



Année 2016

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

VILLATE ALBAN PAUL JEAN-MARIE

Né(e) le 16/11/1986 à Saint-Junien

n° dép

TITRE

Etude rétrospective monocentrique d'une cohorte de 59 patients atteints de lymphome primitif du médiastin : Etude descriptive et analyse de survie.

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2016 date devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Philippe COLOMBAT, Hématologie, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Directrice de thèse : ***Docteur Marjan ERTAULT DE LA BRETONNIERE, Hématologie,*** Faculté de Médecine - Tours

Professeur Emmanuel GYAN, Hématologie, Faculté de Médecine - Tours

Professeur Maria Joao SANTIAGO RIBEIRO, Médecine Nucléaire, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Flavie ARBION, Anatomopathologie, Faculté de Médecine – Tours

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOUREC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU
– C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN
– L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI
– P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE
– J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y.
LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH –
J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C.
ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
ARBEILLE Philippe.....	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles.....	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe	Neurologie
COSNAY Pierre.....	Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
COUET Charles.....	Nutrition
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologue, diabète, nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOMMET Caroline	Gériatrie
LABARTHE François.....	Pédiatrie

LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médical, médecine d'urgence
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
QUENTIN Roland.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SALIBA Elie.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique.....	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien..... Soins palliatifs
POTIER Alain..... Médecine Générale
ROBERT Jean..... Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERNARD-BRUNET Anne.....	Cardiologie
BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
DIBAO-DINA Clarisse.....	Médecine Générale
LEMOINE Maël.....	Philosophie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM

1100

MAZURIER Frédéric..... Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William..... Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM
1100
WARDAK Claire Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

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

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice..... Praticien Hospitalier

Remerciements

Etant donné l'attrait qu'ont de nombreuses personnes pour ce chapitre, je vais donc laisser libre cours à mes envolées lyriques puisque c'est permis. Vous allez vous croire dans des remerciements pour la cérémonie des césars.

Au Professeur Colombat, cher Philippe. Vous me faites le grand honneur de présider cette thèse au terme de ces six années passées à Tours. Vous me fûtes d'une grande aide au cours des derniers mois quand je m'acharnai à trouver le temps d'écrire ce travail. Je garderai en moi votre générosité et votre bienveillance que vous avez su partager avec les patients et transmettre à toute l'équipe, le tout dans une démarche participative bien évidemment !

Au Professeur Gyan, cher Emmanuel. C'est un grand plaisir de te compter parmi ce jury. Je ne te remercierai jamais assez pour ta disponibilité exemplaire et ton écoute. Ton optimisme est rafraîchissant et a de quoi nous faire pousser des ailes, puissent-elles nous amener bien loin. Au plaisir de « phosphorer » encore ensemble.

Au Professeur Ribeiro Santiago. Merci à vous d'avoir accepté de participer au pied levé à ce jury de thèse. La collusion des emplois de temps n'a pas dû vous faciliter la tâche. Et puis nous ne pouvions pas espérer mieux que d'inviter la médecine nucléaire pour un sujet de lymphome. J'aurai plaisir à travailler avec vous.

Au Docteur Arbion. Merci beaucoup d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse, étant donné les liens irréfragables qu'unissent nos deux spécialités. J'espère que nous pourrons continuer à étoffer cette collaboration. Bien à vous.

Au Docteur Ertault de la Bretonnière (que c'est long), chère Marjan. Nous nous sommes un peu tournés autour ces six derniers mois, pour finalement nous comprendre et apprécier l'apport de chacun. Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi, et cela le sera encore plus dans les années à venir je n'en doute pas. Sache que j'ai désormais retenu ta phrase favorite « c'est en forgeant qu'on devient forgeron. »
Toute mon amitié.

Je remercie chaleureusement l'ensemble des médecins qui m'ont accompagné au cours de ces six dernières années :

Merci donc à François Christiann qui m'a pris sous son aile pendant mes premières semaines douloureuses d'internat à Châteauroux. Merci à Philippe pour m'avoir aéré l'esprit d'un peu de jazz.

Merci à Magda, Omar, Diana, Nina et Michèle pour des histoires de plongées, de permis de conduire et de cuisine moléculaire. Je crois qu'il était question d'hématologie aussi.

Merci bien sûr à Caroline pour tes claquements de talons si caractéristiques et la propension à la déconne (quand on n'a pas d'obinutuzumab à surveiller), à Lotfi dans la coolitude et l'abondance des « sauf avis contraire » dans tes courriers, à Hélène pour ton aide (auvergnate par l'accent) au sein du service.

Merci aux blésois Abder et Kamel pour votre générosité et votre calme en toute circonstance. Merci à Olivier pour ces longs débats philosophiques ponctués de « ok ».

Un grand merci nostalgique à Donatien, Valérie et Nolwenn ainsi qu'à toute l'équipe de l'USP de Luynes, là où j'ai attrapé la chevelure du Kairos pour la première fois. Non ce n'est pas sale.

Un autre grand merci bien évidemment à Thierry (on se remémore notamment un KT fémoral en pommeau d'arrosage...), à ce très cher Greg, toi qui m'a ramené dans le giron de la musique quand j'en avais le plus besoin, à François pour ta grande capacité à transmettre, et bien sûr à Anne et Armelle, Isabelle et toute l'équipe paramédicale. Vous avez presque réussi à me convertir à la réanimation.

Merci à Eric pour ta générosité et ton excentricité, merci à Sophie et aux deux Thomas pour avoir essayé de m'apprendre la lecture d'un myélogramme. Jamais pendant le COFRAC cependant !

Merci à Jean-Christophe, Carolina, Carolina, Caroline et à toute l'équipe de l'IUH de Saint-Louis pour cette année parfois difficile du Master II. Le journal club n'a jamais été aussi bien qu'autour d'une bonne bière.

Un grand merci à Catherine, Pauline et Sandy et à toute l'équipe dans les hauteurs de Coquelicot 6, pour votre accueil chaleureux et votre confiance, vous avez nettement contribué à mon épanouissement. Merci encore !

Merci à toutes les équipes paramédicales, qui des Paulines, qui des Mélanies, qui des Julies avec qui c'est toujours un plaisir de travailler et de partager. Mention spéciale pour Pauline à qui j'ai prescrit un bilan sanguin composé de 66 petites étiquettes qu'il a fallu coller sur les 66 bons...

J'aimerais remercier chaleureusement tous les membres de la commission d'éthique de la SFH pour les heures de discussion passionnantes et la place qui m'a été donnée parmi vous. Merci Pr Bordessoulle de m'avoir passionné depuis les débuts de mon externat. Etre passé dans votre service en tant qu'externe fut pour moi une révélation et un soulagement, celui de voir qu'une profonde humanité pouvait s'épanouir au sein d'un service hospitalier. Merci donc à Stéphane, Yvan, Sandra, Arthur, Joël, Dominique, Alice, Chantal, Henri Rochant, Robert Zittoun, Eric Fiat...

Merci à mes co-internes qui sont nombreux : Bénédicte, Laure, Thibault, François (n'oublie pas de me rendre mon kilt sinon je m'invite chez toi), Hélène, Lisa, Swann et Maria pour les séances karaokés mémorables, Antoine et Jérôme pour une soirée dont nous tairons les conséquences, et Anne-Blandine avec qui je n'aurai jamais fait aucun stage et c'est bien dommage !

Merci Jean-Baptiste car si jamais tu lis ces lignes, tu vas à coup sûr poser une drôle de question comme tu en as l'habitude : « mais pourquoi tu me remercies ? ». Eh bien parce que nous avons et nous allons partager encore beaucoup de choses je l'espère, si on arrive à caler nos agendas.

Merci à Nicolas et Emilie pour avoir pris soin de ma vieille carcasse pendant ces six longs mois, en m'offrant de temps à autre le gîte et le couvert. Quel grand plaisir de travailler avec toi l'ami. Vallet et Villate, ha c'est la belle équipe !

Je glisse aussi un merci aux inoubliables Guigui, Agathe, Greg, Bruno, Béber, Fred et Flav du groupe MONTH, aux Jazzeux de la rue des petites écuries et aux autres musicos que j'oublie.

Sans eux, point de folies ni d'envies, en tout cas jamais de répit, je parle bien sûr du GROUPE ; une entité vivante à la conscience troublée par ses membres toujours plus nombreux : Théobald le plus fort d'entre nous, Haziz notre mère à tous, Léon le camé (ha ha), Guit le poète dépareillé, Gérald qui tente de le canaliser, Verniche le prosélyte athée, Anita qui veut le marier à l'église, Mainero le corrosif, Daniella qui est bien de sexe féminin, Alain dont le mot « limite » n'a aucun sens, Céline dont le mot « limite » prend tout son sens, Delkin qui exige un nouveau barbecue, Ekate qui exige du maïs sur ce nouveau barbecue, Fred le mec le plus drôle de l'année 2015, Park qui a de l'or dans les doigts, Amandine qui fait le bonheur de ses parents, Yolaine qui est déjà une épouse formidable avant de l'être, Elie et Lucile deux petits coquins.

A Georges, pour ton amitié indescriptible et ubuesque depuis 16 ans que nous sommes Georges.

A Georges, pour ton amitié indélébile et dantesque depuis 16 ans que nous sommes Georges.

A Laure, Lilian et Cristina pour tous nos bons moments entre deux gares, en attente d'un autre voyage. Aux Gastéropodes Charles, Clémence, MLTM, Béné et David.

A toute ma famille en particulier Fanny ou Framboise, cousins, cousines, tantes et oncles, bref un peu tout le monde. A ma belle-famille avec qui je partagerai avec plaisir les événements des prochaines années. Salut donc à William total bro, Janine, Humphrey, Mickael, j'oublie aussi Rosalind et Alexander.

A Lauriane, ma grande sœur. Tu as toujours été là pour ton petit frère quand moi j'étais trop souvent ailleurs. Tu m'as aidé dans mes moments les plus difficiles quand personne d'autre n'y arrivait et je t'en serai à jamais reconnaissant. J'admire ton courage et ton enthousiasme. Merci d'avoir été là.

A papa et maman. Bien sûr vous avez toujours été là pour moi et c'est en soi assez rassurant. Non parce que au départ du...enfin bref. Vous nous avez suffisamment bien armés pour qu'on se débrouille pas trop mal dans la vie. Maman, merci pour ta patience et ton écoute, elles sont exceptionnelles. Papa, je suis fier de reprendre le flambeau que tu as enflammé. Merci également pour votre relecture orthographique et grammaticale.

A Emma, ma pâquerette, pour ton amour. Je dirai même plus pour notre amour qui ne cesse de s'épanouir sans jamais s'essouffler. Passer ma vie à tes côtés n'était pas un souhait mais une évidence. J'ai hâte que nous passions enfin un peu de temps ensemble. Je t'aime.

Résumé

Introduction : Le lymphome B primitif du médiastin (LBPM) représente 2 à 4% des lymphomes non hodgkiniens. A l'ère du rituximab (R), la place de la radiothérapie et celle de l'intensification suivie d'autogreffe de cellules souches périphériques n'est pas consensuelle. L'identification des patients à risque de rechute par la Tomographie d'Emission Positons couplé au scanner (TEP) reste prometteuse.

Matériel & Méthodes : Entre 1996 à 2013, 59 patients atteints d'un LBPM traités dans le service d'hématologie au CHU de Tours sont analysés rétrospectivement. Après la R-chimiothérapie d'induction et en cas de réponse thérapeutique, la consolidation comprend soit l'autogreffe, soit la poursuite de chimiothérapie, soit la radiothérapie de clôture en cas de masse résiduelle. Les évaluations par le scanner, selon les critères de Cheson, sont réalisées de façon systématique et dès 2005 le TEP-scanner est utilisé. Le critère principal de jugement est la survie globale (SG) et sans progression (SSP) à cinq ans.

Résultats : L'âge moyen est de 40 ans [15-86], le sexe ratio F/M à 61%. Le stade est localisé chez 43 patients (73%), 50 (85%) ont une masse médiastinale > 7 cm, 16 (22%) une atteinte extranodale, et 50 (85%) un faible score IPI. La R-chimiothérapie est administrée chez 38 patients (64%), 36 (61%) sont évalués par TEP. Après l'induction, 19 patients (37%) sont en réponse complète, 15 patients ont eu l'autogreffe et 19 la radiothérapie en consolidation. 21 patients sont primo-réfractaires (35%), 11 patients (18%) ont rechuté au-delà de 6 mois. Parmi ces patients, 18 sont évalués par TEP dont 15 (83%) précocément. Après rattrapage, parmi les 22 patients éligibles, 19 (86%) sont autogreffés dont 9 (47%) ont reçu la radiothérapie post-greffe. A 5 ans, la SG est de 76.5% et la SSP de 44.5%. La SG des patients en rechute autogreffés est de 85%. En analyse univariée, le Rituximab, l'autogreffe, la radiothérapie et la TEP améliorent la SG, aucun facteur n'est significatif en multivariée.

Discussion : L'autogreffe décidée après une évaluation TEP précoce améliore la SG de notre cohorte. L'évaluation par TEP intermédiaire pourrait surestimer les primo-réfractaires en incluant des répondeurs lents. Une meilleure stratégie d'évaluation de la réponse par TEP devra nécessiter une étude prospective.

Nb de mots : 360

Mots clefs : Lymphome B primitif du médiastin, Rituximab, Radiothérapie, Autogreffe, Primo-Réfractaires, TEP.

Abstract

Introduction: Primitive mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL) represent 2 to 4% of non-Hodgkin lymphoma. Radiotherapy and intensification followed by stem cell auto graft is not consensual anymore with the use of rituximab. Identifying patients at risk of relapse by PET scan is promising.

Methods: Between 1996 and 2013, 59 patients with PMBCL were treated in the haematology ward at Tours university hospital. Data was analysed retrospectively. After induction by rituximab + chemotherapy (R-Chemo) and in case of response, consolidation was either autologous stem cell therapy (ASCT), either continuing chemotherapy or either radiotherapy of the residual mass. Evaluations by scans, with the Cheson criteria, were systematic and from 2005 onwards PET scans were used. 5-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) are the primary end points.

Results: The median age is 40 years old (15-86), the sex ratio F/M 61%. 43 (73%) patients present a localised stage, 50 (85%) patients have a mediastinal mass >7cm, 16 (22%) have an extranodal site, and 50 a low IPI score. R-Chemo were administrated to 38 patients (64%) and 31 had a PET Scan evaluation. After first line, 19 (37%) patients had a complete response, 15 had an autograft and 19 had radiotherapy. 21 patients are primary refractory (35%) 11 patients (18%) relapsed after 6 months. Among these patients 18 had a PET Scan evaluation and 15 of them (83%) had an early evaluation. After salvage, 22 patients were eligible, 19 had an ASCT and 9 had radiotherapy after ASCT. After 5 years, OS 76.5% and PFS 44.5%. OS for patients relapsing after ASCT is 85%. In univariate analysis, rituximab, ASCT, radiotherapy and PET Scan increase OS. No factor is significant in multivariate analysis.

Discussion: ASCT decided after an early PET Scan increases OS in our cohort. Evaluation by intermediate PET Scan could over-estimate primary refractory patients by including slow responders. It is necessary to do a prospective study to recommend a better strategy for PET Scan evaluations.

Words count: 322

Key words: Primary mediastinal B cell lymphoma, rituximab, radiotherapy, autologous stem cell therapy, primary refractory, PET.

SERMENT D'HIPPOCRATE



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

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Table des matières

1. Mise au point / Introduction.....	16
1.1. Présentation clinique et radiologique	16
1.1.1. Clinique.....	16
1.1.2. Radiologie.....	17
1.2. Pathologie et Biologie.....	18
1.2.1. Morphologie.....	18
1.2.2. Immunohistochimie.....	18
1.2.3. Caractéristiques moléculaires	19
1.2.3.1. Signalisation de NF-kB (Nuclear Factor-kB).....	19
1.2.3.2. Signalisation de JAK-STAT (Janus Kinase-Signal Transduction and Activation of Transcription).....	20
1.2.3.3. Microenvironnement et immunosurveillance	20
1.3. Diagnostic différentiel	22
1.4. Facteurs pronostiques.....	22
1.5. Traitement.....	23
1.5.1. Chimiothérapies de 1 ^{ère} et 3 ^e générations	23
1.5.2. Ere du Rituximab	24
1.5.3. Rôle de la radiothérapie de consolidation	25
1.5.4. Rôle du TEP-scanner.....	27
1.5.4.1. Les débuts de la médecine nucléaire	27
1.5.4.2. Le score de Deauville.....	27
1.5.4.3. Paramètres quantitatifs du TEP.....	27
1.5.4.4. Valeur prédictive du TEP	28
1.5.4.5. Guider la radiothérapie par le TEP	28
1.5.5. Place de l'autogreffe et patients en rechute ou réfractaire.....	29
2. Matériel & Méthodes	31
2.1. Sélection des patients	31
2.2. Caractéristiques des patients	31
2.3. Evaluation de la réponse	32
2.4. Traitements	33
2.5. Analyse statistique	34
3. Résultats.....	35
3.1. Caractéristiques des patients	35
Figure 1. Courbes de Gauss de la cohorte.....	35

Tableau 1. Caractéristiques cliniques de la cohorte	37
3.2. Caractéristiques des traitements	38
3.2.1. Traitement de première ligne	38
3.2.2. Réponses en première ligne	39
Tableau 2. Caractéristiques du traitement de 1 ^{ère} ligne.....	40
3.2.3. Traitement de deuxième ligne.....	41
3.2.4. Réponses en deuxième ligne	42
3.2.5. Traitement de troisième ligne	42
3.2.6. Réponses en troisième ligne	43
3.2.7. Traitement de quatrième ligne	43
3.2.8. Réponses en quatrième ligne	43
Tableau 3. Caractéristiques du traitement des patients réfractaires ou en rechute.....	44
3.2.9. Toxicité à long terme	45
3.2.10. Description des décès.....	45
Figure 2. Diagramme de flux des patients en première ligne	47
Figure 3. Diagramme de flux des patients au rattrapage	48
3.3. Analyses de survies.....	49
3.3.1. Survie globale et sans progression de la cohorte.....	49
Figure 4. Survie Globale de la cohorte n=59	49
Figure 5. Survie sans progression n=59.....	49
3.3.2. Survie selon les caractéristiques cliniques	50
Tableau 4. Analyse univariée sur les caractéristiques cliniques	50
Figure 6B. SSP selon le sexe	51
Figure 6A. SG selon le sexe.....	51
Figure 7A. SG selon le score IPI	51
Figure 7B. SSP selon le score IPI.....	51
Figure 8A. SG selon le score IPIaa	52
Figure 8B. SSP selon le score IPIaa	52
3.3.3. Survie selon l'évaluation par TEP	53
Tableau 5. Analyse univariée sur l'évaluation par TEP	53
Figure 9B. SSP selon l'évaluation par TEP	53
Figure 9A. SG selon l'évaluation par TEP	53
Figure 9C. Survie Globale selon la réponse au TEP après la 1 ^{ère} ligne.....	54
3.3.4. Survie selon les traitements	55
Tableau 6. Analyse univariée des covariables de traitement	55

Figure 10A. SG selon le rituximab	55
Figure 10B. SSP selon le rituximab	55
Figure 11A. SG selon la radiothérapie.....	56
Figure 11B. SSP selon la radiothérapie	56
Figure 12A. SG selon l'autogreffe.....	56
Figure 12B. SSP selon l'autogreffe	56
Figure 12C. Survie globale des patients autogreffés en 1 ^{ère} et 2 ^e ligne	57
Figure 13. Comparaison des survies globales selon les traitements en 1 ^{ère} ligne.....	57
3.3.5. Analyse multivariée	58
Tableau 7. Analyse multivariée de la cohorte.....	58
3.3.6. Caractéristiques des sous-groupes selon la réponse à la première ligne.	59
Tableau 8. Caractéristiques cliniques selon les sous-groupes	60
Tableau 9. Caractéristiques des traitements selon les sous-groupes.....	62
Figure 14. Comparaison des survies globales	63
selon les sous-groupes	63
4. Discussion	64
4.1. Concernant les caractéristiques cliniques.....	64
Tableau 10. Comparaison des caractéristiques cliniques	64
4.2. Concernant les caractéristiques des traitements.....	65
Apport du Rituximab sur la survie.....	65
Tableau 11. Comparaisons d'analyses de survie de plusieurs études dans le LBPM	66
Amélioration des taux de RC avec la radiothérapie mais impact peu clair sur la survie.	67
Autogreffe : Net intérêt à la rechute, absence de différence en 1 ^{ère} ligne.....	68
Le TEP scanner et son interprétation.....	69
Bibliographie.....	71
Appendices	80
Appendice 1. Comparaison des profils immuno-histochimiques des lymphomes B primitifs du médiastin (LBPM), lymphomes de Hodgkin (LH) et lymphomes B diffuse à grandes cellules (LBDGC)	80
Appendice 2. Scores pronostiques IPI et IPI ajusté à l'âge	81
Appendice 3. Echelle de Deauville à 5 points	81
Appendice 4. Flow Chart des patients en RC1	82
Appendice 5. Flow Chart des patients réfractaires.....	82
Appendice 6. Flow Chart des patients en rechutes tardives (>6mois)	82

1. Mise au point / Introduction

Le lymphome B primitif du médiastin (LBPM) représente 2 à 4% de tous les lymphomes non hodgkiniens¹ et entre 6 à 10% des lymphomes B diffus à grandes cellules. Tant dans la Revised European-American classification of Lymphoid neoplasms (REAL)² que dans la pratique clinique, le LBPM était considéré comme un sous-groupe des lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) de localisation médiastinale à partir d'une cellule médullaire thymique³. Depuis 2008, il devient une entité distincte dans la classification de la World Health Organization (WHO), que ce soit sur le plan clinique, immunophénotypique et plus récemment moléculaire⁴⁻⁶. Cette récente distinction traduit la pauvreté des essais cliniques prospectifs spécifiques au LBPM. *De facto*, plusieurs questions restent encore sujettes à débat :

- Comment et quand identifier les patients à risque de rechute ?
- Comment intégrer la tomographie d'émission positons (TEP) dans cette stratégie ?
- Quel rôle pour la radiothérapie de consolidation à l'ère du Rituximab ?
- Quelles perspectives de traitement pour les patients réfractaires ?

Etant donné la rareté de ce type de lymphome, la population jeune des patients atteints, et le nombre important de questions en suspens, il nous a semblé important de conduire une première étude rétrospective au CHU de Tours afin de décrire au mieux la prise en charge de ces patients depuis vingt ans dans notre région.

L'introduction à cette étude sera l'occasion de vous présenter une mise au point de la prise en charge actuelle des LBPM.

1.1. Présentation clinique et radiologique

1.1.1. Clinique

Le LBPM se présente typiquement chez la femme jeune de 30 à 40 ans par une masse médiastinale rapidement progressive avec un envahissement local. Les signes de compression médiastinale sont variables avec dyspnée, dysphagie, toux, douleur thoracique, syndrome cave supérieur avec ou sans thrombose de la veine cave supérieure, tamponnade péricardique, épanchements pleuraux voire extension cutanée. Cet envahissement local explique pourquoi la majorité des LBPM au diagnostic sont au stade I ou II de Ann Arbor^{7,8}. Au niveau biologique il semble exister un pattern associant LDH élevée et β 2microglobuline basse⁹. L'étude du GELA en 1998 a permis de synthétiser l'ensemble de ces caractéristiques cliniques sur une cohorte importante de 141 LBPM, en comparaison avec 916 LBDGC tous traités dans l'essai LNH-87¹⁰:

- 59% de femmes jeunes avec un âge médian de 35 ans
- 15% de score OMS \geq 2
- 76% de LDH élevées
- 70% de stade I/II
- 77% de masse bulky \geq 10 cm
- Très peu d'envahissement extra-nodaux, essentiellement ostéo-médullaire pour 2% de la cohorte.
- Envahissement local par extension contiguë :
 - 33% poumon
 - 38% plèvre
 - 23% péricarde
 - 6% rate

La présentation à la rechute est plus volontiers extra-nodale que ce soit hépatique, gastro-intestinale, rénale, ovarienne ou au niveau du système nerveux central¹¹.

1.1.2. Radiologie

Les paramètres radiologiques retranscrivent fidèlement la présentation clinique avec une masse du médiastin antérieure envahissant les structures locales. [Image 1 en appendice]

Une étude japonaise rétrospective a comparé les images par tomodensitométrie (TDM) de 66 patients présentant un lymphome du médiastin dont 21 LBPM, 29 lymphomes de Hodgkin (LH) et 16 lymphomes T lymphoblastiques¹². Les LBPM de cette étude avaient une taille médiane de 9,7 cm, à contours réguliers (67%), sans adénopathies cervicales ni sous-diaphragmatiques. La présence d'un engainement vasculaire était statistiquement associée au LPBM ($p < 0.001$).

Le TEP-scanner présente un apport majeur au diagnostic¹³ devant la forte avidité du LBPM au ¹⁸Fluoro-Desoxy-Glucose, au même titre que les LBDGC. L'impact pronostic du TEP sera discuté ci-après.

1.2. Pathologie et Biologie

1.2.1. Morphologie

Dérivé d'une cellule médullaire thymique, le LBPM est caractérisé par une prolifération diffuse de cellules lymphoïdes B de taille moyenne à grande, au noyau polylobé et à cytoplasme clair abondant ou légèrement basophile. Une fibrose interstitielle est fréquemment associée, prenant l'aspect de septa fibreux cloisonnant les nodules tumoraux d'où son nom de lymphome sclérosant du médiastin^{14,15}. Cet aspect morphologique peut poser une difficulté diagnostique avec le lymphome de Hodgkin scléro-nodulaire (voir infra pour les diagnostics différentiels).

Dans la moitié des cas il peut exister des aspects supplémentaires incluant prolifération nodulaire focale, nécrose extensive, vascularite, ou cellules géantes multi-nucléées de type Reed-Sternberg-like^{16,17}.

1.2.2. Immunohistochimie

Le thymus, responsable de la maturation des lymphocytes T, présente également une population B autour des corpuscules de Hassall exprimant les marqueurs CD19, CD20, CD22, IgM et absence du CD21^{18,19}. Les cellules tumorales du LBPM présentent un phénotype identique CD19+, CD21- renforçant l'hypothèse d'une origine B thymique.

Le LBPM est positif pour l'ensemble des marqueurs B CD19, CD20, CD22, CD79a et négatif pour le CD21. L'antigène CD30 d'activation lymphocytaire est observé dans la majorité des cas (80%) bien que son expression soit plus faible et moins homogène que dans le LH ou le lymphome T anaplasique à grandes cellules^{16,20}. Il est la traduction de la présence de lymphocytes B activés. Le CD15 est très rarement positif¹⁶. Au contraire du LH, les facteurs de transcriptions B PAX5, BOB.1, Oct-2 et PU.1 sont toujours exprimés²¹.

Les cellules tumorales sont également fréquemment positives pour les protéines anti-apoptotiques BCL2 (55 à 80%), BCL6 (45-100%) et le plus souvent négatives pour le CD10 (8-32%), marqueurs du follicule lymphoïde. La co-expression de BCL6 et des facteurs plasmocytaires MUM1/IRF4, ainsi que l'expression des gènes régulant la mutation hyper-somatique des chaînes lourdes des Immunoglobulines (IgH), suggèrent l'idée d'une transition de ces cellules par le centre germinatif (GC pour germinal center)^{21,22}. Il n'y a pas d'implication de l'Epstein Barr Virus (EBV) dans l'oncogénèse du LPBM²³.

L'expression des Ig de surface est absente, et les molécules HLA de classe I et II sont exprimées à de faibles niveaux voire pas du tout²⁴.

Enfin la protéine MAL (Myelin and Lymphocyte) est positive dans 70% des cas contrairement aux faibles occurrences dans les LH ou les LBDGC. Cette protéine est impliquée dans la transduction du signal d'activation lymphocytaire et pourrait avoir une implication dans la lymphomagénèse spécifique au LBPM²⁵.

Au total nous avons le phénotype suivant :

- Origine post-GC : CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5, BOB.1, Oct-2 et PU.1, BCL6, IRF4.
- Au répertoire B incomplet : Absence d'expression des Ig de surface et des molécules HLA de classe I et II.
- CD30+
- Epstein Barr Encoded Region (EBER) négatif.

1.2.3. Caractéristiques moléculaires

La distinction souvent difficile entre LBPM et autres lymphomes B sera l'un des exemples vers un changement de paradigme dans les classifications des hémopathies lymphoïdes incluant la signature moléculaire des tumeurs. Le LBPM présente en effet une signature moléculaire distincte des autres sous-types de LBDGC. Outre un diagnostic histologique parfois malaisé avec le LH scléro-nodulaire, il est intéressant de noter que près d'un tiers des gènes exprimés sont communs aux deux histologies (notamment l'activation de la voie NF- κ B et l'expression de PDL1/PDL2)²⁶. Le développement de ce paragraphe est essentiel à la bonne compréhension de la lymphomagénèse du LBPM d'une part et à l'appréhension des futures avancées en termes de thérapies ciblées d'autre part²⁷.

De nombreuses altérations génétiques récurrentes ont été décrites dans le LBPM. Les premières concernaient la mutation de CDKN2A ou p16, un régulateur du cycle cellulaire, puis MYC et p53^{23,28}. Il est cependant probable que ces études ont évalué d'authentiques LBDGC avec une localisation médiastinale ce que confirme de plus récentes études. L'apport récent de l'étude du profil d'expression génique permet de distinguer les altérations suivantes :

1.2.3.1. Signalisation de NF- κ B (Nuclear Factor- κ B)

Plusieurs gènes impliquant les récepteurs du Tumor Necrosis Factor (TNF), du Toll Like Receptor (TLR) et d'autres membres de la voie NF- κ B sont surexprimés dans les LBPM ainsi que les LH. En particulier, les mutations gains de fonctions du gène codant pour la protéine REL sur le chromosome 2p16.1 ont été retrouvées dans 50% des cas conduisant à une amplification intrinsèque de NF- κ B^{29,30}. Sont décrits également des mutations de TNFAIP3 conduisant à l'inhibition de l'ubiquitine-ligase A20 qui est un inhibiteur de NF- κ B^{31,32}. L'activation de cette voie de signalisation la rendrait éligible à l'utilisation d'inhibiteur du protéasome, dont on sait qu'il est impliqué dans la dégradation de I κ B permettant ainsi la libération du facteur de transcription final NF- κ B.

1.2.3.2. Signalisation de JAK-STAT (Janus Kinase-Signal Transduction and Activation of Transcription)

La voie JAK-STAT est un important régulateur de la prolifération cellulaire, de l'apoptose et de l'angiogénèse. Parmi l'ensemble des altérations chromosomiques, l'amplification de la région chromosomique 9p24.1 impliquant plusieurs gènes dont JAK2 a été reportée dans plus de 50% à 70% des cas^{33,34}. Sur ce même amplicon 9p24 est impliqué JMJD2C qui, en coopération avec JAK2, diméthyle l'histone 3 et modifie la structure de la chromatine³⁵. Des mutations sur le chromosome 16 de Suppressor Of Cytokine Signaling 1 (SOCS1), important feedback négatif de JAK-STAT par la dégradation de JAK2, ont été décrites dans 45% des cas³⁶. Les mutations de JAK2 et SOCS1 ne sont pas mutuellement exclusives. Des mutations de STAT6 ont été décrites dans 36% des cas³⁷, ainsi que de PTPN1 dans 22% des cas qui permet l'hyperphosphorylation de JAK-STAT³⁸. L'ensemble ne contraste d'autant plus avec les LBDGC où aucune mutation de JAK-STAT n'a été observée.

1.2.3.3. Microenvironnement et immunosurveillance

Le lymphome n'est pas seulement une prolifération clonale maligne de lymphocytes mutés avec un avantage en survie et en prolifération mais il est aussi en relation avec son microenvironnement qui lui assure sa survie et son échappement à l'immunosurveillance de l'hôte³⁹.

- Dérégulation de l'expression du HLA de classe II

La baisse d'expression des molécules de HLA de classe II est déjà décrite sur plan phénotypique, ainsi que dans d'autres lymphomes, et est associée à un pronostic péjoratif. Les altérations génétiques de la région 16p13.13 impliquent des réarrangements du locus du HLA Class II TransActivator (CIITA) dans près de 40% des cas dans le LPBM, 15% dans le LH et seulement 3% dans le LBDGC. Ceci est en effet corrélé avec un infiltrat moins important en lymphocytes T cytotoxiques CD8+ traduisant l'absence d'interactions possibles avec la tumeur. L'infiltrat en lymphocytes T régulateurs reste encore très variable selon les études.

- Surexpression de Program Death Ligand 1 et 2 (PDL1 et PDL2)

Les gènes codant pour PDL1 et PDL2 sont situés sur le même amplicon du bras court du chromosome 9 que CIITA. Des gènes de fusions partenaires CIITA-PDL1 et CIITA-PDL2 ont été décrits. Le couple PDL1-PDL2 fait partie du récepteur de co-stimulation CD28 et régule l'activité du lymphocyte T par un signal complémentaire à celui du T-Cell Receptor (TCR). La surexpression de PDL1-PDL2 permet d'inactiver les lymphocytes T effecteurs du

microenvironnement via leurs récepteurs PD1/PD2 et ainsi d'échapper à l'immunosurveillance.

De facto émerge une synergie de ces altérations génétiques récurrentes avec peu d'évènements oncogéniques mais tous déterminants :

1. Amplification de la région 9p24 : Activation de la voie JAK-STAT par amplification de JAK2, expression en surface de PDL1 et PDL2 permettant un microenvironnement pro-tumoral, modification épigénétique par JAK2 et JMJD2C ouvrant la chromatine à la transcription d'autres oncogènes tel que MYC.
2. Réarrangements de 16p13.13 : La perte de matériel génétique sur cette région conduit à l'inactivation de CIITA qui, associé à l'inactivation de SOCS1 sur un locus voisin, entraîne une activation de la voie JAK-STAT. S'ajoute à cela un échappement à l'immunosurveillance par l'absence d'expression des molécules de HLA de classe II et l'anergie des T effecteurs induites par les gènes de fusion CIITA-PDL1.

Cette oncogénèse permet ainsi de décrire les thérapies ciblées futures :

- Inhibiteurs du protéasome dans l'inhibition de la voie NF- κ B⁴⁰.
- Inhibiteurs de JAK2 permettant la downregulation de JAK-STAT⁴¹.
- Inhibiteurs de PDL1/PDL2 pour rétablir l'immunité anti-tumorale T⁴²⁻⁴⁴.
- Anticorps anti-CD30 Brentuximab-Vedotin⁴⁵.
- Tout récemment une étude française a mis en évidence dans 50% des cas de LBPM une mutation du codon E571K de l'exportine 1 (XPO1) impliqué au niveau de la cellule lymphomateuse dans l'export des suppresseurs de tumeurs (p16, p21). Des inhibiteurs de XPO1 sont en cours d'essais de phase I dans plusieurs lymphomes B⁴⁶.

Pour terminer ce chapitre, il est intéressant de parler de l'étude de Rehm A. en 2009 sur le profil particulier des récepteurs aux chimiokines dans le LBPM⁴⁷. Ces récepteurs sont constitutivement exprimés dans les organes lymphoïdes secondaires et peuvent servir à attirer les cellules tumorales exprimant le ligand correspondant. Ceci est bien décrit dans le LH classique où l'expression de CCR7 permettrait le homing des cellules de Reed-Sternberg dans les zones riches en T des organes lymphoïdes secondaires. Ainsi la faible expression de CCR7 et CXCR5 dans le LBPM pourrait expliquer sa faible dissémination en dehors du médiastin.

1.3. Diagnostic différentiel

Au niveau clinique d'autres lymphomes peuvent avoir une présentation médiastinale tels que le LH, le LBDGC ou le lymphome T anaplasique à grandes cellules. D'autres tumeurs peuvent se développer dans le médiastin antérieur telles que les thymomes, sarcomes, carcinomes de la thyroïde. L'ensemble des diagnostics différentiels pour les masses médiastinales antérieures a été largement abordé^{13,48}.

Nous avons abordé *supra* les difficultés diagnostiques au niveau morphologique et phénotypique avec le LBDGC et le LH scléro-nodulaire. Nous devons aborder à ce propos le cas particulier du lymphome médiastinal de la zone grise (LMZG) déjà inclus dans la classification WHO 2008 depuis les observations multiples de formes frontières entre LH et LBPM⁴⁹⁻⁵¹.

Le LMZG touche plus volontiers les hommes et semble avoir un pronostic inférieur à celui des LBPM⁵². Les caractéristiques morphologiques et immunophénotypiques sont intermédiaires entre LBPM et LH avec une expression usuelle des marqueurs B CD20 et CD79a, l'absence d'expression d'Ig de surface, une expression plus importante du CD30 et souvent du CD15⁵³. Une asynchronie entre la morphologie et le phénotype est souvent observée. L'équipe de Stanford ayant évalué le R-Da-EPOCH en phase II dans les LBPM a conduit une étude prospective en 2014 chez 24 patients atteints de LMZG⁵⁴. Il y avait plus d'hommes (63%), un taux de LDH moins élevé, moins d'atteintes extra-nodales et moins d'infiltrations des séreuses. La survie comparée à celle des LBPM était plus basse avec une survie sans évènements (SSE) à 62% versus 93% et une survie globale (SG) à 74% versus 98%. Le compte absolu de lymphocytes, la présence d'un infiltrat de cellules dendritiques et l'expression diffuse du CD15 impactaient la survie.

1.4. Facteurs pronostiques

Les scores pronostiques IPI et IPIaa⁵⁵, largement utilisés dans les lymphomes non hodgkiniens même à l'ère du Rituximab, discriminent assez mal les patients atteints de LBPM. L'utilité de ces scores est limitée par l'âge de distribution de la maladie et le stade An Arbor localisé dans 50 à 70% des cas. Un taux élevé de LDH, l'âge > 40 ans, un score OMS ≥ 2 sont des facteurs de mauvais pronostic selon une étude de Colombie Britannique⁵⁶. Une large série du groupe IELSG a retenu en analyse multivariée le sexe masculin, le score OMS ≥ 2 , le stade avancé, l'atteinte extra-nodale non contiguë et la réponse au traitement comme des facteurs impactant la SG⁵⁷. D'autres études ont également montré l'impact limité de ces scores pronostiques⁵⁸.

Récemment, un score biologique a été proposé par Bledsoe JR *et al.* incluant PDL1 et MUM1⁵⁹. Ils ont analysé le profil immunohistochimique de 49 patients incluant les marqueurs B, le CD30, le CD15, PDL1 et PD1, MUM1 et enfin MYC/BCL2. Seuls une expression faible de PDL1 ($p=0.011$) et une forte expression de MUM1 ($p=0.065$) impactaient la survie. L'association de ce score avec l'IPI-révisé⁶⁰ permettait selon leurs auteurs une discrimination correcte des patients en 4 sous-groupes distincts avec une SG à 5 ans de 92%, 58%, 50% et enfin 0% respectivement.

1.5. Traitement

Depuis l'ajout du Rituximab à la chimiothérapie, le LBPM reste une hémopathie de bon pronostic comparé aux LBDGC dont il faisait partie. Sa reconnaissance récente en tant qu'histologie à part entière au croisement des LBDGC et des LH rend compte de la pauvreté du nombre d'essais cliniques prospectifs qui lui sont dédiés. Ainsi de nombreuses questions demeurent et seront développés dans ce chapitre :

- Quel choix de chimiothérapie de première ligne ?
- A quels patients devrions-nous proposer une radiothérapie de consolidation ?
- Est-il envisageable de guider la stratégie de traitement selon le TEP-scanner ?
- Quelle place pour l'intensification thérapeutique ?

Il est bien évident que l'objectif essentiel pour cette population de patient(e) s jeunes reste l'obtention d'un équilibre entre rémission complète en première ligne et toxicité au long-terme limitée.

1.5.1. Chimiothérapies de 1^{ère} et 3^e générations

Avant l'ère du Rituximab, le LPBM était considéré comme une forme agressive et de mauvais pronostic des LBDGC. La polychimiothérapie de type CHOP utilisée dans les années 80 ne permettait d'obtenir une SG à 5 ans qu'entre 35 et 50% selon les études, la plupart américaines⁶¹⁻⁶³. Près du quart des patients étaient primo-réfractaires. A partir des années 90, plusieurs équipes européennes essentiellement italiennes ont proposées des chimiothérapies intensives dites de 3^e génération, après les alkylants de la première génération et les sels de platines de la deuxième. Cette troisième génération repose sur l'augmentation des doses et du nombre d'agents cytotoxiques afin d'éviter des résistances croisées, le raccourcissement des intercures, l'alternance des classes pharmaceutiques pour éviter les toxicités cumulatives et l'ajout du méthotrexate pour la prophylaxie neuro-méningée.

Ainsi Todeschini *et al.*⁶⁴ ont rapporté de 1982 à 1999 80% de réponse complète chez 95 patients traités par MACOP-B/VACOP-B contre 51% chez 43 patients traités par CHOP. La SSE

à 5 ans était de 75,7% après chimiothérapie de 3^e génération contre 39,5% pour le CHOP. D'autres études rétrospectives ont suggéré cette approche^{15,17,57,65}.

La plus large étude rétrospective italienne de cette période est publiée en 2002 par Zinzani *et al.* de l'IELSG⁶⁶ et totalise 426 patients traités soit par CHOP (n=105), soit par MACOP-B ou VACOP-B (n=277), soit par chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe (n=44). Bien que les taux de réponses complètes étaient similaires à 50% dans les trois sous-groupes, la SG à 10 ans était de 44% pour le CHOP et de 71% pour MACOP-B/VACOP-B.

A contrario, l'étude du Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)¹⁰ a analysé les caractéristiques cliniques de 141 patients traités par ACVBP selon le LNH-84 et LNH-87^{67,68} qui associe une phase de consolidation avec du méthotrexate, de l'holoxan et de l'étoposide. La radiothérapie de consolidation n'était pas prévue par le protocole. Ainsi 79% des patients ont eu une réponse complète avec une SG à 3 ans de 66% et une survie sans progression (SSP) de 61%.

1.5.2. Ere du Rituximab

L'addition du Rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, dans les LBDGC a montré une amélioration significative de la SSP et de la SG que ce soit pour un stade localisé ou disséminé⁶⁹⁻⁷¹. Il était donc admis que le Rituximab puisse apporter un bénéfice similaire dans les LBPM.

L'équipe de la British Columbia Cancer Agency (BCCA) a analysé rétrospectivement une population de 153 patients pouvant illustrer les avancées thérapeutiques obtenues en 20 ans⁷². Le MACOP-B/VACOP-B était privilégié de 1980 à 1992 et concernait 47 patients, puis le CHOP de 1992 à 2001 pour 63 patients et enfin le R-CHOP jusqu'en 2003 fin de l'étude pour 18 patients. La SG à 5 ans de la cohorte était de 75%. Selon les sous-groupes, elle était de 87% dans le groupe MACOP-B/VACOP-B, et 71% dans le groupe CHOP (p=0.048). La SG du groupe R-CHOP était de 82%, sans significativité avec les précédents sous-groupes devant la faiblesse de l'effectif et l'impact de l'intensification thérapeutique.

En 2006, l'étude de phase III randomisée MabThera International Trial (MiNT) a évalué 824 patients atteints de LBDGC dont 87 avec un LBPM^{71,73}. Cet essai s'adressait à une population jeune de 18 à 60 ans présentant au maximum un facteur de risque de l'IIpIaa. Les patients étaient randomisés en 1:1 et recevaient 6 cycles de R-CHOP versus 6 cycles de CHOP. Dans le sous-groupe des LBPM, 41 patients ont reçu du CHOP, 39 du CHOEP, 6 du MACOP-B et 1 du PmitCEBO. Chez les 44 patients ayant reçu du rituximab, le taux de RC était meilleur (84% vs. 54% ; p=0.015), la rechute précoce plus faible (2.5% vs. 24% p<0.001), la SSE à 3 ans meilleure (78% vs. 52% ; p=0.012), et une tendance à l'amélioration de la SG sans différence significative

(89% vs. 78% ; $p=0.158$). Comparée à la cohorte de LBDGC, les taux de RC après CHOP seul étaient bien plus faibles dans les LBPM que dans les LBDGC (54% versus 72%) mais similaires après ajout de Rituximab.

En 2009 Zinzani *et al.*⁷⁴ publient les résultats de 45 patients traités par V/MACOP-B avec Rituximab suivi d'une radiothérapie de consolidation. La SG à 5ans et la SSP sont respectivement de 80 et 88%. La comparaison historique avec leur cohorte sans Rituximab n'a pas montré de différence avec une SSP à 4 ans de 91%. Cette même cohorte est réanalysée en 2015 avec 74 patients⁷⁵. Les SG et SSP à 10 ans étaient similaires à 82% et 87%.

Massoud *et al.* ont évalué rétrospectivement 39 patients traités en première ligne par CHOP et 66 par ACVBP selon le protocole du GELA⁷⁶. Le rituximab était associé au CHOP chez 6 patients, à l'ACVBP chez 10 patients. SG et SSP étaient meilleures dans le groupe ACVBP à 85% et 78% contre 64 et 60% dans le groupe CHOP. L'effectif des patients traités par rituximab était trop faible pour établir une différence significative.

En 2002, Wilson *et al.* ont évalué l'intérêt d'une chimiothérapie intensive par EPOCH à doses ajustées (Da-EPOCH) chez 50 patients atteints de LBDGC dont 14 LBPM. Après un suivi médian de 62 mois la SG était de 68% dans le groupe LBDGC et 79% dans le groupe LBPM. En 2012, Dunleavy *et al.*⁷⁷ ont conduit une étude prospective concernant l'utilisation en première ligne du Da-EPOCH associé au rituximab et sans radiothérapie de consolidation chez 51 patients. Le taux de RC était de 94%, la SSE et la SG à 3 ans étaient de 93% et 97% respectivement.

1.5.3. Rôle de la radiothérapie de consolidation

Bien que doses et champs d'irradiation soient plus restreints de nos jours, il ne faut pas négliger les effets secondaires à long terme sur une population jeune que ce soit l'insuffisance cardiaque ou respiratoire, la dysthyroïdie ou encore les néoplasies secondaires telles que les cancers du sein. Pour autant les chances de rémission après une première rechute sont moindres ce qui pousse à utiliser une stratégie thérapeutique la plus complète possible en première ligne.

Avant l'ajout de Rituximab, la radiothérapie de consolidation permettait :

- D'améliorer significativement la SSE à 5 ans quel que soit le type de chimiothérapie ($p=0.04$), CHOP ou MACOP, chez les patients en RC dans l'étude de Todeschini *et al.*⁶⁴
- D'améliorer la survie chez les patients y compris en RP après chimiothérapie par MACOP comme l'ont présenté Martelli *et al.*⁶⁵ avec une SSP à 5 ans de 91% dans le groupe MACOP-Radiothérapie contre 61% dans le groupe F-MACHOP ($p<0,02$).
- De convertir la RP en RC dans l'étude de l'IELSG où chez les 67 patients en RP après la chimiothérapie, 84% ont été convertis en RC dans le groupe MACOP et 67% dans le

groupe CHOP. Une autre étude par Mazzarotto *et al.*⁷⁸ a estimé un taux de conversion en RC de 90% chez les 30 patients (56%) en RP après VACOP-B.

- De diminuer la masse résiduelle après chimiothérapie intensive tel que présenté dans l'étude de Zinzani *et al.*⁷⁹ où 12 des 33 patients (36.5%) présentant une masse résiduelle au scanner après MACOP-B (n=47) n'avait plus de masse résiduelle après radiothérapie.

A l'ère du Rituximab, le choix de la radiothérapie de consolidation reste moins consensuel :

- Chez les 87 patients atteints de LBPM inclus dans le MinT trial, 61 ont reçu une radiothérapie de consolidation devant une masse bulky, 30% d'entre eux ont converti leur RP post-chimiothérapie en RC grâce la radiothérapie. Les auteurs ne précisent pas combien de patients dans chaque sous-groupe ont eu cette amélioration de la réponse. Il est donc difficile d'évaluer l'impact de la radiothérapie car il ne peut être exclu qu'il s'agisse de la disparition naturelle de la masse médiastinale après chimiothérapie.
- Dans une étude grecque de 2011, l'utilisation ou non de la radiothérapie chez les patients répondeurs après R-CHOP (n=76) ne montrait aucune différence en SG (96% vs. 100%, $p > 0.20$) ni en SSP (92% vs. 93%, $p > 0.20$)⁸⁰.
- Soumerai *et al.*⁸¹ n'ont pas montré de différences en SG et SSP chez leurs patients répondeurs au R-CHOP qu'ils aient reçu ou non une radiothérapie de clôture.

En utilisant une chimiothérapie intensive en première ligne associée au rituximab, certains auteurs suggèrent de ne pas utiliser la radiothérapie devant des taux de RC satisfaisants. Ainsi, devant une SSE à 93% et une SG à 97%, le R-Da-EPOCH utilisé par l'équipe de Bethesda permettrait d'éviter toute radiothérapie de clôture. Le GELA utilise souvent en première ligne le protocole ACVBP dans les LBDGC du sujet jeune, dont l'efficacité a été montrée supérieure à l'association CHOP + radiothérapie dans une large cohorte de lymphomes agressifs localisés⁸². Massoud *et al.* ont rapporté 105 patients atteints de LBPM traités par ACVBP (n=67) ou par CHOP (n=38) avec radiothérapie, 16 patients avaient du rituximab en association. SG et SSP à 4 ans restaient meilleures avec l'ACVBP versus CHOP + radiothérapie⁷⁶.

Une étude récente sur le registre de santé américain (SEER) a comparé la survie de 258 patients traités par R-CHOP ou équivalent, 48% ayant reçu une radiothérapie de clôture⁸³. La SG à 5 ans était similaire dans les deux groupes, à 82.5% dans le groupe radiothérapie et 78.6% dans le groupe sans radiothérapie ($p=0.56$).

Devant l'absence d'étude randomisée prospective, le rôle de la radiothérapie reste encore à définir à l'ère du rituximab.

1.5.4. Rôle du TEP-scanner

1.5.4.1. Les débuts de la médecine nucléaire

Avant même l'utilisation du TEP-scanner, certains essais ont envisagé l'utilisation de la scintigraphie monophotonique au Gallium 67 (⁶⁷Ga SMP). Zinzani *et al.*⁷⁹ en firent l'utilisation dans les années 90 dans une étude évaluant 50 patients traités par MACOP-B et radiothérapie du champ atteint. Le couple scanner et ⁶⁷Ga SMP était utilisé pour évaluer la réponse. Tous les patients en RC persistante avaient une négativité du ⁶⁷Ga SMP, 60% ont rechuté si le ⁶⁷Ga SMP était encore positif malgré un scanner négatif en fin de traitement de première ligne. Le temps de diffusion du traceur (7 à 14 jours), l'absence d'approche uniformisée et les hautes doses de radioactivité ont limité son utilisation⁸⁴. Devant sa facilité d'utilisation, sa meilleure sensibilité au diagnostic et son rôle pronostique, la tomographie d'émission positons marquée au ¹⁸Fluoro-Désoxy-Glucose a été préféré dans tous les lymphomes⁸⁴⁻⁸⁸.

1.5.4.2. Le score de Deauville

Depuis son utilisation en 2009 dans les lymphomes de Hodgkin, le score de Deauville reste une évaluation simple de la réponse métabolique pour l'ensemble des lymphomes avides en glucose^{89,90}. Un score de Deauville entre 1 et 3 (hypermétabolisme glucidique inférieur au bruit de fond hépatique) définit une réponse métabolique complète⁹¹

L'étude prospective de phase II IELSG 26 a permis de confirmer les seuils du score de Deauville dans les LBPM chez 115 patients traités par R-CHOP ou équivalent de 2007 à 2010⁹². Le TEP-scanner n'a pas servi à guider la radiothérapie étant donné que 92% des patients en ont reçu une en consolidation. 54 patients (47%) étaient en rémission complète métabolique avec un Deauville à 1 ou 2, 27 (23%) étaient Deauville 3, et 34 (30%) étaient non répondeurs avec un Deauville à 4 ou 5. Les patients Deauville 3 avaient une excellente survie. Le relèvement du cut-off à un score de Deauville à 3 permettait de mieux discriminer les patients avec une PFS à 5 ans à 99% versus 68% ($p < 0.0001$) et une OS à 100% versus 83% ($p = 0.003$). Ce seuil reste donc similaire à celui utilisé dans les LH ou les LBDGC.

1.5.4.3. Paramètres quantitatifs du TEP

En parallèle, l'étude IELSG 26 a permis d'évaluer les méthodes quantitatives du TEP-scanner et leur impact pronostique⁹³. Le volume métabolique tumoral (VMT) de la masse était mesuré selon un seuil d'isocontour à 25% de la SUVmax. La glycolyse totale de la lésion (GTL) correspondait au produit du VMT avec la SUVmoyenne. Les paramètres diagnostiques ont été recueillis chez 103 patients. En analyse univariée, le risque de rechute ou de progression était plus important chez les patients aux VMT et GTL élevés, ce qui était fréquent avec les masses bulky >10cm. Seule la GTL était prédictive de la survie en multivarié avec une SG à 5 ans de 100% (au-dessous du cut-off) versus 60% (au-dessus du cut-off) et une SSP à 5 ans de 99%

versus 64%. Il existe un manque de standardisation dans la méthodologie d'estimation du VMT et de la GLT pour les utiliser en pratique courante. Cependant le LBPM pourrait être un bon candidat étant donné la fréquence des stades localisés et la plus grande facilité au contournage de la lésion.

1.5.4.4. Valeur prédictive du TEP

Dans l'étude IELSG-36, la Valeur Prédictive Négative (VPN) était de 98% et la Valeur Prédictive Positive (VPP) était seulement de 32%. D'autres études ont estimées une VPP entre 12 et 50%⁹⁴⁻⁹⁶. Le TEP-scanner intermédiaire (TEPi) est de plus en plus utilisé dans les LH et les LBDGC pour une évaluation précoce de la réponse et la possibilité d'une désescalade de la chimiothérapie en cas de réponse complète métabolique⁹⁷⁻⁹⁹. Dans le cas du LBPM, le TEPi reste encore controversé.

Une étude australienne a retenu 35% de TEPi positifs chez 28 patients essentiellement traités par R-CHOP avec une valeur prédictive positive de seulement 12.5%. Le TEPi n'était pas prédictif de la survie au contraire d'un TEP négatif en fin de traitement⁹⁵.

Chez les patients traités par chimiothérapie intensive telle que le R-Da-EPOCH, un abstract au congrès de l'ASH en 2012¹⁰⁰ a montré que 9 des 10 patients analysés avaient un TEPi à 2 cures positifs avec une valeur prédictive positive de 16% alors que tous les patients sont TEP négatifs en fin de traitement. Un seul a rechuté et a été rattrapé efficacement par l'autogreffe.

Enfin, Zinzani PL *et al.*¹⁰¹ se sont intéressés à la valeur prédictive positive de la TEP chez 30 patients suspects de rechute de lymphome de localisation médiastinale sur une cohorte de 151 patients (LH et LNH mélangés). Une confirmation histologique fut systématiquement demandée. Il était intéressant de noter que 43% des patients ne présentaient pas de rechute histologique mais le plus souvent un aspect de fibrose ou de granulomatose lymphoïde.

1.5.4.5. Guider la radiothérapie par le TEP

La tendance actuelle serait de guider le choix de la radiothérapie sur les résultats du TEP-scanner final. Une étude de la British Columbia Cancer Agency a ainsi analysé 176 patients, 96 traités par R-CHOP et 80 par CHOP. Avant 2005, la radiothérapie de consolidation était systématique. Après 2005, le TEP-scanner était utilisé pour guider la radiothérapie s'il était positif à la fin de la chimiothérapie. Sur les 59 patients traités par R-CHOP qui ont eu un TEP-scanner de fin de traitement, 59% étaient négatifs (2 radiothérapies de clôture) et 41% étaient positifs (23 radiothérapies de clôture). Après un suivi médian supérieur à 5ans, aucune différence en survie n'a été mesurée entre les patients TEP positifs et TEP négatifs¹⁰².

Des résultats similaires ont été rapportés par Zinzani *et al.*¹⁰³ dans une étude rétrospective évaluant 74 patients traités par R-MACOP-B. A la fin du traitement, les 51 patients TEP positif ont reçu une radiothérapie médiastinale de clôture. La SSE était excellente dans les deux groupes (91% vs. 90%).

Pour conclure, le TEP-scanner reste un examen indispensable au diagnostic et à l'évaluation de la réponse thérapeutique. Son interprétation doit cependant faire l'objet d'une certaine prudence. L'utilisation d'un TEPi devrait être évaluée dans le cadre d'essais cliniques prospectifs. La positivité du TEP en fin de traitement au cours du suivi nécessite une confirmation histologique de la rechute.

1.5.5. Place de l'autogreffe et patients en rechute ou réfractaire

Etant donné les bons résultats obtenus depuis l'ère du Rituximab, la place de l'autogreffe a progressivement perdu de son intérêt dans le cadre de la première ligne.

La large étude rétrospective de Zinzani *et al.* n'a pas montré de différence entre chimiothérapie de 3e génération et autogreffe en première ligne avec une SG à 10 ans de 44% pour le CHOP, 71% pour MACOP-B/VACOP-B et 77% pour l'autogreffe.

Le groupe espagnol GEL-TAMO a rapporté 71 patients ayant reçu une autogreffe en première ligne. Le premier groupe comprenait 35 patients en première réponse complète (RC1) mais avec un risque élevé de rechute (IPIaa 2-3, masse bulky, sexe masculin). Le deuxième groupe associait 13 patients primo-réfractaires et 23 patients en réponse partielle. 52% ont reçu une radiothérapie, à moitié en pré-greffe et l'autre en post-greffe. Après transplantation 75% des patients étaient en réponse complète. La SG et la SSP à 4 ans était respectivement de 84 et 81% pour les patients en RC1, et de 49 et 42% pour le groupe en échec à l'induction. L'analyse multivariée a identifié la radiothérapie et la réponse pré-transplantation comme facteurs indépendants¹⁰⁴.

Dans l'expérience du Memorial Sloan- Kettering Cancer Centre analysant 142 patients traités soit par CHOP, soit par le protocole du NHL-15, soit par autogreffe, il n'y avait aucune différence en SG et en SSE entre la chimiothérapie de 3e génération et l'autogreffe (84/60% et 78/60% respectivement)⁵⁸.

Le groupe GOELAMS avait validé la démarche d'une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe en première ligne dans les lymphomes non hodgkiniens agressifs comparée au CHOP seul dans l'essai GOELAMS 072¹⁰⁵. Plus tard l'essai GOELAMS 074 avait validé l'approche d'une intensification par R-CEEP et Méthotrexate chez 42 patients atteints de LBDGC (et du

médiastin) avec un IPIaa élevé¹⁰⁶. La comparaison en première ligne avec le R-CHOP 14 n'avait en revanche montré aucune différence en survie dans l'essai GOELAMS 075 ce qui portait l'indication de l'autogreffe seulement en cas de première rechute¹⁰⁷.

La probabilité de rechute après un traitement de première ligne apparaît plus faible que dans les LBDGC. Plusieurs études montrent un plateau sur les courbes de survie à partir de la 2^e à 3^e année de suivi^{57,93,108}. La rechute peut survenir localement ou en extra-nodal (surrénales, reins, ovaires, foie). La rechute médullaire ou méningée est rare^{109,110}. Bien que les patients primo-réfractaires aient un pronostic péjoratif, le rattrapage suivi d'une autogreffe peut améliorer leur survie. Hamlin *et al.*¹¹¹ du MSKCC a rapporté les résultats de 42 patients en rechute ou réfractaire rattrapés par ICE (47%) ou R-ICE (53%) associé à la radiothérapie (76%) et suivi d'une autogreffe chez 81% d'entre eux. 86% avaient rechuté la première année du diagnostic. Après un suivi médian de 5.9 années, la SSE et la SG étaient de 60% et 58% respectivement, ce qui reste correct chez des patients réfractaires. Une étude japonaise avait montré une nette amélioration de la SG à 4 ans à 67% versus 31% ($p > 0.001$) chez les patients réfractaires ($n=97$) qui avaient pu recevoir une intensification thérapeutique¹¹².

Malgré d'excellents taux de réponse complète, il reste un nombre non négligeable de patients primo-réfractaires. Soumerai *et al.*⁸¹ ont identifié 21% d'échec après R-CHOP chez 63 patients. Cette série présentait plus de 70% de masses bulky, près de 30% de score IPI élevé et un nombre élevé d'atteintes extra-nodales au diagnostic.

Les stratégies de rattrapage font appel au R-DHAP ou au R-ICE de la même manière que dans les LBDGC suivi d'une consolidation par autogreffe. La radiothérapie est parfois utilisée en complément pour améliorer la réponse pré-greffe. Dans le cas contraire elle reste proposée de manière systématique en post-greffe. L'autogreffe au même titre que les LBDGC, donne les meilleurs résultats chez les patients chimiosensibles.

Cette revue servant de base à notre réflexion, nous avons orienté notre étude descriptive vers l'analyse de l'impact du Rituximab, de la Radiothérapie, de l'Autogreffe et de l'évaluation par le TEP au sein de notre cohorte de 59 patients.

2. Matériel & Méthodes

2.1. Sélection des patients

Critères d'inclusion :

Dans cette étude sont inclus les patients :

- > 18 ans
- Diagnostiqués de mai 1996 à septembre 2013
- D'un lymphome B primitif du médiastin selon la classification OMS 2001 et 2008⁵ ainsi que selon l'ancienne classification REAL, certains lymphomes étiquetés lymphome sclérosant du médiastin correspondant à l'ancienne classification de Kiel ont également été inclus¹³.
- Traités au CHRU de Tours dans le service d'Hématologie Thérapie Cellulaire pendant au moins une hospitalisation.

Le diagnostic est porté sur l'analyse anatomopathologique et immunohistochimique d'une pièce à biopsie, selon les critères définis en introduction.

Critères d'exclusions :

- Lymphome B diffus à grandes cellules systémique avec envahissement médiastinal.
- Lymphome de Hodgkin
- VIH +

Critère principal de jugement : SG et SSP à 5 ans.

Certains patients étaient suivis principalement dans un autre centre hospitalier de la région Centre. Nous avons demandé à ces 5 centres le courrier des dernières nouvelles.

2.2. Caractéristiques des patients

L'ensemble des caractéristiques a été recueilli :

- Age au diagnostic
- Date du diagnostic
- Score OMS
- Symptômes B
- Syndrome cave supérieur au diagnostic
- Bulk médiastinal défini comme > 7 cm de plus grand axe au scanner
- Lactate Déshydrogénase (LDH) supérieure à la normale ou non
- Statut VIH
- Envahissement extra-nodal : notamment médullaire et méningé

- Immunohistochimie : marqueurs CD20, BCL2, BCL6, MUM1, CD30 et CD15 quand disponibles.
- Score pronostic IPI & IPI ajusté à l'âge⁵⁵
- Evaluation initiale de la maladie par Tomodensitométrie (TDM) et/ou Tomographie d'Emission Positron couplée au Scanner (TEP-scanner).

2.3. Evaluation de la réponse

La réponse au traitement a été systématiquement évaluée par TDM ainsi que par TEP-scanner à partir de l'année 2003, date à laquelle cette imagerie devint disponible au CHRU de Tours. La réponse au traitement est définie dans ce travail selon les critères de l'IWG révisés en 2007 par Cheson¹¹⁴:

- La réponse complète (RC) était la disparition totale clinique et radiologique de toute maladie détectable.
- La réponse partielle (RP) était définie comme une décroissance tumorale $\geq 50\%$ et l'absence de nouvelle lésion.
- La maladie progressive (MP) comme l'apparition d'une nouvelle lésion ou une augmentation $\geq 50\%$ de la masse initiale.
- La maladie stable (MS) comme l'absence des critères précédents.

Les critères d'évaluation de la réponse au TEP selon le score de Deauville^{90,91} n'ont pas été utilisés étant entendu que la majorité des patients ont été traités avant 2012, année d'élaboration du score. La qualité de la réponse était ainsi évaluée conjointement avec le radiologue et l'hématologue en charge du patient sur la positivité ou non du TEP scanner.

Le lymphome est considéré comme réfractaire en cas de stabilité, progression ou nouvelle rechute dans les 6 mois qui suivent la première ligne de traitement.

Les évaluations intermédiaires en première ligne au scanner et TEP-scanner (si disponible) étaient réalisées après 3 à 4 cures de chimiothérapie, ou à la fin du traitement de première ligne et avant autogreffe dans le cadre d'essais cliniques de l'époque (GOELAMS 074 et 075). Les évaluations en rechute furent réalisées à 2 ou 3 cures du traitement de rattrapage, quel que soit le nombre de lignes.

2.4. Traitements

Nous avons répertorié l'ensemble des traitements reçus, le détail des protocoles de chimiothérapies est rappelé en Appendice.

En 1ere ligne :

- Protocole GOELAMS 074¹⁰⁶
- Protocole GOELAMS 075¹⁰⁷
- Protocole FRAIL¹¹⁵
- CEEP + METHOTREXATE – ARACYTINE, avec ou sans Rituximab
- VCAP
- ACVBP suivi de METHOTREXATE haute dose selon le LNH 87
- CHOP avec ou sans R, 14 ou 21 jours, 6 à 8 cures
- R-DA-EPOCH
- R-COPADEM
- CEP oral
- Injection intrathécale prophylactique triple (Méthotrexate, Aracytine, Dépomédrol) si réalisée

En Rechute ou Réfractaire :

- RDHAP
- ESHAP ou ESAP
- R-NIMP
- R-VP16-Cisplatine + R-Methotrexate-Aracytine
- R-ACVBP
- R-ICE
- Radiochimiothérapie Concomitante
- CEP oral

Autogreffe : Tous les patients autogreffés ont reçu une intensification par BEAM 400 sauf 1 patient avec un BEAM 200. L'autogreffe a été réalisée en première ligne dans le cadre des essais cliniques prospectifs GOELAMS 074 et 075 évaluant l'intérêt d'une intensification thérapeutique dès la première ligne dans les LBDGC. Elle était proposée en prise en charge standard pour les patients éligibles < 65 ans à la première rechute ou chez les patients primo-réfractaires.

Radiothérapie: Les doses de radiothérapie étaient de 40 Gy jusqu'en 2004 avec un champ d'irradiation étendu sur le médiastin antéro-supérieur et moyen, en 20 fractions de 2 Gy. A partir de 2005, la technique utilisée était une irradiation du champ atteint (involved field radiotherapy en anglais) avec photons de haute énergie à la dose totale de 30 Gy en 15 fractions de 2 Gy. L'indication de la radiothérapie était réservée en consolidation de la

chimiothérapie ou de l'autogreffe en cas de masse résiduelle en tomodensitométrie supérieure à 1.5cm. Dans le cadre de la radiochimiothérapie concomitante en vue d'obtenir une réponse chez les patients éligibles à l'autogreffe, la dose totale utilisée était de 36 gy.

2.5. Analyse statistique

La comparaison des caractéristiques des patients selon les traitements reçus et la réponse aux traitements a été étudiée par le test du Chi2 ou le test ANOVA lorsque les conditions de validité du Chi2 ne furent pas remplies.

La SG est définie comme le délai entre le diagnostic initial et le décès toute cause confondue ou, à défaut, la date des dernières nouvelles (données censurées).

La SSP est définie comme le délai entre le diagnostic initial et la première rechute, la progression de la maladie ou le décès toute cause confondue.

La SG et la SSP sont estimées selon la méthode de Kaplan-Meier. Les analyses uni et multivariées sont réalisées avec le test du log-rank. La significativité statistique de ces résultats a été évaluée par le modèle Cox, considérant que le p était significatif si < 0.05 . Les moyennes et médianes de survie sont rendues avec leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%).

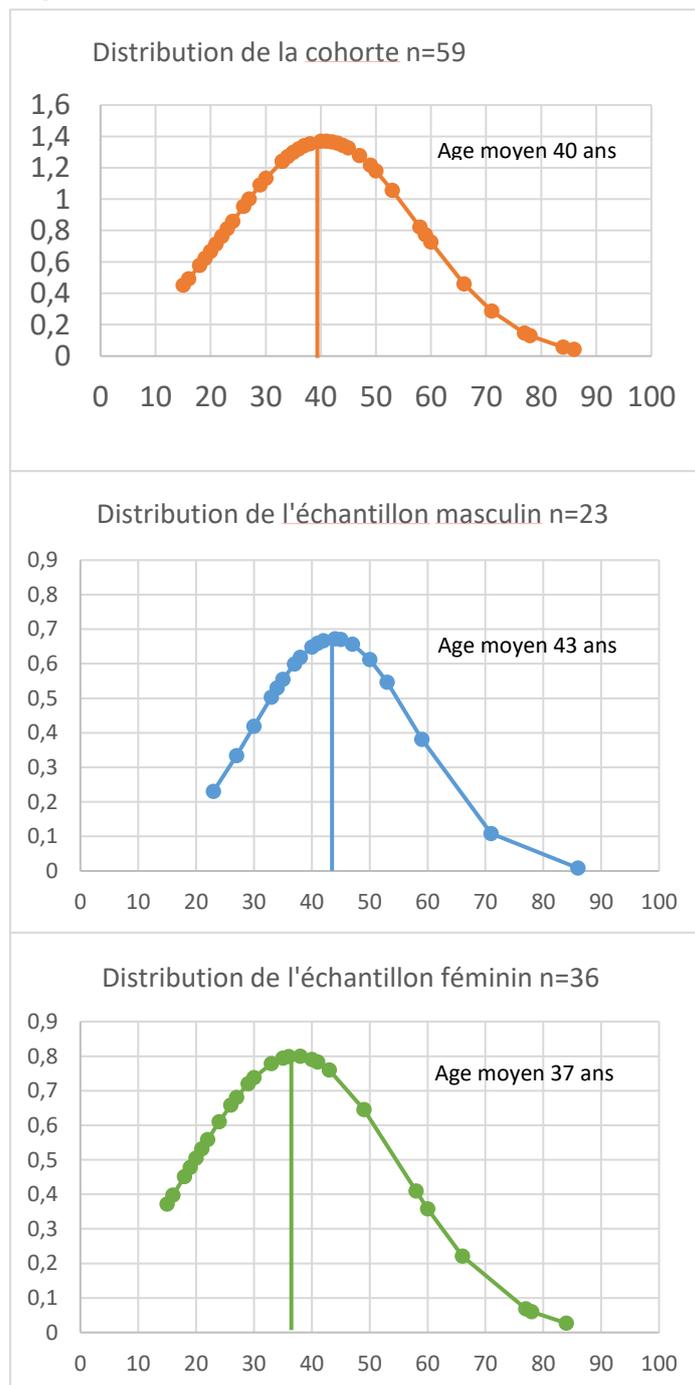
L'ensemble des statistiques fut analysé avec le logiciel SPSS version 20.0 (IBM, New York, USA).

3. Résultats

3.1. Caractéristiques des patients

De 1996 à 2013, nous avons inclus 59 patients dont les caractéristiques sont rappelées au tableau 1. Nous avons identifié une population jeune avec un âge médian de 40 ans comprenant 36 femmes et 23 hommes avec une médiane d'âge respective de 37 et 43 ans, représentée sur les courbes de Gauss infra. Le sexe ratio Femme/Homme était à 1.53 :1.

Figure 1. Courbes de Gauss de la cohorte



A la présentation initiale, le score OMS était à 0 ou 1 pour 51 patients (86%), le taux de LDH était élevé pour 48 patients (81%) et le stade Ann Arbor était à I ou II pour 43 patients (73%) et à III-IV pour 16 patients (27%).

La masse médiastinale était considérée bulky, soit > 7cm chez 50 patients (85%) associé à un syndrome cave supérieur chez 27 patients (46%). Nous avons identifié 16 patients présentant une atteinte extranodale, avec quatre localisations pulmonaires, quatre pleurales, deux péricardiques, trois ostéo-médullaires, trois classées autres (pancréas, rein, cavum). Il n'existait pas de localisation neuro-méningée au diagnostic.

La répartition des patients selon le score IPI était la suivante : 3 IPI 0 (5%), 28 IPI 1 (48%), 19 IPI 2 (32%), 6 IPI 3 (10%), 2 IPI 4 (3%) et 1 IPI 5 (2%).

La répartition des patients selon le score IPIaa était la suivante : 7 IPIaa 0 (12%), 36 IPIaa 1 (61%), 8 IPIaa 2 (13.5%), 8 IPIaa 3 (13.5%).

L'histologie a conclu à un lymphome primitif du médiastin dans 70% des cas, à un lymphome sclérosant du médiastin dans 22% des cas, et à un lymphome centroblastique avec atteinte médiastinale dans 8% des cas. Les données d'immunohistochimie étaient manquantes ou insuffisantes chez huit patients. Parmi les 51 analysables, tous étaient CD20+, 22 (44%) BCL2+, 13 (26%) BCL6+, 13 (26%) CD30+, 2 (4%) CD15+, et 5 (11%) MUM1+. Le marquage PDL1 n'a pas été effectué dans cette cohorte.

10 patients étaient adressés par un centre hospitalier extérieur pour intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe. Parmi ces patients, 4 venaient d'Orléans, 3 du Mans, 1 de Blois, 1 de Chartres et 1 de Bourges.

L'ensemble des caractéristiques cliniques est rappelé dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques de la cohorte

Caractéristiques	Cohorte n=59 (%)
Sexe féminin	36 (61)
Sexe ratio	1.57:1
Age médian [min-max]	40 [18-86]
Bulky > 7cm	50 (85)
Syndrome cave supérieur	27 (46)
Atteinte extra-nodale	16 (27)
Pulmonaire	4
Pleurale	4
Péricardique	2
Ostéo-Médullaire	3
Autre	3
Score OMS < 2	51 (86)
LDH élevée	48 (81)
Stade Ann Arbor	
I-II	43 (73)
III-IV	16 (27)
IPI score	
0	3 (5)
1	28 (48)
2	19 (32)
3	6 (10)
4	2 (3)
5	1 (2)
IPIaa score	
0	7 (12)
1	36 (61)
2	8 (13.5)
3	8 (13.5)
Immunohistochimie (n=51)	
CD20+	51 (100)
CD10+	2 (3)
BCL2+	22 (44)
BCL6+	13 (26)
CD30 faible	13(26)
CD15 faible	2 (4)
MUM1+	5 (11)
Suivi médian (années)	5 [1-14]

3.2. Caractéristiques des traitements

Les traitements proposés en 1^{ère} ligne et à la rechute, ainsi que la réponse au traitement est rappelée dans le tableau 2. Les diagrammes de flux sont présentés en Figure 2 et 3.

3.2.1. Traitement de première ligne

Parmi les 59 patients de la cohorte, 38 (64%) ont reçu au moins une perfusion de rituximab et 21 (36%) une chimiothérapie seule.

La chimiothérapie seule (bras Chimio) concernait 20 patients traités avant 2005 durant l'ère pré-rituximab et un seul patient en 2006. Nous avons répertorié :

- Huit patients traités par CEEP-METHOTREXATE-ARAC dont un patient inclus dans le GOELAMS 074
 - Sept patients traités par CHOP
 - Trois patients traités par VCAP
 - Un patient traité par ACVBP
 - Un patient de 86 ans traité par CEP oral
 - Un patient par VP16-CISPLATINE
- } 1996-2005
} 2006

Le rituximab associé à la chimiothérapie (bras R-Chimio) était utilisé en routine à partir de 2005 soit chez 35 patients et chez 3 patients en 2002. Nous avons répertorié :

- Sept patients traités par R-CEEP-METHOTREXATE-ARAC dont quatre inclus dans le GOELAMS 075 bras autogreffe
 - Deux patients traités par R-CEEP
 - Un patient traité par R-COPADEM
 - Un patient traité par R-COPY inclus dans le protocole FRAIL
 - 22 patients traités par R-CHOP dont trois inclus dans le GOELAMS 075 bras immunochimiothérapie. Utilisation en routine du R-CHOP à partir de 2009.
 - Les trois derniers patients traités par R-Da-EPOCH.
- } 2002-2009
} 2009-2013

Une prophylaxie neuro-méningée fut injectée chez 26 patients (44%) comprenant notamment sept patients avec une localisation extranodale. 23 étaient alors traités par immunochimiothérapie et trois par chimiothérapie seule. Cette prophylaxie concernait un patient IPI 0, dix patients IPI 1, 12 patients IPI 2 et trois patients IPI 3.

22 patients ont été évalués seulement par TDM avant l'année 2004. A partir de 2003, 34 patients ont été évalués conjointement par TDM et TEP, 2 patients par TEP seul. Un seul patient n'a pas été évalué radiologiquement après aggravation de sa maladie dès la première ligne. Une évaluation précoce au TEP a concerné 21 patients. L'évaluation précoce de la réponse au TEP a concerné 21 patients. Cette évaluation fut décisionnelle chez 15 patients dans le bras R-Chimio pour un rattrapage, 11 en RP et 4 en MS.

L'autogreffe de consolidation en première ligne a concerné 15 patients (25%), 5 (8%) dans le bras R-Chimio et 10 (17%) dans le bras Chimio. Tous les patients ont été conditionnés par BEAM 400. Les 5 patients du bras R-chimio étaient inclus dans le GOELAMS 075 justifiant l'autogreffe en première ligne.

La radiothérapie a été utilisée en première ligne chez 22 patients (37%). Deux patients ont été irradiés en complément de la chimiothérapie seule. Un patient a été irradié en pré-greffe. L'irradiation de clôture post-greffe a intéressé 2 patients traités par R-Chimio à la dose de 30Gy/15f dont les masses résiduelles étaient de 1.5 et 2 cm et 9 patients dans le bras chimio à la dose de 40 Gy/20f mais sans données dosimétriques pour 3 d'entre eux. L'irradiation de consolidation a concerné 2 patients dans le bras Chimio à la dose de 40 Gy/20f et 6 patients dans le bras R-Chimio aux doses de 40Gy/20f chez un patient et 30Gy/15f chez 5 patients. Les masses résiduelles dans ce dernier groupe allaient de 2 à 6.8 cm.

3.2.2. Réponses en première ligne

Dans le bras Chimio n=21 :

- 5 patients sont en RC et 9 sont en RP :
 - 10 patients ont été autogreffés en première ligne, 2 en RC et 8 en RP. Un patient a bénéficié d'une radiothérapie en pré-greffe dont la dose n'est pas connue. Parmi les 10 patients autogreffés, 9 ont reçu une radiothérapie de consolidation permettant une conversion de 6 RP (75%) en RC. Au terme de la procédure et au cours du suivi, 8 patients maintiennent leur RC et 2 décèdent au cours du suivi.
 - 3 patients en RC et 1 patient en RP ont bénéficié d'une radiothérapie de clôture après chimiothérapie d'induction. 2 maintiennent leur RC au cours du suivi.
- 3 patients sont en MS, 1 est décédé sous traitement, 2 ont bénéficié d'une 2nde ligne.
- 4 patients sont en MP ; 2 ont progressé sous traitement et sont décédés, 2 ont bénéficié d'une 2^e ligne.

Dans le bras R-Chimio n=38 :

- 17 patients sont en RC, dont 5 en pré-greffe, le restent au terme du suivi.
- 14 patients sont en RP patients. 1 patient est perdu de vue avant de bénéficier d'un traitement de rattrapage. 1 patient décède suite au caractère réfractaire de sa maladie.
- 5 patients sont en MS et bénéficient d'une 2^e ligne.
- 2 patients sont en MP et bénéficient d'une 2^e ligne.

Après le traitement de première ligne, 22 patients sont en RC soit un taux de RC à 37%.

Après traitement de consolidation, 31 patients sont en RC soit un taux à 52%. En considérant

le suivi à long terme de ces patients, 27 sont en RC persistante soit un taux de RC à 46%. 23 patients sont pris en charge en 2^e ligne.

Tableau 2. Caractéristiques du traitement de 1^{ère} ligne

Caractéristiques	Cohorte n=59 (%)
Traitements	
Chimiothérapie et Rituximab	38 (64)
Chimiothérapie seule	21 (35)
Autogreffe de consolidation	15 (25)
Radiothérapie	22 (37)
RT complément d'irradiation	2 (4)
RT pré-greffe	1 (4)
RT de clôture post-autogreffe	11 (48)
RT de consolidation	8 (38)
RT champ étendu 40Gy/20f	10 (45)
RT du champ atteint 30Gy/15f	7 (30)
Données dosimétriques manquantes	5 (22)
Prophylaxie neuro-méningée	26 (44)
Réponses	
RC	22 (37)
Évaluée par TEP	16 (59)
Dont précoce	6 (63)
RP	23 (39)
Évaluée par TEP	14 (61)
Dont précoce	11 (47)
MS	8 (14)
Évaluée par TEP	5 (62)
Dont précoce	4 (50)
MP	6 (10)
Évaluée par TEP	1 (16)
Dont précoce	0
Décès lié au lymphome	6 (10)
Décès autre cause	1 (2)
Perdu de vue	1 (2)
<i>MP : maladie progressive ; MS : maladie stable, RC : réponse complète ; RP : réponse partielle</i>	

3.2.3. Traitement de deuxième ligne

23 patients (39%) ont reçu une 2^e ligne de traitement. 21 patients sont primo-réfractaires et 11 sont en rechute tardive à plus de six mois. Selon les résultats obtenus en première ligne, nous détaillerons la prise en charge de chaque bras de traitement.

Dans le bras chimio de 1^{ère} ligne, nous avons répertorié 4 patients ayant bénéficié d'un rattrapage :

- 2 patients traités par ESAP
- 1 patient traité par ESHAP
- 1 patient traité par CEP oral

Dans le bras R-Chimio de 1^{ère} ligne, nous avons répertorié 19 patients :

- 14 patients traités par R-DHAP
- 1 patient traité par R-CHOP
- 1 patient traité par R-VP16-CISPLATINE + R-METHOTREXATE-ARACYTINE
- 1 patient traité par R-NIMP
- 1 patient traité par R-VELBE-MEDROL
- 1 patient traité par R-ARACYTINE-DEXAMETHASONE

L'évaluation par TEP en première ligne identifiant les patients réfractaires a concerné 18 cas, tous dans le bras R-Chimio. 15 (83%) de ces TEP étaient réalisées en intermédiaire à 3 ou 4 cures du traitement de 1^{ère} ligne. L'évaluation de la réponse à la 2^e ligne par TEP a concerné 17 patients, tous dans le bras R-chimio. 5 ont été évalués seulement par TDM. Le seul patient en soins palliatifs n'a pas été évalué radiologiquement.

L'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de cellules souches périphériques a concerné 14 patients (63%), 12 (54%) dans le bras R-Chimio et 2 (9%) dans le bras Chimio. Le conditionnement était du BEAM 400 pour 12 patients, du Z-BEAM pour un patient et du R-BEAM pour un patient.

La radiothérapie a été utilisée chez 11 patients (48%). Un patient a été irradié en consolidation après l'immuno-chimiothérapie à la dose de 30 Gy dans le médiastin supérieur associé à un complément d'irradiation de 10 Gy. Un patient traité par chimiothérapie a reçu une radiothérapie pré-greffe de 40Gy/20f. Les 9 autres patients ont reçu une radiothérapie de clôture post greffe aux doses de 40gy/20f chez 2 patients et 30Gy/15f chez 7 patients. Les masses résiduelles en TDM avait une taille moyenne de 5.1 cm [2.5 cm min-10 cm max].

3.2.4. Réponses en deuxième ligne

Dans le bras Chimio n=4 :

- 1 patient est en RC après un complément d'irradiation permettant de l'autogreffer et de conserver la RC.
- 2 patients sont en RP après la 2^e ligne. Le premier a pu recevoir une autogreffe et est en RC au terme de la procédure. Le 2^e a bénéficié d'une 3^e ligne.
- 1 patient est en soins palliatifs avec une maladie réfractaire.

Dans le bras R-Chimio n=19 :

- 12 patients sont en RC, dont 11 en pré-greffe, et le restent au terme du suivi.
- 1 patient est en RP mais décède d'un accident vasculaire cérébral.
- 2 patients sont en MS et bénéficient d'une 3^e ligne.
- 4 patients sont en MP et bénéficient d'une 3^e ligne.

Le taux de RC après la 2^e ligne est de 56%.

3.2.5. Traitement de troisième ligne

7 patients (10%) ont reçu une 3^e ligne de traitement et parmi eux 3 (5%) ont reçu une quatrième ligne.

Dans le bras chimio de 1^{ère} ligne nous avons répertorié :

- 1 patient traité par CEP-NAVELBINE

Dans le bras R-Chimio de 1^{ère} ligne nous avons répertorié :

- 3 patients traités par Radiochimiothérapie Concomitante (RCC) comprenant du R-CISPLATINE-VP16 et une radiothérapie du champ atteint de 36 Gy.
- 1 patient traité par R-ACVBP avec un complément d'irradiation de 30Gy
- 1 patient traité par R-COPADEM
- 1 patient traité par R-DHAP

5 patients ont été évalués par TEP et 1 par TDM.

L'intensification thérapeutique suivi d'autogreffe de cellules souches périphériques a concerné 3 patients (50%) traités dans le bras R-Chimio. Le conditionnement était du BEAM 400.

La RCC a concerné 3 patients, un complément d'irradiation a été réalisé chez 2 patients, un à 30Gy dans le bras R-Chimio, l'autre à 40Gy dans le bras chimio. Il n'y a pas eu d'irradiation post-greffe.

3.2.6. Réponses en troisième ligne

Dans le bras Chimio :

- 1 patient est en MP et décède des suites de sa maladie.

Dans le bras R-Chimio :

- 3 patients sont en RC, 2 grâce à la RCC et 1 traité par R-ACVBP + radiothérapie. Ils sont tous 3 autogreffés et maintiennent leur RC au cours du suivi.
- 2 patients sont en RP, 1 par la RCC et le 2^e par le R-DHAP. Ils reçoivent une 4^e ligne.
- 1 patient est en MS après un traitement par R-COPADEM

Le taux de RC après la 3^e ligne est de 50%

3.2.7. Traitement de quatrième ligne

3 patients (5%) ont reçu une 4^e ligne de traitement.

Dans le bras R-Chimio nous avons répertorié :

- 1 patient traité par R-ICE
- 2 patients traités par RCC

1 patient a été évalué par TEP, les 2 autres par TDM

L'intensification thérapeutique suivi d'autogreffe de cellules souches périphériques a concerné les 3 patients (100%). Le conditionnement était du BEAM 400.

Il n'y a pas eu d'irradiation post-greffe.

3.2.8. Réponses en quatrième ligne

Dans le bras R-Chimio :

- 1 patient est en RC avant l'autogreffe et conserve sa RC au cours du suivi.
- 2 patients sont en RP avant l'autogreffe. 1 patient converti sa réponse en RC, le 2^e rechute à 6 mois post-greffe.

Le taux de RC après la 3^e ligne est de 66%.

Le taux global de RC après l'ensemble du traitement de rattrapage est de 78%.

Tableau 3. Caractéristiques du traitement des patients réfractaires ou en rechute

Caractéristiques	Cohorte n=23 (%)
Traitements de rattrapage	
Chimiothérapie et Rituximab	19 (83)
Chimiothérapie seule	4 (17)
Autogreffe de consolidation	19 (83)
Radiothérapie	18 (78)
RT complément d'irradiation	1 (6)
RT pré-greffe	7 (38)
RT post-autogreffe	9 (50)
RT de consolidation	1 (6)
RT champ étendu 40Gy/20f	5 (28)
RT du champ atteint 30Gy/15f	8 (44)
RCC 36 Gy	5 (28)
Réponses	
RC	18 (78)
RP	1 (4)
MS	1 (4)
MP	1 (4)
Rechute post-greffe	2 (8)
Rechute en dehors du site d'irradiation	2 (8)
Décès autre cause	1 (4)

MP : maladie progressive ; MS : maladie stable ; RC : réponse complète ; RCC : Radiochimiothérapie concomitante ; RP : réponse partielle ; RT : Radiothérapie

3.2.9. Toxicité à long terme

La toxicité à long terme de la radiothérapie a été spécifiquement recherchée chez les 42 patients ayant reçu une radiothérapie.

8 complications à long terme ont été décelées soit un taux de 19% comprenant :

- 1 Pneumopathie organisée avec bronchite oblitérante
- 1 Dilatation de bronches
- 1 Insuffisance respiratoire restrictive
- 3 Hypothyroïdies
- 2 Insuffisances cardiaques

8 données sont manquantes.

3.2.10. Description des décès

11 patients sont déclarés décédés selon les dernières nouvelles. La moyenne d'âge est de 56 ans [27-86] et comprend 6 hommes pour 5 femmes. On note 6 rechutes tardives > 6 mois et 5 rechutes précoces ou maladies réfractaires primaires. Cela comprend tous les patients âgés de plus de 65 ans sauf un patient de 71 ans en RC après une première ligne.

Les causes de décès sont les suivantes :

6 patients (10%) sont décédés à la suite de leur lymphome comprenant :

- 3 progressions liées aux lymphomes
- 1 rechute neuro-méningée post greffe chez un patient n'ayant pas reçu de prophylaxie neuro-méningée.
- 1 rechute gastrique post greffe
- 1 rechute tardive non extranodale

1 patient (1.6%) est décédé à la suite d'une LAM secondaire

2 patients (3.4%) sont décédés à la suite d'infection :

- 1 encéphalite à CMV
- 1 choc septique

2 patients (3.4%) sont décédés pour autres causes :

- 1 migration embolique
- 1 AVC

Légende des diagrammes de flux



TEP-Scanner



TEP-Scanner précoce



Autogreffe



Radiothérapie (RT)



Radiochimiothérapie
Concomitante (RCC)



Réponse complète (RC)



Réponse partielle (RP)

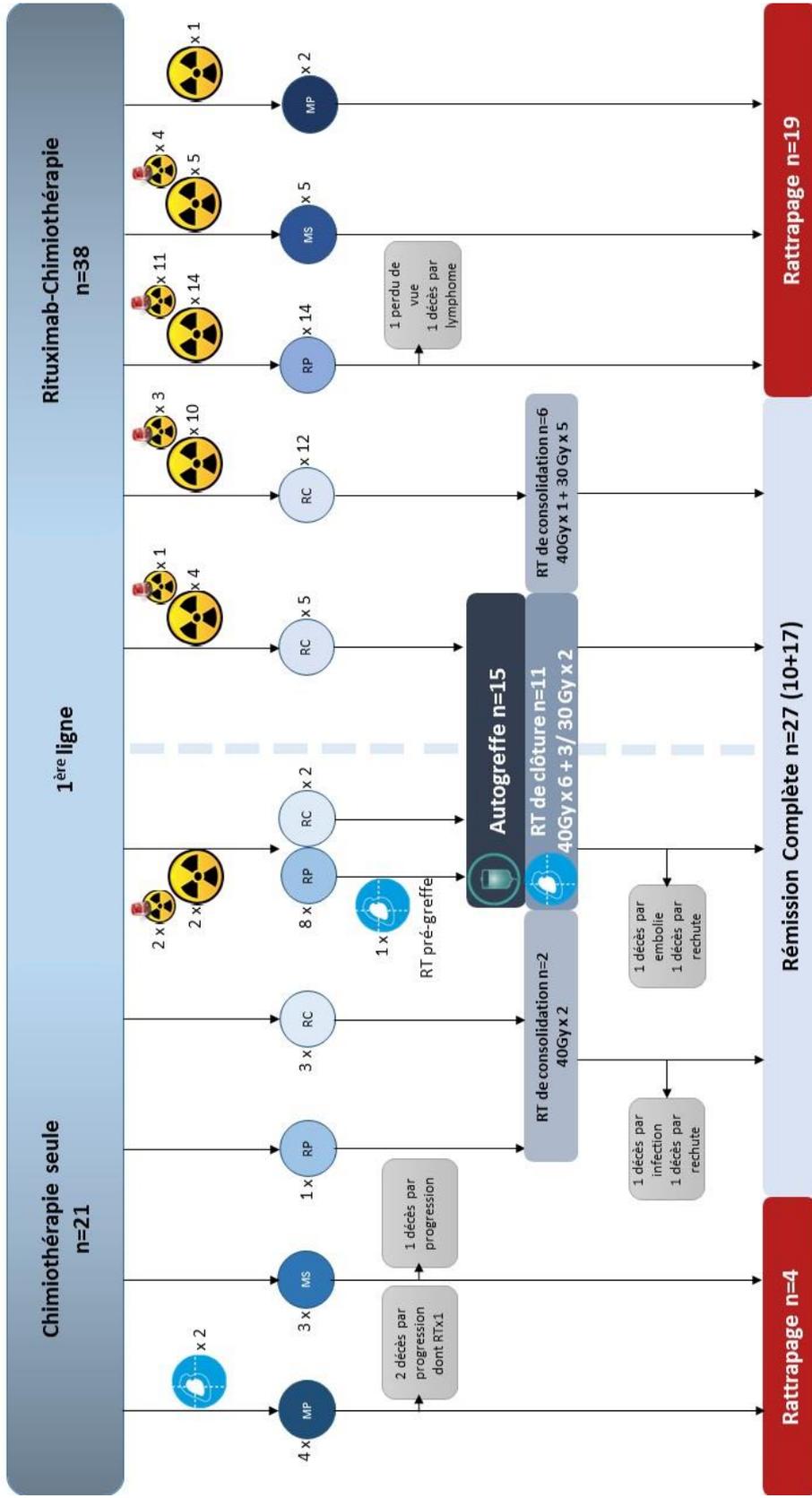


Maladie stable (MS)



Maladie progressive (MP)

Figure 2. Diagramme de flux des patients en première ligne

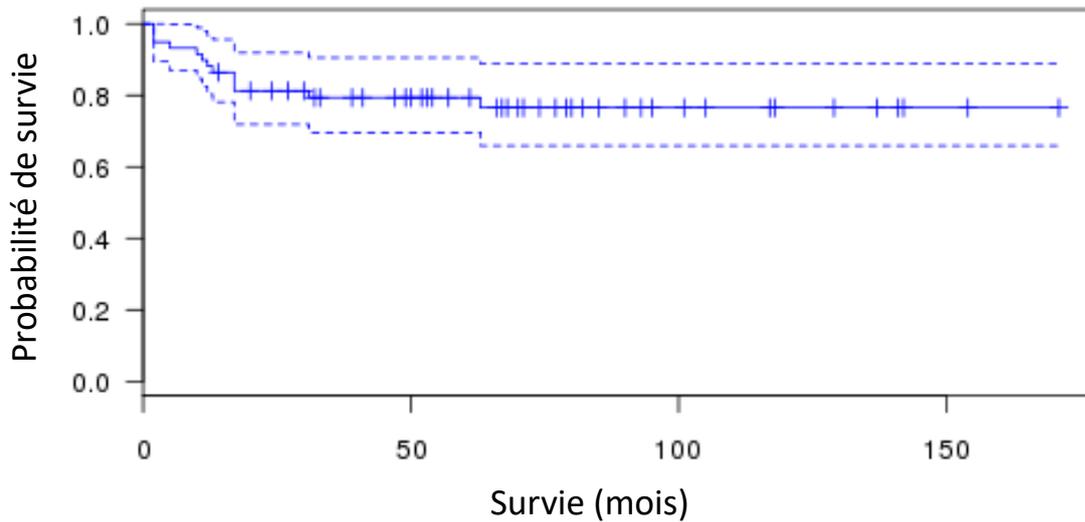


3.3. Analyses de survies

3.3.1. Survie globale et sans progression de la cohorte

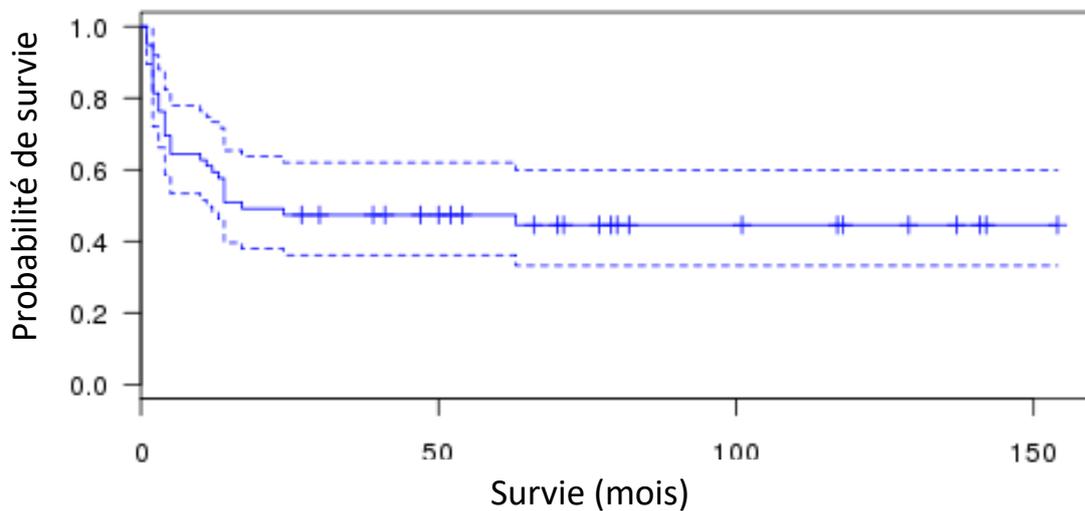
Après un suivi médian de 5 ans [1-14], la SG à 5 ans est de 76.5% IC95% [66-89].

Figure 4. Survie Globale de la cohorte n=59



La SSP est de 44.5% IC95% [33-60].

Figure 5. Survie sans progression n=59



3.3.2. Survie selon les caractéristiques cliniques

Nous avons conduit une analyse univariée sur les covariables cliniques pouvant avoir un impact sur la SG et la SSP.

Tableau 4. Analyse univariée sur les caractéristiques cliniques

Covariables	HR	IC95%	Log rank sur la SG	HR	IC95%	Log rank sur la SSP
OMS	1.44	[0.82-2.92]	0.20	1.52	[1.01-2.29]	0.044*
Age	1.05	[0.82-1.08]	0.51	1.013	[0.99-1.05]	0.171
Sexe	0.69	[0.23-2.05]	0.370	0.457	[0.28-0.92]	0.028*
B symptômes	1.073	[0.36-3.19]	0.627	1.664	[1.14-5.98]	0.046*
LDH	0.849	[0.23-3.08]	0.676	1.281	[0.49-3.34]	0.159
Bulky	1.068	[0.23-4.82]	0.445	2.367	[1.34-4.83]	0.030*
Stade Ann Arbor	1.24	[0.70-2.17]	0.690	1.044	[0.71-1.52]	0.823
Localisation médullaire	1.085	[0.58-2.03]	0.664	0.661	[0.35-1.25]	0.205
Atteinte extranodale	0.992	[0.27-3.61]	0.892	1.047	[0.48-2.42]	0.915
Score IPI	1.50	[0.92-2.46]	0.090	1.179	[0.85-1.62]	0.314
Score IPIaa	1.21	[0.65-2.25]	0.157	1.18	[0.79-1.77]	0.403

*HR : Hazard Ratio ; IC95% : Intervalle de Confiance à 95% ; SG : Survie Globale ; SSP : Survie Sans Progression.
Significativité statistique p < 0.05

Le score OMS, le sexe masculin, la présence de symptômes B et une masse bulky avait un impact sur la SSP. Aucune de ses covariables n'avait d'impact sur la SG. Les LDH élevées, Le stade Ann Arbor, l'atteinte extranodale, l'atteinte médullaire, et les scores pronostiques IPI et IPIaa n'avaient pas d'impact que ce soit en SG ou en SSP.

Figure 6A. SG selon le sexe

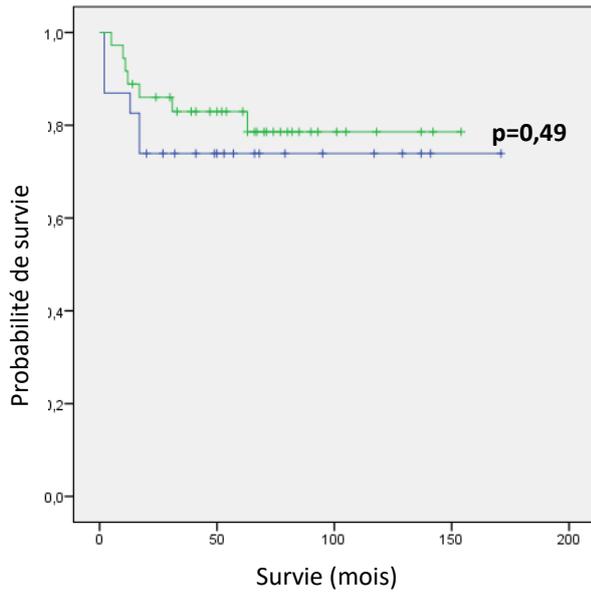
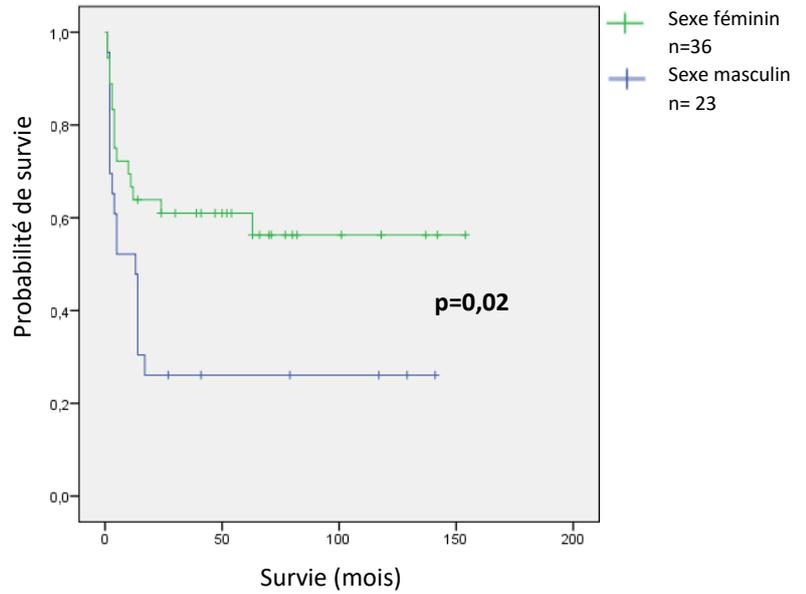


Figure 6B. SSP selon le sexe



La SG à 5ans est de 80.5% pour les femmes et de 72% pour les hommes.

La SSP à 5ans est de 58.3% pour les femmes et de 26.1% pour les hommes.

Figure 7A. SG selon le score IPI

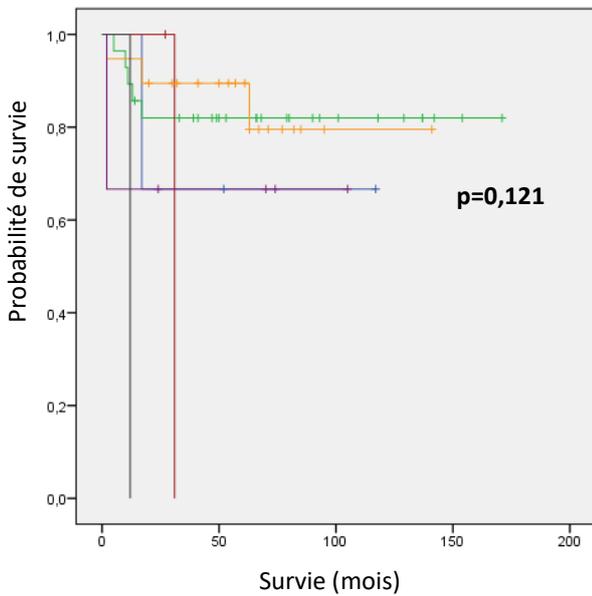
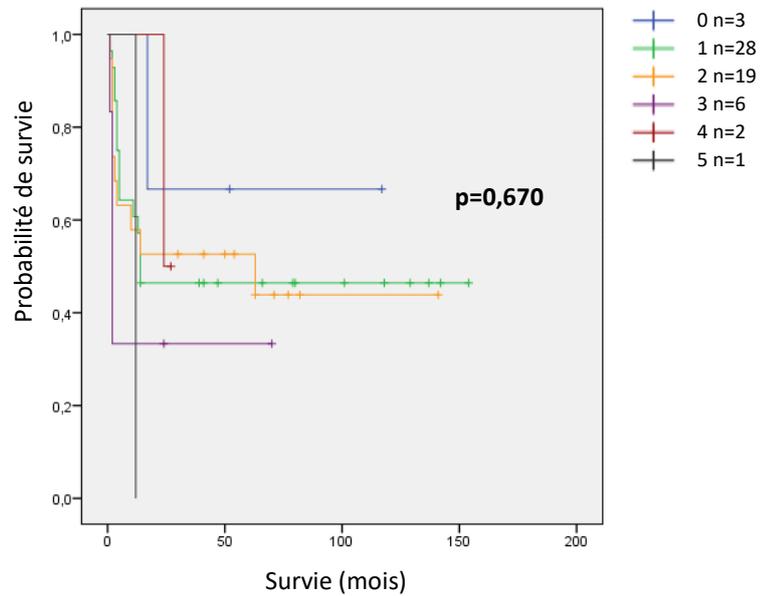


Figure 7B. SSP selon le score IPI



La SG à 5ans est de :

- 66.7% pour les scores IPI 0
- 82.1% pour les scores IPI 1
- 84.1% pour les scores IPI 2
- 66.7% pour les scores IPI 3
- 50% pour les scores IPI 4
- 0% pour les scores IPI 5

La SSP à 5ans est de :

- 66.7% pour les scores IPI 0
- 46.4% pour les scores IPI 1
- 47.4% pour les scores IPI 2
- 33% pour les scores IPI 3
- 50% pour les scores IPI 4
- 0% pour les scores IPI 5

Figure 8A. SG selon le score IPIaa

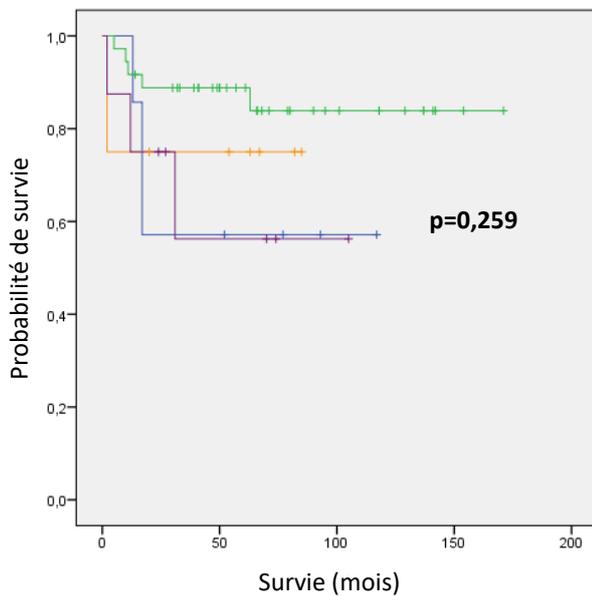
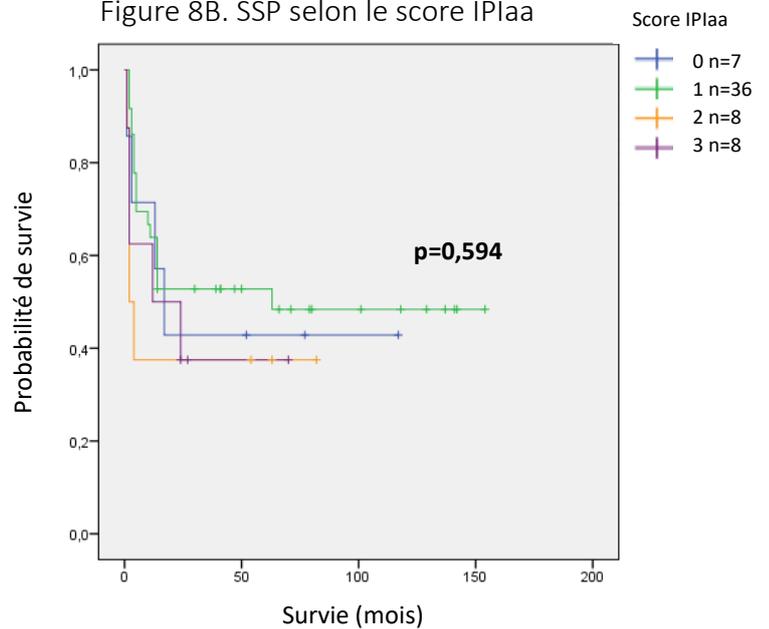


Figure 8B. SSP selon le score IPIaa



La SG à 5ans est de :

- 57.1% pour les scores IPIaa 0
- 86.1% pour les scores IPIaa 1
- 75% pour les scores IPIaa 2
- 62.5% pour les scores IPIaa 3

La SSP à 5ans est de :

- 42.9% pour les scores IPIaa 0
- 50% pour les scores IPIaa 1
- 37.5% pour les scores IPIaa 2
- 37.5% pour les scores IPIaa 3

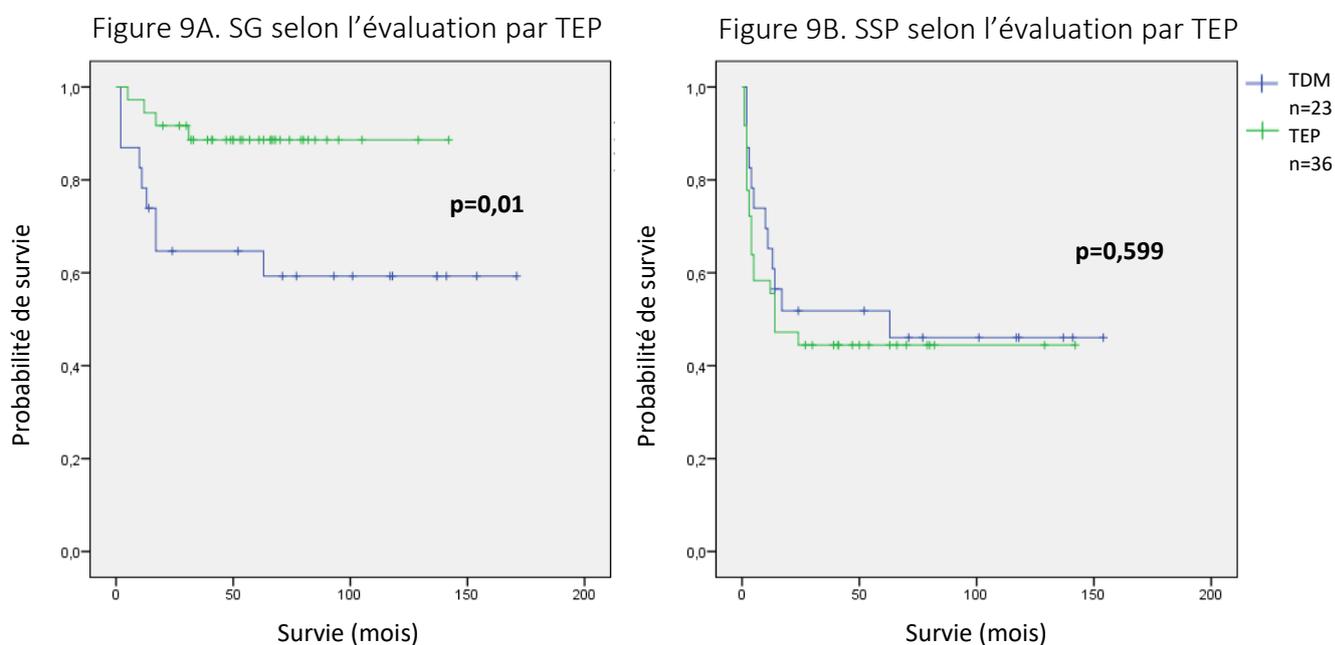
3.3.3. Survie selon l'évaluation par TEP

Tableau 5. Analyse univariée sur l'évaluation par TEP

Covariables	HR	IC95%	Log rank sur la SG	HR	IC95%	Log rank sur la SSP
TEP	0.243	[0.07-0.79]	0.019*	1.204	[0.58-2.46]	0.611

HR : Hazard Ratio ; IC95% : Intervalle de Confiance à 95% ; SG : Survie Globale ; SSP : Survie Sans Progression.
*Significativité statistique $p < 0.05$

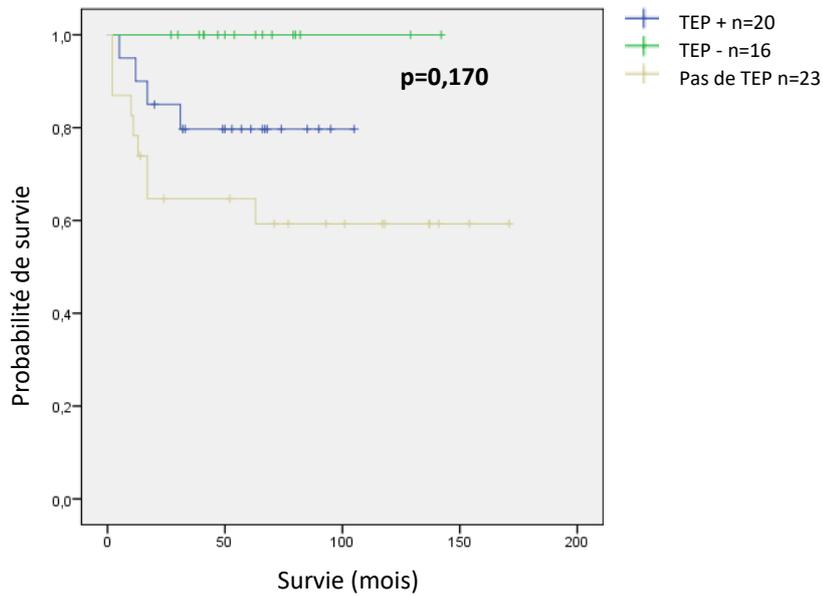
En analyse univariée, l'évaluation par TEP a un impact significatif sur la SG mais non sur la SSP.



La SG à 5 ans est de 89% pour les patients évalués par TEP versus 60% chez les patients évalués par scanner ou non évalués radiologiquement.

La SSP à 5 ans est de 44% pour les patients évalués par TEP versus 48% chez les patients évalués par scanner ou non évalués radiologiquement.

Figure 9C. Survie Globale selon la réponse au TEP après la 1^{ère} ligne



La SG à 5 ans des patients TEP négatif après la 1^{ère} ligne est de 100%, celle des patients TEP positifs après la 1^{ère} ligne de 80% ; sans différence significative avec $p=0.170$.

La SG à 5 ans des patients qui n'ont pas eu de TEP est de 59%.

3.3.4. Survie selon les traitements

L'analyse univariée selon les traitements reçus montre une significativité de l'impact du Rituximab, de l'autogreffe et de la radiothérapie sur la SG mais pas sur la SSP.

Tableau 6. Analyse univariée des covariables de traitement

Covariables	HR	IC95%	Log rank sur la SG	HR	IC95%	Log rank sur la SSP
Rituximab	0.291	[0.09-0.89]	0.031*	1.17	[0.56-2.44]	0.662
Radiothérapie	0.20	[0.06-0.65]	0.008*	0.97	[0.47-1.98]	0.934
Autogreffe	0.179	[0.05-0.65]	0.009*	1.68	[0.01-3.50]	0.163

*HR : Hazard Ratio ; IC95% : Intervalle de Confiance à 95% ; SG : Survie Globale ; SSP : Survie Sans Progression.
Significativité statistique $p < 0.05$

Figure 10A. SG selon le rituximab

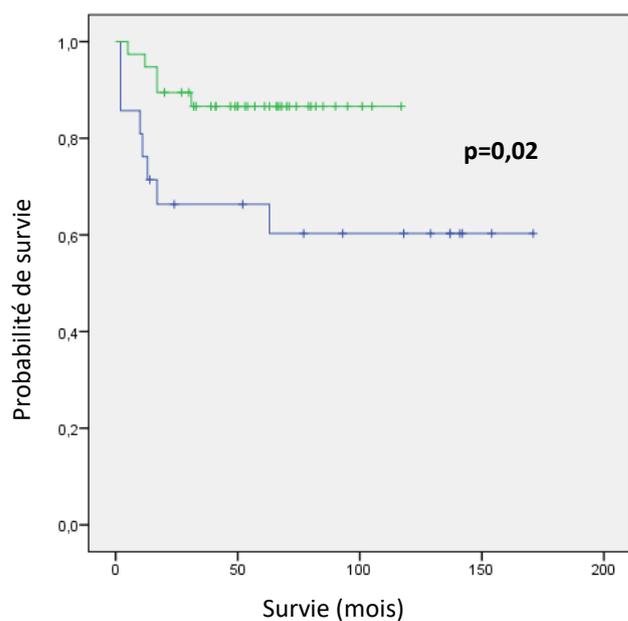
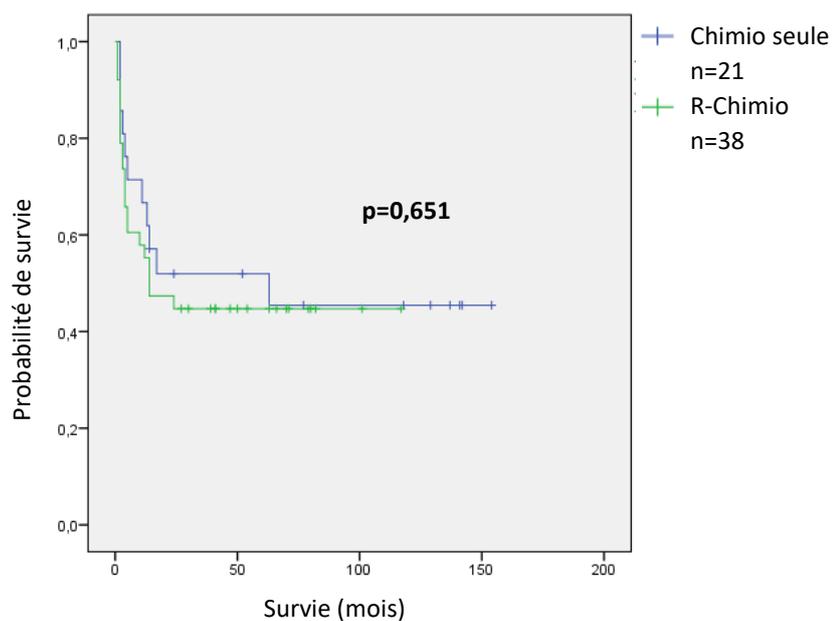


Figure 10B. SSP selon le rituximab



La SG des patients traités par Rituximab-Chimiothérapie est de 87 versus 62%.

La SSP des patients traités par Rituximab-Chimiothérapie est de 45% versus 48%.

Figure 11A. SG selon la radiothérapie

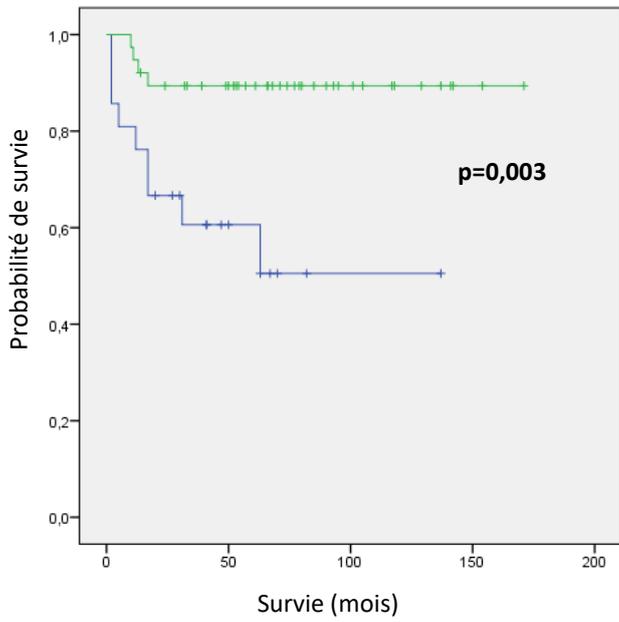
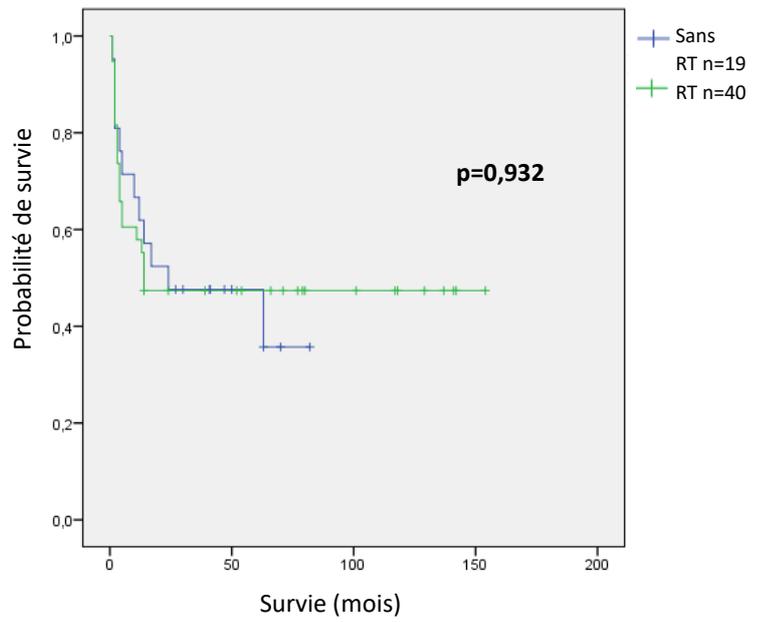


Figure 11B. SSP selon la radiothérapie



La SG des patients ayant reçu de la radiothérapie est de 89,5% versus 57%.

La SSP des patients ayant reçu de la radiothérapie est de 47,5% versus 43%.

Figure 12A. SG selon l'autogreffe

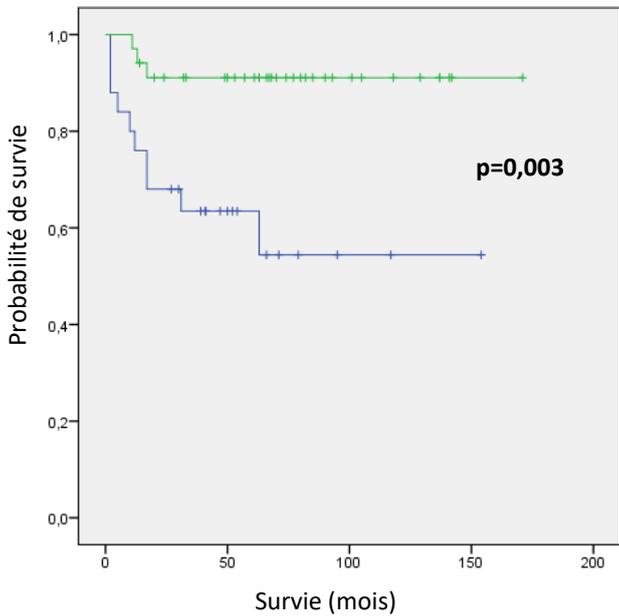
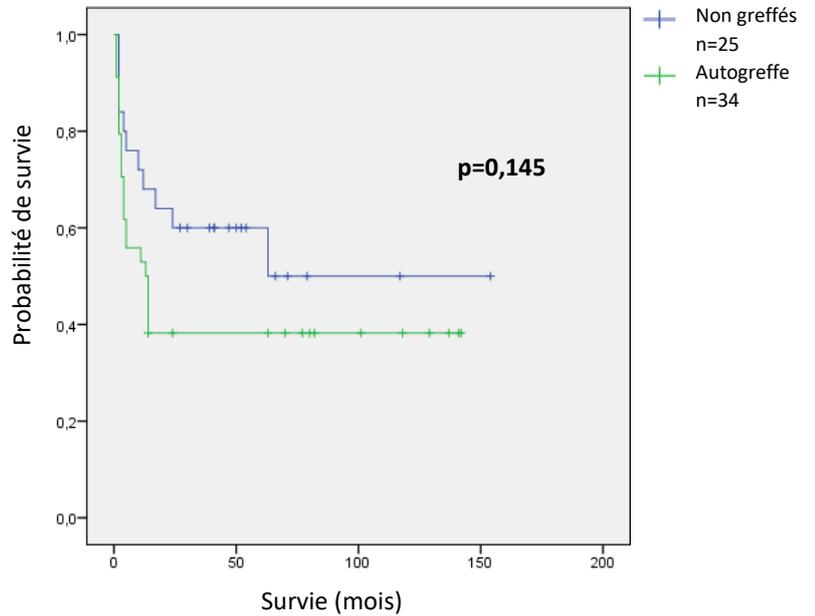


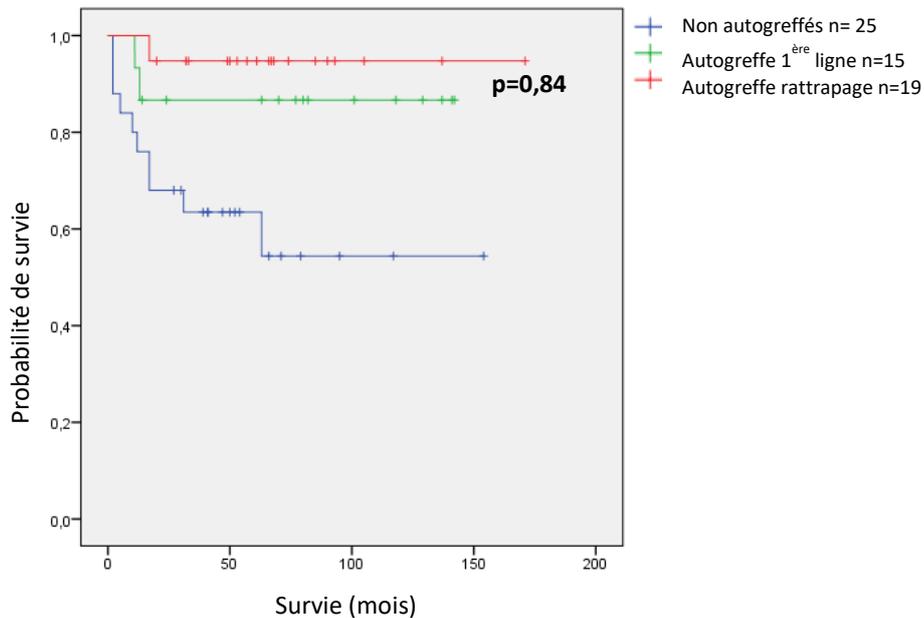
Figure 12B. SSP selon l'autogreffe



La SG des patients autogreffés est de 91 versus 60%.

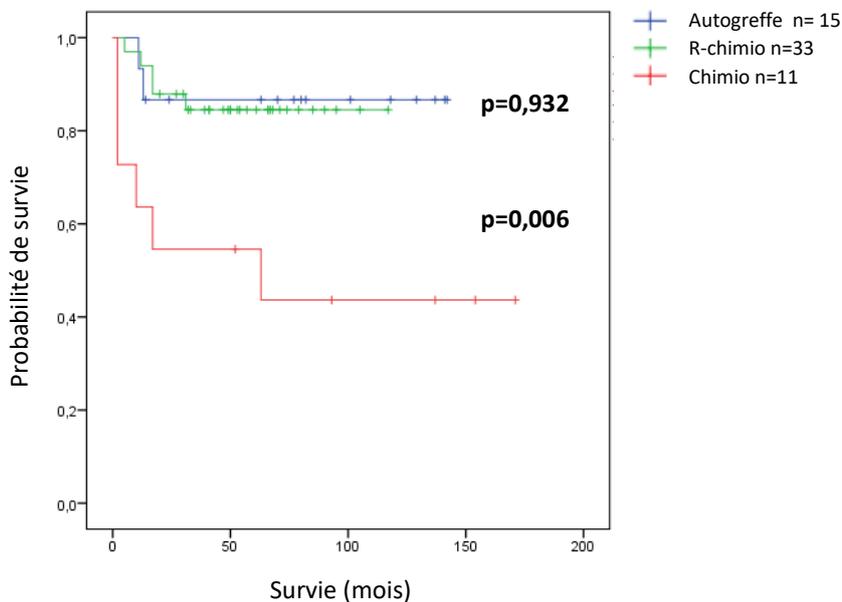
La SSP des patients autogreffés est de 38% versus 56%.

Figure 12C. Survie globale des patients autogreffés en 1^{ère} et 2^e ligne



Il n’existait pas de différence significative chez les patients autogreffés en 1^{ère} ligne ou au cours du rattrapage avec une SG à 5 ans de 94,7% et de 86,7 % respectivement avec $p=0,84$.

Figure 13. Comparaison des survies globales selon les traitements en 1^{ère} ligne.



La SG à 5 ans est de 86.7% pour l’autogrefe de consolidation (n=15), 84.8% pour l’association R-chimiothérapie (n=33) et 45.5% pour la chimiothérapie seule (n=11). Il n’y avait pas de différence significative entre autogrefe et R-chimio. La SG est statistiquement inférieure dans le groupe chimiothérapie seule avec $p=0.006$.

3.3.5. Analyse multivariée

Sur l'ensemble des covariables évaluées ci-avant, nous avons réalisé une analyse multivariée présentée en tableau 7.

Tableau 7. Analyse multivariée de la cohorte

Covariables	HR	IC95%	Analyse sur la SG (log rank p)	HR	IC95%	Analyse sur la SSP (log rank p)
OMS	4.36	[0.75-26.3]	0.108	3.76	[0.98-7.3]	0.176
Age	1.04	[0.95-1.13]	0.359	1.624	[0.98-1.05]	0.052
Sexe	0.211	[0.82-1.72]	0.142	0.388	[0.15-1.02]	0.509
B symptômes	0.119	[0.01-2.28]	0.158	1.403	[0.11-3.83]	0.144
LDH	7.57	[0.32-1.78]	0.209	5.089	[0.94-4.79]	0.222
Bulky	1.62	[0.84-17.2]	0.214	2.488	[0.57-16.7]	0.410
Stade	2.72	[0.45-16.1]	0.277	1.512	[0.56-4.04]	0.167
Localisation médullaire	0.48	[0.16-1.46]	0.184	0.508	[0.24-1.05]	0.527
Atteinte extranodale	0.334	[0.02-5.19]	0.433	1.763	[0.30-10.3]	0.576
IPI score	1.392	[0.19-10.1]	0.744	0.776	[0.31-1.88]	0.215
IPIaa score	0.142	[0.12-1.69]	0.123	0.295	[0.07-1.18]	0.085
Rituximab	0.311	[0.10-9.84]	0.508	1.316	[0.38-4.55]	0.664
Radiothérapie	0.210	[0.07-5.97]	0.361	0.887	[0.25-3.07]	0.851
ASCT	0.138	[0.11-1.68]	0.121	0.761	[0.26-2.16]	0.609
TEP	0.075	[0.01-1.57]	0.637	1.516	[0.52-4.35]	0.440

Aucune des variables ayant un impact pronostique sur la survie en analyse univariée n'est significative en analyse multivariée.

3.3.6. Caractéristiques des sous-groupes selon la réponse à la première ligne.

Devant l'absence d'impact sur la SSP des différentes options thérapeutiques et du TEP-scanner, nous avons décidé de poursuivre l'analyse en répartissant les patients en trois groupes distincts selon leur réponse au traitement de première ligne :

- Sous-groupe des patients en première réponse complète *persistante* nommé **RC1 n=27**.
- Sous-groupe des patients en rechute précoce inférieure à six mois ou primo-réfractaires nommé **R/ReP n=21**.
- Sous-groupe des patients en rechute tardive au-delà de six mois nommé **ReT n= 11**.

L'ensemble des données sont rappelés en tableau 8. Les diagrammes de flux des sous-groupes sont en appendice.

Nous avons comparé les sous-groupes par un test Chi² ou le test ANOVA lorsque les conditions du Chi² n'étaient pas remplies. L'âge était significativement plus élevé dans la population des rechutes tardives avec un âge médian à 50 ans [38-84]. La population était majoritairement masculine chez les patients en rechute ou réfractaires bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative avec le groupe RC1.

Les autres caractéristiques cliniques incluant symptômes B, OMS \geq 2, LDH, stade Ann Arbor, Bulk médiastinal, atteinte extranodale, score IPI et score IPIaa, étaient comparables selon les sous-groupes.

Les données immunohistochimiques ont été données à titre indicatif.

Tableau 8. Caractéristiques cliniques selon les sous-groupes

Caractéristiques	RC1 n=27 (%)	R/ReP n=21 (%)	ReT n=11 (%)	p
Caractéristiques Cliniques				
Age	33 [15;71]	35 [19;86]	50 [38;84]	0,026*
> 65 a	1 (4)	1(4)	4(15)	
F:M	3.5:1	0.75:1	0.83:1	0.091
B symptômes	12 (44)	15 (71)	4 (36)	0.088
OMS ≥ 2	0 (0)	7 (33)	2 (18)	0.80
LDH	21 (78)	18 (86)	10 (91)	0.782
Stade I/II	20 (74)	16 (76)	9 (82)	0.974
Bulky	21 (78)	20 (95)	9 (82)	0.237
Atteinte extranodale	7 (26)	5 (24)	2 (18)	0.878
Scores Pronostiques				
Score IPI				0.767
0	0	2 (10)	1 (9)	
1	13 (48)	10 (48)	5 (45)	
2	10 (37)	6 (29)	3 (27)	
3	4 (15)	1 (5)	1 (9)	
4	0	2 (10)	0	
5	0	0	1 (9)	
Score IPlaa				0.902
0	2 (7)	4 (19)	1 (9)	
1	17 (63)	11 (52)	8 (73)	
2	5 (19)	3 (14)	0	
3	3 (11)	3 (14)	2 (18)	
Immunohistochimie n=51 (Ac positif/Ac recherché)				
CD20+	24/24	19/19	8/8	
CD10+	1/5	1/7	0/4	
BCL2+	9/10	8/11	5/6	
BCL6+	6/6	3/5	4/5	
CD30+/-	3/4	7/8	3/5	
CD15+/-	0/1	1/3	1/2	
MUM1+	2/2	2/2	1/2	
<i>RC1 : Première rémission complète persistante ; R/ ReP : Rechute précoce ou réfractaire ; ReT : Rechute tardive. Significativité statistique pour p<0.05</i>				

Le Tableau 9 résume les caractéristiques des traitements selon chaque sous-groupe.

Traitement

- Dans le groupe R/ReP, 4 patients (19%) sont réfractaires ou en progression à la 1^{ère} ligne de traitement, 11 (53%) ont reçu deux lignes de traitement, 3(14%) une troisième ligne et 3(14%) une 4^e ligne. 6 (24%) sont dans le bras chimio seule et 15(76%) sont dans le bras R-chimio. 16 (76%) patients ont reçu de la radiothérapie dont 6 en pré-greffe comprenant 5 RCC. 15 patients soit 88% des patients éligibles ont reçu une autogreffe.
- Dans le groupe ReT, 4 patients (36) sont en rechute après la 1^{ère} ligne, 6 (55%) ont reçu une deuxième ligne et 1 (9%) une 3^e ligne. 5 (45%) sont dans le bras chimio et 6 (55%) sont dans le bras R-chimio. 6 (54%) reçoivent de la radiothérapie, 1 une RCC, 4 une RT post-greffe et 1 un complément d'irradiation après son traitement de rattrapage. 6 patients soit 86% des patients éligibles sont autogreffés, dont 2 en 1^{ère} ligne.

Réponse au rattrapage

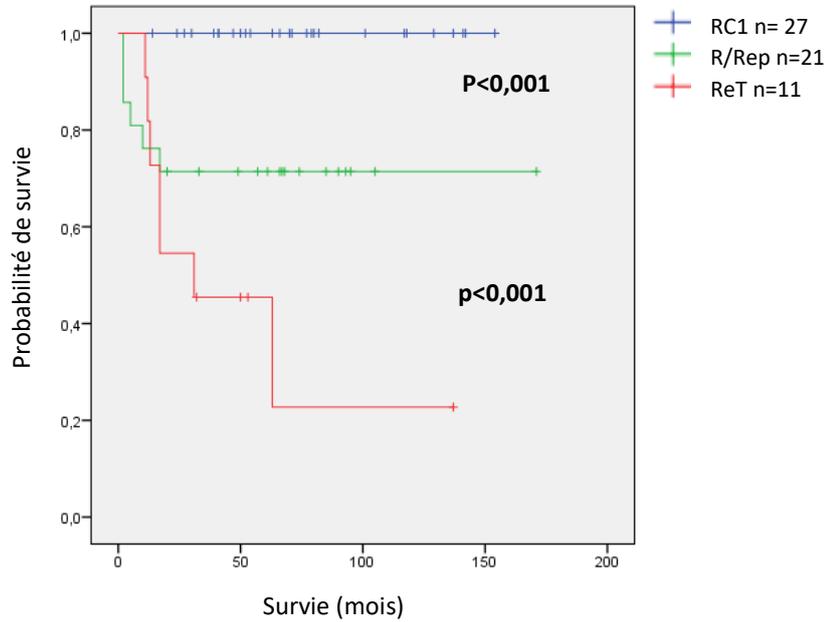
- Dans le groupe R/ReP, 11 patients (52%) sont en RC après leur traitement de rattrapage. 4 patients de plus convertissent leur réponse après intensification. Au total 15 patients, tous autogreffés, sont en RC persistante. 3 décèdent de leur lymphome, 2 de cause infectieuse et 1 patient est perdu de vue. Parmi les 6 données censurées, 5 n'ont pas reçu de Rituximab.
- Dans le groupe ReT, 3 patients sont en RC après traitement de rattrapage, 4 sont en RC persistante après intensification. 3 patients décèdent de leur lymphome, 2 décèdent de complications thrombo-emboliques, 1 décède d'infection, 1 est en soins palliatifs traité par du CEP oral.

Il n'existe aucune différence significative entre les sous-groupes en termes de traitement de rattrapage, d'intensification, de radiothérapie ou d'évaluation par TEP.

Tableau 9. Caractéristiques des traitements selon les sous-groupes

Caractéristiques	RC1 n=27	R/ReP n=21	ReT n=11	Valeur de p
Traitements				
Nombre de lignes				
1	27 (100)	4 (19)	4 (36)	
2	0	11 (53)	6 (55)	
3	0	3 (14)	1 (9)	
4	0	3 (14)	0	
Chimio seule	10 (37)	6 (24)	5 (45)	0.384
R-Chimio	17 (63)	15 (76)	6 (55)	0.435
Eligibilité Autogreffe	NA	17 (81)	7 (64)	
Autogreffe (% éligible)	13	15 (88)	6 (86)	0.126
Dont 1 ^{ère} ligne	13	0	2	
Radiothérapie				0.437
RCC	0	4 (19)	1 (9)	
RT pré-greffe	1 (4)	2 (10)	0	
RT post- greffe	9 (33)	7 (33)	4 (36)	
RT consolidation	8 (30)	1 (5)	0	
RT complément	0	2 (10)	1 (9)	
Réponse				
Évaluée par TEP	16 (59)	15 (71)	5 (45)	0.360
RC après rattrapage	0	11 (52)	3(42)	
RC finale	27 (100)	15 (71)	4 (36)	
Décès lié au lymphome	0	3 (19)	2 (18)	
Décès autre cause	0	2 (10)	4 (36)	
Perdu de vue	0	1 (10)	0	
<p>RC1 : Première rémission complète persistante ; RCC : Radiochimiothérapie concomitante ; R/ ReP : Rechute précoce ou réfractaire ; ReT : Rechute tardive ; RT : radiothérapie ; TEP : tomographie d'émission positons. Significativité statistique pour p<0.05</p>				

Figure 14. Comparaison des survies globales selon les sous-groupes



La SG à 5 ans est de 100% pour le sous-groupe RC1, 71.4% pour le sous-groupe R/ReP et 36.4% pour le sous-groupe ReT. Le test du log rank apparié sur chaque strate est significatif avec $p < 0.001$.

4. Discussion

4.1. Concernant les caractéristiques cliniques

La cohorte de notre étude semble représentative des patients atteints de LBPM avec une population jeune, majoritairement féminine, de stade localisé I ou II avec une masse bulky dans 85% des cas et avec une atteinte extranodale au diagnostic concernant près d'un quart des patients. Le tableau 10 compare les caractéristiques de ce travail avec d'importantes cohortes de l'IELSG et du GELA.

Tableau 10. Comparaison des caractéristiques cliniques

Caractéristiques	Zinzani et al. ⁶⁵ (n=426)	Cazals Hatem et al. ¹⁰ (n= 141)	Notre étude (n=59)
Femmes (%)	261 (63)	83 (59)	36 (61)
Age médian [min-max]	32 [13-87]	37 [NC]	40 [18-86]
OMS < 2 (%)	356 (85)	120 (85)	51 (86)
LDH > N (%)	280 (66)	107 (76)	48 (81)
Bulk (%)	351 (83)	108 (77)	50 (85)
Stade I/II (%)	315 (74)	95 (68)	43 (73)
Extranodal (%)	136 (32)	46 (33)	16 (27)

Sur le plan histologique, les immunomarquages étaient incomplets et n'a pas permis d'identifier des patients à risque de maladie agressive notamment concernant l'expression de MUM1 et PDL1¹¹⁶.

Les scores IPI et IPIaa n'avaient pas d'impact pronostique dans notre cohorte, que ce soit en analyse uni ou multivariée. Ceci est abondamment décrit dans nombre d'études rétrospectives, que ce soit avant le rituximab^{10,117} ou pendant^{56,118}. Ceci est expliqué par le stade localisé majoritaire au diagnostic et le pic d'incidence chez les personnes jeunes, rendant l'IPI peu discriminant. La plus importante cohorte rétrospective de l'IELSG⁶⁶ soulignât cependant une différence significative chez les patients IPI 0-1 avec une SG à 10 ans de 75% contre 55% chez les patients IPI ≥2. Il faut cependant prendre en compte que les patients IPI 0-1 représentaient 60% de la cohorte et 80% si on ajoutait les scores IPI 2. Enfin l'essai MinT évaluant l'intérêt du Rituximab dans les LBDGC avec un score IPIaa à 0 ou 1 comptait dans sa cohorte 87 patients atteints de LBPM. Un seul point pronostic de l'IPIaa suffisait à diminuer significativement la possibilité d'une RC et diminuait la SSE mais pas la SG en analyse multivariée.

Les caractéristiques cliniques incluant le sexe, l'âge, le score OMS, une masse bulky et la présence de symptômes B étaient significatifs en analyse univariée seulement. Cela était représenté dans notre étude par des patients plus âgés avec une présentation clinique plus grave au diagnostic. Dans nos analyses en sous-groupes, les patients en rechute et

particulièrement en rechute tardive étaient effectivement plus âgés, plus à risque de décès par progression de leur maladie ou par complication infectieuse et plus volontiers sujets à un traitement moins intensif voire palliatif. Ces facteurs pronostiques sont déjà identifiés dans de nombreux essais^{10,64,66,118}.

Bien que les sous-groupes étaient comparables hormis l'âge, le sexe masculin semblait prédominant chez les patients en rechute ou réfractaires. Le sexe masculin était de mauvais pronostic en analyse multivariée dans l'étude de Zinzani *et al.*⁶⁶, [et autre ref]. L'histologie de nos patients ne permettait pas de savoir s'il pouvait s'agir de lymphomes médiastinaux de la zone grise, considérés comme de plus mauvais pronostic et émergeant plus volontiers chez les hommes⁵⁴.

4.2. Concernant les caractéristiques des traitements

Que ce soit le rituximab, la radiothérapie, l'autogreffe ou le TEP, chacun avait un impact sur la SG en analyse univariée sans significativité en multivarié. Ceci peut s'expliquer devant la faiblesse de notre échantillon et la nature rétrospective de notre étude. Nous avons détaillé ci-après l'impact de ces traitements.

Apport du Rituximab sur la survie.

Notre cohorte est très disparate concernant les traitements reçus en première ligne. La période d'évaluation sur 17 ans permet en revanche de bien décrire les évolutions thérapeutiques. Avant l'ère du rituximab, le choix thérapeutique s'orientait plus volontiers vers l'autogreffe en première ligne selon les essais du GOELAMS, ou des chimiothérapies plus intensives que le CHOP. A l'ère du Rituximab, et à partir de 2009, les patients sont majoritairement traités par R-CHOP et trois par R-Da-EPOCH à partir de 2013 depuis Dunleavy *et al*⁷⁷.

Le tableau 11 compare ce travail avec d'autres études rétrospectives ayant analysé des patients traités ou non par rituximab.

Tableau 11. Comparaisons d'analyses de survie de plusieurs études dans le LBPM .

ETUDES	Patients	Ttt	RC1	RT	Echecs	SSP	SG	Suivi médian (mois)
NOTRE ETUDE	59	38 R-CHOP/ R-CHOP like	27 (46%)	40 (68%)	32 (54%)	45% à 5 ans	77% à 5 ans	60
2016		21 CHOP/ CHOP like				R+ 44% R- 48%	R+ 87% R- 62%	
AVIGDOR ET AL.¹¹⁹	95	43 R-CHOP/R-VACOP-B	78 (82%)	0	16 (17%)	78% à 3 ans	89% à 3 ans	132
2014		52 CHOP/VACOP-B				R+ 79% R- 58%	R+ 87% R- 57%	
MOSKOWITZ ET AL.¹²⁰	54	54 R-CHOP/ICE	43 (79%)	0	11 (20%)	78% à 3 ans	88% à 3 ans	36
2010								
RIEGER ET AL.⁷³ A PARTIR DE PFREUNDSCHUH ET AL.⁷¹	87	44 RCHOP	23 (52.3%)	32 (72.5%)	1 (2.5%)	78% à 3 ans	83% à 3 ans	34
		43 CHOP	14 (32.6%)	29 (67.4%)	9 (24.3%)	52% à 3 ans	78% à 3 ans	
2011								
SAVAGE ET AL.⁵⁶	153	67 CHOP	117 (77%)	50 (32%)	36 (23%)	69% à 5 ans	75% à 5 ans	108
		47 MACOP-B/VACOP-B					CHOP 71% M(V)ACOP-B 87%	
2005		19 R CHOP					R-CHOP 82%	
		8 autres						
SOMERAI ET AL.⁸¹	63	63 R-CHOP	44 (71%)	48 (77%)	13 (21%)	68% à 5 ans	79% à 5 ans	NC
2014								
TAI ET AL.¹²¹	41	27 R-CHOP	24 (58%)	24 (58%)	17 (41%)	78% à 3 ans	89% à 3 ans	31
2011		14 CHOP				R+ 88% R- 36%	R+ 87% R- 57%	

R+ : Survie avec rituximab ; R- : Survie sans rituximab ; RC1 : Première rémission complète ; RT : Radiothérapie ; SG : Survie Globale ; SSP : Survie Sans Progression ; Ttt : traitements. NB : toutes les études sont rétrospectives hormis celle de Rieger et Pfreundschuh.

La SG de notre cohorte est de 77% à 5 ans ce qui est comparable aux études présentées en tableau D2 incluant des patients traités ou non par rituximab. La SG à 5ans était par ailleurs significativement prolongée chez 82% des patients traités par rituximab, comme d'autres études rétrospectives à faibles effectifs. L'avantage du Rituximab a été évalué en prospectif par l'essai MinT où la majorité des patients recevait du R-CHOP⁷¹. Bien que le rituximab n'apportait pas de bénéfice en SG, son utilisation avait un clair impact sur le taux de RC en 1^{ère} ligne à 52% versus 32%, le faible nombre de patients réfractaires à 1 contre 10 et sur la SSE à 3 ans à 78% versus 52%. Les italiens, ayant l'habitude de traiter leurs patients avec des chimiothérapies de 3^e génération, n'ont pas montré une claire différence en SG depuis l'ajout de Rituximab bien que celui-ci ait apporté une amélioration de la SSP. Zinzani *et al.* comme a ainsi montré des SG à 5 ans de 85 à 90% chez les patients traités par VACOP-B ou MACOP-B avec ou sans Rituximab^{74,103}. En revanche, Avigdor *et al.*⁹⁶ n'a pas montré de différence entre CHOP et chimiothérapie de 3^e génération depuis l'ajout du Rituximab avec une SG de 82% versus 69% (p=0.3). Savage *et al.*⁵⁶ n'a pas montré de différences entre les patients par R-CHOP avec une SG à 5ans de 82% et ceux par MACOP-B/VACOP-B avec une SG à 5ans de 87%. En partie du postulat qu'avec ou sans Rituximab, la chimiothérapie de 3^e génération a la même efficacité, le Rituximab pourrait permettre de diminuer l'intensivité des chimiothérapies en 1^{ère} ligne pour une efficacité équivalente.

Amélioration des taux de RC avec la radiothérapie mais impact peu clair sur la survie.

40 patients (68%) ont reçu de la radiothérapie dans notre cohorte avec une utilisation très diverse propre à la nature rétrospective de notre étude. L'utilisation de la radiothérapie améliorait la SG des patients avec un taux à 5 ans de 89,5% versus 57% sans améliorer la SSP. A l'ère du rituximab l'apport de la radiothérapie reste difficile à établir. Savage *et al.*⁵⁶ n'ont pas montré de différences en SG à 5 ans (78% versus 69% ; p = 0.14) ou en SSP (73% versus 62%; P = 0.10) chez les 50 patients ayant reçu une radiothérapie de consolidation en cas de RP après chimiothérapie (CHOP ou R-CHOP) comparé aux 103 autres patients. Giri *et al.*⁸³ ont évalué 258 patients du registre épidémiologique américain SEER dont 48% traités par radiothérapie. En analyse multivariée, la radiothérapie n'a pas influencé la SG à l'ère du rituximab avec une SG à 5 ans de 82.5% avec radiothérapie versus 78.6% sans radiothérapie (p=0.4).

En se focalisant sur la réponse en 1^{ère} ligne, l'utilisation de la radiothérapie a permis une conversion de la RP en RC chez 5 patients (8.4%) soit une augmentation du taux de RC de 37% à 46%. L'essai MinT⁷³ a montré une conversion de réponse de 30% chez 18 des 61 patients ayant reçu une radiothérapie de consolidation. Quatre patients (7%) étaient réfractaires après la radiothérapie. En revanche, seuls le rituximab et l'absence de masse bulky étaient significatifs en analyse multivariée. Dans l'étude de Zinzani *et al.*⁷⁴, le taux de RC en 1^{ère} ligne est passé de 62 à 80% chez des patients traités par R-MACOP-B ou R-VACOP-B.

Il était intéressant de noter que parmi nos patients réfractaires, 6 patients ayant reçu plus de 2 lignes de traitement ont bénéficié d'une RCC leur permettant d'être intensifié par

autogreffe ; 1 seul a rechuté. La RCC pourrait apporter un bénéfice chez les patients réfractaires éligibles à l'autogreffe¹²².

Enfin l'idée actuelle serait de guider la radiothérapie selon les résultats du TEP-scanner après la 1^{ère} ligne. Aucun patient de notre étude n'a bénéficié de radiothérapie selon les résultats du TEP, la décision était prise sur la taille de la masse résiduelle au scanner. Plusieurs études se sont en revanche posées cette question. Filippi *et al.* ont évalué 37 patients traités chimiothérapie associée au Rituximab suivi d'une radiothérapie de consolidation. 50% des patients étaient TEP positifs en fin d'induction. Bien que la radiothérapie fut systématique donc non guidée par le TEP *stricto sensu*, elle a permis l'obtention d'une RC chez les 14 patients en Deauville 4 et chez 1 patient en Deauville 5. La SG à 3 ans étaient de 100% chez les patients Deauville 1-3 versus 77% pour les Deauville 4-5. Cela orientait l'intérêt d'une radiothérapie pour les patients non répondeurs après la 1^{ère} ligne. En 2015, Zinzani *et al.*¹⁰³ ont évalué 74 patients traités par R-MACOP-B avec une radiothérapie de consolidation guidée selon le TEP. 31.1% étaient TEP négatif et surveillés, 68.9% ont bénéficié d'une radiothérapie de consolidation. La SSP à 10 ans était similaire dans les deux groupes à 90,7% et 90% respectivement (p=0.85). La SG à 10 ans de la cohorte était de 82%.

L'apport de la radiothérapie dans notre étude reste difficile d'interprétation étant donné que 70% des patients en ont bénéficié dans le cadre de l'autogreffe. On ne peut donc exclure que l'impact sur la survie soit dû essentiellement à l'autogreffe plus qu'à la radiothérapie. Aucun essai randomisé prospectif n'a évalué la place de la radiothérapie en première ligne à l'ère du rituximab. L'étude future IELSG 37 aura pour but d'éclairer ce choix par une stratégie guidée par le TEP-scanner¹²³. La radiothérapie serait donc à réserver aux patients non répondeurs après l'immunochimiothérapie.

Autogreffe : Net intérêt à la rechute, absence de différence en 1^{ère} ligne.

34 patients ont été autogreffés dans notre étude, 15 en première ligne et 19 après rattrapage.

Nous n'avons montré aucune différence en survie des patients autogreffés en 1^{ère} ou en 2^{ème} ligne. Il n'existait aucune différence entre un traitement intensif par autogreffe contre une chimiothérapie associée au Rituximab en première ligne. Avant l'ère du Rituximab, Il n'existait aucune différence en survie des patients recevant une autogreffe ou une chimiothérapie de 3^e génération^{58,66}. Le groupe GOELAMS a publié l'essai GOELAMS 075 auquel certains de nos patients ont participé évaluant l'intérêt d'une autogreffe en 1^{ère} ligne face au R-CHOP. Il n'existait aucune différence concernant le taux de RC (71% versus 78%) ou la SSE à 5 ans de 75% dans les deux groupes¹¹⁴.

A la rechute, 17 patients (89%) parmi 19 autogreffés sont en RC et vivants au terme du suivi. L'autogreffe à la rechute permet d'améliorer clairement la survie de ces patients, sous réserve qu'ils soient éligibles et que le traitement de rattrapage soit efficace.

Le TEP scanner et son interprétation.

36 patients ont bénéficié d'une évaluation par TEP-scanner. Il n'existait pas de différence significative, bien qu'une tendance, entre les patients TEP positifs et TEP négatifs après la première ligne avec une SG à 5 ans de 79% versus 100% respectivement (p=0.065).

De façon surprenante en comparant nos taux de réponse en 1^{ère} ligne avec d'autres études (cf tableau D2.), nous avons constatés un nombre élevé de patients réfractaires ou en rechute avec une SSP à 5 ans de 45% ce qui est nettement inférieur aux autres études où la SSP avoisine les 70%. Cependant l'association des taux de RC après la 1^{ère} ligne et après rattrapage, 45 patients (76%) sont en RC persistante. Le traitement de rattrapage suivi d'une consolidation par autogreffe, lorsque cela fut possible, a donc été efficace chez 18 des 23 patients (78%) ayant reçu au moins une 2^{ème} ligne. Ceci est particulièrement vrai chez les patients traités par rituximab où 12 patients en RP après la 1^{ère} ligne étaient déjà en RC dès la 2^e ligne. Parmi ces patients, 11 (92%) étaient évalués par un TEP intermédiaire. L'obtention d'une RC pré-greffe a été plus difficile chez 6 patients où 3 ont bénéficié d'une 3^e ligne et 3 d'une 4^e ligne. Tous avaient reçu de la radiothérapie dont 5 RCC. Il pouvait donc s'agir de patients authentiquement primo-réfractaires.

Le TEP-scanner dans les LBPM peut poser un problème d'évaluation en fin de traitement et peut-être encore plus en intermédiaire. Sa VPN est proche des 100% et sa VPP est seulement de 30%^{92,124,125}.

Cette faible VPP peut poser des difficultés d'interprétation de la réponse. Un tel uptake peut s'expliquer par la persistance d'une fibrose associée à des remaniements inflammatoires au sein de la masse médiastinale, ou d'un effet rémanent de la chimiothérapie. Ceci pose deux problèmes :

1. Faut-il réaliser un TEP-scanner précoce au risque d'avoir un grand nombre de patients faux positifs ? Cela pourrait conduire à sur-traiter nos patients en les considérant comme primo-réfractaires.
2. *A contrario*, une évaluation tardive par TEP pourrait faire perdre le bénéfice d'une éventuelle radiothérapie de consolidation en cas de persistance d'une masse résiduelle métabolique, ou pire de laisser le temps à la maladie de rechuter.

Peu d'études ont évalué l'impact du TEP intermédiaire (TEPi) comme dans les LH et dans les LBDGC^{97,99,126}. Une étude rétrospective du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Group¹²⁷ a évalué 54 patients atteints de LBPM traités selon un schéma séquentiel R-CHOP/ICE sans radiothérapie médiastinale. L'OS et la PFS à 3 ans étaient respectivement de 88 et 78%. Le TEPi était anormal dans 47% des cas mais n'était pas prédictif de la survie.

Une étude australienne a retenu 35% de TEPi positifs chez 28 patients avec une valeur prédictive positive de seulement 12.5%, il n'était pas prédictif de la survie⁹⁵. Seule une étude

italienne a trouvé un avantage en survie chez 30 patients dont le TEPi était négatif¹¹⁹. Il est difficile de conclure devant la faiblesse de l'effectif et le caractère rétrospectif de ces études.

Une étude récente de Filippi *et al.*¹²⁸ évaluant l'impact pronostic de 51 patients atteints d'un LBPM. Prenant en compte le faible VPP, le TEP était réalisé après un délai médian de 28 jours après la chimiothérapie. Les patients avec un score de Deauville à 5 ans, ainsi que ceux dont la SUVmax était ≥ 5 avait une SSP significativement inférieure ($p < 0.001$). De la même façon, Vassilakopoulos *et al.*¹²⁹ ont évalué 106 patients traités par R-CHOP ou équivalent bénéficiant d'un TEP en fin de traitement. La SG à 3 ans était de 99% chez les patients Deauville 1-3 versus 81% chez les patients Deauville 4-5 ($p = 0.01$). Il était intéressant de noter que les patients avec une SUVmax ≥ 5 avait une SSP à 54% versus 95% ($p = 0.005$) et une SG à 74% versus 100% ($p = 0.003$).

Le TEP a donc un intérêt majeur dans l'évaluation des LBPM, mais impliquerait de prendre en compte sa faible VPP. Le seuil de SUVmax à 5 pourrait permettre de distinguer les vrais des faux positifs mais exigerait pour cela une évaluation prospective.

Afin d'éclairer l'ensemble de ce travail, il nous semble intéressant de présenter en synthèse les recommandations de l'European Society of Medical Oncology¹³⁰ (ESMO) et du National Comprehensive Cancer Network¹³¹ (NCCN) :

1. Traitement de première ligne par R-CHOP ou R-VACOP-B ou R-MACOP-B.
2. Le choix du R-DA-EPOCH pourrait être proposé si le patient ne souhaite pas de radiothérapie.
3. La radiothérapie, à défaut d'études prospectives, reste à proposer en consolidation. La dose d'irradiation doit être de 30 à 36 Gy avec des fractionnements de 2Gy en 15 séances.
4. L'autogreffe n'est pas indiquée en première ligne.
5. Etant donné la faible valeur prédictive positive du TEP-scanner, celui-ci doit être proposé entre 5 et 6 semaines après la fin de la chimiothérapie. Le TEPi n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation prospective.
6. En cas de rechute, la stratégie reste similaire aux LBDGC et doit inclure une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe.
7. La radiothérapie à la rechute doit être proposée si non utilisée en première ligne.

Pour conclure ce travail, au-delà du caractère rétrospectif et du faible échantillon qui nous impose la prudence, l'autogreffe décidée après une évaluation TEP précoce améliore la SG de notre cohorte. L'évaluation par TEP intermédiaire a pu surestimer les patients considérés primo-réfractaires en incluant des répondeurs lents. Les stratégies futures devront donc prendre en compte cette particularité.

Bibliographie

1. Harris, N. L. *et al.* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* **84**, 1361–92 (1994).
2. Harris, N. L. *et al.* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* **84**, 1361–1392 (1994).
3. Addis, B. J. & Isaacson, P. G. Large cell lymphoma of the mediastinum: a B-cell tumour of probable thymic origin. *Histopathology* **10**, 379–390 (1986).
4. Vardiman, J. W., Harris, N. L. & Brunning, R. D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* **100**, 2292–2302 (2002).
5. Campo, E. *et al.* The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* **117**, 5019–32 (2011).
6. Swerdlow, S. H. *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. *Blood* (2016). doi:10.1182/blood-2016-01-643569
7. Levitt, L. J., Aisenberg, A. C., Harris, N. L., Linggood, R. M. & Poppema, S. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mediastinum. *Cancer* **50**, 2486–92 (1982).
8. Jacobson, J. O. *et al.* Mediastinal large cell lymphoma. An uncommon subset of adult lymphoma curable with combined modality therapy. *Cancer* **62**, 1893–8 (1988).
9. Rodriguez, J. *et al.* Primary mediastinal large cell lymphoma is characterized by an inverted pattern of large tumoral mass and low beta 2 microglobulin levels in serum and frequently elevated levels of serum lactate dehydrogenase. *Ann. Oncol.* **5**, 847–9 (1994).
10. Cazals-Hatem, D. *et al.* Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA ('Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte') study. *Am. J. Surg. Pathol.* **20**, 877–888 (1996).
11. Bishop, P. C. *et al.* CNS involvement in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **17**, 2479–2485 (1999).
12. Tateishi, U. *et al.* Primary mediastinal lymphoma: characteristic features of the various histological subtypes on CT. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **28**, 782–9
13. Ong, C. C. & Teo, L. L. S. Imaging of anterior mediastinal tumours. *Cancer Imaging* **12**, 506–15 (2012).
14. Scarpa, A. *et al.* Mediastinal large-cell lymphoma with sclerosis. Genotypic analysis establishes its B nature. *Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.* **412**, 17–21 (1987).
15. Lazzarino, M. *et al.* Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. *J. Clin. Oncol.* **11**, 2306–13 (1993).
16. Yonetani, N. *et al.* Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a comparative study with nodular sclerosis-type Hodgkin's disease. *Int. J. Hematol.* **74**, 178–85 (2001).
17. Pileri, S. A. *et al.* Pathobiology of primary mediastinal B-cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma* **44 Suppl 3**, S21-6 (2003).
18. Isaacson, P. G., Norton, A. J. & Addis, B. J. The human thymus contains a novel population of B lymphocytes. *Lancet (London, England)* **2**, 1488–91 (1987).

19. Hofmann, W. J., Momburg, F. & Möller, P. Thymic medullary cells expressing B lymphocyte antigens. *Hum. Pathol.* **19**, 1280–7 (1988).
20. Higgins, J. P. & Warnke, R. A. CD30 expression is common in mediastinal large B-cell lymphoma. *Am. J. Clin. Pathol.* **112**, 241–7 (1999).
21. Pileri, S. A. *et al.* Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: High Frequency of BCL-6 Mutations and Consistent Expression of the Transcription Factors OCT-2, BOB.1, and PU.1 in the Absence of Immunoglobulins. *Am. J. Pathol.* **162**, 243–253 (2003).
22. Csernus, B. *et al.* Mutational analysis of IgVH and BCL-6 genes suggests thymic B-cells origin of mediastinal (thymic) B-cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma* **45**, 2105–10 (2004).
23. Scarpa, A. *et al.* Evidence of c-myc gene abnormalities in mediastinal large B-cell lymphoma of young adult age. *Blood* **78**, 780–8 (1991).
24. Roberts, R. A. *et al.* Loss of major histocompatibility class II gene and protein expression in primary mediastinal large B-cell lymphoma is highly coordinated and related to poor patient survival. *Blood* **108**, 311–318 (2006).
25. Copie-Bergman, C. *et al.* MAL expression in lymphoid cells: further evidence for MAL as a distinct molecular marker of primary mediastinal large B-cell lymphomas. *Mod. Pathol.* **15**, 1172–80 (2002).
26. Rosenwald, A. *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.* **198**, 851–62 (2003).
27. Steidl, C. & Gascoyne, R. D. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* **118**, 2659–2669 (2011).
28. Scarpa, A. *et al.* Molecular features of primary mediastinal B-cell lymphoma: involvement of p16INK4A, p53 and c-myc. *Br. J. Haematol.* **107**, 106–13 (1999).
29. Weniger, M. A. *et al.* Gains of REL in primary mediastinal B-cell lymphoma coincide with nuclear accumulation of REL protein. *Genes. Chromosomes Cancer* **46**, 406–15 (2007).
30. Wessendorf, S. *et al.* Further delineation of chromosomal consensus regions in primary mediastinal B-cell lymphomas: an analysis of 37 tumor samples using high-resolution genomic profiling (array-CGH). *Leukemia* **21**, 2463–9 (2007).
31. Wertz, I. E. *et al.* De-ubiquitination and ubiquitin ligase domains of A20 downregulate NF-kappaB signalling. *Nature* **430**, 694–9 (2004).
32. Kimm, L. R. *et al.* Frequent occurrence of deletions in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Genes. Chromosomes Cancer* **46**, 1090–7 (2007).
33. Green, M. R. *et al.* Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* **116**, 3268–3277 (2010).
34. Twa, D. D. W. & Steidl, C. Structural genomic alterations in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma* **56**, 2239–2250 (2015).
35. Rui, L. *et al.* Cooperative Epigenetic Modulation by Cancer Amplicon Genes. *Cancer Cell* **18**, 590–605 (2010).
36. Melzner, I. *et al.* Biallelic mutation of SOCS-1 impairs JAK2 degradation and sustains phospho-

- JAK2 action in the MedB-1 mediastinal lymphoma line. *Blood* **105**, 2535–42 (2005).
37. Ritz, O. *et al.* Recurrent mutations of the STAT6 DNA binding domain in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood* **114**, 1236–42 (2009).
 38. Gunawardana, J. *et al.* Recurrent somatic mutations of PTPN1 in primary mediastinal B cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Nat. Genet.* **46**, 329–335 (2014).
 39. Scott, D. W. & Gascoyne, R. D. The tumour microenvironment in B cell lymphomas. *Nat. Rev. Cancer* **14**, 517–534 (2014).
 40. Dunleavy, K. *et al.* Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* **113**, 6069–76 (2009).
 41. Pilot Study of Ruxolitinib in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma and Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01965119?term=primary+mediastinal+B+cell+lymphoma&rank=14>.
 42. Lesokhin, A. M. *et al.* Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. *J. Clin. Oncol.* **34**, 2698–704 (2016).
 43. Study of Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) That Have Either Failed or Are Not Eligible for Autologous Stem Cell Transplant (CheckMate 139) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02038933>.
 44. A Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Blood Cancers (MK-3475-013)(KEYNOTE-013) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01953692?term=primary+mediastinal+B+cell+lymphoma&rank=6>.
 45. Jacobsen, E. D. *et al.* Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood* **125**, 1394–402 (2015).
 46. Jardin, F. *et al.* Recurrent mutations of the exportin 1 gene (XPO1) and their impact on selective inhibitor of nuclear export compounds sensitivity in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Am. J. Hematol.* (2016). doi:10.1002/ajh.24451
 47. Rehm, A. *et al.* Identification of a chemokine receptor profile characteristic for mediastinal large B-cell lymphoma. *Int. J. cancer* **125**, 2367–74 (2009).
 48. Whitten, C. R., Khan, S., Munneke, G. J. & Grubnic, S. A diagnostic approach to mediastinal abnormalities. *Radiographics* **27**, 657–71
 49. Jaffe, E. S., Zarate-Osorno, A. & Medeiros, L. J. The interrelationship of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas--lessons learned from composite and sequential malignancies. *Semin. Diagn. Pathol.* **9**, 297–303 (1992).
 50. Rosenwald, A. *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.* **198**, 851–862 (2003).
 51. Savage, K. J. *et al.* The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood* **102**, 3871–9 (2003).

52. Grant, C. *et al.* Primary mediastinal large B-cell lymphoma, classic Hodgkin lymphoma presenting in the mediastinum, and mediastinal gray zone lymphoma: what is the oncologist to do? *Curr. Hematol. Malign. Rep.* **6**, 157–163 (2011).
53. Dunleavy, K. & Wilson, W. H. Primary mediastinal B-cell lymphoma and mediastinal gray zone lymphoma: do they require a unique therapeutic approach? *Blood* **125**, 33–39 (2015).
54. Wilson, W. H. *et al.* A prospective study of mediastinal gray-zone lymphoma. *Blood* **124**, 1563–1569 (2014).
55. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N. Engl. J. Med.* **329**, 987–94 (1993).
56. Savage, K. J. *et al.* Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. / ESMO* **17**, 123–130 (2006).
57. Zinzani, P. L. *et al.* Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 89 patients treated with MACOP-B chemotherapy and radiation therapy. *Haematologica* **86**, 187–191 (2001).
58. Hamlin, P. A. *et al.* Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at Memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. *Br. J. Haematol.* **130**, 691–9 (2005).
59. Bledsoe, J. R. *et al.* The immunophenotypic spectrum of primary mediastinal large B-cell lymphoma reveals prognostic biomarkers associated with outcome. *Am. J. Hematol.* (2016). doi:10.1002/ajh.24485
60. Sehn, L. H. *et al.* The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* **109**, 1857–1861 (2007).
61. Lichtenstein, A. K. *et al.* Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am. J. Med.* **68**, 509–14 (1980).
62. Haioun, C. *et al.* Mediastinal diffuse large-cell lymphoma with sclerosis: a condition with a poor prognosis. *Am. J. Clin. Oncol.* **12**, 425–9 (1989).
63. Abou-Elella, A. A. *et al.* Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 43 patients from the Nebraska Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* **17**, 784–90 (1999).
64. Todeschini, G. *et al.* Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. *Br. J. Cancer* **90**, 372–376 (2004).
65. Martelli, M. P. *et al.* MACOP-B and involved field radiation therapy is an effective therapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. / ESMO* **9**, 1027–1029 (1998).
66. Zinzani, P. L. *et al.* Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica* **87**, 1258–1264 (2002).
67. Coiffier, B. *et al.* LNH-84 regimen: a multicenter study of intensive chemotherapy in 737 patients with aggressive malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* **7**, 1018–26 (1989).

68. Lepage, E. *et al.* Prognostic significance of received relative dose intensity in non-Hodgkin's lymphoma patients: application to LNH-87 protocol. The GELA. (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte). *Ann. Oncol.* **4**, 651–6 (1993).
69. Sehn, L. H. *et al.* Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **23**, 5027–5033 (2005).
70. Coiffier, B. *et al.* Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* **116**, 2040–2045 (2010).
71. Pfreundschuh, M. *et al.* CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet. Oncol.* **12**, 1013–22 (2011).
72. Savage, K. J. *et al.* Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann. Oncol.* **17**, 123–30 (2006).
73. Rieger, M. *et al.* Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. / ESMO* **22**, 664–670 (2011).
74. Zinzani, P. L. *et al.* Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Clin. Lymphoma Myeloma* **9**, 381–385 (2009).
75. Zinzani, P. L. *et al.* The role of rituximab and positron emission tomography in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma: experience on 74 patients. *Hematol. Oncol.* **33**, 145–50 (2015).
76. Massoud, M., Koscielny, S., Lapusan, S., Bosq, J. & Ribrag, V. Primary mediastinal large B-cell lymphomas treated with dose-intensified CHOP alone or CHOP combined with radiotherapy. *Leuk. Lymphoma* **49**, 1510–1515 (2008).
77. Dunleavy, K. *et al.* Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **368**, 1408–1416 (2013).
78. Mazarotto, R. *et al.* Primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of intensive chemotherapy regimens (MACOP-B/VACOP-B) plus involved field radiotherapy on 53 patients. A single institution experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **68**, 823–829 (2007).
79. Zinzani, P. L. *et al.* Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by (67)Gallium scan in 50 patients. *Blood* **94**, 3289–3293 (1999).
80. Vassilakopoulos, T. P. *et al.* Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone with or Without Radiotherapy in Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: The Emerging Standard of Care. *Oncologist* **17**, 239–249 (2012).
81. Soumerai, J. D. *et al.* Treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone is associated with a high rate of primary refractory disease. *Leuk. Lymphoma* **55**, 538–543 (2014).
82. Reyes, F. *et al.* ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **352**, 1197–1205 (2005).

83. Giri, S. *et al.* Role of radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma in rituximab era: A US population-based analysis. *Am. J. Hematol.* **90**, 1052–1054 (2015).
84. Seam, P., Juweid, M. E. & Cheson, B. D. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* **110**, 3507–16 (2007).
85. Knopp, M. V., Bischoff, H., Lorenz, W. J. & Van Kaick, G. PET imaging of lung tumours and mediastinal lymphoma. *Nucl. Med. Biol.* **21**, 749–757 (1994).
86. Jerusalem, G. *et al.* Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* **94**, 429–33 (1999).
87. Zinzani, P. L. *et al.* Predictive role of positron emission tomography (PET) in the outcome of lymphoma patients. *Br. J. Cancer* **91**, 850–4 (2004).
88. Spaepen, K. *et al.* Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J. Clin. Oncol.* **19**, 414–9 (2001).
89. Barrington, S. F. *et al.* Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J. Clin. Oncol.* **32**, 3048–58 (2014).
90. Meignan, M. *et al.* Report on the 4th International Workshop on Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 3-5 October 2012. *Leuk. Lymphoma* **55**, 31–37 (2014).
91. Meignan, M., Gallamini, A., Meignan, M., Gallamini, A. & Haioun, C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk. Lymphoma* **50**, 1257–60 (2009).
92. Martelli, M. *et al.* [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Predicts Survival After Chemoimmunotherapy for Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J. Clin. Oncol.* **32**, 1769–1775 (2014).
93. Ceriani, L. *et al.* Utility of baseline 18FDG-PET/CT functional parameters in defining prognosis of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. *Blood* **126**, 950–956 (2015).
94. Nagle, S. J. *et al.* The role of FDG-PET imaging as a prognostic marker of outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Cancer Med.* **4**, 7–15 (2015).
95. Cheah, C. Y. *et al.* The utility and limitations of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography in patients with primary mediastinal B-cell lymphoma: single institution experience and literature review. *Leuk. Lymphoma* **56**, 49–56 (2015).
96. Avigdor, A. *et al.* The impact of R-VACOP-B and interim FDG-PET/CT on outcome in primary mediastinal large B cell lymphoma. *Ann. Hematol.* **93**, 1297–304 (2014).
97. Johnson, P. *et al.* Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **374**, 2419–29 (2016).
98. Horning, S. J. *et al.* Interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell

- lymphoma: an independent expert nuclear medicine evaluation of the Eastern Cooperative Oncology Group E3404 study. *Blood* **115**, 775–777; quiz 918 (2010).
99. de Oliveira Costa, R. *et al.* Interim fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-computed tomography and cell of origin by immunohistochemistry predicts progression-free and overall survival in diffuse large B-cell lymphoma patients in the rituximab era. *Nucl. Med. Commun.* (2016). doi:10.1097/MNM.0000000000000553
 100. Prahlanan, M. *et al.* Interim PET Scan Does Not Predict Outcome in Primary Mediastinal B Cell Lymphoma Treated with R DA EPOCH. *Blood* **120**, 4846–4846 (2012).
 101. Zinzani, P. L. *et al.* Histological verification of positive positron emission tomography findings in the follow-up of patients with mediastinal lymphoma. *Haematologica* **92**, 771–777 (2007).
 102. Kerry J. Savage *et al.* Paper: The Outcome of Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMBCL) in the R-CHOP Treatment Era. *ASH Annual Meeting Abstracts 120, 2012 (abstr 303)* (2012). Available at: <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper50517.html>.
 103. Zinzani, P. L. *et al.* The role of rituximab and positron emission tomography in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma: experience on 74 patients. *Hematol. Oncol.* **33**, 145–150 (2015).
 104. Rodríguez, J. *et al.* Primary mediastinal large cell lymphoma (PMBL): frontline treatment with autologous stem cell transplantation (ASCT). The GEL-TAMO experience. *Hematol. Oncol.* **26**, 171–178 (2008).
 105. Portlock, C. S. *et al.* The NHL-15 protocol for aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a sequential dose-dense, dose-intense regimen of doxorubicin, vincristine and high-dose cyclophosphamide. *Ann. Oncol.* **15**, 1495–503 (2004).
 106. De Sanctis, V. *et al.* MACOP-B and involved-field radiotherapy is an effective and safe therapy for primary mediastinal large B cell lymphoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **72**, 1154–1160 (2008).
 107. Bishop, P. C. *et al.* CNS involvement in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* **17**, 2479–85 (1999).
 108. Stefoni, V. *et al.* CNS recurrence of primary mediastinal large b-cell lymphoma after complete remission. *J. Neurooncol.* **95**, 135–139 (2009).
 109. Hamlin, P. A. *et al.* Relapsed and Refractory Primary Mediastinal Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Outcome with ICE-Based Treatment. *Blood* **108**, 3057–3057 (2006).
 110. Aoki, T. *et al.* High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J.* **5**, e372 (2015).
 111. Stansfeld, A. G. *et al.* UPDATED KIEL CLASSIFICATION FOR LYMPHOMAS. *Lancet* **331**, 292–293 (1988).
 112. Cheson, B. D. *et al.* Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **25**, 579–586 (2007).
 113. Dilhuydy, M.-S. *et al.* Front-line High-Dose Chemotherapy with Rituximab Showed Excellent Long-Term Survival in Adults with Aggressive Large B-Cell Lymphoma: Final Results of a Phase II GOELAMS Study. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **16**, 672–677 (2010).

114. S. Le Gouill *et al.* First-line rituximab (R) high-dose therapy (R-HDT) versus R-CHOP14 for young adults with diffuse large B-cell lymphoma: Preliminary results of the GOELAMS 075 prospective multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* **29**, (2011).
115. Pierre-Louis Soubeyran *et al.* Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma in the vulnerable/frail elderly. A multicentric randomized phase II trial from the GOELAMS/LYSA group. *J Clin Oncol* **33**, 2015 (suppl; abstr e20523)
116. Bledsoe, J. R. *et al.* The immunophenotypic spectrum of primary mediastinal large B-cell lymphoma reveals prognostic biomarkers associated with outcome. *Am. J. Hematol.* (2016). doi:10.1002/ajh.24485
117. Hamlin, P. A. *et al.* Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at Memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. *Br. J. Haematol.* **130**, 691–699 (2005).
118. Project, T. N.-H. L. C. *et al.* A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* **89**, 3909–18 (1997).
119. Avigdor, A. *et al.* The impact of R-VACOP-B and interim FDG-PET/CT on outcome in primary mediastinal large B cell lymphoma. *Ann. Hematol.* **93**, 1297–1304 (2014).
120. Moskowitz, C. H. *et al.* Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in Advanced-stage diffuse large B-Cell lymphoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 1896–1903 (2010).
121. Tai, W. M. *et al.* Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factors in 41 consecutive Asian patients. *Leuk. Lymphoma* **52**, 604–612 (2011).
122. Villate, A., Lissandre, S., Benboubker, L., Delain, M. & Colombat, P. Concomitant Radiochemotherapy In The Treatment Of Refractory Or Locally Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Single Center Retrospective Study. *Blood* **122**, (2013).
123. Cavalli, F., Ceriani, L. & Zucca, E. Functional Imaging Using 18-Fluorodeoxyglucose PET in the Management of Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: The Contributions of the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* **35**, e368-75 (2016).
124. Cheah, C. Y. *et al.* The utility and limitations of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography in patients with primary mediastinal B-cell lymphoma: single institution experience and literature review. *Leuk. Lymphoma* **56**, 49–56 (2015).
125. Nagle, S. J. *et al.* The role of FDG-PET imaging as a prognostic marker of outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Cancer Med.* **4**, 7–15 (2015).
126. Terasawa, T. *et al.* Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J. Clin. Oncol.* **27**, 1906–14 (2009).
127. Craig H. Moskowitz, Paul A Hamlin Jr., Jocelyn Maragulia, Jessica Meikle & Andrew D Zelenetz. Paper: Sequential Dose-Dense RCHOP Followed by ICE Consolidation (MSKCC protocol 01-142) without Radiotherapy for Patients with Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma. *ASH Annual Meeting Abstracts* **116**, 2010 (abstr 420) (2011). Available at: <https://ash.confex.com/ash/2010/webprogram/Paper30582.html>.

128. Filippi, A. R. *et al.* Prognostic Role of Pre-Radiation Therapy (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Primary Mediastinal B-Cell Lymphomas Treated with R-CHOP or R-CHOP-Like Chemotherapy Plus Radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (2016). doi:10.1016/j.ijrobp.2016.02.057
129. Vassilakopoulos, T. P. *et al.* Response to 'PET after response to R-CHOP in primary mediastinal large B-cell lymphoma'. *Leukemia* (2016). doi:10.1038/leu.2016.109
130. Vitolo, U. *et al.* Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* (2016). doi:10.1093/annonc/mdw175
131. Zelenetz, A. D. *et al.* Diffuse Large B-Cell Lymphoma Version 1.2016. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* **14**, 196–231 (2016).

Appendices

Appendice 1. Comparaison des profils immuno-histochimiques des lymphomes B primitifs du médiastin (LBPM), lymphomes de Hodgkin (LH) et lymphomes B diffuse à grandes cellules (LBDGC)

MARQUEURS	LBPM	LH	LBDGC
CD45	+	-/+	+/-
CD20	+	-/+	+
CD79A	+	-/+	+
PAX5/BSAP	+	+	+
BOB.1	+	-	+
OCT-2	+	-	+
PU.1	+	-	+
BCL-2	+	-/+	-/+
CD30	+/-	+	-/+
HLA-DR	+	+	
PROTEINE MAL	+/-	-/+	
BCL-6	+/-	-	-/+
MUM1/IRF4	+/-	+	+/-
CD10	-/+	-	-/+
CD21	-	-	-
CD15	-	+	-
CD68	-	-	-
PDL1/PDL2	+/-	+/-	-
MARQUEURS T	-	-/+	-

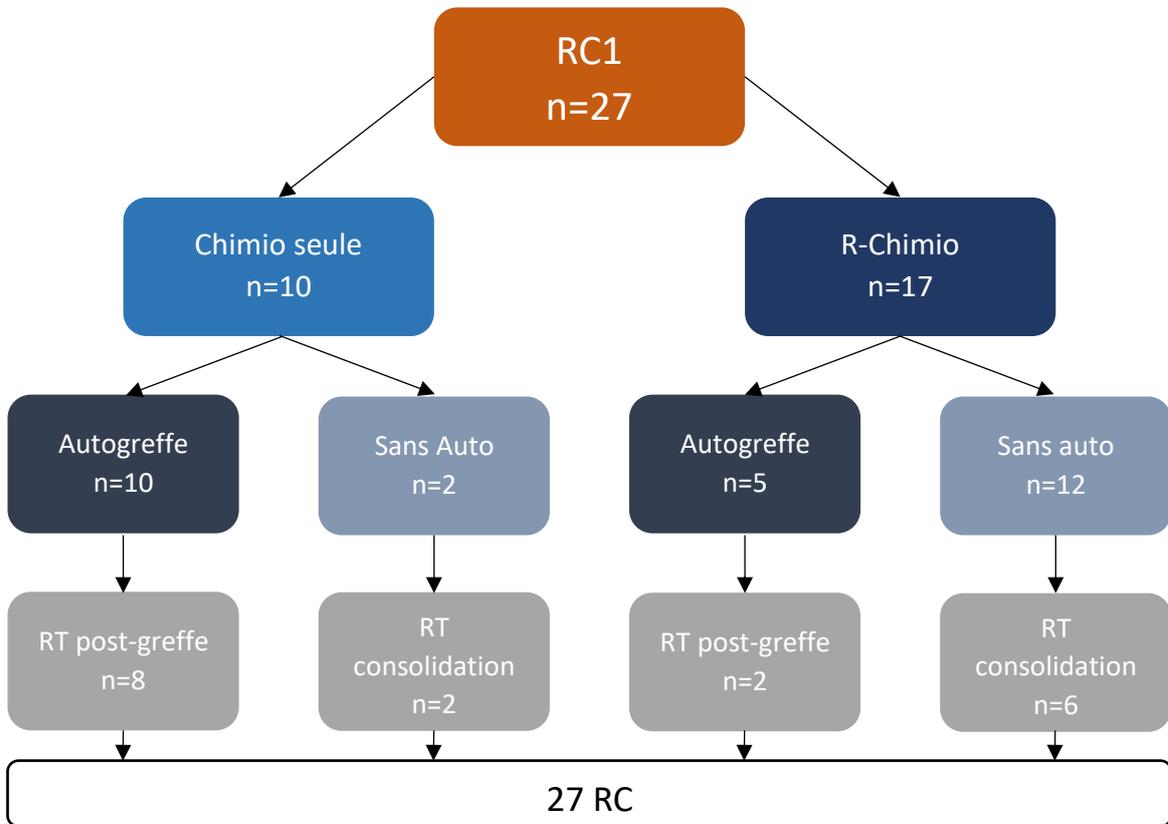
Appendice 2. Scores pronostiques IPI et IPI ajusté à l'âge

IPI score	IPIaa score
OMS \geq 2	OMS \geq 2
Stade III/IV	Stade III/IV
LDH supérieure à la normale	LDH supérieure à la normale
Age > 60 ans	
Plus d'un site extranodal atteint	

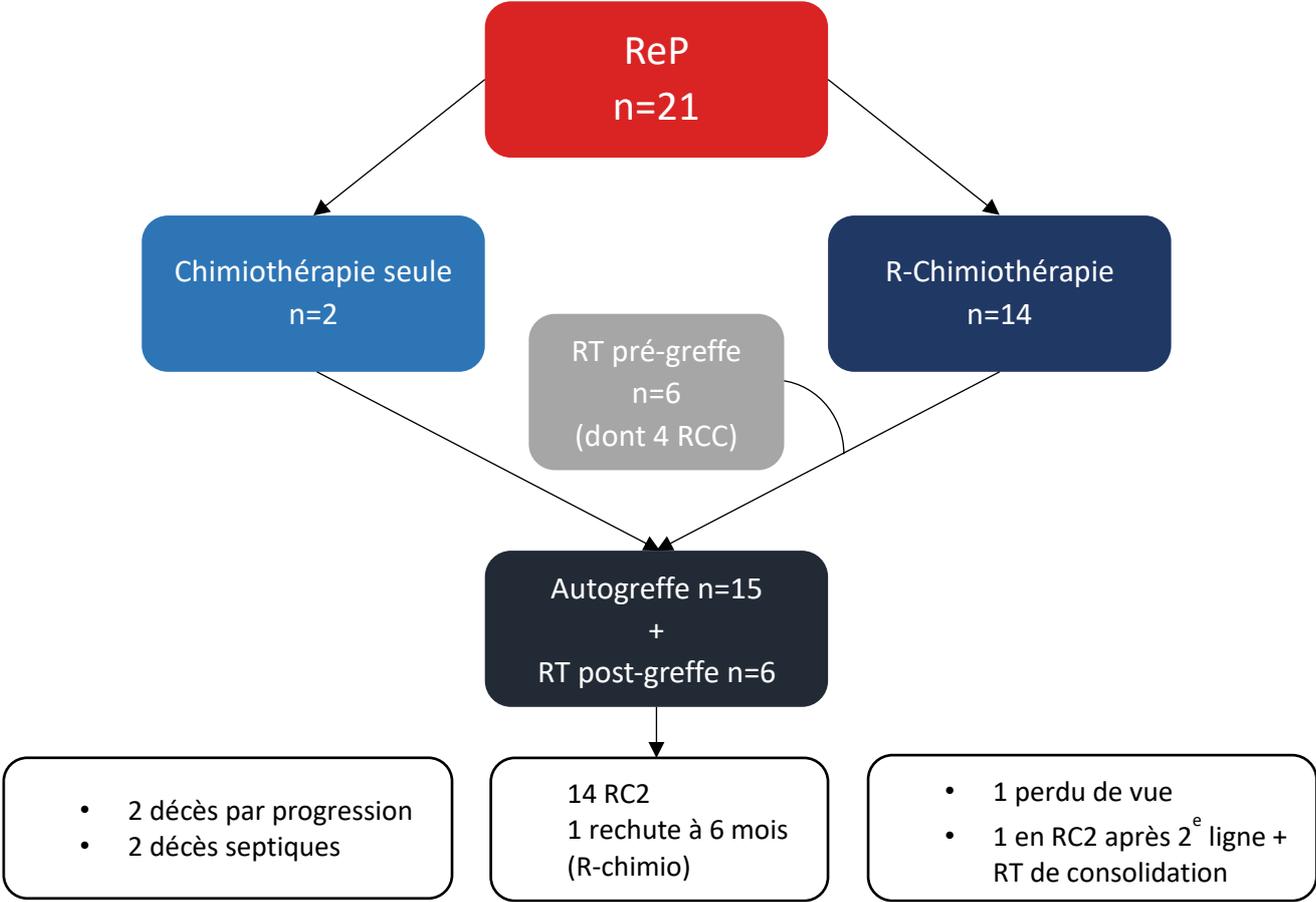
Appendice 3. Echelle de Deauville à 5 points

Pas d'hypermétabolisme	Deauville 1
Hypermétabolisme inférieur au médiastin	Deauville 2
Hypermétabolisme supérieur au médiastin mais inférieur au foie	Deauville 3 (cut-off pour la réponse métabolique)
Hypermétabolisme légèrement supérieur au foie	Deauville 4
Hypermétabolisme marqué et nouvelle atteinte	Deauville 5

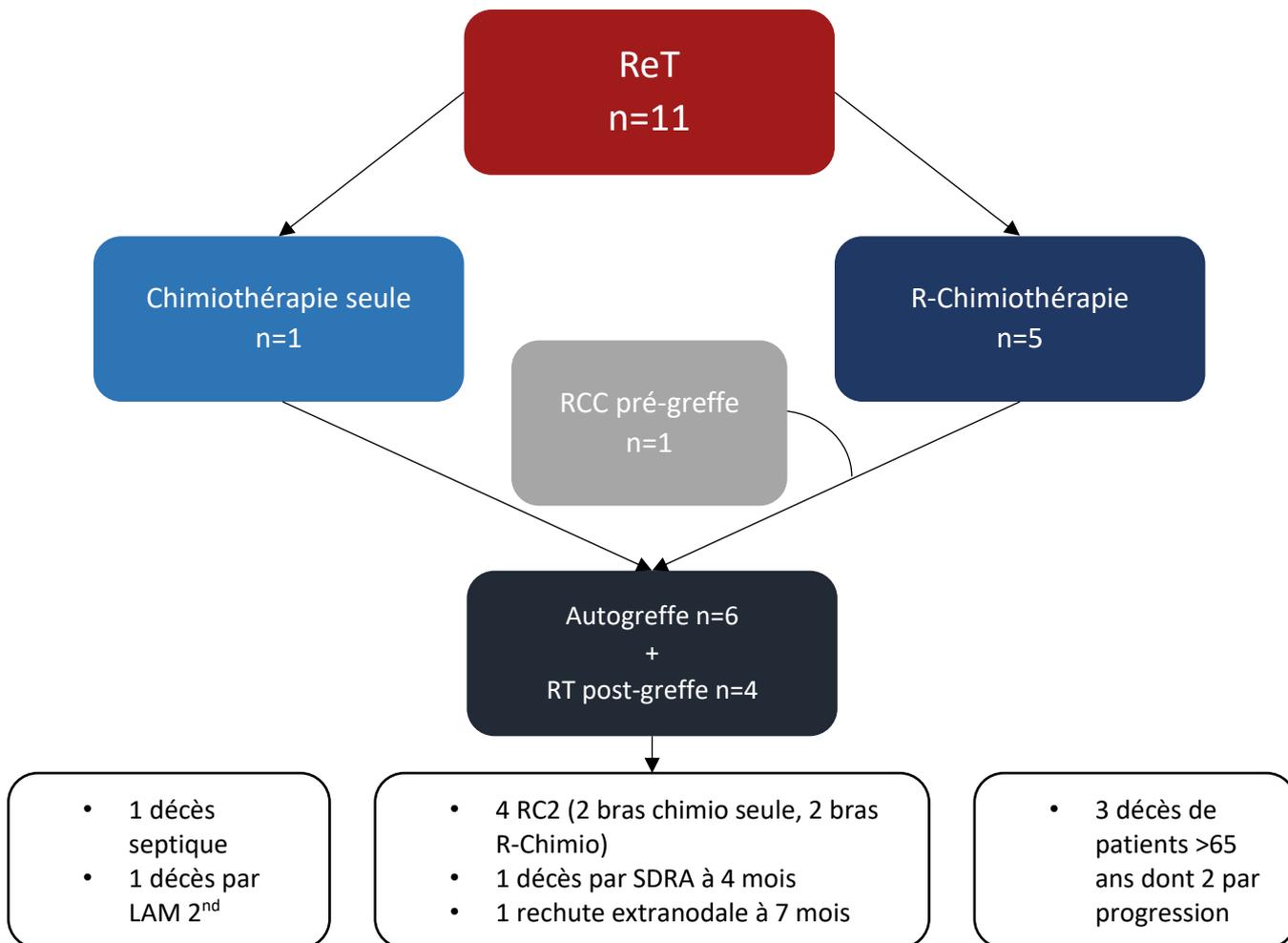
Appendice 4. Flow Chart des patients en RC1



Appendice 5. Flow Chart des patients réfractaires



Appendice 6. Flow Chart des patients en rechutes tardives (>6mois)



Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

VILLATE Alban Paul Jean-Marie

87 pages – 14 tableaux – 24 figures – 2 illustrations

Résumé :

Introduction : Le lymphome B primitif du médiastin (LBPM) représente 2 à 4% des lymphomes non hodgkiniens. A l'ère du rituximab (R), la place de la radiothérapie et celle de l'intensification suivie d'autogreffe de cellules souches périphériques n'est pas consensuelle. L'identification des patients à risque de rechute par la Tomographie d'Emission Positons couplé au scanner (TEP) reste prometteuse. Matériel & Méthodes : Entre 1996 à 2013, 59 patients atteints d'un LBPM traités dans le service d'hématologie au CHU de Tours sont analysés rétrospectivement. Après la R-chimiothérapie d'induction et en cas de réponse thérapeutique, la consolidation comprend soit l'autogreffe, soit la poursuite de chimiothérapie, soit la radiothérapie de clôture en cas de masse résiduelle. Les évaluations par le scanner, selon les critères de Cheson, sont réalisées de façon systématique et dès 2005 le TEP-scanner est utilisé. Le critère principal de jugement est la survie globale (SG) et sans progression (SSP) à cinq ans. Résultats : L'âge moyen est de 40 ans [15-86], le sexe ratio F/M à 61%. Le stade est localisé chez 43 patients (73%), 50 (85%) ont une masse médiastinale > 7 cm, 16 (22%) une atteinte extranodale, et 50 (85%) un faible score IPI. La R-chimiothérapie est administrée chez 38 patients (64%), 36 (61%) sont évalués par TEP. Après l'induction, 19 patients (37%) sont en réponse complète, 15 patients ont eu l'autogreffe et 19 la radiothérapie en consolidation. 21 patients sont primo-réfractaires (35%), 11 patients (18%) ont rechuté au-delà de 6 mois. Parmi ces patients, 18 sont évalués par TEP dont 15 (83%) précocément. Après rattrapage, parmi les 22 patients éligibles, 19 (86%) sont autogreffés dont 9 (47%) ont reçu la radiothérapie post-greffe. A 5 ans, la SG est de 76.5% et la SSP de 44.5%. La SG des patients en rechute autogreffés est de 85%. En analyse univariée, le Rituximab, l'autogreffe, la radiothérapie et la TEP améliorent la SG, aucun facteur n'est significatif en multivariée. Discussion : L'autogreffe décidée après une évaluation TEP précoce améliore la SG de notre cohorte. L'évaluation par TEP intermédiaire pourrait surestimer les primo-réfractaires en incluant des répondeurs lents. Une meilleure stratégie d'évaluation de la réponse par TEP devra nécessiter une étude prospective.

Mots clés : Lymphome B primitif du médiastin, Rituximab, Radiothérapie, Autogreffe, Primo-Réfractaires, TEP.

Jury :

Président du jury :	Professeur Philippe COLOMBAT
Directrice de Thèse :	Dr Marjan ERTAULT DE LA BRETONNIERE
Membres du jury :	Pr Emmanuel GYAN
	Pr Maria Joao SANTIAGO RIBEIRO
	Dr Flavie ARBION