérale, en particulier dans le cas des LH.

La valeur diagnostique de la TEP/TDM dans le bilan d'extension est corrélée au type histologique avec une sensibilité supérieure à 98% dans les LH ou LNH agressifs, et plus faible dans certains types de lymphomes indolents [175]. Isasi et coll [176] ont publié une méta-analyse à partir de 20 études portant sur 854 patients et 3658 lésions. La sensibilité globale de la TEP est de 90,9% avec un taux de faux positifs de 10,3%. Alors qu'il avoisine les 5% dans l'analyse publiée par Castellucci et coll [177]. Les faux positifs étaient rapportés essentiellement à des phénomènes inflammatoires.

Lors du bilan initial du LH, la TEP /TDM est considérée dans plusieurs publications comme la meilleure stratégie d'imagerie comparée à la TDM ou à la TEP seule [178], avec une sensibilité comprise entre 92 et 100% et une spécificité comprise entre 91 et 100% selon les séries. Permettant de reclasser les patients en (up-staging ou down-staging).

### 6.2.3.3. Avantages et inconvénients de la technique

La TEP/TDM est une technique d'imagerie peu invasive reproductible, qui permet une imagerie morphologique et fonctionnelle du corps entier dans un temps d'acquisition relativement court. Les seules contre-indications relatives à la réalisation de l'examen sont la grossesse et l'allaitement. Par ailleurs l'imagerie par TEP/TDM, reste une technique irradiante en particulier dans le cas des examens itératifs réalisés lors du suivi des LH sous traitement , dont le recours systématique lors de la surveillance n'est pas recommandé [170].

### 6.2.3.4. IRM

L'IRM est une technique d'imagerie reproductible peu invasive et non irradiante. Elle permet l'exploration d'une région anatomique localisée ou du Corps entier, dans un temps d'acquisition inférieur ou semblable à celui de la TEP/TDM. Les inconvénients de l'IRM tiennent surtout à ses contre-indications notamment chez les patients porteurs d'un pace-maker ou d'un Corps étranger métallique intra-corporel en raison des risques de déplacement. Et de dysfonctionnement provoqué par le champ magnétique intense.

En cancérologie, l'IRM Corps entier est de plus en plus utilisée dans le bilan d'extension avec des résultats prometteurs [179]. A l'heure actuelle, l'IRM ne fait pas partie du bilan d'extension systématique dans le cas des lymphomes , néanmoins plusieurs études ont montré l'intérêt de l'IRM dans le bilan d'extension ganglionnaire et viscéral en la comparant au scanner. L'équipe de Rahmouni el coll, [180] a suggéré l'intérêt de l'IRM dans le monitoring des lésions lymphomateuses. La persistance d'un hypersignal en T2 au sein de masses résiduelles étant évocatrice d'une maladie active résiduelle. Herman el al [181] ont comparé l'IRM à la scintigraphie au Gallium dans le suivi de masses médiastinales chez des patients atteints de LH. Suggérant de meilleurs résultats de l'IRM malgré l'absence de différence statistique entre les deux méthodes. L'étude de Hoane el coll. [182] a comparé également l'IRM avec le scanner lors du bilan initial chez 23 patients dont 11 LH. Les résultats de l'IRM sont équivalents à ceux du scanner dans la détection des lésions ganglionnaires avec un avantage pour l'IRM dans sa capacité à diagnostiquer une atteinte médullaire. Kellenberger et coll. [183] et Amano et coll [184] ont comparé également l'IRM corps entier en séquence STIR (Short T1 inversion Recovery) avec le scanner dans le bilan d'extension des lymphomes. Démontrant une sensibilité importante de la séquence STIR dans la détection des ganglions, mais sans spécificité.



Peu d'études ont comparé directement les résultats de l'IRM à ceux de la TEP/TDM dans le bilan d'extension des lymphomes. Dans l'étude de Stecco et coll. [179] les auteurs ont mentionné des discordances entre l'IRM et la TEP/TDM attribuées à une mauvaise sensibilité de l'IRM au niveau du thorax. Rohmer et coll. [185] ont également comparé l'IRM à la TEP/TDM dans le bilan d'extension tumoral. L'IRM a correctement détecté toutes les atteintes osseuses, et les lésions extra-osseuses avec une sensibilité de 98.3%. Les lésions non détectées par l'IRM étaient des adénopathies axillaires et sous-diaphragmatiques. En ce qui concerne l'extension à la moelle osseuse, plusieurs études mentionnent l'intérêt de l'IRM. Kwee et coll. [186] dans une Revue systématique basée sur 11 études ont rapporté des valeurs de sensibilité de l'IRM dans l'atteinte médullaire des lymphomes variant de 50 à 100% selon les études, pouvant s'expliquer en partie par une hétérogénéité des données comparées incluant indifféremment des LH et des LNH indolents ou agressifs, au stade initial ou en cours de traitement. De même les protocoles d'acquisition varient d'une étude à une autre, notamment le choix des séquences et les régions anatomiques explorées.

#### 6.2.4. Biopsie ostéo-médullaire

Différentes études d'implication de la moelle osseuse dans les processus lymphoprolifératifs ont été rapportés. La PBO reste un examen de référence en ce qui concerne l'extension à la moelle osseuse [15]. Permet de déterminer l'étendue de la diffusion de la maladie à des fins de stadification ou de confirmation du diagnostic d'un LH [16]. En absence de TEP/TDM initiale, elle est systématiquement réalisée lors du bilan d'extension ; le plus souvent de façon unilatérale. Elle permet de déterminer l'extension médullaire par l'analyse d'un fragment osseux, en général prélevé sur l'épine iliaque postéro-supérieure. Peu d'études ont comparé la valeur diagnostique d'une ponction de la moelle osseuse à une PBO. Goyal et coll [187] et Howell et coll [22] ont comparé l'efficacité de la ponction de la moelle osseuse à celle d'une biopsie à des fins diagnostiques. Démontrant que l'aspiration a une spécificité élevée dans certaines hémopathies mais sa sensibilité dépend du type de maladie. Elle reste faible pour le LH avec un taux de concordance de 5%. Subramanian et coll [23] retrouvent des résultats similaires avec une atteinte de la moelle osseuse observée dans 14 cas (18%) des Soixante-seize patients atteints de LH versus une seule aspiration positive.

### **6.2.4.1. Technique**

#### **6.2.4.1.1. Choix du site**

Le patient est habituellement installé en procubitus ou en décubitus latéral, pour la biopsie de l'épine iliaque postéro-supérieure. Exceptionnellement, en décubitus dorsal pour l'épine iliaque antéro-supérieure chez les patients pour lesquels un accès à l'épine iliaque postéro-supérieure est limité (obésité morbide, maladie de la peau ou irradiation antérieure). Le repérage du site de ponction nécessite une bonne palpation de la crête iliaque postérieure et de l'épine iliaque postéro-supérieure afin de s'éloigner du sacrum, un marquage peut être effectué.

#### **6.2.4.1.2. Confort du patient**

Une prémédication peut être envisagée si le patient est particulièrement anxieux. Une étude randomisée en double aveugle avec contrôle placebo a démontré que l'utilisation de lorazépam 4 mg n'a pas conféré d'avantages sur le plan de l'analgésie décrite par les patients quinze minutes après la réalisation du geste. Cependant, ses propriétés amnestiques permettent une réduction de l'impression de douleur ressentie à 24 heures de la réalisation du geste [188]. Une anesthésie locale à la lidocaïne est réalisée avec une attention particulière sur le périoste, parfois accompagnée d'une sédation légère par un mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote.

#### **6.2.4.1.3. Le geste**

La biopsie est précédée d'une désinfection qui s'effectue de façon standard (centrifuge à trois reprises, à partir du site de ponction et sur un diamètre de 15 cm environ), puis le champ stérile est mis en place. Le trocart à biopsie d'une épaisseur de 3 mm environ est introduit dans les tissus sous cutanés pour atteindre la surface osseuse. Par des mouvements de rotation, il pénètre à travers la couche externe de l'os puis atteint la moelle osseuse où il progresse à l'intérieur sur environ 1 à 2 cm. Quand la longueur souhaitée est obtenue, le TRAP system (dispositif s'insérant dans l'aiguille et qui permet de détacher la carotte de moelle) est introduit. Un mouvement de demi-tour dans le sens horaire puis dans le sens antihoraire est réalisé. Ceci permet de détacher la carotte de l'os et de l'extraire. Le trocart est ensuite retiré en réalisant des mouvements rotatifs. L'échantillon est placé immédiatement dans un liquide de fixation spécifique puis acheminé au laboratoire en vue d'une étude histologique. Une compression du site de ponction permet l'hémostase locale en fin de procédure.

L'analyse morphologique est effectuée par le laboratoire d'anatomopathologie après fixation, inclusion en paraffine et coloration. Lorsque la moelle osseuse est infiltrée, les cellules de Reed-Sternberg sont rarement observées. La détection histologique d'une fibrose médullaire diffuse associée à un granulome hodgkinien avec des variantes de CRS polyploïdes ou grandes cellules mononucléaires anormales, avec d'énormes nucléoles sont des preuves suffisantes pour la détermination de l'atteinte médullaire.

#### 6.2.4.2. Complications, morbidité de la BOM

La biopsie ostéo-médullaire est une procédure invasive qui reste souvent douloureuse, malgré l'utilisation quasi-systématique d'analgésique. Une hémorragie ou un hématome au point de ponction constituent les principales complications du geste [189]. Elles sont rares si les contre-indications sont respectées (coagulopathies, thrombopathies ou thrombopénies, traitements anticoagulants). Plus rarement des complications infectieuses au point de ponction, des douleurs persistantes ou une infiltration du plexus nerveux sacré par du produit anesthésiant avec paresthésie et faiblesse unilatérale du membre inférieur impliqué.

#### 6.2.4.3. Valeur diagnostique de la BOM :

Pour que l'interprétation soit fiable, le fragment histologique doit comporter au moins 5 à 8 espaces inter-trabéculaires (ou logettes), et mesurer environ 1,5 à 2cm de longueur [190].

Dans l'étude de Goyal et coll. la longueur moyenne des tissus prélevés par biopsie a été de 14 mm (entre 1 et 32 mm). Le taux de positivité a significativement augmenté avec la longueur du prélèvement ( $\leq 16\text{mm}$  : 40,3 % et  $\geq 17\text{mm}$  : 66,1 %,  $p = 0,0011$ ). Aucune amélioration supplémentaire n'a été observée au-delà de 20 mm (68,9 %) [187]. Le Royal Collège of Pathologists de la British Society for Haematology [191] ainsi que le NCCN [25] recommande d'obtenir des sections par biopsie ostéomédullaire d'une longueur  $> 1,6$  cm et que plusieurs sections soient analysées. Si ces critères de qualité sont respectés la biopsie ostéo-médullaire présente une spécificité proche de 100%. Permettant d'identifier la nature précise des populations lymphocytaires responsables de l'envahissement médullaire. Par contre, sa sensibilité n'est pas de 100%. Il existe des faux négatifs dans 10 à 50% des cas selon les études. En effet, la biopsie, réalisée en aveugle au niveau des crêtes iliaques, de façon unilatérale peut méconnaître une atteinte ostéo-médullaire située à distance du site de prélèvement. L'étude de Brunning et coll [192] est une des premières à mettre en évidence l'utilité d'une biopsie bilatérale sur une population de 282 patients.

La biopsie unilatérale était positive dans 43 des LH et 22 des LNH. La biopsie bilatérale majorée de 11 à 22% la détection de l'atteinte médullaire par rapport à une biopsie unilatérale. De 26% dans l'étude de Menon et Buchanan [193]. Wang et coll [194] appui ces données à partir de 1864 échantillons de biopsie bilatérale de moelle osseuse dont 362 LH en montrant qu'il existe une discordance entre les résultats d'une biopsie unilatérale estimé à 9.9% et ceux d'une biopsie iliaque bilatérale avec un taux de divergence de 39%. Par la suite, la généralisation du TEP-Scan dans le bilan d'extension des processus lymphomateux a conforté cette idée, en montrant l'existence de lésions focales non détectées par la biopsie iliaque [29,30,195-197].

#### 6.2.4.4. Recommandation et guides de pratique :

Les recommandations formulées à la conférence de Lugano et celles de l'ESMO, indiquent que la biopsie de la moelle osseuse n'est plus nécessaire si la TEP/TDM est utilisée lors de la stadification de routine du LH [26,27].

Le British Committee for Standards in Haematology mentionne dans son guide que même s'il était de pratique commune de limiter la biopsie de la moelle osseuse aux patients de stade avancé ou présentant des symptômes B. Il est maintenant généralement accepté que la TEP/TDM peut détecter une atteinte de la moelle osseuse avec précision, et que l'évaluation par biopsie de moelle n'est souvent pas nécessaire [28]. Toutefois une captation diffuse de la moelle osseuse à la TEP peut refléter un processus réactif. Dans les guides de l'HAS (2013) actualisée par le groupe expert régional en Onco-Hématologie Paca et Corse en avril 2020 [24]. L'examen de référence pour le bilan d'extension est le TEP-Scan ; et la biopsie de la moelle osseuse n'est plus systématiquement réalisée.

Dans le NCCN une atteinte de la moelle osseuse par TEP est présumée en présence d'une captation osseuse multifocale ( $\geq 3$ ). Alors qu'un résultat négatif ou une captation diffuse qui peut être secondaire à la libération de cytokines est interprétée comme une absence d'envahissement de la moelle osseuse ; cas dans lesquels une biopsie de la moelle osseuse n'est pas nécessaire à moins qu'une cytopénie soit présente [25].

## 7. Classifications

### 7.1. Classification anatomo-clinique d'Ann Arbor modifiée par Costwolds

Le bilan d'extension du LH permet une évaluation de la masse tumorale, au terme de laquelle les patients seront stratifiés apportant des éléments décisionnels sur les choix thérapeutiques.

La classification d'Ann Arbor définie en 1971 basée sur une évaluation clinique définissant les stades de I à IV en fonction de l'extension de la maladie [12]. Cette classification largement utilisée est restée une référence durant une vingtaine d'années. Jusqu'aux modifications rapportées à la conférence de Cotswolds en 1989 intégrant l'évaluation radiologique [13]. Elle repose sur la localisation sus et ou sous diaphragmatique des territoires ganglionnaires atteints, l'existence ou non de symptômes généraux et l'existence de localisations viscérales de la maladie. Cette classification a conduit à opposer deux formes cliniques de LH (les formes localisées de stades anatomo-cliniques I et II et les formes avancées de stades anatomo-cliniques III et IV). Les stades III sont de gravité intermédiaire, selon la classification de Cotswolds, le stade III est divisé en 2 sous-classes : III<sub>1</sub> est un stade II sus-diaphragmatique étendu vers le hile splénique et portal tandis que le stade III<sub>2</sub> est une atteinte diffuse sus-et sous-diaphragmatique. Cette classification considère les atteintes ganglionnaires hilaires, mammaire interne et para-vertébrale comme distinctes des atteintes médiastinales. L'existence d'une forte masse ganglionnaire périphérique, abdominale ou médiastinale est considérée comme un facteur de gravité additionnelle.

Une atteinte viscérale par contiguïté à partir d'une adénopathie pathologique ne constitue pas un caractère de stade IV. Désignée par la lettre **E** suivi de l'organe concerné en complément du stade. L'atteinte viscérale par voie hématogène est de plus mauvais pronostic. De plus, la rate est considérée dans la classification anatomo-clinique comme une atteinte lymphatique ganglionnaire et peut être spécifiée par le sigle **S** en cas d'atteinte splénique.

En l'absence de signes généraux, on adjoint la lettre « A » et la lettre « B » en leurs présence. Le terme « bulky tumor » est défini par une masse tumorale de plus de 10 cm dans son plus grand axe, ou par une masse médiastinale de plus du tiers du diamètre transthoracique ( $IMT > 0,33$ ) (Annexe 14).

## 7.2. Classification de Lugano

Des révisions de critères d'Ann Arbor modifié par Costwolds pour le LH ont été publiées en 2007 et largement adoptées. Incorporant provisoirement la TEP dans la stadification et l'évaluation de la réponse. Après des années d'expérience avec ces critères, une réévaluation du rôle de la TEP/TDM et de son potentiel à modifier la stadification initiale a été validée. Actualisés en 2013, les critères de Lugano [170] comprenaient l'intégration de la TEP/TDM dans le staging des lymphomes avides du FDG.

Et que la classification d'Ann Arbor sera toujours utilisée pour la localisation de la maladie. Les patients doivent être traités comme une maladie localisée [I (E), II (E)] ou une maladie étendue [III-IV], dirigée par des facteurs pronostiques. Étant donné que les désignations des symptômes A et B ne sont pas pronostiques dans les indices pronostiques les plus largement utilisés pour le LH. Elles ne doivent être appliquées qu'aux situations cliniques limitées où elles ont une incidence sur les décisions de traitement. Par ailleurs, la TEP/TDM peut remplacer la biopsie de la moelle osseuse dans le LH. Toutefois la PBO reste recommandée pour l'extension d'autres types histologiques, principalement s'il aura un impact sur le choix thérapeutique ou si l'identification d'une discordance histologique est pertinente. La TEP/TDM sera utilisée pour évaluer la réponse dans les lymphomes avides de FDG à l'aide de l'échelle de Deauville à 5 points incluse dans les nouveaux critères de réponse basés sur la TEP. Les scanners de surveillance de routine sont fortement déconseillés, et le nombre de scanners doit être minimisé dans la pratique et dans les essais cliniques, lorsqu'il ne s'agit pas d'une question d'étude directe. (Annexe15)

### 7.3. CLASSIFICATION PRONOSTIC

Un classement pronostic doit servir à prévoir l'évolution probable de chaque patient et adapter l'intensité du traitement à cette prévision. La classification d'Ann Arbor modifiée par Costwolds fournissant une description de l'étendue anatomique de la maladie n'est pas suffisante, et le choix du traitement est codifié par une stratification pronostique. Celle-ci s'appuie non seulement sur le stade d'Ann Arbor, mais sur la combinaison de plusieurs facteurs pronostiques qui ont été associés à un plus mauvais pronostic. Dès lors plusieurs classifications pronostiques ont été établies.

#### 7.3.1. Scores pronostiques

##### 7.3.1.1. Stades localisés

Plusieurs systèmes de classification reconnus et validés ont été adoptés, la classification de l'EORTC <sup>[17,18]</sup> (European Organization for Research and Treatment of Cancer), du GHSG <sup>[19]</sup> (German Hodgkin Lymphoma Study Group) et du NCCN <sup>[25]</sup> (national comprehensive cancer network) ; semblent pouvoir distinguer avec une capacité similaire les patients atteints d'une maladie de stade localisé favorable et défavorable. A partir d'une sélection de facteurs de risque qui varient en fonction des organismes qui les ont définis.

Le stade limité favorable est généralement défini comme un stade d'Ann Arbor I ou II en l'absence de facteur de risque. À quelques exceptions près.

Le stade limité défavorable correspond à un stade d'Ann Arbor I ou II avec la présence d'au moins un facteur de risque.

Il est à noter que dans le système du GHSG, le stade IIB en présence d'une masse médiastinale volumineuse ( $\geq 10\text{cm}$  avec un  $\text{IMT} \geq 0,33$ ) et/ou une atteinte extra ganglionnaire, est inclus dans les stades avancés au même titre que les stades étendus III et IV. Ce qui influe sur l'orientation thérapeutique <sup>[19,198]</sup> (Annexe 16).

Parmi les facteurs de risque inclus dans les définitions des systèmes de classification pronostique : le stade Ann Arbor, la vitesse de sédimentation, le nombre d'aires ganglionnaires atteintes, la masse bulky et la présence de symptômes B. leur impact et leur pertinence dans le contexte des traitements actuels pourraient changer.

Quelques études ont tenté de déterminer la capacité de ces systèmes de classification à reconnaître les patients présentant un stade limité défavorable. La performance diagnostique des trois systèmes de classification (EORTC, GHSG et NCCN) a été similaire. Dans l'étude de Klimm et coll <sup>[199]</sup> ayant inclus 1173 patients atteints de LH à un stade localisé ; définissant un groupe à risque défavorable de taille comparable (56%, 55% et 57%) avec une SSP et une SG à 5ans significativement plus faibles par rapport au groupe favorable correspondant. La sensibilité était élevée pour tous les systèmes (84%, 79% et 83%). Contrastant avec une faible spécificité (54%, 53% et 55%) respectivement. L'analyse multivariée a montré que, parmi les facteurs de risque utilisés dans les trois systèmes de classification seul l'âge ( $\geq 50$  ans : OR = 0,8 [IC 95% : 0,3-2],  $p = 0,6$ ) et la présence de symptômes B (OR = 1,0 [IC 95% : 0,5-1,9],  $p = 0,9$ ) n'avaient pas de valeur pronostique indépendante significative sur l'échec au traitement.

Par ailleurs la vitesse de sédimentation était un facteur pronostique indépendant significatif d'échec au traitement seulement dans le système GHSG (OR = 1,6 [IC 95 % : 1,0-2,5] ;  $p = 0,04$ ). Mais pas dans le système de l'EORTC (OR = 1,5 [IC 95%: 0,9-2,4],  $p = 0,1$ ), et du NCCN (OR = 1,6 [IC 95%: 1,0-2,5],  $p = 0,07$ ). Selon ces analyses, le nombre de facteurs de risque inclus dans les systèmes de classification qui ont un impact significatif sur l'échec au traitement a été de 4/4 facteurs pour le système du GHSG, de 2/4 facteurs pour celui de l'EORTC et de 3/5 facteurs pour celui du NCCN.

### 7.3.1.2. Stades étendus

Hasenclever et coll. [20] ont publié les résultats d'une étude de « l'International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease » ayant pour objectif de développer un score pronostique pour les patients atteints du LH de stade avancé sur une cohorte de 4 695 patients. Sept facteurs pronostiques indépendants ont été identifiés : trois éléments cliniques (l'âge  $\geq$  à 45 ans, le sexe masculin et le stade IV Ann Arbor) et quatre éléments biologiques (l'anémie, l'hyperleucocytose, la lymphopénie et l'hypoalbuminémie). En attribuant un point par facteur avec une pondération égale pour chacun d'eux. Les stades avancés étaient subdivisés en 2 groupes pronostiques : à risque standard (SPI : 0 à 2) et à haut risque (SPI : 3 à 7) (Annexe 17). Par ailleurs le système pronostique SPI est basé sur des données de patients qui ont été traités avant 1992 [20]. Moccia et coll. ont réalisé de nouvelles analyses à partir des données de la British Columbia Cancer Agency Lymphoid Cancer Database [200]. Afin de déterminer si ce système de classification est toujours valide chez une population de patients atteints d'un LH de stade avancé, traitée plus récemment. La valeur pronostique de l'SPI a été confirmée pour l'absence de progression et pour la survie globale ( $p < 0,001$ ).

En 2020 Hayden et coll [201] propose une version simplifiée hautement reproductible de l'SPI (SPI-3), composée de trois des sept indicateurs (âge  $\geq 45$ , stade IV, anémie).

Bien que l'SPI semble toujours valide avec les traitements actuels, son utilisation ne fait pas consensus. Le GHSG n'utilise pas le SPI dans les essais thérapeutiques, car sa valeur prédictive reste limitée. Le GOELAMS (Groupe Ouest-Est d'Etude des Leucémies Aigues et autres Maladies du Sang) a repris le problème à la base, en élaborant le (Prognostic Scoring System for staging HL) (PSS) publié par Delphine Maucort-Boulch, et al [202]. Elaboré à partir de 955 patients atteints de LH à partir de 15 variables initiales, significatives en analyse univariée ( $p < 0.01$ ). Seules 4 variables restent significatives en analyse multivariée retenues pour le calcul du score (l'âge  $> 40$ ans, le nombre d'aires ganglionnaires envahies, atteinte viscérale non contiguë, symptômes généraux).

Le PSS permet ainsi de discriminer correctement trois groupes pronostic (Annexe 18). Sa validation externe s'est faite ensuite sur 489 nouveaux patients traités entre janvier 1997 et Avril 2002 selon l'essai randomisé H97. Les capacités de discrimination et de prédiction du PSS étaient meilleures que celles des autres systèmes testés.



### 7.3.2. Formes pronostiques

L'analyse de ces différents facteurs pronostiques élaborés par les groupes coopérateurs a permis d'individualiser des formes pronostiques et de développer une stratégie thérapeutique adaptée aux risques :

#### 7.3.2.1. Formes localisées sus-diaphragmatiques sans facteur de risque

Le groupe « favorable » selon les critères de l'EORTC <sup>[17]</sup>, et les « stades précoces » selon les critères du GHSg <sup>[19]</sup> ne diffèrent que par les facteurs âge et nombre d'aires ganglionnaires envahies. Ils représentent près de la moitié des stades I et II sus-diaphragmatiques.

#### 7.3.2.2. Formes localisées sus-diaphragmatiques avec facteurs de risque

Selon les critères de l'EORTC <sup>[17]</sup>, le groupe “défavorable” est défini par la présence d'au moins un facteur de risque. Selon les critères du GHSg <sup>[19]</sup>, les stades IA, IB et IIA avec facteurs de risque caractérisent les stades intermédiaires.

#### 7.3.2.3. Formes localisées sous-diaphragmatiques

Pour les stades localisés sous-diaphragmatiques, qui représentent moins de 5 % des formes de l'adulte. Il n'y a pas de consensus pour définir clairement ce groupe pronostic. Les facteurs de risque habituels sont : L'âge, l'extension sous-diaphragmatique (inguinale isolée ou pelvienne et lomboaortique), le volume tumoral ganglionnaire et la présence de signes généraux. Néanmoins selon les critères de l'EORTC <sup>[17]</sup> correspond à un groupe “défavorable”.

#### 7.3.2.4. Stades disséminés ou avancés

Selon les critères de l'EORTC <sup>[17]</sup>, les stades disséminés sont les stades III et IV. Selon les critères du GHSg <sup>[19]</sup>, les stades avancés comportent les stades IIB sus-diaphragmatiques à haut risque (masse bulky, atteinte extra ganglionnaire) et les stades III et IV.

### 7.3.2.5. Forme du sujets âgés

Le LH des sujets âgés de plus de 60 ans représente un groupe thérapeutique particulier. Le pronostic est plus grave que chez les sujets jeunes, en raison d'une mortalité plus élevée pendant le traitement initial et d'un taux d'échec plus important en rapport avec la toxicité de la chimiothérapie ou les comorbidités [203,204]. Le traitement standard est moins bien défini que chez les patients adultes jeunes. Les facteurs de risque qui permettent chez les patients jeunes d'établir un traitement adapté au risque ne sont pas aussi décisionnels chez les sujets âgés. L'âge supérieur à 70 ans et la perte des activités de la vie quotidienne sont des facteurs indépendants de réduction de la survie globale [205].

### 7.3.2.6. Impact pronostique du type histologique

Il est établi que la forme histologique associée à un excellent pronostic est le LHc-RL. Volontiers localisé, évoluant dans l'immense majorité des cas de façon indolente [206].

De la même façon, deux formes histologiques sont significativement associées à un plus mauvais pronostic les LHc-CM, et les LHc-DL [207].

### 7.3.2.7. Impact pronostique de l'évaluation TEP/TDM précoce

Même si l'évaluation pronostique d'un LH au diagnostic prend unanimement en compte de façon consensuelle : le stade Ann Arbor, le groupe pronostic et la coexistence d'autres maladies. L'évaluation précoce de la réponse thérapeutique par TEP/TDM est également prise en compte comme facteur prédictif majeur. Permettant une adaptation précoce du traitement impactant ainsi significativement la survie globale et la survie sans récurrence [208,209].

## 8. Traitement

Les traitements modernes permettent de guérir la grande majorité des patients atteints de LHc. Ces bons résultats thérapeutiques sont à mettre sur le compte de l'utilisation de chimiothérapies plus efficaces, de techniques de radiothérapie modernes et d'une combinaison rationnelle des différentes modalités thérapeutiques. Toutefois il persiste d'importants effets secondaires à ces traitements, au premier rang les cancers secondaires à long terme [210].

## 8.1. Bilan avant le traitement

Il n'existe pas d'études randomisées étudiant le bilan initial à réaliser chez un patient atteint de LH. Des recommandations d'experts ont été proposées par divers organismes [24,25,27] en vue de renseigner le clinicien sur la présence d'une situation particulière qui pourrait modifier la stratégie de traitement (grossesse, immunodéficience, maladie hépatique, pulmonaire ou cardiaque...). D'autres sont utiles afin d'avoir des données de référence prétraitement qui permettront d'effectuer un meilleur suivi en cas de toxicités ultérieures, occasionnées par la chimiothérapie. Parallèlement en raison du risque d'infertilité associé à la chimiothérapie et à la radiothérapie pelvienne. Il est important d'aborder les mesures de préservation de la fertilité des patients en âge de procréer [211]. (Annexe 19)

## 8.2. Traitement de première intention

### 8.2.1. Traitement de première intention des stades localisés

Les études cliniques chez les patients de stade localisé visent actuellement à définir des modalités thérapeutiques moins agressives. Permettent de réduire la toxicité à long terme. Tout en maintenant un taux de survie élevé et une faible incidence de rechutes ou de résistance au traitement. Les stratégies explorées incluent la réduction du nombre de cycles de chimiothérapie, l'utilisation de régimes de chimiothérapie moins toxiques, ainsi que la réduction des champs d'irradiation et des doses prescrites. Voir même l'omission complète de la radiothérapie.

Les thérapies à modalités combinées sont le standard de pratique pour le traitement de première intention d'un LH de stade localisé, permettant un contrôle tumoral optimal [212-214]. Plusieurs méta-analyses d'études randomisées ont comparé les thérapies à modalités combinées par rapport à la radiothérapie seule en traitement de première intention du LH de stade localisé malgré l'hétérogénéité des protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie employés [215,216]. Les résultats ont montré que les thérapies à modalités combinées réduisent considérablement la probabilité de progression par rapport à la radiothérapie, indépendamment de la classification pronostique de la maladie. Ultérieurement, d'autres études randomisées spécifiques au LH de stade localisé favorable ont été publiées. Engert et coll dans l'étude HD7 du GHSB ont démontré que la combinaison de deux cures d'ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) (Annexe 20).

Suivie d'une radiothérapie étendue est supérieure à la radiothérapie seule. Associant un taux d'absence d'échec significativement différent à une diminution du taux de rechute de moins de 20% [217].

Le groupe EORTC a démontré dans l'étude H7 qu'une réduction de la toxicité à l'aide d'une combinaison de chimiothérapie de faible intensité de type d'EBVP (épirubicine, bléomycine, vinblastine, prednisone) ; associée à une irradiation des champs impliqués était supérieure à une irradiation ganglionnaire subtotale seule sans compromettre le contrôle de la maladie [218]. Dans l'étude H8 la supériorité du traitement combinant une radiothérapie « in field » et trois cures du protocole hybride MOPP-ABV (méchloréthamine, vincristine, procarbazine, prednisone, alternée avec doxorubicine, bléomycine, vinblastine) par rapport à une radiothérapie seule [212]. Après un suivi de 7 à 10 ans, la thérapie à modalités combinées a permis d'augmenter les taux de survie sans événement de 10% à 25% comparativement à la radiothérapie seule [212,217,218]. Les taux de toxicité aiguë sévère pendant la radiothérapie ont été similaires entre les cohortes et ils n'ont globalement pas augmenté lorsqu'ils étaient précédés d'une chimiothérapie. Les taux de néoplasies secondaires après un suivi médian de 7 ans n'ont pas été significativement différents entre les cohortes [219]. Depuis l'avènement de la TEP/TDM une autre avenue consiste à adapter l'approche thérapeutique selon la réponse en cours de traitement [220,221].

### **8.2.1.1. Formes localisées favorables**

#### **8.2.1.1.1. Thérapie à modalité combinée standard :**

Il est communément admis que le traitement standard du LHc de stade localisé repose sur l'association de 4 cures d'ABVD suivie d'une radiothérapie délivrant 30 Gy sur les aires ganglionnaires atteintes [222]. Le GHSG suggèrent que chez les patients de groupe favorable ces traitements pourraient être réduits, tant en chimiothérapie qu'en radiothérapie sans perte significative d'efficacité. L'étude HD10 publié par Engert et coll. [223] a comparé l'efficacité et l'innocuité d'un schéma de chimiothérapie combiné de deux intensités différentes. (4cycles ABVD vs 2cycles) suivi d'une radiothérapie sur le territoire impliqué à deux niveaux de dose différents (30Gy vs 20Gy). Les taux de réponse complète ont été similaires entre les cohortes comparées. Après un suivi de 8 ans, les résultats des comparaisons ont démontré la non-infériorité de 2 cycles d'ABVD associés à une radiothérapie de 20 Gy par rapport aux traitements respectifs d'intensité élevée et diminution de la fréquence des effets indésirables.

### 8.2.1.1.2. Omission de la bléomycine ou de la dacarbazine dans le protocole ABVD

Des données rétrospectives de patients atteints d'un LHc souffrant de complications pulmonaires ont suggéré que la cessation de la bléomycine en cours de chimiothérapie n'a pas d'effet délétère sur le contrôle de la maladie et la SG [224,225].

Diverses variantes du protocole ABVD ont été développées dans le but de réduire les risques d'effets indésirables précoces et tardifs associés à la chimiothérapie, omettant la bléomycine et ou la dacarbazine ou réduisant sa dose. Toutefois, aucune de ces chimiothérapies n'a permis de maintenir les taux de rémission obtenus historiquement avec l'ABVD [226,227]. Behringer et coll. du GHSG ont publié la HD13 la plus grande étude randomisée sur une série de 1502 patients visant à déterminer si l'omission de la bléomycine ou de la dacarbazine, ou des deux de l'ABVD réduisait l'efficacité de ce régime dans le traitement du LHc localisé de stade favorable [226]. Après un suivi de 5ans, les résultats n'ont pas démontré la non-infériorité de la chimiothérapie sans bléomycine (AVD) par rapport à l'ABVD concernant l'absence d'échec au traitement. Cependant les rechutes ont été plus fréquentes dans le groupe de patients traités avec l'AVD par rapport à l'ABVD. Une infériorité des variants délévés par la dacarbazine (ABV et AV) a été détectée avec des taux d'absence d'échec au traitement. Et de survie sans progression à 5 ans significativement inférieurs à ceux des groupes ayant reçu la dacarbazine (ABVD et AVD). Le recrutement de patients dans les groupes ABV et AV a été interrompu prématurément en raison de taux inacceptables de progression ( $p < 0,05$ ). La SG à 5 ans a été similaire entre l'ABVD et les différents variants de chimiothérapies omettant la bléomycine et/ou la dacarbazine. Par ailleurs la fréquence des cas de toxicité aiguë rapportée, a été significativement diminuée dans les protocoles variants. Les auteurs ont conclu que l'omission de la dacarbazine réduit l'efficacité du contrôle tumoral, la bléomycine ne peut non plus être omise en toute sécurité.

### 8.2.1.1.3. Omission la radiothérapie chez les patients de stade localisé favorable

La survie à long terme et le jeune âge des patients atteints de LH traités par chimio et radiothérapie au moment du diagnostic, ont conduit à l'identification de complications tardives potentielles notamment les leucémies secondaires, les cancers solides, l'infertilité, les maladies cardiovasculaires et pulmonaires, mais aussi l'hypothyroïdie, et des effets psychosociaux. Ce risque étant proportionnel à la dose et à la taille des champs d'irradiation [228-231].

Dans la mesure où la chimiothérapie administrée est curative, certains patients pourraient voir leur espérance de vie diminuer en raison de complications secondaires consécutives à un traitement incluant la radiothérapie.

Le rôle de la radiothérapie a été remis en question [232]. Herbst et coll, ont réalisé une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés comparant la chimiothérapie seule à la chimiothérapie combinée à la radiothérapie. A partir de 1245 patients atteints d'un LH à un stade localisé, l'ajout de la radiothérapie à la chimiothérapie améliore le contrôle de la tumeur et la SG [233]. Plusieurs études ont été menées au cours des dernières décennies concernant l'adaptation de la thérapeutique sur la base du résultat de la TEP intermédiaire dans les stades localisés. Dans l'étude H10-F de l'EORTC-LYSA-FIL [234] et l'étude RAPID [235] les auteurs ont évalué si la radiothérapie pouvait être omise dans le traitement du LH de stade localisé favorable sans compromettre la SSP chez les patients avec TEP2 négative après un traitement par ABVD par rapport au traitement standard par modalité combinée. Les taux de SSP à 5 ans étaient en faveur de l'ABVD + INR, toute fois la non-infériorité de l'ABVD seul par rapport au traitement à modalités combinées n'a pas pu être démontrée par les deux auteurs. Dans les deux études, les taux de RMC selon la TEP intermédiaire dépassaient les 90% avec ou sans radiothérapie mais une augmentation des rechutes lorsque la radiothérapie était omise.

### **8.2.1.2. Formes localisées défavorables :**

#### **8.2.1.2.1. Thérapie à modalités combinées standard :**

Chez les patients atteints d'un LH localisé défavorable, le schéma de chimiothérapie optimal et le nombre de cycles à délivrer restent à définir. L'essai HD14 conçue par le GHSG [236] a inclus 1655 patients LH localisés défavorables assignés au hasard à 4 ABVD ou à un traitement intensifié avec deux cycles de BEACOPPescaladé (bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone) (Annexe 21) suivis de deux cycles d'ABVD. La chimiothérapie a été suivie de 30 Gy IFRT dans les deux bras. Démontrant une supériorité de la chimiothérapie intensive (2à2) comparativement au traitement de référence avec un bénéfice significatif sur le taux de SSP à 5 ans de 6,2 % (IC à 95 % [3,0-9,5]) ; mais au détriment de plus de toxicité essentiellement hématologique. La survie globale et le taux de réponse complète ont été similaires pour les deux traitements [236].

En revanche dans l'essai H9-U [237] du groupe EORTC/GELA les auteurs ont conclu que l'utilisation de 4 ABVD suivi de l'IFRT s'est montrée aussi efficace et moins toxique que les protocoles plus intenses (6 ABVD+IFRT) (4 BEACOPP<sub>baseline</sub>+IFRT).

Globalement, les résultats de ces deux études suggèrent que le traitement standard actuel pour un LH de stade limité défavorable (4 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 30 Gy) offre le meilleur équilibre entre l'efficacité et innocuité. Toutefois un traitement d'intensité plus élevée offre un contrôle tumoral supérieur au traitement standard notamment chez les patients présentant certaines caractéristiques plus défavorables, mais au prix d'une toxicité significativement plus importante, sans bénéfice démontré sur la SG.

#### 8.2.1.2.2. Omission de la radiothérapie chez les patients de stade limité défavorable

L'analyse de l'étude H10-U, de l'EORTC-LYSA-FIL visant à évaluer si les thérapies à modalités combinées utilisées pour le traitement d'un LHc de stade localisé défavorable ; pouvaient être remplacées par une approche omettant la radiothérapie, chez les patients montrant une RMC selon la TEP intermédiaire. La SSP à 5 ans n'était que légèrement altérée [92,1 % vs 89,6 %] (HR :1,45 ; IC 95 %, [0,8 à 2,5]) en faveur de l'ABVD +INRT mais la non-infériorité de l'ABVD seul par rapport au traitement à modalités combinées n'a pas pu être démontrée P: 0,90 [234]. Le bénéfice de la radiothérapie semble être moins pertinent pour cette catégorie de patients.

Radford et coll. [235] dans l'étude RAPID avaient évalué l'effet de l'omission de la radiothérapie chez des patients LHc de stade localisé, dont le tiers présentait un pronostic défavorable, après 3 cycles d'ABVD chez des patients avec une RMC selon la TEP à la fin du traitement systémique. Après un suivi de 3 ans, les résultats de SSP n'ont pas démontré la non-infériorité de 3 cycles d'ABVD sans radiothérapie par rapport au bras standard. Cependant dans les deux études (H10-U et RAPID) les auteurs ont observé une augmentation des rechutes lorsque la radiothérapie était omise [H10-U : 6,0 % vs 2,8 % ; RAPID :10,4% vs 5,3%].

En revanche dans l'essai HD17 du GHSG, les auteurs ont cherché à savoir si la radiothérapie pouvait être omise sans perte d'efficacité chez les patients de stade localisé défavorable en RMC après 2cycles BEACOPP<sub>esc</sub> suivi de 2 cycles ABVD. La SSP à 5 ans était de 97,3 % (IC à 95 % [94,5-98,7]) pour le groupe standard à modalité combiné et de 95,1% (IC à 95 % [92 - 97]) dans le groupe de traitement guidé par la TEP4. La différence entre les groupes était de 2,2 % (IC à 95 % [0,9 à 5,3]) excluant la marge de non-infériorité prédéfinie à 8 % . P

Permettant d'omettre la radiothérapie de consolidation sans perte d'efficacité cliniquement pertinente réduisant ainsi les risques tardifs de la radiothérapie [238].

### 8.2.1.2.3. LH de stade IIB bulky et ou extra-ganglionnaire :

L'influence des facteurs de risque pronostic sur la classification et la prise en charge du LH de stade IIB n'est pas uniforme. Si le GHSG [19] et l'Intergruppo Italiano Linfomi [239] considèrent le LH de stade IIB avec une atteinte médiastinale bulky comme une maladie de stade avancé. Dans le système de l'EORTC-LYSA [212] ce sous type est pris en charge comme une maladie de stade localisé. De la même façon qu'il considère que l'existence d'un envahissement extra ganglionnaire contigu à une atteinte ganglionnaire d'un seul côté du diaphragme, n'altère pas le pronostic du LH de stade localisé. Peu de données prospectives sont disponibles sur les stades IIB présentant une atteinte bulky ou extralymphatique. L'International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease, publié par Hasenclever et Diehl a évalué le risque pronostique associé à divers facteurs cliniques et démographiques chez 4695 patients atteints d'un LH de stade avancé dont 603 patients de stades I-II présentant des symptômes B (69%) ou une atteinte bulky (43%). Ni les symptômes B ni l'atteinte bulky n'ont eu d'effet pronostique indépendant sur le risque de rechute ou de décès d'après l'analyse multivariée globale [20]. Les données liées au traitement du LH de stade IIB bulky et ou extra-ganglionnaire proviennent de l'étude HD15 du GHSG.

Le taux de SG à 5 ans du sous-groupe des patients de stade IIB avec une atteinte bulky ou extra-ganglionnaire, traités avec 6 cycles de BEACOPPesc suivis au besoin d'une radiothérapie de consolidation aux atteintes résiduelles positives selon la TEP a atteint 99,1 % comparativement à 94,6% chez les patients de stades III-IV ayant reçu ce même traitement [240]. L'essai AHL2011 évaluant une stratégie de désescalade thérapeutique guidée par la TEP après 2 cycles de BEACOPPesc, chez des patients atteints d'un LH avancé dont 11% étaient des stades II bulky a démontré que l'évaluation TEP intermédiaire à 2 et 4 cycles permet de stratifier les patients en 3 groupes de pronostic significativement différents en termes de SSP et de SG ne réservant la poursuite du BEACOPP que pour les sujets TEP+ après les 2 premiers cycles de BEACOPPesc [241]. Globalement, les thérapeutiques administrées pour LH de stade avancé conviennent aux patients atteints d'un LH de stade IIB bulky ou extra-ganglionnaire, car le pronostic de contrôle tumoral et de survie de ces patients semble distinct de celui des patients de stade localisé défavorable.



#### 8.2.1.2.4. Stratégie de traitement des LH localisés :

Les principaux guides de pratique clinique et consensus d'experts indiquent que la thérapie à modalités combinées constitue le traitement standard pour le LH de stade localisé. Une diminution à 2 cycles d'ABVD et une réduction de dose à 20 Gy peut s'avérer suffisante pour les formes favorables. Le remplacement de la radiothérapie par 2 cycles d'ABVD additionnels est une option thérapeutique envisagée par le NCCN [25] et BCSH [28] chez certains patients avec réponse complète après traitement systémique par ABVD. Notamment chez les patients jeunes pour lesquels la radiothérapie représente un risque plus important de toxicité tardive. Alors qu'elle n'est pas recommandée par l'ESMO [27], HAS [24], et la SFH [242]. Un traitement plus intensif à modalités combinées associant 2 cycles de BEACOPPesc et 2 cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 30 Gy administrée en fractionnement conventionnel peut être proposé aux formes défavorables. L'omission de la radiothérapie compensée par des cycles additionnels d'ABVD peut être considérée pour traiter certains cas de LH de stade localisé.

La sous-population des stades IIB avec une atteinte médiastinale bulky et ou une atteinte extra nodale est considérée et traitée comme des stades avancés par le GHSG.

A l'heure actuelle les options valides selon les groupes d'étude sur le lymphome de Hodgkin sont :

❖ GHSG :

- Stade I et II favorable (HD10) : 2ABVD + IFRT 20Gy
- Stade I et II défavorable (HD17) : 2BEACOPPesc+2ABVD
  - TEP4(-) : AT
  - TEP4(+) : INRT Gy30

❖ LYSA :

- Stade I et II favorable (H10F) : 2ABVD suivi d'une TEP2 :
  - TEP 2(-) : 1 ABVD+ INRT 30Gy
  - TEP 2(+) : 2 BEACOPP esc + INRT 30Gy
- Stade I et II défavorable (H10U) : 2ABVD suivi d'une TEP2 :
  - TEP 2(-) : 2 ABVD+ INRT 30Gy
  - TEP 2 (+) : 2 BEACOPP esc + INRT 30Gy

## 8.2.2. Traitement de première intention des LH de stade avancé

### 8.2.2.1. L'ABVD gold-standard pour le traitement du LHc de stade avancé

Les études ayant mené à l'inclusion de l'ABVD dans la pratique standard pour le traitement du LH de stade avancé, ont démontré sa supériorité aux régimes de chimiothérapies à base d'agents alkylants administrés historiquement. L'ABVD a permis un contrôle tumoral supérieur au MOPP seul et similaire aux protocoles hybride (MOPP/ABV(D)) avec une meilleure compliance des patients aux traitements et moins d'effets secondaires [243]. Aucune étude randomisée n'a comparé l'efficacité et l'innocuité de 6 cycles d'ABVD par rapport à 8. Le nombre de cycles d'ABVD est soit prédéterminé [239,244] soit il a été modulé en fonction de la réponse intermédiaire à la chimiothérapie [245,246]. Après des suivis de 4 à 10 ans, des taux d'absence d'échec au traitement, de SSP et de SG après 6 ou 8 cycles d'ABVD, modulés ou non selon la réponse intermédiaire se rapprochaient. Le traitement avec 6 cycles d'ABVD plutôt que 8 ne semble pas avoir eu une influence négative sur les résultats globaux d'efficacité du contrôle tumoral et de la SG d'après les différentes études. Les principaux consensus d'experts européens [24,27,28] recommandent de moduler le nombre de cycles d'ABVD (6 ou 8) sur une base individuelle. En revanche, le NCCN recommande de limiter le traitement à 6 cycles d'ABVD suivis au besoin d'une radiothérapie des masses résiduelles [25].

### 8.2.2.2. Le protocole BEACOPP pour le traitement du LHc de stade avancé

Les données disponibles suggèrent que parmi les variantes du protocole BEACOPP évaluées pour le traitement d'un LH de stade avancé. L'option de traitement comprenant du BEACOPP escaladé offre le meilleur profil d'efficacité [247]. La décision du GHSG de remplacer 6 à 8 cycles d'ABVD par 6 cycles de BEACOPP escaladé en tant que standard de pratique pour le traitement du LH de stade avancé, ne fait pas unanimité par les principaux consensus d'experts.

Bauer et coll [248] ont publié la méta-analyse de la Cochrane Collaboration à partir de quatre essais cliniques « les essais HD9 et HD14 » qui ont été coordonnés en Allemagne, et « les essais HD2000 et GSM-HD » qui ont été réalisés en Italie, ils ont démontré que comparativement à l'ABVD, l'effet bénéfique du BEACOPP escaladé sur le contrôle tumoral ne se traduit pas en avantage statistiquement significatif sur la SG des patients.

Le même constat a été dressé lors des études randomisées individuelles comparant BEACOPP escaladé à l'ABVD où des augmentations du taux de SG de l'ordre de 3,6% à 8% ont été observées, mais n'ont pas été significatives [244-247].

Six ans plus tard Skoetz et coll [249] ont publié une mise à jour de la méta-analyse ou l'essai l'EORTC 20012 mené en Belgique a été ajouté aux quatre autres essais incluant en totalité 3427 patients. Le bénéfice prouvé de la SG a été une nouvelle découverte au profit du BEACOPP escaladé (HR 0,74 : IC à 95% 0,57 à 0,97). Cet avantage de SG se traduit également par une augmentation de la SSP (HR 0,54 : IC à 95% 0,45 à 0,64) ce qui signifie qu'après cinq ans, seuls 144 patients connaîtront une progression, une rechute ou un décès dans le bras BEACOPPescaladé versus 250 dans le bras ABVD. Les auteurs ont conclu que la chimiothérapie comprenant 6 cycles de BEACOPPescaladé représente la meilleure option pour maximiser la SG et SSP des patients de stade avancé, et réduire le risque d'échec au traitement [249]. Par ailleurs les cinq essais ont rapporté des événements indésirables avec plus de toxicités des régimes BEACOPPescaladé.

En 2018 la méta analyse publiée par Zhang T et coll [250] évaluant la SG chez 11476 patients atteints d'un LH à un stade avancé assignés au hasard à l'une des 12 combinaisons de schémas chimiothérapeutiques, vient remettre en question les conclusions de la méta analyse de Skoetz et coll [249]. Suggérant que ni 6 cycles de BEACOPPescaladé ni le schéma A + AVD avec remplacement de la bléomycine par le brentuximab vedotin afin de réduire le risque de toxicité pulmonaire fatale ont significativement prolongé la SG par apport au standard ABVD. Cependant 6 × BEACOPPescaladé pourraient être significativement bénéfiques pour l'amélioration de la RC et peut constituer le traitement optimal pour les patients atteints de LH de stade avancé.

### 8.2.2.3. BEACOPP versus ABVD

Le traitement optimal de première intention du LH à un stade avancé fait toujours l'objet de débats. Federico et coll [251] ont publié une méta analyse sur l'apport du BEACOPP dans le traitement des formes étendues de LH. Les données pour le traitement BEACOPP en dehors du GHSG étaient inférieures, avec une SG estimée à 5 ans à 89% dans l'étude IIL [246], 90% dans l'étude EORTC 20012 [252], et 92% dans l'essai GISL HD2000 [253]. Contre 95% dans le GHSG HD15[240]. Bien que l'ABVD soit moins toxique et aussi efficace que d'autres schémas de chimiothérapie plus intensifs.

Les données de plusieurs essais suggèrent que le BEACOPPesc est supérieur à l'ABVD pour le contrôle initial de la maladie et le délai de rechute prolongé contrastant avec un taux de toxicités précoces et tardives plus élevé.

En 2020 Mondello et coll ont publié une analyse rétrospective à partir d'une grande base de données de patients traités en dehors des essais cliniques pour étudier les avantages et les inconvénients de ces deux régimes dans un contexte réel [254]. La RMC par TEP a été obtenue chez 76% et 85 % des patients des groupes ABVD et BEACOPPesc, respectivement ( $P = 0,01$ ). À un suivi médian de 8 ans, 9% des patients ayant obtenu une RMC avec le BEACOPPesc ont rechuté versus 16,6% dans le groupe ABVD ( $P = 0,043$ ). Aucune différence statistiquement significative de la SG et la SSP n'a été observée entre les deux cohortes ( $P = 0,94$ ) et ( $P = 0,11$ ).

Toutefois il y avait une tendance vers une SSP supérieure chez les patients à haut risque SPI au profit du BEACOPPesc ( $P = 0,074$ ). Les auteurs concluent que l'ABVD reste une option thérapeutique efficace et moins toxique pour le LH de stade avancé. Bien que BEACOPP entraîne un meilleur contrôle initial de la tumeur.

#### 8.2.2.4. Les enjeux du traitement du LH de stade avancé à l'ère de la TEP

Une approche axée sur la réponse motivée par une évaluation par TEP prend une place essentielle pour définir les patients en RMC ; dictant les modalités de changement de stratégie thérapeutique. Dans l'essai anglais RATHL une approche d'escalade a été testée par le BEACOPPesc chez les patients traités par 2 ABVD TEP2 positive avec une amélioration de la SSP et de la SG à trois ans [255].

Gallamini et coll à travers l'essai GITIL/FIL HD 0607 [256] démontre qu'un traitement d'escalade adapté à la réponse TEP est une stratégie thérapeutique efficace.

Dans l'essai allemand HD18 [257] visant à évaluer si la réponse métabolique par TEP après 2 cycles BEACOPPesc permettrait d'adapter l'intensité du traitement. Les auteurs ont conclu que l'évolution des patients traités par BEACOPPesc n'a pas pu être améliorée par l'ajout de rituximab après une TEP2 positive. Alors que la négativité TEP2 permettra une désescalade à quatre cycles de BEACOPPesc sans perte de contrôle de la tumeur.

En 2022 Casasnovas et coll ont publié les résultats de l'étude AHL2011 [241] mené par le groupe LYSA visant à évaluer l'efficacité d'une stratégie de traitement guidée par TEP, chez des patients ayant un LH de stade III-IV ou IIB à haut risque.

L'évaluation intermédiaire TEP 4 a permis de stratifier les patients en 3 groupes de pronostic significativement différents en termes de SSP et de SG.

#### 8.2.2.5. Toxicité du BEACOPPescaladé par rapport à l'ABVD

Dans la méta-analyse de Bauer et coll. [248] les patients traités avec  $\geq 4$  cycles de BEACOPP escaladé ont présenté un risque relatif (1,5-19 fois) plus élevé de souffrir de toxicité aiguë de grade  $\geq 3$  comparativement à ceux traités avec l'ABVD ( $p < 0,0004$ ). Principalement de type hématologique, d'infection, d'alopécie, de mucite et de douleur. Parmi les variants du protocole BEACOPP évalués dans le cadre d'études randomisées, l'option de traitement comprenant 6 cycles de BEACOPP escaladé figure parmi les moins toxiques, comparativement à BEACOPP-14, et à 8 cycles de BEACOPP. Le cyclophosphamide et la procarbazine, deux agents alkylants inclus dans le protocole BEACOPP, sont associés à une augmentation des risques d'infertilité et d'hypogonadisme [258-260].

Une analyse rétrospective de l'étude HD15 du GHSG, a effectivement suggéré que 6 cycles de BEACOPPesc compromettent la fertilité et les fonctions gonadiques [260]. De faibles taux de natalité ont été observés chez les patients après un traitement par BEACOPP pendant la période d'observation (6,5% F & 3,3%H).

Même si le GHSG a de très bons résultats à long terme avec le BEACOPPesc, en raison de sa toxicité certaines équipes restent fidèles à 6 cycles d'ABVD quitte à avoir plus de rechutes, qui seront rattrapées avec succès par autogreffe [246].

#### 8.2.2.6. Place de la radiothérapie dans le traitement du LH de stade avancé

Les indications de l'irradiation sont devenues limitées, spécifiques et orientées par les résultats de la TEP après chimiothérapie. Les données disponibles suggèrent qu'un résultat négatif de la TEP/TDM post chimiothérapie est un critère adéquat pour repérer les patients en situation de réponse complète ne requérant pas de radiothérapie. Des données probantes ont démontré un bénéfice significatif de la radiothérapie sur le contrôle tumoral et la SG à la suite d'une réponse partielle après chimiothérapie. Toutefois, l'issue clinique des patients ayant reçu une radiothérapie à la suite d'une réponse partielle a été inférieure à celle des patients en réponse complète. Ceci indique que dans certains cas la radiothérapie ne suffit pas à assurer un contrôle tumoral adéquat.

L'étude randomisée H89 du GELA a démontré que la radiothérapie de consolidation, n'a pas d'effet sur le pronostic de contrôle tumoral et de survie chez les patients de stade avancé ; ayant obtenu une réponse complète selon la TDM après une chimiothérapie à base d'ABVD ou d'un de ses variants [261]. L'analyse de sous-groupe des patients avec une grande masse médiastinale a démontré que la radiothérapie peut être remplacée par deux cycles supplémentaires de chimiothérapie [262]. En revanche l'analyse de l'étude LY09 publiée par Johnson et coll. Les auteurs suggèrent que la radiothérapie de consolidation améliore les taux de SSP et de SG chez tous les patients de stade avancé indépendamment de la chimiothérapie administrée et de la réponse thérapeutique [263].

Les deux études du GHSG ayant évalué le rôle de la radiothérapie de consolidation chez les patients de stade avancé traités avec du BEACOPP. L'étude HD12 qui n'a pas permis de démontrer la non-infériorité du BEACOPPesc sans consolidation par rapport à la chimiothérapie suivie d'une radiothérapie de consolidation de 30 Gy. Concernant l'absence d'échec au traitement à 5 ans ( $P = 0,08$ ) ni sur la probabilité de décès dans l'analyse globale et dans l'analyse des sous-groupes en réponse partielle et avec masse bulky. Les auteurs ont conclu que dans le cas d'une RC au BEACOPPesc, l'irradiation d'un site initialement bulky peut être omise sans effet délétère sur le contrôle tumoral [247]. Dans l'étude HD15 comparant deux variantes de chimiothérapie à intensité réduite et radiothérapie guidée par TEP chez 2182 patients atteints d'un LH de stade avancé nouvellement diagnostiqué. Les patients ayant une masse persistante après chimiothérapie  $\geq 2.5$  cm et positive à la TEP ont reçu une radiothérapie supplémentaire de 30 Gy. La valeur prédictive négative élevée de la TEP post chimiothérapie concernant la probabilité de rechute à 12 mois a montré qu'une réponse négative selon la TEP semble être une approche adéquate pour repérer les anomalies radiologiques de  $\geq 2,5$  cm sans maladie résiduelle ne nécessitant pas de radiothérapie de consolidation. Dans ce groupe, le taux de SSP à 4 ans a été similaire à celui du groupe ayant obtenu une réponse complète post chimiothérapie, et significativement supérieur à celui du groupe traité avec la radiothérapie en raison d'une réponse partielle positive selon la TEP post chimiothérapie. Engert et coll. ont conclu que la TEP effectuée après la chimiothérapie peut guider la nécessité d'une radiothérapie « de clôture » dans le cas d'une réponse partielle positive post chimiothérapie, et que l'irradiation des atteintes résiduelles négatives peut être omise sans effet délétère sur le contrôle tumoral [240].

Les principaux guides de pratique clinique et consensus d'experts indiquent que la radiothérapie n'est pas requise chez les patients de stade avancé traités par chimiothérapie.

Avec une RMC selon la TEP/TDM à la fin du traitement. Une radiothérapie de consolidation des atteintes résiduelles  $\geq 2,5$  cm décelées par TEP/TDM chez des patients en réponse partielle peut être considérée. Contrairement à l'ESMO [27], le NCCN recommandent également de considérer l'administration d'une radiothérapie de consolidation ciblant le site initial d'une atteinte bulky après réponse complète post chimiothérapie [25]. Toutefois, si le nombre et l'ampleur de l'atteinte résiduelle selon la TEP/TDM laissent présager une maladie réfractaire. Les patients sont dirigés vers un traitement de rattrapage plutôt que vers la radiothérapie de consolidation.

### 8.2.2.7. Stratégie de traitement des LH de stade avancé :

A l'heure actuelle en résulte des essais internationaux les options valides sont :

- ❖ LYZA : schéma (AHL2011) → 2 BEACOPPesc puis TEP2
  - Si TEP2 (-) : poursuivre avec 4 ABVD
  - Si TEP2 (+) : poursuite avec 4 BEACOPPesc (TEP C4 négative)
  - Si TEP4 (+) : progression, biopsie si possible et rattrapage.
- ❖ ITALY, UK, US : Schéma selon (GALLAMINI /RATHL) → 2 ABVD puis TEP2 :
  - Si TEP2 (-) : poursuivre avec 4 AVD.
  - Si TEP2 (+) : 4 BEACOPPesc
- ❖ GHSG : schéma (HD18) → 2 BEACOPPesc puis TEP2 :
  - Si TEP2 (-) : poursuite avec 2 BEACOPPesc
  - Si TEP2 (+) : poursuite avec 4 BEACOPPesc + IFRT (masse résiduelle > 2,5cm)

## 8.3. Traitement des maladies réfractaires et des rechutes

### 8.3.1. Place de la chimiothérapie conventionnelle de rattrapage

Les progrès thérapeutiques accomplis en 40 ans ont transformé le LH en une affection curable dans la majorité des cas avec des taux de survie à long terme de 70 à plus de 90% [264]. Cependant environ 20 à 30 % des patients rechutent après un traitement de première ligne et les 10% de réfractaires primaires compromettent ce pronostic [264]. Il est reconnu que l'efficacité du traitement de rattrapage dépend de l'intervalle entre la fin du traitement de première ligne et la rechute.

Ainsi chez les patients présentant une rechute tardive, l'utilisation d'une chimiothérapie conventionnelle identique à celle de la première ligne peut amener à une deuxième rémission complète.

Dans les maladies réfractaires et les rechutes précoces, la chimiothérapie conventionnelle de deuxième ligne n'a virtuellement aucune efficacité curative à long terme. Mais présente deux intérêts permettant une réduction de la masse tumorale (débulking) avant une chimiothérapie intensive et la mobilisation vers le sang des progéniteurs hématopoïétiques, en vue de leur collecte pour autogreffe. Les patients dans la première rechute constituent un groupe hétérogène, la stratégie thérapeutique dépendra des facteurs de risque validé par le LYSA [265] : « Les formes réfractaires primaires, les rechutes dans les 12 mois suivant la chimiothérapie de première intention ainsi que les stades étendus à la rechute et ou les formes extra nodales ». Plusieurs protocoles de chimiothérapie peuvent être utilisés en traitement de sauvetage, mais aucune comparaison directe de ces options n'a été faite. De ce fait aucun protocole n'est reconnu comme supérieur avec des taux de réponse objective, variant entre 62-89 % et des taux de RC variant entre 21 et 73% [266-272]. Le choix du régime de chimiothérapie de rattrapage devra prendre en considération les comorbidités et l'âge du patient. Chez les patients jeunes et sans comorbidité, les associations ICE (ifosphamide, Carboplatine et étoposide) ou IGEV (ifosphamide, gemcitabine et vinorelbine) avant autogreffe sont généralement proposées, mais sans consensus formel. Chez les patients plus âgés ou comorbides, des chimiothérapies moins intensives sont proposées DHAP, (cisplatine, cytarabine haute dose, dexaméthasone), bendamustine, C-MOPP, GVD (gemzar-caelyx-vinorelbine), GEMOX... [25,27]. (Annexe 22)

### **8.3.2. Chimiothérapie intensive suivie de transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues**

Il est aujourd'hui admis qu'il s'agit du traitement standard des maladies réfractaires primaires et des rechutes précoces. Seuls les patients présentant une rechute très tardive (plus de trois ans après la fin du traitement initial) ou une rechute très localisée sur un seul site (sans autre fixation TEP) peuvent être orientés vers une chimiothérapie conventionnelle [222]. Dans toutes les autres situations, chez les patients de moins de 65 ans sans comorbidité limitante, la chimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CTHD/ACSH) est le traitement de choix. Son efficacité est d'autant meilleure que la maladie résiduelle est peu importante après chimiothérapie de rattrapage.



Les protocoles BEAM, BEAC, BENDA-EAM et MELPHALAN-ETOPOSIDE sont des options de chimiothérapie à haute dose couramment utilisées (Annexe 23).

Rancea et coll. ont publié une méta-analyse de la Cochrane Collaboration, ayant pour objectif de comparer l'efficacité de la CTHD/ACSH à celle d'une chimiothérapie conventionnelle sans ACSH pour le traitement du LH réfractaire ou récidivant [273]. La CTHD/ACSH n'a pas été associée à un gain de SG significatif (HR = 0,67. IC 95% [0,41-1,07]. P=0,10) et de réponse objective entre les différents groupes (HR = 1,15 ; IC 95 % [0,99-1,34], p = 0,08). Toutefois, un avantage significatif a été démontré pour la SSP (HR = 0,55 ; IC 95% [0,35-0,86]. P = 0,009) et à la RC (HR=1,32 ; IC 95% [1,07-1,64]. P = 0,01).

Selon Sureda et col [274] les taux de mortalité liés aux procédures d'ACSH ont beaucoup diminué ces dernières décennies, passant de 10-15% dans les premières séries à 3% dans les séries les plus récentes. Cette différence est principalement attribuable à la mobilisation de cellules souches hématopoïétiques d'origine périphérique plutôt que de cellules de la moelle osseuse, et à l'amélioration des soins de soutien, notamment l'utilisation de G-CSF et de meilleurs antibiotiques. Le remplacement de l'irradiation pan-corporelle par la CTHD pour le conditionnement avant l'ACSH a aussi réduit la mortalité non liée à la rechute de la maladie (9 % versus 27 % ; p = 0,0001). Dans la méta-analyse publiée par Adams et coll [275] portant sur 11 études ayant inclus 745 patients atteints de LH avec une TEP pré ACSH dont le taux de positivité était compris entre (25%-65%). La SSP et la SG des patients avec TEP-pré ACSH positive était comprise entre (0 à 52%) et (17% à 77%) versus (55% et 85%) et (78% à 100%) pour les TEP pré-ACSH négative. La valeur prédictive de la TEP pré transplantation avait une sensibilité et une spécificité de 67,2% et de 70,7% respectivement.

L'HAS, le NCCN et l'ESMO [24,25,27] considèrent que la CTHD/ACSH est la meilleure option pour les patients atteints d'un LH réfractaire ou récidivant. Même si elle n'améliore pas significativement la SG. Des données récentes suggère une tendance positive la concernant.

### 8.3.3. Nouvelle thérapie

#### 8.3.3.1. Brentuximab védotin

Compte tenu des rechutes ou des progressions de la maladie après la greffe autologue de cellules souches. Il persiste un besoin thérapeutique insuffisamment couvert à ce stade de la maladie.

Pour ce groupe de patients le pronostic reste extrêmement sombre, soulignant le besoin incontestable de nouvelles thérapeutiques. Le CD30, membre de la superfamille du Tumor Necrosis Factor (TNF), son utilité comme marqueur diagnostique du LH, son profil d'expression limité, et son rôle dans l'induction de l'apoptose ont fait de lui une cible de choix pour un anticorps monoclonal. Le Brentuximab vedotin (BV) est un agent antimétabolique conjugué à un anticorps, composé d'un anticorps monoclonal anti-CD30 humain qui est lié par une liaison covalente à la monométhyl auristatine E(MMAE) un poison du fuseau. (Annexe 24) Responsable de l'apoptose des cellules tumorales exprimant l'antigène CD30 [276] (Annexe 25).

#### **8.3.3.1.1. Brentuximab vedotin après échec de l'ACSH :**

Younes et coll [277] ont publié les résultats de l'étude pivot de phase II SG035-0003 ou 102 patients atteints de LH en R/R post ACSH ont été traités par BV. Le taux de réponse était de 75% dont 34% RC, la SG et de SSP étaient estimées à 64 % (IC à 95% : 48-80%) et 52% (IC à 95% : 34-69 %) respectivement dans ce groupe [278,279]. Dans l'étude rétrospective de Zinzani et coll. [280] les auteurs ont rapporté 70,7% de réponses objectives dont 21,5 % RC avec 73,8 % et 24,2 % de SG et SSP à 20 mois respectivement. 14% des patients, ont reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à la suite du traitement avec le BV.

#### **8.3.3.1.2. Brentuximab vedotin après échec des traitements de rattrapage chez les patients non autogreffés :**

Initialement peu d'études ont évalué l'utilisation du BV pour le traitement des patients atteints d'un LH R/R après plusieurs lignes de chimiothérapie et qui ne pouvaient pas recourir à une ACSH. L'absence de réponse objective aux diverses chimiothérapies de sauvetage était la raison principale pour laquelle les patients n'avaient pas été autogreffés. Dans l'étude de Sasse et coll. avec 71% de réponse objective dont 34% de RC obtenu post BV. 28.5% des patients ont pu bénéficier d'une ACSH [281]. Les patients non candidats à l'ACSH en raison de leur âge avancé et de comorbidités ont tous obtenu et maintenu une réponse objective au BV. Dans l'étude d'Onishi et coll. [282] tous les patients ont reçu une ACSH, même si le statut de leur maladie était resté positif selon la TEP/TDM après un traitement par BV. Le statut de progression et la SG post-ACSH après un suivi médian de 15,8 mois ont été similaires entre les sous-groupes ayant obtenu un résultat de la TEP/TDM négatif ou positif post BV.

Les données disponibles soulèvent la possibilité que l'activité antitumorale du BV permettrait potentiellement à un sous-groupe de patients, dont la maladie est réfractaire à certaines chimiothérapies de sauvetage, d'obtenir une réponse suffisante pour procéder à une ACSH.

En 2018 Walewski et col. Ont publié l'étude prospective de phase IV (NCT01990534) du BV chez 60 patients LH R/R non éligibles à une ACSH. Le taux de réponse globale était de 50%, avec 12% de RC ; 47% ont bénéficié d'une ACSH. La durée médiane de la réponse était de 4.6 mois et la durée médiane de la RC était de 6.1 mois avec un taux de SG estimé à 86% à 12 mois [283]. Démontrant ainsi que le BV a une activité notable avec un profil d'innocuité compatible avec les toxicités connues. Et que le BV peut agir comme un bridge vers la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Permettant aux patients à haut risque qui obtiennent une réponse sous-optimale à la chimiothérapie +/- radiothérapie de première ligne ou de sauvetage de recevoir une ACSH potentiellement curative.

L'étude prospective de phase I et II publiée la même année par O'Connor et col [284] démontre que le BV associé à la bendamustine, est un régime de sauvetage actif. Qu'il peut potentiellement servir d'alternative efficace à la chimiothérapie à base de platine avant la ACSH pour les patients atteints de LH R/R lourdement prétraités. A la suite de ces résultats encourageants en termes d'efficacité et de tolérance, le BV a également été testé chez des patients réfractaires primaires en association à d'autres protocoles de rattrapage en vue d'obtenir une RMC qui conditionnera la SSP post ACSH.

En 2021 Kersten MJ et col [285] (BV-DHAP), Lynch R et col [286] (BV-ICE), Sureda A et col [287] (BV-ESHAP) publient des taux de RMC de l'ordre de [70-81%] et de SSP de [71-74%]. Avec une toxicité principalement hématologique et neuropathie périphérique gérable, suggérant la faisabilité et l'efficacité du BV en association aux régimes de rattrapage en pré autogreffe.

#### **8.3.3.1.3. Brentuximab védotin en maintenance post ACSH :**

L'objectif de l'essai AETHERA publié par Moskowitz et col [288] était d'évaluer l'efficacité du BV associé aux meilleurs soins de support, chez des patients autogreffés présentant un haut risque de maladie résiduelle. Après un suivi de 5 ans, la SSP était estimée à 59% avec BV vs 41% avec placebo (HR = 0,521; IC95% [0,37 à 0,71] ;  $p < 0,01$ ). Les auteurs ont également retrouvé une différence de délai jusqu'à nouveau traitement. 36% des patients du bras BV ont eu besoin d'un nouveau traitement versus 46% du bras placebo. En revanche il n'y avait pas de différence de SG [289].

Au dernier suivi, 90% des patients du bras BV ont eu une amélioration de la neuropathie périphérique. Ces résultats confirment l'effet bénéfique de la consolidation avec BV chez les patients adultes atteints de LH à haut risque de rechute ou de progression après ACSH. Et confère un bénéfice durable de la SSP tout en étant bien toléré mais sans amélioration de la survie globale.

#### **8.3.3.1.4. Brentuximab védotin en frontline dans le traitement du LH de stade avancé.**

Dans l'étude ECHELON-1, essai de phase 3 multicentrique randomisé, le BV a été introduit en 1ère ligne en association avec une chimiothérapie par AVD. 1334 patients atteints d'un LH de stade III ou IV ont été répartis en deux groupes de traitement : 664 patients traités par (BV-AVD) et 670 par (ABVD). La SSP à 2 ans était améliorée dans le groupe (BV-AVD) (HR=0.73, 95% CI [0.57-0.92] ; p=0.007). Avec 5% de moins de risque combiné de progression, de décès ou de réponse incomplète [290].

Que ce soit en 1ère ligne, en rattrapage après ACSH ou chez des patients multi-traités et ou non éligibles à la greffe. Le Brentuximab vedotin seul ou en association montre son efficacité au profit d'une bonne tolérance.

#### **8.3.3.2. Thérapies anti PD-1**

##### **8.3.3.2.1. Thérapies anti PD-1 pour le traitement du LH réfractaire ou récidivant après une ACSH et/ou un traitement avec le brentuximab védotin**

Les études sur le microenvironnement du tissu du LH révèlent un infiltrat inefficace de cellules inflammatoires et immunitaires entourant les CRS, impliquant les voies de contrôle de la mort cellulaire programmée. L'axe récepteur/ligand (PD-1/ PD-L1 ou PD-L2) constitue une voie importante d'épuisement de cellules T. (Annexe 26).

Le Nivolumab et le Pembrolizumab, des anticorps monoclonaux anti PD-1, permettent potentiellement de restaurer l'activité antitumorale des lymphocytes T infiltrants associés au LH, en bloquant l'interaction entre le récepteur PD-1 et ses ligands PD-L exprimés par les CRS (Annexe 27,28). Les données de l'étude KEYNOTE013 publiée par Armand et coll. [291] afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du Pembrolizumab chez des patients LH R/R après une ACSH et/ou un traitement avec le BV, révèle un taux de réponse objective de 65 % dont 16% de RC (IC à 90% [7 à 31]). La SSP était de 69% à 24 semaines. Après un suivi de 52 semaines 46% des patients n'avaient toujours pas progressé.

Dans l'étude publiée par Ansell et coll. sur l'utilisation du Nivolumab chez les LH R/R lourdement prétraité [292] la réponse objective a été rapportée chez 87% des patients dont 17% de RC. Le sous-groupe des patients ayant reçu une ACSH et ou BV antérieurement ont obtenu un taux de réponse objective similaire à celui de la cohorte complète. Le traitement avec le Nivolumab a permis à 22% des patients de recevoir une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et à un patient de recevoir une ACSH. Après un suivi médian de 83 semaines le délai avant la réponse a été  $\leq 16$  semaines chez 75% des patients et la durée de la réponse pour les patients qui n'ont pas reçu de greffe a été  $\geq 1$  an.

Dans l'étude de phase II publiée par Younes et coll [293] évaluant le bénéfice clinique et la sécurité de Nivolumab en monothérapie chez 80 patients atteints d'un LH après échec de l'ACSH et du BV. Le taux de réponse objective était de 66.3% (IC à 95% [54,8-76,4]). En ce qui a trait à l'innocuité, le profil de tolérance était acceptable. Environ 20% des patients ont souffert de toxicité de grade 3 dans ces études. Les auteurs ont conclu que la monothérapie par anticorps anti-PD-1 s'est avérée efficace et bien tolérée chez les patients atteints de LH R/R.

Sur la base de ces données le Nivolumab et le Pembrolizumab ont été approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour le traitement du LH R/R. Il a été démontré que les patients atteints de LH bénéficient d'un blocage continu de la voie PD-1 au-delà de la progression de la maladie. Que l'ajout ou le passage à une chimiothérapie après l'échec des anticorps anti-PD-1 peut potentiellement induire à nouveau une réponse clinique.

Des études ultérieures ont pour objectif d'évaluer de nouveaux schémas d'association à base d'anti-PD-1. En 2021 Advani et coll [294] ont évalué l'association du BV au Nivolumab comme premier traitement de sauvetage chez des patients LH en R/R. Le taux de réponse objective a été de 85 %, dont 67 % de RC. Après un suivi médian de 34,3 mois la SSP estimée à 3 ans a été de 77 % (IC : 95% [65 - 86%]) et de 91% (IC :95% [79 - 96%]) pour les patients subissant une ACSH directement après le traitement de l'étude. La SG à 3 ans a été de 93% (IC :95 % [85 - 97%]).

#### **8.3.3.2.2. Thérapies anti PD-1 dans le traitement du LH en frontline**

L'incorporation des anti PD-1 dans le traitement initial du LH est une suite logique. Les premiers résultats d'une étude évaluer l'ajout de Nivolumab à la doxorubicine, la vinblastine, dacarbazine (AVD) comme traitement initial chez les patients atteints d'un LH de stade avancé nouvellement diagnostiqué.

Les données publiées par Ramchandren et coll [295] à la fin de la thérapie combinée révèlent un taux de réponse globale de 93 % dont 74 % de RC. La SSP à 9 mois était de 94 %, mais le suivi est trop court pour tirer des conclusions définitives. Des essais cliniques supplémentaires ont été publiés évaluant l'incorporation de l'anti PD-1 dans le traitement initial des patients atteints de LH à un stade précoce ou comme traitement initial des patients âgés avec des comorbidités ; excluant l'utilisation de la chimiothérapie standard.

Allen et coll [296] ont mené un essai clinique de phase II avec une thérapie séquentielle à base de Pembrolizumab / AVD chez les patients atteints d'un LH nouvellement diagnostiqué. Le taux de RMC était de 100% après 3 cycles Pembrolizumab + 2 cycles AVD. Après un suivi prolongé (médiane 33,1 mois), la SSP et SG ont été à 100% suggérant que même de faibles niveaux d'expression des ligands PD peuvent être suffisants pour répondre au blocage de la PD-1 dans le LHc non traité auparavant.

### 8.3.3.3. Lymphome de Hodgkin et CAR-T Cell :

Les cellules CAR-T (Chimeric Antigen Receptor) sont des lymphocytes T modifiés génétiquement pour reconnaître et neutraliser les cellules tumorales. Sur la base des données démontrant le succès de la procédure dans le traitement des lymphomes à cellules B. Ramos et col [297] ont publié les résultats de l'utilisation des CAR T spécifiques du CD30. (CD30.CAR-Ts) dans le traitement LH en R/R lourdement prétraité. Le taux de réponse globale a été de 72 %, dont 59 % de RC. Avec un suivi médian de 533 jours, la SSP à 1 an et la SG ont été de 36 % (IC :95 % [21-51]) et de 94 % (IC :95 % [79-99]) respectivement.

### 8.3.4. Place de l'allogreffe de moelle :

Le rationnel biologique de cette thérapeutique est de combiner l'effet antitumoral du conditionnement à l'effet antitumoral de la réaction immunologique du greffon contre l'hôte (GVH). Les cellules immunitaires greffées allant détruire les cellules lymphomateuses résiduelles de l'hôte « Graft versus lymphoma reaction » (GVL) [298]. L'analyse de 4 grandes séries, comportant au total 373 patients atteints de LH R/R ayant fait l'objet d'une greffe de moelle allogénique après traitement myéloablatif, montre une incidence cumulée de mortalité post-greffe de 52%, une SG de 44%, une SSP de 20% avec un taux de rechute de 57% [222].

Le développement à la fin des années 90 de nouveaux protocoles de conditionnement d'intensité réduite (CIR) peuvent induire une réaction directe de GVL.

Avec moins de toxicité liée au régime de conditionnement permettant ainsi de diminuer significativement la mortalité liée à la transplantation comprise entre 15-25% ; mais avec une GVH souvent chronique et invalidante comprise entre 25-50%. Une amélioration de la SSP (<20% en 2008, 35-40% en 2013 passe à 50% en 2020), élargissant ainsi son application aux patients lourdement prétraités [299-301]. Comme pour la transplantation autologue, les résultats de l'allogreffe sont d'autant meilleurs que le patient est en bon état général et que la maladie est chimiosensible, incitant à ne pas envisager cette thérapeutique trop tard dans le projet thérapeutique [222, 301].

**Deuxième partie :****I. Scores de prédiction clinique**

L'objectif des scores prédictifs cliniques « clinical prediction rules » (CPR) est de réduire l'incertitude inhérente à la pratique médicale, en définissant comment utiliser les résultats cliniques pour faire des prédictions. La médecine fondée sur les preuves a vu le développement de nombreux CPR à des fins diagnostiques ou pronostiques, dans l'optique de les transformer en scores décisionnels [302]. Ces CPR constituent un outil d'aide à la décision médicale, agrégeant en une seule valeur numérique, plusieurs observations cliniques. Ils consistent à pondérer des informations pertinentes de quantifier la contribution de chaque élément clinique ou biologique à un diagnostic ou à un pronostic. Leur combinaison permet d'estimer globalement la probabilité de l'événement qu'on cherche à établir [303].

**1. Définition d'un score prédictif diagnostique :**

Les scores de prédiction diagnostique sont des modèles scientifiques établis à partir des données de l'anamnèse, de l'examen cliniques et des explorations paracliniques ; dont l'objectif est d'évaluer la probabilité de l'existence d'un événement d'intérêt. Souvent issu d'une analyse de régression multivariée. Ce sont des instruments qui permettent de quantifier la contribution respective des variables recueillies à l'établissement d'un diagnostic [304,305]. Ces modèles de prédictions peuvent se présenter sous la forme d'algorithmes ou d'équations algébriques de régression, dont l'expression numérique est un score à partir de la somme des variables sélectionnées et pondérées. Chaque variable retenue, lorsqu'elle est présente chez un patient donné, vaut un certain nombre de points en fonction de la force de son association au diagnostic dans le modèle statistique [302].

**2. Normes méthodologiques de dérivation d'un score prédictif diagnostique :**

Si les objectifs des règles de prédiction clinique doivent être pleinement atteints, les auteurs doivent prêter une attention particulière aux principes de base de la conception. De nombreux auteurs ont établi des standards simplifiés à l'usage des cliniciens permettant d'évaluer rapidement la rigueur méthodologique ayant régi le développement ou la dérivation d'un score de prédiction clinique. En 1985 Wasson et collaborateurs [306] ont élaboré des critères méthodologiques pour évaluer les règles de prédiction clinique afin d'aider les chercheurs à élaborer et à valider les futures règles décisionnelles.



Ces standards ont ensuite été appliqués à 33 règles de prédiction, seuls 42% d'entre elles contenaient une description adéquate de leur méthodologie des caractéristiques des patients. Ainsi que l'environnement clinique concerné. 34% des publications rapportés des résultats de validation et seulement 6% avaient effectué une analyse d'impact. Une décennie plus tard une étude similaire fut rapportée par Laupacis et al <sup>[307]</sup> concernant 30 CPR. Les résultats obtenus pour les mêmes critères furent 100%, 79%, et 3% respectivement témoin que les standards méthodologiques semblaient mieux respectés. En 2011 Maguire et al <sup>[305]</sup> ont suggéré des normes supplémentaires dans l'évaluation des règles de prédiction. Gaspoz et Perneger ont résumé les standards méthodologiques lors du développement d'un score en six points à respecter <sup>[308]</sup>. (Annexe 29)

### 3. Développement d'un score de prédiction clinique :

La construction d'un modèle de prédiction diagnostique est le plus souvent établie à partir de données rétrospectives. Même si le design privilégié est souvent celui d'une étude prospective conduites sur un échantillon de patients permettant une mesure optimale des prédicteurs et des résultats <sup>[303]</sup>. Dès lors, le décor est rapidement planté en introduisant les termes de probabilité, de sensibilité (Se), de spécificité (Sp), de seuil et d'utilité. En amont d'un score prédictif, il y a un contexte clinique et des examens complémentaires qui permettent d'établir une probabilité d'existence d'un évènement d'intérêt <sup>[309]</sup>, avant de réaliser le test diagnostique étudié. Un seuil positif d'un score va augmenter la probabilité d'existence de l'évènement, alors qu'un seuil négatif va la diminuer. En effet pour chaque action thérapeutique ou diagnostique invasive ; le clinicien a un seuil de probabilité en dessous duquel il s'abstient. Ainsi on ne réalise pas de biopsie mammaire pour des images banales de mammographie en l'absence d'anomalie à la palpation. Ce seuil dépend du bénéfice global que l'on attend de l'intervention. Chaque geste thérapeutique ou diagnostique invasif a un bénéfice global, résultat de l'équilibre entre l'amélioration potentielle de l'état de santé et les effets secondaires possibles. L'introduction d'un anticoagulant en cas de suspicion d'embolie pulmonaire (EP) est une décision mitigée entre le risque hémorragique encouru et le bénéfice thérapeutique apporté au patient. Le seuil de traitement est bas dans l'EP dès qu'il y a une probabilité de 10 à 20% d'EP. La décision thérapeutique d'anticoaguler le patient est prise en attendant la réalisation des autres examens complémentaires. Ce seuil bas est dû d'une part à la gravité des complications évitées par le traitement et d'autre part à la relative sécurité d'un traitement anticoagulant bien conduit.

Inversement lorsque le geste est lourd de conséquences telle une gastrectomie ou une amputation on exige un niveau élevé de probabilité d'existence de la maladie avant d'intervenir. Si l'incertitude demeure on préfère en effet différer le geste et reprendre les examens complémentaires.

Il est de coutume de dire qu'un score prédictif diagnostique n'a d'intérêt que s'il a une chance de faire passer la probabilité de l'évènement d'intérêt de l'autre côté du seuil, entraînant un changement de décision [309].

### 3.1. Choix de la population de l'étude :

Le choix de la population permettant l'élaboration du score est particulièrement important. Il peut s'agir d'un échantillon représentatif de l'ensemble des services d'une région ou d'un pays. Il peut aussi concerner la totalité ou un échantillon de la population d'un service répondant à des critères de qualité d'inclusion. Le recrutement repose sur une participation des services basée très souvent sur le volontariat. Toutefois quelle que soit l'origine de la population, celle-ci influencera par ses caractéristiques l'utilisation ultérieure du score et ce indépendamment du type d'étude engagée [310].

### 3.2. Gold standard

Afin de mesurer la précision diagnostique d'un score prédictif, il convient au préalable d'établir un test de référence fiable ou un gold standard. Cette mesure de référence peut s'appuyer sur le suivi du patient, sur un diagnostic histologique ou encore sur l'avis d'un panel d'experts. Ce test de référence diagnostique est celui qui permet de mieux distinguer les sujets malades de ceux qui ne le sont pas. La fiabilité du score prédictif à l'étude est comparée au gold standard qui sert également de référence pour établir sa validité [309].

### 3.3. Choix des variables prédictives :

La sélection des variables prédictives lors du développement d'un score, repose non seulement sur la connaissance de leur pertinence clinique après revue approfondie des données de la littérature ; mais aussi sur le type du modèle prédictif à visé pronostique ou diagnostique. Dans le second cas de figure, nous nous intéressons plus particulièrement à évaluer le risque associé à un facteur afin d'estimer au mieux la relation entre une exposition et un évènement d'intérêt et éliminer les phénomènes de confusion.

Les variables prédictives doivent pouvoir correspondre aux objectifs du score, elles doivent être clairement identifiées, standardisées et reproductible. Les études ne devraient inclure que des prédicteurs qui seront disponibles au moment où le modèle est destiné à être utilisé avec le moins possible de données manquantes ce qui tend à diminuer la performance d'un score [311].

### 3.4. Codage des variables

Les variables ne sont pas toujours utilisées dans l'analyse sous la forme où elles ont été relevées dans l'enquête. Une variable quantitative peut être utilisée telle qu'elle ou scindée en classes. De même, une variable qualitative à plus de deux catégories peut être transformée soit par regroupement de catégories, soit par scission en plusieurs variables.

### 3.5. Construction du score :

Les procédures archaïques qui s'employaient à établir un lien de causalité entre un facteur d'exposition et une maladie ; sur l'unique base de la description de cas cliniques isolés ont été progressivement remplacées par un arsenal de méthodologies statistiques. De type descriptif ou analytique, cette approche permet de vérifier l'existence d'une association entre un facteur de risque et un événement d'intérêt. Ceci s'opère le plus souvent en vérifiant la nullité de l'hypothèse de l'association « facteur de risque vs événement d'intérêt » sur la base de la valeur de la p-value « p ». Dans le cas où l'hypothèse nulle est écartée s'en suit alors l'étape de la quantification de cette association et de son intervalle de confiance [312]. Selon le type de l'étude la force de cette association est mesurée soit par le risque relatif, l'odds ratio (rapport des cotes d'exposition) ou par le hazard ratio.

#### 3.5.1. Modélisation des variables prédictives :

Le choix du modèle de régression utilisé est fonction du type du résultat que l'on souhaite documenter. Si ce dernier s'exprime par une valeur continue, il sera utilisé un modèle de régression classique. Si en revanche le résultat attendu est de forme binaire, un modèle de régression logistique sera alors privilégié [312]. La régression logistique est l'un des modèles d'analyse multivariée les plus couramment utilisés en épidémiologie. C'est une technique de modélisation qui, dans sa version la plus répandue permet de mesurer l'association entre la survenue d'un événement (variable de type catégorielle binaire ou dichotomique) et les facteurs susceptibles de l'influencer (variables prédictives ou explicatives) [313].

Lors de la construction d'un score prédictif, la sélection des variables à conserver dans le modèle final ainsi que leur transformation sont le résultat d'un processus d'élaboration d'un modèle statistique multivarié avec régression logistique [312,314]. La pratique la plus courante pour inclure une variable quantitative dans un modèle de régression est de la transformer en variable qualitative par découpage en classes. Ainsi elle sera analysée comme une variable nominale.

La fréquence de la catégorisation dans les publications scientifiques en épidémiologie a été quantifiée par Turner et al [315]. Après une revue des articles d'épidémiologie observationnelle de 5 grands journaux d'épidémiologie et de 5 grands journaux de médecine générale. Sur les 58 articles pertinents, 86% transformaient la variable quantitative en classes, dont moins de la moitié l'auraient étudié quantitativement. Différentes méthodes de modélisation d'une variable quantitative sont proposées. Le modèle linéaire qui garde une place privilégiée en raison de sa simplicité et de sa facilité de présentation et d'interprétation et les méthodes d'ajustement local "non paramétrique" qui consiste à "fractionner" la courbe en intervalles et de modéliser la relation entre la variable prédictive et l'évènement d'intérêt [314].

### 3.5.2. Choix du modèle final :

Les variables avec une différence statistiquement significative selon l'existence de l'évènement d'intérêt testées en analyse univariée, sont ensuite introduites dans une analyse multivariée avec régression logistique afin d'écartier les variables de confusion. Plusieurs stratégies sont possibles pour parvenir à un modèle prédictif final. D'ordre pratique il n'existe pas de règle unanime dictant la méthode à adopter. Les stratégies les plus employées sont dites pas à pas, ainsi le choix du modèle final se fait de manière progressive. La procédure en pas à pas ascendante consiste à inclure progressivement les variables explicatives en écartant celles qui n'apportent pas suffisamment d'information au modèle. Alors que la procédure pas à pas descendante plus couramment utilisée, consiste à inclure toutes les variables statistiquement significatives en analyse univariée et retirer progressivement celles qui n'apportent pas suffisamment d'information au modèle [313]. Ainsi le modèle prédictif final devra porter un maximum d'information en vue d'une meilleure précision avec un nombre limité de variable afin de faciliter l'interprétation des résultats [316].

### 3.5.3. Calcul du score :

Le test de Hosmer et Lemshow est fréquemment utilisé dans les modèles de prédiction des risques. Ce test évalue la présence de différences significatives entre les évènements observés et les évènements prédits pour chaque sujet (nous recherchons évidemment à ce qu'il ne soit pas significatif). Les scores sont calculés par la méthode de Hosmer et Lemshow en utilisant le coefficient de régression  $\beta$  qui correspond au logarithme népérien de l'OR de chaque variable retenue dans le modèle prédictif final. Permettant de cumuler un total des points <sup>[316]</sup>. Le nombre de points de chaque item dans le score est une pondération proportionnelle à l'importance du facteur dans la prédiction du risque <sup>[303]</sup>.

### 3.5.4. Indices de performance d'un score diagnostic

L'étude des performances diagnostiques d'un score de prédiction diagnostique, s'appuie sur les indicateurs classiques de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN). Leur méthode d'estimation est comparable à celle de l'incidence ou la prévalence. L'estimation étant réalisée sur un échantillon on estime alors un intervalle de confiance <sup>[309]</sup>. Ces indicateurs peuvent être calculés simplement à l'aide du tableau de contingence à quatre cases. Les sujets se répartissent en vrais/faux positifs et vrais/faux négatifs selon le résultat du score (positif/négatif), et selon l'état de santé du patient (malade/non malade). On pourra alors définir dans quelle mesure le score est-il susceptible de détecter la présence d'une caractéristique chez quelqu'un qui a cette caractéristique (la sensibilité) et dans quelle mesure est-il susceptible de détecter l'absence d'une caractéristique chez quelqu'un qui n'a pas cette caractéristique (la spécificité). Pareillement dans quelle mesure une personne dont le score est positif est-elle susceptible d'avoir réellement la caractéristique en question (VPP), et dans quelle mesure une personne dont le score est négatif est-elle susceptible de ne pas l'avoir (VPN).

### 3.5.5. Choix du seuil de la positivité d'un score

Trouver le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité d'un score, c'est définir une valeur discriminante du seuil de positivité du score. En situation de grande sensibilité on prend le risque des faux positifs alors qu'en situation de grande spécificité on prend le risque des faux négatifs <sup>[309]</sup>.

## 4. Validation du score

Pour éviter que le modèle prédictif ne soit exclusivement influencé par l'échantillon des patients qui a servi à son élaboration. Les investigateurs disposent de plusieurs méthodes de validation. En 2000, l'Evidence-Based Le groupe de travail sur la médecine a publié une hiérarchie des règles de validation des études de prédiction clinique soulignant la nécessité d'une validation rigoureuse des scores avant sa mise en œuvre dans la pratique [317].

### 4.1. Validation interne :

La validation interne d'un score consiste à déterminer les qualités du score lorsqu'il est appliqué à l'échantillon de patients qui ont participé à l'étape de sa dérivation [308,318,319].

#### 4.1.1. Techniques de validation interne

Les techniques de validation interne dans la modélisation multivariée incluent : la validation apparente qui consiste à évaluer la performance prédictive d'un modèle sur les mêmes données qui ont généré les résultats. Les probabilités de survenu d'un événement pour chaque point du score sont estimées en s'appuyant sur le calcul des VPP [319]. La validation de l'échantillon scindé quant à elle consiste à séparer la cohorte initiale en deux groupes les 2/3 de l'effectif serviront à la dérivation du score, et le 1/3 restant pour sa validation. Néanmoins cette méthode expose au risque de gaspillage des données. Elle tend à être remplacée par la méthode de validation croisée qui représente une extension des échantillons scindés répétée plusieurs fois jusqu'à 50 fois. Ou encore par le rééchantillonnage ou le Bootstrap basé sur la sélection aléatoire des patients répétées (100 à 200 fois) générant de nouveaux échantillons dans la même banque de données de taille identique permettant d'apprécier la stabilité du modèle en mesurant les écarts éventuels entre les différents échantillons [302,319].

#### 4.1.2. Calibration

La calibration permet de chiffrer dans quelle mesure le risque prédit par le score correspond au risque réel. On estime que le risque est proche de la réalité en comparant le nombre d'événements prédit et le nombre réellement observé. Si ce rapport est de 1, la calibration est bonne. Le risque serait surestimé si la calibration est  $>1$  et sous-évalué si elle est  $<1$ . La calibration peut se faire par le test d'Hosmer Lemshow qui suit une distribution du test de chi-deux, une valeur du  $p > 0,05$  indiquera que le modèle prédit est bien calibré [311,316,319].

### 4.1.3. Discrimination

Il est évident que le clinicien souhaite disposer d'un score diagnostique à la fois hautement sensible et hautement spécifique. Cela n'est pas toujours possible dans la pratique, un compromis doit être trouvé entre sensibilité et spécificité. La discrimination d'un score est sa capacité à séparer les sujets qui présentent ou non l'événement d'intérêt.

L'expression graphique de la discrimination d'un score se fait par la courbe ROC (Receiver operating characteristic). Elle met en relation pour toutes les valeurs seuil possibles d'un score, la proportion de résultats positifs chez les malades (VP) [sensibilité en ordonnée] avec la proportion de résultats positifs chez les non malades (FP) [complément de la spécificité (1- spécificité en abscisse)]. Plus le score est sensible et spécifique pour différentes valeurs seuils, plus la courbe ROC qui relie ces points est verticale à partir de l'origine.

Une courbe ROC à 45° correspond à un score qui ne discriminerait pas mieux que le hasard les sujets avec et sans événement <sup>[309,319,320]</sup>. (Annexe 30)

L'expression statistique de la discrimination est la statistique C. Elle représente la probabilité que lorsqu'une paire d'individus avec et sans maladie est tirée au hasard, les individus réellement malades présentent une probabilité de maladie plus élevée que les individus non malades. La statistique C correspond globalement à l'aire sous la courbe ROC (area under the curve ROC) « AUC » <sup>[318]</sup>.

La discrimination du score est aussi applicable pour la validation interne que la validation externe.

## 4.2. Validation externe

C'est la détermination des qualités du score lorsqu'il est appliqué à un autre échantillon que celui ayant permis son élaboration. Un score non généralisable étant inutile. La validité externe repose sur la reproductibilité et la transposabilité du score.

### 4.2.1. Reproductibilité :

La reproductibilité d'un score est son aptitude à fournir les résultats identiques dans des conditions de recueil identique. Elle s'apprécie en testant le score sur un échantillon issu de la même population qui a servi à tester le modèle.

Les méthodes d'évaluations diffèrent selon le type de la variable par le coefficient kappa pour la variable qualitative et par le coefficient de corrélation intra-classe dans le cas d'une variable quantitative<sup>[321]</sup>.

#### 4.2.2. Transportabilité :

La transportabilité d'un score est évaluée lorsque le score est testé sur une population externe qui diffère de celle qui a servi à sa dérivation.

Elle peut être temporelle, définie comme une validation sur différentes périodes géographique à partir de patients recrutés dans d'autres endroits ; ou méthodologique en évaluant la capacité du score à maintenir la précision lorsqu'il est testé en utilisant des méthodes alternatives<sup>[322]</sup>.

Si ces critères sont retrouvés et satisfaisants, la validation externe du score est démontrée et le score est généralisable.

#### 4.3. Niveau d'évidence des scores cliniques :

Quatre niveaux de robustesse ont été définis pour les scores de prédiction clinique, permettant aux cliniciens d'évaluer en fonction des conditions de sa validation si un score est généralisable<sup>[308,319]</sup>. (Annexe31)

## II. Modèles de prédiction de l'atteinte médullaire dans le LH

Peu d'études se sont intéressées à identifier les facteurs prédictifs d'une éventuelle atteinte médullaire dans le LH.

### 1. Modèle de Munker :

En 1995 Munker et al<sup>[16]</sup> à partir d'une série exhaustive de 2307 patients de 132 centres participants dans deux générations d'essai successives du GHSG (HD1-3, [1983 à 1988] ; HD4-6, [1988 à 1992]). Cent trente-cinq cas d'infiltration médullaire (IM) ont été observés avec une incidence de 4,8%. La présence d'IM était significativement associée aux : symptômes B, aux ganglions lymphatiques de part et d'autre du diaphragme, au sous-type histologique à cellularité mixte, à la leucocytopénie, à l'anémie, à la thrombocytopénie, à un taux de lactate déshydrogénase supérieur à 400 U/L ainsi qu'à des taux de vitesse de sédimentation érythrocytaire supérieure à 40 mm/h.



Alors qu'elle était non significative pour l'atteinte médiastinale bulky. La modélisation par regression logistique multiple avait retenu comme facteurs prédictifs indépendants de IM par ordre de sélection les symptômes systémiques, la thrombopénie, grosse tumeur médiastinale (corrélée négativement), le taux des LDH, les stades étendus avant la PBO et l'anémie. Bien que la qualité de l'ajustement de ce modèle fût satisfaisante, la discrimination des cas avec IM des cas non infiltrés l'était moins. Les auteurs concluent que ce modèle ne peut pas être utilisé pour définir un groupe de patients avec pratiquement aucun risque d'infiltration médullaire et ne caractérise pas les groupes à haut risque. Aucune règle de prédiction n'a été émise [16].

## 2. Modèle de Levis :

Une décennie plus tard, Levis et al [323] proposent un modèle à cinq variables permettant de prédire la probabilité d'avoir une atteinte médullaire à partir d'une cohorte rétrospective de 1161 patients atteints de LH, suivis dans les institutions participantes au (Piemonte Hodgkin's Disease Registry) entre 1982 à 2000. Six cent seize patients (53 %) avaient bénéficié d'une PBO bilatérale, et les 545 patients restants (47 %) une PBO unilatérale. Quarante-vingt-deux patients présentaient une IM avec une incidence de 8%. Les 5 facteurs prédictifs indépendants retenus en analyse multivariée étaient les symptômes B, l'atteinte sous-diaphragmatique, l'atteinte histologique à cellularité mixte et/ou à déplétion lymphocytaire, l'atteinte de plus de 3 aires ganglionnaires lymphatiques et l'atteinte hépatique. Ces variables ont été équipondérées avec un point attribué à chaque variable positive. Les auteurs concluent que les patients ne présentant aucun de ces 5 facteurs avaient une probabilité faible d'avoir une atteinte médullaire (Annexe 32,33).

## 3. Modèle de Vassilakopoulos :

En 2005 Vassilakopoulos et al [21] proposent une règle de prédiction d'IM dans le LH à partir de 826 patients, et validée chez 654 patients supplémentaires. Les variables retenues en analyse multivariée par ordre décroissant selon leur coefficients  $\beta$  simplifié respectifs [ $x_1$  : (symptômes B),  $x_2$  : (les stades III/IV avant la PBO) ;  $x_3$  : (l'anémie) ;  $x_4$  : (la leucopénie) ;  $x_5$  : (l'âge  $\geq 35$  ans), et  $x_6$  : (l'atteinte sous diaphragmatique)]. Un score Z simplifié ( $Z_s$ ) prédictif de l'IM était attribué à chaque patient selon l'équation [ $Z_s = 8x_1 + 6x_2 + 5x_3 + 5x_4 + 3x_5 + 3x_6 - 8$ ]. (Annexe 34). Les auteurs concluent que les patients avec un  $Z_s < 0$  étaient à faible risque d'infiltration médullaire (Annexe 35). Étant conscients que le calcul du  $Z_s$  est peu commode en pratique clinique, Vassilakopoulos et coll ont exprimé leur modèle sous forme de tableau prédictif qui permet de déterminer à quelle catégorie de risque appartient un patient (Tableau 35).

## **Chapitre III : Objectifs**

**Objectif principal :**

- Elaborer un score prédictif de l'infiltration médullaire chez les patients atteints de lymphome hodgkinien.

**Objectifs secondaires :**

- Analyser la fréquence de l'infiltration médullaire chez les patients atteints de LH.
- Identifier les facteurs prédictifs d'une infiltration médullaire dans le LH.
- Identifier le sous-groupe de patients à faible risque d'infiltration médullaire chez qui la biopsie ostéomédullaire pourra être évitée.
- Analyse de la survie des patients atteints de LH et évaluer l'impact pronostic de l'atteinte médullaire et des autres facteurs sur la survie.

## **Chapitre IV : Patients et méthodes**

Le présent travail est réalisé dans le cadre d'un projet de Thèse en vue d'obtention du titre de docteur en sciences médicales en hématologie.

### **1. Type d'étude :**

Pour répondre à nos objectifs, nous avons réalisé une étude multi-centrique, de type diagnostique.

### **2. Population étudiée :**

La population est constituée par une cohorte de patients atteints de lymphome de Hodgkin, initialement diagnostiqués et pris en charge au niveau des services d'hématologie de différentes structures hospitalières de l'ouest pour la cohorte de dérivation. Au niveau du CHU Sétif à l'est et du CAC de Blida au niveau du centre du pays pour la cohorte de validation.

### **3. Critères d'inclusion :**

- Patients des deux sexes âgés de 15ans et plus.
- Patients atteints d'un LH dont le diagnostic était posé par l'analyse histologique de la pièce anatomopathologique.

### **4. Critères de non inclusion :**

- Les patients atteints de LH en rechutes ou réfractaires.
- Les patients LH associé à une tuberculose au diagnostic.

### **5. Critères de diagnostic :**

#### **5.1. Diagnostic histologique :**

Le lymphome de Hodgkin est une maladie préférentiellement ganglionnaire, avec éventuelle dissémination aux autres organes hématopoïétiques. Les disséminations extraganglionnaires, autres que par contiguïté, restent rares contrairement aux LNH. Les ganglions atteints sont préférentiellement de siège sus diaphragmatique ganglions cervicaux, sus claviculaires et axillaires faisant du syndrome tumoral ganglionnaire périphérique le mode de révélation le plus courant dans la très grande majorité des cas.

Plus rarement une localisation tumorale médiastinale est mise en évidence sur un cliché thoracique motivé par une gêne rétrosternale, des signes d'irritation trachéo-bronchique.

Voir à l'occasion de signes de compression (toux, dyspnée, douleurs) prélevée par médiastinoscopie ou thoracotomie ou par biopsie dirigée transpariétale scanno-guidée.

Exceptionnellement la découverte peut se faire par la mise en évidence de masse ganglionnaire rétropéritonéale, le plus souvent de siège lomboaortique et iliaque, parfois au niveau des pédicules hépatique, splénique et de la région caelique et mésentérique. L'abord chirurgical à visée diagnostique sera une laparotomie exploratrice ou une rétropéritonéoscopie. Une biopsie dirigée transpariétale sous contrôle tomодensitométrique peut également être envisagée.

La cytoponction ganglionnaire a une valeur importante d'orientation quand elle identifie la cellule de Reed-Sternberg. Mais le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence lors de l'analyse histologique d'une biopsie ganglionnaire ou tissulaire, d'une infiltration lymphocytaire pléomorphe de cellules tumorales géantes, multi nucléées les cellules de Reed-Sternberg, dans un environnement cellulaire réactionnel dominé par un vaste infiltrat cellulaire mixte. Potentiellement inflammatoire, d'architecture caractéristique associé à un degré variable de fibrose. Cette étude anatomopathologique, sera couplée à une étude de l'immunophénotypage des cellules tumorales. Les cellules sont typiquement CD30+ et CD15+ souvent PAX 5 +, le CD20 est le plus souvent négatif. La classification OMS a été utilisée par les anatomopathologistes afin de déterminer le type histologique du LH.

❖ Une fois le diagnostic de LH était établi, les patients étaient admis en HDJ :

## 5.2. L'interrogatoire :

Un interrogatoire minutieux permettant de recueillir les données démographiques, de mentionner l'existence antécédents de comorbidités, de préciser la date et le mode d'apparition. Une anamnèse rigoureuse visant à mettre en évidence la présence de symptômes associés au LH tels que la fièvre dépassant 38°C pendant au moins quinze jours sans contexte infectieux. Les sueurs nocturnes et la perte de poids supérieur à 10% du poids du corps dans les 6 derniers mois ainsi qu'un prurit, témoin de l'évolutivité de la maladie.

## 5.3. L'examen clinique :

Un examen clinique complet permettant de préciser les territoires ganglionnaires atteints, la taille des ADP, du foie et de la rate. Reporté sur un schéma corporel daté sur lequel le siège de chaque adénopathie était noté et le nombre total de sites ganglionnaires était déterminé.

Ainsi que l'atteinte hépato-splénique. Un examen ORL était systématiquement réalisé à la recherche d'une infiltration de l'anneau de Waldeyer, du cavum et des amygdales.

#### **5.4. Le bilan radiologique :**

Était réalisé systématiquement chez tous les patients dans le cadre du bilan d'extension comportant :

Une radiographie thoracique à la recherche d'une masse ganglionnaire médiastinale dont l'importance a été évaluée par le calcul de l'index médiastino-thoracique (IMT). Un scanner thoracique qui permet une excellente étude des ganglions médiastinaux et des plages parenchymateuses ; l'existence ou non d'un épanchement pleural ou péricardique. Complété par une TDM abdomino-pelvienne afin d'évaluer l'extension sous diaphragmatique, l'exploration de l'abdomen et du pelvis à la recherche d'atteintes ganglionnaires. Préciser la taille du foie, de la rate et évaluer l'homogénéité de leur parenchyme. Par ailleurs la TEP/TDM est un examen radiologique dont les performances diagnostiques surpassent celles de la TDM. En permettant une modification du stade de la maladie dans 15 à 20% des cas. Une caractérisation des masses résiduelles afin de distinguer entre les masses fibrosées et les masses métaboliquement actives. Mais le cout exorbitant et la rareté des centres qui le pratiquent sur le territoire national, engendrant des retards importants de prise de rendez-vous, ont été un frein majeur pour sa faisabilité systématique. Décliné souvent par les patients au bilan initial, il n'a été que rarement réalisé au diagnostic. La plupart des médecins privilégient la TEP/TDM intérimaire qui impacte les décisions thérapeutiques.

#### **5.5. La ponction biopsie ostéo-médullaire :**

Reste un examen de référence en ce qui concerne l'extension à la moelle osseuse. Elle était réalisée de façon systématique par la plupart des centres chez les patients au diagnostic, à la recherche d'une extension médullaire de la maladie. Lorsque la moelle osseuse est infiltrée, les cellules de Reed-Sternberg sont que rarement observées. La détection histologique d'une fibrose médullaire diffuse, associée à un granulome hodgkinien avec des variantes de CRS polyploïdes ou grandes cellules mononucléaires anormales présentant d'énormes nucléoles, sont des preuves suffisantes pour la détermination de l'atteinte médullaire.

## 5.6. Bilan biologique :

Des examens biologiques étaient demandés à la recherche de complications. Un hémogramme à la recherche de cytopénie en rapport avec une infiltration médullaire du lymphome ou complication immunologique. Le taux de lactate déshydrogénase (LDH). Un bilan inflammatoire avec une vitesse de sédimentation (VS). Une électrophorèse de protéines sériques et un bilan préthérapeutique comprenant un bilan rénal (urée, créatinine), un bilan hépatique « Aspartame aminotransférase (ASAT), Alanine (ALAT), Phosphatase alcaline (PAL), Gamma glutamyl trans peptidase (GGT), Bilirubine totale (BT) et directe (BD) ». Une glycémie, un bilan d'hémostase, des sérologies virales [Virus de l'immunodéficience humaine (HIV), virus de l'hépatite C (HCV), l'anticorps dirigé contre l'antigène de surface de virus de l'hépatite B (Ag HbS)]. Un ionogramme sanguin ainsi qu'une évaluation cardiaque, une TSH si une irradiation cervicale est prévue et un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer.

## 6. Les scores pronostiques :

Les scores pronostiques utilisés par la plus parts des centres d'hématologie étaient l'EORTC pour les stades localisés et le score SPI pour les stades étendus.

## 7. Stratégie thérapeutique :

Sur le plan thérapeutique le choix du traitement était conditionné par le stade Ann Arbor, le score pronostique et la faisabilité de la TEP/TDM.

### 7.1. Avant l'ère de la TEP/TDM :

La stratégie thérapeutique de première ligne consistait à traiter tous les patients par le protocole ABVD protocole de 28jours réalisée habituellement en ambulatoire, chaque cure comporte 2 perfusions identiques à J1 et J15 (Annexe 12).

- Stades localisés favorables : 3 ABVD+ radiothérapie involved field (IFRT) délivrée à 30 Gry sur les territoires impliqués.
- Stades localisés défavorables : 4ABVD+ radiothérapie IFRT délivrée à 30Gry
- Stades étendus favorables : 6à8 cycles ABVD
- Stades étendus défavorables : 8cycles ABVD



La place de la radiothérapie dans les stades étendus reste très limitée réservée aux masses initialement bulky et les masses résiduelles post chimiothérapie.

**NB** : une minorité des patients de stades étendus avaient bénéficiés du protocole CHOP dans le cadre d'une étude randomisée.

## 7.2. Si évaluation par TEP/TDM :

❖ Pour les stades localisés :

➤ Stades localisés favorables : 2 ABVD puis TEP

- Si RCM (Lugano) : 1 ABVD puis radiothérapie (INRT) 30 Gy ou 36Gy si ganglions résiduels > 2 cm.
- Si non RCM(Lugano) : 2 BEACOPP esc puis INRT 30 Gy ou 36Gy si ganglions résiduels > 2 cm.

➤ Stades localisés défavorables : 2 ABVD puis TEP

- Si RCM (Lugano) : 2 ABVD puis radiothérapie (INRT) 30 à 36 Gy si ganglions résiduels > 2cm.
- Si non RCM (Lugano) : 2 BEACOPP esc puis radiothérapie INRT 30 Gy ou 36Gy si ganglions résiduels > 2 cm.

➤ Stades étendus : Deux attitudes thérapeutiques ont été adoptées :

❖ Soit le schéma type AHL2011 : 2 BEACOPP esc puis TEP (TEP2) :

- Si TEP 2 négative (RCM /Lugano) : 4 ABVD.
- Si TEP 2 positive (non RCM /Lugano) : 2 BEACOPP esc.  
→Une TEP (TEP4) est réalisée après les 4 cures.
- Si TEP4 négative (RCM /Lugano) : 2 BEACOPP esc additionnels.
- Si TEP4 positive (échec thérapeutique) : traitement de rattrapage.
- Si progression métabolique : biopsie si possible et rattrapage.

❖ Soit le schéma selon GALLAMINI /RATHL : 2 ABVD puis TEP

- Si RCM selon (Lugano), poursuite avec AVD 4 cycles
- Si non RCM selon (Lugano) : 4 BEACOPP esc.

**NB** : En cas d'insuffisance cardiaque avec baisse de la fraction d'éjection la doxorubicine a été remplacée par de l'étoposide.

- En cas de neuropathie périphérique secondaire à l'alcaloïde de la pervenche. La dose de la vinblastine a été réduite de moitié en cas de toxicité de grade 1 selon NCI et arrêtée en cas de toxicité de grade 2.

### 7.3. L'évaluation de la réponse thérapeutique :

Une évaluation à mi-parcours et en fin de traitement était réalisée permettant de distinguer différentes réponses thérapeutiques selon les critères de Cheson <sup>[165]</sup> :

- ❖ Réponse complète : correspond à la disparition totale des atteintes cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques retrouvées lors du bilan initial de la maladie.
- ❖ Réponse partielle : est définie par la diminution de plus de 50% des toutes les lésions mesurables par les examens cliniques et ou radiologiques, sans le développement de nouvelles lésions.
- ❖ Maladie stable : Non en RC /RP mais non en progression
- ❖ Maladie progressive : correspond à l'apparition de nouvelles lésions ou augmentation  $\geq$  50% d'un site atteint précédemment.
- ❖ Maladie en rechute : correspond à une progression du LH après un délai minimum de trois mois d'une rémission complète.

**NB :** si évaluation par TEP/TDM : l'évaluation de la réponse métabolique repose sur l'échelle de Deauville selon la classification de Lugano. (Annexe7)

- Réponse métabolique complète : Score de Deauville à 1,2 ou 3.
- Réponse métabolique partielle : Score de Deauville 4 mais diminution de l'intensité de la captation par rapport au bilan initial.
- Pas de réponse métabolique ou progression : Score de Deauville 5 et pas de changement significatif de la captation ou nouvelle lésion avide en FDG.

### 7.4. Place de l'autogreffe :

Les patients réfractaires ou en rechutes avaient bénéficié de protocoles de rattrapages (DHAP, ICE, ESHAP, GEMOX, ...) (annexe 14). Suivis d'une intensification thérapeutique pour les patients éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétique.

### 8. Elaboration du score prédictif :

Les scores de prédiction clinique, constituent un outil d'aide à la décision médicale, dont l'objectif est d'évaluer la probabilité de l'existence d'un événement d'intérêt.

Ils agrègent en une seule valeur numérique, plusieurs observations cliniques. Le principe des scores de prédiction clinique est de quantifier la contribution individuelle à un diagnostic ou à un pronostic qu'on cherche à établir, les différentes données de l'anamnèse, de l'examen clinique et des examens complémentaires. Leur combinaison permet d'estimer globalement la probabilité de survenue de l'événement d'intérêt [303,308].

Pour que l'utilisation des scores cliniques entraîne des bénéfices réels pour les patients, il faut que leur développement, leur validation et la mesure de leur impact clinique répondent à des exigences scientifiques. Une fois ces conditions réunies, ces scores peuvent être appliqués isolément ou dans le cadre de recommandations pour la pratique clinique, où un score prédictif peut orienter une décision médicale [308,319].

## 9. Taille de l'échantillon :

Pour une précision de 3% et une sensibilité de 98% notre taille minimum d'échantillon a été de 350 patients.

## 10. Déroulement de l'étude :

- Le déroulement de l'étude s'est fait en trois étapes.

### 10.1. Demande de collaboration scientifique

Avant de procéder au recueil des données nous avons adressées des demandes de collaboration scientifique basées sur le volontariat, aux chefs de services d'hématologie des structures hospitalières de l'ouest, de l'est et du centre du pays ayant participé à l'étude.

### 10.2. Modalités de recueil des données

Le recueil des données s'est fait en deux temps :

- Pour la cohorte de dérivation : rétrospectif, après récupération des données des différents centres d'hématologie de l'ouest algérien ayant participé à l'étude. Reportées sur une base de données établie sur une dizaine d'années (2008-2020). Sur laquelle l'échelle a été élaborée.

- Pour la cohorte de validation : selon deux modalités
  - Une rétrospective → à partir des patients LH recrutés au niveau des services du centre et de l'est Algérien sus cités.
  - Une prospective → à partir d'un groupe indépendant de cas incidents de LH, recrutés durant les deux années 2021 et 2022 au niveau des centres d'hématologie de l'ouest ayant servi initialement à la dérivation du score.
- **Fiche d'enquête** :

Une fiche d'enquête standardisée était élaborée sous forme d'un tableau Excel, sur lequel les données de chaque patient étaient reportées. Comportant les items suivants : des données démographiques, cliniques, biologiques, radiologiques, ainsi que les modalités thérapeutiques, la réponse au traitement et le statut actuel des patients. La fiche est répartie comme suite. (Annexe 36)
- ❖ **Un premier volet** : concerne l'identification du malade ; il comprend :
  - Les renseignements démographiques : nom, prénom, âge, sexe, résidence.
  - Un historique détaillé à l'interrogatoire (antécédents, comorbidités, l'existence de cas familiaux).
  - Date du diagnostic et circonstances de découverte.
- ❖ **Le second volet** : données cliniques et para cliniques :
  - Cliniques : un examen physique complet comprend :

(Un examen des aires ganglionnaires avec schéma corporel et la recherche de signes généraux associés (fièvre, sueurs profuses nocturnes, amaigrissement supérieur à 10% du poids du corps dans les 6 derniers mois), recherche de splénomégalie avec mesure du débord sternal (DS) / et d'une hépatomégalie.
  - Examens para cliniques : comprend
    - L'imagerie avec une radiographie thoracique, une tomодensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne éventuellement un TEP scanner.
    - Histologiques : biopsie unilatérale de moelle osseuse.
    - Un bilan préthérapeutique : comportant une évaluation biologique (hémogramme, VS, albuminémie) un bilan rénal, hépatique ainsi que les sérologies VIH, VHB, VHC et une évaluation cardiaque.

- ❖ **Un troisième volet** : concernant les modalités thérapeutiques, les réponses et le suivi :
  - Date de début du traitement.
  - Date d'évaluation et la réponse au traitement de première ligne RC, RP, échec.
  - Rechute, date de la rechute et le traitement de deuxième ligne.
  - Le statut actuel vivant en RC, RP maladie stable, réfractaire ou décès.

### 10.3. Saisie et exploitation des données :

- Les données du questionnaire étaient saisies par le logiciel Excel version 2010
- L'analyse statistique des données était faite par le Logiciel IBM SPSS statistics V20 et le logiciel MedCalc version 15.
- L'exploitation des données avait obéit au plan d'analyse de l'étude comportant essentiellement trois étapes :
  - ✓ Analyse descriptive des patients LH.
  - ✓ Dérivation et validation du score.
  - ✓ Analyse de la survie.
- L'analyse descriptive des données comprenait la description des patients LH.
- Les variables quantitatives continues étaient exprimées en moyenne+/- l'écart type en [minimum et en maximum]. Alors que les variables catégorielles étaient exprimées en fréquences.
- La variable dépendante est l'infiltration de la moelle osseuse à la PBO.
- Le choix des variables explicatives intégrées au modèle de régression, dans le cadre de l'élaboration du score prédictif de l'infiltration médullaire ; à partir des différentes données de l'anamnèse, de l'examen clinique et des examens complémentaires ; était régi par des connaissances théoriques sur leur possible influence sur cette dernière.

Il comprenait des données démographiques, des données histologiques, et des caractéristiques cliniques et biologiques selon les seuils décrits dans la littérature.

Les variables quantitatives étaient transformées en variables qualitatives en les découpant en classes. À l'exception des taux sériques des lactates déshydrogénases qui étaient exprimés comme valeur qualitative normale ou augmenté.

Il y avait des plages normales quasi similaires entre les différents centres pour justifier une analyse conjointe.

- Des seuils étaient choisis pour une utilisation optimale des données recueillies. La valeur seuil délimitant un état anormal était en accord avec les valeurs seuils utilisées dans la littérature. Ainsi les patients étaient analysés en fonction des variables suivantes :
  - Le sexe (H/F),
  - L'âge classé en deux modalités (< 35 ans versus  $\geq 35$ ans).
  - Les signes d'évolutivité classés en deux modalités (A et B).
  - Le sous type histologique classé selon la classification OMS des LH en quatre modalités : (à prédominance lymphocytaire/ scléronodulaire / à cellularité mixte/ à déplétion lymphocytaire).
  - Le siège des ganglions classé en trois modalités : (sus diaphragmatique / sous-diaphragmatique/ sus et sous diaphragmatique).
  - Le nombre de sites ganglionnaires impliqués classé en deux modalités : (< 4 versus  $\geq 4$ ).
  - La masse médiastinale classée en trois modalités : (Absence de masse Médiastinale, masse médiastinale non bulky et masse médiastinale bulky).
  - Le stade clinique Ann Arbor avant la biopsie de la moelle osseuse classé en deux modalités localisé (I / II) et étendu (III / IV).
  - La présence d'une atteinte splénique, atteinte hépatique, atteinte osseuse, atteinte pulmonaire classées en deux modalités chacune présente ou absente.
  - Le nombre de sites extra ganglionnaires avant la biopsie ostéomédullaire classé en deux modalités : (<2 et  $\geq 2$ ).
  - Le nombre de globules blancs classé en trois modalités (< 4000, [4000- 10000] et  $>10000$  el/mm<sup>3</sup>).
  - Le taux des polynucléaires classé en trois modalités (<1700, [1700-7000] et  $>7000$  el/mm<sup>3</sup>).
  - Le taux des lymphocytes classé en quatre modalités (<600, [600-1000], [1000-4000] et  $>4000$  el/mm<sup>3</sup>).
  - Le taux d'hémoglobine classé en deux modalités <10g/dl et  $\geq 10$ gr/dl).
  - Le taux des plaquettes classé en deux modalités (<150000 et  $\geq 150000$ el/mm<sup>3</sup>).
  - La vitesse de sédimentation classée en deux modalités (<50mm H<sup>1</sup> et  $\geq 50$ mm H<sup>1</sup>).
  - Le taux des phosphatases alcalines PAL classé en deux modalités (normal versus augmenté).

- Le taux des lactate déshydrogénase LDH classé en deux modalités (normal versus augmenté).
  - Le taux des protides classé en deux modalités ( $\leq 80$  et  $>80$ gr/l).
  - Le taux d'albumine classé en deux modalités ( $<40 \geq 40$ gr/l).
- 
- Pour identifier les variables prédictives, nous avons classés les patients de la cohorte de dérivation en deux catégories : le groupe avec infiltration médullaire et le groupe sans infiltration médullaire.
  - Nous avons utilisé le test de Chi deux de Pearson pour la comparaison des variables qualitatives et le test de Student (t) pour la comparaison des moyennes (variables quantitatives).
  - Afin de développer un système de notation pratique, toutes les variables étaient dichotomisées.
  - Les relations entre ces différents paramètres et l'infiltration de la moelle osseuse étaient évaluées par regression logistique binaire d'abord par une analyse univariée.
  - Nous avons testé les interactions deux à deux entre toutes les variables explicatives et la variable dépendante. Les différences entre chaque variable explicative et la variable dépendante ont été testées par le test de chi 2 de Pearson.
  - La mesure d'une relation entre un éventuel facteur et l'infiltration de la moelle osseuse était estimée par le calcul de l'Odds-ratio (OR) et son intervalle de confiance.
  - Afin d'étudier la contribution des différentes variables dans la prédiction de l'infiltration médullaire indépendamment des covariables significativement associées dans l'analyse univariée, une analyse multi variée était réalisée à l'aide de la régression logistique (méthode pas à pas descendante).
  - Le niveau de signification statistique accepté était de 0,05. Les facteurs significatifs ont été retenus pour le calcul du score.
  - Les covariables statistiquement significatives ont été codées 0, si la valeur défavorable était absente, ou 1, si la valeur défavorable était présente.
  - Le score prédictif était calculé par la méthode de Hosmer et Lemshow <sup>[316]</sup> en utilisant les coefficients  $\beta$  de chaque variable, retenue dans le modèle prédictif final. Chaque variable si elle est présente chez un patient donné vaut un certain nombre de points en fonction de la force de son association avec la survenue de l'évènement.
  - Chaque coefficient  $\beta$  était divisé par le coefficient  $\beta$  le plus petit, les résultats étaient arrondis au 0,50 le plus proche en nombre entier Correspondant au coefficient  $B_s$ .

- Le score prédictif est une fonction linéaire calculée selon la formule :  $\text{score} = [\beta_{s1}X_1 + \beta_{s2}X_2 + \dots + \beta_{sn}X_n]$  avec  $[X_1 \text{ à } X_n]$  sont les valeurs de diverses covariables explicatives retenues dans le modèle final. Et  $[\beta_{s1} \text{ à } \beta_{sn}]$  sont les coefficients de régression simplifiés respectifs estimés par l'ajustement du modèle de régression logistique.
- L'expression numérique du score prédictif était calculée pour tous les patients dans les deux cohortes dérivation et validation.
- La discrimination du modèle prédictif entre les patients avec ou sans risque d'atteinte médullaire dans la cohorte de dérivation puis dans la cohorte de validation, était basée sur la probabilité prédite pour chaque valeur seuil du score.
- L'expression graphique de la discrimination du score était faite par la courbe de ROC (Receiver operating characteristic) [320] qui est le tracé des valeurs de la sensibilité en ordonnée en fonction du complément de la spécificité (1- spécificité) en abscisse.
- La courbe de ROC était utilisée comme indicateur du pouvoir prédictif du score en quantifiant sa capacité à distinguer les patients infiltrés des non infiltrés.
- L'expression statistique de la discrimination est la statistique C. Elle correspond à l'aire sous la courbe ROC (AUC).
- Elle représente la probabilité que lorsqu'une paire de patients LH avec et sans infiltration médullaire est tirée au hasard, les patients réellement infiltrés présentent une probabilité d'avoir une PBO infiltrée plus élevée que les patients non infiltrés. La statistique C correspond globalement à une AUC comprise entre [0,5-1] avec un intervalle de confiance estimé à 95% [318].
- Pour l'interpréter, nous avons pris comme référence celle donnée par Hosmer et Lemshow [316] qui distingue :

Les tests d'apport nul qui signifie l'absence de discrimination (AUC=0,5),
Peu informatif qui signifie que la discrimination est peu pertinente ( $0,5 \leq \text{AUC} < 0,7$ )
Moyennement informatif qui signifie que la discrimination est raisonnable ( $0,7 \leq \text{AUC} < 0,8$ )
Informatif qui signifie que la discrimination est bonne ( $0,8 \leq \text{AUC} < 0,9$ )
Très informatifs qui signifie que la discrimination est excellente ( $0,9 \leq \text{AUC} < 1$ )
Le modèle prédictif est dit parfait si (AUC = 1).

- Plus le score est discriminant, plus l'AUC est proche de 1.
- La valeur seuil optimale du score prédictif était déterminée schématiquement par le point



d'inflexion de la courbe ROC dans la cohorte de dérivation.

Qui correspond également au maximum de l'indice de Youden ( $Se + Sp - 1$ ).

- Les patients étaient classés en deux catégories à risque d'infiltration médullaire, les patients à bas risque et les patients à haut risque d'infiltration médullaire.
- La sensibilité ( $Se$ ) du score est définie par la probabilité que le score soit à risque d'infiltration médullaire chez les patients dont la moelle osseuse est réellement infiltrée (les vrais positifs  $VP$ ) :  $Se = VP / (VP + FN)$ .
- La spécificité ( $Sp$ ) du score est définie par la probabilité que le score soit à risque faible d'infiltration médullaire chez les patients dont la moelle osseuse n'est pas infiltrée (les vrais négatifs  $VN$ ) :  $Sp = VN / (VN + FP)$ .
- La valeur prédictive positive ( $VPP$ ) correspond à la probabilité que la moelle osseuse du malade soit infiltrée lorsque le score est à risque d'infiltration médullaire :  $VPP = VP / (VP + FP)$ .
- La valeur prédictive négative ( $VPN$ ) du score correspond à la probabilité que la moelle osseuse ne soit pas infiltrée chez les patients dont le score d'infiltration médullaire est de faible risque :  $VPN = VN / (VN + FN)$ .
- Ces quatre paramètres étaient exprimés en pourcentage avec un intervalle de confiance à 95%. Ils étaient déterminés comme indices d'efficacité.
- Afin de déterminer la fiabilité du score, une validation externe était appliquée à un autre échantillon ; réalisée à partir d'une nouvelle cohorte de patients LH pris en charge au niveau du CHU Sétif et CHU Blida. (Transportabilité du score de type géographique). Ainsi que les cas incidents de LH recrutés en 2021 & 2022 au niveau des centres de l'ouest ayant participé initialement à l'élaboration du score (reproductibilité du score).
- L'analyse de la survie était faite selon la méthode de Kaplan-Meier exprimée en pourcentage avec un intervalle de confiance à 95%.
- La date d'origine était mentionnée pour chaque patient, elle correspondait à la date de diagnostic (DDO). Alors que la date de point commune pour tous les patients était fixée pour le 31/12/2020 (DDP).
- Afin d'éviter les biais d'information, et garantir un recul minimum à partir de l'inclusion du dernier patient et la DDP de deux ans, et un recul maximum à partir de l'inclusion du premier patient et la DDP de treize ans. Nous avons analysé la survie des patients recrutés entre janvier 2008 et décembre 2018.

- En absence de décès connu et d'information sur l'état du patient à la date de fin de l'observation. Il est noté la dernière date ou le patient était connu comme étant vivant (DDN). Ainsi le temps de participation (TP) à l'étude était calculé pour chaque patient à partir :
  - De la DDN – DDO → si la DDN était inférieur à la DDP
  - De la DDP – DDO → si la DDN était  $\geq$  à la DDP.
- La survie globale a été calculée depuis la DDO à la date de décès.
- La survie sans progression a été calculée, depuis la DDO à la date de la rechute ou du décès.
- Le test du Log Rank était utilisé pour la comparaison des courbes de survies des différents sous-groupes.

### 11. Types de recherches impliqués par le projet : Opérationnelle à 98%

Dans la mesure où elle pourrait aider à la prise de décision, puisqu'elle propose un score prédictif qui permettra aux praticiens d'évaluer le risque d'infiltration médullaire, et d'arbitrer ou pas la décision d'exposer le patient à une PBO. D'identifier les patients à faible risque d'infiltration médullaire chez qui la PBO pourrait être évitée.

### 12. Soutien au projet :

- **Locaux** : les services d'hématologie du :
  - ✓ CHU/CLCC TLEMCEN
  - ✓ EHU ORAN
  - ✓ CHU ORAN
  - ✓ HMRUORAN
  - ✓ EPH MOSTAGANEM
  - ✓ EPH MAGHNIA
  - ✓ CHU SÉTIF
  - ✓ CAC BLIDA
- **Personnel médical** :
  - ✓ Médecins assistants et résidents
- **Personnel paramédical** :
  - ✓ Infirmiers des services d'hématologie
- **Autres** :
  - ✓ Secrétaires médicales des différents établissements respectifs.

**13. Considération éthique :**

Lors des différentes étapes de réalisation de notre étude, nous avons tenu à respecter les principes fondamentaux de l'éthique de la recherche médicale, conformément à la loi 90- 17 du 31-07-90- J.O du 15-08-90 et nous avons respecté la confidentialité des données concernant les malades.

Nous avons jugé inutile de recourir à un consentement éclairé, tant que la PBO reste recommandée par les experts et les guides pratique à défaut d'une TEP/TDM initiale. Elle est toujours pratiquée par la majorité des centres de prise en charge des LH en Algérie.

## **Chapitre V : RESULTATS**

## Première partie : Analyse descriptive des patients LH

### 1. Données démographiques

#### 1.1. Répartition des patients par centre :

Dans cette étude multicentrique, 1120 patients atteints de lymphome de Hodgkin, initialement diagnostiqués et pris en charge au cours de la dernière décennie ; au niveau des services d'hématologie des différentes structures hospitalières de l'ouest algérien ayant participé à l'étude ont été inclus. Ils ont constitué notre base de données pour la cohorte de dérivation.

Parmi les 1120 patients, 562 patients étaient pris en charge au niveau de l'EHUO, 287 patients au niveau du CHUT, 161 patients au niveau du CHUO, 88 et 22 patients pris en charge au niveau de l'HMRUO et l'EPH de Mostaganem respectivement. (Tableau 1)

**Tableau 1: Nombre de patients inclus par service**

SERVICE	EHUO	CHUT	CHUO	HMRUO	EPH Mostaganem
Patients	562	287	161	88	22
Patients (%)	50,2%	25,5%	14,4%	7,9%	2%

Le taux moyen des patients inclus par année était de 86,15 patients. Avec des extrêmes [68-116] patients recrutés en 2008 et 2017 respectivement. (Tableau 2)

**Tableau 2: Nombre de patients recrutés par année**

Année de recrutement	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre de patients	68	70	81	55	101	72	87	99	103	116	95	103	70

#### 1.2. Répartition des patients par lieu de résidence :

La cartographie des patients admis pour la prise en charge d'un LH a révélé une diversité remarquable des lieux de résidence. Une nette prédominance des wilayas de l'Oranie.

Le quart des patients sont originaires d'Oran avec 280 patients (25%), suivi de Tlemcen 193 patients (17,23%), de Mostaganem avec 126 patients (11,25%).

Les patients en provenance de Tiaret, Relizane, Mascara ainsi que Ain Temouchent représentaient 91 (8,12%), 82 (7,32%) 65 (5,8%) et 57 (5%) respectivement. Alors que les patients en provenance du sud algérien ne représentent que 73 patients soit (6,5%). (Tableau 3)

**Tableau 3: Répartition des patients selon leur lieu de résidence**

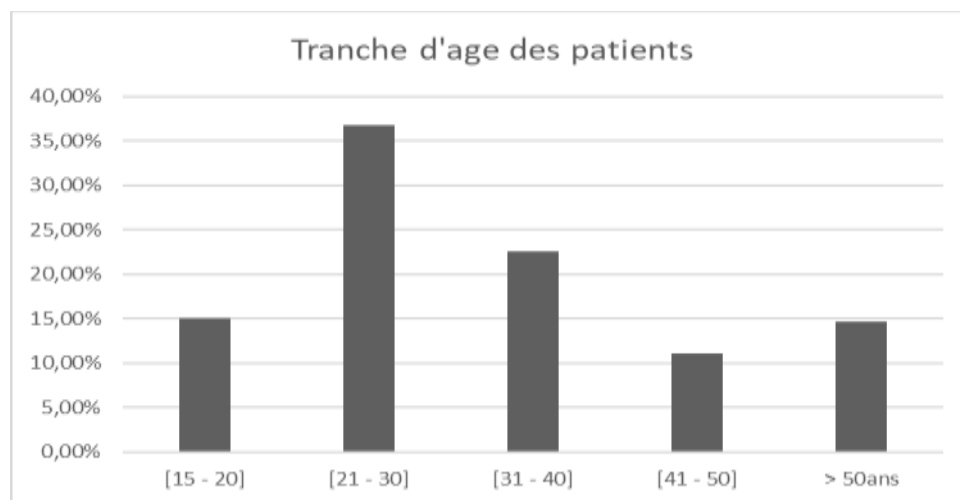
Provenance géographique	Nombre de patients
Oran	280
Tlemcen	193
Mostaganem	126
Tiaret	91
Relizane	82
Mascara	65
Ain Temouchent	57
Chlef	29
Sidi Bel Abbés	17
Saida	6
Sud	73
Autres	38

### 1.3. Répartition des patients par âge :

L'âge des patients dans notre étude s'étalait entre [15- 83] ans. L'âge moyen au diagnostic était de 33.8 ans, avec une médiane d'âge de 30 ans. Alors que les sujets de plus de 50 ans ne représentaient que 14,65%. (Tableau 4)

**Tableau 4: distribution des patients par tranches d'âge de dix ans**

Caractéristiques de l'âge		Pourcentage des patients (%)
Tranche d'âge des patients	[15 - 20]	15,04%
	[21 - 30]	36,71%
	[31 - 40]	22,5%
	[41 - 50]	11,11%
	[51 -70]	13%
	> 70 ans	1,65%
Médiane d'âge	30 ans	[Min - Max]
Moyenne d'âge	33,8 ans	[15- 83]

**Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge****1.4. Répartition des patients selon le sexe :**

Dans notre étude 561 patients étaient de sexe masculin soit 50,26 % avec un sexe ratio H/F égal à 1,003. Dans la tranche d'âge [15 – 40]ans les femmes représentaient une légère prédominance de l'ordre de 55,34% avec un sexe ratio H/F = 0,84. (Tableau 5)

**Tableau 5: Répartition des patients selon le sexe**

Sexe	Nombre de patients	Nombre de patients en (%)	Sexe ratio H/F
Femme	559	49,91	1,003
Homme	561	50,09	
La tranche [15 – 40]ans. Sexe ratio H/F = 0,84			

### 1.5. Délai diagnostique

Le Délai diagnostique moyen était de 6,2 mois avec un recul minimum de 1 mois et maximum de 42 mois.

## 2. Données cliniques :

### 2.1. Comorbidités

L'étude avait révélé que près les deux tiers de patients n'avaient pas d'antécédents pathologiques, soit 816 patients (72,85%). Vingt patients étaient diabétiques (2,5%) et vingt-six patients hypertendus (2,32%). Neuf patients avaient fait une tuberculose pulmonaire traitée et guérie, et trois patients étaient traités pour des cancers solides. Des ATCD de cardiopathie et de dysthyroïdie étaient retrouvés chez sept patients respectivement. Huit patients étaient suivis pour des troubles psychiatriques et cinq patients suivis pour épilepsie. (Tableau 6)

**Tableau 6 : Répartition des patients selon leurs antécédents médicaux**

Comorbidités	Nombre de patients
RAS	816
HTA	26
Diabète	28
Cancer solide	3
TBC	9
Cardiopathie	7
Dysthyroïdie	7
Epilepsie	5
Dépression	8

### 2.2. Performance status (PS) :

Huit cent cinquante-deux patients soit (79%) avaient un  $PS \leq 1$ . L'âge moyen des patients présentant un  $PS \geq 2$  était de 40ans. Dix-huit patients avaient un PS à 4. (Figure 2)



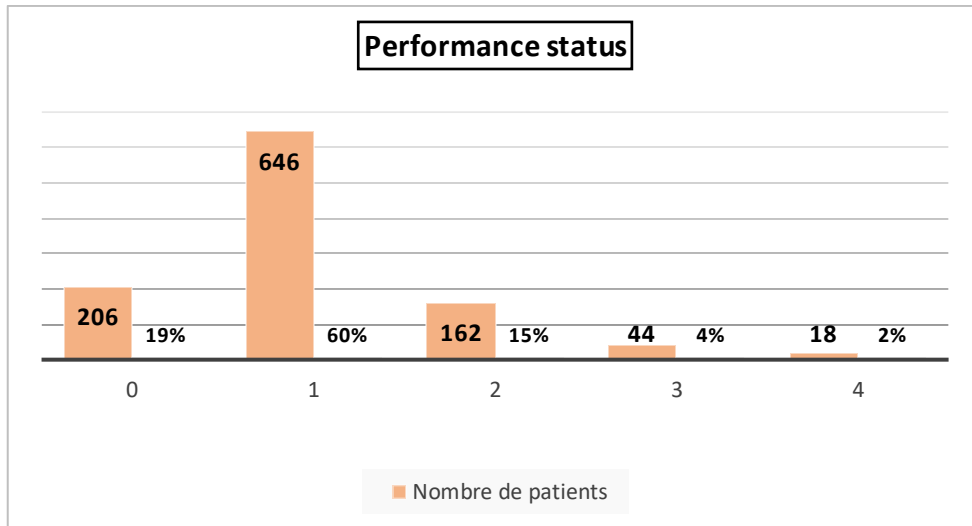


Figure 2 : répartition des patients selon le PS.

**2.3. Signes d'évolutivités cliniques :**

Sept-cent quarante patients soit (66%) présentaient des signes généraux. (Figure 3). Dominés par l'amaigrissement et les sueurs, retrouvés chez 51,60% et 50,4% des patients respectivement. Alors que la fièvre n'était retrouvée que chez 39,90% des patients. (Figure 4)



Figure 3 : répartition des patients selon la présence des signes d'évolutivité clinique A/B.

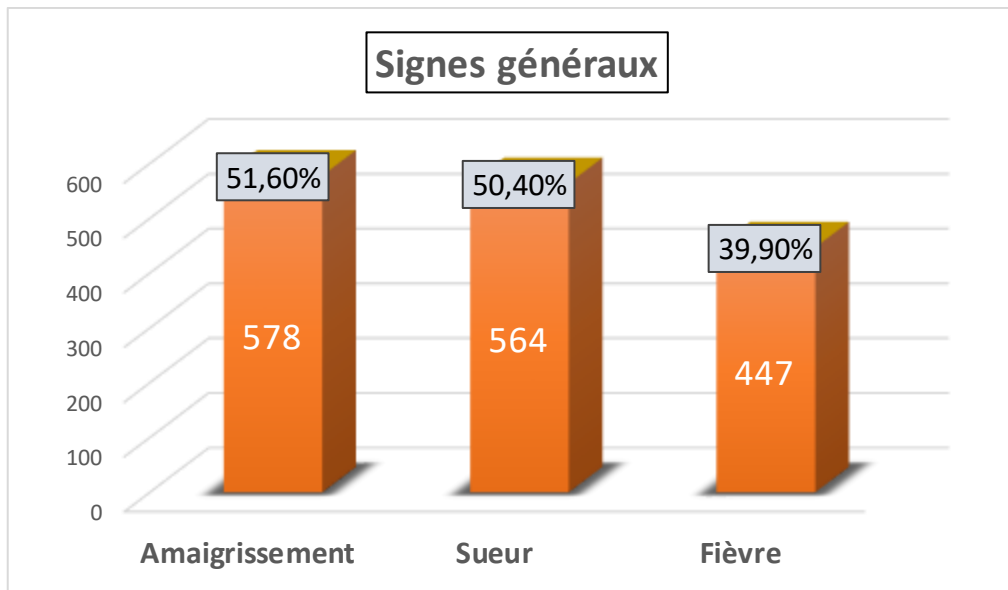


Figure 4 : Répartition des patients selon les types des signes généraux

#### 2.4. Syndrome tumoral périphérique

Le syndrome tumoral périphérique était retrouvé chez neuf cent soixante-douze patients, soit 90,68%. Dominé par la localisation cervicale retrouvée chez 72,5% des patients suivi des adénopathies axillaires et sus claviculaires retrouvées chez 28,23 et 24,6% des patients respectivement. Alors que les adénopathies inguinales n'étaient retrouvées que chez 13,32% des patients. La splénomégalie était retrouvée chez 19,19% des patients quant à l'hépatomégalie chez 16,68% d'entre eux (Figure 5).

72,45% des patients présentant un syndrome tumoral périphérique avaient  $\leq$  à 2sites ganglionnaires périphériques atteints. Alors que 14,60% présentaient  $\geq$  4sites ganglionnaires infiltrés. (Figure 6)

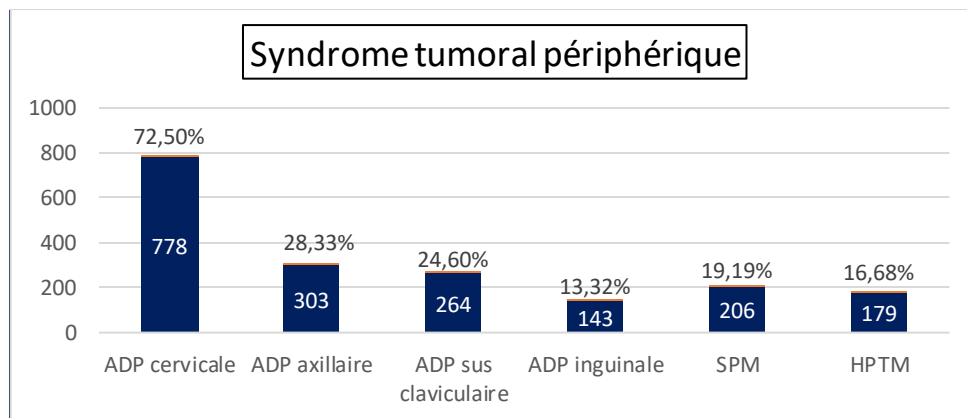
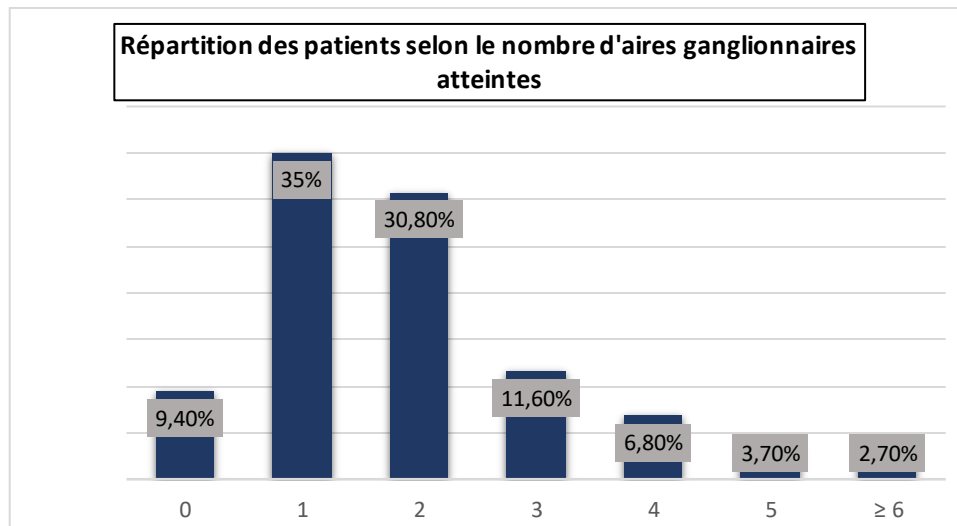


Figure 5 : Répartition des patients selon le siège du syndrome tumoral périphérique



**Figure 6 : Répartition des patients selon le nombre d'aires ganglionnaires atteintes.**

### 3. Examen histologique

#### 3.1. Le type histologique :

L'étude histologique de la pièce anatomopathologique avait révélé que le type scléronodulaire était retrouvé chez 870 patients soit 77,7%. Suivi du type 3 à cellularité mixte avec 129 patients (11,5%). Alors que le type 1 à prédominance lymphocytaire et le type 4 à déplétion lymphocytaire n'avaient représenté que 3,8% et 1,8% respectivement. Par ailleurs l'étude histologique avait retrouvé deux cas de LHNPL. Alors qu'elle n'était pas précisée chez 5% des patients. (Tableau 7)

**Tableau 7: répartition des patients selon les types histologiques**

Type histologique	Nombre de patients	Nombre de patients (%)
Prédominance lymphocytaire	42	3,8%
Scléronodulaire	870	77,7%
Cellularité mixte	129	11,5%
Déplétion lymphocytaire	21	1,8%
LHNPL	2	0,2%
Non précisé	56	5%

### 3.2. L'examen immunohistochimique :

L'immunohistochimie était mentionnée chez 740 patients soit 66%. Démontrant une positivité du CD30 et du CD15 dans 97% et 85% des cas respectivement. Le CD20 n'était mentionné que chez 38 patients et le PAX5 chez 15 patients. (Tableau 8)

Tableau 8 : répartition des patients selon les marqueurs utilisés en immunohistochimie.

Marqueurs	Réalisation	Positivité	Positivité (%)
CD 30	740	719	97%
CD 15	740	629	85%
CD 20	38	38	5%
PAX5	15	15	2%

### 4. Bilan d'extension :

#### 4.1. Radiographie thoracique :

Était réalisée chez 90.4% les patients. Elle était pathologique chez 51% d'entre eux. L'IMT était calculé chez 575 patients. Supérieur à 0.33 chez plus de la moitié d'entre eux. (Figure 7)

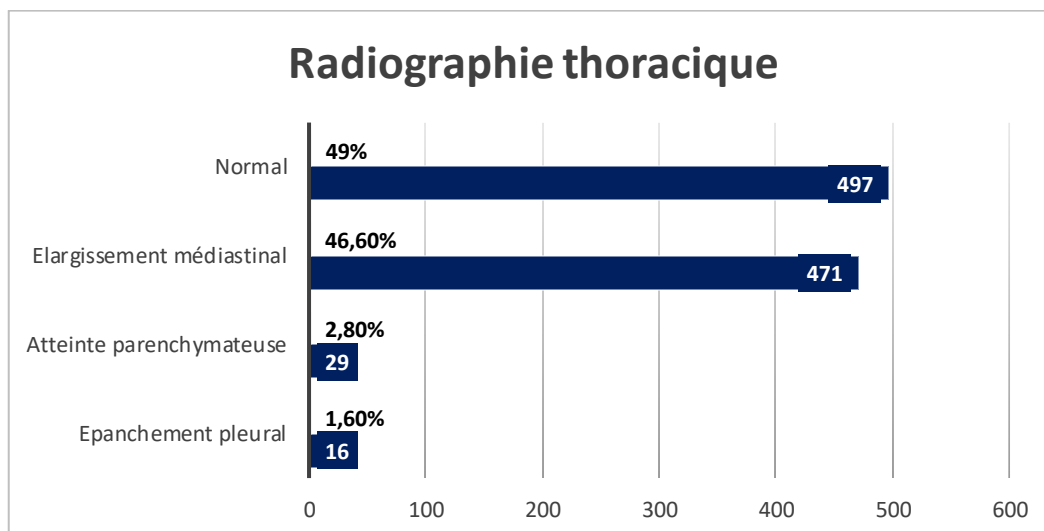


Figure 7 : répartition des patients selon les anomalies retrouvées à la radio thoracique

#### 4.2. TDM THORACIQUE :

TDM thoracique était réalisée chez 95% des patients. Pathologique chez 866 patients soit 81% d'entre eux en objectivant :

- 68 % de localisations ganglionnaires médiastinales.
- 16,7% d'atteintes parenchymateuses.
- 7,6% d'atteintes pleurales.

**Tableau 9 : répartition des patients selon les anomalies retrouvées à la TDM thoracique**

TDM thoracique		Nombre de patients	Pourcentage des patients
	Normal	206	19,2%
	Adénopathies médiastinales	730	68%
	Atteinte parenchymateuse	179	16,7%
	Epanchement pleural	82	7,6%

#### 4.3. TDM abdomino-pelvienne :

La TDM abdominopelvienne était réalisée chez 91% des patients pathologique chez 52% d'entre eux en objectivant :

- Des adénopathies profondes chez 19,2% des patients.
- Une splénomégalie chez 23,34% de taille variable la plus volumineuse atteignant 280mm de grand axe.
- L'atteinte hépatique était retrouvée chez 19,7% des patients.
- Plus rarement des lésions lytiques du rachis dorsolombaire ou de l'os iliaque étaient objectivées chez 2,5% des patients.

**Tableau 10 : Répartition des patients selon les anomalies retrouvées à la TDM abdominopelvienne**

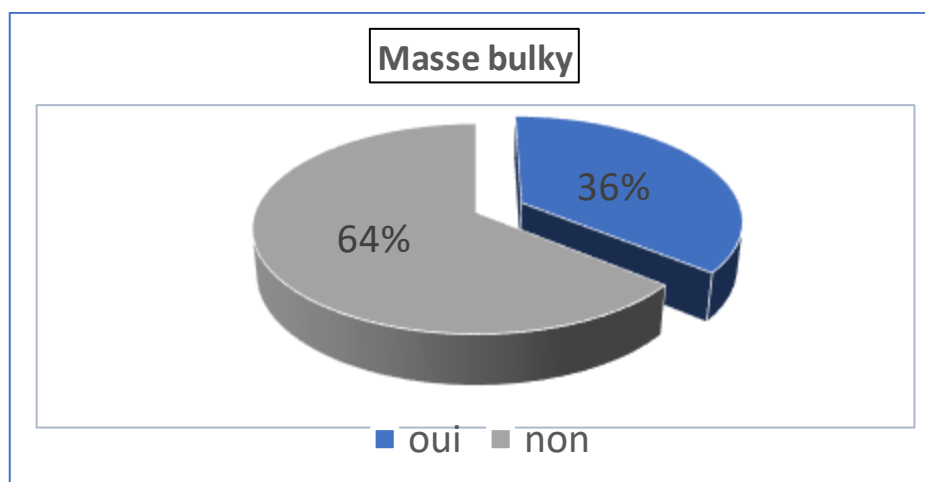
TDM abdominopelvienne		Nombre de patients	Pourcentage des patients
	Normal	485	47,8%
	ADP profondes	195	19,2%
	SPM	237	23,34%
	Atteinte hépatique	200	19,7%
	Atteintes osseuses	26	2,5%
	Total	1015	91%

#### 4.4. TEP SCANNER :

Le TEP-Scan n'a été réalisé que chez 23 patients au diagnostic, mais réalisé 112 fois dans le cadre de l'évaluation de la réponse thérapeutique avec 100 TEP intérimaire et 12 TEP à la fin du traitement.

#### 4.5. La masse bulky :

L'analyse des comptes rendus de l'imagerie a révélé que 412 soit 36% des patients avaient présenté une masse bulky. Elle était de siège médiastinal chez 82% d'entre eux. Ganglionnaire périphérique chez 15%, abdominale profonde et parenchymateuse pulmonaire chez 2% et 1% respectivement. (Figure 8, 9)



**Figure 8 : Répartition des patients selon la présence ou pas d'une localisation bulky**

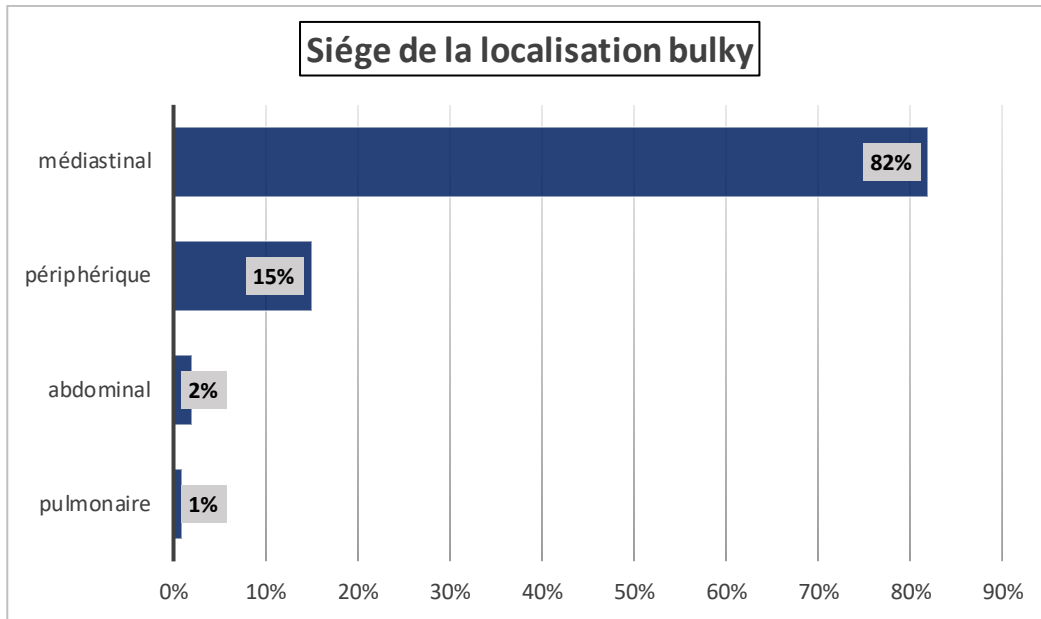


Figure 9 : Répartition des patients présentant une masse bulky selon son siège

#### 4.6. La biopsie ostéo-médullaire :

La biopsie ostéo-médullaire était réalisée chez 940 patients soit (84%). Elle était pathologique chez 76 patients (8 %) en objectivant une infiltration médullaire. (Figure 10)

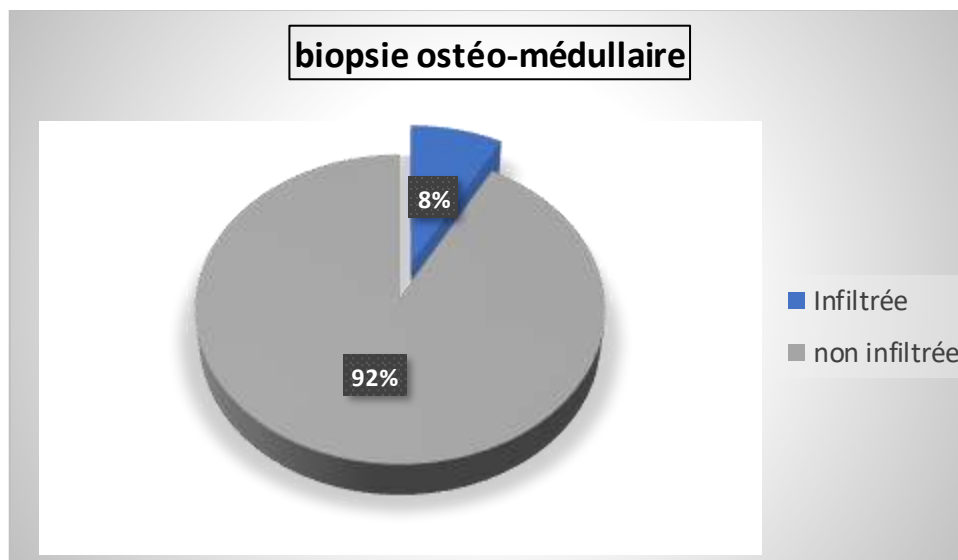


Figure 10 : Répartition des patients selon les résultats de la biopsie ostéomédullaire

#### 4.7. Stadification d'ANN ARBOR :

##### 4.7.1. Répartition des patients selon les stades d'Ann Arbor

La stratification de nos patients selon la classification d'Ann Arbor a révélé que : 446 patients soit (41.5%) étaient en stade localisé avec :

- 86 patients stade I soit 8% dont 28% présentant une masse bulky.
- 360 patients en stade II l'équivalent de 33.5% dont 10.5% d'entre eux présentaient une atteinte contigu E.

Les 629 patients de stade étendu étaient répartis en :

- 167 patients en stade III soit 15.5% dont 38% d'entre eux présentaient une atteinte splénique.
- 462 patients en stade IV soit 43% dont 173 (37%) patients présentaient une atteinte splénique associée et 200 (43%) patients présentent une masse bulky. (Figure 11)

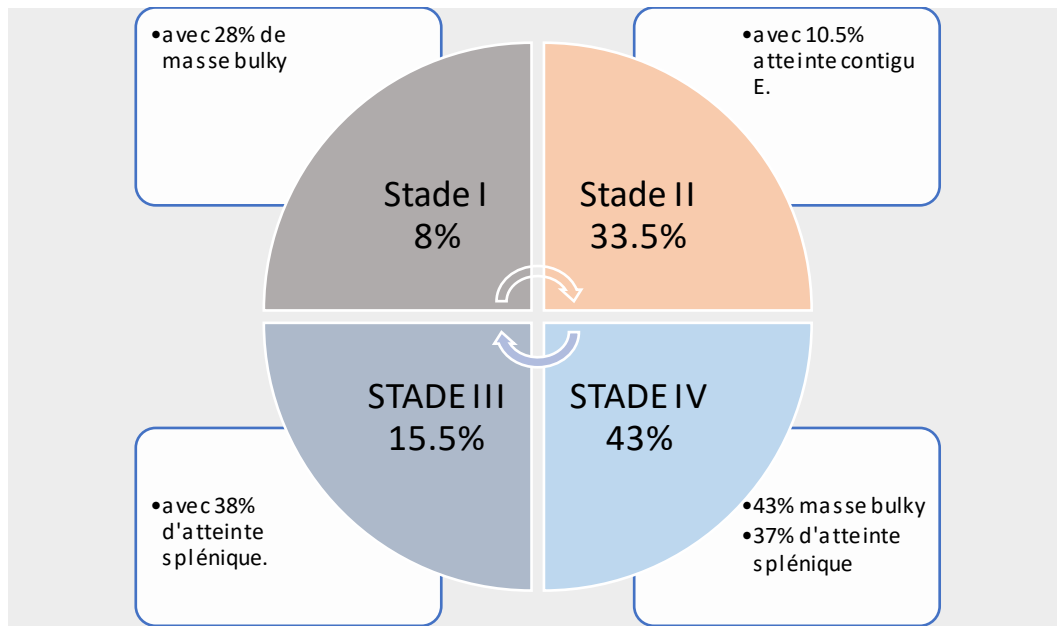


Figure 11 : Répartition des patients selon les stades d'Ann Arbor



#### 4.7.2. Répartition des patients selon le siège de l'atteinte organique dans les stades étendus :

- 49% des stades étendus présentaient  $\geq$  deux localisations organiques. Ces atteintes étaient dominées par :
- La localisation pulmonaire retrouvait chez 216 patients soit 47% des stades IV Ann Arbor.
  - Suivie de près de l'atteinte hépatique retrouvait chez 201 patients soit 43.5% des stades IV Ann Arbor.
  - Alors que l'atteinte osseuse, pleurale et médullaire étaient retrouvées dans 20%, 19% et 17% des stades IV Ann Arbor, respectivement.
  - Les autres localisations étaient plus rares avec des localisations péricardiques chez 42 patients (9%), musculaires chez 12 patients (2.5%), rénale chez 8 patients (1.75%), ORL chez 13 patients soit 1.3%, mammaires et thyroïdiennes chez  $< 1\%$ . (Figure 12)

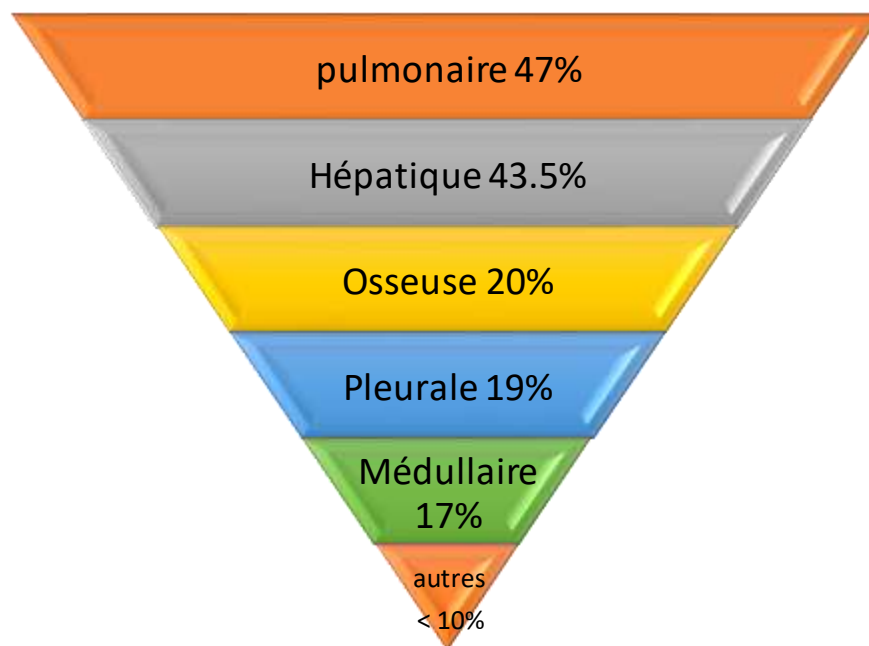


Figure 12 : Répartition des patients selon le siège de l'atteinte organique dans les stades étendus.

## 5. Bilan biologique :

### 5.1. L'hémogramme :

L'analyse de l'hémogramme réalisé systématiquement chez tous les patients a retrouvé :

- Un taux d'hémoglobine moyen de 11 [4 – 17] g/dl: 23% des patients avaient présenté une anémie avec un taux d'hémoglobine  $\leq 10$  gr/dl. L'anémie était microcytaire dans 56% des cas.
- Le taux moyen des globules blancs était de 11528 [1240 - 58800] el/mm<sup>3</sup>.
- Une leucopénie était retrouvée chez 4% des patients alors que plus de 50% des patients avaient présenté une hyperleucocytose. Elle était  $\geq$  à 15000el/mm<sup>3</sup> chez 254 patients soit 47% d'entre eux.
- Le taux moyen des plaquettes était de 362420 [14000 - 937000] el/mm<sup>3</sup>.
- 35% des patients avaient présenté une thrombocytose  $> 400000$ el/mm<sup>3</sup> , alors que la thrombopénie  $< 150000$ el/mm<sup>3</sup> n'était présente que chez 5% des patients.
- À la formule leucocytaire :
  - Une neutrophilie était retrouvée chez 54% des patients.
  - Une lymphopénie était retrouvée chez 13% des patients elle était  $< 600$ el/mm<sup>3</sup> dans 5% des cas.

**Tableau 11 : caractéristiques de l'hémogramme chez les patients LH**

Paramètres	Moyenne	Valeur min	Valeur max	Observations
Hémoglobine	11 g/dl	04 g/dl	17g/dl	23% d'anémies $\leq 10$ gr/dl
VGM	81 fl	53 fl	114fl	L'anémie est microcytaire dans 56% de cas
CCMH	32 g/dl	26g/dl	39g/dl	
GB	11528 el/mm <sup>3</sup>	1240el/mm <sup>3</sup>	58800el/mm <sup>3</sup>	50% hyperleucocytose dont 24% $> 15000$ el/mm <sup>3</sup>
PNN	8790 el/mm <sup>3</sup>	85 el/mm <sup>3</sup>	50568 el/mm <sup>3</sup>	54% de Neutrophilie
LYM	1860 el/mm <sup>3</sup>	110 el/mm <sup>3</sup>	8037 el/mm <sup>3</sup>	13% Lymphopénie dont 5% $< 600$ el/mm <sup>3</sup>
PLQ	362420 el/mm <sup>3</sup>	14000el/mm <sup>3</sup>	937000el/mm <sup>3</sup>	35% Thrombocytose $> 400000$ el/mm <sup>3</sup>

## 5.2. Bilan inflammatoire :

### 5.2.1. La vitesse de sédimentation :

La vitesse de sédimentation était mentionnée chez 90% des patients avec une moyenne de 64 [1 - 201] mm/1<sup>H</sup>. Elle était  $\geq 50$ mm/1<sup>H</sup> chez 60% des patients et à trois chiffres chez 20,6% des patients.

### 5.2.2. La protidémie :

La protidémie était mentionnée chez 66% des patients ; avec une moyenne de 73 [44 - 106] g/l. Elle était normale comprise entre [65 - 80] chez 75% des patients. 18% des patients présentaient une hyperprotidémie. Alors que l'hypoprotidémie n'était retrouvée que chez 7% des patients.

## 5.3. L'albuminémie :

L'albuminémie était mentionnée chez 70% des patients avec une moyenne de 38g/l [15 - 67]. Une hypoalbuminémie  $< 40$ g/l était retrouvée chez 53,6% des patients. (Tableau 12)

## 5.4. Le taux des phosphatases alcalines (PAL) :

Le taux des PAL était mentionné chez 90% des patients avec un taux moyen de 214 [12 - 2455] U/L. 76,5% des patients avaient un taux  $< 250$ U/L. Alors que 6,2% ont un taux  $>$  à 500U/L. (Tableau 12)

## 5.5. Les lactates déshydrogénases (LDH) :

Le taux des LDH était mentionné chez 83% des patients avec une moyenne de 400 [32 - 4670] U/L. Le taux était  $>$  à la normale chez 34% des patients. (Tableau 12)

## 5.6. Bilan immunologique :

Le test de Coombs direct était réalisé chez 35% des patients revenu positif chez 9 patients.

## 5.7. La sérologie virale

La sérologie virale était Réalisée systématiquement chez tous les patients à l'admission. Elle a révélé 8 cas d'hépatite C et 3 cas d'hépatite B et d'HIV respectivement. (Tableau 12)

Tableau 12 : Caractéristiques des paramètres biologiques des patients LH

Paramètres	Valeurs	Nombre de patients (%)	Moyenne
VS (mm/1h)	< 50	398 (39,4%)	64mm/1h [1 - 201]
	[50-99]	405 (40%)	
	≥ 100	209 (20,6%)	
Protidémie (g/l)	< 65	52 (7%)	73g/l [44 -106]
	[65 - 80]	561 (75%)	
	>80	129 (18%)	
Albuminémie	< 40	424 (53,6%)	38g/l [15 -67]
	≥ 40	368 (46,4%)	
PAL (U/L)	< 250	767 (76,5%)	214U/L [12 - 2455]
	[250 - 500[	173 (17,3%)	
	≥ 500	62 (6,2%)	
LDH (U/L)	Normal	612 (66%)	400U/L [32 - 4670]
	> Normal	315 (34%)	
Le test de Coombs direct	Taux de réalisation	392 (35%)	9 cas positifs
Sérologie virale	HCV		8 cas positifs
	HBS		3cas positifs
	HIV		3 cas positifs

VS : vitesse de sédimentation. PAL : phosphatase alcaline. LDH : lactate déshydrogénase

## 6. Les groupes pronostiques :

Les patients étaient stratifiés selon les facteurs de risques de l'EORTC pour les stades localisés et le score SPI pour les stades étendus.

### 6.1. Répartition des stades localisés selon les facteurs de risques de l'EORTC

Les 446 patients qui présentaient un stade localisé avaient été répartis selon le score EORTC en 36% de stade favorable et 64% de stade défavorable ; 57% d'entre eux avaient présenté un seul facteur défavorable. 36% deux facteurs défavorables et 7% ≥ trois facteurs défavorables. (Figure 13)

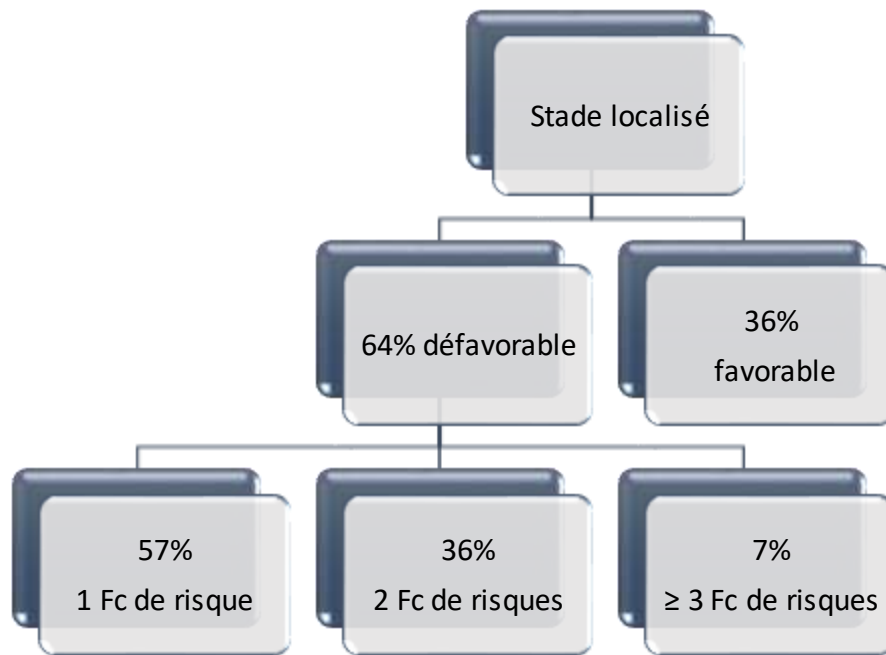


Figure 13: Répartition des stades localisés selon les facteurs de risques de l'EORTC

6.2. Répartition des stades étendus selon Le score SPI

Les 58,5% des patients présentant un stade étendu avaient été répartis selon le score SPI en 35% de risque standard avec  $\leq$  deux facteurs de risques. Et 65% de haut risque dont 62% d'entre eux ont présenté trois facteurs de risques. 32% quatre facteurs de risques et 6%  $\geq$  cinq facteurs de risques. (Figure 14)

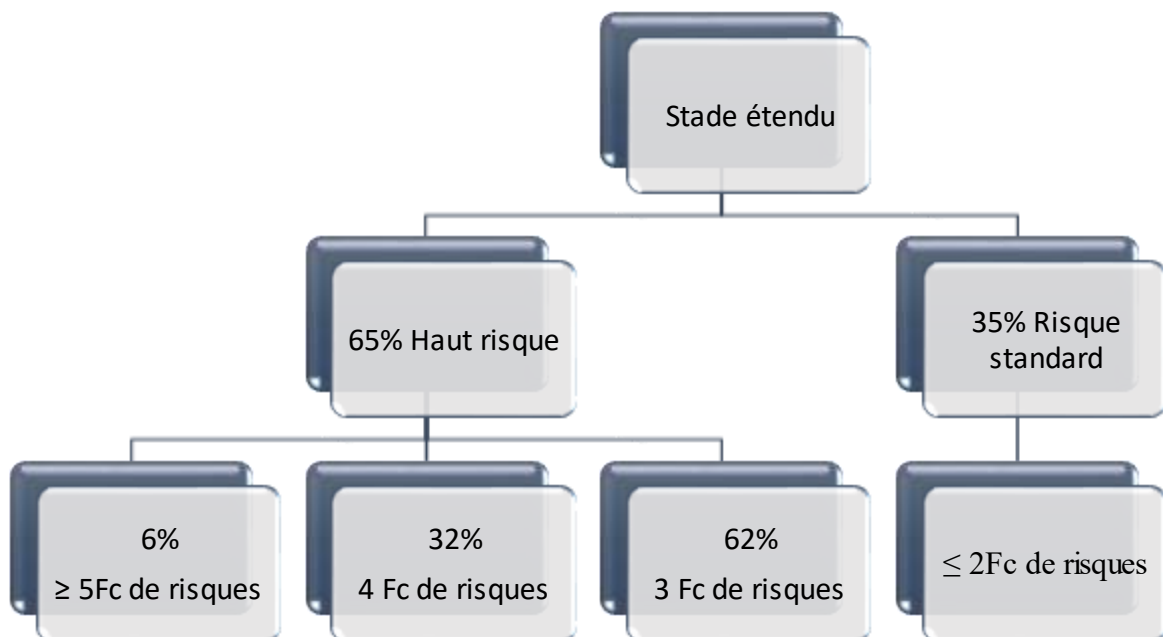


Figure 14 : Répartition des stades étendus selon Le score SPI

## 7. Prise en charge thérapeutique :

### 7.1. Modalités thérapeutiques :

- 322 patients avaient bénéficié en première ligne du traitement combiné, associant chimiothérapie à la radiothérapie.
- 47 patients avaient bénéficié d'une chimiothérapie suivie de conditionnement avec greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues en première RC.
- 2 patients avaient subi de la chirurgie seule comme traitement curatif (LHNPL)
- 709 patients avaient reçu de la chimiothérapie exclusive.
- Le traitement n'était pas mentionné chez 40 patients des 1120 patients de la série.

#### 7.1.1. Type de chimiothérapie de première ligne :

- 828 soit 76% des patients étaient traités par le protocole ABVD ou l'un de ses variants en première ligne, avec remplacement de l'anthracycline par de l'etoposide chez 20 patients (EBVD), et suppression de la bléomycine chez 3 patients (AVD). 34 patients avaient bénéficié d'une escalade thérapeutique au protocole BEACOPP.
- 215, soit 20% des patients étaient traités par le protocole BEACOPP en première ligne avec désescalade thérapeutique à l'ABVD chez 63 patients.
- Les 37 soit 4% des patients restants étaient traité par différents protocoles type : CHOP, COAP, MBACOD, MOPP/ABV.

#### 7.1.2. Radiothérapie :

322 patients avaient bénéficié de radiothérapie post chimiothérapie, dont 18 patients de stades étendus avec masse résiduelle à la fin du traitement. La dose totale avait été de 30 à 36Gy fractionnée à raison de 2Gy par séance / 5seances par semaine.

## 7.2. La réponse thérapeutique :

### 7.2.1. Evaluation de la réponse thérapeutique :

Les réponses thérapeutiques à la fin de la chimiothérapie de 1<sup>ere</sup> ligne tous stades confondus étaient comme suite :

- 636 patients soit 58,8% en rémission complète dont 88 rémission métabolique complète.
- 195 patients soit 18,1% en rémission partielle.

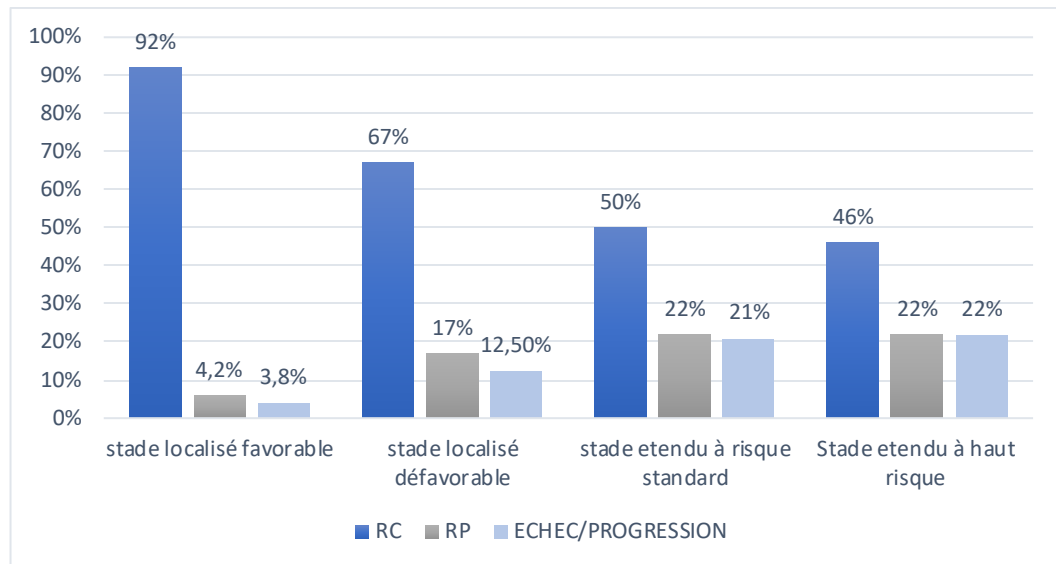
- 143 patients soit 13,2% en échec thérapeutique.
- 28 patients soit 2,6% en progression.
- 40 patients soit 3,7% décédés en per-chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne .
- 38 patients soit 3,6% perdu de vue avant l'évaluation post-chimiothérapie. (Tableau 13)

**Tableau 13: Répartition des patients selon la réponse thérapeutique à la fin de chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne.**

Réponse thérapeutique	Nombre de patients	Nombre de patients (%)
Rémission complète	548	50,7%
Rémission métabolique complète	88	8,1%
Réponse partielle	195	18,1%
Progression	28	2,6%
Echec	143	13,2%
Décès	40	3,7%
Perdu de vue	38	3,6%

### 7.2.2. La réponse thérapeutique en fonction des groupes pronostiques de la maladie :

- Chez les patients de stade localisé favorable selon les facteurs pronostiques de l'EORTC, les patients avaient présenté 96% de réponses globales. De type complète chez 92% d'entre eux. Le taux d'échec n'avait pas excédé les 4%.
- Chez les patients de stade localisé défavorable selon les facteurs pronostiques de l'EORTC, les patients avaient présenté 84% de réponses globales. Elles étaient complètes chez 67% des patients. Le taux d'échec /et ou de progression avait atteint les 12,5%.
- Chez les patients de stade étendu à risque standard selon le score SPI, les patients avaient présenté 72% de réponses globales, avec rémission complète chez 50% d'entre eux et partielle chez 22% des patients. Par ailleurs nous avons noté 17,4% d'échec et 3,6 % de progression. (Les 7% restant sont soit décédés ou PDV avant l'évaluation).
- Les patients de stade étendus à haut risque SPI avec  $\geq 3$  facteurs de risques, avaient présenté 68% de réponses globales. Elles étaient complètes chez 46% des patients et partielles chez 22% d'entre eux. Le taux d'échec avait avoisiné les 18% et 4% de progression.
- 4% des patients avaient été perdus de vue avant l'évaluation thérapeutique et on déplore 6% de décès avant la fin du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne. (Figure 15)



**Figure 15: La réponse thérapeutique au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne en fonction des groupes pronostiques de la maladie**

### 7.3. La rechute

Parmi les 831 patients (77%) en réponses globales obtenues après un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne. 102 patients soit 12% avaient rechuté après un délai moyen de 19 mois avec des extrêmes allant de [3 – 88] mois. La rechute était précoce chez 48% des patients. Nous avons noté une légère prédominance masculine avec un sexe ratio 1,21. 47 patients avaient un âge inférieur à 35 ans. La rechute avait concerné 34% de stades localisés, de forme défavorable chez 74% d'entre eux. Et 66% de stades étendus dont 70% présentaient une forme de haut risque selon les critères pronostiques de l'SPI. 34% des patients présentaient une masse bulky au diagnostic et 23% d'entre eux présentaient plus d'une localisation extra-ganglionnaire. (Tableau 14)



Tableau 14: Les caractéristiques des patients ayant présenté une rechute

Paramètre	Patients en rechute (%)		
Nombre de patients	102pts/ 831pts → 12%		
SEXE	55% H	45% F	Sexe ratio : 1,21
AGE	< 35ans		47 patients → (46%)
	≥ 35 ans		55 patients → (54%)
Délai	Rechutes précoces < 12mois		48%
	Rechutes tardives ≥ 12mois		52%
Stade	Stades localisés	34%	74% de forme défavorable
	Stades étendus	66%	70% de haut risque
BULKY	34% présentaient une masse bulky au diagnostic.		

#### 7.4. Le traitement de rattrapage des rechutes et des formes réfractaires :

Sur le plan thérapeutique le protocole de deuxième ligne était dominé par le DHAC, instauré chez 46% des patients suivi du BEACOPP, ABVD, GEMOX, ICE, CHOP, BeGEV, ESHAP et autres...chez 17%, 8%, 7%, 5%,5%, 4.8%, 2.6%, 4.6% des patients respectivement.

(Figure 16)

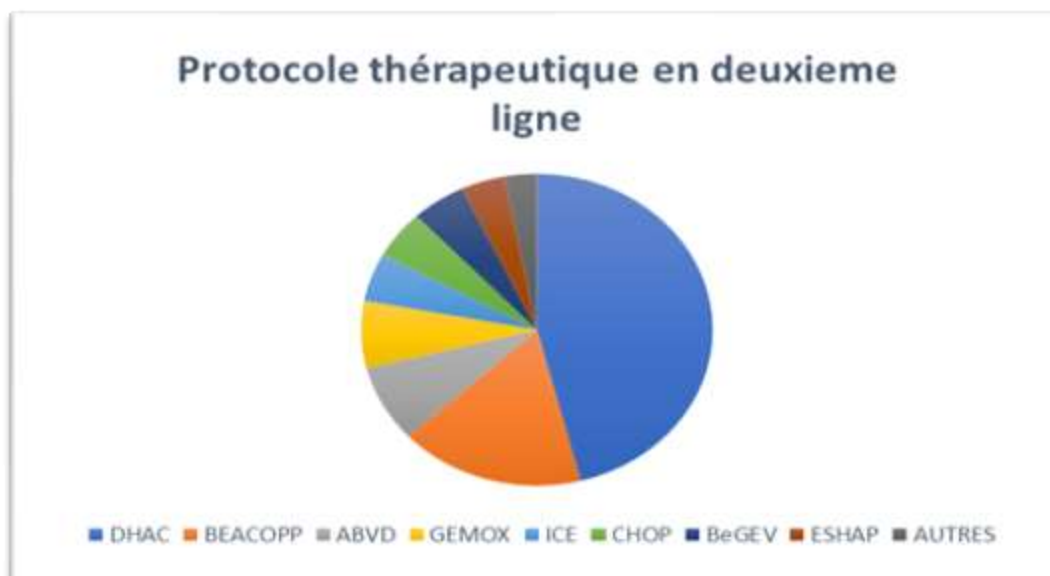


Figure 16 : répartition des patients selon le traitement de rattrapage des formes R/R

## 7.5. L'intensification avec greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues :

- Le traitement par intensification thérapeutique suivi de greffe de CSH autologues avait été réalisé chez 105 patients soit 9%. 47 patients en première intention concernant des formes de haut risque ; et 58 patients de formes réfractaires ou en rechutes.

### 7.5.1. Conditionnement :

Le conditionnement était réalisé par le protocole BEAM, EAM, CBV et BENDAEAM chez 46, 39, 15, 5 patients respectivement. (Figure 17)

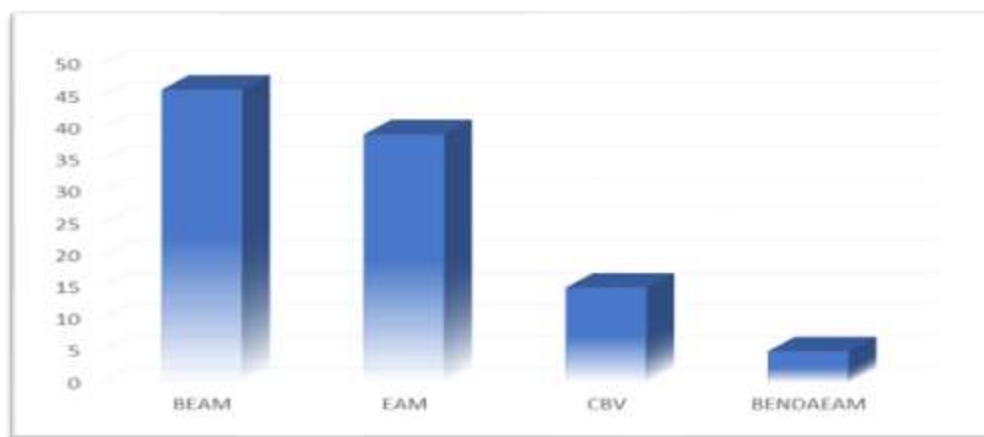


Figure 17 : Répartition des patients autogreffés selon les protocoles utilisés dans le conditionnement.

### 7.5.2. Le statut des patients en post autogreffe de CSH :

- 92 patients des patients autogreffés avaient présenté une réponse globale (RC/RCU/RP), dont 13 patients avaient rechuté par la suite.
- 5 patients décédés par TRM et 8 patients en échappement thérapeutique, dont 4 décéderont par progression tumorale. (Figure 18)

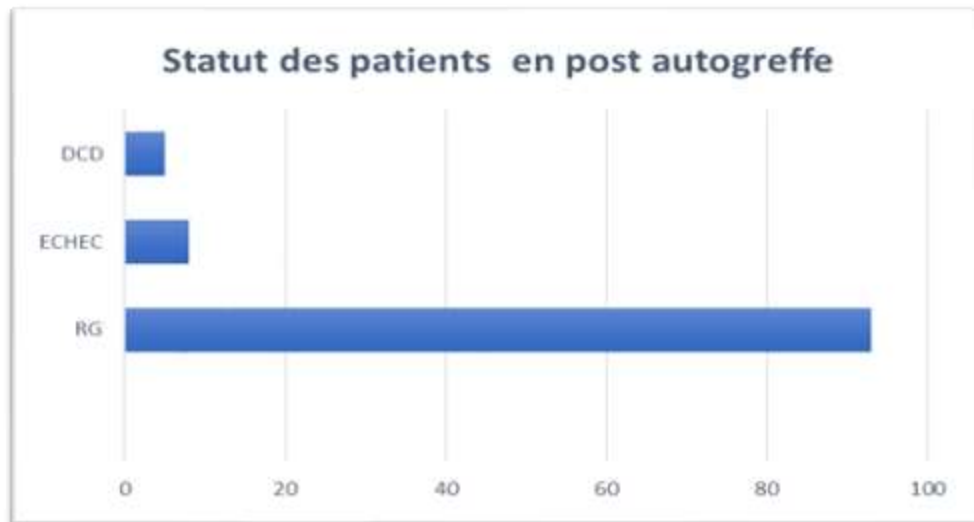


Figure 18: le statut des patients en post autogreffe de CSH

### 7.6. Le nombre de lignes thérapeutiques :

- 702 patients soit 65% avaient bénéficié que d'une seule ligne thérapeutique de chimiothérapie ; associée à la radiothérapie chez 276 patients et consolidée par une autogreffe chez 47 patients.
- 210 patients soit 19% avaient été traité par deux lignes thérapeutiques suivi d'autogreffe chez 58 patients. 75 patients (7%) avaient nécessité trois lignes thérapeutiques et 91 (8,4%)  $\geq$  à quatre lignes thérapeutiques. (Figure 19)



Figure 19: répartition des patients selon le nombre de lignes thérapeutique de chimiothérapie

## Deuxième partie : Détermination et validation du score prédictif de l'infiltration médullaire dans le LH

### 1. Sélections des patients à inclure dans le score prédictif de l'infiltration médullaire dans le LH

Les données de biopsie de moelle osseuse étaient disponibles chez 940 patients. Soit (84%) des 1120 patients diagnostiqués et pris en charge pour un lymphome de Hodgkin ; qui ont constitué notre base de données.

La PBO n'avait pas été faite chez trois femmes pour motif de grossesse, chez 23 patients qui avaient bénéficié d'un TEP initial au diagnostic et le motif n'était pas déterminé chez 154 patients.

Elles étaient positives chez 76 patients soit 8,1%. (Tableau 15)

Afin de déterminer le modèle prédictif nous n'avons inclus dans la cohorte de dérivation que les 940 patients ayant bénéficié d'une PBO.

**Tableau 15 : répartition des patients selon la réalisation de la biopsie ostéomédullaire (BOM)**

Biopsie ostéomédullaire	Résultat	Nombre de patients	Nombre de patients (%)
PBO faite	Non infiltrée	864	77,1
	Infiltrée	76	6,9
PBO non faite	Dossiers inexploitable	19	1,7
	NF grossesse	3	0,3
	NF TEP diagnostic	21	1,8
	NF TEP positive	2	0,2
	NF motif non déterminé	135	12
	Total	1120	100

*PBO : Ponction biopsie ostéomédullaire, TEP : tomographie par émission de positon, NF : non faite*

2. Diagramme de flux de la population de l'étude pour l'élaboration du score prédictif de l'infiltration médullaire dans le LH :

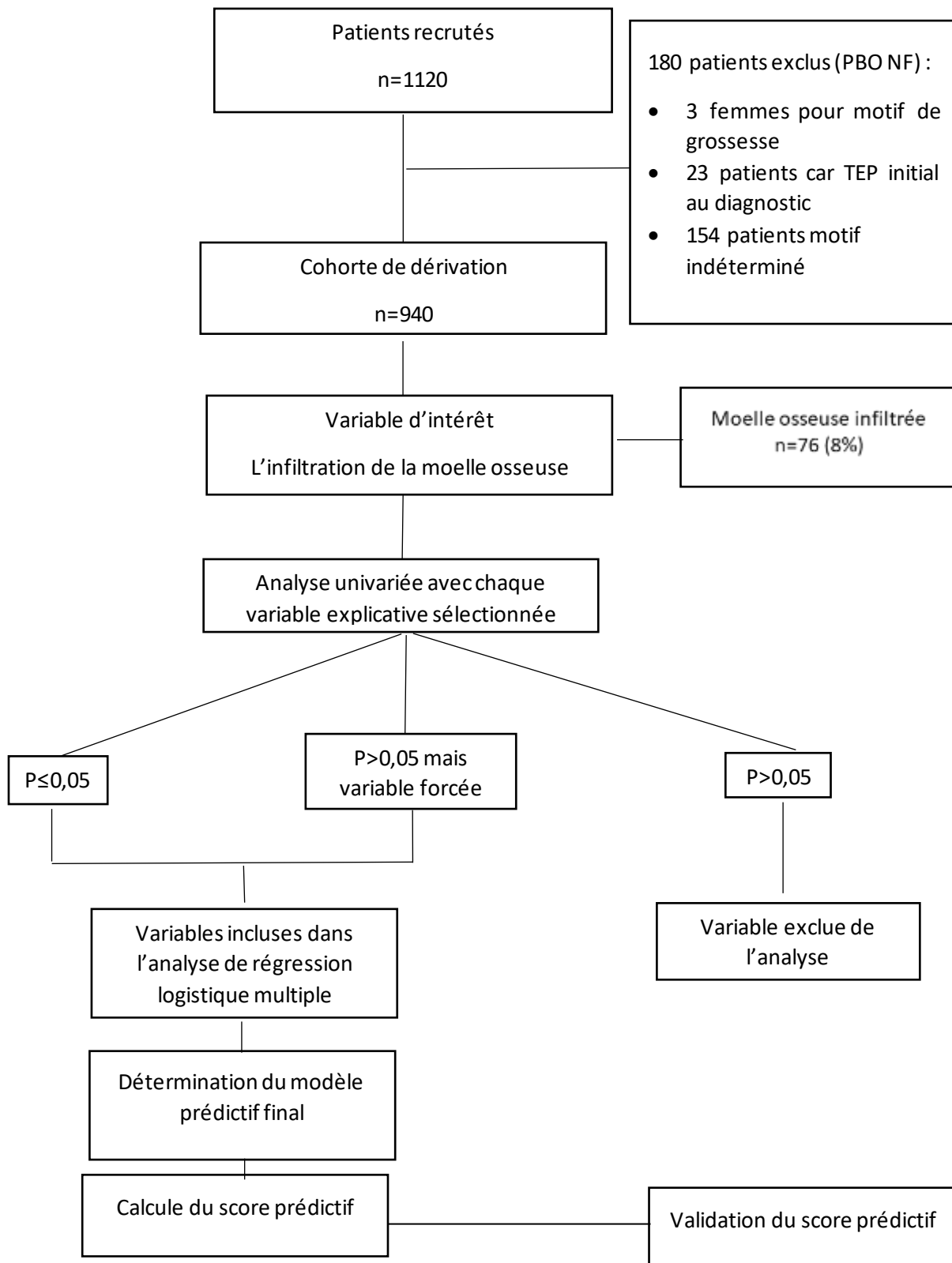


Figure 20 : Diagramme de flux de la population de l'étude.

### 3. Sélection des variables explicatives à inclure dans le modèle prédictif :

La construction du modèle prédictif a commencé par une évaluation univariée de l'effet pronostique de chaque facteur. La sélection des variables étudiées était basée sur des références théoriques validées.

Au total nous avons sélectionné vingt-trois variables recueillies au moment du diagnostic, avec découpage en classe des variables quantitatives. Les variables analysées comme facteurs pronostiques potentiels étaient : Le sexe (H/F). L'âge classé en deux modalités (< 35 ans versus  $\geq 35$ ans). Les signes d'évolutivité (A versus B). Le sous type histologique (à prédominance lymphocytaire/ scléronodulaire / à cellularité mixte/ à déplétion lymphocytaire). Le siège des ganglions (sus diaphragmatique / sous-diaphragmatique/ sus et sous diaphragmatique). Le nombre de sites ganglionnaires impliqués (< 4 versus  $\geq 4$ ). La masse médiastinale (Absence de masse Médiastinale / masse médiastinale non bulky et masse médiastinale bulky). Le stade clinique Ann Arbor avant la PBO, localisé (I / II) et étendu (III / IV). La présence ou pas d'une atteinte splénique, hépatique, osseuse, pulmonaire. Le nombre de sites extra ganglionnaires avant la PBO (<2 et  $\geq 2$ ). Le nombre de globules blancs classé en trois modalités:(< 4000, [4000- 10000] et >10000 el/mm<sup>3</sup>). Le taux des polynucléaires classé en trois modalités (<1700, [1700-7000] et >7000 el/mm<sup>3</sup>). Le taux des lymphocytes classé en quatre modalités (<600, [600-1000], [1000-4000] et >4000 el/mm<sup>3</sup>). Le taux d'hémoglobine (<10g/dl et  $\geq 10$ gr/dl). Le taux des plaquettes (<150000 et  $\geq 150000$ el/mm<sup>3</sup>). La vitesse de sédimentation (<50mm H<sup>1</sup> et  $\geq 50$ mm H<sup>1</sup>). Le taux des phosphatases alcalines PAL (normal versus augmenté). Le taux des lactate déshydrogénase LDH (normal versus augmenté). Le taux des protides ( $\leq 80$  et >80gr/l). Le taux d'albumine (<40  $\geq 40$ gr/l).

Nous avons catégorisé les patients en deux groupes avec et sans infiltration médullaire. Afin de simplifier l'analyse nous avons dichotomisé la majorité des variables catégorielles ainsi que les variables continues

### 4. Détermination du modèle prédictif de l'infiltration médullaire dans le LH

Le modèle prédictif était déterminé par régression logistique binaire en respectant deux étapes :

#### 4.1. Première étape : Modèle univarié

##### 4.1.1. Influence des variables épidémiologiques (l'âge et le sexe) sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée :

Dans notre population, parmi les 467 hommes atteints de LH, 10,5% avaient présenté une infiltration de la moelle osseuse en analyse univariée. Le sexe avait constitué une variable significativement associée à la survenue d'une infiltration médullaire (OR : 1,93. IC 95%. [1,18 - 3,15] P : 0,007). De même, que l'âge ou la tranche d'âge  $\geq 35$ ans avait influencé la survenue de l'infiltration médullaire (OR : 1,61. IC 95% : [1,007-2,58]. P : 0,045). (Tableau 16)

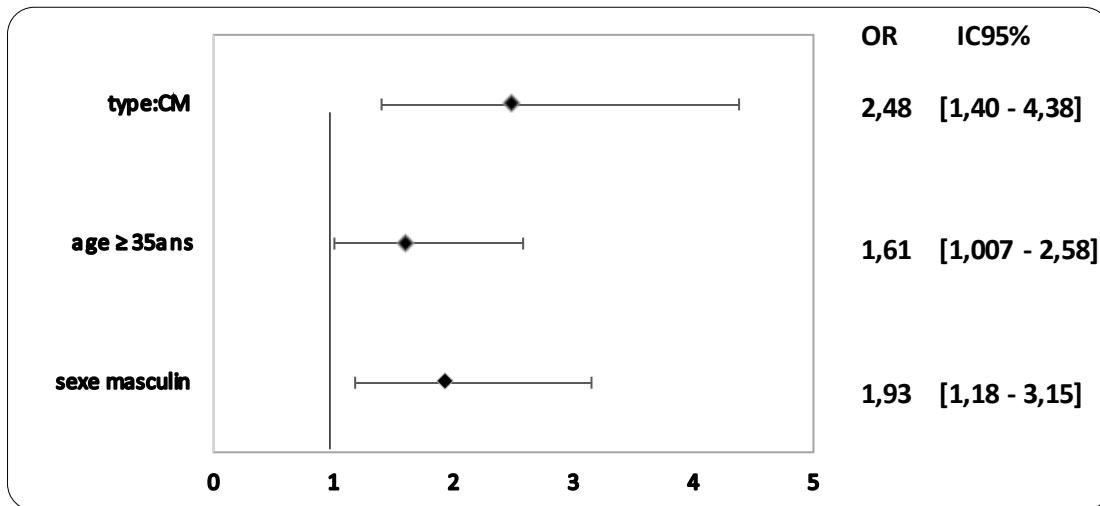
##### 4.1.2. Influence du type histologique sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée :

Nous avons constaté une association significative entre l'infiltration de la moelle osseuse et le type histologique à cellularité mixte (OR : 2,48. IC 95%. [1,40 - 4,38] p : 0,013). (Tableau 16)

**Tableau 16: Influence de l'âge du sexe et du type histologique sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée**

Caractéristiques	BOM Négative	BOM Positive	Total des patients	OR [IC 95%]	P
<b>Sexe</b>					
Homme	418 (89,5%)	49 (10,5%)	467	1,93 [1,18 - 3,15]	0,007
Femme	446 (94,3%)	27 (5,7%)	473		
<b>Age</b>					
<35ans	544 (93,3%)	39 (6,7%)	583	1,61 [1,007 - 2,58]	0,045
$\geq 35$ ans	320 (89,6%)	37 (10,4%)	357		
<b>Type histologique</b>					
A prédominance lymphocytaire	37 (94,9%)	2 (5,1%)	39	2,48 [1,40 - 4,38]	0,013
Scléronodulaire	713 (93%)	54 (7%)	767		
Cellularité mixte	96 (84,2%)	18 (15,8%)	114		
A déplétion lymphocytaire	18 (90%)	2 (10%)	20		

BOM : biopsie ostéomédullaire. OR : Odds Ratio. IC : intervalle de confiance



**Figure 21: Influence de l'âge du sexe et du type histologique sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée**

#### 4.1.3. Influence des variables cliniques sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée :

La présence de signes généraux avait influencé significativement la survenue d'une infiltration médullaire avec (OR : 2,28. IC 95% : [1,25 - 4,14]. P : 0,005). Le nombre de sites ganglionnaire  $\geq 4$  (OR : 3,45. IC 95% : [2,12 - 5,60]. P : 0,0001), et le siège des adénopathies de part et d'autre du diaphragme (OR : 7,90. IC 95% : [4,20 - 14,86]. P : 0,0001) avaient été associés de manière significative à la présence d'une atteinte de la moelle osseuse. (Tableau 17)

Nous avons constaté une corrélation significative entre la présence d'une masse médiastinale bulky et l'infiltration médullaire (p : 0,05). Mais le fait d'avoir une l'Odds Ratio compris entre [0,31 et 1,01] ; la masse médiastinale bulky perd sa signification statistique. (Tableau 17)

L'existence d'une atteinte splénique (OR : 5,82. IC 95% : [3,58 - 9,47]. P : 0,0001). D'une atteinte hépatique (OR : 4,37. IC 95% : [2,65 - 7,22]. P : 0,0001). D'une atteinte osseuse (OR : 4,59. IC 95% : [2,49 - 8,44]. P : 0,0001), et d'une atteinte pulmonaire (OR : 1,77. IC 95% : [1,04 - 3,02]. P : 0,033) avaient influencé significativement l'infiltration de la moelle osseuse en analyse univariée.

Pareillement, l'existence de plus d'une atteinte extra ganglionnaires avant la biopsie ostéo médullaire) avait été associées de manière significative à la présence d'une infiltration médullaire avec un (OR : 2,08. IC 95% : [1,18 - 3,66]. P : 0,009). (Tableau 17)



Pour le stade Ann Arbor attribué aux patients au diagnostic sans connaître les résultats de la biopsie ostéomédullaire. Nous avons constaté que six patients de stades localisés (I et II) se sont avérés infiltrés versus 70 patients de stades étendus (III et IV). En analyse univariée le stade étendu avait influencé significativement la survenue d'une infiltration médullaire (OR : 11,61. IC 95% : [4,99 - 27,01]. P : 0,0001). (Tableau 17)

**Tableau 17 : Influence des variables cliniques sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée**

Caractéristiques	BOM Négative	BOM Positive	Total des patients	OR [IC 95%]	P
<b>Signes d'évolutivité</b>					
A	294 (95,5%)	14 (4,5%)	308	2,28 [1,25 - 4,14]	0,005
B	570 (90,2%)	62 (9,8%)	632		
<b>Nombre de sites ganglionnaires</b>					
< 4	588 (95,3%)	29 (4,7%)	617	3,45 [2,12 - 5,60]	0,0001
≥ 4	276 (85,4%)	47 (14,6%)	323		
<b>Siège des ganglions</b>					
Sus diaphragmatique	496 (97,8%)	11 (2,2%)	507	7,90 [4,20 - 14,86]	0,0001
Sous diaphragmatique	20 (95,2%)	1 (4,8%)	21		
Sus et sous diaphragmatique	348 (84,5%)	64 (15,5%)	412		
<b>Masse bulky médiastinale</b>					
Absence de masse Médiastinale	201 (93,1%)	15 (6,9%)	216	0,56 [0,31 - 1,01]	0,051
Masse médiastinale non bulky	401 (89,7%)	46 (10,3%)	447		
Masse médiastinale bulky	262 (94,6%)	15 (5,4%)	277		
<b>Splénomégalie</b>					
NON	699 (95,6%)	32 (4,4%)	731	5,82 [3,58 - 9,47]	0,0001
OUI	165 (78,9%)	44 (21,1%)	209		
<b>Atteinte hépatique</b>					
NON	752 (94,2%)	46 (5,8%)	798	4,37 [2,65 - 7,22]	0,0001
OUI	112 (78,9%)	30 (21,1%)	142		
<b>Atteinte osseuse</b>					
NON	813 (93,2%)	59 (6,8%)	872	4,59 [2,49 - 8,44]	0,0001
OUI	51 (75%)	17 (25%)	68		

Atteinte pulmonaire					
NON	711 (92,8%)	55 (7,2%)	766	1,77[1,04 - 3,02]	0,033
OUI	153 (87,9%)	21 (12,1%)	174		
Nombre de sites extra-ganglionnaire avant la BOM					
<2	752 (92,8%)	58 (7,2%)	810	2,08 [1,18 - 3,66]	0,009
≥2	112 (86,2%)	18 (13,8%)	130		
Stade Ann Arbor avant la BOM					
Stade (I, II)	431 (98,6%)	6 (1,4%)	437	11,61[4,99 - 27,01]	0,0001
Stade (III, IV)	433 (86,1%)	70 (13,9%)	503		

BOM : biopsie ostéoméduillaire. OR : Odds Ratio. IC : intervalle de confiance

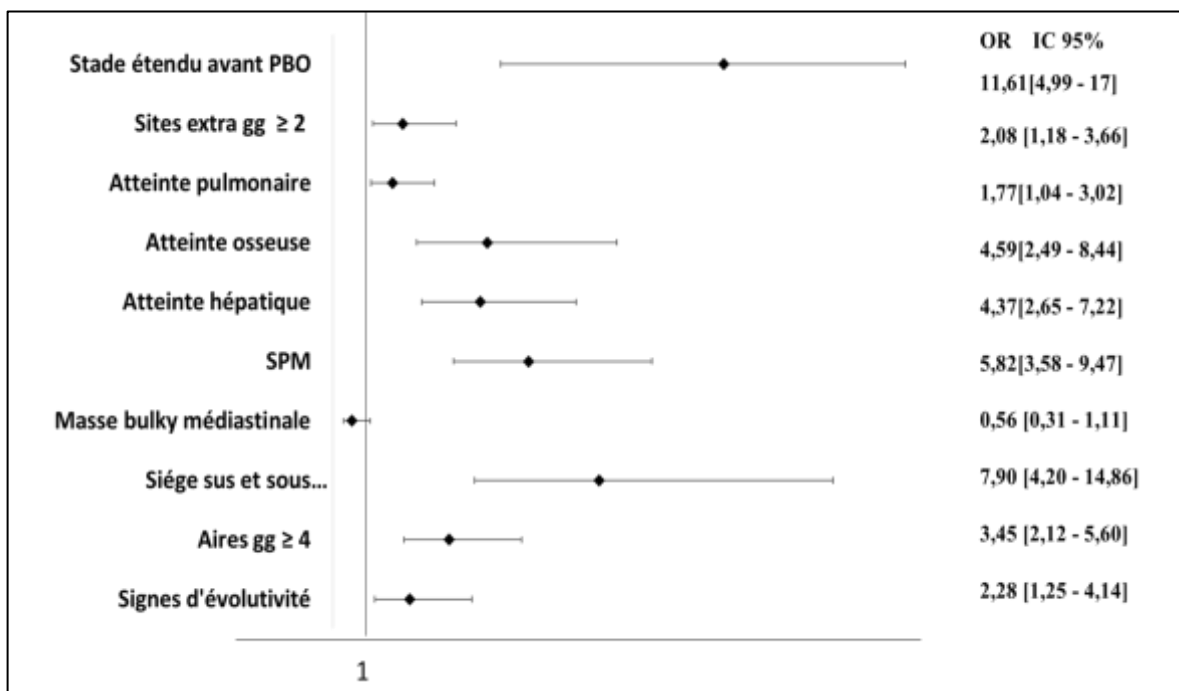


Figure 22 : Influence des variables cliniques sur la probabilité d’avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée

**4.1.4. Influence des variables biologiques de l’hémogramme sur la probabilité d’avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée :**

Nous avons constaté une différence significative dans la distribution de taux des globules blancs. 34% des patients présentant une leucopénie avec un taux de globules blancs < 4000e/mm3 avaient présenté une infiltration de la moelle osseuse.

En analyse univariée la leucopénie a influencé significativement la probabilité d’avoir une moelle osseuse infiltrée (OR : 7,14. IC 95%. [3,75 - 13,57] P : 0,0001). (Tableau 18)

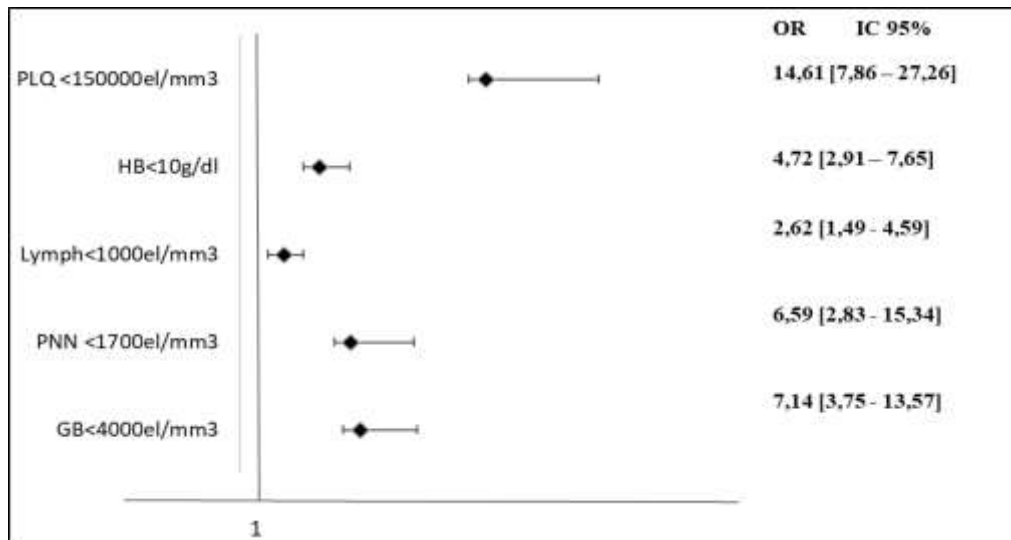
Une neutropénie de moins de 1700 el/mm<sup>3</sup> (OR : 6,59. IC 95% : [2,83 - 15,34]. P : 0,0001) et une lymphopénie de moins de 1000el/mm<sup>3</sup> (OR : 2,62. IC 95% : [1,49 - 4,59]. P : 0,001) pareillement, avaient significativement influencé l'infiltration de la moelle osseuse en analyse univariée. (Tableau 18)

Il y avait plus d'infiltration médullaire en cas d'anémie < 10gr/dl. Avec une différence statistiquement significative en analyse univariée sur la possibilité d'avoir une infiltration médullaire (OR : 4,72. IC 95% : [2,91 – 7,65]. P : 0,0001). Même constat pour les thrombopénies, avec un taux de plaquettes de moins de 150000el/mm<sup>3</sup> (OR : 14,61 [7,86 – 27,26]. P : 0,0001) où 48% de patients présentant une thrombopénie avaient été infiltrés. (Tableau 18)

**Tableau 18: Influence des variables biologiques de l'hémogramme sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée**

Caractéristiques	BOM Négative	BOM Positive	Total des patients	OR [IC 95%]	P
<b>Taux de globules blancs</b>					
< 4000el/mm <sup>3</sup>	33 (66%)	17 (34%)	50	7,14 [3,75 - 13,57]	0,0001
[4000- 10000] el/mm <sup>3</sup>	397 (93%)	30 (7%)	427		
>10000el/mm <sup>3</sup>	421 (93,6%)	29 (6,4%)	450		
<b>Taux de Polynucléaires neutrophiles</b>					
<1700el/mm <sup>3</sup>	17 (65,4%)	9 (34,6%)	26	6,59 [2,83 - 15,34]	0,0001
≥7000el/mm <sup>3</sup>	834 (92,6%)	67 (7,4%)	901		
<b>Taux de Lymphocytes</b>					
<1000el/mm <sup>3</sup>	96 (83,5%)	19 (16,5%)	115	2,62 [1,49 - 4,59]	0,001
≥1000el/mm <sup>3</sup>	755 (93%)	57 (7%)	812		
<b>Le taux d'hémoglobine</b>					
<10g/dl	162 (80,2%)	40 (19,8%)	202	4,72 [2,91 – 7,65]	0,0001
≥10gr/dl	689 (95%)	36 (5%)	725		
<b>Taux de plaquettes</b>					
<150000el/mm <sup>3</sup>	26 (52%)	24 (48%)	50	14,61 [7,86 – 27,26]	0,0001
≥150000el/mm <sup>3</sup>	825 (94,1%)	52 (5,9%)	877		

BOM : biopsie ostéomédullaire. OR : Odds Ratio. IC : intervalle de confiance



**Figure 23: Influence des variables biologiques de l'hémogramme sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée**

#### **4.1.5. Influence des variables biochimiques sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée :**

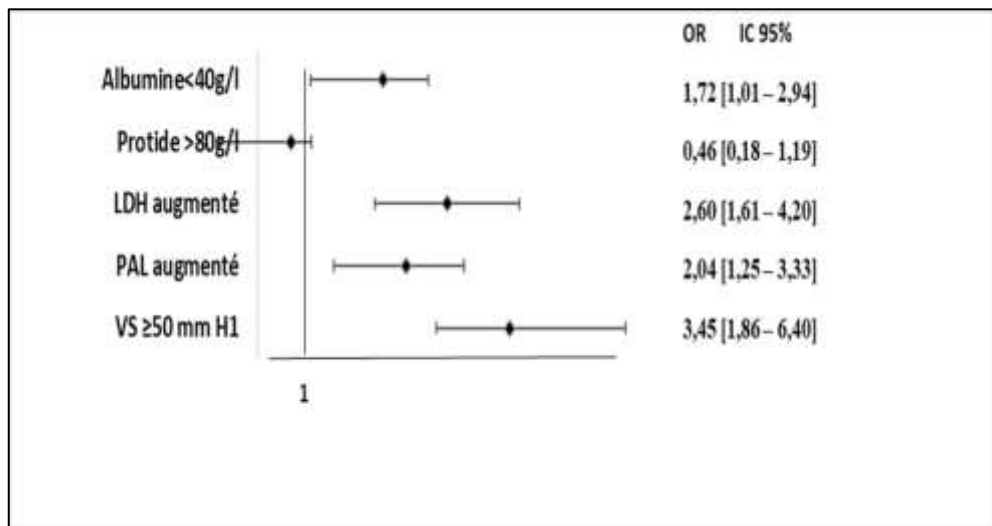
La vitesse de sédimentation  $\geq 50$  mm H1 avait été associée de manière significative à la présence d'une atteinte de la moelle osseuse (OR : 3,45 [1,86 – 6,40]. P : 0,0001).

Un taux de phosphatases alcalines (PAL) augmenté (OR : 2,04. IC 95% : [1,25 – 3,33]. P : 0,003) ainsi qu'un taux de lactate déshydrogénase (LDH) augmenté (OR : 2,60. IC 95% : [1,61 – 4,20]. P : 0,0001) se sont avérés deux paramètres biochimiques statistiquement significatifs en analyse univariée sur la probabilité d'avoir une infiltration médullaire. L'hypoalbuminémie avait influencé significativement la survenu d'une infiltration de la moelle osseuse (OR : 1,72. IC 95%. [1,01 – 2,94]. P : 0,043). En revanche nous n'avons pas constaté une signification statistique de l'influence de l'hyperprotidémie sur l'infiltration de la moelle osseuse. OR : 0,46. IC 95%. [0,18 – 1,19]. P : 0,10). (Tableau 19)

**Tableau 19 : Influence des variables biochimiques sur la probabilité d’avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée**

Caractéristiques	BOM Négative	BOM Positive	Total des patients	OR [IC 95%]	P
<b>Vitesse de sédimentation</b>					
<50mm H <sup>1</sup>	355 (96,5%)	13 (3,5%)	368	3,45 [1,86 – 6,40]	0,0001
≥50 mm H <sup>1</sup>	466 (88,8%)	59 (11,2%)	525		
<b>Taux de phosphatase alcaline (PAL)</b>					
Normal	541 (93,9%)	35 (6,1%)	576	2,04 [1,25 – 3,33]	0,003
Augmenté	272 (88,3%)	36 (11,7%)	308		
<b>Taux des lactate déshydrogénase (LDH)</b>					
Normal	500 (93,8%)	33 (6,2%)	533	2,60 [1,61 – 4,20]	0,0001
Augmenté	250 (88,3%)	43 (14,7%)	293		
<b>Taux de protides</b>					
≤ 80g/l	494 (90,6%)	51 (9,4%)	545	0,46 [0,18 – 1,19]	0,104
>80g/l	104 (95,4%)	5 (4,6%)	109		
<b>Taux d’albumine</b>					
<40gr/l	325 (88,8%)	41 (11,2%)	366	1,72 [1,01 – 2,94].	0,043
≥40gr/l	315 (93,2%)	23 (6,8%)	338		

BOM : biopsie ostéomédullaire. OR : Odds Ratio. IC : intervalle de confiance



**Figure 24 : Influence des variables biochimiques sur la probabilité d’avoir une infiltration médullaire dans le LH en analyse univariée**

#### 4.2. Deuxième étape : Modèle prédictif multivarié

Au terme de notre analyse univariée, les variables significativement associées à l'infiltration de la moelle osseuse avaient été : l'âge  $\geq 35$ ans, le sexe masculin, le type histologique à cellularité mixte, les signes généraux, le nombre des adénopathies et le siège sus et sous diaphragmatique. La présence d'une atteinte splénique, hépatique pulmonaire ou osseuse. Le stade Ann Arbor ainsi que la présence de plus d'un site extra ganglionnaire avant la biopsie ostéomédullaire. La leucopénie, la neutropénie, la lymphopénie, ainsi que l'anémie et la thrombopénie. Une vitesse de sédimentation  $\geq 50$  mm 1H.

Un taux de phosphatases alcalines augmenté, un taux de lactate déshydrogénase augmenté et une hypoalbuminémie. (Tableau 20)

**Tableau 20 : Variables significativement associées à l'infiltration médullaire en analyse univariée**

Covariables	OR (IC95%)	P
L'âge $\geq 35$ ans	1,61 [1,007 - 2,58]	0,045
Le sexe masculin	1,93 [1,18 - 3,15]	0,007
Le type histologique à cellularité mixte	2,48 [1,40 - 4,38]	0,013
Les signes d'évolutivités	2,28 [1,25 - 4,14]	0,005
Le nombre des adénopathies $\geq 4$ .	3,45 [2,12 - 5,60]	0,0001
Le siège sus et sous diaphragmatique	7,90 [4,20 - 14,86]	0,0001
La splénomégalie	5,82[3,58 - 9,47]	0,0001
L'atteinte hépatique	4,37[2,65 - 7,22]	0,0001
L'atteinte osseuse	4,59[2,49 - 8,44]	0,0001
L'atteinte pulmonaire	1,77[1,04 - 3,02]	0,033
Le stade Ann Arbor avant BOM	11,61[4,99 - 27,01]	0,0001
Nombre de sites extra ganglionnaire avant BOM $\geq 2$	2,08 [1,18 - 3,66]	0,009
Taux de globules blancs $< 4000$ el/mm <sup>3</sup>	7,14 [3,75 - 13,57]	0,0001
Taux de PNN $< 1700$ el/mm <sup>3</sup>	6,59 [2,83 - 15,34]	0,0001
Taux de lymphocytes $< 1000$ el/mm <sup>3</sup>	2,62 [1,49 - 4,59]	0,001
Taux d'hémoglobine $< 10$ gr/dl	4,72 [2,91 - 7,65]	0,0001
Taux de plaquettes $< 150000$ el/mm <sup>3</sup>	14,61 [7,86 - 27,26]	0,0001
Vitesse de sédimentation $\geq 50$ mm 1H	3,45 [1,86 - 6,40]	0,0001
PAL augmenté	2,04 [1,25 - 3,33]	0,003
LDH augmenté	2,60 [1,61 - 4,20]	0,0001
Hypoalbuminémie $< 40$ gr/l	1,72 [1,01 - 2,94]	0,043

Après intégration des variables significativement associées à l'infiltration de la moelle osseuse, en analyse univariée dans le modèle de régression logistique multiple. En utilisant une procédure en pas à pas descendante avec un seuil de signification statistique retenu à 5%.

Les variables que nous avons retenues dans le modèle final en tant que prédicteurs indépendants de l'infiltration de la moelle osseuse ont été : le sexe masculin, le stade Ann Arbor étendu avant la ponction biopsie ostéomédullaire, l'atteinte hépatique, pulmonaire et osseuse, la leucopénie, l'anémie et la thrombopénie. Par ailleurs avec un OR :1,87. IC 95% [0,99 – 3,55], le fait que la valeur minimale de l'intervalle de confiance soit inférieure à 1 et la valeur maximale soit supérieure à 1, le taux augmenté de lactate déshydrogénase perd sa signification statistique même avec une valeur de  $p = 0,05$ .

Ainsi on peut conclure que les patients de sexe masculin avaient deux fois plus de risque de présenter une infiltration médullaire (OR :2,06 [1,04 – 4,07].  $P=0,038$ ) que les patientes de sexe féminin. Les patients de stades étendus avant le BOM avaient trois fois plus de risque de présenter une infiltration médullaire (OR : 3,42 [1,18 – 9,88].  $P=0,023$ ) que les patients de stade localisé. L'atteinte hépatique (OR :2,32[1,01 – 5,30].  $P=0,045$ ) et pulmonaire (OR : 2,69[1,08 – 6,70].  $P=0,033$ ) exposent les patients à deux fois plus de risque de présenter une infiltration médullaire que les patients non atteints. Alors que l'atteinte osseuse les expose à huit fois plus de risque que les patients ne présentant pas d'atteinte osseuse (OR : 8,01[3,08 – 20,84].  $P=0,0001$ ). L'existence de cytopénie à type de leucopénie (OR :3,24[1,08 – 9,67].  $P= 0,035$ ) ou d'anémie (OR : 3,50[1,81 – 6,78].  $P=0,0001$ ) exposent les patients à trois fois plus de risque de présenter une infiltration de la moelle osseuse que les patients sans cytopénies. Alors que l'existence de thrombopénie majeure le risque à cinq fois plus que les patients sans thrombopénie (OR :5,66[2,22 –14,46]) avec une différence très significative  $P < 10^{-3}$ . (Tableau 21)

**Tableau 21 : Variables prédictives de l'infiltration de la moelle osseuse dans le LH.  
Analyse multivariée par régression logistique**

Covariables	OR (IC95%)	P
Le sexe masculin	2,06 [1,04 – 4,07]	0,038
Le stade Ann Arbor avant BOM	3,42 [1,18 – 9,88]	0,023
L'atteinte hépatique	2,32[1,01 – 5,30]	0,045
L'atteinte osseuse	8,01[3,08 – 20,84]	0,0001
L'atteinte pulmonaire	2,69[1,08 – 6,70]	0,033
Leucopénie<4000el/mm3	3,24[1,08 – 9,67]	0,035
Anémie <10gr/dl	3,50[1,81 – 6,78]	0,000
Thrombopénie<150000el/mm3	5,66[2,22 –14,46]	0,000
LDH augmenté	1,87[0,99 – 3,55]	0,053

## 5. Calcul du score prédictif de l'infiltration médullaire dans le LH (SPIM) :

### 5.1. Calcul du score prédictif par la méthode de Hosmer et Lemshow

Pour le développement de la règle de prédiction dans le groupe de dérivation, vingt et une covariables étaient associées de manière significative à la présence d'une atteinte de la moelle osseuse en analyse univarié. Huit sont restés dans le modèle final en tant que prédicteurs indépendants de l'infiltration de la moelle osseuse. Ces variables sont : le sexe masculin, le stade Ann Arbor étendu avant la biopsie ostéomédullaire, l'atteinte hépatique, pulmonaire et osseuse et la présence de cytopénie (leucopénie, anémie et thrombopénie).

Nous avons calculé le score prédictif d'infiltration médullaire dans le lymphome de Hodgkin en utilisant le coefficient B qui correspond au logarithme népérien du rapport des cotes (l'OR) des huit variables retenues dans le modèle final de régression logistique selon la méthode de Hosmer et Lemshow [314].

#### 5.1.1. Le coefficient $\beta$ simplifié ( $\beta_s$ ) :

Pour des raisons de convenance, nous avons calculé les différents points du score en divisant les coefficients  $\beta$  par le coefficient  $\beta$  le plus petit qui correspondait au coefficient  $\beta$  de la variable sexe (0,722).

Nous avons arrondi en nombre entier le plus proche de 0,5 les résultats obtenus afin d'avoir les coefficients  $\beta_s$  simplifiés. Les valeurs des coefficients calculés  $\beta_1$  à  $\beta_8$  et des coefficients simplifiés  $\beta_{s1}$  à  $\beta_{s8}$  sont présentés dans le tableau. (Tableau 22)

**Tableau 22 : Le coefficient simplifié  $\beta_s$  des différentes variables en régression logistique**

Variables	$\beta$	$\beta/0,722$	$\beta_s$	P	OR	IC 95%	
						Inférieur	Supérieur
Sexe masculin	0,722	1	1	,038	2,060	1,041	4,076
Stade (III, IV) avant PBO	1,230	1,70	2	,023	3,423	1,185	9,889
Atteinte hépatique	0,844	1,16	1	,045	2,326	1,019	5,308
Atteinte osseuse	2,081	2,88	3	,000	8,015	3,082	20,843
Atteinte pulmonaire	0,993	1,37	1	,033	2,698	1,085	6,709
GB<4000el/mm <sup>3</sup>	1,177	1,63	2	,035	3,243	1,088	9,670
HB<10gr/dl	1,255	1,73	2	,000	3,506	1,812	6,786
PLQ<150000el/mm <sup>3</sup>	1,735	2,40	2	,000	5,668	2,221	14,468
TOTAL			14				

$\beta$  : coefficient de regression. PBO : ponction biopsie ostéo-médullaire. OR : Odds Ratio. IC : intervalle de confiance



### 5.1.2. Calcul des points du SPIM pour chaque facteur prédictif :

Toutes les variables retenues dans le modèle final de régression logistique étaient codées en zéro et un. Ainsi chaque variable codée zéro était comptée zéro point dans le score prédictif. Et chaque variable codée 1, lorsqu'elle était présente, nous lui avons attribué le nombre de points correspondant à son coefficient  $\beta$  simplifié. Le score prédictif était obtenu en sommant les différents points calculés.

Au final le score prédictif d'infiltration médullaire dans le LH calculé, comportait un maximum de quatorze points. (Tableau 23)

**Tableau 23: calcul des points du score prédictif d'infiltration médullaire dans le LH pour chaque facteur prédictif**

Variables		Points	Calcul du score
Sexe	FEMME	0	1 si sexe masculin
	HOMME	1	
Stade Ann Arbor avant PBO	STADE (I, II)	0	+ 2 si stade étendu avant la BOM
	STADE (III, IV)	2	
Atteinte osseuse	NON	0	+ 3 si atteinte osseuse
	OUI	3	
Atteinte hépatique	NON	0	+ 1 si atteinte hépatique
	OUI	1	
Atteinte pulmonaire	NON	0	+ 1 si atteinte pulmonaire
	OUI	1	
Taux de globules blancs	<4000el/mm <sup>3</sup>	2	+ 2 si leucopénie <4000el/mm <sup>3</sup>
	≥4000el/mm <sup>3</sup>	0	
Taux d'hémoglobine	<10gr/dl	2	+ 2si anémie <10gr/dl
	≥10gr/dl	0	
Taux de plaquettes	<150000el/mm <sup>3</sup>	2	+ 2 si thrombopénie <150000el/mm <sup>3</sup>
	≥150000el/mm <sup>3</sup>	0	

PBO : ponction biopsie ostéo-médullaire

### 5.2. Calcul de l'expression numérique du score prédictif :

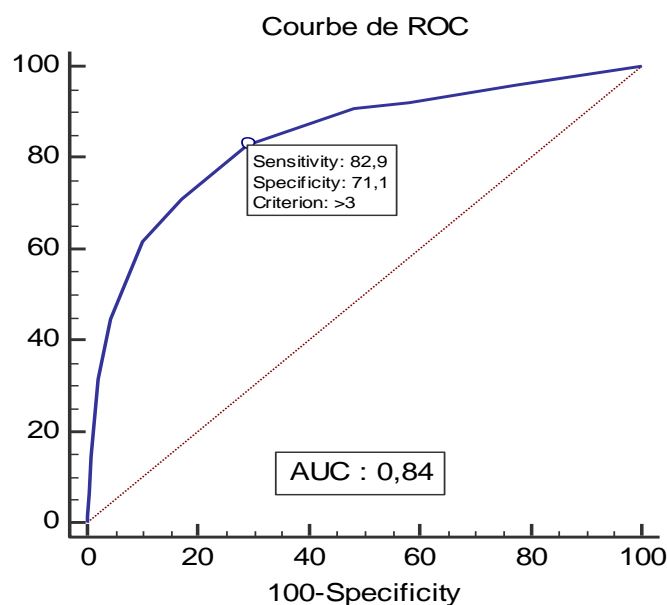
La détermination numérique du SPIM pour chaque patient, était donnée selon l'équation linéaire suivante :

$$\text{SPIM} = [\text{sexe} + (2 \times \text{stade étendu avant la PBO}) + (3 \times \text{atteinte osseuse}) + \text{atteinte hépatique} + \text{atteinte pulmonaire} + (2 \times \text{leucopénie} < 4000 \text{e}/\text{mm}^3) + (2 \times \text{anémie} < 10 \text{gr}/\text{dl}) + (2 \times \text{thrombopénie} < 150000 \text{e}/\text{mm}^3)].$$

### 5.3. Détermination de la valeur seuil optimal du score prédictif d'infiltration médullaire dans le LH dans la cohorte de dérivation

La valeur seuil optimal du score prédictif ou encore appelé critère d'association du score prédictif était déterminé par la meilleure combinaison entre la sensibilité et la spécificité. Correspond schématiquement au point d'inflexion de la courbe ROC.

Ce point correspond également au maximum de l'indice de Youden ( $Se + Sp - 1$ ). La discrimination du score prédictif a révélé que la statistique C ou (l'aire sous la courbe « ASC ») était de 0,84 (IC 95% : 0,79 – 0,89. P : 0,0001) avec une sensibilité de 82,9% (IC 95% : 72,5 - 90,6. P : 0,0001) et une spécificité de 71% (IC 95% : 67,8 - 74,0. P : 0,0001) pour un SPIM > 3. (Figure 25).



**Figure 25 : Discrimination du score prédictif de l'infiltration médullaire dans la cohorte de dérivation.**

### 5.4. Analyse des performances diagnostiques :

La sensibilité et la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative étaient obtenues en utilisant différents seuils du SPIM. (Tableau 24)

La meilleure discrimination entre les patients avec et sans risque d'infiltration médullaire était obtenue pour un SPIM supérieur strict à 3. En d'autres termes les patients avec un score < 4 sont considérés comme ayant un faible risque d'infiltration médullaire. Alors que les patients avec un score  $\geq 4$  sont considérés comme étant à risque d'avoir une infiltration médullaire. Ainsi dans notre série :

- 63 des 76 patients qui avaient réellement une BOM infiltrée étaient correctement classés avec une sensibilité à 82,9%. (Soit 82,9% de probabilité que le score soit positif chez des patients infiltrés)
- 614 des 864 patients qui n'avaient pas d'infiltration de moelle osseuse étaient correctement classés avec une spécificité à 71%. (Soit 71% de probabilité que le score soit négatif chez des patients non infiltrés)
- Parmi les 627 patients dont la moelle était prédite non infiltrée 13 patients avaient effectivement une infiltration de la moelle osseuse avec une valeur prédictive négative à 97,9%. (Soit 97,9% d'absence d'infiltration médullaire lorsque le score est négatif).
- 250 des 313 patients dont la moelle osseuse était prédite infiltrée avaient une BOM non infiltrée avec une valeur prédictive positive à 20,12%. (Soit 20,12% de probabilité d'infiltration de la moelle osseuse lorsque le score est positif)

**Tableau 24 : Performances diagnostiques du score prédictif de l'atteinte médullaire dans le LH dans la cohorte de dérivation**

Score	Sensibilité	IC 95%	Spécificité	IC 95%	VPP	IC 95% CI	PVN	IC 95%
$\geq 0$	100,00	95,3 - 100,0	0,00	0,0 - 0,4	8,1	6,4 - 10,0		
$> 0$	96,05	88,9 - 99,2	22,57	19,8 - 25,5	9,8	7,8 - 12,2	98,5	95,6 - 99,7
$> 1$	92,11	83,6 - 97,0	41,67	38,4 - 45,0	12,2	9,6 - 15,2	98,4	96,5 - 99,4
$> 2$	90,79	81,9 - 96,2	51,74	48,3 - 55,1	14,2	11,2 - 17,6	98,5	96,8 - 99,4
<b><math>&gt; 3</math></b>	<b>82,89</b>	<b>72,5 - 90,6</b>	<b>71,06</b>	<b>67,9 - 74,1</b>	<b>20,1</b>	<b>15,8 - 25,0</b>	<b>97,9</b>	<b>96,5 - 98,9</b>
$> 4$	71,05	59,5 - 80,9	82,75	80,1 - 85,2	26,6	20,7 - 33,2	97,0	95,5 - 98,1
$> 5$	61,84	50,0 - 72,8	89,81	87,6 - 91,8	34,8	26,8 - 43,5	96,4	94,9 - 97,6
$> 6$	44,74	33,3 - 56,6	95,72	94,1 - 97,0	47,9	35,9 - 60,1	95,2	93,5 - 96,5
$> 7$	31,58	21,4 - 43,3	97,92	96,7 - 98,8	57,1	41,0 - 72,3	94,2	92,5 - 95,6
$> 8$	14,47	7,5 - 24,4	99,19	98,3 - 99,7	61,1	35,7 - 82,7	93,0	91,1 - 94,5
$> 9$	6,58	2,2 - 14,7	99,65	99,0 - 99,9	62,5	24,5 - 91,5	92,4	90,5 - 94,0
$> 10$	1,32	0,03 - 7,1	99,88	99,4 - 100,0	50,0	1,3 - 98,7	92,0	90,1 - 93,7
$> 12$	1,32	0,03 - 7,1	100,00	99,6 - 100,0	100,0	2,5 - 100,0	92,0	90,1 - 93,7
$> 13$	0,00	0,0 - 4,7	100,00	99,6 - 100,0			91,9	90,0 - 93,6

## 6. Validation du score prédictif de l'infiltration médullaire dans la cohorte de validation

Une fois le score prédictif de l'infiltration médullaire élaboré à partir d'une cohorte de 940 patients hodgkiniens, pris en charge dans les cinq centres de l'ouest algérien ayant participé à l'étude. Il a été validé dans un groupe indépendant de 898 patients dont 386 patients de l'est du pays, enregistrés dans la base de données du centre hospitalo- universitaire de Sétif diagnostiqués entre [2012 et 2021].

30 patients avaient été écartés de l'étude car PBO non faites pour 17 d'entre eux qui avaient un stade localisé favorable, et 8 non précisées. Alors que 5 patients avaient bénéficié d'un TEP initial. Et 313 patients du centre du pays avec les données du centre anti cancer de Blida enregistrés entre [2017 et 2021] dont 39 avaient été écartés de l'étude pour manquement des données de la moelle osseuse (4 pour refus de PBO, 9 non précisés et 26 PBO non faites en raison du stade localisé favorable). Ainsi que les 46 patients qui avaient bénéficié d'un TEP-Scan initial au diagnostic avec un taux de réalisation allant de 5 TEP en 2018 à 21 TEP en 2021). Nous avons associé à ces deux Database, les 199 cas de LH incidents enregistrés entre [janvier 2021 et juin 2022] au niveau des centres hospitaliers de l'ouest algérien qui avaient participé initialement à l'élaboration du score.

Avec 42 cas diagnostiqués au niveau du CLCC Tlemcen, 8 cas au niveau de l'EPH Maghnia, 26 cas du CHU Mostaganem, 17 cas de l'HMRUOran.39 cas du CHUO et en fin 67 cas de l'EHUO. Les 27 patients chez qui la PBO n'a pas été faite, car ils avaient bénéficié d'un TEP-Scan initial, avaient été écartés de l'étude.

Des données complètes concernant le statut de la moelle osseuse (infiltrée/non infiltrée) et les covariables incluses dans le score prédictif de l'infiltration médullaire (SPIM), étaient disponibles chez 756 patients qui ont formé le groupe de validation de cette étude. La fréquence d'atteinte médullaire dans ce groupe était de 6,34% (48 moelle infiltrée/ 756 patients de la cohorte de validation). Le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité était obtenu pour un seuil du SPIM > 3. Avec une sensibilité et une spécificité de l'ordre de 86% (IC 95% :72,1 - 94,7. P < 0,0001) et de 78,4% (IC95% :75,2– 81,3. P < 0,0001) respectivement. La discrimination du score prédictif a révélé que la statistique C ou (l'aire sous la courbe « ASC ») était de 0,90 (Figure 26). La valeur prédictive positive était de 19,1% (IC 95% : 13,8 - 25,3. P < 0,0001) alors que la valeur prédictive négative était de 99% (IC 95% : 97,7 - 99,6. P < 0,0001). (Tableau 25)

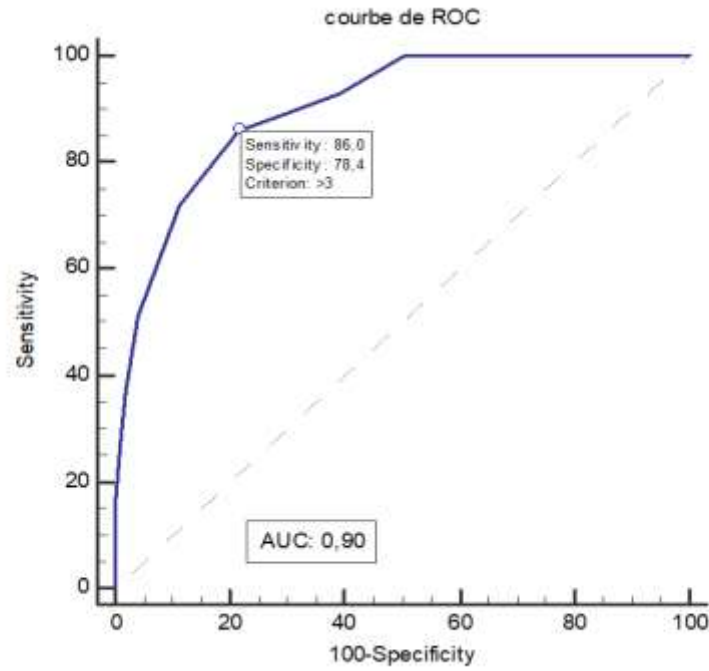


Figure 26 : Discrimination du score prédictif de l’infiltration médullaire dans la cohorte de validation.

Tableau 25 : Performances diagnostiques du score prédictif de l’atteinte médullaire dans le LH dans la cohorte de validation

Score	Sensibilité	IC 95%	Spécificité	IC 95%	VPP	IC 95%	VPN	IC 95%
≥0	100,00	91,8 - 100,0	0,00	0,0 - 0,5	5,6	4,1 - 7,5		
>1	100,00	91,8 - 100,0	49,45	45,8 - 53,2	10,5	7,7 - 13,9	100,0	99,0 - 100,0
>2	93,02	80,9 - 98,5	60,88	57,2 - 64,4	12,3	9,0 - 16,4	99,3	98,0 - 99,9
<b>&gt;3</b>	<b>86,05</b>	<b>72,1 - 94,7</b>	<b>78,37</b>	<b>75,2 - 81,3</b>	<b>19,1</b>	<b>13,8 - 25,3</b>	<b>99,0</b>	<b>97,7 - 99,6</b>
>4	72,09	56,3 - 84,7	88,57	86,0 - 90,8	27,2	19,3 - 36,3	98,2	96,8 - 99,0
>5	51,16	35,5 - 66,7	95,87	94,2 - 97,2	42,3	28,7 - 56,8	97,1	95,6 - 98,2
>6	37,21	23,0 - 53,3	98,07	96,8 - 98,9	53,3	34,3 - 71,7	96,3	94,7 - 97,6
>7	27,91	15,3 - 43,7	99,04	98,0 - 99,6	63,2	38,4 - 83,7	95,9	94,2 - 97,2
>8	16,28	6,8 - 30,7	99,86	99,2 - 100,0	87,5	47,3 - 99,7	95,3	93,5 - 96,7
>9	9,30	2,6 - 22,1	100,00	99,5 - 100,0	100,0	39,8 - 100,0	94,9	93,1 - 96,4
>11	0,00	0,0 - 8,2	100,00	99,5 - 100,0			94,4	92,5 - 95,9

## Troisième partie : Analyse de la survie

### 1. Le temps de suivi de la cohorte de dérivation :

Avec un recul minimum à partir de l'inclusion du dernier patient et la DDP de deux ans, et un recul maximum à partir de l'inclusion du premier patient et la DDP de treize ans. La moyenne du temps de suivi a été de 5,18 ans ; avec un minimum de suivi de moins d'un an et un maximum de suivi de 13 ans.

### 2. Analyse de la survie des patients :

#### 2.1. Analyse de la survie globale

Notre analyse a révélé que la survie globale estimée par la méthode de Kaplan-Meier, des patients diagnostiqués et pris en charge pour un lymphome de Hodgkin, cette dernière décennie est de l'ordre de 80% à 5 ans et de 77,5% à 10ans. (Figure 27)

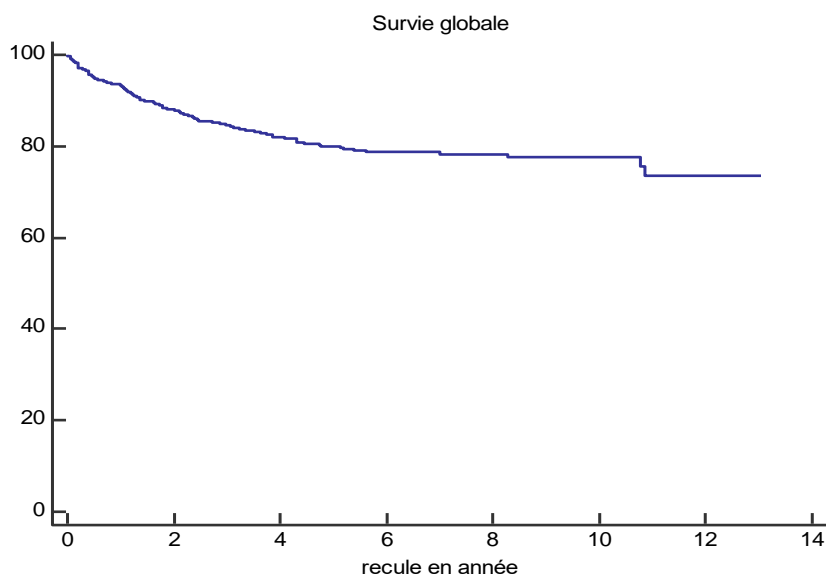


Figure 27 : survie globale des patients LH.

#### 2.2. Analyse de la survie sans progression :

La probabilité de survie sans progression estimée par la méthode de Kaplan-Meier des patients diagnostiqués et pris en charge pour un lymphome de Hodgkin, cette dernière décennie est de l'ordre de 72,1% à 5 ans et de 70,3% à 10ans. (Figure 28)

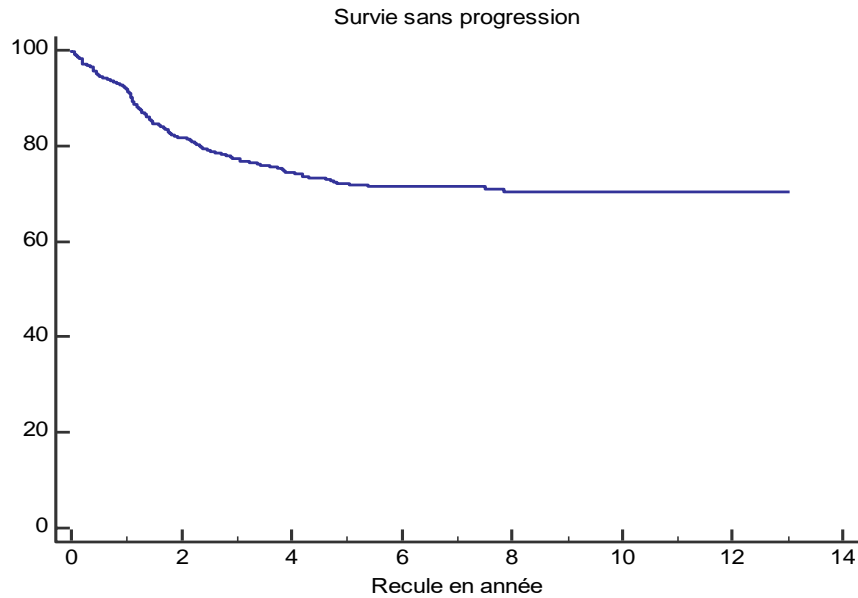


Figure 28 : survie sans progression des patients LH

3. Analyse de la survie en fonction de l’atteinte médullaire :

3.1. Analyse de la survie globale en fonction de l’atteinte médullaire :

La survie globale des patients LH avec une atteinte médullaire est nettement inférieure par apport aux patients dont la moelle osseuse n’est pas infiltrée de l’ordre de 56,9% vs 82,1% à 5ans et de 47,4% vs 80% à 10ans ; (P<0,0001). HR 2, 81. IC 95% (1,46- 5,42). (Figure 29)

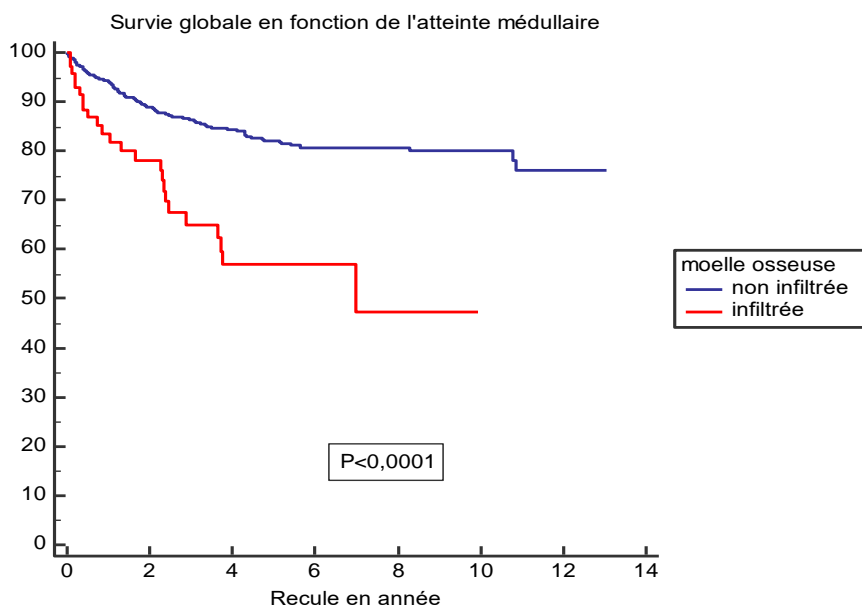
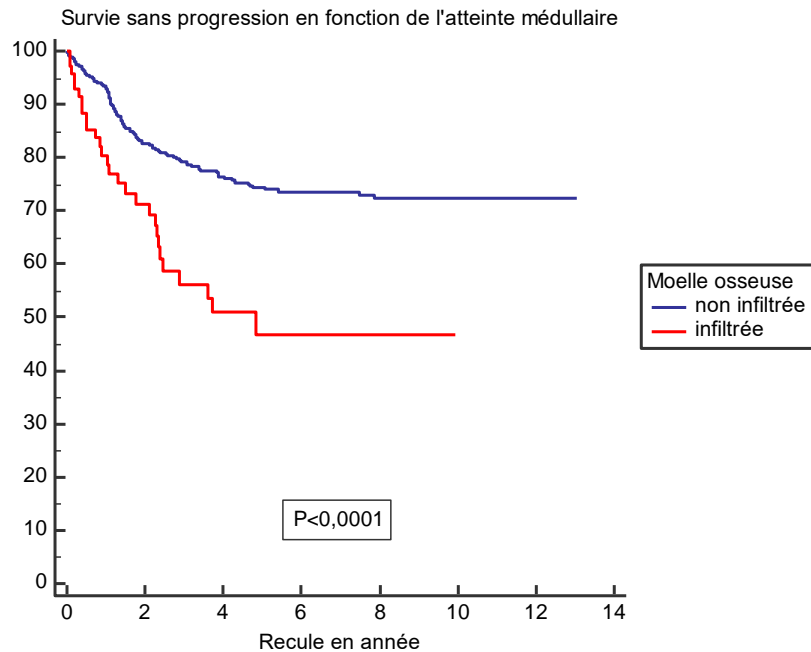


Figure 29 : survie globale des patients LH en fonction de l’atteinte médullaire

### 3.2. Analyse de la survie sans progression en fonction de l'atteinte médullaire :

La survie sans progression des patients LH, avec atteinte médullaire est inférieure par rapport aux patients sans atteinte médullaire de l'ordre de 46,6% versus 74,3% à 5ans et 72,4% à 10ans respectivement. Avec une différence statistiquement significative ( $P < 0,0001$ ). HR : 2,37. IC 95% (1,34 - 4,17). (Figure 30)



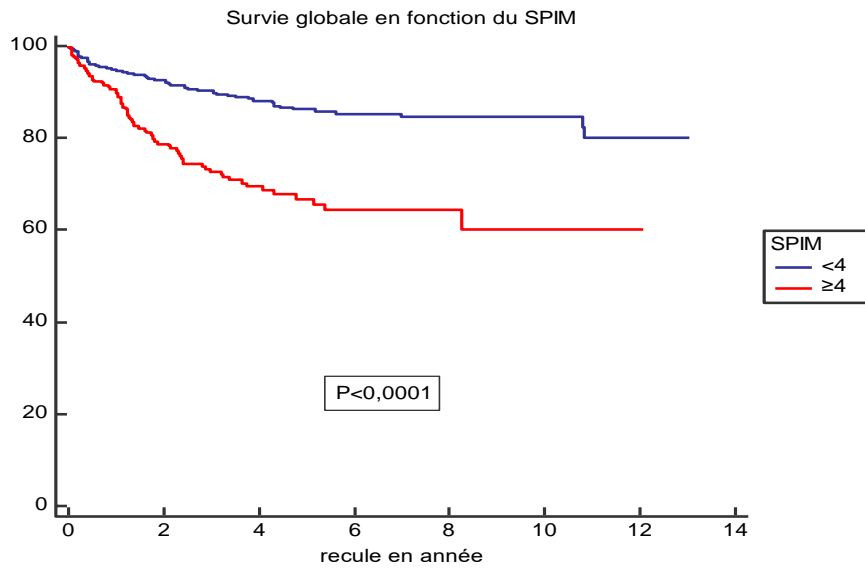
**Figure 30 : survie sans progression des patients LH en fonction de l'atteinte médullaire**

### 4. Analyse de la survie en fonction du score prédictif de l'atteinte médullaire :

#### 4.1. Analyse de la survie globale en fonction du score prédictif de l'atteinte médullaire :

La probabilité de survie des patients à haut risque d'infiltration médullaire avec un SPIM  $\geq 4$ , à 5ans et à 10ans n'est que de 66,8% et 60,1% respectivement. Alors qu'elle est de l'ordre de 86,2% et de 84,6% respectivement, chez les patients à faible risque d'atteinte médullaire avec une différence statistiquement significative ( $P < 0,0001$ ). HR 2,73. IC 95% (1,88– 3,95). (Figure 31)

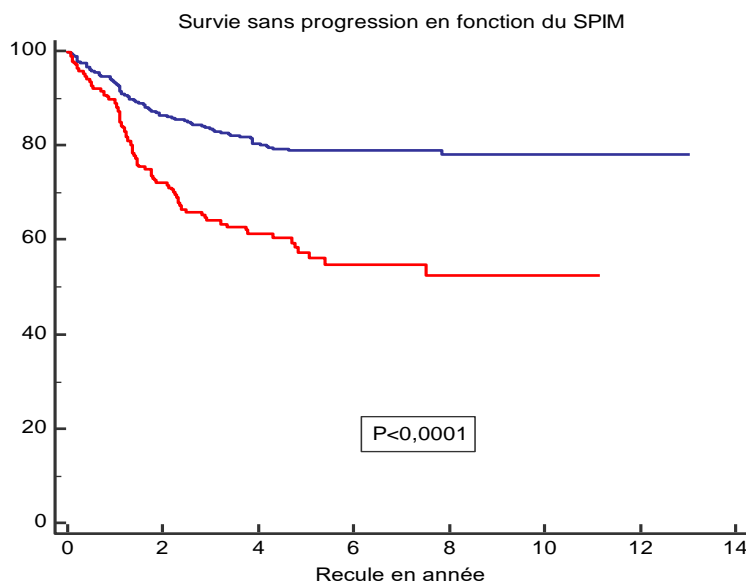




**Figure 31 : survie globale des patients LH en fonction du score prédictif de l’atteinte médullaire**

**4.2. Analyse de la survie sans progression en fonction du score prédictif de l’atteinte médullaire :**

La probabilité de survie sans progression des patients à haut risque selon le score prédictif de l’atteinte médullaire à 5ans et à 10ans est inférieure à celle des patients à faible risque. Elle est de l’ordre de 57,2% et 52,3% respectivement versus 78,8% et de 78% ; avec une différence statistiquement significative ( $P < 0,0001$ ). HR : 2,34. IC95% (1,70 - 3,21). (Figure 32)



**Figure 32 : survie sans progression des patients LH en fonction du score prédictif de l’atteinte médullaire**

## 5. Analyse de la survie en fonction des différents facteurs pronostiques :

### 5.1. Analyse de la survie en fonction du sexe

#### 5.1.1. Analyse de la survie globale en fonction du sexe

La probabilité de survie à 5 et à 10 ans chez les femmes était supérieure à celle des hommes, de l'ordre de 84,1% et de 83,4% respectivement, versus 76% et 71,7% avec une différence statistiquement significative ( $P = 0,007$ ). HR= 1,59. IC 95% (1,13- 2,22). (Figure 33)

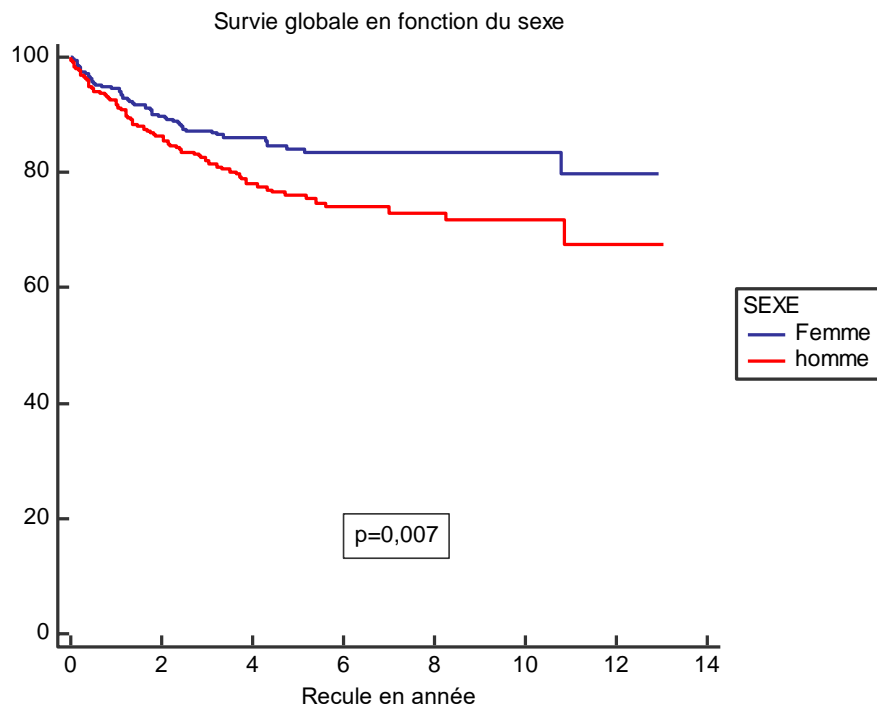


Figure 33 : Survie globale des patients LH en fonction du sexe

#### 5.1.2. Analyse de la survie sans progression en fonction du sexe

Pareillement que la SG, la probabilité de survie sans progression à 5 et à 10 ans chez les femmes est supérieure à celle des hommes de l'ordre de 76,7% et de 75,1 % respectivement versus 67,4% et 65,4%. Avec une différence statistiquement significative ( $P = 0,02$ ). HR : 1,38. IC 95% (1,03- 1,84). (Figure 34)

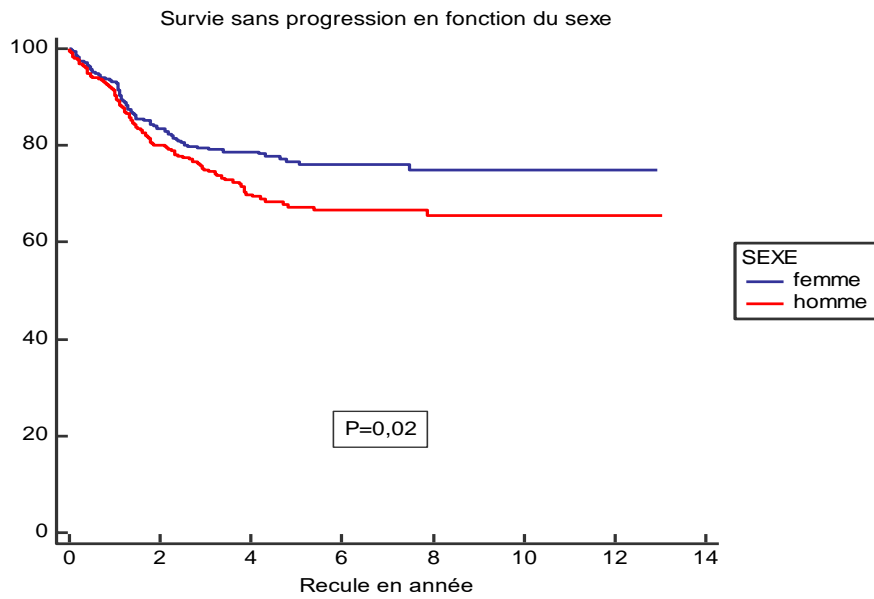


Figure 34 : Survie sans progression des patients LH en fonction du sexe

## 5.2. Analyse de la survie en fonction de l'âge

### 5.2.1. Analyse de la survie globale en fonction de l'âge

Nous avons analysé la survie globale des patients LH selon les deux classes d'âge < 35ans et ≥ 35ans. La probabilité de survie chez les sujets de moins de 35 ans à 5 et à 10 ans est de 80,9% et 77,8% respectivement versus 78,9% et 77,9% chez les sujets de 35ans et plus, mais sans différence statistiquement significative (P= 0,18).HR 1,26. IC95% (0,88 - 1,80). (Figure 35)

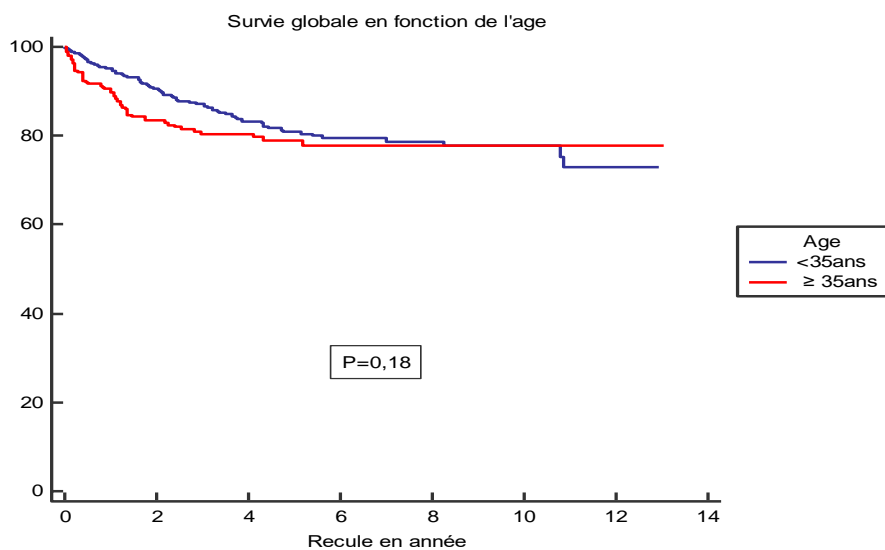


Figure 35 : Survie globale des patients LH en fonction de l'âge

### 5.2.2. Analyse de la survie sans progression en fonction de l'âge

La probabilité de survie sans progression chez les sujets de 35 ans et plus à 5 et à 10 ans est estimée à 73,4% et 70,6% respectivement. Alors qu'elle est de l'ordre de 75% et 72,7% chez les sujets de moins de 35ans ; mais cette différence est statistiquement non significative ( $P=0,65$ ). HR : 1,07. IC 95% (0,79 - 1,45). (Figure 36)

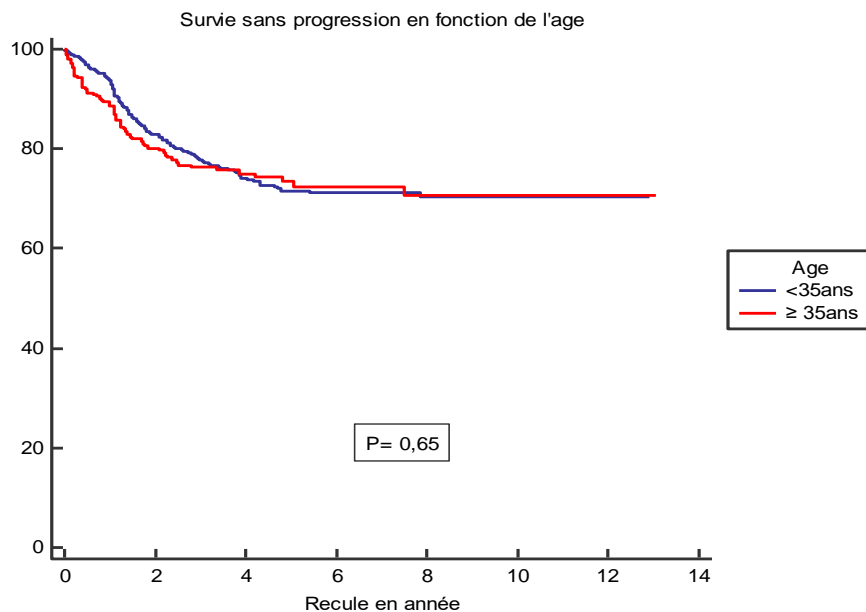


Figure 36 : Survie sans progression des patients LH en fonction de l'âge

### 5.3. Analyse de la survie en fonction des signes d'évolutivité clinique :

#### 5.3.1. Analyse de la survie globale en fonction des signes d'évolutivité clinique :

La survie globale en fonction des signes d'évolutivité clinique à 5 ans et à 10 ans est de l'ordre de 88% et 84,4% respectivement pour les stades A. Alors qu'elle est de l'ordre de 76,3% et 74,2% pour les stades B respectivement. Avec une différence statistiquement significative ( $P=0,0009$ ).HR :1,99. IC95% (1,39 - 2,84). (Figure 37)

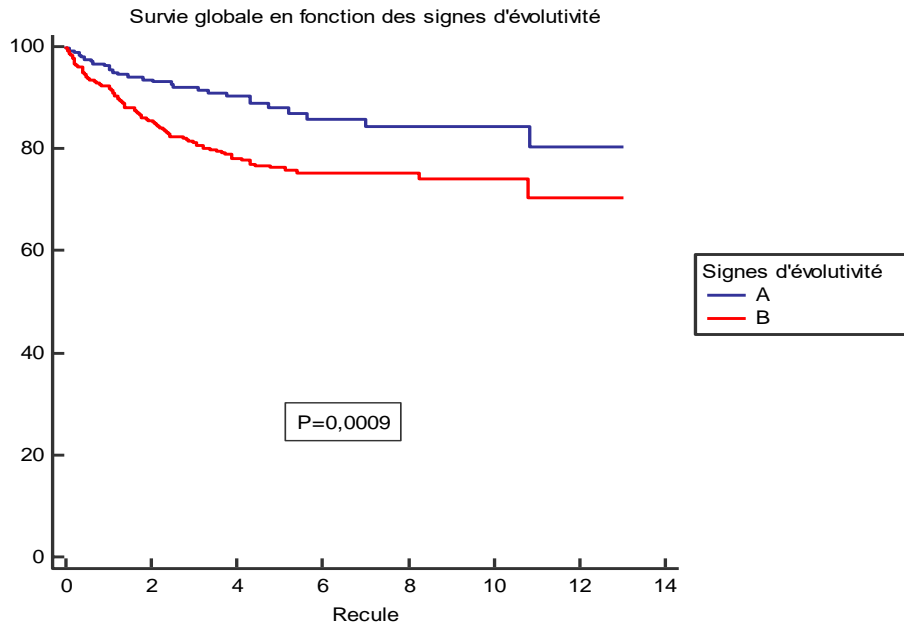


Figure 37 : Survie globale des patients LH en fonction des signes d'évolutivité

### 5.3.2. Analyse de la survie sans progression en fonction des signes d'évolutivité clinique

La probabilité de survie sans progression en fonction des signes d'évolutivité clinique à 5 ans et à 10 ans est de l'ordre de 79,1% et 76,4% respectivement pour les stades A. Versus 68,8% et 67,4% pour les stades B. Avec une différence statistiquement significative (P= 0,007). HR : 1,57. IC 95% (1,15 - 2,13). (Figure 38)

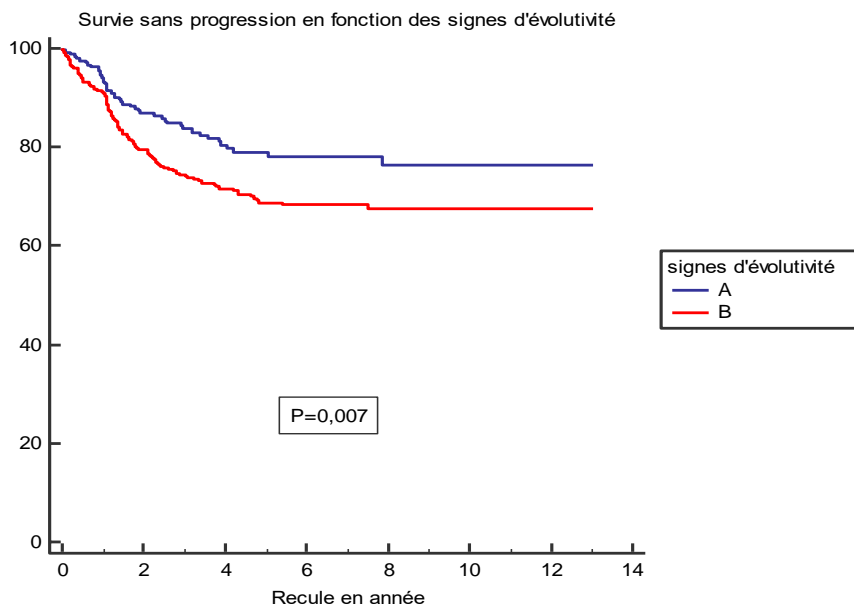


Figure 38 : Survie sans progression des patients LH en fonction des signes d'évolutivité

#### 5.4. Analyse de la survie en fonction de la masse médiastinale bulky :

##### 5.4.1. Analyse de la survie globale en fonction de la masse médiastinale bulky :

La probabilité de survie globale des patients sans masse médiastinale bulky était estimée à 80,9% et 78,4% à 5 ans et à 10ans respectivement. Alors qu'elle était de l'ordre de 78,1% et 75,7% chez les patients avec une masse médiastinale bulky. Toutefois la différence statistique était non significative ( $P= 0,34$ ) HR 1,18 IC 95% (0,81 - 1,72). (Figure 39)

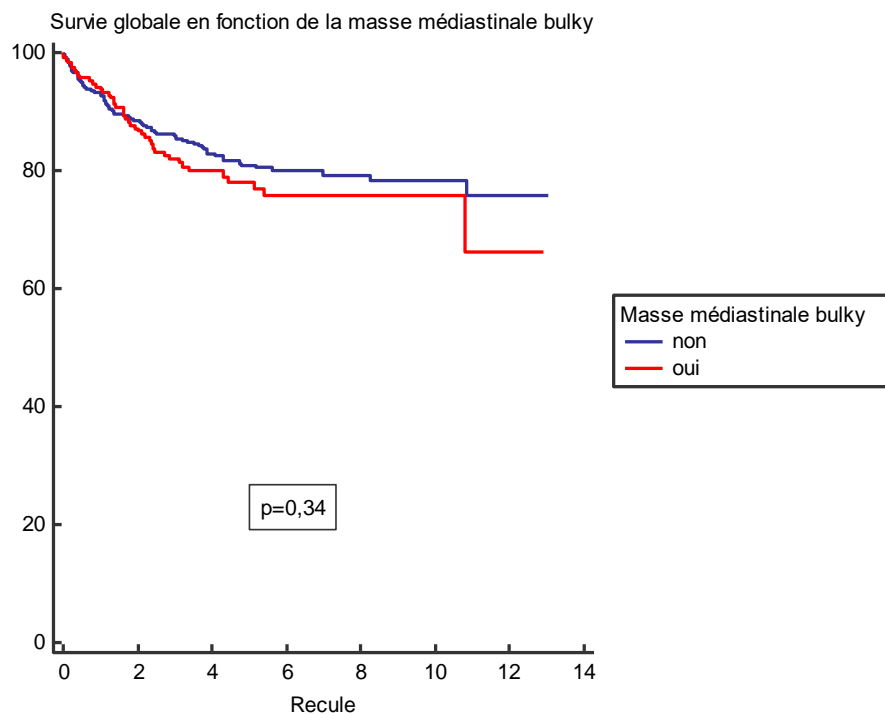
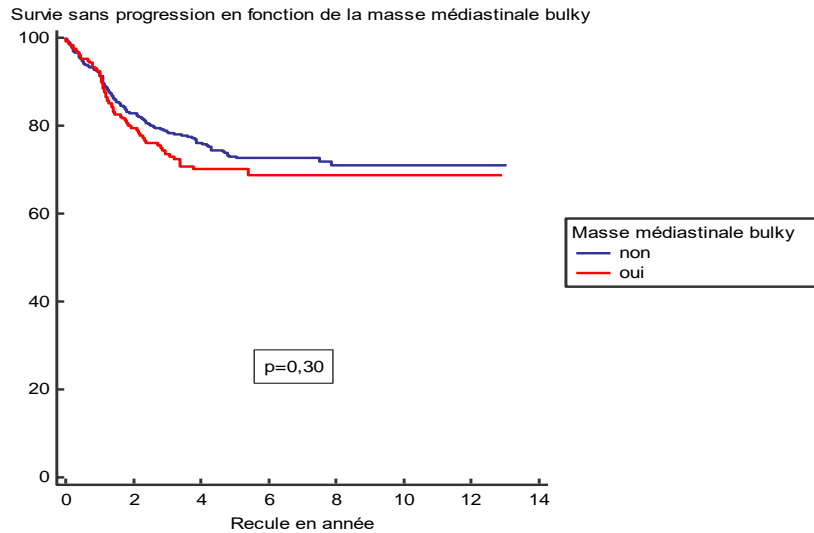


Figure 39 : Survie globale des patients LH en fonction de la masse médiastinale bulky

##### 5.4.2. Analyse de la survie sans progression en fonction de la masse médiastinale bulky :

La probabilité de survie sans progression des patients sans masse médiastinale bulky est de l'ordre de 73% et 71% à 5 ans et à 10ans respectivement. Alors qu'elle est estimée à 70 % et 68,8% respectivement, chez les patients avec une masse médiastinale bulky. Mais toutefois cette différence est statistique non significative ( $P= 0, 30$ ). HR : 1,17. IC 95% (0,85 - 1,61). (Figure 40)

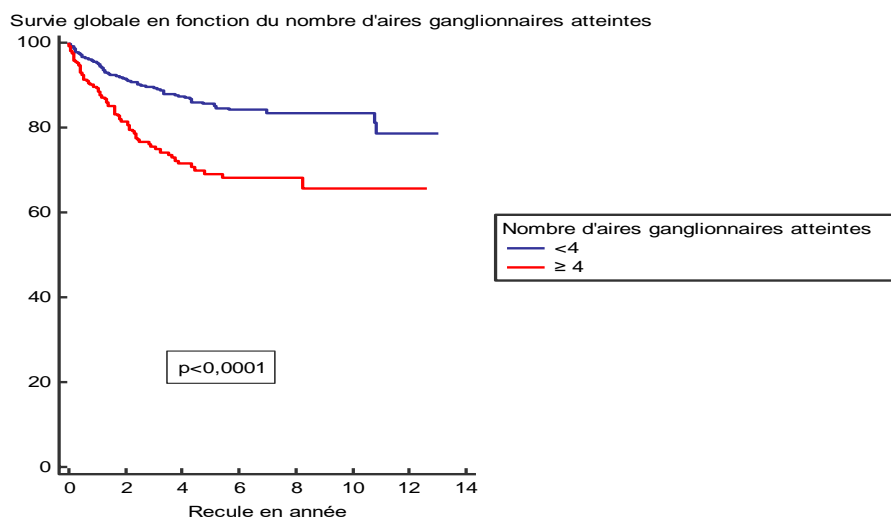


**Figure 40 : Survie sans progression des patients LH en fonction de la masse médiastinale bulky**

## 5.5. Analyse de la survie en fonction du nombre d'aires ganglionnaires envahies :

### 5.5.1. Analyse de la survie globale en fonction du nombre d'aires ganglionnaires envahies :

La répartition des patients selon le nombre d'aires ganglionnaires envahies a révélé que la probabilité de survie globale chez les patients avec moins de 4 aires ganglionnaires envahies était supérieure à celle des patients avec un nombre  $\geq 4$ . Estimée à 85,5% à 5ans et à 83,4% à 10ans versus 69,1% et 65,6% à 5 ans et à 10 ans respectivement avec une différence statistiquement significative ( $P < 10^{-3}$ ) .HR= 2,27 IC95% (1,58-3,27). (Figure 41)



**Figure 41 : La survie globale en fonction du nombre d'aires ganglionnaires envahies**

### 5.5.2. Analyse de la survie sans progression en fonction du nombre d'aires ganglionnaires envahies :

La probabilité de survie sans progression chez les patients avec moins de 4 aires ganglionnaires envahies est estimée à 76,7% à 5ans et à 75,8% à 10ans. Versus 62,9% et 59,9% à 5 ans et à 10 ans respectivement chez les patients avec un nombre  $\geq 4$ . Cette différence est statistiquement significative ( $P = 0,0001$ ). HR : 1,79. IC 95% (1,31 - 2,44). (Figure 42)

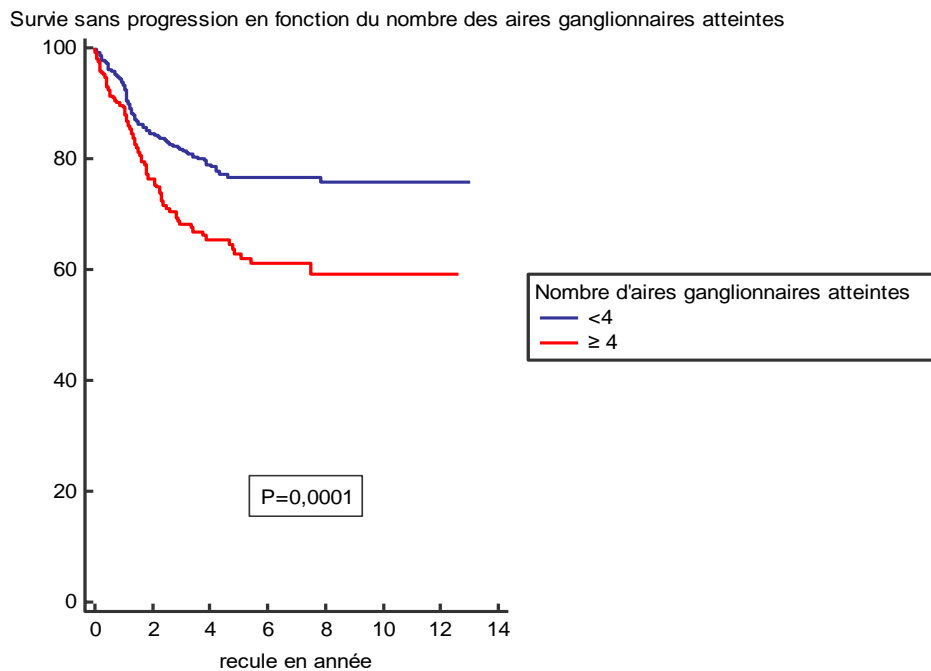


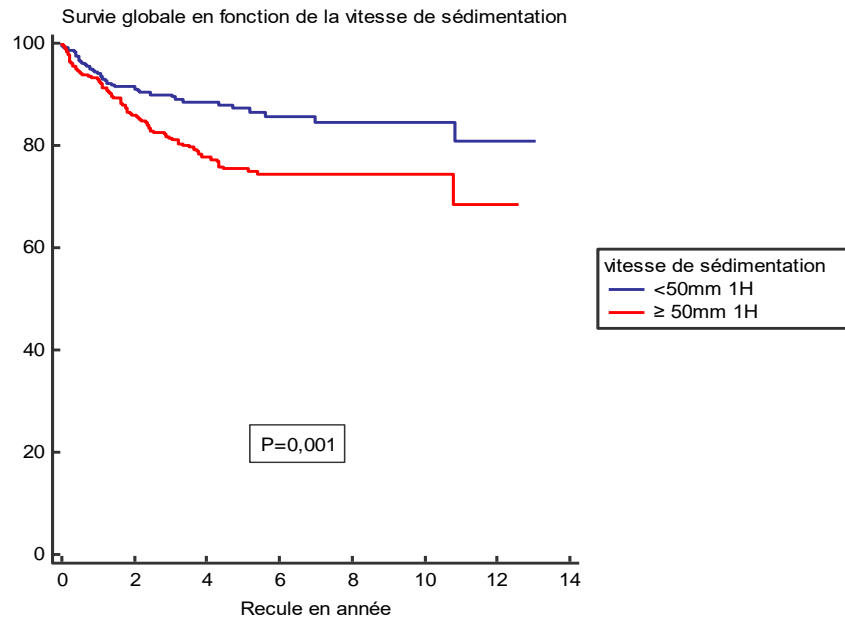
Figure 42 : La survie sans progression en fonction du nombre d'aires ganglionnaires envahies

### 5.6. Analyse de la survie en fonction de la vitesse de sédimentation :

#### 5.6.1. Analyse de la survie globale en fonction de la vitesse de sédimentation :

Les patients avec une VS accélérée  $\geq 50\text{mm } 1^{\text{H}}$  ont une probabilité de survie globale estimée à 75,4% et 74,2% à 5 ans et à 10ans respectivement. Versus 87,3% et 84,5% pour les patients avec une VS de moins de  $50\text{mm } 1^{\text{H}}$ . ( $P=0,001$ ).HR 1, 82. IC 95% (1,28 - 2,59). (Figure 43)

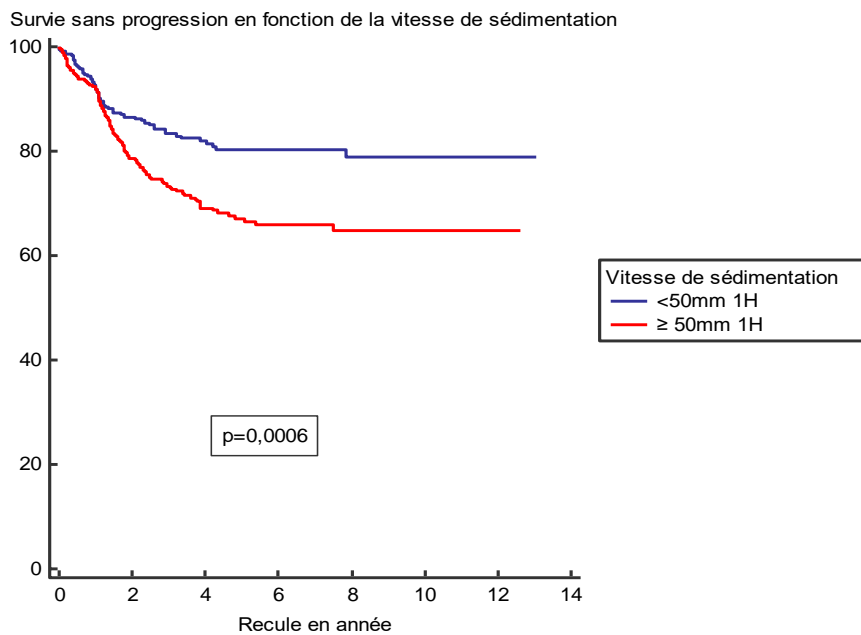




**Figure 43 : La survie globale en fonction de la vitesse de sédimentation**

**5.6.2. Analyse de la survie sans progression en fonction de la vitesse de sédimentation :**

La probabilité de survie sans évènement est estimée à 67,1% et 64,8% à 5 ans et à 10ans respectivement chez les patients avec une VS accélérée  $\geq 50\text{mm } 1^{\text{H}}$ . alors qu'elle est de l'ordre de 80,2% et 78,9% chez les patients avec une VS de moins de  $50\text{mm } 1^{\text{H}}$ . (P= 0,001). HR 1, 74. IC 95% (1,28 - 2,35). (Figure 44)



**Figure 44 : La survie sans progression en fonction de la vitesse de sédimentation**

## 5.7. Analyse de la survie en fonction de l'hypoalbuminémie :

### 5.7.1. Analyse de la survie globale en fonction de l'hypoalbuminémie :

La probabilité de survie globale chez les patients avec un taux d'albumine correct est supérieure à celle des patients présentant une hypoalbuminémie de l'ordre de 86,9% et de 82,7% à 5 ans et à 10 ans respectivement. Versus 70,6% et 69,9% avec une différence statistiquement significative ( $P < 0,0001$ ). HR : 2,37. IC 95% (1,60 - 3,49). (Figure 45)

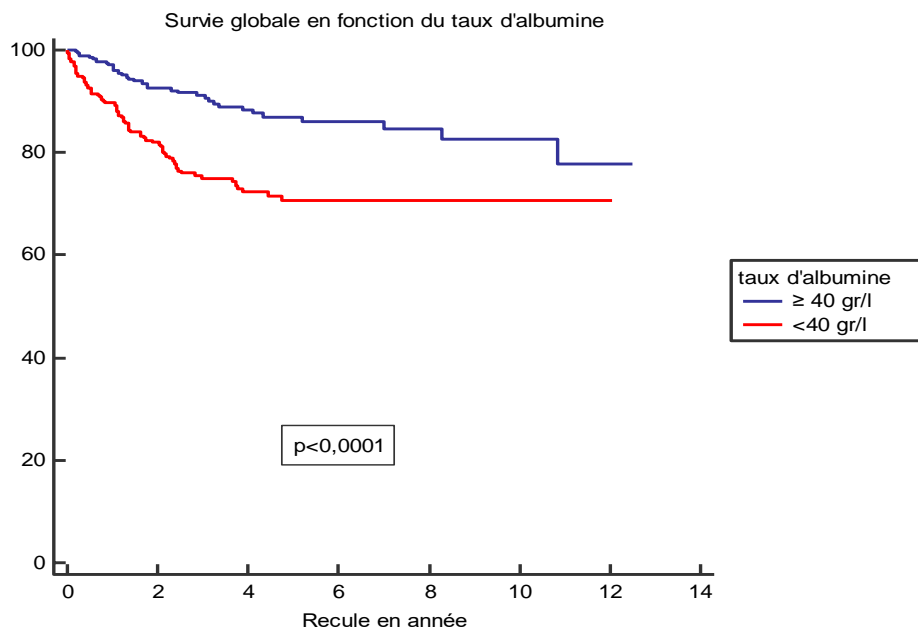
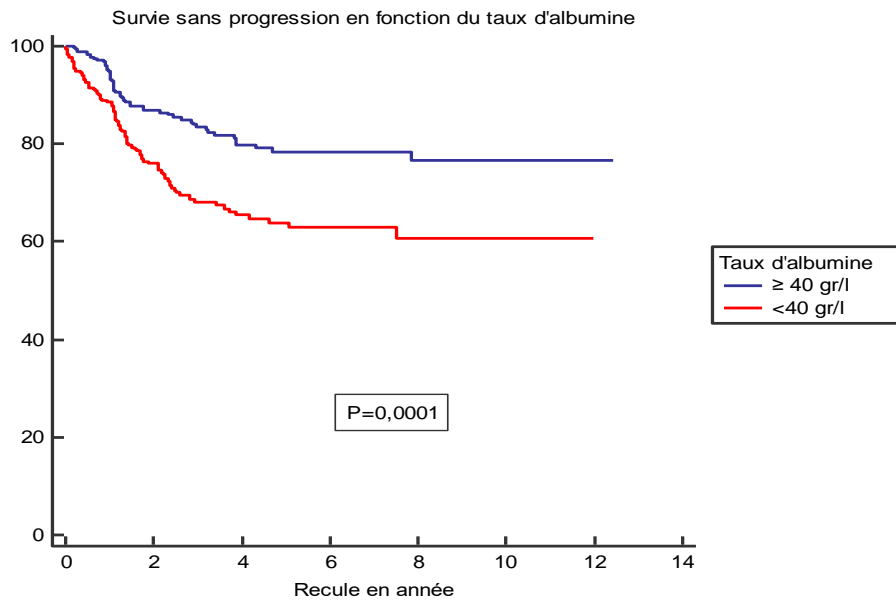


Figure 45 : La survie globale en fonction de l'hypoalbuminémie

### 5.7.2. Analyse de la survie sans progression en fonction de l'hypoalbuminémie :

La probabilité de survie sans progression chez les patients sans hypoalbuminémie est de l'ordre de 78,4% et 76,6% à 5 ans et à 10 ans respectivement. Versus 63,8% et 60,7% chez les patients présentant une hypoalbuminémie. Cette différence est statistiquement significative ( $P = 0,0001$ ). HR : 1,97. IC 95% (1,41 - 2,76). (Figure 46)

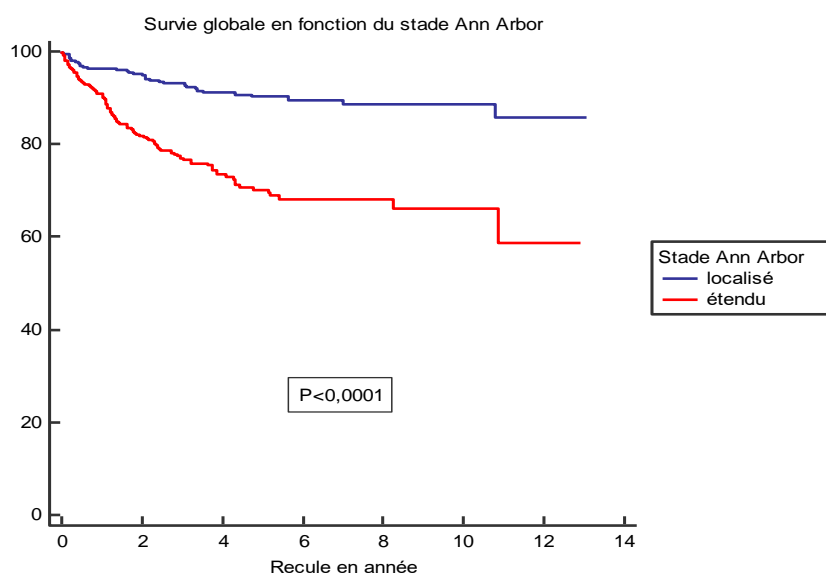


**Figure 46 : La survie sans progression en fonction de l'hypoalbuminémie**

## 5.8. Analyse de la survie en fonction du stade Ann Arbor :

### 5.8.1. Analyse de la survie globale en fonction du stade Ann Arbor :

La probabilité de survie globale des patients avec un stade Ann Arbor localisé (I, II) est meilleure par rapport à ceux avec un stade étendu (III, IV). De l'ordre de 90,2% à 5ans versus 70,2%, et de 88,7% à 10 ans versus 66,1% avec une différence statistiquement significative. ( $P < 0,0001$ ) HR= 3,33. IC95% (2,38 – 4,66). (Figure 47)



**Figure 47 : La survie globale en fonction du stade Ann Arbor**

### 5.8.2. Analyse de la survie sans progression en fonction du stade Ann Arbor :

L'analyse de la survie sans progression des patients avec un stade Ann Arbor localisé est estimée à 83,5% à 5ans et de 82,5% à 10ans. Alors que celle des stades étendus est de l'ordre de 60,8% et 57,9% à 5ans et à 10 ans respectivement. Avec une différence statistiquement significative ( $P < 10^{-3}$ ). HR : 2,63. IC 95% (1,97 - 3,51). (Figure 48)

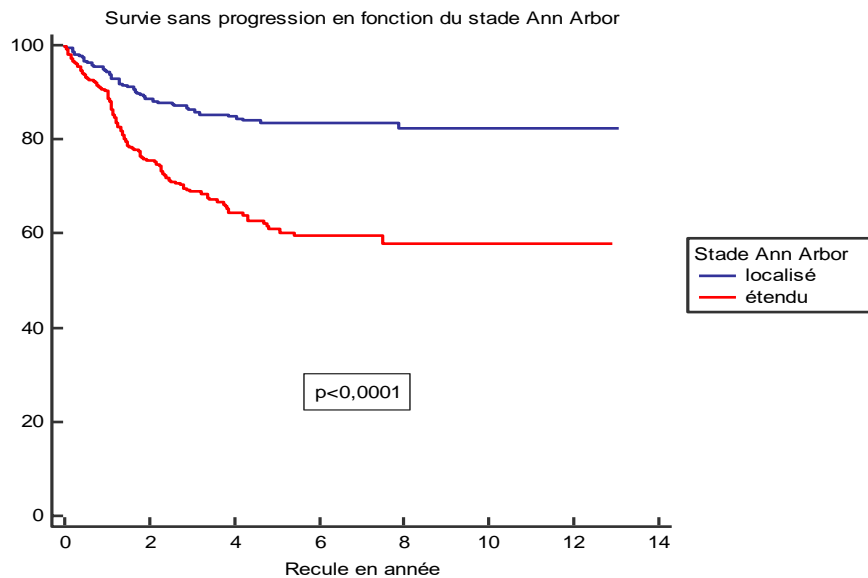
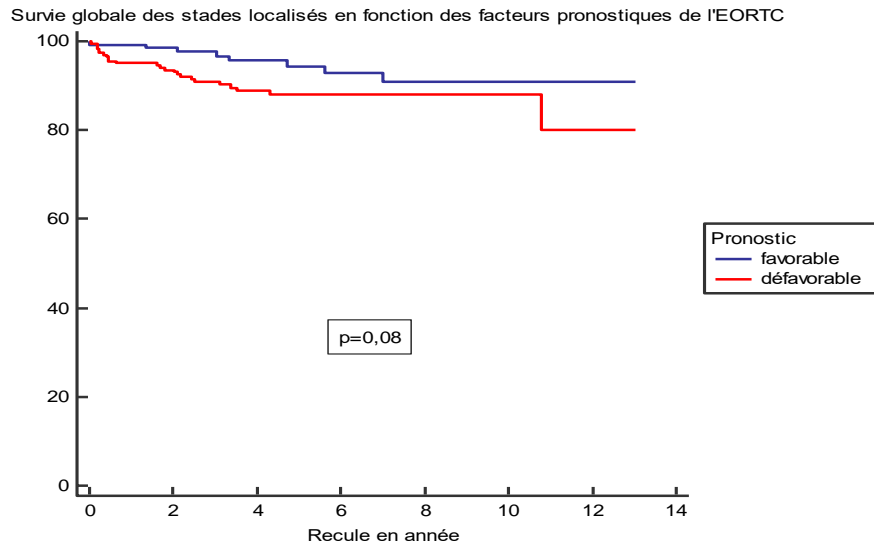


Figure 48 : La survie sans progression en fonction du stade Ann Arbor

### 5.9. Analyse de la survie des stades localisés en fonction des facteurs pronostiques de l'EORTC :

#### 5.9.1. Analyse de la survie globale des stades localisés en fonction des facteurs pronostiques de l'EORTC :

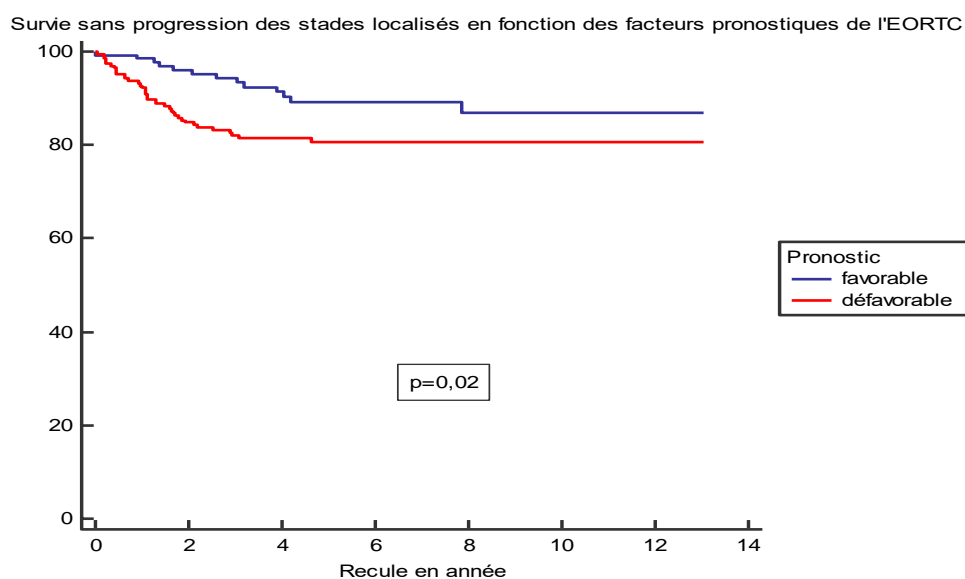
Les patients de stade Ann Arbor localisé favorable, selon les facteurs pronostiques de l'EORTC ont une probabilité de survie globale à 5ans de l'ordre de 94,4% versus 88,2% pour les patients défavorables et de 90,8% versus 80,1% à 10 ans respectivement. Toutefois cette différence n'est pas statistiquement significative ( $P = 0,08$ ). HR : 2. IC 95% (0,98 - 4,05). (Figure 49)



**Figure 49 : la survie globale des stades localisés en fonction des facteurs pronostiques de l'EORTC**

**5.9.2. Analyse de la survie sans progression des stades localisés en fonction des facteurs pronostiques de l'EORTC :**

La probabilité de survie sans progression des patients de stade Ann Arbor localisé favorable selon les facteurs pronostiques de l'EORTC est estimée à 89,2% à 5ans et 87% à 10ans. Alors qu'elle est de l'ordre de 80,6% à 5ans et à 10 ans chez les patients de stade Ann Arbor localisé défavorable. Avec une différence statistiquement significative (P= 0,02). HR :2 IC 95% (1,15 - 3,49) (Figure 50)



**Figure 50 : la survie sans progression des stades localisés en fonction des facteurs pronostiques de l'EORTC.**

## 5.10. Analyse de la survie des stades étendus en fonction des facteurs pronostiques de l'SPI

### 5.10.1. Analyse de la survie globale des stades étendus en fonction des facteurs pronostiques de l'SPI

Les patients de stade Ann Arbor étendu à risque standard selon les facteurs pronostiques de l'SPI, ont une probabilité de survie globale à 5ans et à 10 ans de l'ordre de 76,1% et de 74,1% respectivement. Versus 66,5% et 61,2% chez les patients à haut risque avec une différence statistiquement significative ( $P= 0,02$ ). HR : 1,62. IC 95% (1,09- 2,42). (Figure 51)

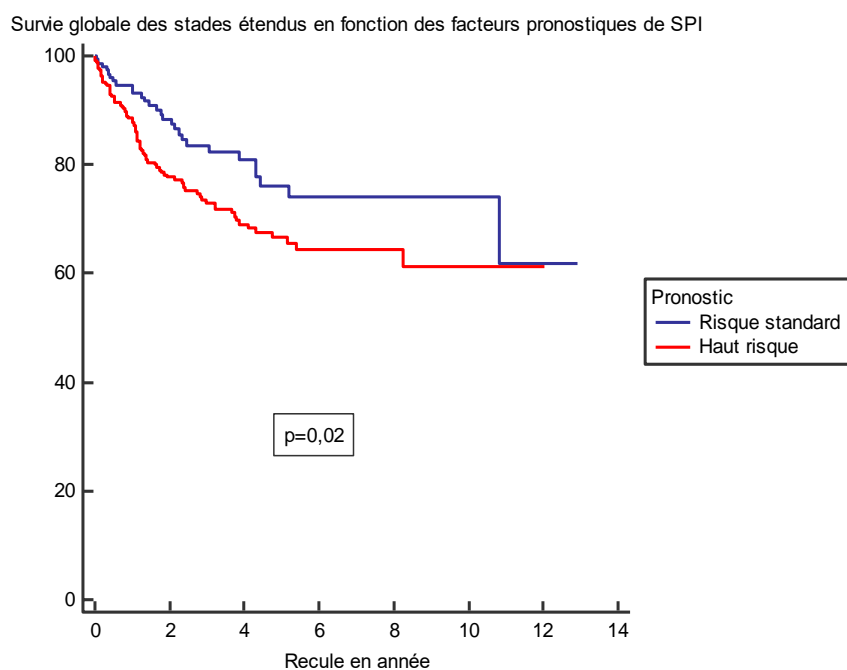


Figure 51 : la survie globale des stades étendus en fonction des facteurs pronostiques de l'SPI

### 5.10.2. Analyse de la survie sans progression des stades étendus en fonction des facteurs pronostiques de l'SPI

La probabilité de survie sans progression chez les patients de stade étendu Ann Arbor à risque standard selon les facteurs pronostiques de l'SPI est estimée à 70,4% à 5 ans et à 68,4% à 10ans. Alors qu'elle est de l'ordre de 55,4% et de 52,3% respectivement chez les patients de haut risque. Avec une différence statistiquement significative ( $P= 0,01$ ). HR : 1,58. IC 95% (1,11 - 2,25). (Figure 52)

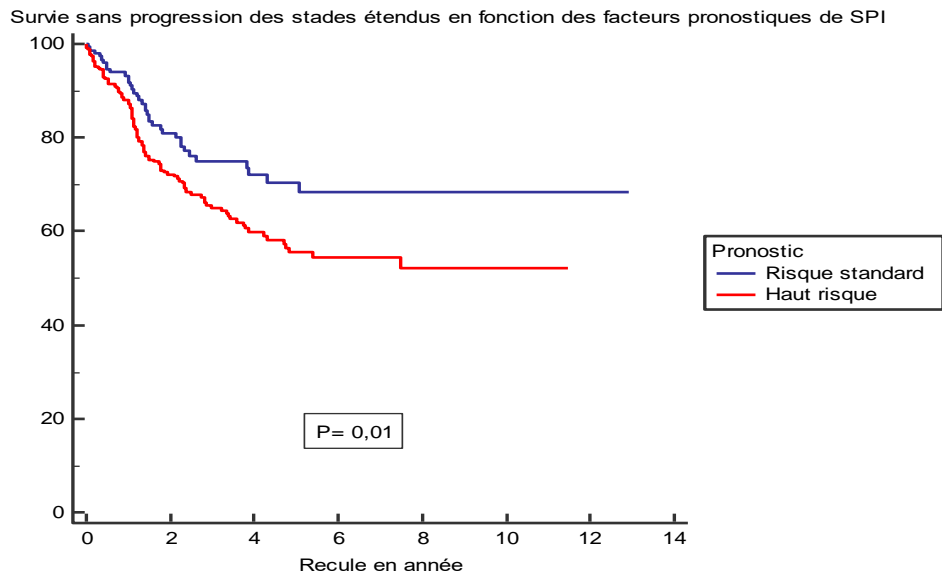


Figure 52 : la survie sans progression des stades étendus en fonction des facteurs pronostiques de l'SPI

## **Chapitre VI : DISCUSSION**



**Profil des patients LH :**

Durant cette dernière décennie, 1120 cas de LH avaient été recensés dans les services d'hématologie des différentes structures hospitalières de l'ouest algérien ayant participé à l'étude. Près de la moitié des patients avaient été recrutés au niveau de l'EHUO, le quart au niveau du CHUT/CLCCT et le reste au niveau du CHUO, HMRUO et l'EPH de Mostaganem. Si les constatations de l'enquête épidémiologique du LH de 2012 note une tendance à la progression annuelle lente mais significative, par rapport à l'enquête préliminaire de 2006. Avec une incidence annuelle brute moyenne nationale de 1,8 cas pour  $10^5$  habitants et une incidence standardisée/ population mondiale de 1,2 cas pour  $10^5$  habitants [47]. La récente enquête épidémiologique nationale publiée en 2021 par Abad et al recensant plus de 5562 cas de LH enregistrés entre [2008 et 2018], démontre une stabilisation de ces données depuis 2008 avec une incidence brute moyenne annuelle nationale de 1,84 cas /  $10^5$  H et une incidence standardisée / population mondiale de 1,21 cas /  $10^5$  H [43]. En revanche en France avec 2127 nouveaux cas enregistrés en 2018, le taux d'incidence du LH augmente de 1 % voir plus en moyenne par an ; le stratifiant parmi les taux d'incidence les plus élevées d'Europe [41]. Au états unis le SEER (the Surveillance, Epidemiology, and End Results) rapporte une incidence de l'ordre de 2,6 pour  $10^5$  H avec 8540 nouveaux cas estimés en 2022 [42].

Le taux moyen de patients diagnostiqués par année, dans notre série est de 86,15 patients. Le nombre de recrutement par an était relativement fluctuant, oscillant entre 70 et 100 patients sauf pour l'année 2017, où nous avons enregistré le plus haut nombre de malades, corroboré par les résultats de l'enquête épidémiologique nationale publiée en 2021 ou le pic de recrutement de cas incidents de LH a été constaté en 2017 avec 570 nouveaux patients [43]. Alors qu'il a baissé à 70 dans notre série durant l'année 2020 en raison du recrutement des patients clôturé en octobre 2020.

La grande partie de nos patients réside à Oran et à Tlemcen. Le nombre de patients provenant de certaines wilayas tels que Mostaganem, Saida, Relizane, Bechar tend à diminuer avec le temps, depuis la création d'unité d'hôpital de jour d'oncohématologie au niveau de leurs établissements publics hospitaliers (EPH) respectifs. En occurrence certains EPH de wilayas continuent à ce jour d'orienter leurs patients au centres hospitaliers limitrophes tels que l'EPH de Ain Temouchent, et d'El bayadh... par manque de drogues.

**Age et Sexe :**

L'âge moyen de nos patients au diagnostic est de 33,8 ans [15- 83], avec une médiane d'âge de 30 ans. Proche des données nationales rapportées par Abad et al, dans l'étude épidémiologique nationale réalisée en 2012 ou l'âge moyen constaté a été de 31,7 ans [16-99] [47]. La mise à jour des données épidémiologiques du LH en Algérie présentée lors du XVII congrès maghrébin d'hématologie 2021, réconforte ces résultats avec une moyenne d'âge de 32,9 ans [15-86] [43]. Ainsi que les données Maghrébines, où nos résultats se superposent aux données de l'étude marocaine du service d'hématologie de CHU Med VI qui a objectivé un âge moyen de 33 ans [16-70] [324]. Mais reste légèrement supérieur aux données des séries tunisiennes dont l'âge moyen est de 30 ans [15-75] [325]. Par ailleurs en France l'âge médian de survenue du LH est de 33 ans chez la femme et de 38 ans chez l'homme [50].

Si la distribution en fonction de l'âge a été longtemps bimodale tant chez les hommes que chez les femmes ; décrivant classiquement un premier pic de fréquence entre 20 et 30ans et un second pic après 70ans. Cette tendance tend à s'estomper progressivement ces dernières décennies notamment aux états unis [42]. Alors que cette diminution serait moins palpable en Europe. Dans les pays en voie de développement, la maladie touche davantage une population plus jeune. Si l'on tient compte des groupes d'âges de nos patients, le pic de fréquence est observé entre 16 et 30 ans. Cette tendance par âge montrant une augmentation plus marquée des taux d'incidence dans cette tranche d'âge pour les deux sexes est retrouvée dans pratiquement toutes les études de la littérature faisant de cette maladie le lymphome le plus fréquent avant 40 ans [41]. Par contre nous ne notons pas de second pic vers la 7<sup>ème</sup> décennie comme mentionné dans les études internationales. Cela est lié probablement à la structure de la population algérienne encore jeune avec une espérance de vie estimée en moyenne pour l'année 2019 à 76 ans [43].

La prédominance masculine du LH a été longtemps mentionnée dans toutes les études notamment lors de la 1<sup>ère</sup> étude épidémiologique nationale sur le LH faite en 2006[44]. Dans la mise à jour actualisée en 2012 portant sur les cas incidents observés chez l'adulte âgé de 16 ans et plus avec 2383 cas de LH dont 1183 avaient été des hommes. Le sexe Ratio était de 0,99 ne démontrant pas ainsi cette prédominance masculine comme ce fut le cas en 2006[47]. Une tendance maintenue lors de la dernière enquête épidémiologique publiée en 2021 avec un sexe ratio de 0,98 (2752 H/ 2810 F) [43] ce qui concorde parfaitement avec les résultats de notre série ou nous avons constaté un sexe ratio égal à 1,003.

Qui reste légèrement inférieur aux données des pays occidentaux (sexe ratio : 1,4) <sup>[50]</sup> mais très proche de la série marocaine (sexe ratio à 0,96) <sup>[324]</sup> et tunisienne de l'ordre de 0,99 <sup>[325]</sup>. Par ailleurs notre étude retrouve une prédominance féminine chez les patients âgés de  $\leq$  40ans avec un sexe ratio H/F estimé à 0,84. Données confirmées lors de l'enquête nationale publiée en 2021 qui révèle une prédominance féminine significative dans la tranche d'âge [16-40]ans (P :0,01). Alors qu'une prédominance masculine significative se voit dans la tranche d'âge [41-60]ans. (P : 0,01) <sup>[43]</sup>. (Tableau 26)

**Tableau 26 : Comparaison de l'âge moyen et du sexe ratio de notre étude avec d'autres études nationales et maghrébines :**

Etude	Age moyen [min- max]	Sexe ratio
Abad et al <sup>[43]</sup>	32,9 ans [15-86]	0,98
EL Bouhadi <sup>[324]</sup>	33 ans [16-70]	0,96
Ben Lakhal et al <sup>[325]</sup>	30 ans [15-75]	0,99
Notre série	33,8 ans [15- 83]	1,003

### Les aspects cliniques de la maladie :

Le délai moyen entre le début de la symptomatologie et la 1<sup>ère</sup> consultation avait été de 6 mois en moyenne (1- 42) mois. Proche du délai rapporté lors de l'enquête nationale estimé à 7 mois (1- 48) <sup>[47]</sup>. Mais reste inférieur par rapport à l'étude marocaine du service d'hématologie de CHU Med VI estimé à 10.9 mois <sup>[324]</sup>. Dans notre série le principal symptôme révélateur est le syndrome tumoral superficiel, retrouvé chez plus de 90% des patients au diagnostic dont plus des deux tiers (72,45%) ont présenté  $\leq$  à 2sites ganglionnaires périphériques. Alors que 14,60% avaient  $\geq$  4sites ganglionnaires. Le site du syndrome tumoral périphérique était dominé par la localisation cervicale retrouvée chez les deux tiers des patients (72,5%). Suivi des adénopathies axillaires et sus claviculaires respectivement, ce qui nous rapproche des données nationales publiées par Abad el al <sup>[47]</sup> dont 71% des patients avaient présenté des adénopathies de siège cervical, 6,8% de siège axillaire. Et concorde avec la série marocaine du service d'hématologie de CHU Med VI <sup>[324]</sup> où les adénopathies périphériques ont été retrouvées chez 93,9% des patients dont le site primitif avait été cervical dans 85% des cas. En revanche nous avons constaté que les adénopathies inguinales avaient été retrouvées chez 13,32% des patients nettement supérieure aux données publiés par Abad <sup>[47]</sup> et la série marocaine <sup>[324]</sup>.

Avec un taux de 5,2% et 8,5% d'adénopathies inguinales respectivement. Dans notre série la splénomégalie avait été retrouvée chez 19,19% des patients. Quant à l'hépatomégalie elle était présente chez 16,68% d'entre eux. Résultats proches des données de la série marocaine avec 16,7% des cas [324], et des résultats publiés par T. Alsuliman et al [48] lors de l'étude multicentrique ouest sur le LH (2008-2012) avec 18% d'atteinte splénique constatée mais qui reste largement supérieure à l'enquête nationale de la même année qui n'a enregistré que 0,3% d'atteinte splénique [47].

Nous avons constaté que 66% des patients avaient présenté des signes généraux. Ces données restent légèrement inférieures aux résultats présentés lors de l'enquête épidémiologique nationale de 2012 qui a révélé une présence de symptômes B chez 76% des patients [47]; et la série marocaine rapportés chez 81,6 % des cas [324]. Mais proches des données tunisiennes, décrits chez 62,8% des patients [325]. Pris séparément, on constate que ces signes généraux avaient été dominés par l'amaigrissement et les sueurs retrouvés chez plus de la moitié des patients (51,60% et 50,4%) respectivement. Alors que la fièvre n'avait été retrouvée que chez 40% des patients. Par ailleurs l'amaigrissement avait été noté chez plus de 66% des patients dans la série marocaine [324] et 71% dans la série du CPMC présentée par Belhadri lors du XI<sup>ème</sup> congrès national d'hématologie [326]. Alors que la fièvre et les sueurs ont été rapportés chez 40,4% et 33% dans la série marocaine [324] et chez 73% et 76% dans l'étude de Belhadri et al [326] respectivement. Ces divergences entre les séries s'expliquent probablement par le fait qu'il s'agit de paramètres subjectifs rapportés par le patient. (Tableau 27)

**Tableau 27 : comparaison de la répartition des signes généraux de notre étude avec d'autres études**

Étude	Signes généraux	Amaigrissement	Fièvre	Sueurs
EL Bouhadi [324]	81,6 %	66 %	40 ,4%	33 %
Belhadri et al [326]	70%	71%	73%	76%
Notre étude	66%	51,60%	40%	50,4%

**Type histologique du LH :**

L'étude histologique de la pièce anatomopathologique qui a permis de poser le diagnostic de LH dans notre série avait révélé une nette prédominance du type (2) scléronodulaire ; retrouvé chez 77,7% des cas, suivi du type (3) à cellularité mixte (11,5%). Alors que le type (1) à prédominance lymphocytaire et le type (4) à déplétion lymphocytaire n'avaient représenté que 3,8% et 1,8% respectivement. Ces constatations concordant parfaitement avec les données de l'enquête nationale publiée en 2021 par Abad avec : le type (1) qui ne représente que 3,8% ; le type (2) 76,2% ; le type (3) 18,5% et le type (4) 1,5% [24]. Et les données tunisiennes qui avaient objectivé des résultats aussi proches avec 76% de type SN et 22% de type CM [325]. Ainsi que la série marocaine du service d'hématologie de CHU Med VI avec (69%) de type SN, (22,8%) de CM, et (4,4%) de type à prédominance lymphocytaire [324]. Une analyse des tendances par sexe et sous-type histologique réalisée en Europe du Nord confirme la tendance récente à l'augmentation des cas de LH du jeune adulte pour les deux sexes en particulier pour le sous type scléronodulaire. Cette augmentation d'incidence correspond au LH du jeune adulte dont l'étiologie est différente de celle des LH des patients plus âgés qui est plus souvent associée au virus d'Epstein Barr (EBV) [50].

En dehors de certaines formes SN, où le critère morphologique est très évocateur d'un diagnostic de LH. L'immunohistochimie demeure indispensable dans la démarche diagnostique pour déterminer la nature de la cellule tumorale. Nos données immunohistochimiques révèlent une expression quasi-constante de CD30 retrouvée dans 97% des cas et du CD15 exprimé dans 85% des cas. Ces résultats se superposent à ceux rapportés par Belhadri et al [326] avec 91% et 86% de positivité du CD30 et du D15 et ceux de la série marocaine avec un CD30 et CD15 exprimés par les cellules tumorales à 88,6% et 78,1 % respectivement [324]. Toute fois un effort supplémentaire serait souhaitable afin d'intégrer au panel de l'étude immunohistochimique d'autres anticorps monoclonaux CD20, CD3, CD43, PAX5, EMA... étape primordiale dans certaines situations qui peuvent prêter confusion ; car en pratique diagnostique courante la présence du CD30 sur les cellules tumorales est obligatoire au diagnostic de LHc mais nullement spécifique. De même, la positivité du CD15 est un argument diagnostique très fort pour le diagnostic lorsque cette positivité se fait sur une cellule de morphologie évocatrice. Cependant une positivité du CD15 peut être observée dans de rares cas de lymphomes B et T ainsi que sur les cellules tumorales non lymphoïdes. Une positivité hétérogène du CD20 peut être observée.

Mais lorsqu'elle est forte et homogène, elle peut poser un redoutable problème de diagnostic différentiel avec un DLBCL. De la même façon que le CD 79a qui peut être exprimé de façon faible et hétérogène. Le CD43, marqueur des lignées lymphocytaire T et myéloïde, n'est pas exprimé par les CRS, cette caractéristique pouvant être utile au diagnostic différentiel avec un lymphome anaplasique exprimant le CD43. L'EMA peut être observée sur les CRS mais elle reste faible, jamais aussi forte que dans le contexte d'un lymphome anaplasique.

### **Le bilan d'extension :**

Le bilan d'extension réalisé de façon systématique permet d'évaluer l'extension de la maladie, de préciser les territoires ganglionnaires et extra ganglionnaires envahis. D'apprécier le volume tumoral et le retentissement de la maladie sur l'état général. Permettant ainsi, de classer chaque patient selon un groupe pronostique auquel est associé un traitement adapté. Il comprend :

### **L'imagerie :**

Les données de l'imagerie sont déterminantes pour l'exploration du thorax et de l'abdomen et servent de référence dans l'évaluation de la réponse post thérapeutique.

La radiographie thoracique reste systématique, même si le scanner thoracique permet une meilleure étude des ganglions médiastinaux et des plages parenchymateuses. Dans notre série la radiographie thoracique avait été réalisée chez 90,4% des patients. Pathologique chez plus de la moitié d'entre eux, démontrant un élargissement médiastinal dans 46,6% des cas. Dans la révision Cotswolds de 1989 du système Ann Arbor Staging, une masse médiastinale bulky a été définie par une largeur maximale égale ou supérieure au tiers du diamètre transversal interne du thorax au niveau de T5/6. Bien que cette définition ait été développée à l'origine, à l'ère de la radiographie thoracique. L'imagerie par tomodensitométrie (TDM) s'avère plus pertinente dans la stadification. La définition de la masse bulky à l'ère de la tomodensitométrie, s'est appuyée sur diverses études rétrospectives la définissant par une mensuration allant de plus de 7 à 10 cm pour le diamètre maximal de la masse médiastinale dans le plan transversal [17,19]. La "Classification de Lugano" pour la stadification initiale du lymphome conserve la définition historique du volume avec une seule masse nodale de 10 cm ou plus ou un volume médiastinal de plus d'un tiers du diamètre transthoracique [26]. Dans notre série la TDM thoracique avait été réalisée chez 95% des patients. Elle est revenue pathologique chez 866 patients (81%) d'entre eux en objectivant 16,7% d'atteintes parenchymateuses ,7,6% d'atteintes pleurales.

68 % de localisations ganglionnaires médiastinales, volumineuse de type bulky dans 30% des cas. Nos résultats se superposent aux données de l'étude multicentrique ouest réalisée en 2012 sur 604 patients LH objectivant 29,6% de masse bulky médiastinale [327] et de la série de l'HCA présentée par Talbi, objectivant le même taux d'atteinte médiastinale bulky estimé à 30% [328]. Ce pourcentage est équivalent à celui retrouvé dans l'étude HD15 recensant 2182 patients dont 30% présentaient une atteinte médiastinale bulky [240] et reste proche des données de l'enquête nationale de la même année avec 40% d'atteinte médiastinale bulky [47]. (Tableau 28)

**Tableau 28 : fréquence des masses bulky médiastinales selon les différentes études**

Etude	Nombre de patients	Masse bulky médiastinale
HD15 [240]	2182 pts	30%
Houti et al [327]	604 pts	29,6%
Talbi et al [328]	80 pts	30%
Abad et al [47]	1910 pts	40%
Notre étude	1120 pts	30%

La TDM abdominopelvienne avait été réalisée chez 91% des patients, pathologique dans plus de la moitié de cas, en objectivant des adénopathies profondes chez 19,2% des patients. Ce taux reste légèrement plus faible que les données de la littérature observée dans 25 à 35 % des cas [329].

La splénomégalie avait été retrouvée chez 23,34% des patients de taille variable la plus volumineuse atteignant 280mm de grand axe. Ces données restent proche des résultats publiés par Alsuliman et al lors de l'étude multicentrique ouest sur le LH estimée alors à 18% [48] et de la série marocaine du CHU Med VI de l'ordre de 24,6% [324]. Toute fois la taille de la rate n'est pas un pointeur performant dans le LH, puisque jusqu'à 33 % des rates de taille normale peuvent être le siège d'une atteinte focale alors que seulement 33 % des rates modérément hypertrophiées sont infiltrées par le LH [329]. Munker.R dans son article a révélé que l'échographie à ultrasons est plus sensible que la tomодensitométrie (63 % versus 37 %) détectant des nodules jusqu'à 3 mm et identifiant une infiltration nodulaires diffuse plus souvent que la TDM et définie un diamètre vertical supérieur à 13cm pour évoquer une splénomégalie [330].

L'atteinte hépatique avait été retrouvée chez 19,7% des patients. Ce pourcentage est plus élevé que les résultats publiés par Alsuliman et al, lors de l'étude multicentrique ouest sur le LH estimée alors à 9% [48] et ceux des données de la littérature l'estimant entre 5 à 10%.

La valeur diagnostique de la TEP/TDM dans le bilan d'extension du LH a été largement démontrée avec une sensibilité et une spécificité de l'ordre de 86% et de 96% respectivement versus de 81% et 41% pour la TDM [14]. Malheureusement dans notre série elle n'avait été réalisée que chez 23 patients au diagnostic dans la cohorte de dérivation soit 2%. Ceci s'explique par le manque de centres spécialisés qui proposent ce type d'imagerie ou les patients étaient contraints de se déplacer au Maroc ou en Tunisie jusqu'en 2016, année de la création du premier établissement privé doté du TEP-Scan à Tizi-Ouzou. Cependant le cout reste un frein majeur justifiant l'attitude des médecins algériens à privilégier la TEP/TDM intermédiaire, qui est décisive dans le choix du traitement en conditionnant la désescalade thérapeutique. A noter que selon les données de la cohorte de validation on remarque une tendance à l'augmentation de la prescription de la TEP/TDM dans le bilan d'extension au diagnostic ces dernières années.

### La biopsie ostéomédullaire :

La biopsie ostéo-médullaire avait été réalisée chez 940 patients soit (84%). Elle avait objectivé une infiltration de la moelle osseuse chez 8 % d'entre eux. Nos résultats concordent parfaitement avec les données rapportées lors des études nationales Alsuliman [48] et ceux de Ould Kablia [331], ainsi que les données maghrébines d'El Bouhadi [324] et reste dans l'intervalle de [4% - 14%] des séries internationales rapportées au cours des trente dernières années [16,22, 323]. (Tableau 29)

**Tableau 29 : fréquence de l'atteinte médullaire selon les différentes études**

Étude	Nombre de patients LH (N)	Infiltration de la moelle osseuse (n)
Alsuliman et al [48]	668 patients	9%
Ould kabila et al [331]	286 pts	7%
EL Bouhadi [324]	88 pts	7,3%
Munker R. et al [16]	2307 pts	4,8%
Howell SJ et al [22]	955 pts	5,2%
Levis A. et al [323]	1161 pts	7,9%
Notre étude	940 patients	8%

(N) : nombre total des patients LH. (n) : proportion des patients présentant une infiltration médullaire.



## Classification

Au terme de ce bilan d'extension, la répartition de nos patients selon les stades cliniques d'Ann-Arbor modifiée par Costwolds avait retrouvé 41,5% de stade localisé avec 8% de stade I et 33,5% de stade II. Ces résultats concordent avec la récente enquête épidémiologique nationale sur le LH, où des taux de 8,5% et 38% de stades I et II ont été rapportés respectivement [43]. Et restent proche des résultats publiés par Talbi avec 15% de stade I et 33% de stade II [332]. Mais légèrement supérieurs aux données marocaines du service d'hématologie de CHU Med VI qui ne retrouve que 26,3% des patients appartenant aux stades localisés dont 6,1% de stade I et 20,2% de stade II [324].

Cette répartition par stade, montre une nette prédominance des stades étendus dans notre population atteignant les 58,5% répartis en 15,5% de stade III et 43% de stade IV. Cette prédominance des stades étendus est notée dans les études nationales avec 53,4% et 52% rapportées par Abad [43] et Talbi [332] dont 32,2% et 22% de stade IV respectivement. Ainsi que les données maghrébines avec l'étude marocaine du service d'hématologie de CHU Med VI qui enregistre 73,7% de stades étendus dont 46% de stade IV [324]. Cela est lié probablement au retard diagnostique tel qu'illustré par un délai moyen au diagnostic prolongé allant de [6 à 10,9 mois] selon les séries. Cette prédominance des stades étendus n'est pas rapportée dans les études internationales [202]. (Tableau 30)

**Tableau 30 : Répartition des stades Ann Arbor selon les différentes études**

Stade Ann Arbor	Abad et al [43]	Talbi et al [332]	ElBouhadi [324]	Maucort-Boulch, et al [202]	Notre étude
STADE I	8,5%	15%	6,1%	16,6%	8%
STADE II	38%	33%	20,2%	52%	33,5%
STADE III	21,2%	30%	27,7%	17,7%	15,5%
STADE IV	32,2%	22%	46%	13,7%	43%

L'atteinte organique des stades IV avait été dominée par la localisation pulmonaire et hépatique (47%) et (43,5%) respectivement. Alors que l'atteinte médullaire représentait 17% de l'ensemble des stades IV. Cette répartition se rapproche des données publiées par Abad lors de l'enquête épidémiologique nationale de (2008-2012) où la stratification des stades IV en fonction du siège de l'atteinte organique retrouve 44% d'atteintes pulmonaires et 37% d'atteintes hépatiques avec 21% d'atteinte médullaire [47].

Mais diffère un peu des constatations de la récente enquête épidémiologique nationale (2008-2018) publiée par Abad en 2021, qui objective une nette réduction du taux des localisations pulmonaires estimées à 16% avec une majoration de l'atteinte médullaire qui passe à 29% [43].

### **Données biologiques :**

L'analyse des paramètres biologiques de l'hémogramme dans notre série révèle que 23% des patients avaient présenté une anémie avec un taux d'hémoglobine  $\leq 10$ gr/dl. De type microcytaire dans plus de la moitié des cas. Alors que la composante immunologique n'avait été retrouvée que chez 9 patients. Bien que l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) soit une entité rare (incidence estimée entre 0,8 - 3 pour 100 000 habitants/an), sa survenue en cas de syndrome lymphoprolifératif est fréquente. Elle est le plus souvent associée à une leucémie lymphoïde chronique, mais aussi aux autres lymphomes. Dans une série de 107 patients ayant présenté une AHAI, Sallah et al avaient constaté que 19 d'entre eux (18 %) avaient développé un syndrome lymphoprolifératif dans un délai médian de 26,5 mois [9 à 76 mois]. Il s'agissait majoritairement de LNH, et seul un patient présentait un lymphome de Hodgkin [333].

Les autres cytopénies observées dans notre étude restent rares n'excédant pas les 5% (leuconéutropénie 4%, lymphopénie et thrombopénie 5% respectivement). Par ailleurs, plus de la moitié des patients avaient présenté une forme hyperleucocytaire avec un taux de globules blancs  $\geq 15000$ el/mm<sup>3</sup> dans le un quart des cas. Ces résultats concordent avec les données publiées par Abad lors de l'enquête nationale sur le LH [47], et les données maghrébines publiées par ElBouhadi [324].

### **Données biochimiques :**

Plus de la moitié de nos patients avaient présenté une hypoalbuminémie au diagnostic. Facteur connu pour sa signification pronostic. Dans son analyse des taux d'albumine sérique par électrophorèse chez 552 patients atteints de LH, Paolo G. Gobbi et coll [334] concluent qu'une hypoalbuminémie discrète était évidente. Inversement liée au stade, et plus marquée chez les cas symptomatiques et les patients âgés. Par ailleurs il y avait peu ou pas de différences dans les niveaux d'albumine en relation avec les sous-types histologiques, le sexe, l'amaigrissement et la présence de lésions hépatiques. La normalisation post-thérapeutique de l'albumine sérique ne s'est produite qu'après l'obtention d'une rémission complète. Tandis qu'une nouvelle diminution nette est devenue évidente en cas de rechute.

Sur la base de 799 mesures d'albumine pendant la maladie active et en rémission, le rapport l'albumine/ $\alpha$  2-globuline a démontré un avantage clinique clair et utile par rapport à l'albumine ou aux fractions  $\alpha$  2 -globuline seules, comme indicateur de la maladie active et de la rechute [334].

### Les groupes pronostiques :

Dans notre série, les patients avaient été stratifiés selon les facteurs de risques de l'EORTC [17] pour les stades localisés, et le score SPI [20] pour les stades étendus. Les 41% des patients présentant un stade localisé avaient été répartis en 36% de type favorable et 64% de type défavorable dont 57% ont présenté un seul facteur défavorable. 43% deux facteurs défavorables ou plus. Les 59% des patients présentant un stade étendu avaient été répartis en 35% de risque standard avec  $\leq$  deux facteurs de risques selon SPI et 65% de haut risque, dont 62% d'entre eux ont présenté trois facteurs de risques, 32% quatre facteurs de risques et 6%  $\geq$  cinq facteurs de risques. Ces résultats se rapprochent des données publiées par Abad et al [47] et ceux de la série marocaine avec 75% des patients appartenant au groupe localisé avaient une forme défavorable selon l'EORTC. Tandis que (47,5%) des stades disséminés appartenaient au groupe à haut risque avec un SPI  $\geq$  3 facteurs [324]. Par ailleurs il existe une différence avec la répartition de nos patients selon les facteurs pronostiques par rapport à la littérature [20,200-202].

Ceci s'explique probablement par la nette prédominance au diagnostic des stades étendus de la maladie retrouvée dans les séries algériennes et maghrébines, à l'inverse des séries internationales.

### Le traitement :

Sur le plan thérapeutique la stratégie adoptée repose sur la mise en route d'une chimiothérapie exclusive, ou combinée à la radiothérapie des territoires initialement atteints dans les stades localisés, ou des masses résiduelles post chimiothérapie des stades étendus. Le régime ABVD demeure le protocole standard. Quatre à six cycles sont généralement nécessaires, avec une réévaluation de la maladie. Le régime BEACOPP intensifié prend une place grandissante appuyée par les résultats des différents groupes de travail qui rapportent une amélioration significative de la survie sans progression mais aux prix d'une toxicité aigüe et chronique accrue [241-254].

Dans notre série 76% de nos patients avaient été traités par le protocole ABVD en première ligne ou l'un de ses variants, avec remplacement de l'anthracycline par de l'etoposide (EBVD) ou suppression de la bléomycine...

20% des patients avaient reçu le protocole BEACOPP en première ligne avec désescalade thérapeutique à l'ABVD chez 63 patients codifiée par la réponse métabolique intermédiaire. Les 4% des patients restants avaient été traités par différents protocoles type : CHOP, COAP, MBACOD, MOPP/ABV. La chimiothérapie avait été combinée à la radiothérapie chez 322 patients dont 18 de stades étendus avec masse résiduelle à la fin du traitement. Le taux de réponses objectives dans notre série tout stades confondus avoisine les 77% avec 58,8% de rémission complète dont 88 rémission métabolique complète évaluée par TEP-Scan et 18,1% de rémission partielle. Alors que le taux d'échec thérapeutique et ou de progression était de l'ordre de 13,2% et 2,6% respectivement. Par ailleurs le pourcentage de décédés en per-chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne avait avoisiné les 4%. La stratification de la réponse thérapeutique en fonction des groupes pronostiques retrouve 96% de réponses globales dans le groupe des patients de stade localisé favorable ; de type complète chez 92% d'entre eux. Le taux d'échec n'a pas excédé les 4%. Et 84% de réponses globales dans le groupe des patients de stade localisé défavorable. Complète chez 67% des patients avec un taux d'échec /et ou progression de l'ordre de 12,5%. Ces résultats sont proches des données de la série de Sétif publiée par Hamouda et al [335] avec 96% et 82% de RC dans les stades localisés favorables et défavorables respectivement. Cette différence de réponse entre un groupe à risque favorable et un groupe à risque défavorable a un impact significatif sur la SSP, démontrée largement par les différents groupes d'étude EORTC et GHSG. Les motivant à adapter des stratégies thérapeutiques guidées par les facteurs pronostiques [199]. Le groupe allemand GHSG suggère que le traitement standard, associant 4 cycles d'ABVD suivie d'une radiothérapie délivrant 30 Gy sur les aires ganglionnaires atteintes chez les patients de groupe favorable, pourra être réduit, tant en chimiothérapie qu'en radiothérapie sans perte significative de l'efficacité. L'essai HD10 [223] à partir d'une cohorte de 1370 patients atteints d'un LH de stade localisé favorable. Compare l'efficacité et l'innocuité de deux niveaux de chimiothérapie d'intensité différentes (2 cycles d'ABVD versus 4 cycles d'ABVD) suivis d'une radiothérapie sur le territoire impliqué (IFRT) à deux niveaux de dose différents (20 Gy versus 30 Gy) comparant ainsi quatre groupes de traitement différents combinés deux à deux. Les taux de réponse complète ont été similaires entre les cohortes comparées. Engert et coll ont rapporté une diminution de la fréquence des effets indésirables sévères précoces de grades 3 et 4 causés par la chimiothérapie parmi les patients ayant reçu 2 cycles d'ABVD par rapport à 4 cycles d'ABVD.

(33,2% versus 51,7%,  $p < 10^{-2}$ ). La réduction de la dose d'IFRT à 20 Gy par rapport à 30 Gy a également réduit l'incidence des effets indésirables précoces de grades 3 et 4 (2,9% versus 8,7%,  $p < 0,001$ ). Les taux de néoplasies secondaires après un suivi médian de 7,5 ans n'ont pas été significativement différents entre les quatre cohortes (3,4 - 5,7 %,  $p = 0,59$ ) [223].

Pour la réponse thérapeutique des patients de stade étendu selon la stratification pronostique de SPI. Notre analyse retrouve chez les patients à risque standard 72% de réponses globales, de type complète chez 50% d'entre eux et partielle chez 22% des patients. Par ailleurs le taux d'échec/progression avoisine les 21%. Les patients de stade étendus à haut risque avec un score  $SPI \geq 3$  facteurs de risques, avaient présenté 68% de réponses globales. Complètes chez 46% des patients et partielles chez 22% d'entre eux. Les taux d'échec et de progression avoisinent les 18% et 4% respectivement. Ces taux se rapprochent de ceux publiés par Talbi dans la série des LH de stade étendu de l'HCA, qui a rapporté une réponse globale des stades étendus à risque standard stratifiés selon les facteurs pronostic de l'SPI de l'ordre de 60% (40%RC, 20% RP) et de 80% pour les stades à haut risque (63% RC, 18%RP) [336].

Nos résultats restent en dessous des données internationales, qui estiment le taux de réponses complètes entre 73-85 % dans le groupe des patients traités par ABVD et de 85-96 % dans les groupes BEACOPPesc [240-246].

L'explication la plus plausible serait le fait d'une part que le protocole ABVD avait été le protocole de chimiothérapie largement adopté dans le traitement de nos patients cette dernière décennie, et bien qu'il soit moins toxique et aussi efficace que d'autres schémas de chimiothérapie plus intensifs. Les données de plusieurs essais suggèrent que le BEACOPPesc est supérieur à l'ABVD pour le contrôle initial de la maladie et le délai de rechute prolongé. Contrastant avec un taux de toxicités précoces et tardives plus élevé. En 2020 Mondello et coll [254] ont publié une analyse rétrospective à partir d'une grande base de données de patients traités en dehors des essais cliniques, pour étudier les avantages et les inconvénients de ces deux régimes dans un contexte réel. La RMC par TEP a été obtenue chez 76% et 85 % des patients des groupes ABVD et BEACOPPesc respectivement ( $p = 0,01$ ).

Et d'autres part, le mode d'évaluation dans notre série, reposait majoritairement sur la TDM. A l'ère de la TEP, de nombreuses études ont évalué la pertinence de l'imagerie TEP dans le bilan d'extension et d'évaluation thérapeutique. Démontrant une sensibilité et une spécificité de la TEP/TDM de l'ordre de 86% et 96% respectivement versus 81% et 41% pour la TDM [14]. Cette différence s'explique principalement par le fait que la tomодensitométrie était incapable de faire la distinction entre la maladie active et le tissu cicatriciel résiduel post-thérapeutique majorant ainsi le nombre de RP et d'échec au traitement.

Une approche axée sur la réponse motivée par une évaluation par TEP intermédiaire prend une place essentielle dès la 2<sup>e</sup> cures, dictant les modalités de changement de stratégie thérapeutique. Les résultats de l'étude HL2011 [241] publié en 2022 par Casasnovas et coll visant à évaluer l'efficacité d'une stratégie de traitement guidée par TEP ; chez des patients ayant un LH de stade III-IV ou IIB à haut risque (bulky médiastinale ou atteinte extra nodale). Démontre que l'évaluation intermédiaire par TEP2, TEP4 a permis de stratifier les patients en 3 groupes de pronostic significativement différents en termes de SSP et de SG. Confirmant ainsi l'efficacité continue et l'innocuité favorable de la stratégie axée sur la TEP. Détrônant au passage la signification pronostique du SPI élaboré par Hasenclever [20] deux décennies auparavant. En effet, en 2020 Bari et al ont évalué si l'impact pronostic de l'SPI était conservée lorsque le traitement était adapté à la réponse guidée par la TEP intermédiaire ; et ce malgré son importance historique le SPI aura perdu sa valeur pronostique à l'ère de la thérapie guidée par TEP [337].

### **Les formes rechutes /réfractaires :**

Les progrès thérapeutiques accomplis ces dernières décennies ont transformé le LH en une affection potentiellement curable dans la majorité des cas ; avec des taux de survie à long terme allant de 70 à plus de 90% [223]. Cependant les 10% de formes réfractaires primaires et les 20 à 30 % de situations de rechutes après un traitement de première ligne compromettent sévèrement ce pronostic [264]. Dans notre série le pourcentage des formes réfractaires primaires avoisinait les 15%, ce qui reste légèrement au-dessus des données de la littérature. Et 12% des patients ayant obtenu une réponse globale après un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne avaient rechuté après un délai moyen de 19 mois [3- 88 mois]. La rechute a concerné 34% de stades localisés dont 74% de forme défavorable, et 66% de stades étendus dont 70% de haut risque selon les critères pronostiques du SPI.

Le groupe d'experts le LYSA [265] recommande de séparer les patients atteints de LH récidivant ou réfractaire en trois groupes de risque, en utilisant les facteurs pronostiques. Le groupe à haut risque comprend les patients atteints d'une maladie réfractaire primaire et les patients qui rechutent avec deux facteurs de risque (rechute précoce et stade III/IV lors de la rechute). Le groupe à risque intermédiaire comprend les patients qui rechutent avec un seul facteur de risque (soit une rechute précoce, soit un stade III/IV lors de la rechute). Le groupe à risque standard comprend les patients qui rechutent mais sans facteur de risque. Et d'adapter le choix de la chimiothérapie sur une base individuelle.

En tenant compte de la thérapie initiale administrée, du risque d'ajouter une toxicité non hématologique cumulée et de la possibilité de récolter des cellules souches. L'objectif de cette chimiothérapie de sauvetage est d'induire une réponse, indiquant que la tumeur reste chimiosensible, ce qui a un impact majeur sur les résultats post-ACSH.

Dans notre série le schéma thérapeutique de sauvetage le plus couramment utilisé avait été le DHAC, utilisé chez près de la moitié des patients suivi du BEACOPP, ABVD, GEMOX, ICE et autres... Ce qui rejoint les recommandations du groupe LYSA, qui préconise d'utiliser un régime à base de platine tel que le DHAP ou le ICE pour les patients précédemment traités par ABVD ou BEACOPP [265]. Alors que l'IGEV bien que peu utilisé par les experts du LYSA, a démontré une activité en tant que thérapie de seconde ligne, avec un profil de toxicité faible et un potentiel mobilisateur [338]. La radiothérapie avait été longtemps incorporée dans le régime de conditionnement de la greffe, où plusieurs études rétrospectives ont tenté de démontrer son bénéfice potentiel sur la survie. Cependant son indication reste très controversée d'autant plus que la radiothérapie thoracique avant la chimiothérapie haute dose (HDT) et ACSH a été associée à un taux de mortalité post-transplantation élevé. En particulier chez les patients ayant reçu une RT thoracique dans les 50 jours précédant HDT, ou lorsque le volume cible comprenait un grand volume de poumon [339]. Sur la base de ces données, le groupe d'experts considère que la décision d'inclure la RT dans la stratégie de sauvetage doit être prise individuellement en tenant compte de l'irradiation antérieure, de la localisation de la maladie et de la réponse à la chimiothérapie de sauvetage.

Dans notre série le traitement par intensification thérapeutique suivi de greffe de CSH autologues avait été réalisé chez 105 patients, dont 47 en première intention présentant un stade IV de haut risque, et 58 patients pour des formes réfractaires ou en rechutes. Même si les patients de stades IV traités par une autogreffe de consolidation en front line avaient des résultats prometteurs sur la survie, supérieure à la chimiothérapie conventionnelle seule, tels que rapportés par Bekadja et al [340] avec 98% et 77,6% de SG et de SSP respectivement. Cette stratégie thérapeutique motivée par la fréquence des stades étendus et leur type de présentation en Algérie par apport aux séries étrangères. A l'heure actuelle il est admis que l'autogreffe en première intention n'est plus recommandée dans les LH de stade IV car n'ayant aucun impact sur la survie par apport à la chimiothérapie d'induction [341].

**2<sup>ème</sup> partie : Identification des facteurs prédictifs de l'infiltration médullaire dans le LH**

Dans la présente étude 940 patients dont les données de la biopsie de la moelle osseuse ont été disponibles ont constitué le groupe de dérivation ; sur lequel l'échelle a été élaborée. La fréquence de l'infiltration médullaire était de l'ordre de 8,1% en accord avec les données de la littérature estimant son incidence entre [4 - 14%] dans la plupart des grandes séries nationales et internationales rapportées au cours des trois dernières décennies [16,22, 48,323].

La ponction biopsie ostéomédullaire a été longtemps l'approche recommandée pour évaluer l'infiltration médullaire. En 1971, des critères ont été établis lors de la classification d'Ann Arbor. La présence d'au moins un de facteurs suivants était considérée comme une indication de la PBO (un taux de phosphatases alcalines sérique élevé, une maladie de stade étendu (III/IV), l'existence de cytopénie inexplicée ou la présence de signes radiographiques/scintigraphiques d'atteinte osseuse) [12].

Cette classification largement utilisée est restée une référence durant une vingtaine d'années ; jusqu'aux modifications rapportées à la conférence de Cotswolds en 1989 [13]. Marquée par l'intégration de l'évaluation radiologique qui identifie les localisations sus- et/ou sous diaphragmatique des territoires ganglionnaires atteints. L'existence ou non de symptômes généraux ; et l'existence de localisations viscérales de la maladie. Cette classification a conduit à opposer deux formes cliniques de LH (les formes localisées de stades anatomo-cliniques I et II et les formes avancées de stades anatomo-cliniques III et IV). L'indication d'une PBO était recommandée pour les patients avec le stade clinique étendu III/IV ainsi que pour le stade clinique II défavorable [13].

Peu d'études ont évalué la validité de ces critères. Mark E. Ellis et al [342] avaient pour but de tester la valeur prédictive des critères établis par la stadification d'Ann Arbor justifiant la réalisation de la PBO. Cent soixante-six biopsies de moelle osseuse bilatérales, et 16 unilatérales ont été réalisées, dans une série consécutive de 182 patients de LH nouvellement diagnostiqués. Une atteinte médullaire a été retrouvée chez 13 patients. Le stade avancé, défini comme le stade III ou IV, survenant chez 92 % des patients infiltrés. L'anémie et les symptômes « B » présents chez 100 % des patients se sont révélés être les indicateurs les plus sensibles de l'atteinte médullaire. Alors que l'atteinte osseuse (99 %), la numération plaquettaire < 150 000/mm<sup>3</sup> (98 %) et WBC < 4 800/mm<sup>3</sup> (94 %) étaient les paramètres les plus spécifiques. Avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 40 %. L'utilisation de ces critères aurait trouvé les 13 patients avec une moelle osseuse infiltrée. Et sur les 73 patients qui ne répondaient pas aux critères, aucun patient n'avait d'atteinte médullaire.



A l'ère de la TEP/TDM, plusieurs méta-analyses publiées ayant évalué la performance diagnostique de la TEP/TDM et de la PBO pour la détection d'une atteinte de la moelle osseuse chez des patients atteints d'un LH ont été répertoriées.

La plus grande étude à ce jour sur le sujet est celle d'El-Galaly et coll [29]. Étude rétrospective multicentrique (n = 454) ayant évalué la performance diagnostique de la TEP/TDM en considérant les résultats des biopsies de la moelle comme référence. La TEP/TDM a eu une sensibilité de 85%, une spécificité de 86%, une valeur prédictive positive de 28 % et une valeur prédictive négative de 99 %. Faisant ainsi de la tomographie par émission de positons une méthode d'exploration sensible et spécifique pour le bilan d'extension initial des lymphomes hodgkiniens. Où la présence d'une hyperfixation ostéo-médullaire focale a une excellente valeur prédictive positive pour la détermination d'un envahissement ostéo-médullaire [29,30, 193-196].

Les recommandations officielles formulées à la conférence de Lugano et de l'ESMO indiquent que la biopsie de la moelle osseuse n'est plus nécessaire, si la TEP/TDM est utilisée lors de la stadification de routine du LH [26,27].

En Algérie la détection de l'atteinte médullaire par TEP/TDM chez les patients atteints de LH ne demeure pas pour autant un standard. À ce jour son application dans le staging initial de la maladie, se heurte à la difficulté d'accessibilité. D'une part suite à la rareté des centres qui proposent cet examen et d'autre part son cout élevé. Ce qui implique que d'ordre pratique, le recours à la PBO dans nos centres est de pratique courante et cela malgré les recommandations internationales. Son indication demeure dépendante des équipes médicales qui continuent à l'effectuer de façon systématique chez tous les patients atteints de LH quel que soit le stade de la maladie, ce qui a motivé l'initiation de ce travail.

La construction de notre modèle prédictif et les relations entre les différents paramètres démographiques, cliniques et biologiques avec l'infiltration de la moelle osseuse repose sur un modèle de régression logistique. C'est une analyse statistique multivariée largement utilisée en épidémiologie, qui dans sa version la plus répandue vise à prédire et à expliquer l'association entre la survenue d'un évènement (variable de type catégorielle binaire ou dichotomique). Dans notre cas la variable d'intérêt est l'infiltration médullaire (oui /non) et les facteurs susceptibles de l'influencer. A partir d'une collecte de variables continues ou catégorielles dites variables prédictives ou explicatives ayant chacune un poids spécifique [313].

On a procédé à une évaluation univariée de l'effet pronostique de chaque facteur. L'impact de l'âge sur la survenue de l'infiltration médullaire a été retenu devant l'association significative mise en évidence entre l'atteinte médullaire et l'âge avancé de  $\geq 35$ ans. Fait prévisible de par l'impact pronostic attribué à l'âge dans divers scores pronostiques.

L'effet de l'âge sur l'absence de progression de la maladie était démontré en analyse univarié et retenu dans le modèle final lors de l'élaboration du score SPI par Hasenclever et al, impactant significativement sur la survie globale [20]. Les taux de survie à cinq ans chez les patients présentant une progression ou une rechute de la maladie ont diminué de manière significative avec l'âge. Dans le travail présenté par Vassilakopoulos et al [21] et Levis et al [323] en vue d'identifier les facteurs prédictifs d'atteinte médullaire dans le LH, un âge  $\geq 35$ ans et  $\geq 40$  ans respectivement a été retenu en analyse univariée.

L'impact pronostic du sexe masculin sur la survie a été largement rapporté par différents auteurs. Retenus comme facteurs pronostic dans le score SPI des stades étendus du LH élaboré par Hasenclever et al [20]. Son impact sur la survenue d'une infiltration médullaire reste moins documenté. Il n'a pas été retenu lors de l'analyse des 135 cas de LH présentant une atteinte médullaire à partir des 2307 patients recensés dans le cadre des essais (HD1-3 et HD4-6) du groupe allemand (GHSG) publié par R. Munker et al [16]. Ni dans les deux analyses publiées par Vassilakopoulos et al avec un ( $p= 0.13$ ) [21] et Levis et al [323]. Alors qu'il a été retenu en analyse univarié dans notre étude avec un ( $p=0,007$ ).

L'impact pronostic du type histologique a été largement démontré par plusieurs auteurs. Le sous-type histologique caractérisé par une déplétion lymphocytaire ou à cellularité mixte avaient un pronostic plus péjoratif en comparaison aux autres sous-types [343]. Dans notre série nous avons constaté une association significative entre l'infiltration de la moelle osseuse et le sous type histologique à cellularité mixte en analyse univariée. Tout comme rapporté par Munker et al [16] dans son analyse des facteurs qui influencent la survenue d'une infiltration médullaire chez les 135 patients atteints de LH avec PBO positive ( $p=0,001$ ). Alors que dans le modèle proposé par Vassilakopoulos [21] c'est les sous types histologiques à cellularité mixte et à déplétion lymphocytaire qui ont été retenus en analyse univariée ( $p= 0.002$ ). De même que pour le modèle proposé par Levis et al [323] ( $p= 0.01$ ).

Dans notre série la présence de signes généraux a influencé significativement la survenue d'une infiltration médullaire en analyse univariée ( $p= 0,005$ ). Facteur retenu unanimement par les autres auteurs : Munker [16] ( $p<0,001$ ), Vassilakopoulos [21] ( $p<0,001$ ) et levis [323] ( $p<0,01$ ).

Outre son implication dans la probabilité d'avoir une infiltration médullaire, la présence de symptômes systémiques a été identifiée comme facteur de risque pronostic de survie dans le score PSS des stades étendus du LH élaboré par Maucort-Boulch et al [202] en analyse univariée ( $p=0,001$ ) et retenu dans le modèle final après analyse multivariée ( $p=0,03$ ).

Le nombre de sites ganglionnaires constitue un facteur de risque retenu par la plupart des scores pronostiques élaborés ces dernières décennies par les différents groupes de travail sur le LH : l'EORTC [17], GHSG [19], PSS [202].

Dans notre modèle le nombre de sites ganglionnaires  $\geq 4$  a été associé de manière significative en analyse univariée à la présence d'une atteinte de la moelle osseuse ( $P < 10^{-3}$ ) résultat superposable aux données rapportés par Vassilakopoulos [21] et Levis [323].

Par ailleurs nous n'avons pas constaté une corrélation significative entre la présence d'une masse médiastinale bulky et l'infiltration médullaire. Tout comme les données présentées par Vassilakopoulos [21] ( $p=0,83$ ). Alors que Levis l'avait retenue comme facteur prédictif d'atteinte médullaire dans son analyse univariée avec un ( $p= 0,01$ ) [323] ainsi que Munker [16] ( $p= 0,01$ ).

Dans le groupe de patients atteints d'une maladie de stade IV, le siège et le nombre d'atteintes viscérales ont été analysés pour déterminer si l'atteinte de sites particuliers aurait une importance pronostique supplémentaire.

Dans notre modèle l'existence d'une atteinte splénique a influencé significativement l'infiltration de la moelle osseuse en analyse univariée ( $p < 10^{-3}$ ). Pareillement que la présence d'une atteinte viscérale de siège hépatique ( $p < 10^{-3}$ ), de siège osseux ( $p < 10^{-3}$ ), ou pulmonaire ( $p = 0,033$ ). Alors que seule l'atteinte hépatique a été retenue en analyse univariée comme facteur prédictif d'atteinte médullaire dans le modèle proposé par Levis [323] ( $p=0,01$ ).

Concernant le stade Ann Arbor attribué aux patients au diagnostic, sans connaître les résultats de la biopsie ostéoméduleuse. Nous avons constaté en analyse univariée une influence significativement associée à la survenue d'une infiltration médullaire pour les stades étendus ( $p < 10^{-3}$ ) même constat rapporté par Vassilakopoulos [21] ( $p=0,001$ ). (Tableau 31)

**Tableau 31 : Comparaison des facteurs cliniques significativement associés à l'infiltration médullaire en analyse univariée avec les autres modèles prédictifs**

FACTEURS	Vassilakopoulos [21]		Levis [323]		Munker [16]	Notre série		
	L'âge	≥35ans	P<0.001	≥40ans	P<0.01	NS	≥35ans	P=0,045
Le sexe masculin	P= 0.13		NS		NS	0,007		
Le type histologique	CM/DL	P=0.002	CM/DL	P<0.01	CM	<0.001	CM	P=0,013
Les signes d'évolutivités	P<0,001		P<0,01		P<0,001		P=0,005	
Le nombre de sites ganglionnaire ≥ 4	P<0,001		P<0,01		NS		P<0,0001	
Masse bulky médiastinale	P= 0,83		P<0,01		P<0,001		P=0,051 OR :0,56 [0,31 - 1,01]	
La splénomégalie	NP		NP		P<0,001		P<0,0001	
L'atteinte hépatique	NP		P<0,01		NP		P<0,0001	
L'atteinte osseuse	NP		NP		NP		P< 0,000	
L'atteinte pulmonaire	P=0,60		NS		NP		P< 0,033	
Le stade Ann Arbor avant BOM	P<0,001		NP		P < 0,0001		P< 0,0001	
Nombre de sites extra ganglionnaire avant BOM ≥2	NP		NP		NP		P= 0,009	

CM : cellularité mixte ; DL : déplétion lymphocytaire ; BOM : biopsie ostéomédullaire ; NP : non précisé ; NS : non significatif

Les paramètres biologiques de l'hémogramme ont formé un ensemble de facteurs prédictifs, corrélés à la survenue d'une atteinte médullaire. Nous avons constaté une différence significative dans la distribution de taux des globules blancs. 34% des patients présentant une leucopénie de moins de 4000el/mm<sup>3</sup> ont présenté une infiltration de la moelle osseuse.

En analyse univariée, la leucopénie a influencé significativement la probabilité d'avoir une moelle osseuse infiltrée (P < 0,0001). La catégorisation par découpage en classes du nombre absolus de globules blancs neutrophiles et de lymphocytes départage les patients avec un risque significativement accru d'avoir une infiltration médullaire. La présence d'une neutropénie de moins de 1700 el/mm<sup>3</sup> (P < 10<sup>-3</sup>) et une lymphopénie de moins de 1000el/mm<sup>3</sup> (P < 0,001) ont significativement influencé l'infiltration de la moelle osseuse en analyse univariée.

Résultat superposable aux données rapportés par Vassilakopoulos [21], levis [323], et Munker [16] (Tableau 32).

Par ailleurs dans notre modèle, les formes hyperleucocytaires ne s'avèrent pas avoir une signification statistique, malgré leur impact pronostic validé dans différents scores pronostiques [20]. Dans notre série il y a eu plus de PBO positives en cas d'anémie et de thrombopénie avec une influence Statistiquement significative en analyse univariée sur la possibilité d'avoir une infiltration médullaire ( $P < 10^{-3}$ ). Même constat rapporté par Vassilakopoulos [21], levis [323] et Munker [16]. (Tableau 32)

**Tableau 32 : Comparaison des paramètres de l'hémogramme significativement associés à l'infiltration médullaire en analyse univariée avec les autres modèles prédictifs**

Paramètres de l'hémogramme	Vassilakopoulos [21]		Levis [323]		Munker [16]		Notre série	
Taux de leucocytes < 4000el/mm <sup>3</sup>	P<0.001		P<0.01		P<0.0001		P<0,0001	
Taux de neutrophiles < 1700el/mm <sup>3</sup>	NP		P<0,01		NP		P<0,0001	
Taux de lymphocytes <1000el/mm <sup>3</sup>	P<0,001		NS		NP		P<0,001	
Taux d'hémoglobine	H: 13gr/dl	P<0,001	Hb<11 gr/dl	P<0,01	H: 12 gr/dl	P<0,0001	Hb<10 gr/dl	P<0,0001
	F: 11,5 gr/dl				F: 10,5 gr/dl			
Taux de plaquettes <150000el/mm <sup>3</sup>	NP		NP		P<0,0001		P<0,0001	

*H : homme ; F : femme ; Hb : hémoglobine ; NP : non précisé ; NS : non significatif*

L'impact pronostic de la vitesse de sédimentation élevée, a été souligné par plusieurs groupes de travail. Retenue comme facteur de mauvais pronostic en corrélation avec les symptômes systémiques dans la classification de l'EORTC [17], du GHSg [19] et du NCCN [25]. Sa signification pronostique dans la probabilité d'avoir une moelle osseuse infiltrée a été rapportée par Vassilakopoulos [21], levis [323] et Munker [16]. Dans notre série l'analyse univariée a démontré une relation statistiquement significative entre l'infiltration médullaire et la vitesse de sédimentation  $\geq 50$  mm H<sup>1</sup> (OR : 3,45 [1,86 – 6,40].  $P < 10^{-3}$ ).

Un taux de lactate déshydrogénase (LDH) supérieur à la normale possède une connotation pronostique négative dans les processus lymphoprolifératifs. Principalement les LNH. Retenu dans différents index pronostics IPI, FLIPI et autres. Dans notre travail, on constate qu'un taux élevé de LDH impact significativement la probabilité d'avoir une moelle infiltrée.

En analyse univariée (OR : 2,60. IC 95% : [1,61 – 4,20]. P : 0,0001) même constat pour le taux élevé de phosphatases alcalines (PAL) (OR : 2,04. IC 95% : [1,25 – 3,33]. P : 0,003). Ainsi que l'hypoalbuminémie (OR : 1,72. IC 95%. [1,01 – 2,94]. P : 0,043). Ces résultats corroborent les données rapportées par Munker <sup>[16]</sup>. En revanche nous n'avons pas constaté une différence statistiquement significative de l'impact de l'hyperprotidémie sur l'infiltration de la moelle osseuse. OR : 0,46. IC 95%. [0,18 – 1,19]. P : 0,10) (Tableau 33)

**Tableau 33 : Comparaison des paramètres biologiques et biochimiques significativement associés à l'infiltration médullaire en analyse univariée avec les autres modèles prédictifs**

Paramètres biologiques	Vassilakopoulos <sup>[21]</sup>		Levis <sup>[323]</sup>		Munker <sup>[16]</sup>		Notre série	
La vitesse de sédimentation	≥50mm H <sup>1</sup>	P<0,001	≥40mm H <sup>1</sup>	P<0.01	≥40mm H <sup>1</sup>	P<10 <sup>-3</sup>	≥50mm H <sup>1</sup>	P<10 <sup>-3</sup>
LDH élevé	P=0,24		NP		≥400u/l	P<10 <sup>-3</sup>	P<10 <sup>-3</sup>	
PAL élevé	NP		NP		≥230u/l	P<10 <sup>-3</sup>	P=0,003	
Taux d'albumine <40gr/l	P<0,001		P<0.01		NP		P=0,04	

LDH : lactate déshydrogénase ; PAL : phosphatases alcalines ; NP : non précisé

Pour la conception du modèle final, nous avons procédé à l'intégration dans l'analyse multivariée par régression logistique méthode pas à pas descendante, toutes les variables statistiquement significatives à l'infiltration de la moelle osseuse en analyse univariée. Et de retirer progressivement celles qui n'apportent pas suffisamment d'information au modèle, afin d'écarter les variables de confusion <sup>[313]</sup>. Pour conserver une puissance statistique suffisante, nous avons ajusté le modèle à l'ensemble des données complètes. Dans notre modèle final, les variables retenues en tant que prédicteurs indépendants de l'infiltration de la moelle osseuse sont : le sexe masculin, le stade Ann Arbor étendu avant la biopsie ostéomédullaire, la présence d'une atteinte hépatique, pulmonaire ou osseuse et l'existence de cytopénie type leucopénie, anémie et thrombopénie. Par ailleurs avec un OR :1,87. IC 95% [0,99 – 3,55] le taux augmenté de lactate déshydrogénase perd sa signification statistique même avec une valeur de p = 0,05. De même, nous n'avons pas constaté de corrélation significative entre la présence de symptômes B et l'infiltration de la moelle osseuse chez nos patients.

Contrairement à ce qui est rapportés par les différents modèles. La comparaison des facteurs prédictifs retenus dans notre modèle final avec les données de la littérature a révélé que certains facteurs sont communs aux autres scores prédictifs. (Tableau 35)

Dans le modèle proposé par Vassilakopoulos et coll. En 2005, à partir d'une cohorte rétrospective de (n = 869) qui a constitué le groupe de dérivation [21]. Six facteurs sont restés dans le modèle final de régression logistique comme prédicteurs indépendants de l'infiltration médullaire, des 11 covariables statistiquement significatifs en analyse univarié à savoir : la présence de symptômes B, le stade (III/IV) avant la biopsie de la moelle osseuse. La présence de leucopénie ou d'anémie, l'âge  $\geq 35$  ans et la présence d'atteintes ganglionnaires inguinales et/ou iliaques.

Alors que le modèle prédictif proposé par Levis et coll. En 2004, [323] en vue d'estimer le risque d'une atteinte de la moelle osseuse, à partir d'une cohorte rétrospective de 1161 patients LH, chez qui une biopsie de la moelle osseuse unilatérale ou bilatérale avait été effectuée. L'analyse multivariée a été réalisée sur 946 patients retenus ; dont les variables pronostiques les plus importantes étaient présentes. Alors que les variables (nombre de lymphocytes, le taux d'hémoglobine et de l'albuminémie) n'ont pas été pris en compte pour l'analyse multivariée, car ils n'étaient disponibles que dans la moitié des cas. au final, cinq facteurs de risque indépendants ont été identifiés pour prédire une atteinte de la moelle osseuse, à savoir : les symptômes B, le type histologique à cellularité mixte ou à déplétion lymphocytaire, l'atteinte ganglionnaire infradiaphragmatique, et l'existence de plus de 3 sites ganglionnaires impliqués, ainsi que la présence d'une atteinte hépatique (Tableau 34). Quant à Munker [16] dans son analyse de régression logistique pour tenter de prédire la présence d'atteinte médullaire. Les paramètres sélectionnés avec une valeur prédictive significative ont été : les symptômes systémiques ( $P < 0,00005$ ), la masse bulky médiastinale (négativement) ( $P < 0,00005$ ), le stade étendu avant la PBO ( $P = 0,0014$ ), le taux des LDH élevé ( $P = 0,0004$ ), l'anémie ( $P = 0,0088$ ) et la thrombopénie ( $P < 0,00005$ ). (Tableau 34)

**Tableau 34 : Comparaison des variables retenues comme prédicteurs indépendants de l'infiltration médullaire en analyse multivariée avec les autres modèles prédictifs**

L'étude	Vassilakopoulos [21]	Levis [323]	Munker [16]	Notre modèle
Les facteurs prédictifs de l'infiltration de la moelle osseuse en analyse multivariée	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Age <math>\geq</math> 35 ans,</li> <li>•Symptômes B,</li> <li>•Atteinte ganglionnaires inguinales et/ou iliaques,</li> <li>•Stade (III/IV) avant la PBO</li> <li>•Anémie</li> <li>•Leucopénie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Symptômes B</li> <li>•Type histologique CM ou à PL</li> <li>•Atteinte ganglionnaire infradiaphragmatique</li> <li>• &gt;3 sites gg envahis.</li> <li>•Atteinte hépatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Symptômes B</li> <li>• Masse médiastinale Bulky (négativement)</li> <li>•Stade étendu avant la PBO</li> <li>•Taux des LDH élevé</li> <li>•Anémie</li> <li>•Thrombopénie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Sexe masculin</li> <li>•Stade Ann Arbor étendu avant la PBO</li> <li>•Atteinte hépatique, pulmonaire, osseuse</li> <li>•leucopénie</li> <li>•Anémie</li> <li>•Thrombopénie</li> </ul>

*PBO : biopsie ostéomédullaire ; CM : cellularité mixte ; DL : à déplétion lymphocytaire, gg : ganglionnaire. LDH : lactate déshydrogénase*

### Le calcul du score prédictif de l'infiltration médullaire dans le LH

Les règles de prédictions peuvent se présenter sous forme d'algorithmes ou d'équation de regression, dont l'expression peut être un score établi à partir de la somme de variables sélectionnées et pondérées. Dans notre modèle le score compte huit variables dichotomiques pour un maximum de 14 points. Les variables coté un point selon leur coefficient de regression sont : le sexe masculin, l'atteinte hépatique et l'atteinte pulmonaire. Alors que le stade Ann Arbor étendu avant la biopsie ostéomédullaire et l'existence de cytopénies type leucopénie, anémie ou thrombopénie sont coté deux points. Seule l'atteinte osseuse est cotée trois points.

Dans le modèle proposé par Levis et coll, les auteurs ont équipondéré les variables retenues, en attribuant un point à chaque variable positive. Le score était obtenu par la sommation des points [323].

Par ailleurs dans le score proposé par Vassilakopoulos et coll, le score Z simplifié (Zs) prédictif de l'infiltration médullaire était attribué à chaque patient selon l'équation  $[Zs=8x1+6x2+5x3+5x4+3x5+3x6 -8]$  avec (x1 à x6) les variables retenues en analyse multivariée par ordre décroissant selon leur coefficients  $\beta$  simplifié respectifs :



[Symptômes B, les stades III/IV avant la PBO ; l'anémie ; la leucopénie ; l'âge  $\geq 35$  ans l'atteinte sous diaphragmatique]. Aux quelles étaient attribuée la valeur de 1 si le facteur était présent et la valeur de 0 s'il était absent. Les coefficients  $\beta$  simplifiés ( $\beta_{1s} \rightarrow \beta_{6s}$ ) correspondants étaient obtenus en arrondissant les coefficients  $\beta$  au 0,25 le plus proche et en les quadruplant. Alors que le  $\beta_0$  constant égale à (-6,79). Sa simplification était différente de celle de  $\beta_1$  à  $\beta_6$ . La valeur (-6,792) a été arrondie à -6,75 et quadruplé à -27 et pour des raisons de commodité il a été ajouté 19 dans tous les scores Z, augmentant  $\beta_0$  de -27 à -8 [21] ce qui rend peu commode, son application en pratique courante.

### La validation du score :

Conformément aux recommandations de Guessous I et Durieux Pailla.S [318]. Un score de prédiction se construit sur la base d'un échantillon de population. Il doit être impérativement validé chez les futurs patients auxquels il sera appliqué. Sa validation peut être réalisée de deux manières différentes non exclusives et de valeurs croissante (la validation interne et la validation externe) [308,311,318]. La validation interne d'un score consiste à déterminer ses qualités lorsqu'il est appliqué à l'échantillon en question. Alors que la validation externe consiste à déterminer ses qualités lorsqu'il est appliqué à un autre échantillon de la même population c'est la reproductibilité du score, ou d'une population différente c'est la transportabilité [318,322].

Afin de neutraliser les biais de sélections et garantir une validation externe du score prédictif. Nous l'avons validé sur une nouvelle cohorte de patients LH pris en charge au niveau de deux centres distincts, le CHU Sétif dans l'est du pays et le CAC de Blida dans le centre du pays ; ainsi que les cas incidents de LH recrutés en 2021 & 2022 au niveau des centres de l'ouest ayant participé initialement à la dérivation du score. Cette variabilité temporelle et spatiale plaidera en faveur de la stabilité du score. C'est une approche classique toujours d'actualité, elle a été adoptée dans le modèle proposé par Vassilakopoulos et coll. Le score proposé a été validé dans un groupe indépendant de 654 patients supplémentaires, enregistrés dans les bases de données de 4 centres participant au « Lymphoma Cooperative Group de la Hellenic Society of Hematology » [21]. Par ailleurs, le modèle prédictif proposé par Levis et al n'a pas été validé sur une autre cohorte de patients [323].

### La discrimination :

La discrimination d'un score est définie par Tripepi G et al, comme sa capacité à séparer les sujets qui présentent ou pas l'évènement d'intérêt [320].

Elle est évidemment liée à la sensibilité (les vrais cas positifs) et à la spécificité (les vrais cas négatifs) témoin de la qualité informative et de la capacité prédictive d'un score [318].

L'expression graphique de la discrimination d'un score se fait par la courbe ROC (Receiver operating characteristic). C'est le tracé des valeurs de la [sensibilité en ordonnée] « la proportion de résultats positifs chez les malades (VP) » en fonction du complément de la spécificité [1- spécificité en abscisse] « la proportion de résultats positifs chez les non malades (FP) ». Pour que le score discrimine parfaitement, la courbe ROC doit se rapprocher du coin supérieur gauche du graphique. Plus le score est sensible et spécifique pour différentes valeurs seuils, plus la courbe ROC qui relie ces points est verticale à partir de l'origine.

L'expression statistique de la discrimination est la statistique C. Elle correspond globalement à l'aire sous la courbe ROC (ASC) ou (area under the curve ROC) « AUC » [318] qui résume la capacité du test à discriminer. En considérant le seuil discriminant  $>3\text{pts}$ , la statistique C de notre score prédictif est de 0,84 dans la cohorte de dérivation et de 0,90 dans la cohorte de validation selon l'interprétation de l'aire sous la courbe ROC définie par Hosmer et Lemshow [316]. Ainsi deux catégories de risque ont été établies : les faibles risques (score  $<4\text{pts}$ ) et les patients à risque de présenter une atteinte de la moelle osseuse (score  $\geq 4\text{pts}$ ).

Notre modèle présente une bonne discrimination ( $0,8 \leq \text{AUC} \leq 0,9$ ) dans les deux cohortes avec une capacité de détecter les vrais positifs chez près de 82,9% (la sensibilité) et d'identifier les vrais négatifs (la spécificité) dans 71% des cas.

Avec une valeur prédictive positive de 20,3% et de 97,9% de probabilité d'absence d'atteinte médullaire lorsque le score est négatif, correspondant à la valeur prédictive négative dans la cohorte de dérivation. Pareillement la sensibilité dans la cohorte de validation est de l'ordre de 86% et la spécificité de 78,4% avec une valeur prédictive positive de 19,1% et une valeur prédictive négative de 99%.

Nos résultats restent proche du modèle de Vassilakopoulos et coll. Dont la performance diagnostique de la cohorte de validation a été similaire à celle de la cohorte qui a servi à dériver le modèle. En considérant qu'un  $Z_s \geq 0$  prédit la présence d'une atteinte de la moelle osseuse, trois catégories de risque ont été établies à partir du  $Z_s$  : faible ( $Z_s < 0$ ) ; standard ( $Z_s 0 \text{ à } 9$ ) et risque élevé ( $Z_s \geq 10$ ). En incluant les patients des deux cohortes, la sensibilité a été de 98%, la spécificité de 46,6%, la valeur prédictive positive de 11,6% et la valeur prédictive négative de 99,7% [21]. Toutefois étant conscients que le calcul du  $Z_s$  selon l'équation peut-être peu commode en pratique et peut ne pas convenir à de nombreux médecins traitants. Vassilakopoulos et son équipe ont exprimé leur modèle, sous forme de tableau prédictif qui permet de déterminer à quelle catégorie de risque appartient un patient (Tableau 35).

Néanmoins son application dans la pratique courante par les praticiens de santé demeure peu fréquente (en raison du nombre importants de combinaisons proposées au total de 36).

**Tableau 35 : représentation schématique des groupes à risque d’une atteinte médullaire selon le modèle de Vassilakopoulos et coll. D’après [21].**

Clinical Stage Prior to Bone Marrow Biopsy	Cytopenias								
	0			1			2		
	0 rf	1 rf	2 rf	0 rf	1 rf	2 rf	0 rf	1 rf	2 rf
IA / IIA	L	L	L	L	S	S	S	S	S
IIIA / IVA	L	S	S	S	S	S	S	H	H
IB / IIB	S	S	S	S	S	H	H	H	H
IIIB / IVB	S	S	H	H	H	H	H	H	H

*Abbreviations:* **0 rf:** 0 risk factors, e.g. age <35 years AND no iliac/inguinal involvement  
**1 rf:** 1 risk factor, e.g. EITHER age ≥35 years OR iliac/inguinal involvement  
**2 rf:** 2 risk factors, e.g. age ≥35 years AND iliac/inguinal involvement  
**0 cytopenias:** hemoglobin ≥ 13 g/dl (males) or ≥ 11.5 g/dl (females) AND leukocytes ≥ 6x10<sup>9</sup>/l  
**1 cytopenia:** EITHER hemoglobin < 13 g/dl (males) or < 11.5 g/dl (females) OR leukocytes < 6x10<sup>9</sup>/l  
**2 cytopenias:** hemoglobin < 13 g/dl (males) or < 11.5 g/dl (females) AND leukocytes < 6x10<sup>9</sup>/l  
**L:** low risk for BMI (Z<sub>s</sub> <0); **S:** standard risk for BMI (0 ≤ Z<sub>s</sub> ≤ 9); **H:** high risk for BMI (Z<sub>s</sub> ≥10)

Figure 1. Clinical and laboratory description of risk groups for bone marrow involvement.

Sur la base de ces paramètres simples dans la pratique clinique quotidienne, avec une valeur prédictive négative de 97,9% dans la cohorte de dérivation et de 99% dans la cohorte de validation. Notre règle de prédiction clinique répond à l’objectif secondaire de notre travail, qui consiste à identifier le sous-groupe de patients atteints de LH avec un risque minimal d’infiltration médullaire. Sachant que de nombreux patients ne se sentent pas à l’aise à l’idée de subir une PBO. Si ces patients appartiennent au groupe à faible risque (score < 4), le médecin pourrait omettre la biopsie ostéomédullaire avec une faible probabilité de perdre des informations significatives. En revanche, à mesure que le score augmente (≥4), le risque d’avoir une atteinte médullaire est proportionnel. Justifiant le recours à une PBO.

D’ici la généralisation de la TEP/TDM dans le staging initial des patients LH. Notre règle de prédiction pourrait être utilisée pour décrire les populations à risque de présenter une infiltration médullaire qui sera documentée par une biopsie ostéomédullaire et épargner le sous-groupe de patient à faible risque conférant ainsi un gain du temps et des moyens pour le médecin traitant et assurant un confort au patient.

### 3<sup>ème</sup> partie : Analyse de la survie

Dans notre cohorte, la probabilité de survie globale et de survie sans progression à 5 ans estimée par la méthode de Kaplan-Meier, des patients diagnostiqués et pris en charge pour un LH tous stades confondus est de l'ordre de 80% et de 72,1% respectivement. Ces résultats restent proches des estimations de « l'Institut National du Cancer et de la survie attendue des patients atteints de cancers en France » état des lieux. Boulogne-Billancourt en 2010 avant l'ère de la TEP, estimée des lors à 84% à 5ans tous stades confondus [24]. Et légèrement inférieurs aux données de la serie tunisienne avec un taux de survie globale à cinq ans, estimé à 90 %. Ben Lakhal justifie ces taux satisfaisant en Tunisie, par à l'adaptation du traitement à la réponse à deux cycles, conformément au protocole national tunisien (MDH 2008). Alors que la probabilité de survie sans évènement était de 75 % dans la même serie tunisienne [325].

Sachant que dans notre étude durant cette dernière décennie, le protocole standard de première ligne était majoritairement l'ABVD et que le protocole BEACOPPesc n'était que rarement indiqué, en raison de sa toxicité plus importante. Plusieurs études prospectives ont comparé la chimiothérapie par ABVD versus le protocole BEACOPP esc. Un bénéfice de SG et de SSP de 4 à 8% est rapporté par la plupart des études au prix d'une toxicité plus élevée [244-247]. En 2018 la méta analyse publiée par Zhang T et coll [250] évaluant la SG chez 11476 patients atteints d'un LH à un stade avancé assignés au hasard à l'une des 12 combinaisons de schémas chimiothérapeutiques, vient remettre en cause ces conclusions.

Suggérant que ni 6 cycles de BEACOPPesc ni le schéma A + AVD avec remplacement de la bléomycine par le brentuximab vedotin afin de réduit le risque de toxicité pulmonaire fatale, ont significativement prolongé la SG par apport au standard ABVD. Cependant, 6 × BEACOPPesc pourraient être significativement bénéfique pour l'amélioration de la RC et peut constituer le traitement optimal pour les patients atteints de LH de stade avancé.

En 2020 Mondello et coll [254] ont publié une analyse rétrospective à partir d'une grande base de données de patients traités en dehors des essais cliniques pour étudier les avantages et les inconvénients de ces deux régimes dans un contexte réel. La RMC par TEP a été obtenue chez 76% et 85 % des patients des groupes ABVD et BEACOPPesc, respectivement (P =0,01). À un suivi médian de 8 ans, 9% des patients ayant obtenu une RMC avec le BEACOPPesc ont rechuté versus 16,6% dans le groupe ABVD (P = 0,043). Aucune différence statistiquement significative de la SG et de la SSP n'a été observée entre les deux cohortes (P = 0,94) et (P = 0,11).

Toutefois il y avait une tendance vers une SSP supérieure chez les patients à haut risque SPI au profit du BEACOPPesc ( $P = 0,074$ ). Les auteurs concluent que l'ABVD reste une option thérapeutique efficace et moins toxique pour le LH de stade avancé. Bien que BEACOPP entraîne un meilleur contrôle initial de la tumeur.

L'impact pronostic de l'atteinte médullaire dans le LH sur la survie est rapporté par plusieurs auteurs. Dans notre étude, la SG à 5ans des patients LH avec atteinte médullaire est nettement inférieure par rapport aux patients dont la moelle osseuse n'est pas infiltrée 56,9% vs 82,1% ( $P < 0,0001$ ). Comprise dans l'intervalle des différentes études ayant analysé l'impact de l'infiltration médullaire sur la SG estimée entre [42 – 79%] selon les séries [16]. Les raisons de cet écart apparent peuvent s'expliquer par la disparité des schémas thérapeutiques utilisés. Toutefois certains auteurs s'accordent à dire que la valeur prédictive négative de l'infiltration de la moelle osseuse sur la survie n'est pas pour autant différente des autres stades étendus.

Dans notre série, l'analyse de la survie selon les stades d'Ann Arbor démontre largement cette hypothèse, avec une probabilité de SG des patients de stades Ann Arbor localisés (I, II) nettement meilleure par rapport à ceux avec un stade étendu (III, IV) de l'ordre de 90,2% vs 70,2% à 5ans avec une différence statistiquement significative ( $P < 10^{-3}$ ) [HR= 3,33. IC95% (2,36 – 4,66)]. Proche de la série de Benimessous avec une SG de 92% pour un recul de 52mois [344]. Pareillement la SSP, des patients avec un stade Ann Arbor localisé est estimée à 83,5% à 5ans ; alors que celle des stades étendus est de l'ordre de 60,8% avec une différence statistiquement significative ( $P < 10^{-3}$ ) [HR : 2,63. IC 95% (1,97 - 3,51)].

Dans notre étude, l'analyse des patients en fonction des facteurs pronostiques de l'EORTC, révèle que les patients de stade Ann Arbor localisé favorable ont une probabilité de SSP à 5ans de l'ordre de 89,2% versus 80,6% pour les patients de stade Ann Arbor localisé défavorable, avec une différence statistiquement significative, et une tendance d'une SG prolongée. Ces données corroborent les conclusions rapportées par Klimm et coll [199] dans son analyse, ayant inclus 1173 patients atteints de LH à un stade localisé. Définissant un groupe à risque défavorable de taille comparable entre les trois systèmes de classification pronostique (EORTC, GHSG et NCCN). La performance diagnostique des trois systèmes a été similaire. La SSP et la SG à 5ans étaient significativement plus faibles par rapport au groupe favorable correspondant.

Des résultats proches ont été rapportés par différentes études, motivant les auteurs à adopter une approche thérapeutique plus soft sans perte de l'efficacité dans ce groupe de patients favorable. Dans l'étude HD10 publié par Engert et coll [223] comparant l'efficacité et l'innocuité de 2 cycles d'ABVD à celles de 4 cycles d'ABVD suivis d'une dose d'IFRT de 20 Gy ou de 30 Gy chez 1370 patients atteints d'un LH de stade localisé favorable. Après un suivi de 5 ans, les résultats des comparaisons ont démontré la non-infériorité de 2 cycles d'ABVD associés à une radiothérapie de 20 Gy sans effet délétère significatif sur la probabilité d'échec au traitement, de progression ou de décès par rapport aux traitements respectifs d'intensité élevée maintenues sur un suivi plus long de 8ans. Herbst et collaborateurs ont réalisé une revue systématique avec méta-analyse d'essais contrôlés randomisés ; comparant la chimiothérapie seule à la chimiothérapie combinée à la radiothérapie à partir de 1245 patients atteints d'un LH à un stade localisé. Démontrant que l'ajout de la radiothérapie à la chimiothérapie améliore le contrôle de la tumeur et la SG chez ces patients [233].

Plusieurs études ont été menées au cours des dernières décennies, concernant l'adaptation de la thérapeutique sur la base du résultat de la TEP intérim dans les stades localisés. L'objectif de ces travaux était d'évaluer la possibilité d'éviter la radiothérapie chez les malades TEP2 négatifs, après deux cures d'ABVD. L'étude randomisée H10-F de l'EORTC-LYSA-FIL [234] a évalué si la radiothérapie pouvait être omise dans le traitement du LH de stade localisé favorable, sans compromettre la survie sans progression chez les patients avec TEP2 négative ; après deux cycles d'ABVD par rapport au traitement standard par modalité combinée. Les taux de SSP à 5 ans étaient de 99% versus 87,1% (HR : 15,8 ; IC à 95% [3,8 à 66,1]) en faveur de [l'ABVD + INR]. Toute fois la non-infériorité de l'ABVD seul par rapport au traitement à modalités combinées n'a pas pu être démontrée P : 0,98.

Appuyant les résultats de l'étude RAPID [235] ou les taux de SSP à 3 ans n'ont pas démontré la non-infériorité de l'omission de la radiothérapie chez les patients atteints d'un LH de stade localisé avec une réponse négative selon la TEP/TDM après 3 cycles d'ABVD. (94.6% dans le bras traitement combiné Vs 90.8% dans le bras chimiothérapie seule). Dans les deux études, les taux de rémission des patients montrant une RMC selon la TEP intérim ont dépassé les 90% avec ou sans radiothérapie. Cependant les auteurs ont constaté une augmentation des rechutes lorsque la radiothérapie était omise. Globalement, ces études n'ont pas démontré que la désescalade du traitement en fonction du résultat de la TEP intermédiaire permet aux patients de tirer le même bénéfice qu'avec le traitement combiné de référence.

En vue d'améliorer la survie dans les formes localisées défavorables, l'essai HD14 conçu par le GHSG [236], ayant inclus 1655 patients LH localisés défavorables, assignés au hasard à 4 ABVD ou à un traitement intensifié avec deux cycles de BEACOPPesc suivis de deux cycles d'ABVD. La chimiothérapie a été suivie de 30 Gy IFRT dans les deux bras démontrant une supériorité de la chimiothérapie intensive (2à2) par rapport à quatre cycles d'ABVD. Von Tresckow et coll. ont conclu qu'un traitement plus intensif de 2 cycles de BEACOPP escaladé et 2 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie réduite de plus de moitié le nombre d'échecs comparativement au traitement de référence, en raison d'une diminution significative du taux de progression et de rechute. Avec un bénéfice significatif sur le taux de SSP à 5 ans de 6,2 % (IC à 95 % [3,0 %- 9,5 %]). Mais au détriment de plus de toxicité essentiellement hématologique. La survie globale et le taux de réponse complète ont été similaires pour les deux traitements, sans différences significatives dans la mortalité liée au traitement ou les tumeurs malignes secondaires [236].

Pareillement l'analyse de la SG et de la SSP des stades étendus de notre cohorte en fonction des facteurs pronostiques du SPI, démontre que les patients à risque standard ont une probabilité de SG à 5ans de l'ordre de 76,1% versus 66,5% chez les patients à haut risque avec une différence statistiquement significative (P= 0,02). [HR : 1,62. IC 95% (1,09- 2,42)]. De même, la probabilité de survie sans progression à 5 ans est estimée à 70,4%, alors qu'elle est de l'ordre de 55,4% chez les patients à haut risque avec une différence statistiquement significative (P= 0,01). [HR : 1,58. IC 95% (1,11 - 2,25)]. Ces résultats corroborent les conclusions de Hasenclever [20] lors de l'élaboration du score pronostic SPI en 1998 qui prédit des taux de SSP allant de [42% - 84%]. Où chaque facteur supplémentaire réduisant le plateau d'environ 8%. (Tableau 36).

En 2012 Moccia et coll. [200] ont réalisé de nouvelles analyses à partir des données de la British Columbia Cancer Agency Lymphoid Cancer Database.

Afin de déterminer si ce système de classification est toujours valide chez une population de patients atteints d'un LH de stade avancé, traitée plus récemment. La valeur pronostique du SPI a été confirmée pour l'absence de progression et pour la survie globale (p < 0,001). Deux décennies depuis sa publication par Hasenclever, Hayden et coll. [201] ont proposé un modèle simplifié (SPI-3), composé de seulement trois des sept indicateurs SPI-7 (âge  $\geq 45$ , stade IV, hémoglobine <105 g/l). La survie sans progression estimée à cinq ans pour les scores de 0, 1, 2 et 3 était très similaire au rapport original à (84 %, 76 %, 72 % et 68 %) respectivement. Faisant du SPI-3, un score hautement reproductible avec une simplicité attrayante pour la pratique clinique quotidienne.

Tableau 36 : Taux de SSP et de SG à 5 ans en fonction des scores pronostiques.  
Hasenclever [20]

PROGNOSTIC SCORE	NO. OF PATIENTS (%)	RATE OF FREEDOM FROM PROGRESSION	RATE OF OVERALL SURVIVAL
		percent	
<b>Individual</b>			
0	115 (7)	84±4	89±2
1	360 (22)	77±3	90±2
2	464 (29)	67±2	81±2
3	378 (23)	60±3	78±3
4	190 (12)	51±4	61±4
≥5	111 (7)	42±5	56±5
<b>Grouped</b>			
0 or 1	475 (29)	79±2	90±2
≥2	1143 (71)	60±2	74±2
0-2	939 (58)	74±2	86±2
≥3	679 (42)	55±2	70±2
0-3	1317 (81)	70±2	83±1
≥4	301 (19)	47±2	59±2

\*Plus-minus values are rate estimates ±SE (approximate 95 percent confidence intervals can be calculated as the rate estimates ±2 SE).

A l'ère de la TEP, une approche axée sur l'évaluation de la réponse métabolique, prend une place essentielle pour définir les patients en rémission métabolique complète. La TEP semble également être utile plus tôt, dès la 2 cures, dictant les modalités de changement de stratégie thérapeutique. Dans l'essai anglais RATHL une approche d'escalade a été testée par le protocole BEACOPPesc chez les patients traités par 2 ABVD TEP2 positive. La SSP et la SG à trois ans étaient de l'ordre de 67.5% et 87.8% respectivement [255].

À l'instar des essais UK qui partagent le même squelette d'essai, l'essai GITIL/FIL HD 0607 publié par Gallamini et coll [256] démontre qu'un traitement d'escalade adapté à la réponse TEP est une stratégie thérapeutique efficace, et que la radiothérapie de consolidation pourrait être omise en toute sécurité chez les patients avec des TEP négative. Dans l'essai allemand HD18[257] visant à évaluer si la réponse métabolique par TEP après 2 cycles BEACOPPesc permettrait d'adapter l'intensité du traitement. Les auteurs ont conclu que la négativité du TEP2 permettra la réduction à seulement quatre cycles de BEACOPPesc, sans perte de contrôle de la tumeur tout en réduisant les risques liés au traitement, prolongeant ainsi la survie globale.



En 2022 Casasnovas et coll ont publié les résultats de l'étude AHL2011<sup>[241]</sup> menée par le groupe LYSA visant à évaluer l'efficacité d'une stratégie de traitement guidée par TEP. Chez des patients ayant un LH de stade III-IV ou IIB à haut risque (bulky médiastinale ou atteinte extra nodale). Comparant un bras conventionnel non guidé par la TEP délivrant (6 cures de BEACOPPesc) à une approche expérimentale visant à réduire la chimiothérapie à 4 cures d'ABVD chez les malades TEP négative après 2 cures de BEACOPPesc, et 4 cycles de BEACOPP esc aux patients TEP2+. Après un suivi médian de 67,2 mois, la SSP à 5 ans a été de 87,5% versus 86,7%,  $p=0,66$  (HR= 1,08 ; IC à 95% [0,75 à 1,58]) dans le bras standard et le bras expérimental guidé par TEP respectivement. La SG a été de 97,7% similaire dans les deux bras de randomisation  $p=0,53$ . (HR :1,01. IC à 95%, [0,50 à 2,10]). Les auteurs révèlent que l'évaluation intermédiaire par TEP/TDM permet de stratifier les patients en 3 groupes de pronostic significativement différents en termes de SSP. Estimée à 5 ans à 92,3% dans le groupe (TEP2-/PET4-), à 75,4% dans le groupe (TEP2+/PET4-) (HR : 3,26 ; IC à 95%, [18,3 à 5,77]) et à 46,5% (HR :12,4 ; IC à 95 % [7,31 à 19,51]) chez les patients TEP4+.  $P < 0,0001$  ; et ce indépendamment du score de pronostic international. La SG à cinq ans était également affectée par les résultats intermédiaires de la TEP, les patients (TEP2+/PET4-) (93,5% ; HR :3,3 ; IC à 95% [1,07 à 10,1] ;  $P = 0,036$ ) et les patients (TEP4+) (91,9% ; HR : 3,756 ; IC à 95% [1,07 à 13,18] ;  $P = 0,038$ ). Ils avaient une SG significativement plus faible que les patients (PET2-/PET4-) estimée à 98,2%. Confirmant ainsi l'efficacité continue et l'innocuité favorable de la stratégie axée sur la TEP, qui est non inférieure aux six cycles standard de BEACOPP. D'autant plus que la TEP4 fournit des informations pronostiques complémentaires à la TEP2 et permettrait d'identifier les patients dont le pronostic est plus sombre.

Même si l'analyse de la survie dans notre série en fonction des autres facteurs pronostiques, révèle une tendance d'une SG et de SSP à 5 ans raccourcie chez les sujets âgés de 35 ans et plus, de l'ordre de 78,9% et à 73,4% respectivement, versus 80,9% et 75% chez les sujets de moins de 35ans avec une différence statistiquement non significative.

L'impact pronostic de l'âge a été largement démontré par plusieurs auteurs retenus comme facteur pronostic dans le score de l'EORTC<sup>[17]</sup> des stades localisés, et le score SPI<sup>[20]</sup> des stades étendus avec un seuil pronostic de 50ans et de 45ans respectivement. Le LH des sujets âgés représente un groupe thérapeutique particulier. Le pronostic est plus réservé que chez les sujets jeunes, en raison d'une mortalité plus élevée pendant le traitement initial et d'un taux d'échec plus important, en rapport avec des comorbidités et / ou une mauvaise tolérance aux différents schémas thérapeutiques de chimiothérapie.

Le protocole BEACOPPesc n'est souvent pas recommandé chez les sujets de plus de soixante ans en raison de la toxicité hématologique occasionnée. Le protocole ABVD peut entraîner également une incidence fréquente de toxicité pulmonaire secondaire à la bléomycine. Dans son analyse de 95 sujets âgés atteints de LH, avec un âge médian de 67 ans [60-89 ans], Evens et coll [345] constatent que 61 % des patients avaient une comorbidité importante dont 26 % étaient inaptes. Le taux de réponses globales au traitement était de 85 %. Tandis que l'incidence de la toxicité pulmonaire de la bléomycine était de 32 % (avec un taux de mortalité associé de 25 %). Après un suivi médian de 66 mois, la SG à 2 ans et à 5 ans était de l'ordre de 73 % et 58 % respectivement. Cette toxicité prouvée de la bléomycine a incité les principaux guides de pratique clinique et consensus d'experts à valider l'omission de la bléomycine après deux cycles d'ABVD, afin d'entraîner une réduction significative de la fréquence des cas de toxicité pulmonaire rapportée.

Plus récemment dans l'étude ECHELON1 la bléomycine a été substituée par du brentuximab vedotin (BV), introduit en 1ère ligne en association avec une chimiothérapie par AVD. La SSP à 2 ans était améliorée dans le groupe (BV-AVD) (HR=0.73, 95% CI [0.57-0.92] ; p=0.007) avec 5% de moins de risque combiné de progression, de décès ou de réponse incomplète avec réduction significative de la toxicité pulmonaire versus ABVD [290]. Par ailleurs, la perte des activités de la vie quotidienne représente des facteurs indépendants de réduction de la survie globale [205].

En ce qui concerne l'impact pronostic du sexe du patient sur la survie. Notre analyse révèle une probabilité de SG et de SSP à 5 ans chez les femmes, supérieure à celle des hommes. De l'ordre de 84,1% versus 76% (P = 0,007) et 76,7% versus 67,4% (P= 0,02) respectivement. Ces résultats corroborent les données de l'enquête épidémiologique sur les LH réalisée en 2017 en France, avec une survie relative à 5 ans estimée à 85 % chez l'homme versus 92 % chez la femme. L'impact pronostic du sexe masculin dans le lymphome de Hodgkin est décrit par plusieurs auteurs. Il est retenu comme facteur défavorable dans l'index pronostic international de Hasenclever [20]. Dans notre modèle prédictif, il a été retenu comme facteur prédictif de l'infiltration médullaire.

L'impact pronostic des signes d'évolutivité a été largement documenté dans la littérature. Dans notre série la SG et la SSP à 5 ans ont été significativement impactées par la présence de signes généraux. Estimées alors à 88% et 79,1% respectivement pour les stades A versus 76,3% et 68,8% pour les stades B.

La présence des symptômes B s'expliquée par la production de cytokines pro-inflammatoires médiée par les cellules tumorales, à l'origine d'un cortège de manifestations biologiques témoin d'un contexte inflammatoire responsable d'une augmentation de la VS, avec un seuil fixé dans les scores pronostics des stades localisés EORTC [17] et GHSG [19] à 50mm H<sup>1</sup> en cas d'absence des symptômes B et baissé à 30mm H<sup>1</sup> s'ils sont présents.

La répartition des patients selon le nombre d'aires ganglionnaires envahies, a révélé une probabilité de SG et de SSP chez les patients avec moins de 4 aires ganglionnaires envahies supérieure à celle des patients avec un nombre  $\geq 4$  ; estimée à 85,5% et 76,7% à 5ans versus 69,1% et 62,9% respectivement. Avec une différence statistiquement significative ( $P < 10^{-3}$ ) respectivement. L'impact pronostic du nombre d'aires ganglionnaires envahies a été retenu dans le modèle final des deux scores pronostics des stades localisés EORTC [17] et GHSG [19] avec un seuil  $\geq 4$  et  $\geq 3$  respectivement.

Par ailleurs, même si l'impact pronostic de la masse bulky médiastinale sur la survie n'a pas été retenu comme facteur impactant la SG ni la SSP dans notre étude avec un ( $P= 0,34$ ) et ( $P= 0,30$ ) respectivement, contrairement aux données de la littérature. Ceci s'explique probablement par le fait que nous avons analysé les courbes de survies des patients LH avec masse médiastinale bulky tous stades confondus. Néanmoins de par son poids pronostic, le groupe de travail allemand GHSG [19] et l'Intergruppo Italiano Linfomi [239] considèrent le LH de stade IIB avec une atteinte médiastinale bulky comme une maladie de stade avancé. Alors que dans le système de l'EORTC, la présence de masse médiastinale bulky est considérée comme un facteur de mauvais pronostic dans le sous-groupe des stades localisés [212].

L'analyse de la survie en fonction des paramètres biologiques, tels que la vitesse de sédimentation rejoint les données de la littérature en démontrant son impact pronostic sur la SG ( $P < 10^{-2}$ ) et la SSP ( $P= 0,0006$ ) respectivement. La vitesse de sédimentation témoin de l'évolutivité de la maladie est un paramètre biologique prédictif, couramment utilisé dans les scores pronostiques des stades localisés. Les essais successifs de l'EORTC ont permis de combiner la VS et les signes généraux pour définir un critère pronostique hautement significatif de la survie sans rechute des formes localisées. Ce même critère a été retenu par le GHSG ainsi que le NCCN dans leur stratification des facteurs de risque des stades localisés.

Pareillement pour l'hypoalbuminémie avec une SG et SSP plus réduite ( $P < 10^{-3}$ ). Contrairement à la vitesse de sédimentation érythrocytaire, qui subit des changements à court terme. Les valeurs de l'albumine sérique changent sur une période de plusieurs semaines faisant d'elles un indicateur biométriquement plus fiable [334].

Dans son analyse des facteurs pronostiques dans le LH de stade étendu, Hasenclever a démontré l'impact pronostic de l'hypoalbuminémie sur la survie globale et la survie sans progression [20].

En 2021 dans leur analyse du ratio albumine/phosphatase alcaline (AAPR) chez 7019 cas de cancers, à partir de 18 études et 25 cohortes, Lin An et coll [346] concluent qu'une diminution du ratio (AAPR) est corrélée à une survie globale et survie sans progression plus courte. Et que ce ratio pourrait devenir un indicateur prometteur du pronostic chez les patients atteints de cancers y compris LH.

**Points forts de l'étude :**

Notre travail possède de nombreux points forts. En qualité d'étude multicentrique, il nous a permis de recueillir des données sur plus de 2018 patients atteints d'un LH (1120 patients dans la cohorte de dérivation et 898 patients dans la cohorte de validation). Notre inclusion est assez conséquente et large conforme au profil épidémiologique des études nationales sur le LH. Nous permettant d'assurer un minimum de puissance. Nous avons peu de critères de non inclusion, les examens étaient standardisés par les différents centres ce qui limitait les biais de sélection de notre population nous permettant ainsi de respecter les règles de dérivation et de validation d'un score prédictif.

Dans notre modèle le score compte huit variables dichotomiques, indépendantes facilement accessibles et reproductible en pratique courante avec une bonne discrimination ( $C=0,84$ ) dans la cohorte de dérivation et ( $C=0,90$ ) dans la cohorte de validation.

Ce score prédictif accordera aux praticiens la possibilité d'évaluer le risque infiltration médullaire et d'arbitrer ou pas la décision d'exposer le patient à une PBO ; qui peut être évitée chez les patients à faible risque d'infiltration médullaire. Améliorant ainsi les conditions de prise en charge des patients atteints de LH.

L'application du SPIM, dans la pratique quotidienne permettra une économie de temps et de moyens pour les professionnels de la santé.

**Les limites de l'étude :**

Les limites présentées par notre étude peuvent être résumées dans les points suivants.

- Les modalités de recueil des données : le recueil rétrospectif des données à partir des différents centres d'hématologie ayant participé à l'étude afin de garantir une exhaustivité de la cohorte nous expose à la contrainte des données manquantes.
- La faible probabilité de l'infiltration de la moelle osseuse dans le LH ; avec une incidence dans les séries nationales et internationales qui varie entre [4% à 14%]. Elle est de l'ordre de 8% dans la cohorte de dérivation et de 6,34% dans la cohorte de validation. Exige l'inclusion d'un grand nombre de patients LH.
- Les indications de la biopsie ostéomédullaire n'étaient pas standardisées et diffèrent selon les centres. Ainsi elle était systématiquement réalisée au niveau du CHU/CLCCT, CHUO et EPH Mostaganem, dans le cadre du bilan d'extension chez tous les patients hodgkiniens nouvellement diagnostiqués n'ayant pas bénéficié d'une TEP/TDM quel que soit leur stade Ann Arbor. Alors que les centres de Blida et de l'EHUO épargnaient les stades localisés favorables. Par ailleurs l'HMRUO indique systématiquement la PBO au diagnostic sauf chez les patients de stade I. Ce qui peut être à l'origine de biais de sélection.
- Dans l'analyse de la survie afin de neutraliser le biais lié au critère de jugement, le recueil de la variable « devenir du patient » était actif. Nous nous sommes déplacés au niveau des différents centres ayant participé à l'étude où nous avons eu recours aux dossiers des malades, voir aux contacts téléphoniques.

## **Chapitre VII : Conclusion, perspectives.**

**Conclusion :**

Le lymphome de Hodgkin LH est une entité distincte au sein des syndromes lymphoprolifératifs. Il s'individualise de par ses aspects anatomo-pathologiques, ses modalités d'extension et son pronostic. Il s'agit d'une maladie préférentiellement ganglionnaire, faisant du syndrome tumoral superficiel le mode de révélation le plus courant dans la très grande majorité des cas. La moelle osseuse est un site extra-nodal important dans les processus lymphomateux, l'infiltration de la moelle osseuse reste rare chez les patients atteints de LH. Son incidence varie entre 4% et 14% dans les séries nationales et internationales. Son évaluation histologique par la ponction biopsie ostéomédullaire demeure un examen clé dans le bilan initial, pour la stadification de l'extension de la maladie. La tomographie par émission de positons (TEP) est une méthode d'exploration sensible et spécifique pour le bilan d'extension initial des LH. La présence d'une hyperfixation ostéo-médullaire focale a une excellente valeur prédictive positive pour la détermination d'un envahissement ostéo-médullaire. Les recommandations officielles formulées par les experts indiquent que la biopsie de la moelle osseuse n'est plus nécessaire si la TEP/TDM est utilisée lors de la stadification initiale du LH. En Algérie l'application systématique de la TEP/TDM dans le staging initial de la maladie se heurte à la difficulté d'accessibilité. De par la rareté des centres qui proposent cet examen mais surtout par rapport au coût. Ce qui limite drastiquement son indication au diagnostic. De ce fait, la détection de l'atteinte médullaire implique la réalisation de la PBO qui demeure dépendante des équipes médicales, qui continuent à l'effectuer de façon systématique chez tous les patients atteints de LH quel que soit le stade de la maladie. Il est donc primordial d'évaluer le risque d'infiltration médullaire et d'arbitrer ou pas la décision d'exposer le patient à une PBO.

Notre étude multicentrique, de type diagnostique était réalisée auprès d'une population de 2018 patients atteints d'un LH (1120 patients ont constitué la base de données de la cohorte de dérivation à partir de laquelle, 940 ont contribué à l'élaboration du score, et 898 patients supplémentaires ont constitué la cohorte de validation, dont 756 ont permis sa validation). Notre cohorte de dérivation présente un profil épidémiologique proche des données de la récente enquête nationale sur le LH (2008-2018). Marqué par l'absence de la prédominance masculine qui est rapportée dans les études internationales. Par ailleurs nous notons une prédominance féminine dans la tranche d'âge (15 – 40 ans). L'âge moyen au diagnostic est de 33,8ans et une médiane d'âge de 30ans avec un pic de fréquence entre 15 et 30ans sans second pic vers la 7<sup>ème</sup> décennie.



Au terme du bilan d'extension, la répartition des patients selon la classification d'Ann Arbor révèle une nette prédominance des stades étendus (III, IV) contrairement aux séries européennes. Avec un taux de survie globale et de survie sans progression à 5ans de l'ordre de 80% et 72,1% respectivement. L'analyse de la survie en fonction des différents facteurs cliniques et biologiques confirme l'impact pronostic significatif du sexe masculin, de l'existence de signes d'évolutivité, du nombre des aires ganglionnaires atteintes, des stades étendus d'Ann Arbor et de la présence d'une infiltration médullaire. Ainsi que certains paramètres biologiques tels que l'hypoalbuminémie et la vitesse de sédimentation accélérée sur la survie dans le LH. D'où la nécessité de développer des stratégies thérapeutiques fondées sur les facteurs pronostiques.

Dans la seconde partie de notre étude, nous avons développé et mis en exergue un score prédictif d'infiltration médullaire, que nous avons baptisé (SPIM). Le score a été développé à partir d'un modèle prédictif mathématique obtenu par régression logistique binaire dans la cohorte de dérivation, conforme au profil épidémiologique des LH en Algérie. Il a été validé par la suite sur une cohorte de cas incidents recrutés entre 2021&2022 au niveau des centres hospitaliers de l'ouest ayant participé initialement à la dérivation du score ; ainsi qu'une série exhaustive de patients LH de l'est et du centre du pays.

Le SPIM est composé de huit variables dichotomiques indépendantes pour un maximum de 14 points. Il comprend le sexe du patient, le stade Ann Arbor avant les résultats de la PBO, le type de l'atteinte extra ganglionnaire (hépatique, pulmonaire, osseuse) et les paramètres de l'hémogramme (taux de globules blancs, taux d'hémoglobine et le taux de plaquettes). En fonction de leur coefficients  $\beta$  ces variables sont coté de 1 à 3.

A partir de ses paramètres simples et reproductibles nous proposons aux praticiens un score capable de prédire le risque d'infiltration médullaire, qui constitue un outil d'aide à la décision d'exposer ou pas le patient à une PBO. Permettant ainsi d'identifier un sous-groupe de patients à faible risque d'infiltration médullaire chez qui, le médecin pourrait omettre la biopsie ostéomédullaire avec une faible probabilité de perdre des informations significatives.

Dans l'analyse d'impact on se propose de réaliser une étude avant après ; afin de juger l'utilité du score qui peut être intégré dans la pratique quotidienne. Et permettra au praticien de mener une démarche diagnostique codifiée ; vu qu'il s'agit de pouvoir exclure les patients à faible risque d'infiltration corrélée à une spécificité et une VPN élevée. Et de démontrer si possible un avantage clinique et économique à l'utilisation de ce score.

**Perspectives :**

Même si on note une évolution galopante dans le parcours de soins des patients atteints de LH de par le monde, avec l'introduction de nouveaux agents thérapeutiques tels que les anticorps monoclonaux, les antiPD1 ... Le bilan d'extension demeure une étape indispensable, afin de stratifier le patient et adapter la stratégie thérapeutique. La tomographie par émission de positons est l'examen de référence pour le bilan d'extension. Lorsque qu'elle n'est pas accessible au diagnostic, la ponction biopsique ostéoméduillaire est réalisée afin de détecter une éventuelle infiltration médullaire. En raison du faible pourcentage de l'atteinte médullaire, et en vue d'épargner les patients à faible risque. Nous nous proposons d'évaluer la transportabilité temporelle et spatiale du SPIM, en le testant dans différents centres hospitaliers qui prennent en charge les lymphomes de Hodgkin. Une bonne discrimination plaide en faveur de la stabilité du score.

Afin d'atteindre un niveau 1 d'évidence, le SPIM devrait être validé par une étude d'impact à large échelle sur le comportement des médecins, en démontrant les conséquences bénéfiques de son utilisation et l'économie de temps et de moyen engendrée.

A noter, en raison des difficultés rencontrées dans le recueil des données. Nous proposons une amélioration du dossier médical du patient en incitant les praticiens à évoluer vers un hôpital numérique et promouvoir le dossier électronique du patient. Ce qui va contribuer grandement dans l'amélioration des conditions de la recherche clinique.

Les scores de prédiction clinique sont des outils d'aide à la décision puissants. Leurs développements, leur validation et la mesures de leur impact doivent répondre à des standards méthodologiques. Nous espérons que ce travail permettra aux praticiens d'établir un système d'évaluation du risque d'infiltration médullaire et d'en déduire des indicateurs essentiels. De dégager par la suite des recommandations nationales pour la pratique clinique. Et de standardiser les indications de la biopsie ostéo-médullaire dans le lymphome de Hodgkin.

# **ANNEXES**

**Annexe 1** : On some morbid Appearances of the absorbent glands and spleen. The new England journal of medicine D. Hodgkin

ON SOME  
MORBID APPEARANCES  
OF  
**THE ABSORBENT GLANDS**  
AND  
**SPLEEN.**

BY DR. HODGKIN.

PRESENTED  
BY DR. R. LEE.

---

READ JANUARY 10TH AND 24TH, 1832.

---

THE morbid alterations of structure which I am about to describe are probably familiar to many practical morbid anatomists, since they can scarcely have failed to have fallen under their observation in the course of cadaveric inspection. They have not, as far as I am aware, been made the subject of special attention, on which account I am induced to bring forward a few cases in which they have occurred to myself, trusting that I shall at least escape severe or general censure, even though a sentence or two should be produced from some existing work, couched in such concise but expressive language, as to render needless the longer details with which I shall trespass on the time of my hearers.

**Annexe 2 : Liste des néoplasies lymphoïdes reconnues par la classification REAL**

**B-Cell Neoplasms**

I : Precursor B-cell neoplasms : Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma

II : Peripheral B-cell neoplasms

1. B-cell chronic lymphocytic leukemia / prolymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma (B-CLL).
2. Lymphoplasmacytoid lymphoma / immunocytoma (Ic).
3. Mantle cell lymphoma (MCL).
4. Follicle center lymphoma, follicular (FCL) Provisional cytologic grades : I (smallcell), II (mixed small and large cell), III (large cell) Provisional subtype : diffuse, predominantly small cell type
5. Marginal zone B-cell lymphoma (MZL).
6. Extranodal (MALT-type +/- monocytoid B cells)
7. Provisional subtype : Nodal (+/- monocytoid B cells)
8. Provisional entity : Splenic marginal zone lymphoma (+/- villous lymphocytes)
9. Hairy cell leukemia (HCL)
10. Plasmacytoma / plasma cell myeloma (PCM).
11. Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL) \*
12. Subtype : primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma
13. Burkitt Lymphoma
14. Provisional entity : High-grade B-cell lymphoma, Burkitt-like \*

**T-Cell and Putative Natural killer (NK)-Cell neoplasms**

I : Precursor-cell neoplasms : Precursor T-lymphoblastic lymphoma / leukemia

II : Peripheral T-cell and NK-cell neoplasms

1. T-cell chronic lymphocytic leukemia / prolymphocytic leukemia (T-CLL).
2. Large granular lymphocyte leukemia (LGL)
3. T-cell subtype (T-LGL).
4. NK-cell subtype (NK-LGL).
5. Mycosis fungoides / Sezary syndrome (MF/SS).
6. Peripheral T-cell lymphoma, unspecified (PTCL, unsp.) \*
7. Provisional cytologic categories : medium sized cell, mixed medium and large cell, large cell, lymphoepitheloid cell.
8. Provisional subtype : Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma
9. Provisional subtype : Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma
10. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AILD-PTCL)
11. Angiocentric lymphoma (AngC-PTCL).
12. Intestinal T-cell lymphoma (+/- enteropathy associated) (Intest-PTCL)
13. Adult T-cell lymphoma / leukemia (ATL/L)
14. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), CD30+, T-ans null-cell types
15. Provisional entity : Anaplastic large-cell lymphoma, Hodgkin's like (ALCL-HL)

**Hodgkin Disease (HD)**

I : Lymphocyte predominance.

II : Nodular sclerosis

III : Mixed cellularity

IV : Lymphocyte depletion

V : Provisional entity : Lymphocyte-rich classical HD.

**Annexe 3** : classification des néoplasmes lymphoïdes OMS 2001<sup>[5]</sup>

**Néoplasies des cellules B**

- Précurseurs
  - leucémie lymphoblastique aiguë
- Matures
  - lymphome/leucémie de type LLC
  - leucémie prolymphocytaire
  - lymphome lymphoplasmocytaire
  - lymphome marginal splénique
  - leucémie à tricholeucocytes
  - myélome/plasmocytome
  - lymphome marginal extranodal de type MALT
  - lymphome marginal nodal
  - lymphome folliculaire
  - lymphome du manteau
  - lymphome diffus à grandes cellules B
  - lymphome de Burkitt

**Néoplasies à cellules T et NK**

- Précurseurs
  - lymphome/leucémie lymphoblastique T
- Matures
  - mycosis fongoïde
  - lymphome T périphérique
  - lymphome T angio-immunoblastique
  - lymphome à grandes cellules anaplasiques systémique

**Lymphome (maladie) de Hodgkin**

- A prédominance lymphocytaire nodulaire
- Hodgkin classique
  - sclérose nodulaire
  - classique riche en lymphocytes
  - de type cellularité mixte
  - à déplétion lymphocytaire

**Tableau 2. Classification des néoplasies lymphoïdes (OMS 2001).**

Cf. réf. 5 et 6, pour listes exhaustives. LLC = leucémie lymphatique chronique; MALT = Mucosa-Associated-Lymphoid-Tissue; NK = natural killer.

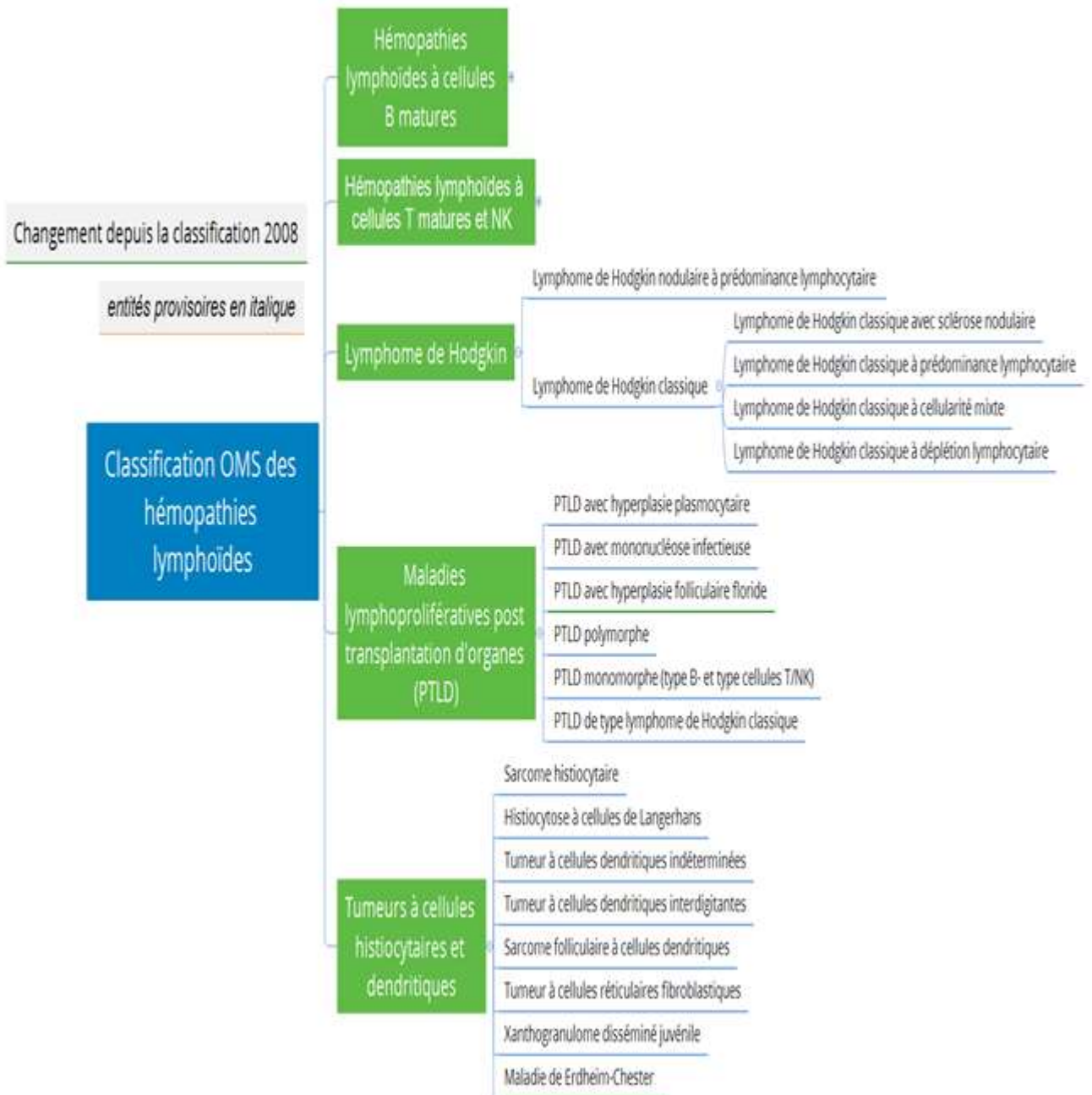
Annexe 4: WHO 2008. the mature B-cell neoplasms [7]

*These represent provisional entities or provisional subtypes of other neoplasms.
Diseases shown in italics are newly included in the 2008 WHO classification.
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
B-cell prolymphocytic leukemia
Splenic marginal zone lymphoma
Hairy cell leukemia
<i>Splenic lymphoma/leukemia, unclassifiable</i>
<i>Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma*</i>
<i>Hairy cell leukemia-variant*</i>
Lymphoplasmacytic lymphoma
Waldenström macroglobulinemia
Heavy chain diseases
Alpha heavy chain disease
Gamma heavy chain disease
Mu heavy chain disease
Plasma cell myeloma
Solitary plasmacytoma of bone
Extraosseous plasmacytoma
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
Nodal marginal zone B-cell lymphoma (MZL)
<i>Pediatric type nodal MZL</i>
Follicular lymphoma
<i>Pediatric type follicular lymphoma</i>
Primary cutaneous follicle center lymphoma
Mantle cell lymphoma
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), not otherwise specified
T cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma
<i>DLBCL associated with chronic inflammation</i>
<i>Epstein-Barr virus (EBV)+DLBCL of the elderly</i>
Lymphomatoid granulomatosis
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Intravascular large B-cell lymphoma
<i>Primary cutaneous DLBCL, leg type</i>
ALK <sup>+</sup> large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
Primary effusion lymphoma

<i>Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease</i>
Burkitt lymphoma
<i>B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma</i>
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma
<b>Hodgkin Lymphoma</b>
Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma
Classical Hodgkin lymphoma
Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma
Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma



**Annexe 5 :** The 2016 révision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Swerdlow SH et al Blood 2016 ;127 : 2375-2390<sup>[8]</sup>



**Annexe 6 : Faits saillants des changements dans la classification consensuelle internationale des lymphomes à cellules B agressifs. Révision de la classification OMS ; Septembre 2022<sup>[9]</sup>**

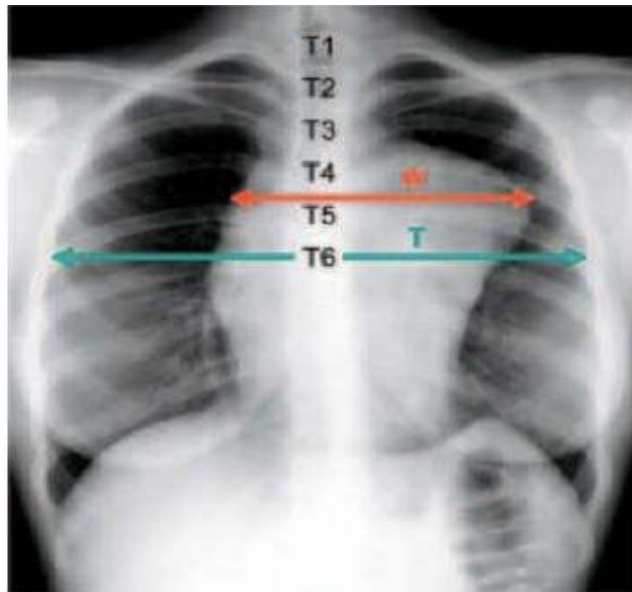
Lymphome diffus à grandes cellules B, SAI	La désignation de cellule d'origine dans le lymphome diffus à grandes cellules B, NOS, doit être maintenue, mais elle est considérée comme insuffisante pour saisir pleinement la complexité biologique de ces tumeurs. Des études de profilage moléculaire ont identifié 5 à 7 nouveaux sous-groupes génétiques fonctionnels de lymphome diffus à grandes cellules B qui pourraient fournir une stratification plus précise des patients à l'avenir.
<i>Lymphome à grandes cellules B avec aberration 11q</i>	Ce terme remplace le lymphome de type Burkitt par une aberration 11q, et l'entité est toujours considérée comme provisoire. Des études moléculaires indiquent qu'il est plus proche du lymphome diffus à grandes cellules B que du lymphome de Burkitt.
<b><u>Lymphome nodulaire à lymphocytes B à prédominance lymphocytaire</u></b>	<b><u>Ce terme remplace le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire, reconnaissant des différences biologiques et cliniques majeures par rapport au lymphome de Hodgkin classique. Une relation étroite avec le lymphome à grandes cellules B riche en lymphocytes T / histiocytes est soulignée.</u></b>
Lymphome primitif diffus à grandes cellules B du testicule	Maintenant reconnu comme une entité spécifique étroitement liée au lymphome diffus primaire à grandes cellules B du système nerveux central. La plupart des patients partagent les caractéristiques moléculaires et cytogénétiques du sous-groupe MCD/C5 <sup>131-134</sup> du lymphome diffus à grandes cellules B, similaire à certains autres lymphomes extranodaux primitifs à grandes cellules B du sous-type de type B activé.
<i>Lymphome primitif à épanchement négatif pour le HHV-8 et le virus d'Epstein-Barr</i>	Reconnu comme une entité provisoire fréquemment associée à une surcharge liquidienne. Les patients qui se conforment à d'autres lymphomes bien définis ne doivent pas être inclus.
Ulcère cutanéomuqueux positif au virus d'Epstein-Barr	Désormais reconnue comme une entité définie, les critères diagnostiques ont été affinés.
Lymphome diffus à grandes cellules B positif pour le virus d'Epstein-Barr, SAI	Les tumeurs sont morphologiquement hétérogènes, mais la distinction entre polymorphe et monomorphe n'a pas de signification pronostique chez les personnes âgées. Le modèle de type lymphome à grandes cellules B riche en lymphocytes T/histiocytes, plus fréquent chez les patients plus jeunes (moins de 45 ans), est distinct de ce qui a été qualifié de polymorphe.
Granulomatose lymphomatoïde	Généralement diagnostiquée en l'absence d'immunodéficience connue et, par définition, nécessite une atteinte pulmonaire. L'atteinte isolée du système nerveux central ou du tractus gastro-intestinal par une lésion positive au virus d'Epstein-Barr ressemblant à une granulomatose lymphomatoïde est généralement associée à une immunodéficience et à une latence III du virus d'Epstein-Barr. Ces patients doivent être classés comme trouble lymphoprolifératif à cellules B positif pour le virus d'Epstein-Barr ou lymphome diffus à grandes cellules B positif pour le virus d'Epstein-Barr, SAI et non comme granulomatose lymphomatoïde.
<i>Trouble lymphoprolifératif polymorphe à cellules B positif au virus d'Epstein-Barr, SAI</i>	Terme utilisé pour les proliférations de lymphocytes B avec ou sans immunodéficience connue lorsque les changements morphologiques ne remplissent pas les critères d'un lymphome positif au virus d'Epstein-Barr bien défini. Chez les patients avec des cellules B focales positives pour le virus d'Epstein-Barr et une architecture ganglionnaire préservée, le terme « réactivation de l'EBV » est préféré.

## Annexes

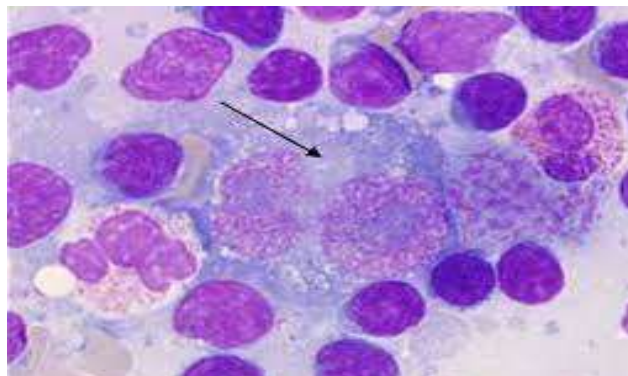
Lymphome à épanchement primitif et lymphome à épanchement primitif extracavitaire	Chez les patients atteints de lymphome extracavitaire négatif pour le virus d'Epstein-Barr, un diagnostic de lymphome diffus à grandes cellules B HHV-8 positif, NOS est préféré, en particulier si la tumeur est IgM lambda positive.
Lymphome de Burkitt	Les néoplasmes avec un phénotype de cellule B précurseur et un réarrangement <i>MYC</i> seront appelés leucémie/lymphome lymphoblastique B avec réarrangement <i>MYC</i> plutôt que leucémie ou lymphome de Burkitt.
Lymphome B de haut grade avec réarrangement <i>MYC</i> et <i>BCL2</i>	La catégorie est redéfinie pour exclure les patients présentant uniquement des réarrangements <i>MYC</i> et <i>BCL6</i> . Certains néoplasmes peuvent exprimer la désoxynucléotide transférase terminale sans être considérés comme un néoplasme B-lymphoblastique.
<i>Lymphome B de haut grade avec réarrangements MYC et BCL6</i>	Avec le changement de définition du lymphome B de haut grade avec réarrangements <i>MYC</i> et <i>BCL2</i> , cette catégorie provisoire a été ajoutée.
Lymphome médiastinal de la zone grise	Les critères de distinction avec le lymphome hodgkinien classique ont été affinés. Les données cliniques et génomiques indiquent que la plupart des lymphomes non médiastinaux de la zone grise sont distincts du lymphome médiastinal de la zone grise ; ainsi, les patients atteints d'une maladie extra-médiastinale doivent être diagnostiqués comme ayant un lymphome diffus à grandes cellules B, NOS.



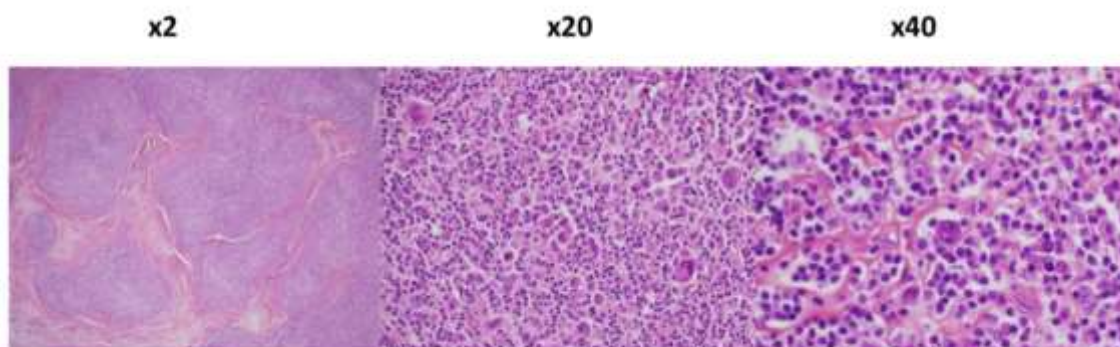
**Annexe 9** : Méthode de calcul de l'index médiastino-thoracique. Dans ce cas, le rapport M/T = 0,57 ce qui correspond à un médiastin « bulky ». <https://www.sciencedirect.com/journal/journal-de-radiologie>



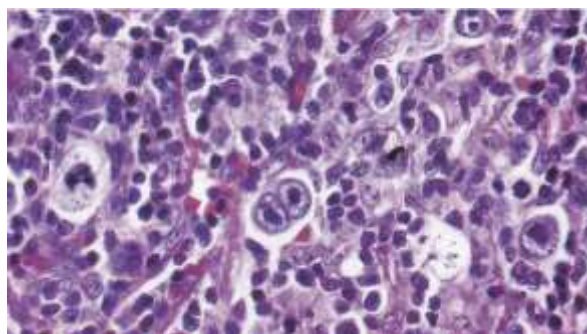
**Annexe 10** : la cellule de Reed Sternberg. Lymphome de Hodgkin. Omedit-centre. Fr



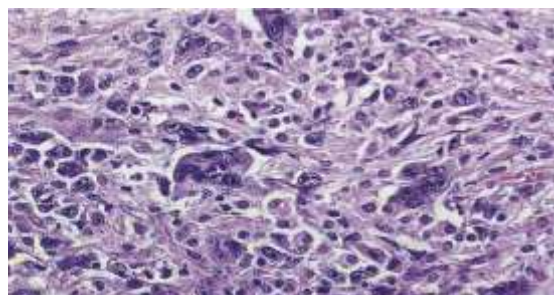
**Annexe 11:** Faible contingent de cellules de Reed-Sternberg. Laboratoire d'anatomie et cytologique pathologiques, CHU de Tours Courtoisie du Dr F. Arbion



**Annexe 12 :** LHC-CM ; une CRS typique dans un infiltrat de lymphocytes, des macrophages et éosinophiles sont visibles. CHU de Tours Courtoisie du Dr F. Arbion



**Annexe 13 :** LHC-DL avec prédominance des cellules tumorales polymorphes, parfois à noyaux allongés, dans un tissu fibreux pauvre en cellules inflammatoires réactionnelles. CHU de Tours Courtoisie du Dr F. Arbion



**Annexe 14** : Classification Ann Arbor modifiée par Costwolds. Extrait de HAS : Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Lymphome de Hodgkin classique de l'adulte, Guide de parcours de soin, 2013.

<b>Stade</b>	<b>Description</b>
<b>I</b>	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde (médiastin = 1 ; cervical gauche = 1 ; rate = 1 ; anneau de Waldeyer = 1)
<b>Stade II</b>	Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les deux hiles sont considérés indépendamment du médiastin comme des « régions » ganglionnaires).
<b>Stade III</b>	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
<b>III1</b>	Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions cœliaques ou du tronc porte
<b>III2</b>	Atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III1
<b>Stade IV</b>	Atteinte extra-ganglionnaires distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse
<b>A</b>	Absence de signes généraux
<b>B</b>	Présence de fièvre, sueurs, ou amaigrissement
<b>X</b>	Importante masse tumorale : masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral T5-T6 (sur un cliché thoracique de face) . Masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm dans son diamètre maximum
<b>E</b>	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint

**lymphome de Hodgkin : classification de Ann Arbor (1971) \***

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

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

E : atteinte viscérale contiguë à une atteinte ganglionnaire

\* modifications de Cotswolds (1989)

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

**Annexe 15 : Classification de Lugano2014. d'après B.D. Cheson<sup>[26]</sup>.**

	<b>Réponse évaluée par TEP-TDM</b>	<b>Réponse évaluée par TDM</b>
<b>RCM / RC</b>	Réponse complète métabolique (RCM)	Réponse complète radiologique (Tous les critères présents)
Cibles ganglionnaires extraganglionnaires	Score 1, 2, 3 avec ou sans masse résiduelle sur l'échelle 5 points de Deauville Masse résiduelle possible si non avides de FDG	Lésion ganglionnaire < 1,5 cm de grand axe
Lésions non cibles		Lésion extra-ganglionnaire absente
Rate		Régression à la normale
Nouvelles lésions		Absentes
Moelle osseuse	Absence d'atteinte localisée avide de FDG dans la moelle	Morphologie normale, IHC négative Morphologie indéterminée, IHC négative
<b>RPM / RP</b>	<b>Réponse évaluée par TEP-TDM</b>	<b>Réponse évaluée par TDM</b>
	Réponse partielle métabolique (RPM)	Réponse partielle radiologique (Tous les critères présents)
Cibles ganglionnaires extraganglionnaires	Score 4 ou 5 avec réduction de la captation de l'intensité par rapport à la baseline quelle que soit la taille de la masse résiduelle.	> ou = 50% de réduction de SPD de toutes les lésions cibles par rapport à la baseline



## Annexes

	(Implique sur une TEP intérimaire l'obtention d'une réponse, et sur une TEP de fin de traitement une maladie résiduelle)	
Lésions non cibles	Non applicable	Absence d'augmentation
Rate		> 50% de réduction de la zone splénique infiltrée par rapport à la baseline (valeur > 13 cm)
Nouvelles lésion	Absente	Absente
Moelle osseuse	Captation résiduelle supérieure à la captation de la moelle normale mais réduite comparée à la baseline. Si persistance de modifications localisées avec une réponse ganglionnaire, une évaluation par IRM ou biopsie ou un contrôle de TEP à distance peut être conseillée.	Non applicable
NRM / NR	Réponse évaluée par TEP-TDM	Réponse évaluée par TDM
	Non réponse métabolique (NRM)	Maladie stable (SD)
Cibles ganglionnaires extraganglionnaires	Score 4 ou 5 sans changement significatif de captation du FDG par rapport à la baseline	< 50% de réduction de SPD de toutes les lésions cibles par rapport à la baseline. Aucun critère de progression présent.
Lésions non cibles	Non applicable	Absence de progression
Rate		Absence de progression
Nouvelles lésions	Absente	Absente
Moelle osseuse	Absence de changement par rapport à la baseline	Non applicable

PM / P	Réponse évaluée par TEP-TDM	Réponse évaluée par TDM
	Maladie progressive	Progression (un des critères présent)
Cibles ganglionnaires extraganglionnaires	Score 4 ou 5 avec augmentation de la captation du FDG (SUV) d'une lésion hypermétabolique à la baseline Ou, nouveau foyer avide de FDG compatible avec une atteinte du lymphome. Envisager une biopsie ou un contrôle de TEP avec un délai si l'origine d'une nouvelle lésion reste incertaine	SPD progression Un ganglion ou lésion est anormal avec: – un plus grand diamètre > 1,5 cm – ET une augmentation = ou > 50 % par rapport au nadir de SPD – ET une augmentation du plus grand diamètre ou SPD par rapport au nadir $\geq 0,5$ cm si lésion < ou = 2 cm ou $\geq 1$ cm si lésions > 2 cm
Lésions non cibles	Non applicable	Progression évidente
Rate		Progression d'une splénomégalie > 2cm par rapport à la baseline ou de plus de 50% de son débord

## Annexes

		pathologique Apparition ou réapparition d'une splénomégalie
Nouvelles lésions	Présente ou non présente	Progression de lésions préalablement réduites / Nouveau ganglion d'axe > 1,5 cm / Nouvelle lésion extra-ganglionnaire d'axe > 1 cm / Nouvelle lésion extra-ganglionnaire d'axe > 1 cm ou attribuable avec évidence au lymphome / Lésion de toute taille attribuable avec évidence au lymphome
Moelle osseuse	Apparition ou réapparition d'un foyer avide de FDG	Apparition ou réapparition d'une atteinte médullaire

**Annexe 16** : Classification pronostique des stades localisés selon certains organismes.  
Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi Lymphome de hodgkin • DÉCEMBRE 2016

Classe pronostique	EORTC <sup>[17]</sup>	GHSG <sup>[19]</sup>	NCCN <sup>[25]</sup>
Stade limité favorable	SC I-II sans facteur de risque (supradiaphragmatique)	SC I-II sans facteur de risque	SC I-II sans facteur de risque
Stade limité défavorable	SC I-II avec ≥ 1 facteur de risque (supradiaphragmatique)	SC I et IIA avec ≥ 1 facteur de risque SC IIB avec facteur de risque 3 ou 4, mais sans les facteurs 5 et 6	SC I-II avec ≥ 1 facteur de risque
<b>Facteurs de risque</b>			
1- Âge	≥ 50 ans	---	---
2- Histologie	---	<input type="checkbox"/>	---
3- Vitesse de sédimentation et symptômes B	≥ 50 mm/h si A ≥ 30 mm/h si B	≥ 50 mm/h si A ≥ 30 mm/h si B	> 50 mm/h ou Présence B
4- Nombre d'aires ganglionnaires atteintes	≥ 4	≥ 3	≥ 4
5- Masse bulky	Masse ≥ 10 cm RMT <sup>1</sup> ≥ 0,33	RMT <sup>1</sup> ≥ 0,33	Masse > 10 cm RMT <sup>1</sup> ≥ 0,33
6- Atteinte extralympatique (annotation E)	---	Présence	---

**Annexe 17:** International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's (SPI). Hasenclever 1998<sup>[20]</sup>.

Groupe de pronostique	FFP à 5ans	OS à 5ans
<b>Risque faible</b> ≤ 2 facteurs de risques	74%	86%
<b>Risque élevé</b> ≥ 3 facteurs de risques	55%	70%
Facteurs de risques		
Âge ≥ 45ans	Leucocytes ≥ 15000/mm <sup>3</sup>	
Sexe masculin	Lymphocytes < 600/mm <sup>3</sup> ou < 8% leucocytes	
Hb < 10,5g/dL	Albuminémie < 40g/L	

FFP = Survie sans rechute ou progression ; OS = Survie globale

**Annexe 18:** Score PSS (Prognostic Scoring System). Maucort-Boulch 2007<sup>[202]</sup>.

Groupe de pronostique	FFP à 5 ans	EFS à 5 ans	OS à 10 ans
<b>Groupe Favorable</b> Score entre 0-1	90 %	91 %	93,5 %
<b>Groupe Intermédiaire</b> Score entre 2-3	77 %	78 %	76 %
<b>Groupe Défavorable</b> Score entre 4-5	53 %	53 %	54 %
Valeurs selon les variables	0	1	2
Âge	< 40 ans	≥ 40 ans	
Nombre d'aires ganglionnaires atteintes	1 ou 2	3 ou 4	≥ 5
Atteinte extra-ganglionnaire	non	oui	
Symptômes B	Absence	présence	

EFS = Survie sans événement (rechute, progression ou décès)

FFP = Survie sans rechute ni progression, ne tient pas compte des décès non liée à la maladie

**Annexe 19 : Sommaire des recommandations du bilan préthérapeutique. Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi Lymphome de hodgkin • DÉCEMBRE 2016**

**Sommaire des procédures prétraitement recommandées par divers organismes**

Procédure	Recommandation/indication	Source (organisme)
Test de grossesse <sup>1</sup>	Chez les femmes en âge de procréer ou à risque VIH, en présence de facteurs de risque ou d'une présentation atypique de la maladie	AHS, ESMO, HAS, LFI, NCCN [39-42, 82] AHS [82]
Sérologie	VHB, VHC et VIH, tous les patients VIH, encouragé	ESMO, HAS, LFI [39, 40, 42] NCCN [41]
Dosage de la TSH	Si une irradiation cervicale est prévue	HAS [39]
Tests de fonction pulmonaire	Si une CT avec la bléomycine est envisagée Pour tous les patients Avant un Tx avec ABVD ou BEACOPP	AHS, HAS [39, 82] ESMO, LFI [40, 42] NCCN [41]
Tests de fonction cardiaque	Avant un Tx avec une anthracycline ou avant une CT à haute dose (particulièrement chez les patients qui ont > 50 ans ou ayant un antécédent d'hypertension ou une maladie cardiopulmonaire) Pour tous les patients Avant un traitement avec la doxorubicine	AHS [82] ESMO, LFI [40, 42] HAS, NCCN [39, 41]
Préservation de la fertilité/ consultation en clinique de fertilité	Pour tous les patients en âge de procréer si l'infertilité est un risque potentiel de la thérapie Référer les patients qui désirent avoir recours à la préservation de la fertilité à des spécialistes Référer les patients à des services psychosociaux s'ils vivent de la détresse associée à l'infertilité potentielle Hommes chez qui une CT ou une RT pelvienne est envisagée Femmes préménopausées chez qui une RT pelvienne est envisagée	ASCO <sup>2</sup> [98] AHS, NCCN [41, 82]
Soutien psychologique	Pour les patients jeunes en âge de procréer	ESMO, HAS, LFI [39, 40, 42] AHS, NCCN [41, 82]
Vaccination	Offrir à tous ou si jugé utile Si une splénectomie ou une RT à la rate est envisagée : vaccination contre pneumocoque, méningocoque et influenza Doit être conforme aux recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques préconisées par le Haut Conseil de la santé publique Si splénectomie envisagée : vaccination contre pneumocoque, méningocoque et <i>haemophilus influenzae</i> Vaccination annuelle contre l'influenza Si une RT à la rate est envisagée, vaccination contre pneumocoque, méningocoque et <i>haemophilus influenzae</i>	AHS [82] HAS [39] LFI [42] NCCN [41]
Consultation pour arrêt du tabagisme	Pour tous les fumeurs	AHS, HAS, LFI, NCCN [39, 41, 42, 82]

AHS: Alberta Health Services; ASCO: American Society of Clinical Oncology; CT: chimiothérapie; ESMO: European Society for Medical Oncology; HAS: Haute Autorité de Santé; LFI: Lymphoma Forum of Ireland; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; RT: radiothérapie; TSH: thyroïdostimuline; Tx: traitement; VHB: virus de l'hépatite B; VHC: virus de l'hépatite C; VIH: virus de l'immunodéficience humaine.

1. À faire aussi avant la planification de la radiothérapie.

2. Dans son guide sur la préservation de la fertilité chez les patients atteints d'un cancer, l'ASCO présente une longue série de recommandations générales et particulières [98]. Le présent tableau ne fait mention que de quelques recommandations d'ordre général.

**Annexe 20: protocole ABVD**

ABVD	J1=J28
ADRIBLASTINE	25 mg/m <sup>2</sup> IVD J1 et J15.
BLEOMYCINE	10 mg/m <sup>2</sup> IVD J1 et J15 (100 mg HYDROCORTISONE IV 30' avant).
VELBE	6 mg/m <sup>2</sup> IVD J1 et J15.
DETICENE	375 mg/m <sup>2</sup> IV en 2h J1 et J15.

**Annexe 21:** protocole BEACOPP esc

<b>BEACOPP renforcé</b>	<b>J1=J21</b>
ENDOXAN	1250 mg/m <sup>2</sup> IV J1.
MESNA	420mg/m <sup>2</sup> x 3 IV J1 ou 420mg/m <sup>2</sup> IV à H0 de l'endoxan puis 840mg/m <sup>2</sup> PO à H4 et H8 de l'endoxan
DOXORUBICINE	35 mg/m <sup>2</sup> IVD J1.
ONCOVIN	1,4 mg/m <sup>2</sup> max 2 mg IV J8.
BLEOMYCINE	10 mg/m <sup>2</sup> IV J8 (100 mg HYDROCORTISONE IV 30' avant).
VP16	200 mg/m <sup>2</sup> IV J1 à J3.
NATULAN	100 mg/m <sup>2</sup> po J1 à J7.
PREDNISONE	40 mg/m <sup>2</sup> po J1 à J7 (réduction protocolaire).

**Annexe 22:** quelques protocoles de rattrapage en deuxième ligne

<b>DHAP</b>			
Dexamethasone	IV	40 mg	J1 à J4
Cisplatine	IV	100 Continu sur 24H	J1
Cytarabine	IV	2 x 2000 q 12H	J2
<b>ICE</b>			
Ifosfamide	IV	5000 Continu sur 24H	J2
Carboplatine	IV	AUC 5 (max 800 mg)	J2
Etoposide	IV	100	J1, J2, J3
Uromitexan	IV	5000	J2

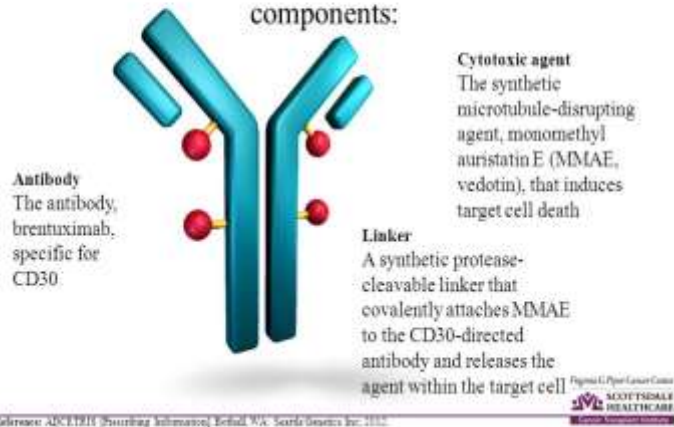
**Annexe 23:** protocoles de conditionnement BEAM/ DEXABEAM

<b>Dexa-BEAM</b>			
Dexamethasone	PO	3 X 8 mg, q8H	J1 à J10
Carmustine (BCNU)	IV	60	J2
Etoposide	IV	75	J4 à J7
Cytarabine	IV	2 X 100, q12H	J4 à J7
Melphalan	IV	20	J3
<b>Mini-BEAM</b>			
Carmustine (BCNU)	IV	60	J1
Etoposide	IV	75	J2, J3, J4, J5
Cytarabine	IV	2 x 100, q12H	J2, J3, J4, J5
Melphalan	IV	30	J6
<b>BEAM</b>			
Carmustine (BCNU)	IV	300	-6
Etoposide	IV	2 x 100, q12H	-5, -4, -3, -2
Cytarabine	IV	2 x 200, q12H	-5, -4, -3, -2
Melphalan	IV	140	-1

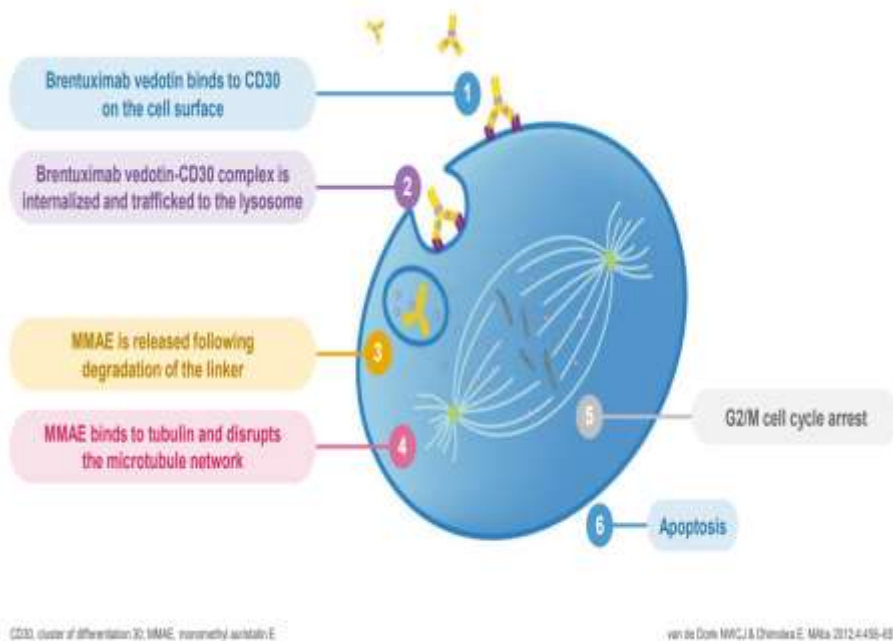
**Annexe 24** : structure du brentuximab vedotin. Reference: ADCETRIS [Prescribing Information]. Bothell, WA: Seattle Genetics Inc; 2012.

### ADCETRIS is a CD30-Directed Antibody-Drug Conjugate

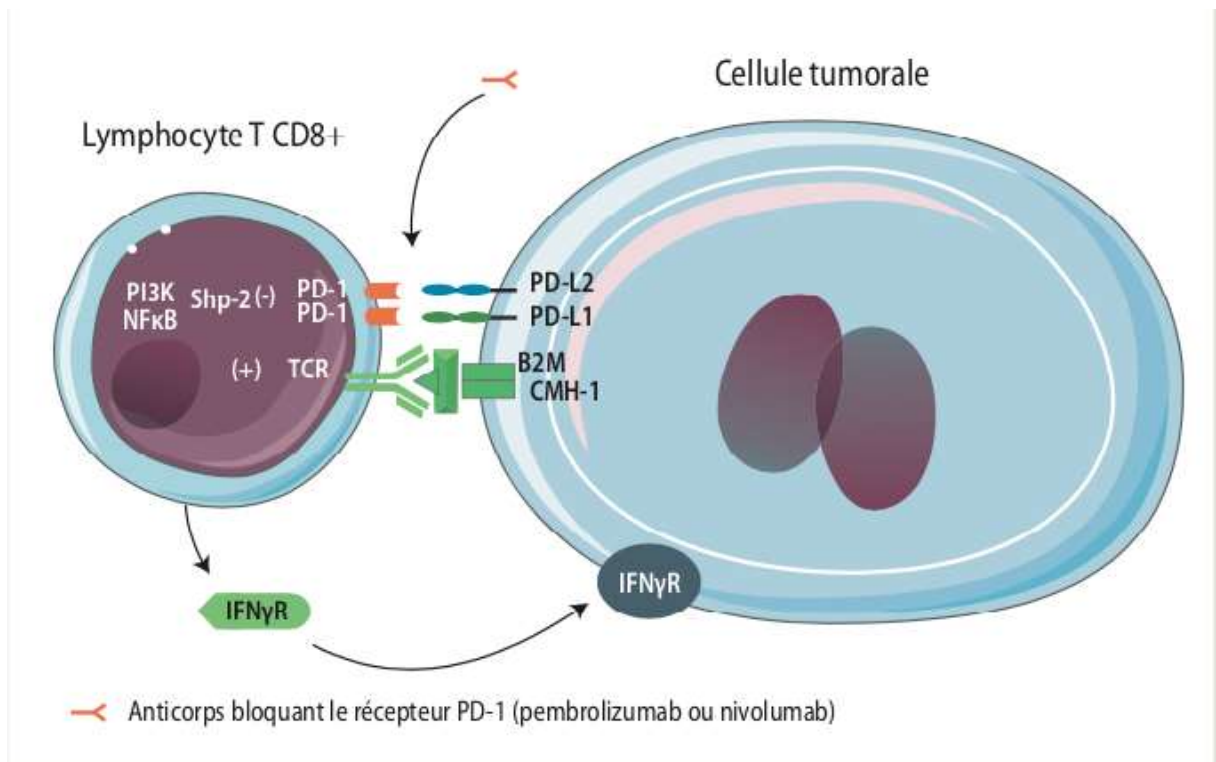
ADCETRIS consists of three components:



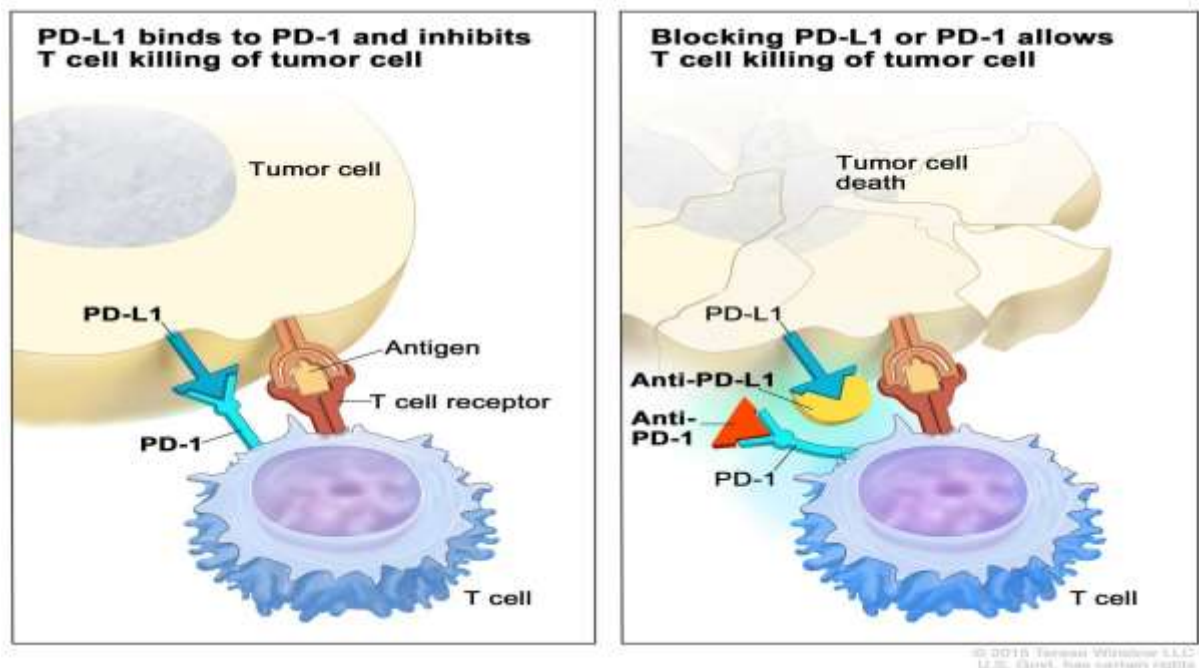
**Annexe 25** : brentuximab vedotin, mode d'action. Reference: ADCETRIS [Prescribing Information]. Bothell, WA: Seattle Genetics Inc; 2012



**Annexe 26** : Modèle du mécanisme d'action global des anti-PD-1 en oncologie. Key immunotherapy approaches in hematology .J.M. Michot, V.Ribrag

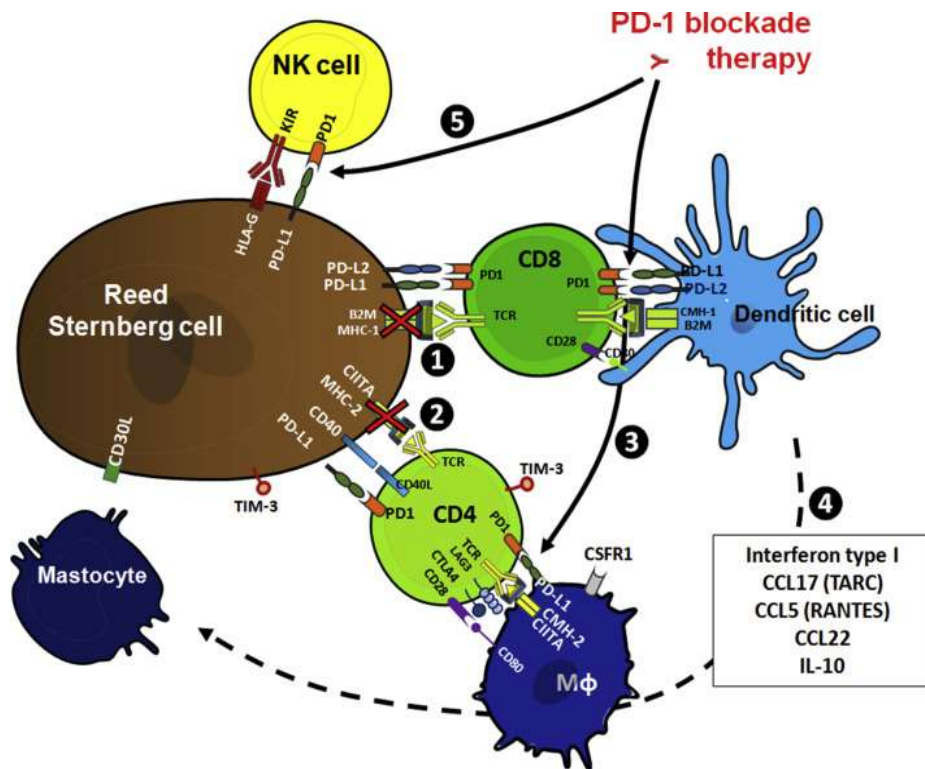


**Annexe 27**: Mode d'action des anti-PD-1. Key immunotherapy approaches in hematology .J.M. Michot, V.Ribrag



**Annexe 28:** Challenges and perspectives in the immunotherapy of Hodgkin lymphoma.

*European journal of cancer.*

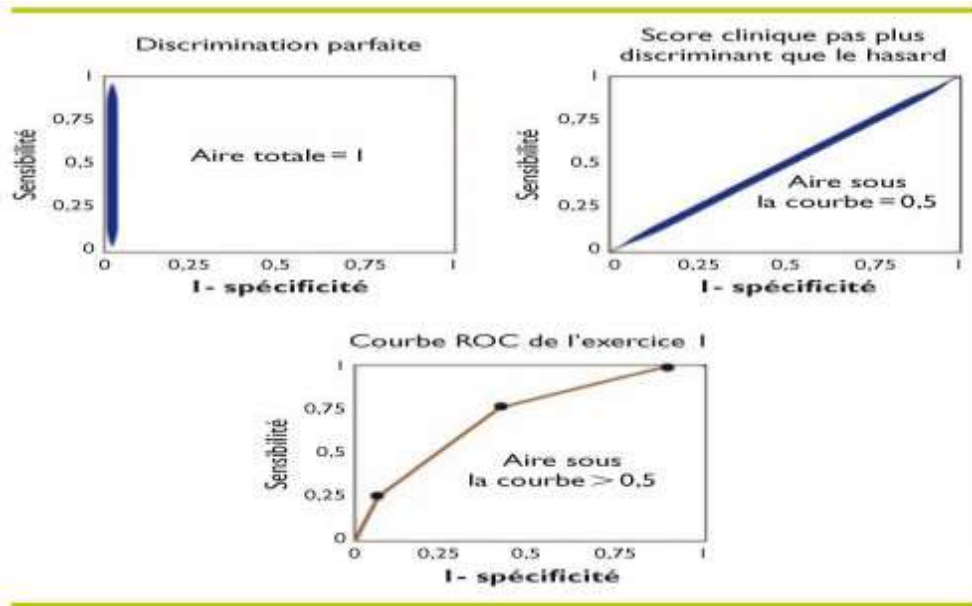


**ANNEXE 29 :** Standards méthodologiques pour la dérivation d'un score clinique. D'après [308]

➤ Toutes les variables prédictives importantes ont-elles été incluses dans le processus de dérivation ?
➤ Ces variables prédictives étaient-elles présentes chez un nombre suffisant de patients parmi lesquels le score a été dérivé ?
➤ Les événements d'intérêt (diagnostic ou pronostic) et les variables prédictives ont-ils été clairement définis ?
➤ Le diagnostic ou le pronostic des patients avait-il été caché aux investigateurs évaluant la présence des variables prédictives et la présence de ces dernières à ceux posant le diagnostic ou analysant le pronostic ?
➤ Le nombre total des patients était-il adéquat ainsi que ceux chez qui l'évènement d'intérêt a été observé.
➤ Le score a-t-il un sens d'un point de vue clinique.



ANNEXE 30 : Discrimination courbe Receiver operating characteristic (ROC).D'après [318].



**Annexe 31:** Niveau d'évidence des scores cliniques. D'après [308,319]

Hierarchy	Description	Wasson et al. (n=33)	Laupacis et al. (n=29)	Reilly et al. (n=41)	Maguire et al. (n=101)
Level 4	<p><b>Derivation Study (Rules that need further evaluation before they can be applied clinically):</b></p> <p>Derivation study +/- internally validated or externally validated in a large retrospective database. Requires further evaluation before being applied clinically.</p>	20 (56%)	15 (47%)	10 (24%)	76 (76%)
Level 3	<p><b>Narrow Validation (Rules that clinicians may consider using with caution and only if patients in the study are similar to those in the clinician's clinical setting):</b></p> <p>Validation in only 1 narrow prospective sample (similar type of population compared with derivation cohort).</p>	10 (28%)	4 (13%)	10 (24%)	17 (17%)
Level 2	<p><b>Prospective Broad Validation (Rules that can be used in various settings with confidence in their accuracy):</b></p> <p>Demonstrated accuracy in either 1 large prospective study including a broad spectrum of patients and clinicians or validated in several smaller settings that differ from one another.</p>	4 (11%)	11 (34%)	16 (39%)	8 (8%)
Level 1	<p><b>Impact Analysis (Rules that can be used in a wide variety of settings with confidence that they can change clinician behaviour and improve patient outcomes):</b></p>	2 (6%)	2 (6%)	5 (12%)	0 (0%)

**Annexe 32 :** Facteurs prédictifs indépendants de IM en analyse multivarié. D’après Levis et al [323]

<b>Table 4 Multivariate Analysis for Positive Bone Marrow Involvement</b>		
	$\chi^2$	P Value
Age	0.0	0.9868
Erythrocyte Sedimentation Rate > 40	0.08	0.7732
Sex	0.48	0.4874
Lung Involvement	2.19	0.1392
Neutropenia	2.71	0.0997
Leukocytosis	3.09	0.0786
Absence of Bulky Mediastinum	3.72	0.0537
Liver Involvement	5.83	0.0158
> 3 Nodal Sites Involved	9.91	0.0016
Mixed Cellularity or Lymphocyte Depletion Histology	12.27	0.0005
Infradiaphragmatic Nodal Involvement	12.67	0.0004
Systemic Symptoms	19.01	0.0000

**Annexe 33 :** Score prédictif de l’atteinte médullaire. D’après Levis et al [323]

<b>Table 5 Probability of Bone Marrow Involvement in Patients with Scores of 0 to 5</b>			
Score	All Patients	Bilateral BMB	Unilateral BMB
<b>All Patients</b>	92/1161 (7.9%)	51/616 (8.3%)	41/545 (7.5%)
0	1/331 (0.3%)	1/188 (0.5%)	0/143 (0)
1	9/364 (2.5%)	6/213 (2.8%)	3/151 (2%)
2	17/225 (7.6%)	11/110 (10%)	6/115 (5.2%)
3-5	65/241 (27%)	33/105 (31.4%)	32/136 (23.5%)

Abbreviation: BMB = bone marrow biopsy

**Annexe34 :** Facteurs prédictifs indépendants de IM en analyse multivarié. D’après Vassilakopoulos et al [21]

**Table 1. Results of logistic regression analysis within the derivation group and calculation of simplified prediction rule coefficients**

Covariate	b	Odds ratio, exp(b) (95% CI)	P	Simplified coefficient
x <sub>1</sub> : B symptoms	b <sub>1</sub> = 1.916	6.8 (2.2-21.1)	.001	b <sub>1s</sub> = 8
x <sub>2</sub> : Clinical stage III/IV prior to BMB	b <sub>2</sub> = 1.433	4.2 (1.7-10.3)	.002	b <sub>2s</sub> = 6
x <sub>3</sub> : Anemia	b <sub>3</sub> = 1.316	3.7 (1.5-9.3)	.005	b <sub>3s</sub> = 5
x <sub>4</sub> : Leukocytes < 6 × 10 <sup>9</sup> /L	b <sub>4</sub> = 1.368	3.9 (1.8-8.7)	.001	b <sub>4s</sub> = 5
x <sub>5</sub> : Age ≥ 35 y	b <sub>5</sub> = 0.774	2.2 (1.03-4.6)	.04	b <sub>5s</sub> = 3
x <sub>6</sub> : Iliac/inguinal involvement	b <sub>6</sub> = 0.763	2.1 (1.02-4.5)	.04	b <sub>6s</sub> = 3
Constant	b <sub>0</sub> = -6.792	NA	NA	b <sub>0s</sub> = -8*

CI indicates confidence interval; BMB, bone marrow biopsy; NA, not applicable.

\*The simplification of b<sub>0</sub> was different than the simplification of b<sub>1</sub> to b<sub>6</sub>. The value of - 6.792 was rounded to - 6.75 and quadrupled to - 27. To set the optimal cutoff score of Z<sub>s</sub> to 0 (for reasons of convenience), we added 19 in all Z scores, augmenting b<sub>0</sub> from - 27 to - 8.

**Annexe35 :** Score prédictif de l’atteinte médullaire. D’après Vassilakopoulos et al [21]

**Table 3. Predicted and observed probabilities of bone marrow involvement according to the Z<sub>s</sub> score**

Risk group (predicted probability of BMI*)	Z <sub>s</sub>	Derivation group		Validation group		Total patients	
		N	%	N	%	N	%
Low (< 0.75%)	< 0	1/403	0.2	1/243	0.4	2/646	0.3
Standard (0.75%-10%)	0-9	7/265	2.6	16/279	5.7	23/544	4.2
High (> 10%)	≥ 10	38/158	24.1	36/132	27.3	74/290	25.5

BMI indicates bone marrow involvement.

\*The predicted probability of BMI was calculated from equation 1, using the data of Table 1 (column 2).

**Annexe 36** : Fiche technique d'élaboration du score prédictif d'atteinte médullaire dans le lymphome de Hodgkin.

**IDENTIFICATION :**

Nr de dossier : 1\_\_1\_\_1\_\_1

Année recrut : 1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1

Date recrut : 1\_\_1\_\_11\_\_1\_\_11\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1

Nom : .....

Prénom : .....

Sexe : homme 1\_\_1 femme 1\_\_1

Age : 1\_\_1\_\_1

Adresse : .....

Structure hospitalière : .....

Profession : .....

Comorbidités : .....

Grossesse : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

**HISTOIRE CLINIQUE**

Motif dc : .....

Délai dc : 1\_\_1\_\_1 mois

**EXAMEN CLINIQUE INITIAL**

PS : 1\_\_1

Sd anémique : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Sd infectieux : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Sd hémorragique : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Adp periph : cervicale : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Axillaire : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Inguinale : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Hépatomégalie :  oui  non

Splénomégalie :  oui  non

Autres symptômes : .....

**SIGNES GENERAUX :**

Fièvre :  oui  non

Sueurs nocturnes :  oui  non

Amaigrissement :  oui  non

**BILAN DIAGNOSTIC :**

Biopsie siège : .....

Type histologique : .....

Immunophénotypage : .....

**BILAN D'EXTENSION**

Waldeyer :  oui  non

Cavum:  oui  non

Telethorax: .....

IMT :

TDM thoracique: .....

Thorax nbr aires gg+ :

bulky :  mm

Echo abdominale :

TDM abdominopelv: .....

Nbr aires gg+ abdominopelv :

bulky :  mm

Pet scan :... ..

Total aires gg +:

Infiltration médullaire à la BOM :  oui  non

Signes d'évolutivités : A  B

**CLASSIFICATION ANN ARBOR**

Stade : ..... Siège : ..... Bulky :  oui  non

**EXAMENS BIOLOGIQUES**

GLOB BLANCS : 1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1

PNN : 1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1

LYMPH : 1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1

HB: 1\_\_1\_\_1 gr/dl VGM: 1\_\_1\_\_1 TCMH: 1\_\_1\_\_1

PLQ: 1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1

TGO: 1\_\_1\_\_1 TGP: 1\_\_1\_\_1

PAL : 1\_\_1\_\_1  $\gamma$  GT: 1\_\_1\_\_1

Protides totaux : 1\_\_1\_\_1 Albumine : 1\_\_1\_\_1

$\alpha$  1 glob: 1\_\_1\_\_1  $\alpha$  2 glob: 1\_\_1\_\_1  $\beta$  glob : 1\_\_1\_\_1  $\gamma$  glob : 1\_\_1\_\_1

Test de Coombs direct : 1\_\_1\_\_1 positif 1\_\_1\_\_1 négatif

Bilirubine totale : 1\_\_1\_\_1 Biluribine indirecte : 1\_\_1\_\_1

Glycemie 1\_\_1\_\_1

Urée : 1\_\_1\_\_1 Creatinine : 1\_\_1\_\_1

HIV : 1\_\_1\_\_1 positif 1\_\_1\_\_1 négatif

HCV : 1\_\_1\_\_1 positif 1\_\_1\_\_1 négatif

HBS : 1\_\_1\_\_1 positif 1\_\_1\_\_1 négatif

TP: 1\_\_1\_\_1 TCA : 1\_\_1\_\_1 fibrinogene : 1\_\_1\_\_1

LDH : 1\_\_1\_\_1 Ferritine: 1\_\_1\_\_1

VS: 1\_\_1\_\_1 FE : 1\_\_1\_\_1

**PRONOSTIC :**

Score pronostique utilisé : .....

Pronostic: .....

**TRAITEMENT**

Trt phase 1: ..... Nbr cures: 1\_\_1\_\_1

Rep thera precoce: .....

## Annexes

---

rep thera fin trt: .....

Date de la rechute : 1\_\_1\_\_11\_\_1\_\_11\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1

Trt phase 2: ..... Nbr cures: 1\_\_1\_\_1

Rep thera precoce:.....

rep thera fin trt:.....

Date de la rechute : 1\_\_1\_\_11\_\_1\_\_11\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1

Trt phase 3 ..... Nbr cures : 1\_\_1\_\_1

Rep thera precoce: .....

rep thera fin trt: .....

Date de la rechute : 1\_\_1\_\_11\_\_1\_\_11\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1

Autogreffe : 1\_\_1\_\_1 oui 1\_\_1\_\_1 non

Date de la greffe : 1\_\_1\_\_11\_\_1\_\_11\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1

Décès : 1\_\_1\_\_1 oui 1\_\_1\_\_1 non

Date décès : 1\_\_1\_\_11\_\_1\_\_11\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1

Date dernière nouvelle : 1\_\_1\_\_11\_\_1\_\_11\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1

Statut actuel : vivant : 1\_\_1\_\_1 décédé : 1\_\_1\_\_1



## **Bibliographie**

## Bibliographie

---

- 1/ Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans*, 1832;17:69-97
- 2/ Wilks S. Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease), with remarks. *Guys Hosp Rep* 1865;11: 56-67
- 3/Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Pathology and Genetics Tumours of Haematopoietic and lymphoid Tissues. WHO classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2001.
- 4/JKC Chan. The new World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. *Hematological oncology*, 2001
- 5/ Diebold J, Molina T, Le Tourneau A, et al. Hémopathies malignes : définition et différentes variétés selon la classification de l'OMS 2001. *Revue Francophone des Laboratoires*-janvier 2008-N°398 pages 65-71
- 6/ Georges Delsol. Classification OMS 2008 des lymphomes ; *Annales de pathologie* (2008) 28S, S20—S24
- 7/ Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011 May 12;117(19):5019-32.
- 8/Steven H. Swerdlow SH, Campo E, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *BLOOD*, 2016 May 19,127(20):2375-2390
- 9/ Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms : a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. SEPTEMBER 15, 2022. 140 (11) : 1229-1253
- 10/ Küppers R, Hansmann ML. The Hodgkin and Reed/Sternberg cell. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005 Mar;37(3):511-7.
- 11/ Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer*. 2009 Jan;9(1):15-27
- 12/ Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31(11):1860-1861
- 13/Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswold's meeting. *J Clin Oncol*. 1989; 7:1630-6.
- 14/ Stumpe D, Rbinelli M, Steinert HC, et al. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur Nucl Med* 1998 25:721-8.
- 15/ Fend F, Kremer M. Diagnosis and classification of malignant lymphoma and related entities in the bone marrow trephine biopsy. *Pathobiology* 2007;74(2):133-143
- 16/ Munker R, Hasenclever D, Brosteanu O, et al. Bone marrow involvement in Hodgkin's disease: an analysis of 135 consecutive cases. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1995;13(2):403-409.
- 17/ Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987. *Blood* 1989;73(1):47-56.

- 18/ Eghbali H, Raemaekers J, Carde P. EORTC Lymphoma Group. The EORTC strategy in the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2005; 66:135-40.
- 19/ Josting A, Rueffer U, Franklin J, et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin's lymphoma – A report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2000; 96:1280-1286.
- 20/ Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339(21):1506-1514.
- 21/ Vassilakopoulos T.P, Angelopoulou M.K, Constantinou N, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for bone marrow involvement in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* ;2005 ; 105 : 1875-1880.
- 22/ Howell SJ, Grey M, Chang J, et al. The value of bone marrow examination in the staging of Hodgkin's Lymphoma: A review of 955 cases seen in a regional cancer center. *Br J Haematol* 2002; 119:408-11
- 23/ Subramanian R, Basu D, Badhe B, et al. Role of Bone marrow trephine biopsy in the diagnosis of marrow involvement in Hodgkin's disease. *Indian J Pathol Microbiol* 2007; 50:640-3.
- 24/ Haute Autorité de Santé, Institut National du Cancer. Guide du parcours de soins. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique: Lymphome de Hodgkin classique de l'adulte.2013;38 pages. Actualisation par le Groupe expert régional en OncoHématologie Paca et Corse (dernière mise à jour avril 2020)
- 25/Hodgkin Lymphoma, Version.2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
- 26/Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-3068
- 27/ Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al. ESMO Guidelines Committee Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*;2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv19-iv29.
- 28/Follows GA, Ardeshtna KM, Barrington SF, et al. Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2014;166(1):34-49.
- 29/ El-Galaly TC, D'amore F, Mylam KJ et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography -staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma *J Clin Oncol*.2012 Dec 20;30(36):4508-14.
- 30/Chen-Liang TH, Martin-Santos T, Jerez A, et al. The role of bone marrow biopsy and FDG-PET/CT in identifying bone marrow infiltration in the initial diagnosis of high-grade non-Hodgkin B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Accuracy in a multicenter series of 372 patients. *Am J Hematol*. 2015 Aug;90(8):686-90.
- 31/ Sternberg C. Über Eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates. *Z. Heilkunde*, 1898, 19: 21-90
- 32/ Reed D. On the pathological changes in Hodgkin's disease with special reference to its relation to tuberculosis. *Johns Hopkins Hosp Rep*, 1902, 10: 133-193

## Bibliographie

---

- 33/Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W et Als. Nitrogen mustard therapy: use of methyl-bis(beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris(beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. JAMA, 1946;132:126-132
- 34/ Diehl V. Hodgkin's Disease From Pathology Specimen to Cure [archive], N Eng J Med, 2007;357:1968-1971
- 35/ Devita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease, Ann Intern Med, 1970;73:881-895
- 36/ Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, et Al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP [archive], Cancer, 1975;36:252-259.
- 37/Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84: 1361-92
- 38/The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood 1997; 89: 3909-18.
- 39/ Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. Lymphoma classification—from controversy to consensus: the REAL and WHO Classification of lymphoid neoplasms. Annals of oncology. Volume 11. 2000.Pages S3-S10
- 40/ Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. et al. Epidémiologie Histopathology 2000; 36: 69-87
- 41/ Rossi C, Ramla S, Robert P, et al. Lymphome hodgkinien Surveiller la toxicité des traitements. La Revue du Praticien Médecine Générale. 15 Septembre 2020
- 42/ National cancer institute statistics in the United States, surveillance, epidemiology and end results program.2022
- 43/ Abad MT. Epidémiologie descriptive de la maladie de Hodgkin classique de l'adulte en Algérie : période 2008-2018 ; XIIV congrès Maghrébin d'hématologie. Octobre 2021
- 44/ Abad MT. Epidémiologie de la maladie de Hodgkin en Algérie. Rev Alge –Hematol Sept 2009 N° 1 : 8-10.
- 45 /Mohnereau A, Troussard X, Maynadie M. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1988 et 2012. Revue de l'Institut National du Cancer, Septembre 2013.
- 46/ Bouguerra C, Ben Gobrane H, Skhiri H, et al. Epidémiologie des Lymphomes en Tunisie. IX<sup>ème</sup> Congrès Maghrébin d'Hématologie, Sousse, 25-26 Mai 2012.
- 47/ Abad. MT, Taoussi S, Lamraoui F et al. Epidémiologie de la maladie de Hodgkin en Algérie : période 2008 – 2012. Rev Alge –Hematol 2015 N° 10/11 : 6-11.
- 48/ Alsuliman T, Bekadja A, Touhami H et al. Hodgkin Lymphoma in the West of Algeria: Panorama of Characteristics, Initial Work-up, Survival and Risk Factors Distribution J Blood Lymph 2014, volume 4:2.

- 49/ Bray F, Ferlay F, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68:394–424.
- 50/ Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Juillet 2019.
- 51/ Zhou L, Deng Y, Li N, et al. Global, regional, and national burden of Hodgkin lymphoma from 1990 to 2017: estimates from the 2017 Global Burden of Disease study. *J Hematol Oncol* .2019 Oct 22;12(1):107.
- 52/ Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2003; 349:1324-32.
- 53/ Kapatai G, Murray P. Contribution of the Epstein-Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *J Clin Pathol* 2007;60: 1342-9.
- 54/ Chang ET, Zheng T, Lennette ET, et al. Heterogeneity of risk factors and antibody profiles in Epstein-barr virus genome positive and negative Hodgkin lymphoma. *J Infect Dis.* 2004 Jun 15;189(12):2271-81
- 55/ Belkaid MI. Role du virus d'Epstein-Barr dans la maladie de Hodgkin : mise en évidence dans les lésions ganglionnaires. Thèse. 1994, Alger.
- 56/ Ablashi DV, Josephs SF, Buchbinder A, et al. Human B-lymphotropic virus (human herpesvirus-6). *J Virol Methods.* 1988 Sep;21(1-4):29-48.
- 57/ Lusso P, Markham PD, Tschachler E, et al. In vitro cellular tropism of human B-lymphotropic virus (human herpesvirus-6). *J Exp Med.* 1988 May 1;167(5):1659-70.
- 58/ Ablashi DV, Salahuddin SZ, Josephs SF, et al. Human herpesvirus-6 (HHV-6) (short review). *In Vivo.* 1991 May-Jun;5(3):193-9.
- 59/ Trovato R, Lollo S, Calzolari A, et al. Detection of human herpesvirus-6 and Epstein-Barr virus genome in childhood Hodgkin's disease. 1994 Oct;86(5):500-3.
- 60/ Valente G, Secchiero P, Lusso P, et al. Human herpesvirus 6 and Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease: a controlled study by polymerase chain reaction and in situ hybridization *Am J Pathol.* 1996 Nov;149(5):1501-10.
- 61/ Luppi M, Barozzi P, Garber R, et al. Expression of human herpesvirus-6 antigens in benign and malignant lymphoproliferative diseases. *J Pathol.* 1998 Sep ;153(3):815-23.
- 62/ Torelli G, Marasca R, Luppi M, et al. Human herpesvirus-6 in human lymphomas: identification of specific sequences in Hodgkin's lymphomas by polymerase chain reaction. *Blood.* 1991 May 15;77(10):2251-8
- 63/ Collot S, Petit B, Bordessoule D, et al. Real-time PCR for quantification of human herpesvirus 6 DNA from lymph nodes and saliva. *J Clin Microbiol.* 2002 Jul;40(7):2445-51.
- 64/ Lacroix A, Jaccard A, Rouzioux C, et al. HHV-6 and EBV DNA quantitation in lymph nodes of 86 patients with Hodgkin's lymphoma *J Med Virol.* 2007 Sep;79(9):1349-56.
- 65/ Ogata M. Human herpesvirus 6 in hematological malignancies. *J Clin Exp Hematop.* 2009 Nov;49(2):57-67

## Bibliographie

---

- 66/ Mardivirin L. Rôle de l'herpès virus humain de type 6 dans le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse et le lymphome de Hodgkin. Thèse 2010.
- 67/Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a metaanalysis; *Lancet*. 2007. Vol 370 (9581): pg. 59-67
- 68/Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States., *Int J Cancer*, 2008, vol. 123 1(pg. 187-194)
- 69/ Seaberg EC, Wiley D, Martinez-Maza O, et al. Cancer incidence in the multicenter aids cohort study before and during the HAART era:1984 to 2007. *Cancer*, vol. 116 23(pg. 5507-5516)
- 70/ Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, et al. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, vol. 52 5(p 611-622)
- 71/ Bohlius J, Schmidlin K, Boué F, et al. HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4+ T-cell lymphocytes. *Blood*. 2011 Jun 9;117(23):6100-8.
- 72/ Sathiakumar N, Maclennan PA, Mandel J, et al. A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer. *Crit Rev Toxicol* 2011,41 Suppl1:1-34
- 73/ Blair A, Zahm SH, Pearce NE, et al. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health*. 1992; 18:209-21
- 74/ Acquavella J, Olsen G, Cole P, et al. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 1998 ; 8 : 67-74
- 75/ Khuder SA, Mutgi AB, Schaub EA, et al. Meta-analysis of hodgkin's disease among farmers. *Scand J Work Environ Health*. 1999; 25:436-441
- 76/ Jones Dr, Sutton Aj, Abrams Kr, et al. Systematic review and meta-analysis of mortality in crop protection product manufacturing workers. *Occup Environ Med*. 2009; 66:7-1
- 77/ Koutros S, Alavanja Mc, Lubin Jh, et al. An update of cancer incidence in the Agricultural Health Study. *J Occup Environ Med*. 2010; 52:1098-1105
- 78/ Waggoner Jk, Kullman Gj, Henneberger Pk, et al. Mortality in the Agricultural Health Study, 1993-2007. *Am J Epidemiol*. 2011; 173:71-83
- 79/ Orsi L, Delabre L, Monnereau A, et al. Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study. *J. Occup Environ Med*. 2009 May;66(5):291-8.
- 80/ Rudant J et al. Household Exposure to Pesticides and Risk of Childhood Hematopoietic Malignancies: The ESCALE Study (SFCE) *Environ Health Perspect* 115:1787-1793 (2007). Dec. 2007, *Environmental Health Perspectives*, Vol. 115 | N°12
- 81/ Bernard D. Goldstein Benzene as a cause of lymphoproliferative disorders *hem Biol Interact* 2010 Mar 19;184(1-2):147-50
- 82/ Orsi L, Monnereau A, Dananche B, et al. Occupational exposure to organic solvents and lymphoid neoplasms in men: results of a French case-control study. *Occup Environ Med* 2010 Oct;67(10):664-72.
- 83/ Bentham G. Association between incidence of non-Hodgkin's lymphoma and solar ultraviolet radiation in England and Wales. *BMJ* 1996; 312

- 84/Grandin L, Orsi L, Troussard X, et al. UV radiation exposure, skin type and lymphoid malignancies: results of a French case-control study *Cancer causes et control*. 2008. volume 19, pages 305–315
- 85/ Bowen EM, Pfeiffer RM, Linet MS, et al. Relationship between ambient ultraviolet radiation and Hodgkin lymphoma subtypes in the United States *British Journal of Cancer* 2016. Vol 114, pages 826–831.
- 86/ Monnereau A, Glaser SL, Schupp CW, et al. Exposure to UV radiation and risk of Hodgkin lymphoma : a pooled analysis. *Meta-Analysis Blood*. 2013 Nov 14 ;122(20) :3492-9.
- 87/ Richardson D.B, Sugiyama JH, Wing S, et al. Positive associations between Ionizing Radiation and Lymphoma Mortality Among *Epidemiol*. 2009 Apr 15;169(8):969-76
- 88/ Viel JF, Floret N, Deconinck E, et al. Increased risk of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine concentrations among neighbors of a municipal solid waste incinerator. *Environ Int*. 2011 Feb;37(2):449-53
- 89/ Kamper-Jørgensen M, Rostgaard K, Glaser SL, et al. Cigarette smoking and risk of Hodgkin lymphoma and its subtypes : a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Ann Oncol*. 2013 Sep ;24(9) : 2245-55.
- 90/Zimmermann H, Trappe RU. EBV and post transplantation lymphoproliferative disease: what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013(1):95–102.
- 91/Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients – BCSH and BTS guidelines. *Br J Haematol*. 149(5):675–92.
- 92/ Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007. 370(9581):59–67.
- 93/Pang D, Alston D, Eden TO, et al. Cancer risks among relatives of children with Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer* 2008; 123: 1407-10.
- 94/ Hamadou WS, Bouali N, Besbes S, et al. An overview of genetic predisposition to familial hematological malignancies *Bull Cancer*. Jul-Aug 2021;108(7-8):718-724.
- 95/ Gaulard P, Kanavaros P. Physiopathology of Hodgkin's disease *Rev. Prat* 1998 May 15; 48(10): 1065-9
- 96/ Küppers R, Rajewsky K, Zhao M, et al. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed–Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc. Natl Acad. Sci*. 1994;91, 10962–10966.
- 97/ Kanzler H, Küppers R, Hansmann ML, et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. *J Exp Med*, 1996 Oct 1;184(4):1495-505
- 98/ Seitz V, Hummel M, Marafioti T, et al. Detection of clonal T-cell receptor gamma-chain gene-rearrangements in Reed-Sternberg cells of classic Hodgkin's disease. *Blood*. 2000; 95: 3020– 3024.
- 99/ Barry TS, Jaffe ES, Sorbara L, et al. Peripheral T-cell lymphomas expressing CD30 and CD15. *Am. J. Surg. Pathol*. 2003;27, 1513– 1522.
- 100/ Izban KF, Nawrocki JF, Alkan S, et al. Monoclonal IgH gene rearrangement in microdissected nodules from nodular sclerosis Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol*. 1998; 110:599–606.

## Bibliographie

---

- 101/ Marafioti T, Hummel M, Foss HD, et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B- cell with functional immunoglobulin gene rearrangement but defective immunoglobulin transcription. *Blood*. 2000; 95:1443–50.
- 102/ Stein H, Hummel M. Cellular origin and clonality of classic Hodgkin's lymphoma: immunophenotypic and molecular studies. *Semin Hematol*. 1999 Jul;36(3):233-41
- 103/ Marafioti T, Hummel M, Anagnostopoulos I, et al. Classical Hodgkin's disease and follicular lymphoma originating from the same germinal center B cell. *J. Clin. Oncol*. 1999 ;17 :3804–3809.
- 104/ Jones RJ, Gocke CD, Kasamon YL, et al. Circulating clonotypic B cells in classic Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2009; 113:5920-5926
- 105/ Younes A, Romaguera J, Hagemester F, et al. A pilot study of Rituximab in patients with recurrent, classic Hodgkin disease. *Cancer*. 2003; 98:310–14.
- 106/ Carbone A, Gloghini A, Volpe R. Paraffin section immunohistochemistry in the diagnosis of Hodgkin's disease and anaplastic large cell (CD30+) lymphomas. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1992;420(6):527-32
- 107/ Carbone A, Gloghini A, Gaidano G, et al. Expression status of BCL-6 and syndecan-1 identifies distinct histogenetic subtypes of Hodgkin's disease *Blood*. 1998 Oct 1;92(7):2220-8.
- 108/ Cattoretti G, Zhang J, Cleary J, et al. Downregulation of BCL-6 gene expression by CD40 and EBV latent membrane protein-1 (LMP-1) and its block in lymphoma carrying BCL-6 rearrangements. *Blood*. 901997175a
- 109/ Re D, Müschen M, Ahmadi T, et al. Oct-2 and Bob-1 deficiency in Hodgkin and Reed Sternberg cells. *Cancer Research* 2001; 61:2080–2084.
- 110/ Stein H. Down-regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood*. 2001; 97 :496–501.
- 111/ Torlakovic E, Tierens A, Dang HD, et al. The transcription factor PU.1, necessary for B-cell development is expressed in lymphocyte predominance, but not classical Hodgkin's disease. *Am. J. Pathol*. 2001; 159:1807–1814.
- 112/ Schwering I, Bräuninger A, Klein U, et al. Loss of the B-lineage-specific gene expression program in Hodgkin and Reed–Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003; 101:1505–1512.
- 113/ Renne C, Martin-Subero JI, Eickernjager M, et al. Aberrant expression of ID2, a suppressor of B-cell specific gene expression in Hodgkin's lymphoma. *Am J Pathol*. 2006; 169:655–64.
- 114/ Mathas S, Janz M, Hummel F, et al. Intrinsic inhibition of transcription factor E2A by HLH proteins ABF-1 and Id2 mediates reprogramming of neoplastic B cells in Hodgkin lymphoma. *Nature Immunol*. 2006;7: 207–215.
- 115/ Horcher M, Souabni A, Busslinger M. Pax5/BSAP Maintains the Identity of B Cells in Late B Lymphopoiesis. *Immunity*. volume 14, issue 6, June 2001, Pages 779-790
- 116/ Jundt F, Acikgöz O, Kwon S-H, et al. Aberrant expression of Notch1 interferes with the B-lymphoid phenotype of neoplastic B cells in classical Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2008; 22:1587–1594.



- 117/ Felberbaum R S. The Molecular Mechanisms of Classic Hodgkin's Lymphoma; Yale Journal of Biology and Medicine 78 .2005, pp. 201-207.
- 118/ Joos S, Küpper M, Ohl S, et al. Genomic imbalances including amplification of the tyrosine kinase gene JAK2 in CD30+ Hodgkin cells. *Cancer Res* 2000. 60, 549–552.
- 119/ Feuerborn, A, Möritz C, Bonin FV, et al. Dysfunctional p53 deletion mutants in cell lines derived from Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymphoma*. 2006. 47, 1932–1940.
- 120/ Carbone A, Gloghini A, Gattei V, et al. Expression of functional CD40 antigen on Reed–Sternberg cells and Hodgkin's disease cell lines. *Blood*. 1995;85:780–789.
- 121/ Gruss HJ, Hirschstein D, Wright B, et al. Expression and function of CD40 on Hodgkin and Reed-Sternberg cells and the possible relevance for Hodgkin's disease. *Blood*. 1994 Oct 1;84(7):2305-14
- 122/ Van Gool SW, Delabie J, Vandenberghe P, et al. Expression of B7–2 (CD86) molecules by Reed–Sternberg cells of Hodgkin's disease. *Leukemia*. 1997; 11 :846–851.
- 123/ Horie R, Higashihara M, Watanabe T. Hodgkin's lymphoma and CD30 signal transduction. *J Hematol*. 2003 Jan;77(1):37-47.
- 124/ Nishikori M. Hodgkin lymphoma. *Rinsho Ketsueki*. 2019;60(5):447-452
- 125/ Levy R, Kaplan HS. Impaired lymphocyte function in untreated Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1974;290: 181-186.
- 126/ Hellinger SM, Herzig GP. Impaired cell-mediated immunity in Hodgkin's disease mediated by suppressor lymphocytes and monocytes. *J Clin Invest*. 1978;61: 1620-1627.
- 127/ Poppema S, van den Berg A. Interaction between host T cells and Reed-Sternberg cells in Hodgkin lymphomas. *Semin Cancer Biol*. 2000; 10:345-50.
- 128/ Marshall NA, Christie LE, Munro LR, et al. Immunosuppressive regulatory T cells are abundant in the reactive lymphocytes of Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2004; 103:1755–1762.
- 129/ Schreck S, Friebel D, Buettner M, et al. Prognostic impact of tumour-infiltrating Th2 and regulatory T cells in classical Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol*. 2009; 27:31-9
- 130/ Juszczynski P, Ouyang J, Monti S, et al. The AP1-dependent secretion of galectin-1 by Reed Sternberg cells fosters immune privilege in classical Hodgkin lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104:13134–13139
- 131/ Chetaille B. Facteurs pronostiques biopathologiques des lymphomes Hodgkiniens: Influence du microenvironnement; Thèse. 18 juin 2010. P 45
- 132/ Samoszuk M, Nansen L. Detection of interleukin-5 messenger RNA in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease with eosinophilia. *Blood*. 1990;75:13–16.
- 133/ Foss HD, Herbst H, Oelmann E, et al. Lymphotoxin, tumour necrosis factor and interleukin-6 gene transcripts are present in Hodgkin and Reed- Sternberg cells of most Hodgkin's disease cases. *Br J Haematol*. 1993; 84:627–635.
- 134/ Hanamoto H, Nakayama T, Miyazato H, et al. Expression of CCL28 by Reed-Sternberg cells defines a major subtype of classical Hodgkin's disease with frequent infiltration of eosinophils and/or plasma cells *Am J Pathol* 2004 Mar;164(3):997-1006.

- 135/ Van den Berg A, Visser L, Poppema S. High expression of the CC chemokine TARC in Reed-Sternberg cells. A possible explanation for the characteristic T-cell infiltrate in Hodgkin's lymphoma. *Am J Pathol.* 1999; 154:1685–1691
- 136/Tesch H, Jücker M, Klein S, et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cells express interleukin 6 and interleukin 6 receptors. *Leuk Lymphoma.* 1992 Jul;7(4):297-303
- 137/ Cattaruzza L. Functional coexpression of Interleukin (IL)-7 and its receptor (IL-7R) on Hodgkin and Reed-Sternberg cells: Involvement of IL-7 in tumor cell growth and microenvironmental interactions of Hodgkin's lymphoma *Int J Cancer.* 2009 Sep 1;125(5):1092-101.
- 138/ Nakahata T, Tsuji K. Function, molecular structure and gene expression regulation of interleukin-10 (IL-10). *Nihon Rinsho.* 1992 Aug;50(8):1827-32.
- 139/ Ohshima K, Akaiwa M, Umeshita R, et al. Interleukin-13 and interleukin-13 receptor in Hodgkin's disease: possible autocrine mechanism and involvement in fibrosis. *Histopathology.* 2001; 38:368–375.
- 140/ Foss HD, Herbst H, Gottstein S, et al. Interleukin-8 in Hodgkin's disease. Preferential expression by reactive cells and association with neutrophil density. *Am J Pathol.* 1996; 148:1229–1236.
- 141/ Agrusa J E, Scull B P, Abhyankar H A, et al. Defining the Inflammatory Plasma Proteome in Pediatric Hodgkin Lymphoma. *ancers (Basel).* 2020 Dec 2;12(12):3603.
- 142/ Newcom SR, Gu L. Transforming growth factor beta1 messenger RNA in Reed-Sternberg cells in nodular sclerosing Hodgkin's disease. *J Clin Pathol.* 1995; 48:160–163.
- 143/ Kadin M, Butmarc J, Elovic A, et al. Eosinophils are the major source of transforming growth factor-Beta 1 in nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1993; 142:11–16
- 144/ Holmgaard RB, Zamarin D, Li Y, et al. Tumor-Expressed IDO Recruits and Activates MDSCs in a Treg-Dependent Manner. *Cell Rep.* 2015 Oct 13; 13(2):412-24.
- 145/ Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Ann Rev Immunol.* 2005; 23 :515-48.
- 146/ Okasaki T, Honjo T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. *Trends immunol.* 2006; 27:195-201.
- 147/ Tanaka Y, Maeshima AM, Nomoto J, et al. Expression pattern of PD-L1 and PD-L2 in classical Hodgkin lymphoma, primary mediastinal large B-cell lymphoma, and gray zone lymphoma *Haematol.* 2018 May;100(5):511-517
- 148/ Roemer M, Ligon AH, Engert A, et al. Chromosome 9p24.1/PD-L1/PD-L2 Alterations and PD-L1 Expression and Treatment Outcomes in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma Treated with Nivolumab (PD-1 Blockade). *Lymphoma-Genetic/Epigenetic Biology.* December 2, 2016. Poster II
- 149/ Muenst S, Hoeller S, Dirnhofer S, et al. Increased programmed death-1+ tumor-infiltrating lymphocytes in classical Hodgkin lymphoma substantiate reduced overall survival. *Hum Pathol.* 2009; 40:1715-22.
- 150/ Yamamoto R, Nishikori M, Kitawaki T, et al. PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2008 Mar 15;111(6):3220-3224.
- 151/ Hu B, Jacobs R, Ghosh N. Checkpoint Inhibitors Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma. *Current Hematologic Malignancy Reports.* 2018; volume 13, pages 543–554.

- 152/ Anagnostopoulous I, Hansmann M-L, Fransilla K, et al. European task force on lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood*.2000 ;96 :1889–99
- 153/ Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, et al. Hodgkin's lymphoma, the pathologist's point of view. *J Clin Pathol*. 2002; 55(3):162-76.
- 154/ Mason DY, Banks PM, Chan J, et al. Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease: a distinct clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol*.1994;18:526–30
- 155/ Mani H, Jaffe ES. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with newer insights into classification. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009; 9(3):206–216.
- 156/ Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma., *J Exp Med*, 2003, vol. 198 6(pg. 851-862)
- 157/ Glehen A, Pittaluga S, Gaulard P, et al. Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma., *Am J Surg Pathol*, 2005, vol. 29 11(pg. 1411-1421)
- 158/ Fan Z, Natkunam Y, Bair E, et al. Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma with immunohistologic and clinical correlation. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(10):1346–1356
- 159/ Hartmann S, Döring C, Jakobus C, et al. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma and T cell/histiocyte rich large B cell lymphoma--endpoints of a spectrum of one disease. *PLoS One*. 2013;8(11):e78812
- 160/ Pileri SA, Roncador G, Ceccarelli C, et al. Antigen retrieval techniques in immunohistochemistry: comparison of different methods. *J Pathol*.1997 ;183:116–23.
- 161/ Sabattini E, Gerdes J, Gherlinzoni F, et al. Comparison between the monoclonal antibodies Ki-67 and PC10 in 125 malignant lymphomas. *J Pathol*. 1993; 169:397–403
- 162/ Weinreb M, Day PJ, Niggli F, et al. The consistent association between Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease in children in Kenya. *Blood*.1996;87:3828–36.
- 163/ Rosenberg SA, Kaplan HS. Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966 ; 26(6) :1225–31.
- 164/ Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*, 1999. 17(4): p. 1244
- 165/ Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al., Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007.25(5). P; 579-86.
- 166/ Meignan M, Gallamini A, Meignan M, et al. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 2009. 50(8): p. 1257-60.

- 167/ Meignan M, Gallamini A, Haioun C, et al. Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. *Leuk Lymphoma*, 2010. 51(12): p. 2171-80
- 168/ Meignan M, Gallamini A, Itti E, et al. Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton 2011 consensus. *Leuk Lymphoma*, 2012. 53(10): p. 1876-81
- 169/ S. Barrington, 4th International Workshop on PET in Lymphoma, 2012
- 170/ Cheson BD. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification in *Clin Oncol*. 2015 Mar;4(1):5.
- 171/ Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics* 2004 24:523-43.
- 172/ Soret M, Gontier E, et al. Principe et technique de la tomographie d'émission de positons couplée à la tomodensitométrie. *EMC - Radiologie et Imagerie Médicale: Principes et techniques - Radioprotection*, 2010(35-310-A-10): p. 1-22.
- 173/ Tsukamoto N, Aima AI, Hasegawa M, et al. The usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG-PET) and a comparison of (18)F-FDG-PET with (67) gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. *Cancer* 2007 110:652-9.
- 174/ Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, et al. non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging--do contrast-enhanced. *CT Radiology* 2004 232:823-9.
- 175/ Elstrom R, Guan L, Baker G, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003 101:3875-6
- 176/ Isasi CR, Lu P, Blafox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma *Cancer* 2005 104:1066-74.
- 177/ Castellucci P, Incani P, Pourdehnad M, et al. 18F-FDG PET in malignant lymphoma: significance of positive findings. *Eur Nucl Med Mol Imaging* 2005 32:749-56
- 178/ Munker R, Glass J, Griffiths L K, et al. Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol*, 2004. 15(11): p. 1699-704.
- 179/ Stecco A, Romano G, Negru M, et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the staging of oncological patients: comparison with positron emission tomography computed tomography (PET-CT) in a pilot study. *Radiol Med* 2009 114: 1-17.
- 180/ Rahmouni A, Tempany C, et al. Lymphoma. monitoring tumor size and signal intensity with MR imaging. *Radiology* 1993 188:445-51
- 181/ Herman M, Paucik B, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and (67) gallium scintigraphy in the evaluation of post therapeutic residual mediastinal mass in the patients with Hodgkin's lymphoma *Eur Radiol* 2007 17:432-8.
- 182/ Hoane BR, Shields A F, Porter BA, et al. Comparison of initial lymphoma staging using computed tomography (CT) and magnetic resonance (MR) imaging. *AJ of Hematology*. 1994 47:100-5.

- 183/ Kellenberger C, Miller SF, et al. Initial experience with FSE STIR whole-body MR imaging for staging lymphoma in children. *Eur Radiol* 2004 14:1829-41.
- 184/ Amano Y, Tajika K, Uchiyama N, et al. Staging of malignant lymphoma with three-station black-blood fast short-inversion time inversion recovery (STIR). *Magn Reson Med Sci* . 2003 2:9-15.
- 185/ Rohmer S, Sarge I, Rouse A, et al. Whole-body MRI for primary evaluation of malignant disease in children. *Eur Radiol* 2009.
- 186/ Kwee TC, Kwee RM, Verdonck LF, et al. Magnetic resonance imaging for the detection of bone marrow involvement in malignant lymphoma. *Br J Haematol*. 2008 Apr;141(1):60-8.
- 187/ Goyal S, Singh UR, Rusia U. Comparative evaluation of bone marrow aspirate with trephine biopsy in hematological disorders and determination of optimum trephine length in lymphoma infiltration. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014;6(1): e2014002.
- 188/ Burkle CM, Harrison BA, Koenig LF, et al. Morbidity and mortality of deep sedation in outpatient bone marrow biopsy. *Am J Hematology* 2004; 77:250-6
- 189/ Riley RS, Hogan TF, Pavot DR, et al. A pathologist's perspective on bone marrow aspiration and biopsy: I. Performing a bone marrow examination. *J Clin Lab Anal* 2004; 18:70-90
- 190/ Bain B. Bone marrow trephine biopsy. *Pathol*. 2001 Oct;54(10):737-42
- 191/ British Committee for Standards in Haematology. (Royal College of Pathologists). Best practice in lymphoma diagnosis and reporting. [http://www.bcshguidelines.com/documents/Lymphoma\\_diagnosis\\_bcsh\\_042010.pdf](http://www.bcshguidelines.com/documents/Lymphoma_diagnosis_bcsh_042010.pdf).
- 192/ Brunning RD, Bloomfield CD, McKenna R, et al. Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic diseases *Ann Intern Med*. 1975 Mar;82(3):365-6
- 193/ Buchanan JG, Menon Nc. Bilateral trephine bone marrow biopsies in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma Bilateral trephine. *Pathology* 1979 Jan;11(1):53-7.
- 194/ Wang J, Lawrence MW, et al. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: significance of morphologic and ancillary technique study in malignancy. *Cancer*. 2002. Mar 1;94(5):1522-31.
- 195/ Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? *Ann Oncol* 2014;25(5):921-927.
- 196/ Cheng G, Alavi A. Value of 18F-FDG PET versus iliac biopsy in the initial evaluation of bone marrow infiltration in the case of Hodgkin's disease: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2013;34(1):25-31.
- 197/ Sadik M, López-Urdaneta J, Ulén J, et al. Artificial intelligence could alert for focal skeleton/bone marrow uptake in Hodgkin's lymphoma patients staged with FDG-PET/CT. *Sci Rep*. 2021 May 17;11(1):10382
- 198/ Sieber M, Engert A, Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2000;11(Suppl.1):81-5
- 199/ Klimm B, Goergen H, Fuchs M, et al. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. *Ann Oncol* 2013;24(12):3070-3076.

## Bibliographie

---

- 200/ Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *J Clin Oncol* 2012;30(27):3383-3388.
- 201/ Hayden AR, Lee DJ, Villa D, et al. Validation of a simplified international prognostic score (SPI-3) in patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2020 Apr ;189(1):122-127.
- 202/ Maucort-Boulch D, Djeridane M, et al. A prognostic and discriminating three-risk-group prognostic scoring system for staging Hodgkin's Lymphomas *Cancer* 2007; 109:256-64)
- 203/ Proctor SJ, Wilkinson J, Sieniawski M. Hodgkin lymphoma in the elderly: a clinical review of treatment and outcome, past, present and future. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;71(3):222-32.
- 204/ Thyss A, Saada E, Gastaud L, et al. Hodgkin's Lymphoma in Older Patients: an Orphan Disease; *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014 Jul 1;6(1):2014050
- 205/ Evens AM, Helenowski I, Ramsdale E et al. A retrospective multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the modern era. *Blood* 2012;119(3):692-5.
- 206/ Mani H, Jaffe ES. Hodgkin lymphoma: An Update on its Biology with New Insights into Classification. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009; 9(3):206–216.
- 207/ Allemani C, Sant M, De Angelis R, et al. Hodgkin disease survival in Europe and the U.S: prognostic significance of morphologic groups. *Cancer*. 2006; 107:352–60.
- 208/ André MPE, Girinsky T, et al. Early Positron Emission Tomography Response–Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *Journal of clinical oncology*. June 2017, vol35. (16):1786-1794.
- 209/ Gallamini A, Tarella C, Viviani S, et al. Early Chemotherapy Intensification With Escalated BEACOPP in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma With a Positive Interim Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan After Two ABVD Cycles: Long-Term Results of the GITIL/FIL HD 0607 Trial. *Journal of clinical oncology* february 2018.vol. 36, 10 (5) :454-462
- 210/ Dores GM, Metayer C, Curtis RE, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *JCO* 2002; 20:3484-3494
- 211/ Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2500- 2510.
- 212/ Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. for the EORTC–GELA H8 Trial. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease *N Engl J Med*. 2007; 357:1916-27.
- 213/Engert A, Franklin J, Eich HT, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 10;25(23):3495-502.
- 214/ Hay AE, Meyer RM. Balancing risks and benefits of therapy for patients with favorable- risk limited-stage Hodgkin lymphoma: the role of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy alone. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28(1):49- 63.
- 215/ Franklin JG, Paus MD, Pluetschow A, et al. Chemotherapy, radiotherapy and combined modality for Hodgkin's disease, with emphasis on second cancer risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4):CD003187.

- 216/ Specht L, Gray RG, Clarke MJ, et al. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1998;16(3):830-843.
- 217/ Engert A, Franklin J, Eich HT, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favourable Hodgkin's lymphoma: Final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol.* 2007; 25:3495-502.
- 218/ Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: Long-term results of the European Organization for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2006; 24:3128-35.
- 219/ Illidge T, Specht L, Yahalom J, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(1):49-58.
- 220/ Coyle M, Kostakoglu L, Evens AM. The evolving role of response-adapted PET imaging in Hodgkin lymphoma. *Ther Adv Hematol.* 2016 Apr;7(2):108-25.
- 221/ Filanovsky K, Abadi U, Kagna O, et al. Modification of initial therapy in early and advanced Hodgkin lymphoma, based on interim PET/CT is beneficial: a prospective multicentre trial of 355 patients. *Br J Haematol.* 2017 Sep;178(5):709-718.
- 222/ Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, et al. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. *Haematologica.* 2009; 94:550-65.
- 223/ Engert A, Plütschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363(7):640-652
- 224/ Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7614-7620.
- 225/ Ngeow J, Tan I, Kanesvaran R, et al. Prognostic impact of bleomycin-induced pneumonitis on the outcome of Hodgkin's lymphoma. *Annals of Hematology* 2011;90(1):67-72
- 226/ Behringer K, Goergen H, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;385(9976):1418- 1427.
- 227/ Ogura M, Itoh K, Ishizawa K, et al. Phase II study of ABV (doxorubicin with increased dose, bleomycin and vinblastine) therapy in newly diagnosed advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9705). *Leuk Lymphoma* 2013;54(1):46-52.
- 228/ Ng AK, Mauch PM. Late effects of Hodgkin's disease and its treatment., *Cancer J*, 2009, vol. 15 2(pg. 164-168)
- 229/ Dores GM, Metayer C, Curtis RE, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *JCO* 2002; 20:3484-3494
- 230/ Aleman BMP, Cutter DJ. Cardiovascular and Pulmonary Late Effects. In: *Hodgkin Lymphoma*. Edited by Engert A, Younes A: Springer International Publishing; 2015: 411- 425.

- 231/ Hodgson DC, van Leeuwen FE. Second Malignancy Risk After Treatment of Hodgkin Lymphoma. In: Hodgkin Lymphoma. Edited by Engert A, Younes A: Springer International Publishing; 2015: 375-409
- 232/ Straus DJ, Portlock CS, Qin J, et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stage I, II, and IIIA non bulky Hodgkin disease. *Blood*. 2004; 104:3483-9.
- 233/ Herbst C, Rehan FA, Brillant C, et al. Meta-Analyses of Early-Stage Hodgkin Lymphoma *Haematologica*. 2010 ;95:494-500
- 234/ André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *Clin Oncol*. 2017 Jun 1;35(16):1786-1794.
- 235/ Radford J, Illidge T, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(17):1598-1607.
- 236/ Tresckow B von, Plutschow A, Fuchs M, et al. Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial. *J Clin Oncol*. 2012 Mrs 20;30(9):907-13.
- 237/ fermé C, Thomas J, Brice P, et al. Combined ABVD or BEACOPP and involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma with an unfavorable prognosis: results of the EORTC-GELA H9-U intergroup randomized trial. *J Clin Oncol* submission. 2017 Aug;81:45-55.
- 238/ Borchmann P, Plutschow A, KOBE C, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Oncol*. 2021 Feb;22(2):223-234
- 239/ Chisesi T, Bellei M, Luminari S, et al. Long-term follow-up analysis of HD9601 trial comparing ABVD versus Stanford V versus MOPP/EBV/CAD in patients with newly diagnosed advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a study from the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4227-4233.
- 240/ Engert. A, Haverkamp H, Kobe CA, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*, 2012. 379(9828): p. 1791-1799.
- 241/ Casasnovas R, Bouabdallah R, Brice P ,et al. Positron Emission Tomography -Driven Strategy in Advanced Hodgkin Lymphoma: Prolonged Follow-Up of the AHL2011 Phase III Lymphoma Study Association Study. *Oncol*. 2022 Jan 6; JCO.2101777
- 242/ Société Française d'Hématologie, Institut National du Cancer. Lymphomes de Hodgkin: Questions d'actualité - Rapport intégral. Collection Avis et Recommandations. 2012
- 243/ Longo DL. Treatment of Advanced Hodgkin Lymphoma: The More Things Change, the More They Stay the Same. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31(6):660-662.
- 244/ Mounier N, Brice P, Bologna S; et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles  $\geq$  4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (SPI 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol* 2014;25(8):1622-1628.



- 245/ Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol* 2013 ;31(6):684-691
- 246/ Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011;365(3):203-212.
- 247/ Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced- stage hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4234-4242.
- 248/ Bauer K, Skoetz N, Monsef I, et al. Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(8):CD007941.
- 249/ Skoetz N, Will A, Monsef I, et al. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 25;5(5):CD007941.
- 250/ Zhang T, Yao Y, Feng F, et al. Comparative effectiveness of different chemotherapy regimens of advanced-stage Hodgkin lymphoma in adults: a network meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2018 Nov 22; 10:6017-6028.
- 251/ Federico M, Bellei M, Cheson BD. BEACOPP or no BEACOPP. Meta-analysis. *The Lancet Oncology*, 2013; 14: 943–52
- 252/ Carde P, Karrash M, Fortpied C, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles  $\geq$  4 baseline) in stage III-IV high-risk Hodgkin lymphoma (HL): First results of EORTC 20012 Intergroup randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2012;15 S((May 20 Supplement)):8002
- 253/ Federico M, Luminari S, Iannitto E, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009;27(5):805- 811.
- 254 /Mondello P, Musolino C, Dogliotti I, et al. ABVD vs BEACOPP escalated in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: Results from a multicenter European study. *Clinical Trial Am J Hematol*. 2020 Sep;95(9):1030-1037.
- 255/ Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2419-29.
- 256/ Gallamini A, Tarella C, Viviani S, et al. Early Chemotherapy Intensification With Escalated BEACOPP in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma With a Positive Interim Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan After Two ABVD Cycles : Long-Term Results of the GITIL/FIL HD 0607 Trial *J Clin Oncol*. 2018 Feb 10 ;36(5) :454-462.
- 257/ Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2790-2802.
- 258/ Van der Kaaij MAE, Heutte N, Le Stang N, et al. Gonadal Function in Males After Chemotherapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma Treated in Four Subsequent Trials by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC Lymphoma Group and the Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(19):2825-2832.

- 259/ Paoli D, Rizzo F, Fiore G, et al. Spermatogenesis in Hodgkin's lymphoma patients: a retrospective study of semen quality before and after different chemotherapy regimens. *Hum Reprod.* 2016 Feb;31(2):263-72.
- 260/ Behringer K, Mueller H, Goergen H, et al. Gonadal Function and Fertility in Survivors After Hodgkin Lymphoma Treatment Within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31(2):231-239.
- 261/ Fermé C, Mounier N, Casasnovas O, et al. Long-term results and competing risk analysis of the H89 trial in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006;107(12):4636-4642.
- 262/ Brice P, Colin P, Berger F, et al. Advanced Hodgkin disease with large mediastinal involvement can be treated with eight cycles of chemotherapy alone after a major response to six cycles of chemotherapy. *Cancer* 2001;92(3):453-459.
- 263/ Johnson PW, Sydes MR, Hancock BW, et al. Consolidation radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma: survival data from the UKLG LY09 randomized controlled trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol* 2010;28(20):3352-3359.
- 264/ Illes A, Jona A, Miltenyi Z. Brentuximab vedotin for treating Hodgkin's lymphoma: an analysis of pharmacology and clinical efficacy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11(3):451-459
- 265/ Van Den Neste E, Casasnovas O, André M, et al. Classical Hodgkin's lymphoma: the Lymphoma Study Association guidelines for relapsed and refractory adult patients eligible for transplant. *Haematologica.* 2013 Aug;98(8):1185-95.
- 266/ Aparicio J, Segura A, Garcerá S, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1999;10(5):593-595.
- 267/ Josting A, Rudolph C, Reiser M, et al. Time-intensified dexamethasone /cisplatin /cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13(10):1628-1635.
- 268/ Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007;18(6):1071-1079.
- 269/ Abali H, Urun Y, Oksüzoğlu B. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer Invest.* 2008 May;26(4):401-6
- 270/ Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012;119(7):1665-1670.
- 271/ Chen R, Palmer JM, Martin P, et al. Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(12):2136-2140.
- 272/ Santoro A, Mazza R, Pulson A; et al. Five-year results of the BEGEV salvage regimen in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* (2020) 4 (1): 136-140.
- 273/ Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD009411.

- 274/ Sureda A, Constans M, Iriondo A, et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol* 2005;16(4):625-633.
- 275/ Adams HJA, C Kwee T. Prognostic value of pretransplant FDG-PET in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma treated with autologous stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2016 Apr;95(5):695-706
- 276/ Terriou L, Bonnet S, Debarri H, et al. Brentuximab vedotin: nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge des lymphomes CD30+ *Bulletin du cancer.* 23/03/15.
- 277/ Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2183-2189.
- 278/ Gopal AK, Chen R, Smith SE, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2015 Feb 19;125(8):1236-43.
- 279/ Chen R, Gopal A K, E Smith S, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma *Blood.* 2016 Sep 22;128(12):1562-6
- 280/ Zinzani PL, Viviani S, Anastasia A, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. *Haematologica* 2013;98(8):1232-1236.
- 281/ Sasse S, Rothe A, Goergen H, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with transplant-naïve relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013;54(10):2144-2148.
- 282/ Onishi M, Graf SA, Holmberg L, et al. Brentuximab vedotin administered to platinum-refractory, transplant-naïve Hodgkin lymphoma patients can increase the proportion achieving FDG PET negative status. *Hematological Oncology* 2015;33(4):187-191.
- 283/ Walewski A, Hellmann A, Siritanaratkul N, et al. Prospective study of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients who are not suitable for stem cell transplant or multi-agent chemotherapy. *Br J Haematol.* 2018.Nov ;183(3): 400-410
- 284/ O'Connor OA, Lue JK, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Feb ;19(2) :257-266
- 285/ Kersten MJ, Driessen J, Zijlstra JM, et al. Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC Transplant BRAVE study. *Haematologica.* 2021 Apr 1;106(4):1129-1137.
- 286/ Lynch RC, Cassaday RD, Smith SD, et al. Dose-dense brentuximab vedotin plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide for second-line treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: a single centre, phase 1/2 study. *Lancet Haematol.* 2021 Aug;8(8):562-571.
- 287/ Sureda A, González A.P, Núñez J, et al. Brentuximab Vedotin Plus ESHAP (BRESHAP) Versus ESHAP As Salvage Strategy for Patients with Primary Refractory or Relapsed Classical Hodgkin's Lymphoma. Preliminary Results from the Breselibet Prospective Clinical Trial. *Blood.* 2021;138(1): 2459.
- 288/ Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015 May 9 ;385(9980):1853-62

- 289/ Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018 Dec 20;132(25):2639-2642
- 290/ Connors J M, Jurczak W, David J, et al. For the ECHELON-1 Study Group. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 378 :331-344
- 291/ Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed Death-1 Blockade with Pembrolizumab in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol* 2016.
- 292/ Ansell S, Armand P, Timmerman JM, et al. Nivolumab in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (R/R cHL): Clinical Outcomes from Extended Follow-up of a Phase 1 Study (CA209-039). *Blood* 2015;126(23):583
- 293/ Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *ncol*. 2016 Sep;17(9):1283-94.
- 294/ Advani R, Moskowitz A, Bartlett N, et al. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. *Blood* . 2021 Aug 12;138(6):427-438.
- 295/ Ramchandren R, Domingo-Domènech E, Rueda A, et al. Nivolumab for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Safety and Efficacy in the Phase II CheckMate 205 Study. *J Clin Oncol*. 2019 Aug 10;37(23):1997-2007
- 296/ Allen P, Chen Q C, Lu X, et al. Frontline Treatment with Single Agent Pembrolizumab (PEM) Followed By AVD Chemotherapy for Classic Hodgkin Lymphoma: Updated Results and Correlative Analysis. *Blood* Nov,2021.138 (Supplement 1): 231.
- 297/ Ramos C, Grover N, Beaven A, et al. Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed Refractory Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 10;38(32):3794-3804
- 298/ Porter DL, Stadtmauer EA, Lazarus HM. GVHD': graft-versus-host disease or graft-versus-Hodgkin's disease? An old acronym with new meaning. *Bone Marrow Transplant*. 2003 May;31(9):739-46.
- 299/ Sureda A, Robinson S, Canals C, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: An analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2008; 26:455-62.
- 300/ Bonthapally V, Yang H, Ayyagari R, et al. Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis *Curr Med Res Opin*. 2015;31(7):1377-89.
- 301/ Castagna L, Busca A, Bramanti S, et al. Haploidentical related donor compared to HLA-identical donor transplantation for chemosensitive Hodgkin lymphoma patients. *BMC; Cancer* (2020) 20:1 140
- 302/ Herzig L, Mühlemann N, Bischoff T, et al. Développement, implémentation et utilisation pratique d'un score diagnostique, *revue médicale suisse* n°295
- 303/ Laporte, S. Comment élabore-t-on un score clinique, un score de risque? *Journal Des Maladies Vasculaires*, 39(2), 94.2013.12.10
- 304/ Toll D, Janssen KJM, Vergouwe Y, et al. Validation, updating and impact of clinical predictions rules: a review *journal of clinical epidemiology*.2008; 61 (11): 1085 – 1094.

## Bibliographie

---

- 305/ Maguire JL, Kulik DM, Laupacis. A, et al. Clinical prédictif rules for children: a systematic review pediatrics. 2011. 128(3): 666-677.
- 306/ Wasson JH, Sox H.C, Neff R.K, et al. Clinical prédiction rules: applications and methodological standrds. New ingland journal of medicine.1985. 313 (13): 793-799.
- 307/A. Laupacis, N. Sekar, I G Stiell. Clinical prédiction rules: a review and suggested modifications of methodological standards. Jama .1997. 277 (6) :488-494.
- 308/ Gaspoz J, Perneger T, et al. Les scores de prédiction clinique: définition, dérivation, validation et limites. Médecine et hygiène, 2001: 2104- 2109.
- 309/ Landrivon G, Delahaye F. De l'idée à la publication. Edition MASSON. Décembre 1997.
- 310/ Moons K.G, Royston. P, Vergouwe. P et al. Prognosis and pronostic research: What, why, and how? BMJ.2009; 338: 375.
- 311/ Claire R, Saber B, Jean Yves L, et al. Indices de gravité et scores pronostiques en réanimations. Les essentiels 2012.
- 312/ Haddadi A.Z.E.A. Construction d'un score prédictif du risque nosocomial pour des patients de réanimation. HAL. Jun 2015: 62-82
- 313/ El Sanharawi M, Naudet F, et al. Comprendre la regression logistique; Journal français d'ophthalmologie 2013; 36 (8): 710-715.
- 314/ Bouyer. J. Regression logistique modélisation des variables quantitatives.2012
- 315/ Dobson. J, Pocock. S. Categorisation of continuous risk factors in epidemiological publications: a survey of current practice. Epidemiol Perspect Innov. 2010;7(1):9.
- 316/ Hosmer D, Lemshow S. Applied logistic regression. 2eme édition John Wiley & Sons. New York, 2000.
- 317/ McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, et al. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 2000; 284:79–84
- 318/ Guessous I, Durieux Pallard S, et al. Validation des scores cliniques: notions théoriques et pratiques de base. Revue médicale suisse 2010; (264).
- 319/ Huynh. T.J. Developing and Validating Prognostic Scores for Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage, 2013. Toronto
- 320/ Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, et al. Diagnostic methods 2 : Receiver operating characteristic (ROC) curves ; Kidney international 2009 ; 76 (3) : 252-256.
- 321/ Elie C, Colombet I. Methodes d'estimation de la reproductibilité. Sang thrombose vaisseaux.2011. 23 (3) : 138-145.
- 322/ Justice A, Covinsky K E, Berlin J A, et al. Assessing the generalizability of pronostic information. Annals of medecine, 1999 ; 130(6) : 515-524.
- 323/ Levis A, Pietrasanta D, Godio L, et al. A Large-Scale Study of Bone Marrow Involvement in Patients with Hodgkin's Lymphoma. Clinical Lymphoma. 2004. Vol. 5, No. 1, 50-55.

- 324/ EL Bouhadi K. Evaluation du protocole national du traitement de la maladie de Hodgkin expérience de service d'Hématologie de CHU Med VI. Thèse N° 010. FEV 2017.
- 325/ Ben Lakhal R, Hdijs S, Zriba S et al. Tunisian National Protocol for Adult Hodgkin's Lymphoma Treatment: Results of a therapeutic regimen adapted to the 2-cycle CT response, about 444 patients] Bull Cancer. 2018 Jun;105(6):562-572
- 326/ Belhadri F, Moussaoui H, Akhrouf S, et al. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques de la maladie de Hodgkin sur une période de 10ans. XI<sup>ème</sup> congrès national d'hématologie. Avril 2014 : 28 ( Abstract CA 22).
- 327/ Houti N, Mesli N, Benzineb N et al. Localisation médiastinale bulky du lymphome de Hodgkin. Etude multicentrique ouest (2008-2012). XI<sup>ème</sup> congrès national d'hématologie. Avril 2014 : 27 (Abstract CA 20).
- 328/ Talbi F, Ezzou K, Ardjoun FZ. Localisations médiastinales de la maladie de Hodgkin. XI<sup>ème</sup> congrès national d'hématologie. Avril 2014 : 35-36 (Abstract CA 43).
- 329/ Vinnicombe SJ, Reznick RH. Computerised tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 ;30(suppl 1) : S42-S55.
- 330/ Munker R, Stengel A, Stäbler A, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound and computed tomography in the staging of Hodgkin's disease. Cancer 1995 ; 76 :1460-1466.
- 331/ Ould Kablia N, Talbi F, Ardjoun FZ. Lymphome Hodgkinien et atteinte médullaire. XI<sup>ème</sup> congrès national d'hématologie. Avril 2014 : 32-33 (Abstract CA 36).
- 332/ Talbi F, Saber Cherif D, Bouteldja L, et al. Aspects cliniques et évolutifs de la maladie de Hodgkin expérience du service d'hématologie de l'HCA. XI<sup>ème</sup> congrès national d'hématologie Avril 2014 : 36-37 (Abstract CA 46).
- 333/ Caré W, Arnautou P, Segot A, et al. Autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenia associated with Hodgkin disease: Retrospective monocentric study. La Revue de Médecine Interne. Volume 40, Issue 12, December 2019, Pages 785-79
- 334/ Gobbi PG, Gendarini A, Crem TM, et al. Sérum Albumine in Hodgkin's disease. Cancer 55 :389-393.
- 335 / Hamouda H, Medani M, Kherbache K, et al. Les résultats thérapeutiques des stades localisés de la maladie de Hodgkin. XI<sup>ème</sup> congrès national d'hématologie. Avril 2014 : 9-10 (Abstract CO 5).
- 336/ Talbi F, Djouadi K, Belakehal SE, et al. Résultats de l'ABVD dans le traitement des stades étendus de la maladie de Hodgkin. Revue Algérienne d'hématologie, N°10-11, décembre 2015 :18-22.
- 337/ Bari A, Marcheselli R, Sacchi S, et al. The classic prognostic factors in advanced Hodgkin's lymphoma patients are losing their meaning at the time of Pet-guided treatments. Ann Hematol. 2020 ; 99(2) :277-282.
- 338/ Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine et vinorelbine : un nouveau schéma d'induction pour le lymphome de Hodgkin réfractaire et récidivant. Hématologie. 2007 ; 92 (1) :35-41.
- 339/ Sang RW, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, et al. Radiothérapie thoracique avant une greffe de moelle osseuse autologue dans la maladie de Hodgkin récidivante ou réfractaire. PMH Lymphoma Group et le Toronto Autologous BMT Group. Eur J Cancer. 1999 ; 35 (1):73-8

## Bibliographie

---

- 340/ Bekadja MA, Osmani S, Talhi S, et al. L'autogreffe de cellules souches périphériques non cryopréservées dans les lymphomes de Hodgkin. Expérience de l'EHU 1er novembre d'Oran. Revue Algérienne d'hématologie, N°10-11, décembre 2015 : 40-45.
- 341/Federico M, Bellei M, Brice P, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy J Clin Oncol. 2003 Jun 15 ; 21(12): 2320-5.
- 342/ Ellis ME, Diehl LF, Granger E, et al. Trepine needle bone marrow biopsy in the initial staging of Hodgkin disease: sensitivity and specificity of the Ann Arbor staging procedure criteria. Am J Hematol. 1989;30: 115-120.
- 343/ Ranson MR, Radford JA, Swindell R, et al. Une analyse des facteurs pronostiques dans la maladie de Hodgkin de stade III et IV traitée dans un seul centre avec MVPP. Ann Oncol 1991 ;2 : 423 - 429
- 344/ Ahmidatou H, Ramaoun M, Louanchi L, et al. Analyse des résultats thérapeutiques dans les stades localisés de la maladie de Hodgkin sur une période de 10ans. XI<sup>ème</sup> congrès national d'hématologie. Avril 2014 : 10 (abstract CO 6).
- 345/ Evens AM, Helenowski I, Ramsdale E, et al. A retrospective multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the modern era. Blood (2012) 119 (3): 692–695.
- 346/ Lin. An, Wei-tian Yin, Da-wei Sun. Albumin-to-alkaline phosphatase ratio as a promising indicator of prognosis in human cancers: is it possible? BMC Cancer. 2021; 21:247.

## **Résumé :**

### **ELABORATION DU SCORE PREDICTIF DE L'ATTEINTE MEDULLAIRE DANS LE LYMPHOME DE HODGKIN**

**Introduction :** Dans le lymphome de Hodgkin LH, l'infiltration de la moelle osseuse reste rare. Son incidence varie entre 4% et 14% dans les séries nationales et internationales. En absence de tomographie par émission de positons (TEP) dans le bilan d'extension initial, la ponction biopsie ostéoméduleaire (PBO) est réalisée pour déterminer un éventuel envahissement de la moelle osseuse. L'intérêt de la réalisation systématique de la PBO dans le LH reste discuté en raison de la faible probabilité de l'atteinte médullaire chez certains groupes de patients.

**Objectifs :** Le présent travail a pour motivation essentielle d'analyser les différents paramètres susceptibles d'orienter vers une infiltration médullaire chez les patients atteints de LH. Et conformément à l'objectif principal qui lui a été assigné, d'élaborer un score prédictif d'infiltration médullaire à partir d'une cohorte de patients conforme au profil épidémiologique des LH en Algérie et de valider sa valeur prédictive sur une cohorte externe.

**Patients et méthodes :** Etude multicentrique de type diagnostique, réalisée auprès des patients LH diagnostiqués et pris en charge durant cette dernière décennie au niveau des services d'hématologie de différentes structures hospitalières de l'ouest ayant participé à l'étude. La variable dépendante était l'infiltration de la moelle osseuse par PBO. Le modèle prédictif final était obtenu par regression logistique binaire dans la cohorte de dérivation. Sa validation externe à partir d'une cohorte de cas incidents recrutés en 2021/2022 au niveau des centres de l'ouest ayant participé initialement à l'étude (reproductibilité du score) et à partir d'une population de patients LH géographiquement différente recrutée au niveaux CHU Sétif et le CAC de Blida (transportabilité du score).

**Résultats :** Nous avons développé un score prédictif d'infiltration médullaire (SPIM) à partir de 940 patients LH qui ont constitué la cohorte de dérivation, et validé sur 756 patients additionnels). Le SPIM comporte huit variables dichotomiques indépendantes pour un maximum de 14 points. Le score présente une bonne discrimination (la statistique C est de 0,84 dans la cohorte de dérivation et de 0,90 dans la cohorte de validation). À un seuil  $\geq 4$  la sensibilité la spécificité la VPP et la VPN sont de l'ordre de 82,9%, 71%, 20,12% et 97,9% respectivement dans la cohorte de dérivation ; et de l'ordre de 86%, 78,4%, 19,1% et 99% dans la cohorte de validation.

**Conclusion :** Nous proposons aux praticiens un score simple à calculer reproductible et validé, capable de prédire le risque d'infiltration médullaire dans le LH. Permettant ainsi d'identifier le sous-groupe de patients à faible risque chez qui la PBO serait probablement inutile.

**Mots clés :** Lymphome de Hodgkin, ponction biopsie ostéoméduleaire, score prédictif d'infiltration médullaire.



## **Abstract**

### **ELABORATION OF THE PREDICTIVE SCORE OF BONE MARROW INVOLVEMENT IN HODGKIN LYMPHOMA**

**Introduction:** In Hodgkin's lymphoma (HL), bone marrow involvement remains rare, its incidence varies between 4% and 14% in national and international studies. In the absence of baseline positron emission tomography/ computed tomography (PET/CT) in the initial staging ; bone marrow biopsy (BMB) is performed to determinate a possible involvement of the bone marrow. The role of a routine BMB in the HL remains open to discussion because of the low probability of marrow involvement in some groups of patients.

**Objectives:** The aim of this work is to analyze the various parameters likely to lead to bone marrow involvement patients with HL and, in accordance with the main objective assigned to it, to develop a predictive score for bone marrow involvement from a cohort of patients consistent with the epidemiological profile of HL in Algeria and to validate its predictive value on an external cohort.

**Patients and methods:** Multicenter diagnostic study carried out on HL patients diagnosed and treated during the last decade at the level of the hematology departments of different hospitals in the west of the country that participated in this study. The study endpoint was bone marrow involvement by BMB. The final predictive model was obtained by binary logistic regression in the derivation cohort, its validation from external cohort of incident cases recruited in 2021/2022 in the western centers that initially participated in the study (reproducibility score) and from a geographically different cohort of HL patients recruited at the CHU of Sétif and the CAC of Blida (transportability score).

**Results:** We developed a predictive bone marrow involvement score (PBMIS) from 940 HL patients who constituted the derivation cohort and validated on 756 additional patients). The PBMIS has eight independent dichotomous variables for a maximum of 14 points. The score has a good discrimination (statistic C is 0.84 in the derivation cohort and 0.90 in the validation cohort). At a threshold  $\geq 4$ , the sensitivity, specificity, PPV and NPV are respectively of the order of 82.9%, 71%, 20.12% and 97.9% in the derivation cohort and the 86%, 78.4%, 19.1% and 99% in the validation cohort.

**Conclusion:** We offer practitioners a simple, reproducible and validated score capable of predicting the risk of bone marrow involvement in LH thus identifying the subgroup of low-risk patients in whom BMB would probably be omitted.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma, bone marrow biopsy, predictive score of bone marrow involvement

## ملخص:

### استخلاص النتيجة التنبؤية لإصابة النخاع العظمي في لمفومة هودجكين

#### تمهيد:

يعد إصابة النخاع العظمي في لمفومة هودجكين نادرا بحيث يتراوح بين 4%-14% في الدراسات الوطنية والدولية. في غياب التصوير المقطعي عن طريق إشعاع البوزيترونات لتحديد مراحل تطور مرض السرطان، يتم إجراء خزعة من أنسجة العظم لتحديد إصابة محتملة للنخاع العظمي. لا يزال الانجاز المنهجي للاختراع في حالة لمفومة هودجكين يثير جدلا لاسيما بسبب الاحتمال الضئيل بإصابة النخاع عند بعض فئات المرضى.

#### الغرض:

تهدف الدراسة الحالية أساسا إلى تحليل المعايير المختلفة من أجل التوجيه نحو إصابة النخاع عند المرضى المصابون بلمفومة هودجكين. وحسب الغرض الأساسي، وضع نتيجة تنبؤية للإصابة، ابتداء من مجموعة نموذجية من المرضى حسب الوصف الوبائي للمفومة هودجكين بالجزائر والتأكد من صحة القيمة التنبؤية على مجموعة نموذجية خارجية.

#### المرضى والمنهجية:

دراسة منجزة عن طريق متطوعين من مختلف المراكز الطبية مع تشخيص للمرضى المصابون بلمفومة هودجكين والخاضعين للرعاية خلال العشر سنوات الأخيرة على مستوى مصالح أمراض الدم لمختلف المؤسسات الاستشفائية بالغرب الذين شاركوا في هذه الدراسة. كان معيار التقييم هو إصابة النخاع العظمي عن طريق الاختراع. معيار التقييم النهائي المحصل عليه كان عن طريق انحدار لوجستي ثنائي في المجموعة النموذجية الاشتقاقية والتأكد من الوقوع كان عند مجموعة نموذجية، أي حالات جديدة من المرضى المشاركين أصلا في الدراسة أثناء 2022/2021 على مستوى مراكز الغرب (تكرار النتائج) ومن المرضى المصابين بلمفومة هودجكين من مواقع جغرافية مختلفة والمسجلين على مستوى المركز الاستشفائي الجامعي بسطيف ومركز مكافحة السرطان ببلدية (تحويل النتائج).

#### النتائج:

قمنا بتطوير النتيجة التنبؤية لإصابة النخاع العظمي انطلاقا من 940 مرضى مصابون بلمفومة هودجكين المشكلين للمجموعة النموذجية الاشتقاقية، مع التأكد عند 756 مرضى إضافيين. تحوي النتيجة التنبؤية لإصابة النخاع العظمي على ثمانية متغيرات ثنائية حرة لعدد من النقاط أقصاها 14. تشير النتائج إلى قيم متباينة (القيمة C ذات 0.84 بالنسبة للمجموعة النموذجية الاشتقاقية و0.90 بالنسبة للمجموعة النموذجية للتأكيد). إلى الحد  $4 \leq$  حساسية، خصوصية، القيمة التنبؤية الايجابية والقيمة التنبؤية السلبية هي بنسبة 82.9%، 71%، 20.12% و97.9% بالترتيب في المجعة النموذجية الاشتقاقية وذات نسبة 86%، 78.4%، 19.1% و99% في المجموعة النموذجية للتأكيد.

#### الاستنتاج:

نقترح على الأطباء الممارسين نتيجة بسيطة للحساب قابلة للتكرار وللتحقق، تعمل على تنبؤ خطر إصابة النخاع العظمي في لمفومة هودجكين، وهذا ما يسمح بتحديد الفئة الفرعية للمرضى ذات خطر منخفض والذين لا يحتاجون إلى إجراء اختراع أنسجة العظم.

**الكلمات المفتاحية:** لمفومة هودجكين – اختراع أنسجة العظم - نتيجة تنبؤية لإصابة النخاع العظمي