

Année 2021

N°: M S2202021

Mémoire de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité

en : « **Hématologie Clinique** »

Intitulé

LE LYMPHOME DE HODGKIN CLASSIQUE : EXPERIENCE DE 10 ANS DU SERVICE D'HEMATOLOGIE CLINIQUE DE L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V DE RABAT

Présenté par :
Docteur Mounir ABABOU

Sous la direction du
Professeur Hicham EL MAAROUFI

REMERCIEMENTS

Mémoire effectué sous la direction de mon Maître

le Professeur Hicham EL MAAROUFI

J'ai pu apprécier vos qualités humaines autant que votre savoir.

Je vous remercie pour la courtoisie, la bienveillance et la grande disponibilité
dont vous avez fait montre à mon égard.

Veillez agréer l'expression de ma gratitude et de mes remerciements les plus
sincères

Au Professeur Kamal DOGHMI

Merci pour le grand intérêt que vous avez accordé à ma formation, pour votre soutien et encouragement incessant, pour tout le savoir, le savoir être et le savoir-faire que vous m'avez transmis. Je témoigne mon profond respect et ma gratitude pour le professionnalisme que vous m'avez transmis.

Au Professeur Mohammed MIKDAME

Merci pour vos encouragements et votre soutien constants.
Vos qualités humaines et votre rigueur et honnêteté au travail forcent
le respect. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma
profonde reconnaissance.

Au Professeur El Mehdi MAHTAT

Je vous témoigne mon profond respect et ma gratitude, vous étiez toujours présent pour guider mes pas au service, vous m'avez inculqué l'amour du travail, la rigueur, la persévérance et l'honnêteté. Veuillez agréer l'expression de ma gratitude et de mes remerciements les plus sincères

Au Professeur Selim JENNANE

Mes sincères remerciement a vous pour le temps et le partage d'expérience que je vous m'avez transmis au quotidien, vous m'avez imprégné de votre sérénité, de votre perfection, de votre savoir et pédagogie. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mes collègues

Dr Adnane HAMMANI, Dr Naoufal BENLACHGUAR, Dr Siham
AHCHOUCH, Dr Soukaina Haidouri, Dr Kawtar ZINE FILALI, Dr Sarah
LOUBNAN, Dr Mariyam EL HADDAD, Dr Houda RABII, Dr Hawa
MOUSSA BOUH, Dr Oumayma HARI, Dr Imane AIT EL FILALI, Dr Nora
EL MAACHI, Dr Amal TERFAI, Dr Lamiyae Adime , Dr Walid El Faria, Dr
Yossra AGHOUTANE, Dr Fatima zahra LBARRAH, Dr Othman DOGHMI,
Dr Apolinaire AFODOME, Dr Maha EL AMANI

Vous avez toujours donné l'exemple des collègues fidèles et des camarades serviables. Pour toute l'amitié, les moments de joie et de souffrance passés ensemble ainsi qu'à la solidarité qui nous a lié. Je vous souhaite santé, bonheur et prospérité.

Un hommage à toute l'équipe médicale et paramédicale du service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire Mohammed V de Rabat, pour l'énorme travail qu'elle accomplit

Enfin, je remercie les honorables membres du jury pour le temps précieux qu'ils vont consacrer à la lecture de ce mémoire.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	10
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX	12
I. Introduction	13
A. Le lymphome de Hodgkin	13
B. Le lymphome de hodgkin réfractaire primaire	14
C. Objectifs du travail	14
II. Patients et méthodes	15
A. Conception de l'étude et participants	15
B. Collection des données	15
1. Données cliniques.....	16
2. Données biologiques	17
3. Données radiologiques.....	17
4. Données histologiques.....	18
5. Stadification	18
6. Données Thérapeutiques	23
7. Données de la surveillance	28
C. Analyse statistique	29
III. Résultats :	30
A. Caractéristiques des patients :	30
1. Âge	30
2. Sexe	30
3. Comorbidités.....	31
4. Délai de consultation	32
5. Motif de consultation.....	32
6. Le performance status (PS) à l'admission	33
7. Signes généraux.....	33
8. Signes physiques	34
B. Caractéristiques du Lymphome de Hodgkin	35
1. Type Histologique	35
2. Bilan d'extension.....	36
3. Stadification	38
C. Résultats thérapeutiques et toxicité	41
1. Traitement de 1ère ligne :	41
2. Réévaluation à 2 cures :	43
3. Radiothérapie :	47

4.	Réponses fin de traitement :	49
5.	Rechute / Réfractaire primaire :	51
6.	Traitement des patients réfractaires et/ou en rechutes :	55
7.	Toxicité liée à la chimiothérapie	57
8.	Évolution	60
D.	Comparaison entre les patients réfractaires primaires et non réfractaires primaires .	63
IV.	Discussion :	68
A.	Le traitement du lymphome de Hodgkin classique	68
1.	Traitement des stades localisés	68
2.	Traitement des stades avancés.....	71
3.	Traitement des patients réfractaires primaires et en rechute.....	73
4.	Suivi	76
B.	Le lymphome de Hodgkin réfractaire primaire	78
V.	Conclusion :	79
	ANNEXE 1 : Fiche d'exploitation lymphome de Hodgkin	80
	RÉSUMÉ:	94
	ABSTRACT	95
	ملخص	96
	REFERENCES :	97

LISTE DES ABREVIATIONS

BOM : Biopsie ostéo-médullaire

DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EFR : Exploration fonctionnelle respiratoire

EORTC : Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer

FIL : Fondation italienne du lymphome

G-CSF : Facteur de stimulation des granulocytes

GELA : Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte

GHSO : Groupe allemand d'étude du lymphome de Hodgkin

HMIMV : Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat

LYSA : Association d'étude du lymphome

IF : Involved-field

IFRT : Involved field radiation therapy : Irradiation localisée aux sites initialement atteints

LDi : plus grand diamètre

NCI : National cancer institute

OS : Survie globale

PFS : Survie sans progression

PS : Performance status

RC : Rémission complète

RP : Rémission partielle

PET/TEP : Tomographie par émission de positons

SPI : Score pronostique international

SUV : Index caractérisant la fixation du traceur

TDM : Tomodensitométrie

TEP-FDG : Tomographie par émission de positons au 18-Fluorodésoxyglucose

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: CLASSIFICATION D'ANN-ARBOR.....	19
FIGURE 2 : <i>REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE LA TRANCHE D'AGE (EN ANNEES)</i>	30
FIGURE 3: <i>REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE</i>	31
FIGURE 4 : <i>COMORBIDITES LES PLUS FREQUENTES</i>	32
FIGURE 5: MOTIF DE CONSULTATION.....	32
FIGURE 6 : SCORE DU PERFORMANCE STATUS (PS).....	33
FIGURE 7: SIGNES GÉNÉRAUX.....	33
FIGURE 8: FRÉQUENCE DU SYNDROME TUMORAL.....	34
FIGURE 9: FRÉQUENCE DES SIGNES PHYSIQUES DANS LE SYNDROME TUMORAL.....	34
FIGURE 10: NOMBRE D'ADÉNOPATHIES RETROUVÉES.....	35
FIGURE 11: TYPE HISTOLOGIQUE DU LYMPHOME.....	36
FIGURE 12: INDICE MÉDIASTINO-THORACIQUE SUR LA RADIOGRAPHIE DU THORAX.....	37
FIGURE 13: TEP-TDM.....	37
FIGURE 14: BIOPSIE OSTÉO-MÉDULLAIRE.....	38
FIGURE 15: STADIFICATION D'ANN ARBOR.....	39
FIGURE 16: CLASSIFICATION DÉTAILLÉE D'ANN-ARBOR.....	39
FIGURE 17: GROUPES PRONOSTIQUES SELON L'EORTC.....	40
FIGURE 18: GROUPES PRONOSTIQUES SELON LE GHSG.....	40
FIGURE 19: RISQUE DE PROGRESSION DU LYMPHOME AUX STADES AVANCÉS SELON LE SCORE PRONOSTIQUE INTERNATIONAL.....	41
FIGURE 20: TRAITEMENT DE 1ÈRE LIGNE REÇU PAR LES PATIENTS DE STADES LOCALISÉS.....	42
FIGURE 21: TRAITEMENT DE 1ÈRE LIGNE REÇU PAR LES PATIENTS DE STADES AVANCÉS.....	42
FIGURE 22: RÉÉVALUATION À 2 CURES POUR LES PATIENTS DE STADES LOCALISÉS.....	43
FIGURE 23: RÉPONSE À 2 CURES CHEZ LES PATIENTS DE STADES LOCALISÉS RÉÉVALUÉS.....	44
FIGURE 24: DÉCISION THÉRAPEUTIQUE PRISE APRÈS 2 CURES DE CHIMIOTHÉRAPIE CHEZ LES PATIENTS DE STADES LOCALISÉS RÉÉVALUÉS.....	44
FIGURE 25: RÉÉVALUATION À 2 CURES POUR LES PATIENTS DE STADES AVANCÉS.....	45
FIGURE 26 : RÉPONSE À 2 CURES CHEZ LES PATIENTS DE STADES AVANCÉS RÉÉVALUÉS.....	46
FIGURE 27: DÉCISION THÉRAPEUTIQUE PRISE APRÈS 2 CURES DE CHIMIOTHÉRAPIE CHEZ LES PATIENTS DE STADES.....	47
FIGURE 28 : RADIOTHÉRAPIE CHEZ LES PATIENTS DE STADES LOCALISÉS.....	48
FIGURE 29 : RADIOTHÉRAPIE CHEZ LES PATIENTS DE STADES AVANCÉS.....	48
FIGURE 30 : DOSES REÇUES EN RADIOTHÉRAPIE.....	49
FIGURE 31 : RÉPONSE EN FIN DE TRAITEMENT DE 1ÈRE LIGNE.....	50
FIGURE 32 : RÉPONSE EN FIN DE TRAITEMENT DE 1ÈRE LIGNE CHEZ LES PATIENTS DE STADES LOCALISÉS.....	50
FIGURE 33 : RÉPONSE EN FIN DE TRAITEMENT DE 1ÈRE LIGNE CHEZ LES PATIENTS DE STADES AVANCÉS.....	51
FIGURE 34 : RECHUTE.....	52
FIGURE 35: POURCENTAGE DE RECHUTE CHEZ LES PATIENTS DE STADES LOCALISÉS.....	52
FIGURE 36 : POURCENTAGE DE RECHUTE CHEZ LES PATIENTS DE STADES AVANCÉS.....	53
FIGURE 37 : RÉPONSE RÉFRACTAIRE PRIMAIRE.....	53
FIGURE 38: RÉPONSE RÉFRACTAIRE PRIMAIRE CHEZ LES PATIENTS DE STADES LOCALISÉS.....	54
FIGURE 39: RÉPONSE RÉFRACTAIRE PRIMAIRE CHEZ LES PATIENTS DE STADES AVANCÉS.....	54
FIGURE 40: TRAITEMENT DE 2ÈME LIGNE UTILISÉ.....	55
FIGURE 41: AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES.....	56
FIGURE 42 : AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES.....	57
FIGURE 43: PRÉSENCE OU NON D'UNE TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE.....	58
FIGURE 44 : PRÉSENCE OU NON D'UNE TOXICITÉ INFECTIEUSE.....	58
FIGURE 45: FRÉQUENCE DES ÉPISODES FÉBRILES.....	59
FIGURE 46: PRÉSENCE OU NON D'UNE TOXICITÉ PULMONAIRE.....	59

FIGURE 47 : GRADES DE L'ATTEINTE PULMONAIRE.....	60
FIGURE 48: STATUT À LA DATE DES DERNIÈRES NOUVELLES.....	61
FIGURE 49: SURVIE GLOBALE À 5 ANS.....	61
FIGURE 50: SURVIE GLOBALE À 5 ANS EN FONCTION DU STADE.....	62
FIGURE 51: SURVIE SANS RECHUTE À 5 ANS.....	62
FIGURE 52: SURVIE SANS PROGRESSION À 5 ANS EN FONCTION DU STADE.....	63
FIGURE 53: COMPARAISON ENTRE LA SURVIE GLOBALE DES PATIENTS RÉFRACIAIRES PRIMAIRES ET NON RÉFRACIAIRES PRIMAIRES EN FONCTION DU TEMPS.....	67

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : ÉCHELLE D'ACTIVITÉ DE L'ECOG (MESURE DE PERFORMANCE STATUS : PS.....	16
TABLEAU 2 : ÉCHELLE DE DEAUVILLE.....	27
TABLEAU 3 : CRITERES DE LUGANO.....	27
TABLEAU 4 : GRADES OMS DE TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE POST-CHIMIOTHÉRAPIE.....	28
TABLEAU 5 : GRADES OMS DE LA FIÈVRE POST-CHIMIOTHÉRAPIE.....	28
TABLEAU 6 : GRADES OMS DE TOXICITÉ INFECTIEUSE POST-CHIMIOTHÉRAPIE.....	28
TABLEAU 7 : GRADES OMS DE TOXICITÉ PULMONAIRE POST-CHIMIOTHÉRAPIE.....	29
TABLEAU 8 : DIFFERENCES ENTRE LES PATIENTS ATTEINT DE LYMPHOME DE HODGKIN CLASSIQUE RÉFRACIAIRES PRIMAIRES ET LES PATIENTS NON RÉFRACIAIRES PRIMAIRES.....	64
TABLEAU 9 : COMPARAISON AVEC LES RÉSULTATS D'AUTRES CENTRES.....	77

I. Introduction

A. Le lymphome de Hodgkin

Le lymphome de Hodgkin classique est une hémopathie maligne décrite en 1932 par Thomas Hodgkin, et connue jusqu'à récemment sous le nom de maladie de Hodgkin. C'est une hémopathie maligne caractérisée par une infiltration lymphocytaire pléomorphe de cellules géantes, multi-nucléées : les cellules de Reed-Sternberg. Leur origine résultant de la transformation clonale de cellules lymphoïdes appartenant à la lignée B a été démontrée mais leur cause reste inconnue. Il représente environ 10% de tous les lymphomes et 0,6% de tous les cancer [1]. Le taux d'incidence standardisé du lymphome de Hodgkin dans le monde est de 0,9 cas pour 100 000 habitants[2]. Au Maroc, selon le registre du cancer de Rabat, l'incidence brute du LH est estimée en 2005 à 1,2 pour 100 000 habitants. Elle représenterait 10,4 % de l'ensemble des hémopathies malignes. Selon le registres des cancers de la Région du Grand Casablanca pour la période 2008 – 2012- édition 2016, les lymphomes de Hodgkin représentaient 1,6% des cas enregistrés durant la période allant de 2008 à 2012, la proportion de femmes atteintes était pratiquement égale à celle des hommes (49,3% contre 50,7% des cas respectivement) , un nombre total de 379 cas de lymphomes Hodgkiniens a été enregistré entre 2008 et 2012, ainsi l'incidence brute était de 1,9 pour 100 000 habitants et standardisée sur la population Mondiale et Marocaine de 1,8 pour 100 000 habitants. Il existe deux pics d'incidence : le premier chez l'adulte jeune entre 20 et 30 ans et le deuxième chez le sujet âgé de plus de 60 ans. L'étiologie de la maladie est inconnue mais la bimodalité de son incidence pousse à considérer la possibilité de processus étiologiques différents chez les sujets jeunes et les sujets âgés, infectieux pour les premiers et liés à l'environnement chez les seconds. La constatation d'agglomérations géographiques et familiales amène à suspecter les mêmes facteurs et à y ajouter l'éventualité d'une prédisposition génétique. Lorsque le mécanisme infectieux est évoqué, le principal agent incriminé est l'Epstein-Barr virus (EBV), du fait de sa mise en évidence dans les cellules tumorales de la moitié des malades[3] lymphome de hodgkin classique est subdivisé en 4 sous-types : scléro-nodulaire, à cellularité mixte, à déplétion lymphocytaire et à prédominance lymphocytaire [4].

Les stratégies thérapeutiques sont constamment évoluées, ce qui a permis d'améliorer le pronostic des malades atteint de lymphome de hodgkin classique, aujourd'hui la survie globale à 5ans est estimée à 87% tous stades confondu[5][6]

B. Le lymphome de hodgkin réfractaire primaire

Le lymphome de Hodgkin réfractaire primaire est défini par une progression de la maladie pendant le traitement initiale de première ligne ou une rechute précoce inférieure à 3 mois [7], cette entité constitue un enjeu thérapeutique pour les hématologues, puisque le taux de réponse à une deuxième ligne reste inférieur (51 % contre 83 %, $P < 0,0001$) [8]. Et même après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, une rémission durable n'est obtenue que chez environ la moitié des patients [9]

C. Objectifs du travail

1. Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques des patients atteints d'un LH classique et d'évaluer l'efficacité et la tolérance des thérapeutiques utilisées au sein du service d'hématologie clinique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV) de Rabat.
2. Comparer les paramètres épidémiologique, clinique, paraclinique, pronostique pré-thérapeutiques entre les patients ayant un lymphome de Hodgkin réfractaire primaire et les patients ayant un lymphome de Hodgkin classique non réfractaire primaire dans le but de révéler certains facteurs associés au caractère réfractaire primaire de nos patients.
3. Évaluer l'évolution en terme de réponse thérapeutique et de survie de nos patients ayant un lymphome de Hodgkin réfractaire primaire par rapport aux patients non réfractaires primaires.

II. Patients et méthodes

A. Conception de l'étude et participants

Il s'agit d'une étude cohorte transversale rétrospective monocentrique réalisée au service d'Hématologie Clinique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV) de Rabat au Maroc sur 10 ans entre janvier 2010 et décembre 2020.

Nous avons inclus dans l'étude :

- Tous les patients diagnostiqués de novo
- Tous les patients adultes d'âge ≥ 18 ans atteints de lymphome hodgkinien classique durant la période d'étude sans préjuger de leur sexe.
- Tous les patients dont la biopsie a été lue ou relue au laboratoire d'anatomopathologie de l'HMIMV de Rabat.

Les patients ont été traité conformément aux mises à jour des sociétés savants principalement le groupe allemand d'étude du lymphome de Hodgkin (GSHH) et la société européenne d'oncologie médicale (ESMO).

Les patients réfractaires primaires ont été défini par une progression de la maladie pendant le traitement initial de première ligne ou une rechute précoce inférieur à 3 mois.

B. Collection des données

Les données épidémiologiques, démographiques, cliniques, paracliniques, pronostiques ,du traitement et de l'évolution ont été extraites des dossiers médicaux des patients à l'aide d'un formulaire élaboré sur la plateforme *Google-forme* (Annexe 1). L'ensemble des données a été transmis sur un fichier Excel puis nettoyé avant d'être transférer pour analyse via le logiciel JAMOVI 1.6

La fiche d'exploitation préétablie renseigne sur :

1. Données cliniques

Age et sexe

Motif de consultation et son délai

Date du Diagnostic

Comorbidités : HTA ; Diabète ; Cardiopathie ; Tabac ; Dysthyroïdie ; Autre

Signes généraux :

- Fièvre supérieure à 38°C pendant plus d'une semaine sans infection documentée ;
- Amaigrissement de plus de 10% du poids corporel au cours des six derniers mois ;
- Sueurs nocturnes profuses obligeant le patient à se changer.

L'absence des signes généraux d'évolutivité cités ci-dessus se traduit par la lettre A tandis que la présence d'un de ces signes classe le patient en stade d'évolutivité clinique B.

Le performance status (PS) :

C'est un indicateur mis en place par l'OMS permettant de juger de l'autonomie du patient

Tableau 1 : Échelle d'activité de l'ECOG (mesure de performance status : PS)

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2

Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

Syndrome tumorale :

Ganglionnaire : nombre d'adénopathies

Recherche d'une hépatomégalie et/ou d'une splénomégalie

2. Données biologiques

L'hémogramme : pour les scores IPS, GHSG et EORTC

Données prises en compte dans les formes avancées :

Hb < 10,5 g/dl

Albumine < 40 g/l

GB > 15000/mm³

Lymphocytes < 600/mm³ ou < 8%

VS, Fibrinogène, LDH, Albuminémie, Fer sérique, Ferritine, Protidogramme, Urée/Créatininémie, Protéinurie/Créatininurie, Bilan hépatique complet (ASAT, ALAT, Gamma-GT, PAL, Bilirubine totale et conjuguée), Sérologies (HVB, HVC, HIV), Bêta-HCG.

3. Données radiologiques

Radiographie du thorax : L'indice médiastino-thoracique ou IMT correspond à la largeur de la masse médiastinale divisée par la largeur thoracique mesurée dans l'espace T5-T6. Le médiastin est dit « Bulky » lorsque ce rapport est supérieur à 0,35.

TDM thoraco-abdomino-pelvienne

TEP-TDM : Permet de mieux stadifier l'atteinte ganglionnaire et extra-ganglionnaire en complétant les données des autres examens d'imagerie et permet d'évaluer l'efficacité du traitement.

Echographie trans-thoracique (ETT) : pré thérapeutique

Exploration Fonctionnelle Respiratoire (EFR), Capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO)

4. Données histologiques

Le diagnostic du lymphome hodgkinien est dans tous les cas histologique.

Il repose sur la biopsie d'une adénopathie ou d'un organe atteint avec analyses histologique et immuno-histochimique réalisées sur un fragment fixé au formol .

L'immunohistochimie : réalisée systématiquement devant la suspicion d'un lymphome de Hodgkin. Elle recherche principalement les Ac anti CD15, Ac anti CD30, Ac anti CD20 et Ac anti EMA

Nous avons précisé :

- Le site de biopsie
- Le type histologique selon la classification de l'OMS : scléro-nodulaire, cellularité mixte, riche en lymphocytes, à déplétion lymphocytaire ;

5. Stadification

a. Classification d'Ann Arbor

Cette classification est utilisée pour le bilan d'extension des lymphomes malins.

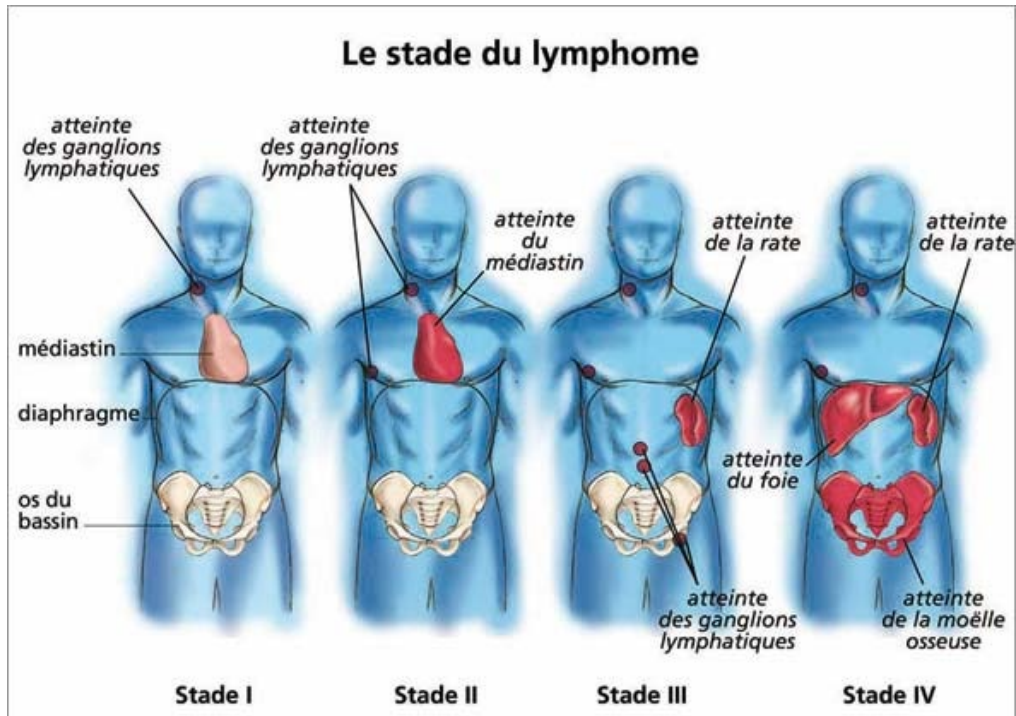


Figure 1: Classification d'Ann-Arbor.

- **Stade I** : atteinte d'une seule aire ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde extra-ganglionnaire : rate, thymus, anneau de Waldeyer (IE)
- **Stade II** : Atteinte de deux aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme, éventuellement associée à une seule atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté (IIE)
- **Stade III** : Atteintes ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme, éventuellement associée à une atteinte splénique (IIIS), atteinte d'un seul organe extra-ganglionnaire de contiguïté (IIIE)
- **Stade IV** : Atteintes extra-ganglionnaires distinctes d'une localisation extra-ganglionnaire contigüe.

En plus du stade, des suffixes peuvent être ajoutés : **A** et **B** pour les signes généraux suivants :

- Fièvre supérieure à 38°C pendant plus d'une semaine sans infection documentée ;

- Amaigrissement de plus de 10% de poids du corps au cours des six derniers mois ;
- Sueurs nocturnes profuses obligeant le patient à se changer ;

A : absence de signes généraux ;

B : présence de signes généraux.

a et b pour les signes biologiques suivants :

- VS > 40 mm ;
- Hyperfibrinémie ;
- Hypoalbuminémie ;
- Hyper- α 2-globulinémie ;
- Hyper- γ -globulinémie ;
- Hyposidérémie ;
- Hyperleucocytose ;

a : absence de signes biologiques d'évolutivité si < 2 ;

b : présence de signes biologiques d'évolutivité si \geq 2 ;

X : Masse tumorale volumineuse : masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral T5-T6 (rapport MT > 0,33 sur un cliché thoracique de face) ou masse ganglionnaire supérieure ou égale à 10 cm ;

E : Atteinte d'un seul viscère contigu ou situé à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint ;

S : Présence d'une atteinte splénique.

b. Classifications pronostiques

b.1. EORTC (Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer)

Score pour les formes localisées uniquement.

→ Facteurs de risque :

- Âge > 50 ans ;
- VS > 50 avec absence de symptômes B OU VS > 30 avec présence de symptômes B ;
- Rapport médiastino-thoracique $\geq 0,35$;
- Nombre d'aires ganglionnaires ≥ 4 .

→ Interprétation :

- Formes favorables : absence de facteur de risque ;
- Formes défavorables : ≥ 1 facteur de risque.

b.2. GHS (Groupe allemand d'étude sur le lymphome de Hodgkin)

Nous avons utilisé ce score pour les formes localisées uniquement.

→ Facteurs de risque :

- Atteinte extra-nodale ;
- VS > 50 avec absence de symptômes B OU VS > 30 avec présence de symptômes B ;
- Rapport médiastino-thoracique $\geq 0,33$;
- Nombre d'aires ganglionnaires ≥ 3 .

→ Interprétation :

- Formes favorables : IA, IB, IIA, IIB sans facteur de risque
- Formes intermédiaires : IA, IB et IIA avec ≥ 1 facteur ; IIB avec ≥ 1 facteur sans bulk médiastinal ou atteinte extra-nodale
- Formes défavorables : IIB avec bulk médiastinal ou atteinte extra-nodale intégrée aux formes disséminés

b.3. SPI (Score Pronostique International)

Basé sur des critères divers, ce score permet d'estimer le pourcentage de chance d'absence de progression et de survie globale sur 5 ans . Nous avons utilisé ce score pour les stades avancés

→ Facteurs de risque :

- Age > 45 ans ;
- Sexe masculin ;
- Albumine < 40 g/l ;
- Hb < 10,5 g/dl ;
- GB > 15000/mm³ ;

- Lymphocytes $< 600 \text{ mm}^3$ ou $< 8\%$;
- Stade IV.

→ Interprétation

- Faible (0-1) : 29% des patients
- Intermédiaire (2-3) : 52%
- Haut (4-5) : 19%

6. Données Thérapeutiques

Le traitement du lymphome hodgkinien de première ligne est basé sur la chimiothérapie seule ou l'association chimio-radiothérapie selon le stade de la maladie et les facteurs pronostiques.

Les stratégies thérapeutiques ont évoluées , adaptées au nouvelles données scientifiques publiées, les principaux protocoles de chimiothérapie utilisés sont : ABVD, BEACOPPs, BEACOPPr, BEACOPdac. Le traitement des rechutes ou des patients réfractaires primaires est discuté au cas par cas. Le choix du traitement de rattrapage dépend du traitement administré en amont, des comorbidités, de l'état de santé du patient ainsi que d'autres paramètres, les protocoles de chimiothérapie utilisés sont : le DHAOX/DHAP, l'ICE, le GNN et le BeGEV. L'autogreffe et/ou l'allogreffe ont été proposées par la suite.

a. Protocoles de chimiothérapie utilisés

- **ABVD** :
 - A = Adriblastine (Doxorubicine) 25 mg/m^2 : J1 et J15 par voie intraveineuse en au moins 60 minutes dans 50 ml de G5%
 - B = Bléomycine 10 mg/m^2 : J1 et J15 par voie intraveineuse dans 10 ml de sérum physiologique.

- V = Vinblastine 6 mg/m^2 : J1 et J15 par voie intraveineuse dans 10 ml de sérum physiologique.
- D = Dacarbazine 375 mg/m^2 : J1 et J15 en perfusion de 1h dans du G5%
- **BEACOPPs** : s = standard tous les 21 jours
 - B = Bléomycine 10 UI/m^2 en IV à J8
 - E = Etoposide 100 mg/m^2 en IV de J1 à J3
 - A = Doxorubicine 35 mg/m^2 en IV à J1
 - C = Cyclophosphamide 650 mg/m^2 en IV à J1
 - O = Oncovin (Vincristine) $1,4 \text{ mg/m}^2$ (max 2 mg) en IV à J8
 - P= Procarbazine 100 mg/m^2 par VO de J1 à J7
 - P =Prednisone 40 mg/m^2 par VO de J1 à J14
- **BEACOPPr** : r = renforcé
 - B = Bléomycine 10 UI/m^2 en IV à J8
 - E = Etoposide 200 mg/m^2 en IV de J1 à J3
 - A = Doxorubicine 35 mg/m^2 en IV à J1
 - C = Cyclophosphamide 1250 mg/m^2 en IV à J1
 - O = Vincristine $1,4 \text{ mg/m}^2$ (max 2 mg) en IV à J8
 - P = Procarbazine 100 mg/m^2 par VO de J1 à J7
 - P =Prednisone 40 mg/m^2 par VO de J1 à J14
 - G-CSF à J8+
- **BEACOPDac** :
 - B = Bléomycine 10 UI/m^2 en IV à J8
 - E = Etoposide 200 mg/m^2 en IV de J1 à J3

- A = Doxorubicine 35 mg/m² en IV à J1
- C = Cyclophosphamide 1250 mg/m² en IV à J1
- O = Vincristine 1,4 mg/m² (max 2 mg) en IV à J8
- P = Prednisone 40 mg/m² par VO de J1 à J14
- Dac = Dacarbazine 250 mg/m² en IV à J2 et J3
- G-CSF à J8+
- **DHAOx :**
 - Dexamethasone 40 mg/j en IV de J1 à J4
 - Oxaliplatine 130 mg/m² en IV à J1
 - Cytarabine 2000 mg/m² x 2 à 12h d'intervalle en IV à J1 le soir et J2 le matin
- **DHAP :**
 - Dexamethasone 40 mg/j en IV de J1 à J4
 - Cisplatine 100 mg/m² en IV à J1
 - Cytarabine 2000 mg/m² x 2 à 12h d'intervalle en IV à J1 le soir et J2 le matin
- **ICE :**
 - Etoposide 100 mg/m² en IV de J1 à J3
 - Carboplatine 5 mg/ml/min en IV à J2
 - Holoxan 5000 mg/m² en IV à J2
 - Uromitexan 5000 mg/m² en IV à J2
- **BeGEV :**
 - Bendamustine 90 mg/m² en IV à J2 et J3
 - Gemcitabine 800 mg/m² en IV à J1 et J4
 - Vinorelbine 20 mg/m² en IV à J1

- **GNN :**

- Gemzar 1000 mg/m² en IV à J1
- Navelbine 30 mg/m² par VO à J1, J8, J15 et J22
- Natulan 100 mg/m² par VO de J1 à J7

- **BEAM (conditionnement de greffe) :**

- Hyper hydratation J-8 à J-1
- Bicnu 300 mg/m² en IV à J-7
- Etoposide 200 mg/m² en IV de J-6 à J-3
- Aracytine 200 mg/m² en IV de J-6 à J-3 toutes les 12h
- Melphalan 140 mg/m² en IV à J-2

b. Radiothérapie

Nous avons utilisé une radiothérapie de type « involved-field » qui permet d'administrer des rayonnements uniquement aux zones touchées par le lymphome.

Les patients ayant une indication à la radiothérapie ont été discuté avec les radiothérapeutes.

Les doses administrées ont été de 20 Gy, 30 Gy, 36 Gy et 40 Gy. Leur choix dépendait du stade de la maladie ainsi que des facteurs de risques définis par le GHSG.

c. Les réponses thérapeutiques

Nous avons utilisé l'échelle de Deauville pour l'interprétation de la TEP-TDM lors de l'évaluation intermédiaire et en fin de traitement.

Tableau 2 : Échelle de Deauville

Score 1	Pas d'hyperfixation
Score 2	Fixation \leq médiastin
Score 3	Fixation $>$ médiastin mais \leq foie
Score 4	Fixation $>$ foie
Score 5	Fixation \gg foie et/ou progression

Tableau 3 : Critères de Lugano.

Réponse	TEP-TDM	TDM
Complète	Score 1,2,3*	LDi cibles ganglionnaires \leq 1,5 cm
Partielle	Score 4,5 avec fixation diminuée - <u>Intermédiaire</u> : réponse partielle - <u>Fin de ttt</u> : maladie résiduelle	Diminution \geq 50 % SPD des 6 cibles Pour la rate : diminution $>$ 50 % de la hauteur $>$ normale
Stabilité**	Score 4, 5 avec fixation inchangée	Diminution $<$ 50 % SPD des 6 cibles Pas de critère de progression
Progression**	Score 4, 5 avec fixation augmentée et/ou nouvelle lésion focale	LDi $>$ 1,5 cm -augmentation \geq 50 % SPD initial -augmentation LDi initial de 0,5 cm si lésion \leq 2 cm, de 1 cm si lésion $>$ 2 cm Pour la rate : $>$ 50 %

*Score 3 lors d'un protocole de désescalade : réponse inadaptée

**Considéré comme échec thérapeutique

LDi = le plus long diamètre

SPD = somme des produits des diamètres perpendiculaires

7. Données de la surveillance

a. Toxicité

Afin d'homogénéiser le langage entre les différents thérapeutes, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé - WHO - World Health Organisation) a publié des tables de toxicité qui concernent différents appareils et différentes fonctions.

Les grades I montrent un trouble léger, les grades 2 un trouble plus important mais ne perturbant pas la vie quotidienne, les grades 3 requièrent un traitement, les grades 4 sont des affections sévères nécessitant un traitement énergique et une hospitalisation.

a.1 Hématologique

Tableau 4 : Grades OMS de toxicité hématologique post-chimiothérapie

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
hémoglobine (g/100ml)	>11 g	9,5-10,9	8-9,4	6,5-7,9	<6,5
leucocytes (x 1000/mm ³)	>4	3-3,9	2-2,9	1-1,9	<1
polynucléophiles (x1000mm ³)	>2	1,5-1,9	1-1,9	0,5-0,9	<0,5
plaquettes (x1000/mm ³)	>100	75-99	50-74	25-49	<25
hémorragie	absence	pétéchies	modérées	moyennes	importantes

a.2 Fièvre

Tableau 5 : Grades OMS de la fièvre post-chimiothérapie

Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
absence	<38°	38°-40°C	>40°	fièvre avec hypotension

a.3 Infection

Tableau 6 : Grades OMS de toxicité infectieuse post-chimiothérapie

Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
absence	léger symptôme	dyspnée d'effort	dyspnée de repos	repos au lit complet

*a.4 Pulmonaire***Tableau 7 : Grades OMS de toxicité pulmonaire post-chimiothérapie**

Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
absence	léger symptôme	dyspnée d'effort	dyspnée de repos	repos au lit complet

b. Les survies

La survie globale (OS) est définie comme le temps de survenue du décès de toute cause. La survie sans maladie (DFS) est lui définie par le temps jusqu'à la survenue de la rechute.

c. date des dernières nouvelles**C. Analyse statistique**

Les variables continues a distribution normale ont été présentées en moyenne et écart type, les variables continues a distribution asymétrique ont été présentées en médiane et percentile quartile. Les variables qualitatives ont été exprimés en nombre et pourcentage n (%).

Nous avons utilisé les tests du t-student, Mann-Whitney, χ^2 (ou le test exact de Fisher) pour comparer les différences entre les patients réfractaires primaires et les patients non réfractaires primaires.

Nous avons utilisé les courbes de survie de Kaplan-Meier pour déterminer la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS).

Pour évaluer la différence de survie entre les deux groupes, nous avons utilisé le test de Log-rank sur des courbes de survie de Kaplan-Meier. Un risque α à 0,05 était considéré comme statistiquement significatif. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel JAMOVI (version 1.6).

III. Résultats :

A. Caractéristiques des patients :

Sur une période de 10ans entre Janvier 2010 à Décembre 2020, le lymphome de hodgkin classique a été diagnostiqué chez **122 patients** au niveau du service d'hématologie clinique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat

1. Âge

L'âge médian de nos patients était de **37 ans** [24-48]

Nous notons un pic de fréquence chez les patients jeunes dans la tranche d'âge 18-45 ans.

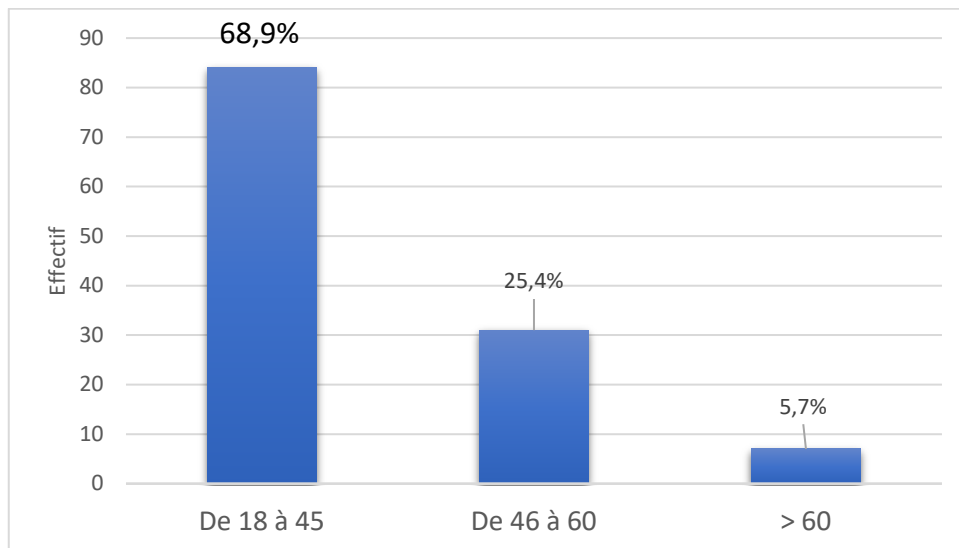


Figure 2 : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge (en années).

2. Sexe

Notre série comprend 45 femmes (36,9%) et 77 hommes (63,1%) avec un **sex-ratio** homme/femme de **1,7**.

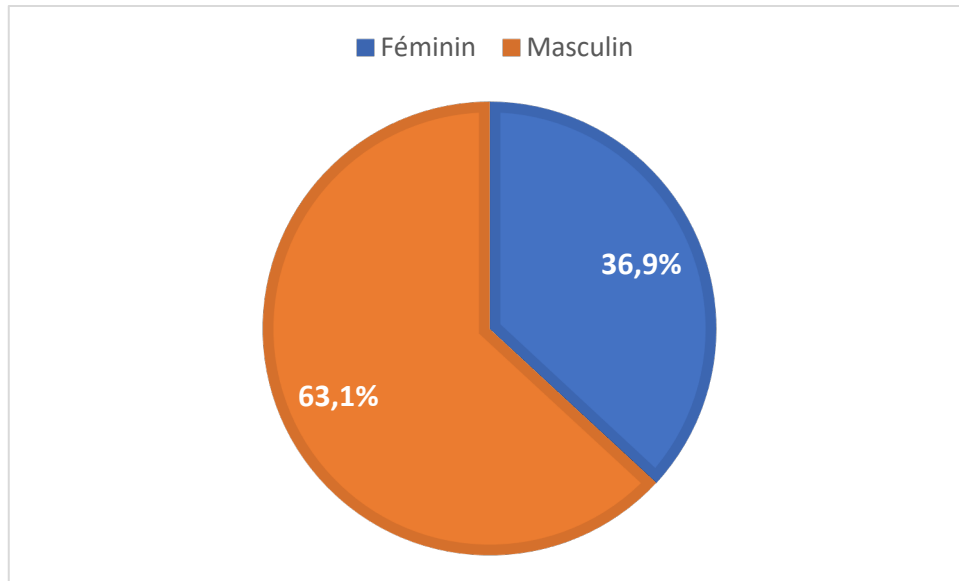


Figure 3: Répartition des patients selon le sexe.

3. Comorbidités

Les comorbidités recherchées étaient essentiellement les maladies chroniques et les habitudes toxiques : HTA, diabète, cardiopathie, dysthyroïdie, tabac...

Dans notre série, nous avons retrouvé :

- 23,1 % de patients tabagiques
- 8,5 % de patients diabétiques
- 3,4 % de patients hypertendus
- 1,7 % de patients asthmatiques

Les patients sans antécédents étaient majoritaires (63,2%).

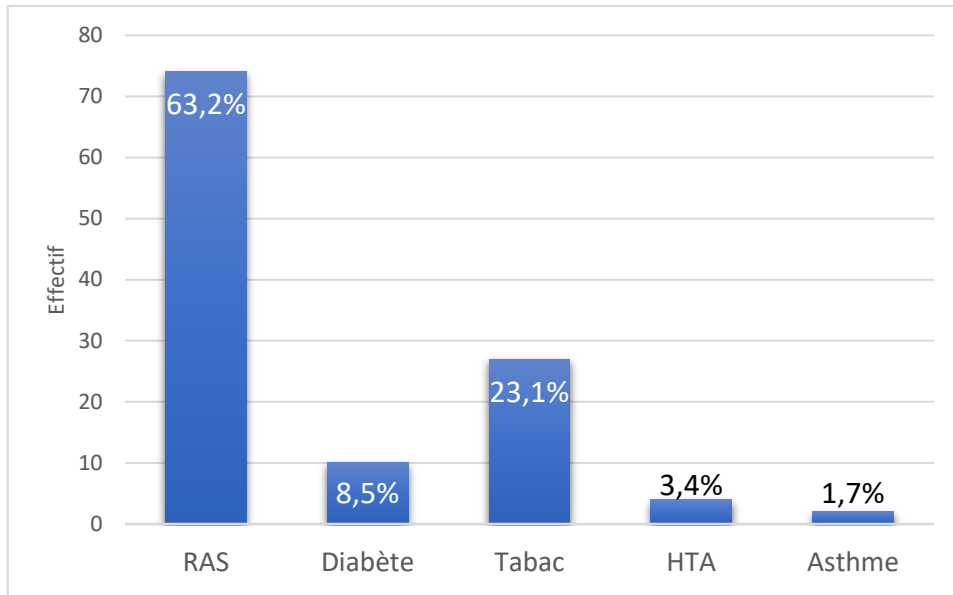


Figure 4 : Comorbidités les plus fréquentes.

4. Délai de consultation

Le délai médian de consultation était de **16 semaines** [12-24] .

5. Motif de consultation

Le syndrome tumoral (adénopathie, splénomégalie) a constitué le principal motif de consultation, retrouvé chez 81,1 % des patients.

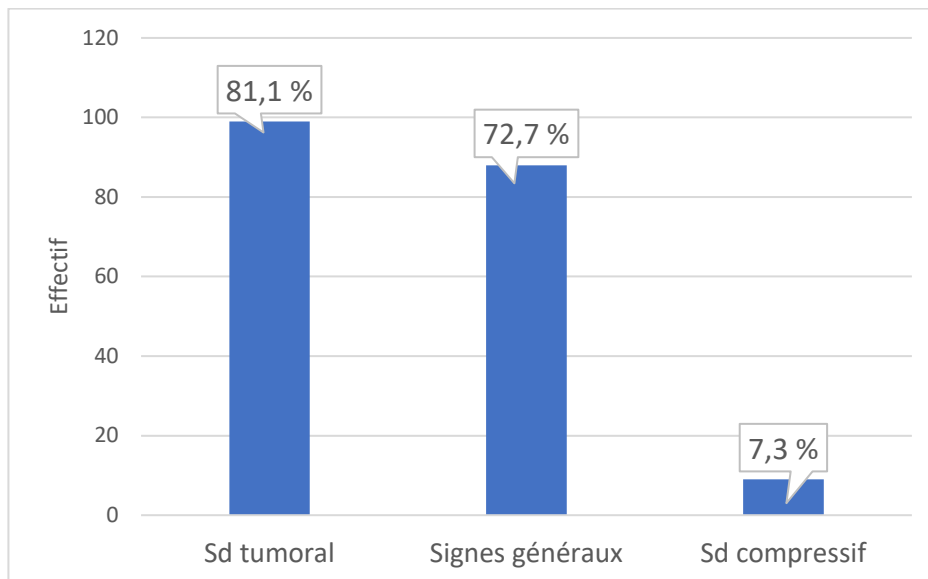


Figure 5: Motif de consultation.

6. Le performance status (PS) à l'admission

Chez 84,7% des patients, le performance status (PS) à l'admission été de 0 (43,2%) ou 1 (41,5%). Une majorité de patients était donc plus ou moins bien portante.

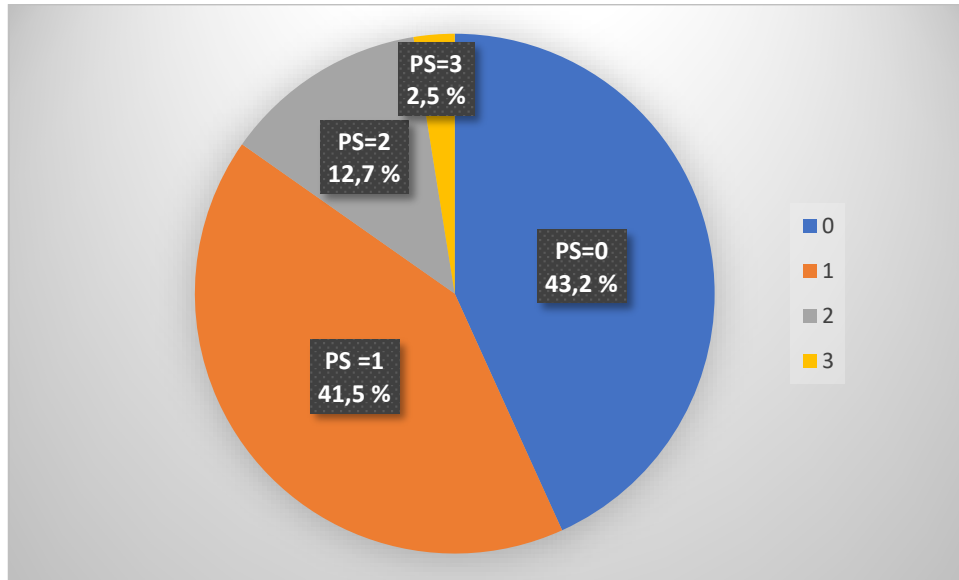


Figure 6 : Score du Performance Status (PS).

7. Signes généraux

Les signes généraux témoignent de l'évolutivité de la maladie et influencent le pronostic et la stratégie thérapeutique. 72,7% des patients présentaient des signes généraux à l'admission, principalement des sueurs nocturnes dans 80,7% et un amaigrissement dans 71,6% des cas.

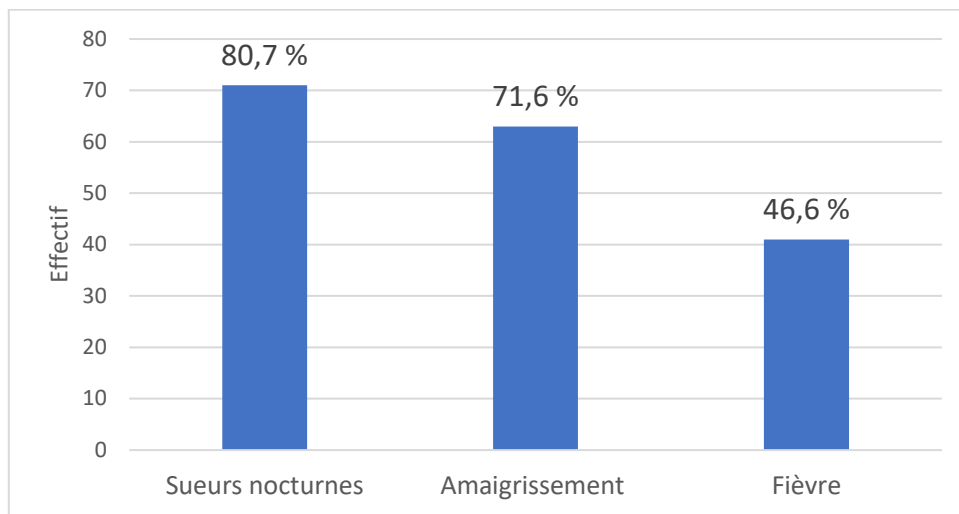


Figure 7: Signes généraux.

8. Signes physiques

Dans notre série, le syndrome tumoral est le signe clinique le plus fréquent et a été objectivé chez 94,6 % des cas. En effet, 93,2 % des patients présentaient des adénopathies, 20,4 % présentaient une splénomégalie et 12,6 % une hépatomégalie.

61% des patients présentant des adénopathies avaient plus de 3

Le prurit a été retrouvé dans 15,5 % des cas.

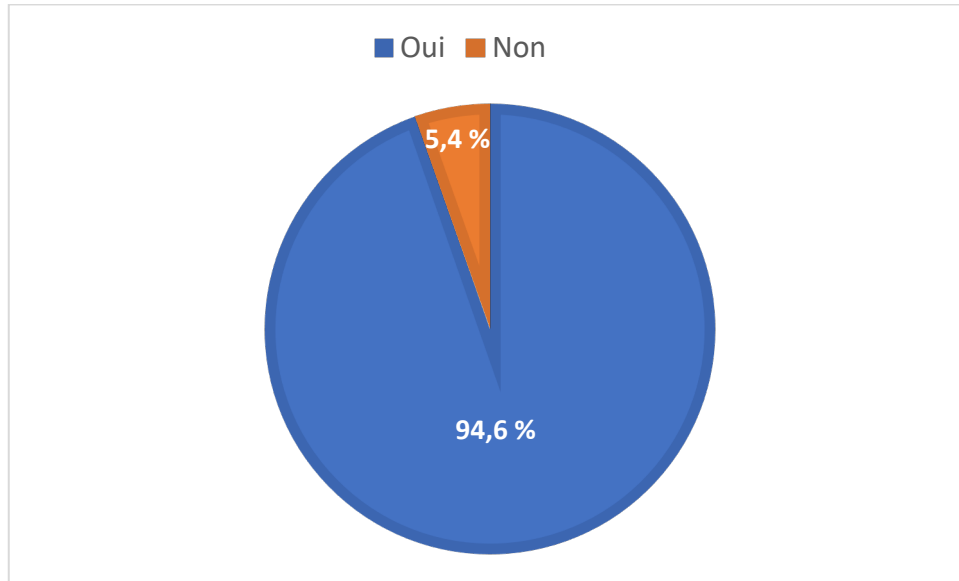


Figure 8: Fréquence du syndrome tumoral.

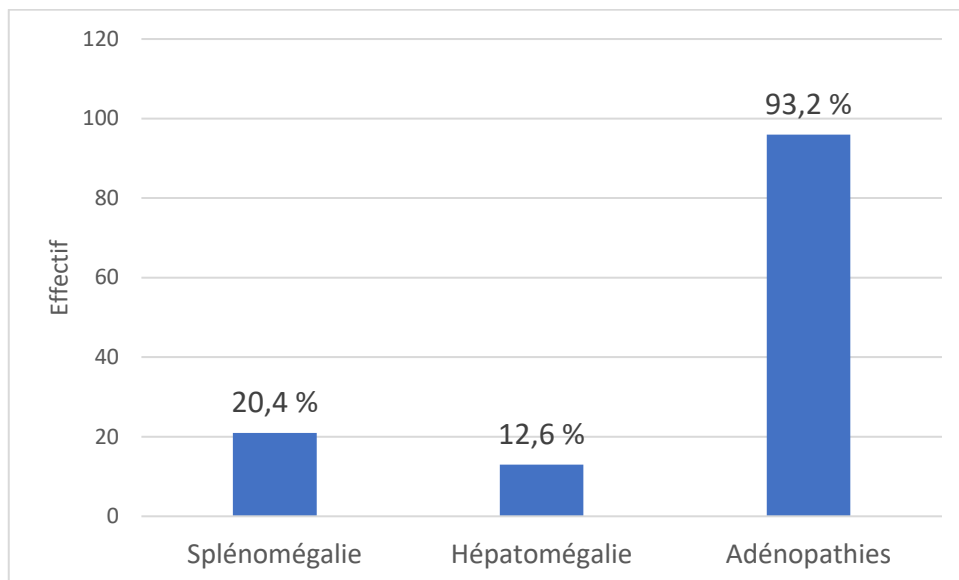


Figure 9: Fréquence des signes physiques dans le syndrome tumoral.

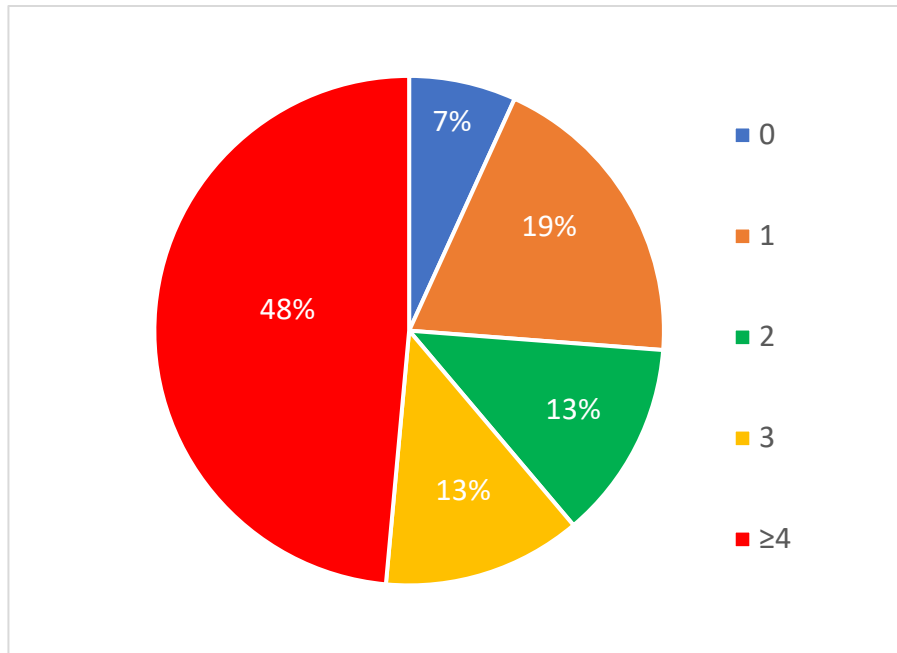


Figure 10: Nombre d'adénopathies retrouvées.

B. Caractéristiques du Lymphome de Hodgkin

1. Type Histologique

L'étude histologique a montré la prédominance nette du type « scléro-nodulaire » retrouvé chez 83,6 % des patients. Celui-ci est suivi du type à « cellularité mixte » avec un chiffre de 12,3 %, puis du type « riche en lymphocytes » retrouvé chez 2,5 % des patients et enfin de celui à « déplétion lymphocytaire » retrouvé seulement chez 1,6 % des patients.

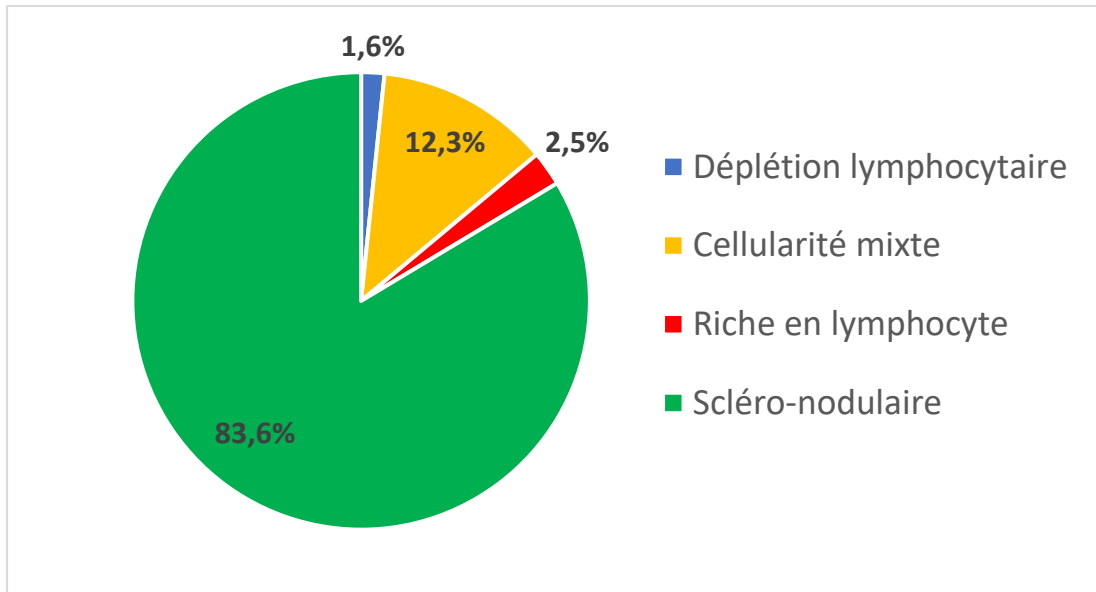


Figure 11: Type histologique du lymphome.

2. Bilan d'extension

a. Radiographie thoracique

La radiographie thoracique est réalisée systématiquement chez tous les patients, essentiellement à la recherche d'un élargissement médiastinal.

Notre série a objectivé la présence d'un médiastin « bulky » chez 26,2 % des patients. Celui-ci étant défini par un indice médiastino-thoracique (IMT) supérieur à 0,35.

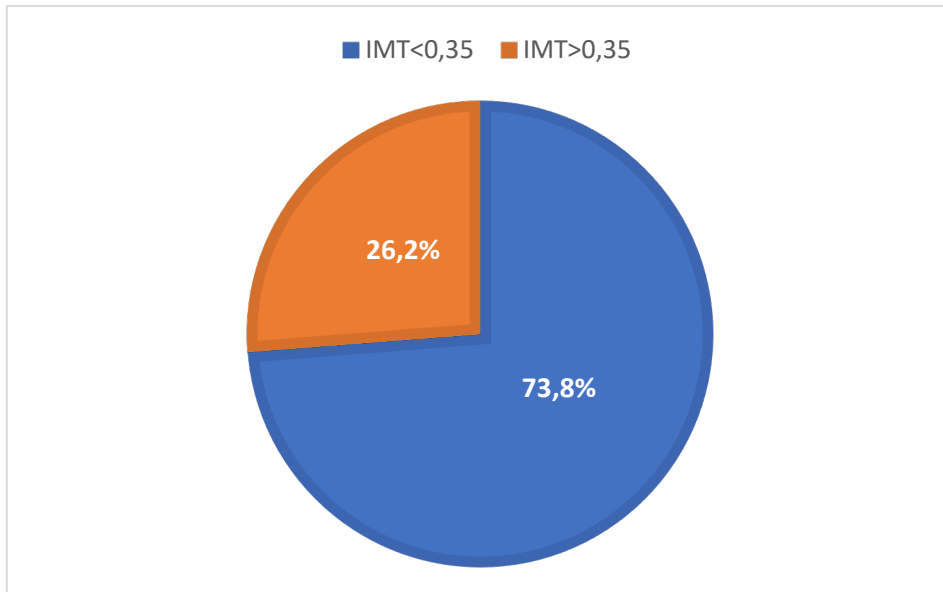


Figure 12: Indice médiastino-thoracique sur la radiographie du thorax.

b. Tomodensitométrie (TDM)

Dans notre série, la TDM a été effectuée chez la totalité des patients soit 100 %

c. Tomographie par émission de positons couplée à la Tomodensitométrie (TEP-TDM)

La tomographie par émission de positons (TEP) couplée à la tomodensitométrie (TDM) grâce aux machines hybrides TEP-TDM, n'a été effectuée que chez 57 % des patients.

Cela s'explique par le fait qu'elle n'ait été disponible qu'à partir de 2012.

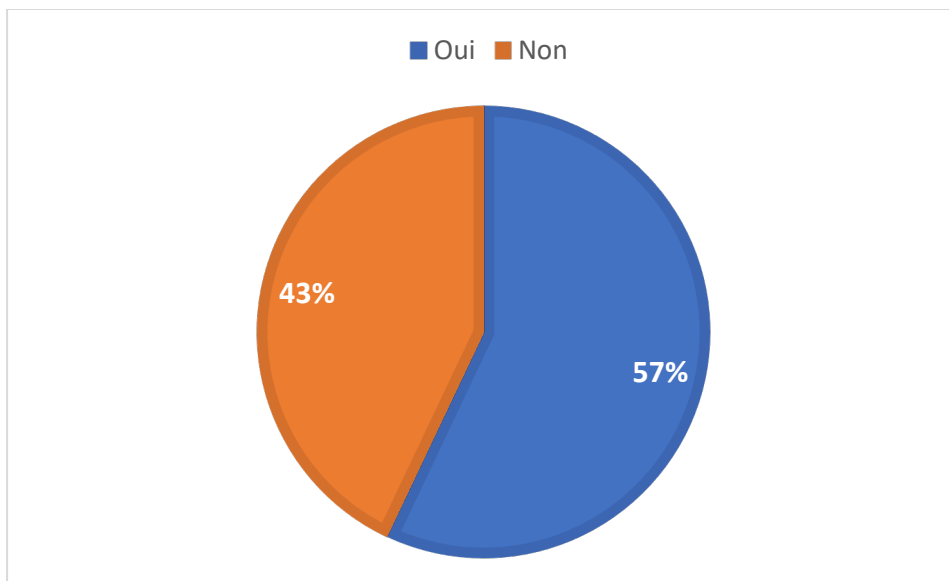


Figure 13: TEP-TDM.

d. Biopsie ostéo-médullaire (BOM)

La biopsie ostéo-médullaire a été effectuée chez 52,5 % des patients.

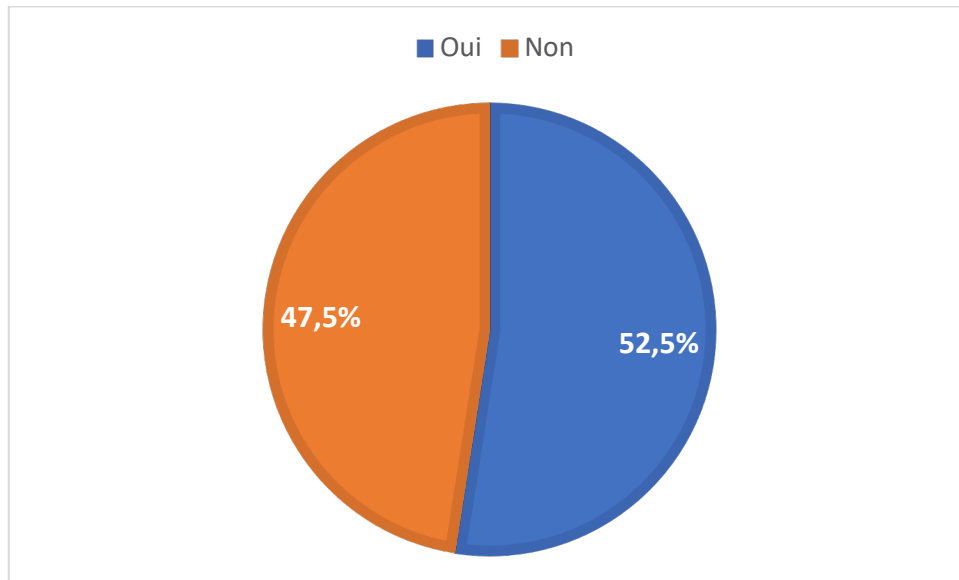


Figure 14: Biopsie ostéo-médullaire.

3. Stadification

a. Classification d'Ann Arbor

Au total, 33,6 % des patients avaient des stades localisés (I, II) contre 66,4 % qui avaient des stades avancés (III, IV).

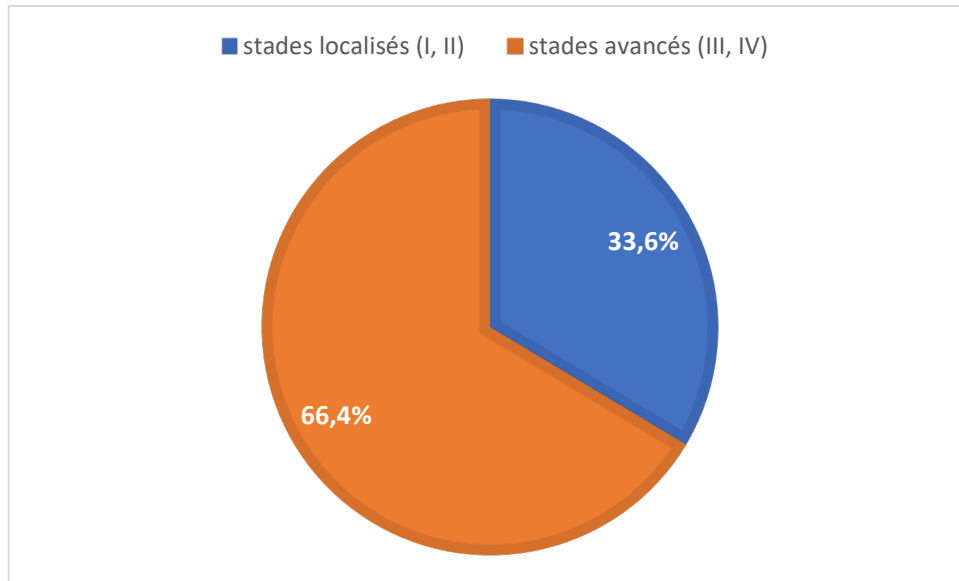


Figure 15: Stadiation d'Ann Arbor.

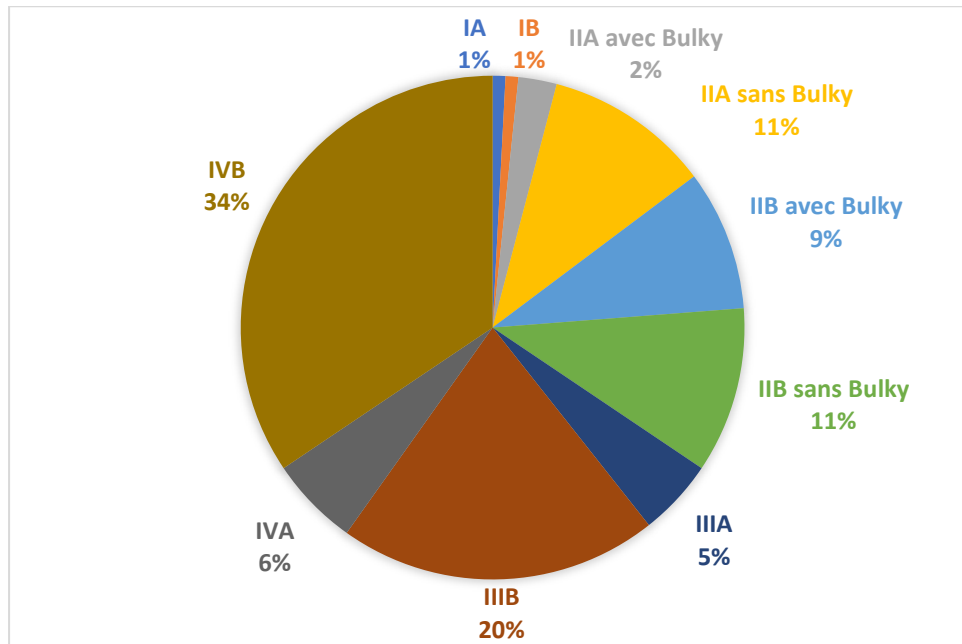


Figure 16: Classification détaillée d'Ann-Arbor.

b. Formes localisés

b.1. stadification selon EORTC (Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer)

Au sein des stades localisés, selon l'EORTC, 21,4 % ont été classés dans le groupe favorable contre 78,6 % dans le groupe défavorable.

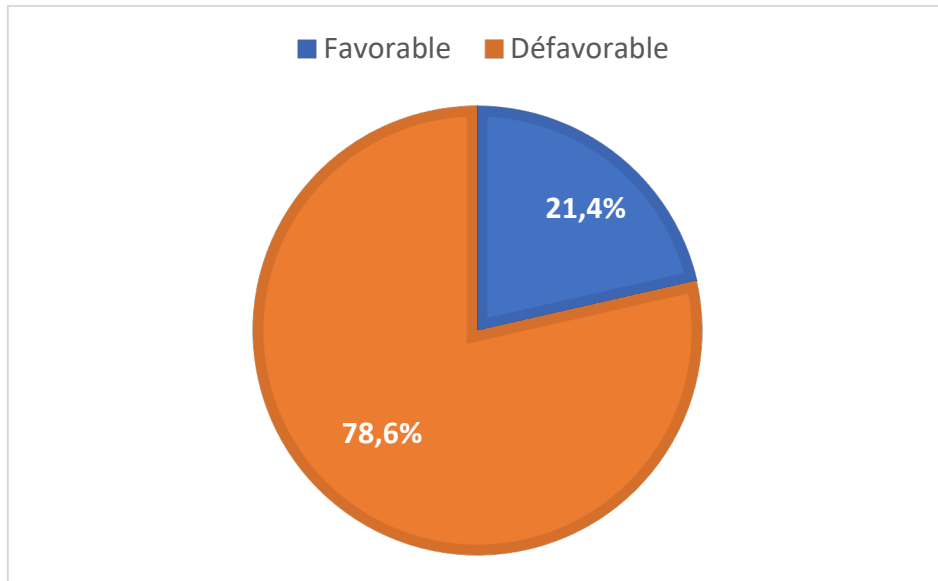


Figure 17: Groupes pronostiques selon l'EORTC.

b.2. Stadification selon le GHSG (Groupe allemand d'étude sur le lymphome de Hodgkin)

Au sein des stades localisés, selon le GHSG, 28,6 % des patients ont été classés dans le groupe défavorable, 16,7 % dans le groupe favorable et 54,8 % dans l'intermédiaire.

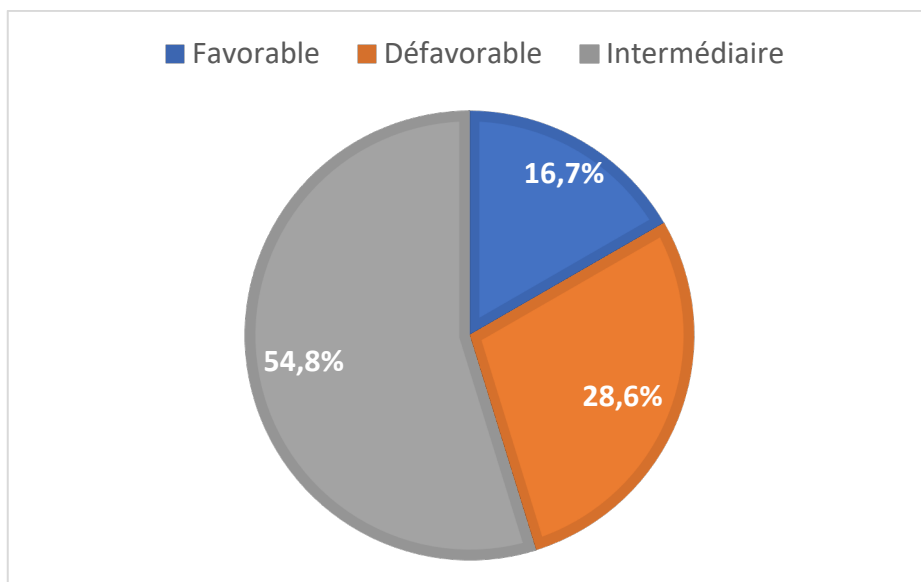


Figure 18: Groupes pronostiques selon le GHSG.

c. Formes avancées

c.1 Stadification selon le SPI

Dans notre série, 10,1 % des patients sont considérés comme possédant un risque faible de progression de la maladie, 38 % présentent un risque haut et 51,9 % un risque intermédiaire.

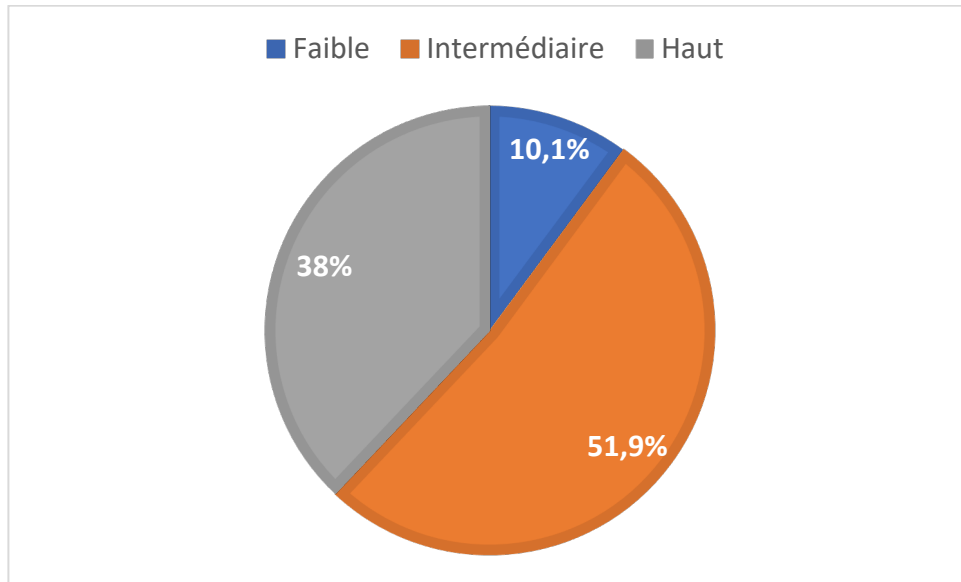


Figure 19: Risque de progression du lymphome aux stades avancés selon le Score Pronostique International.

C. Résultats thérapeutiques et toxicité

1. Traitement de 1ère ligne :

Les patients ayant un **stade localisé** ont reçu comme chimiothérapie initiale :

- BEACOPP standard ou renforcé dans 56,1% des cas
- ABVD dans 43,9% des cas

A noter que 28,6% des patients au stades localisés ont été classés défavorables et traités comme stade avancés et que

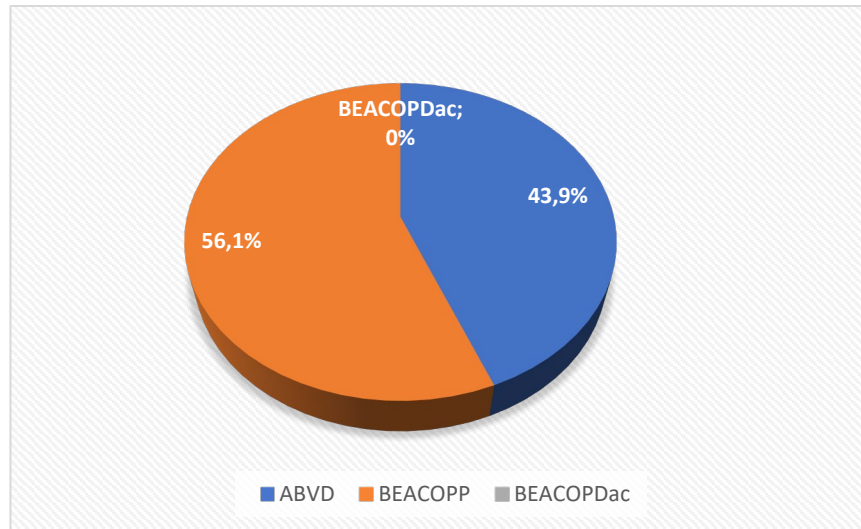


Figure 20: Traitement de 1ère ligne reçu par les patients de stades localisés.

Les patients ayant **un stade avancé** ont reçu comme chimiothérapie initiale :

- BEACOPP standard ou renforcé dans 84,6 % des cas
- ABVD dans 9 % des cas
- BEACOPDac dans 6,4% des cas

Le protocole BEACOPP a donc été très majoritairement prescrit pour les stades avancés.

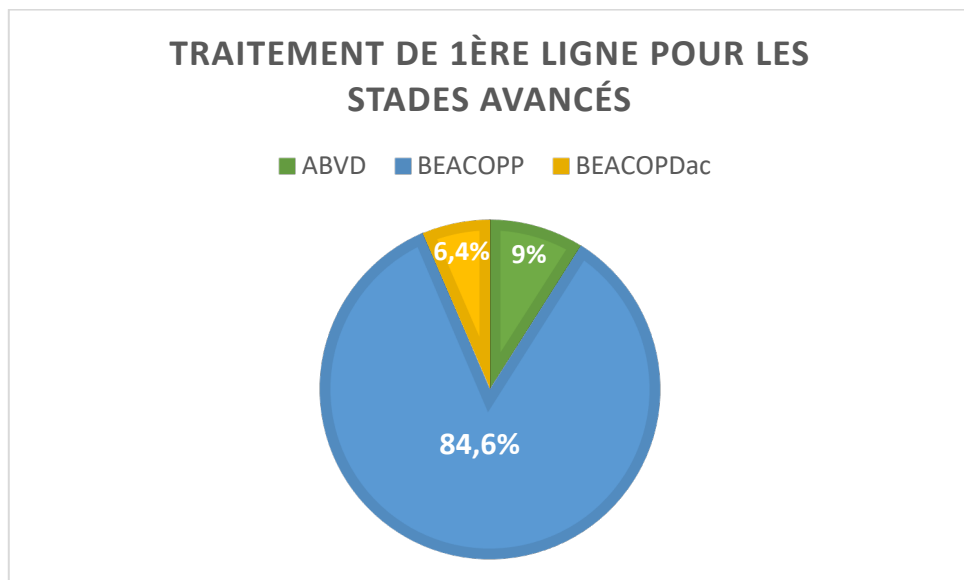


Figure 21: Traitement de 1ère ligne reçu par les patients de stades avancés

2. Réévaluation à 2 cures :

La réévaluation à 2 cures a été faite chez 84 patients soit dans 70 % des cas.

a. Stades localisés

Pour les patients de stade localisé, la réévaluation à 2 cures a été effectuée chez 56,1% d'entre eux.

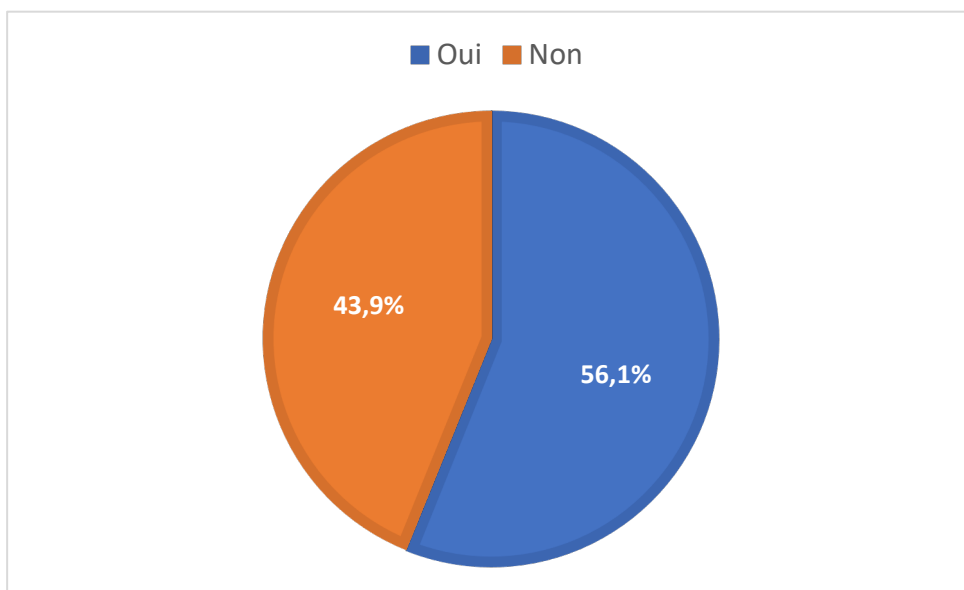


Figure 22: Réévaluation à 2 cures pour les patients de stades localisés.

Cette réévaluation chez les patients ayant un stade localisé à montrer :

- 52,2% rémission complète (RC)
- 39,1% rémission partielle (RP)
- 2 patients (8,7%) n'ont pas répondu aux deux premières cures de chimiothérapie
- Aucun patient de ce stade n'était en progression.

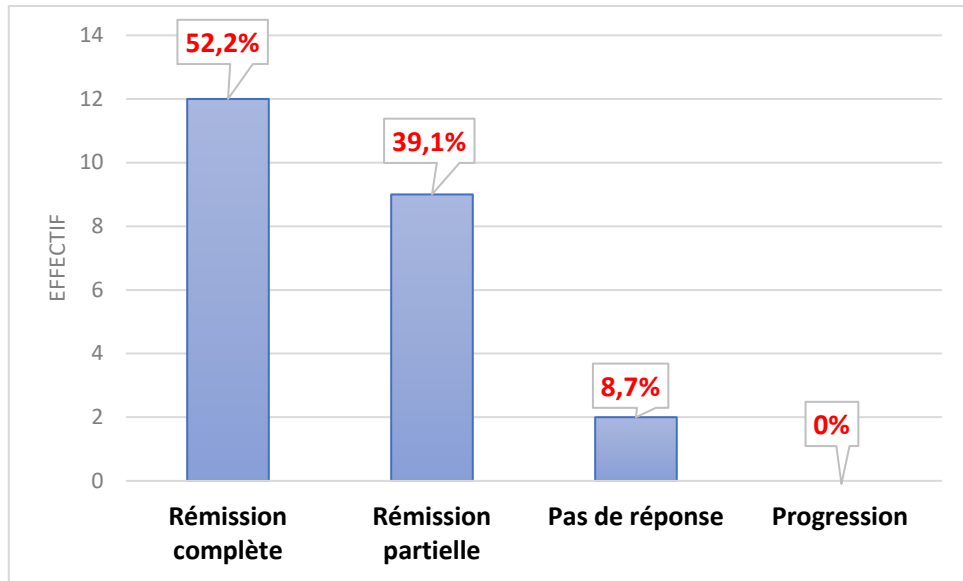


Figure 23: Réponse à 2 cures chez les patients de stades localisés réévalués.

La décision thérapeutique pour ces patients évalués était comme suit :

- 89,7% ont continué le même traitement de 1ère ligne
- 1 patient (3,4%) a reçu un traitement désescaladé
- 1 patient a reçu un traitement escaladé
- 1 patient est passé au traitement de 2^{ème} ligne.

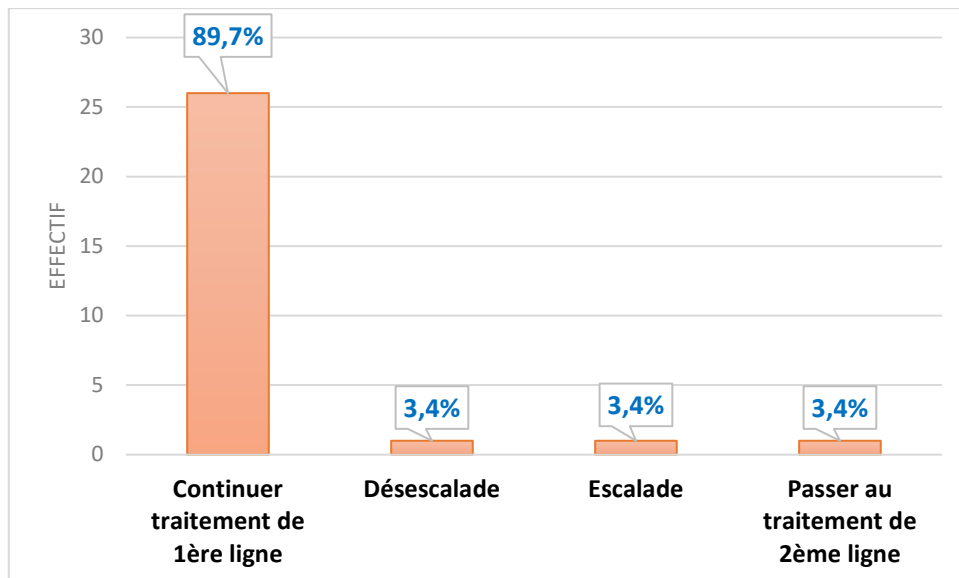


Figure 24: Décision thérapeutique prise après 2 cures de chimiothérapie chez les patients de stades localisés réévalués

b. Stades avancés

Pour les patients de stade avancé, la réévaluation à 2 cures a été effectuée chez une proportion plus importante égale à 75,3%.

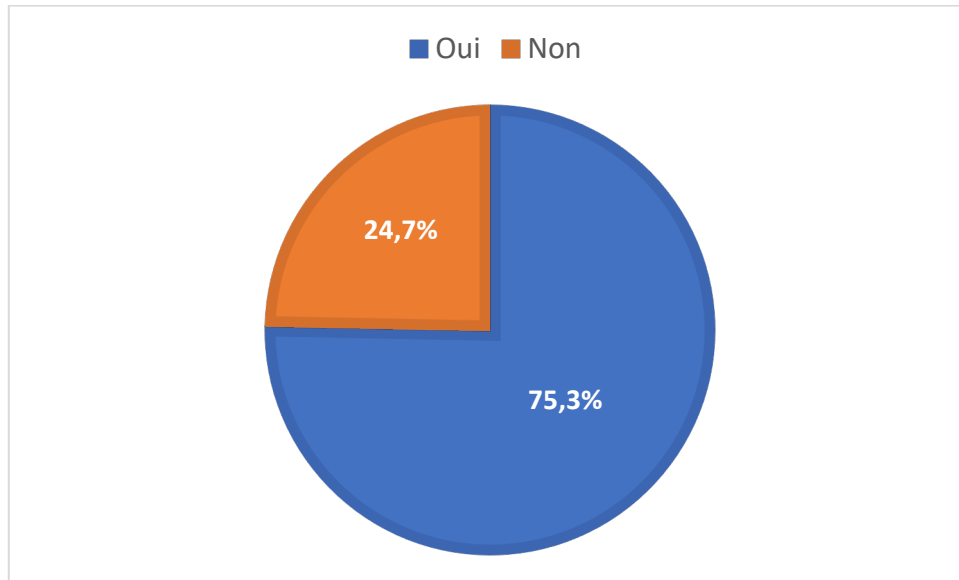


Figure 25: Réévaluation à 2 cures pour les patients de stades avancés.

Les réponses thérapeutiques chez ces patients après 2 cures de chimiothérapie :

- 55% étaient en rémission complète (RC)
- 41,7% en rémission partielle (RP)
- 1 patient (1,7%) n'a pas répondu
- 1 patient a progressé.

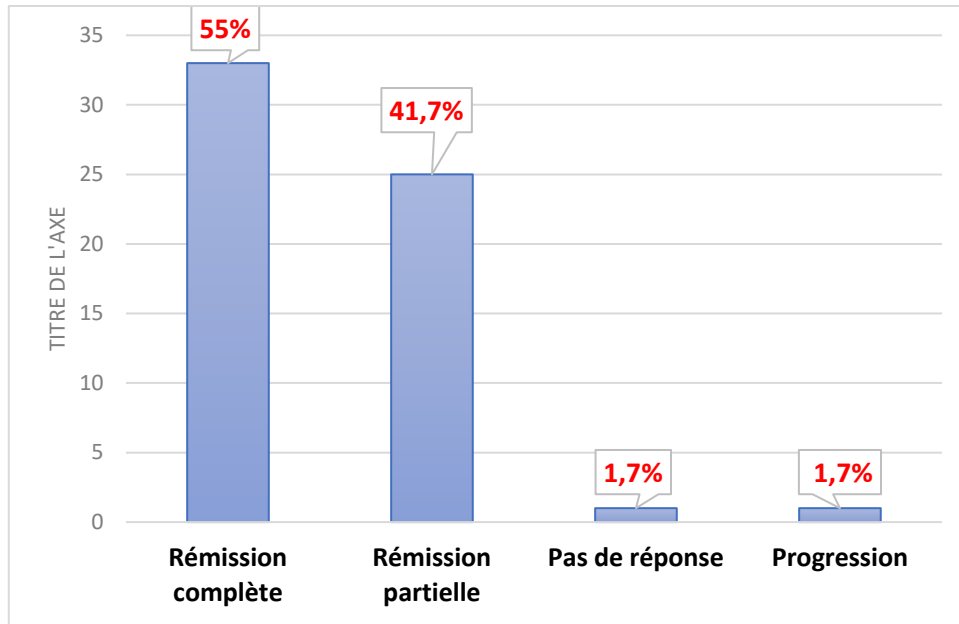


Figure 26 : Réponse à 2 cures chez les patients de stades avancés réévalués.

La décision thérapeutique pour ces patients de stade avancé était comme suit :

- 81,7% ont continué le même traitement de 1^{ère} ligne
- 11,3% ont reçu un traitement désescaladé
- 2 patients (2,8%) ont reçu un traitement escaladé
- 3 patients (4,2%) sont passés au traitement de 2^{ème} ligne.

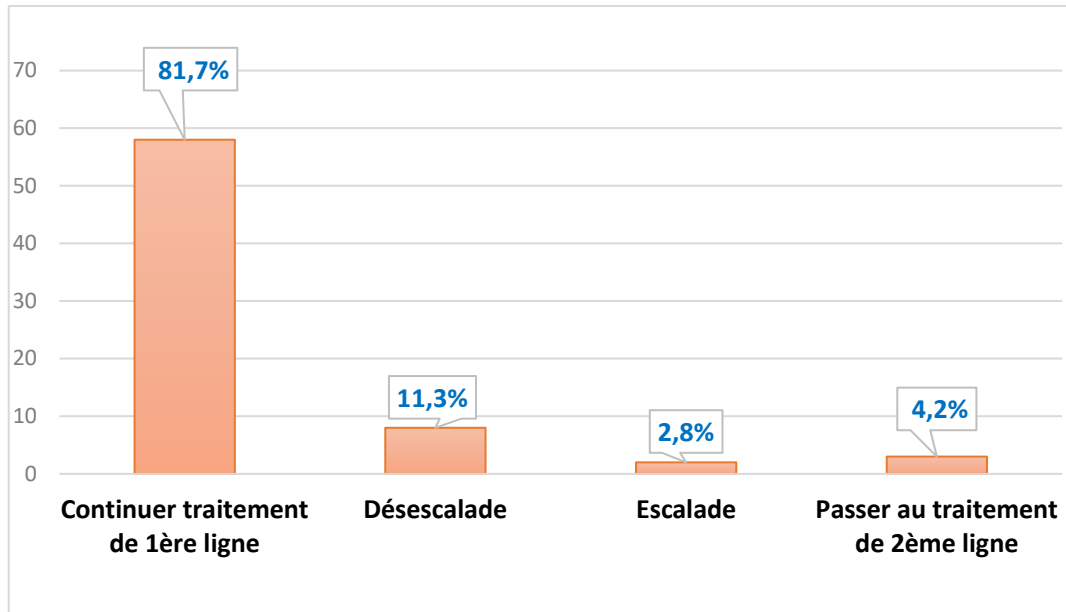


Figure 27: Décision thérapeutique prise après 2 cures de chimiothérapie chez les patients de stades

3. Radiothérapie :

La radiothérapie complémentaire a été effectuée au total chez 23 patients soit dans 17,3 % des cas.

Chez les patients ayant un stade localisé, 46,3% ont reçu une radiothérapie complémentaire.

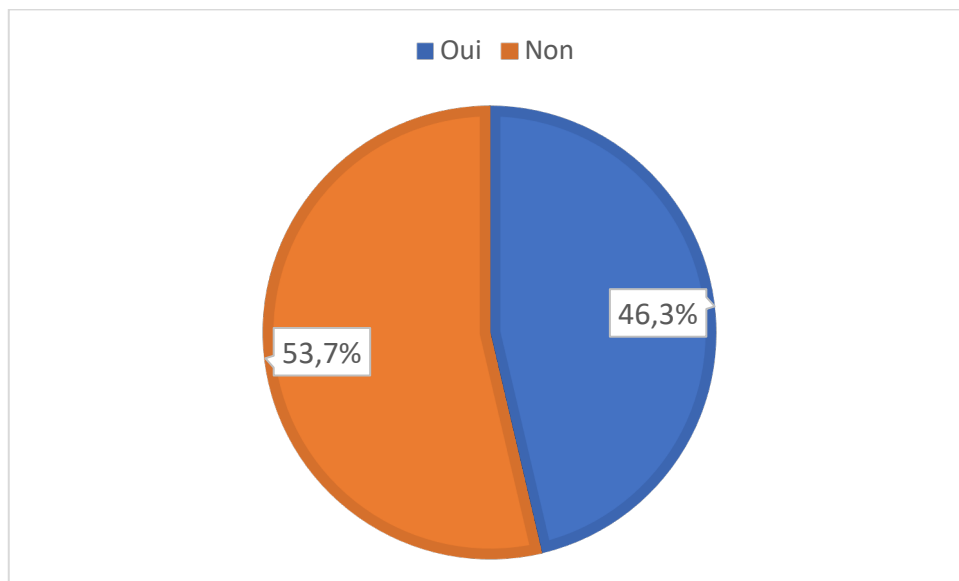


Figure 28 : Radiothérapie chez les patients de stades localisés.

Chez les patients ayant un stade avancé de la maladie, seulement 2 patients (2,5%) ont reçu une radiothérapie complémentaire.

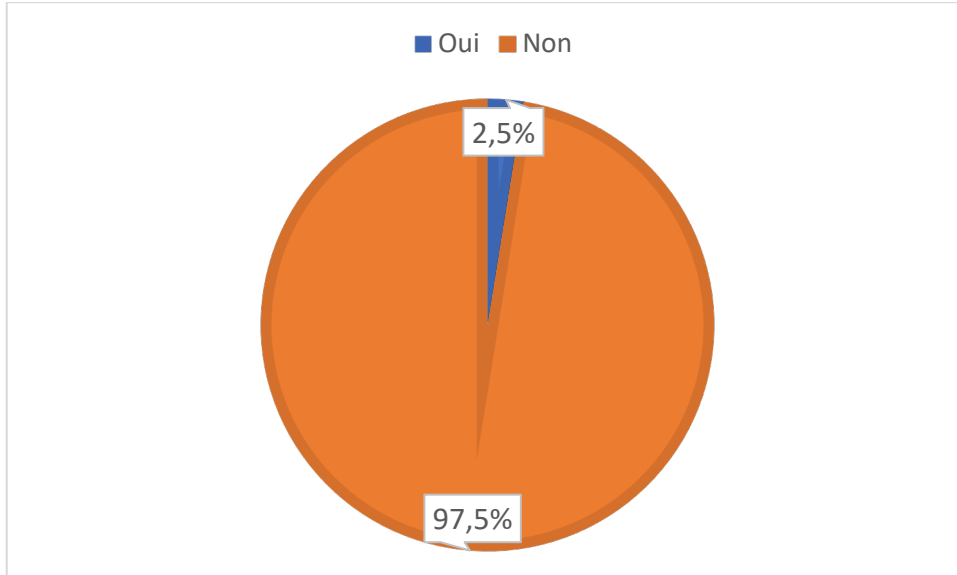


Figure 29 : Radiothérapie chez les patients de stades avancés

Chez les patients ayant reçu une radiothérapie complémentaire, la dose administrée a été de :

- 30 Gy dans 72,1 % des cas
- 20 Gy dans 11,1% des cas
- 36 Gy dans 11,1% des cas
- 40 Gy dans 5,6% des cas

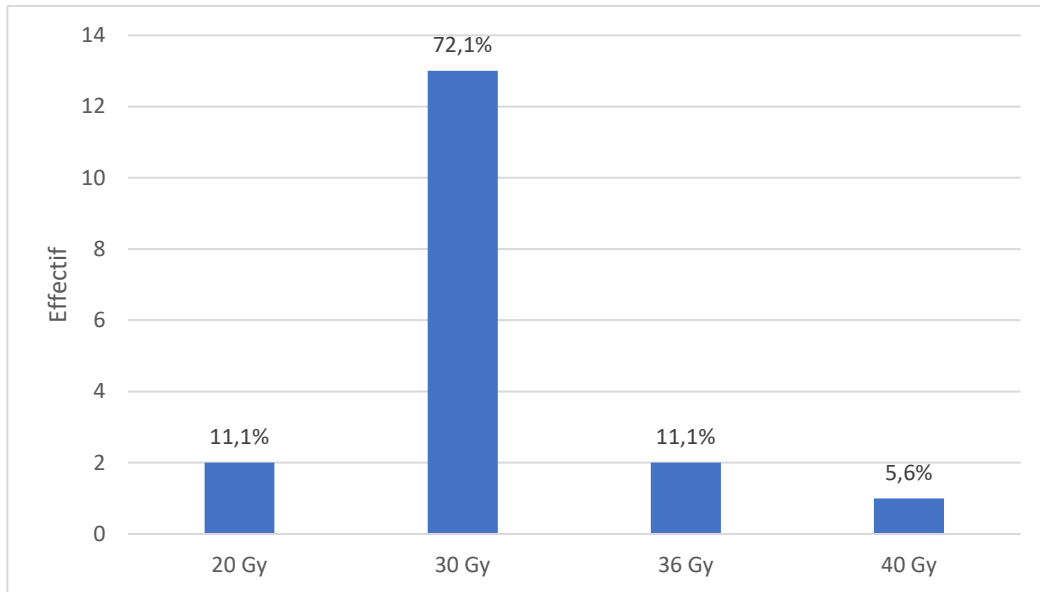


Figure 30 : Doses reçues en radiothérapie.

Ainsi, la radiothérapie complémentaire a été presque exclusivement prescrite aux patients ayant des stades localisés à une dose de 30 Gy chez la majorité de ces derniers.

4. Réponses fin de traitement :

A la fin du traitement de 1^{ère} ligne :

- 78,9 % des patients étaient en rémission complète
- 10,5 % étaient en progression
- 9,6% étaient en rémission partielle
- 1 seul patient (0,9%) a eu une réponse minime stable

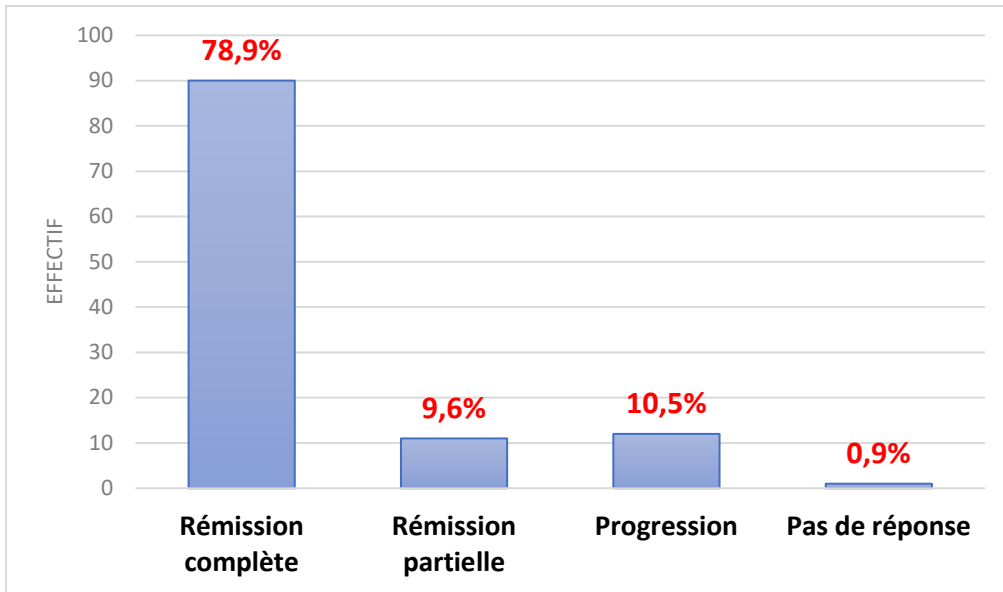


Figure 31 : Réponse en fin de traitement de 1ère ligne.

Chez les patients ayant un stade localisé de la maladie, en fin de traitement de 1^{ère} ligne :

- 87,5% étaient en rémission complète (RC)
- 2 patients (5%) étaient en rémission partielle (RP)
- 2 patients (5%) étaient en progression
- 1 patient (2,5 %) n'a pas répondu

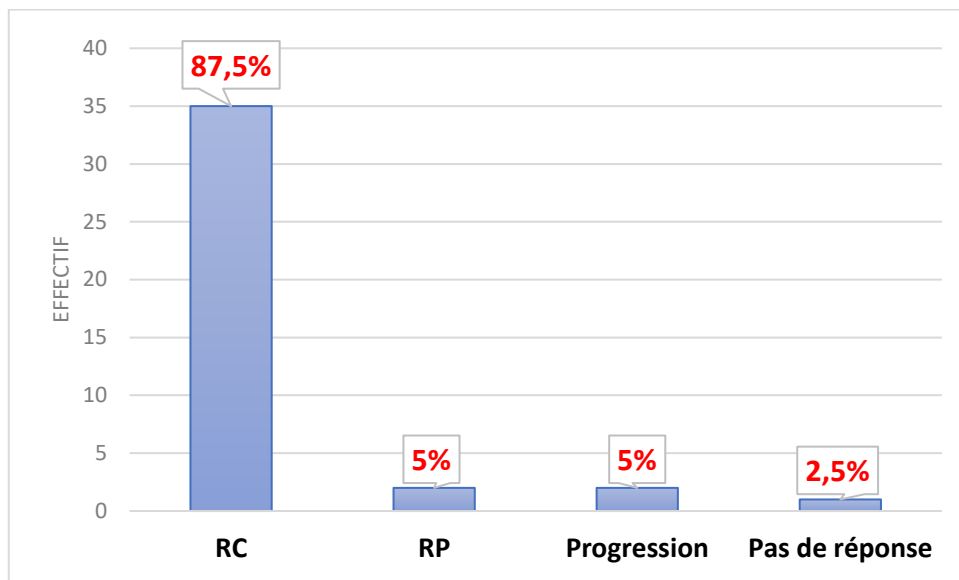


Figure 32 : Réponse en fin de traitement de 1ère ligne chez les patients de stades localisés

Chez les patients ayant un stade avancé de la maladie, en fin de traitement de 1^{ère} ligne :

- 74% étaient en rémission complète (RC)
- 12,3% étaient en rémission partielle (RP)
- 13,7% étaient en progression
- Aucun patient n'a présenté de réponse minime stable

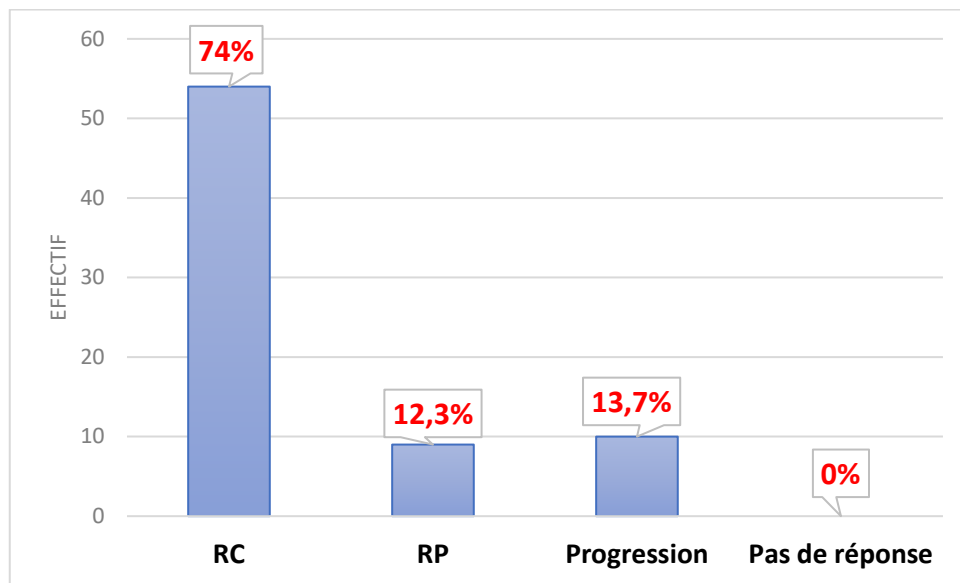


Figure 33 : Réponse en fin de traitement de 1^{ère} ligne chez les patients de stades avancés.

Ainsi, la **réponse globale** en fin de traitement de première ligne des patients atteints de lymphome de Hodgkin tous stades confondus est de **88,5 %** (RC = 78,9% et RP= 9,6%)

5. Rechute / Réfractaire primaire :

Au total, 13 patients **soit 10,7 % ont rechuté** dans un **délai médian de 23 mois** [10-46].

Selon le stade, 14,6% des patients de stades localisés et 18,6% des patients de stades avancés ont rechuté.

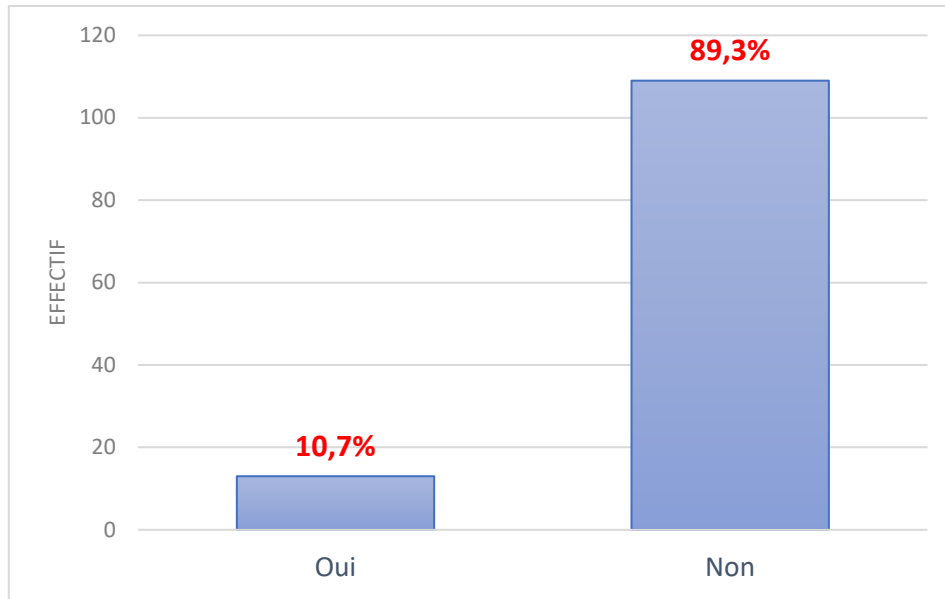


Figure 34 : Rechute.

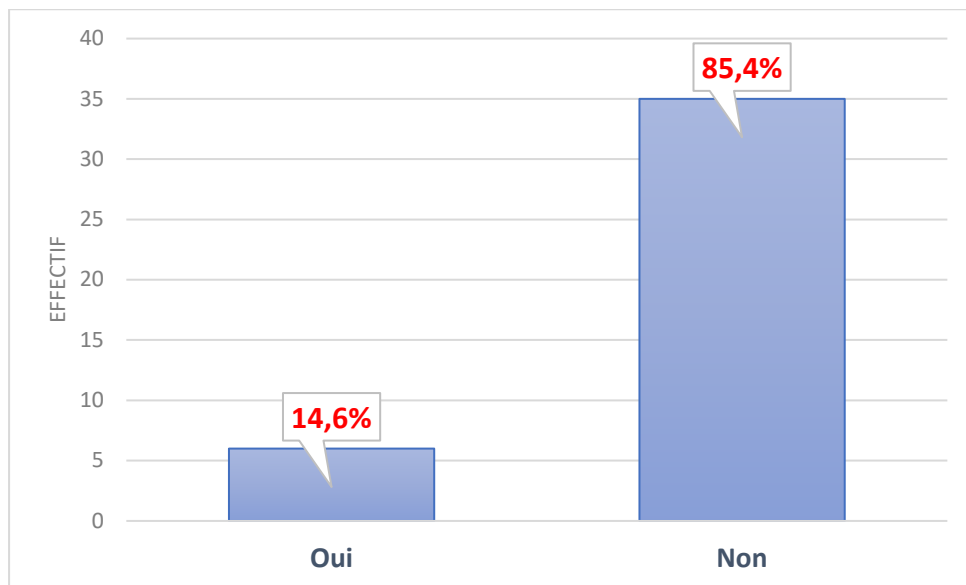


Figure 35: Pourcentage de rechute chez les patients de stades localisés.

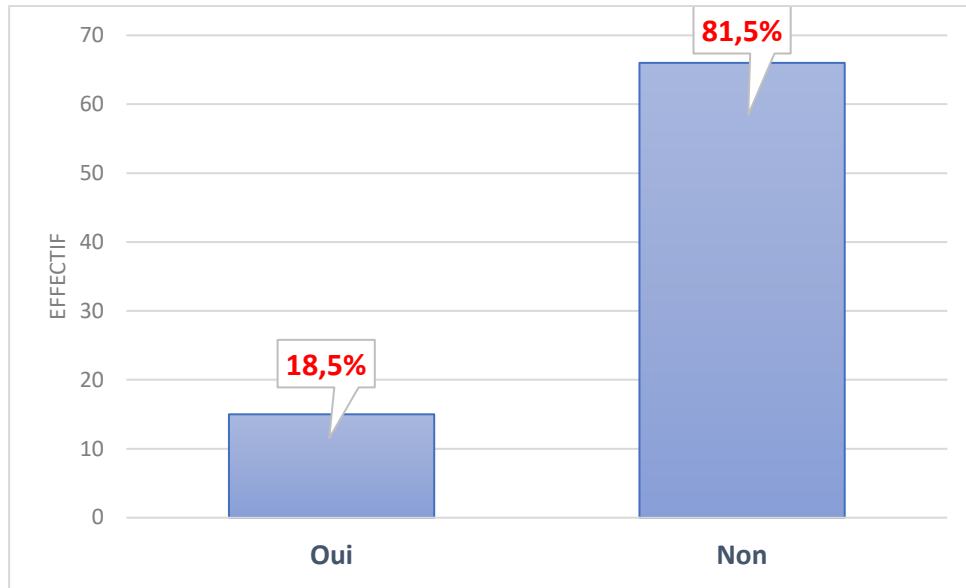


Figure 36 : Pourcentage de rechute chez les patients de stades avancés

Au total, **les patients réfractaires primaires** étaient au nombre de 27 soit 22,7 %.

En fonction du stade, 14,6% des patients de stades localisés et 25,9% des patients de stades avancés étaient réfractaires primaires.

Ainsi, les patients de stades avancés avaient plus de réponse réfractaire primaire que ceux de stades localisés.

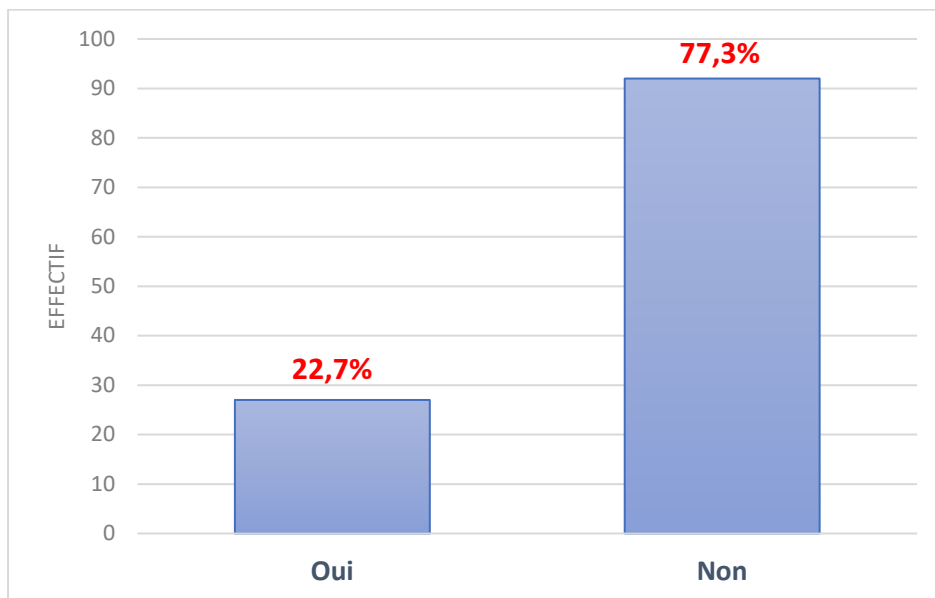


Figure 37 : Réponse réfractaire primaire.

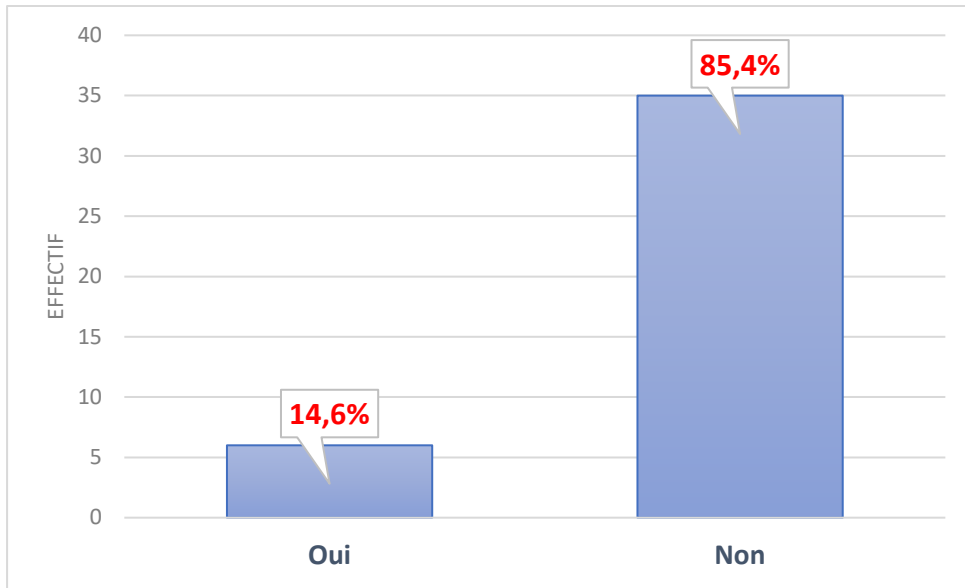


Figure 38: Réponse réfractaire primaire chez les patients de stades localisés.

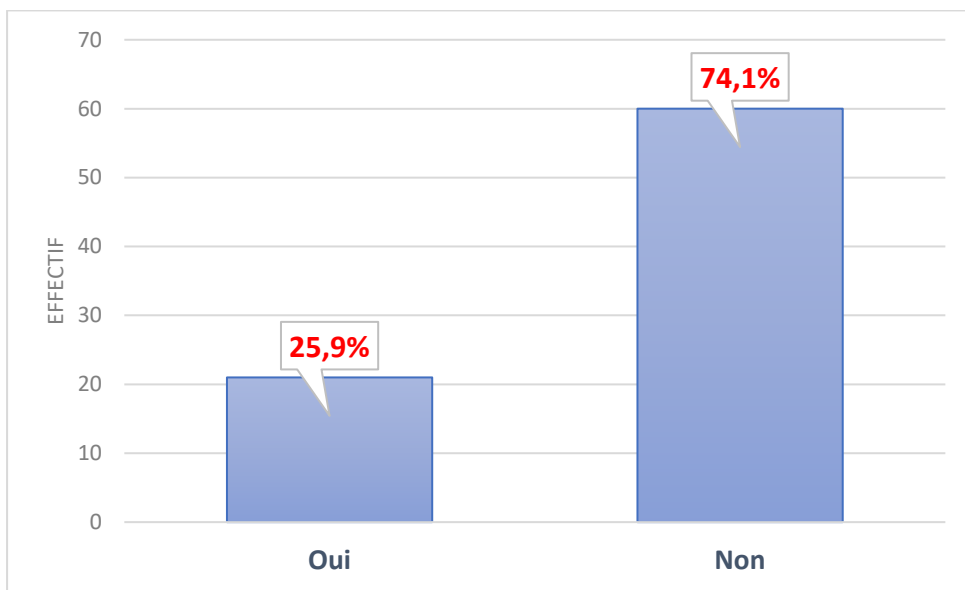


Figure 39: Réponse réfractaire primaire chez les patients de stades avancés

6. Traitement des patients réfractaires et/ou en rechutes :

a. Traitement de 2^{ème} ligne

Le traitement de deuxième intention reposait sur une chimiothérapie de type :

- DHAOX/DHAP chez 34,5% des patients
- ICE chez 11,6% des patients
- GNN chez 6,9% des patients
- BeGEV chez 4,6% des patients

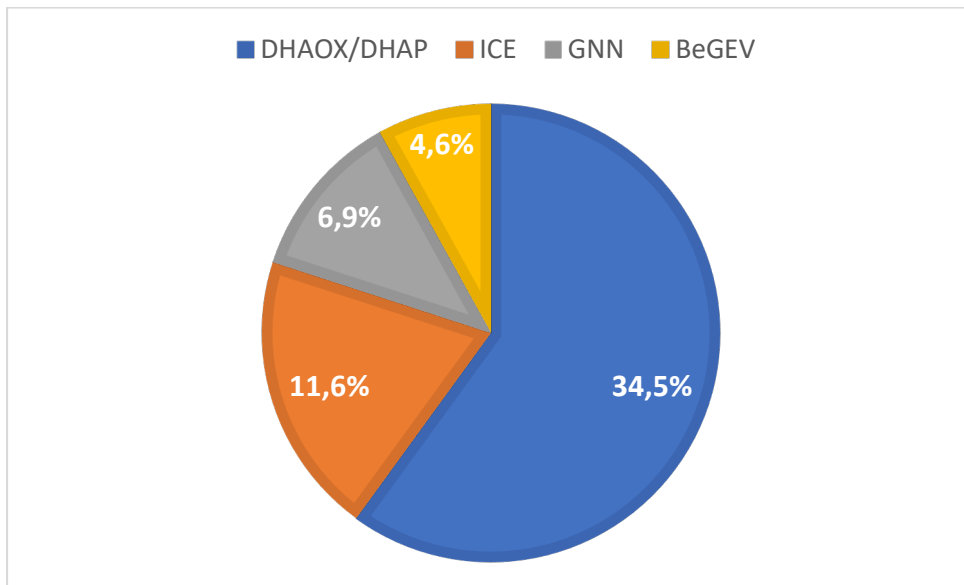


Figure 40: Traitement de 2^{ème} ligne utilisé

13 patients ont requis un traitement de 3^{ème} ou 4^{ème} ligne.

b. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

15 Patients (13,6%) ont reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

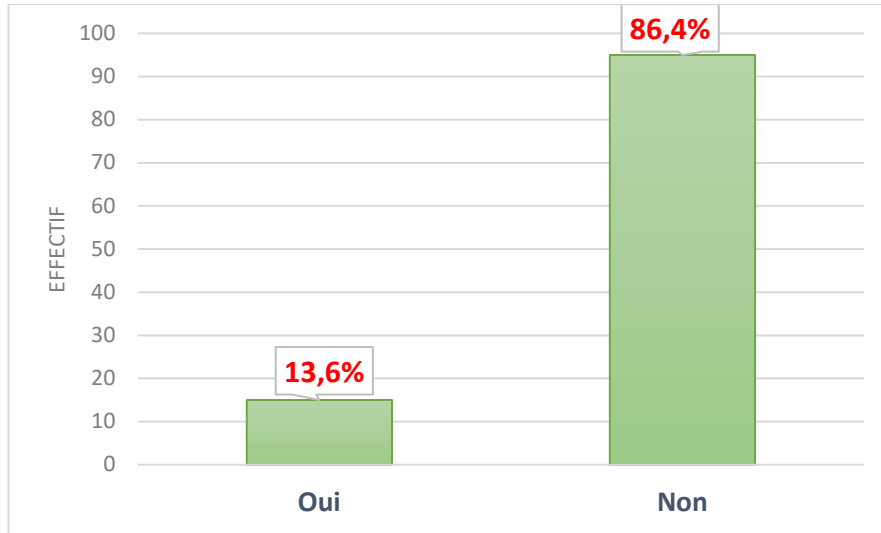


Figure 41: Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

c. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Dans notre série, seulement 3 patients (2,5%) ont été allogreffés. Les 3 avaient un stade avancé ce qui fait une proportion de 3,7% de tous les patients de stade avancé.

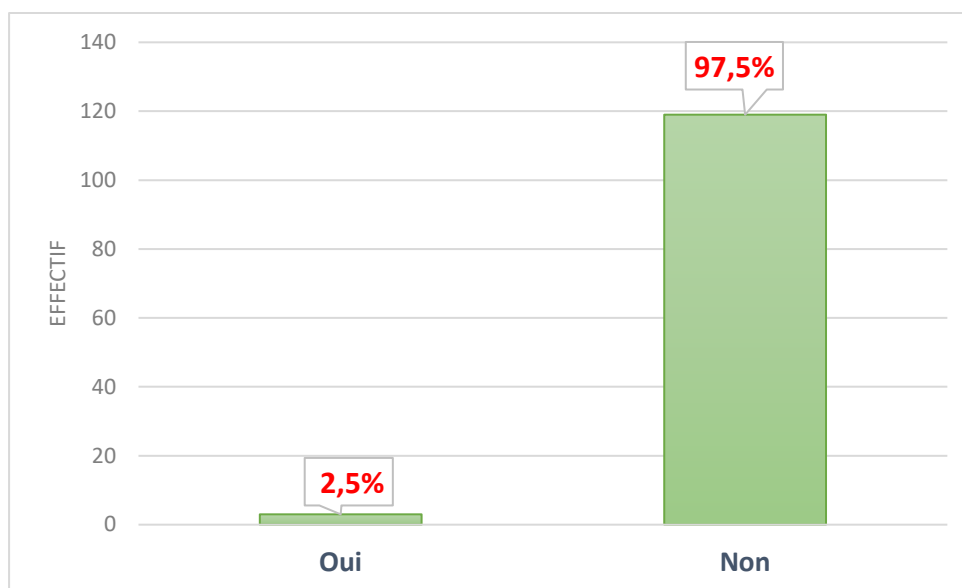


Figure 42 : Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

7. Toxicité liée à la chimiothérapie

- 79 patients soit 65,8 % ont présenté une toxicité hématologique au traitement de 1^{ère} ligne .
- 52,2% des patients ont présenté une toxicité infectieuse au traitement de 1^{ère} ligne. Celle-ci a été évaluée par le grade de la neutropénie fébrile et le nombre d'épisodes infectieux, 82,1% des neutropénies fébriles étaient de grade 3 ou 4 .
- 11 patients soit 9% ont eu une atteinte pulmonaire post-chimiothérapie, 6 patients ont reçu comme Protocol de chimiothérapie BEACOPP alors que 5 ont reçu ABVD , la toxicité pulmonaire était dans 54,6% des cas de grade 3 ou 4
- D'autres atteintes post-thérapeutique ont été recueillies chez 8 patients, chacun ayant présenté une atteinte toxique différente : cardiaque + neuropathies périphériques, cystite hémorragique , gastro-intestinale, Insuffisance rénale aigue, Mucite grade III, Neuropathie sensitive stade I + pleurésie, thrombose veineuse profonde, cutanée

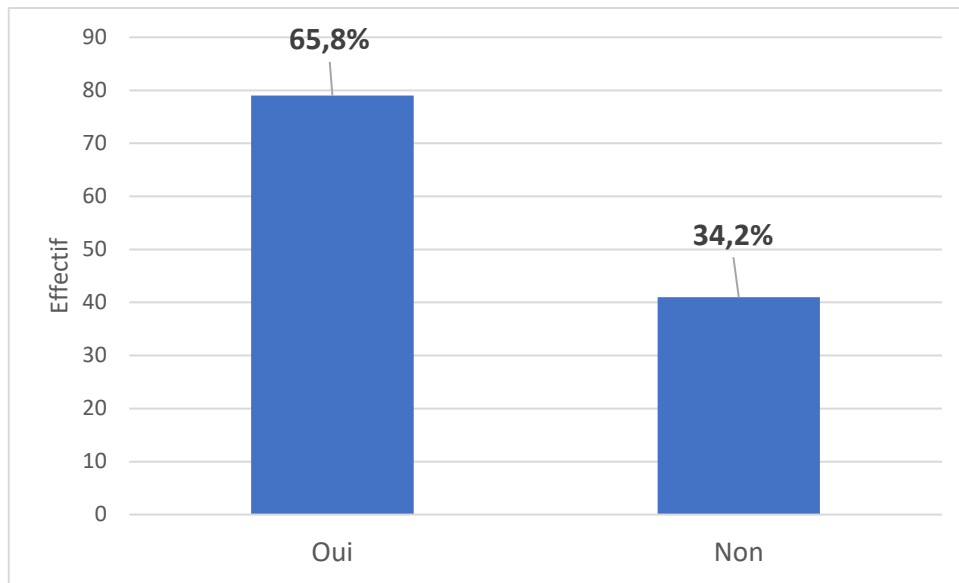


Figure 43: Présence ou non d'une toxicité hématologique.

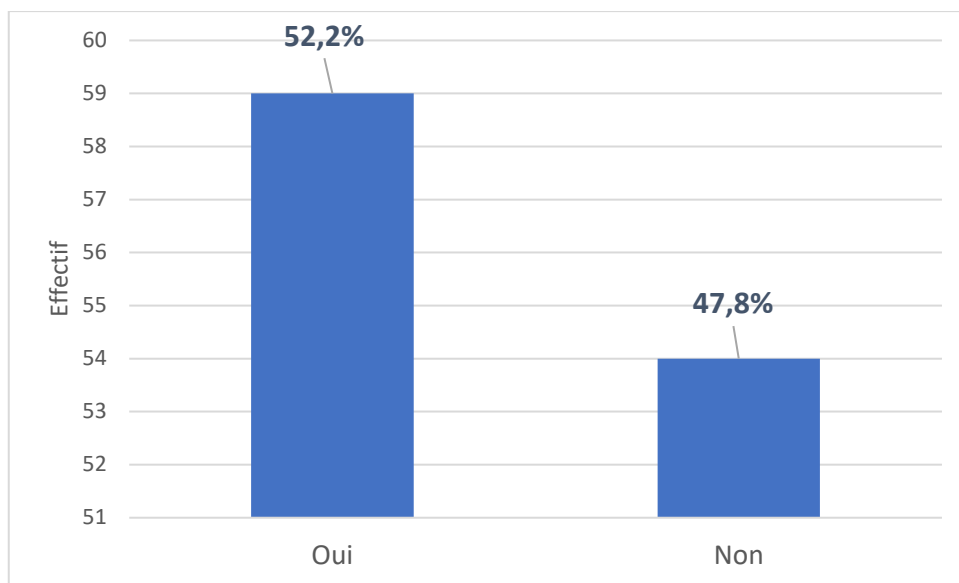


Figure 44 : Présence ou non d'une toxicité infectieuse.

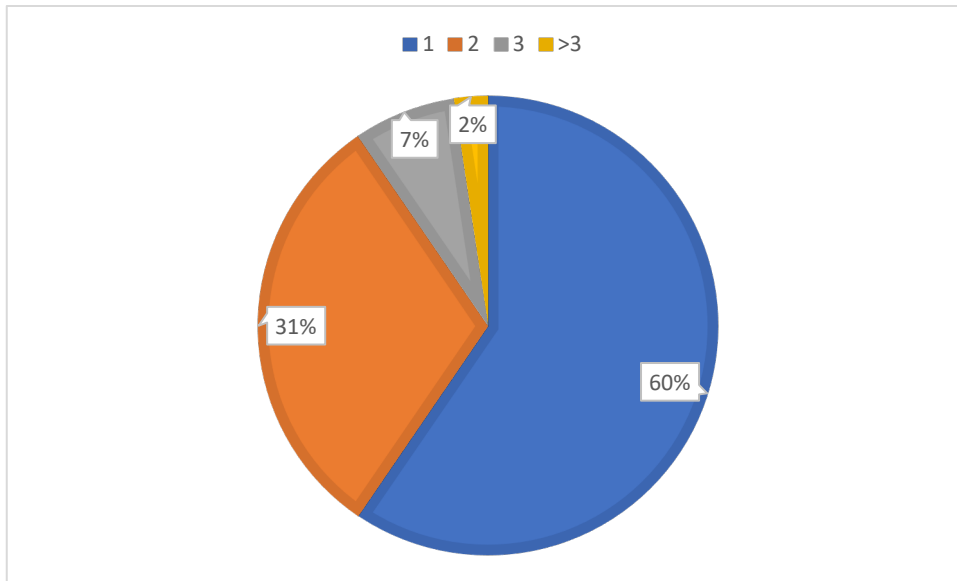


Figure 45: Fréquence des épisodes fébriles.

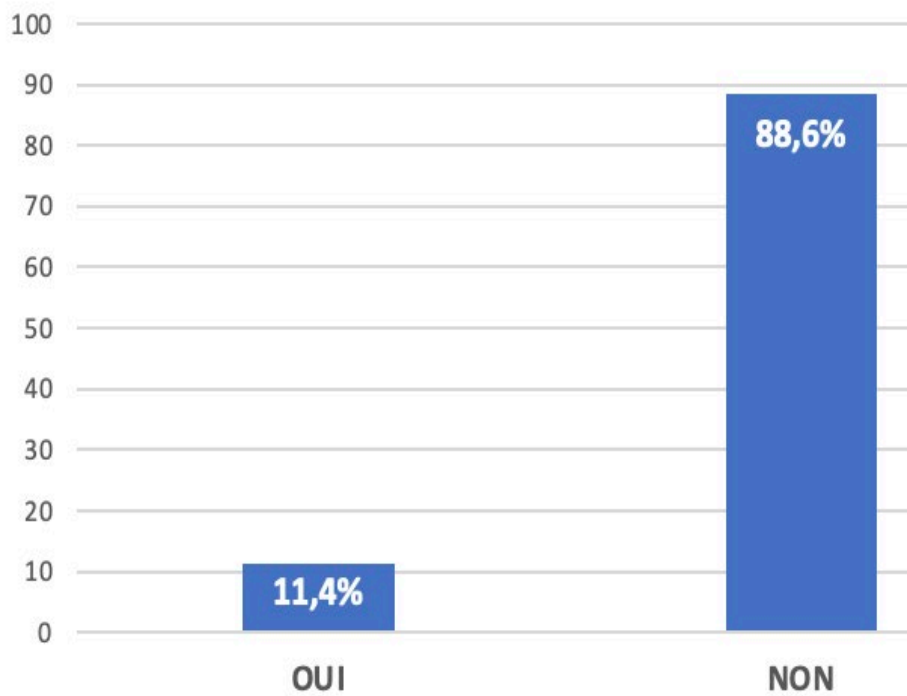


Figure 46: Présence ou non d'une toxicité pulmonaire

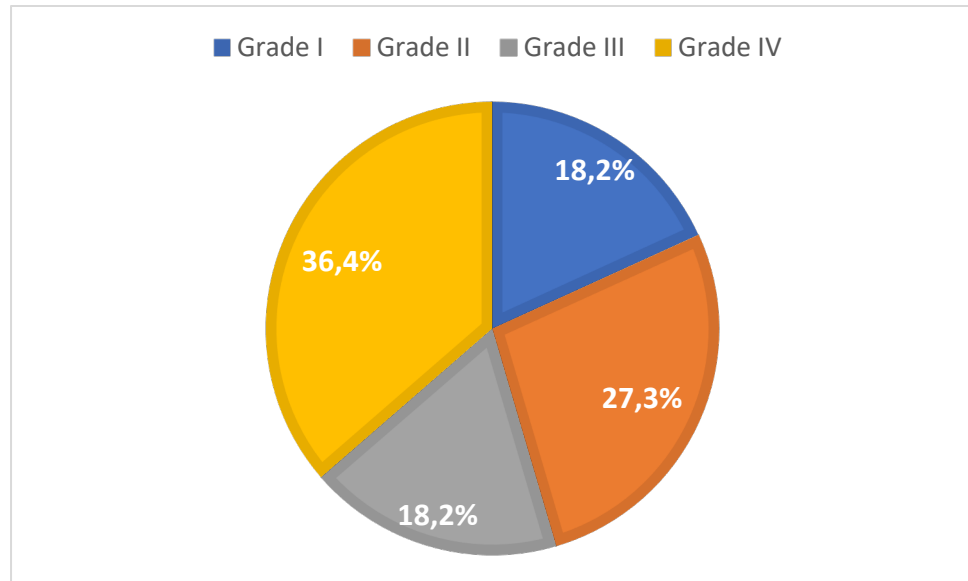


Figure 47 : Grades de l'atteinte pulmonaire.

8. Évolution

a. Délai de suivi médian

Le délai de suivi médian des patients est de 65,5 mois [41,3-96]

b. Statut à la date des dernières nouvelles

A la date des dernières nouvelles et au total :

- 28,1% étaient considérés comme guéris du lymphome (rémission complète > 5ans)
- 54,5 % étaient en rémission complète
- 7,4% étaient en progression
- 9,9% étaient décédés.

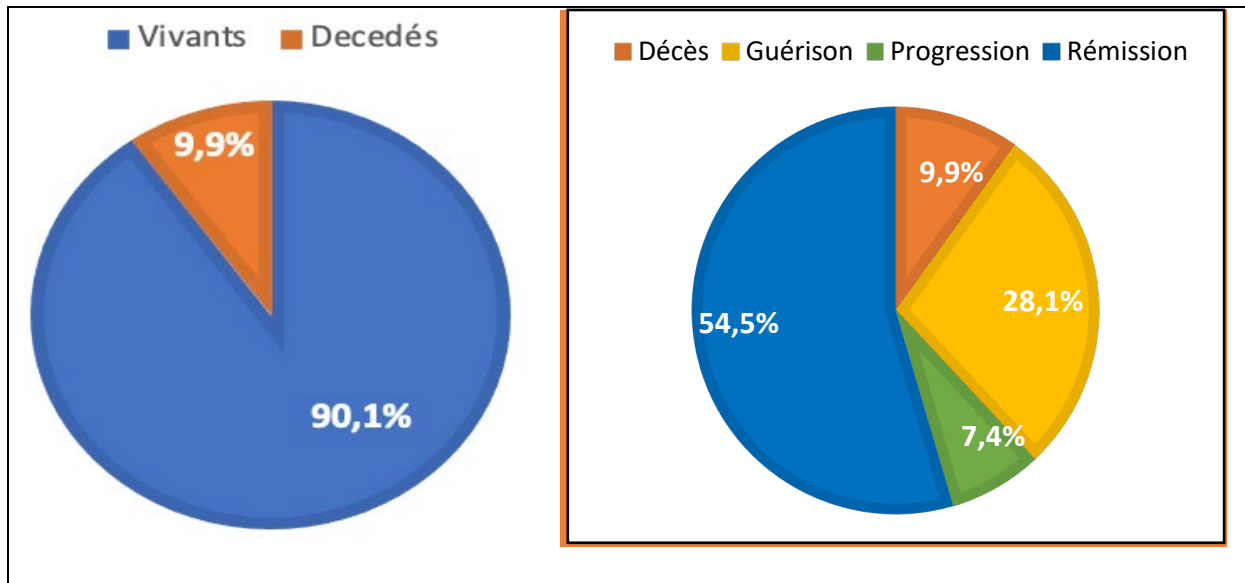


Figure 48: Statut à la date des dernières nouvelles.

c. Survie

c.1. Survie globale

La survie globale à 5 ans chez nos patients est de **91,2 %**.

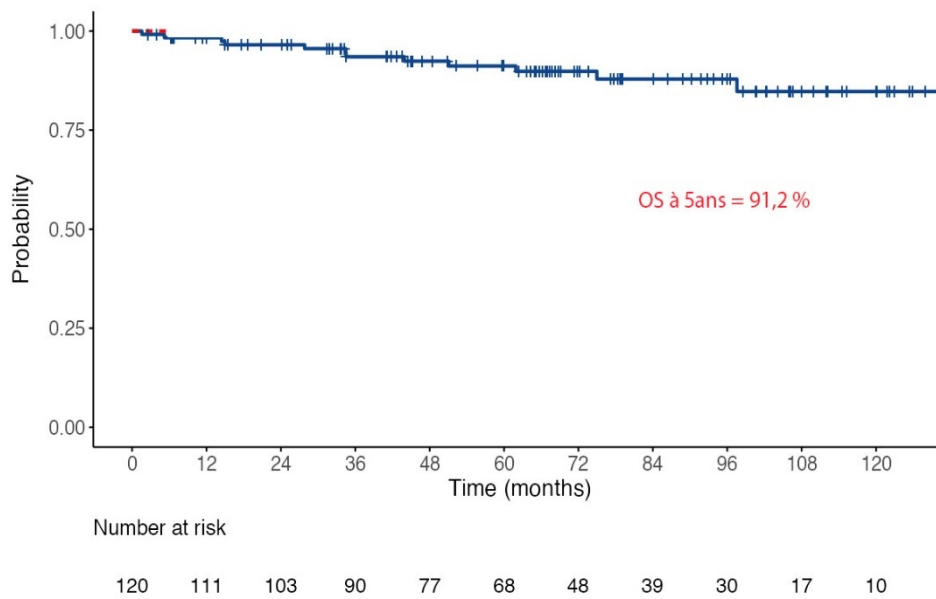


Figure 49: Survie globale à 5 ans.

La survie globale à 5 ans est de 97,6% pour les stades localisés et 88,1% pour les stades avancés.

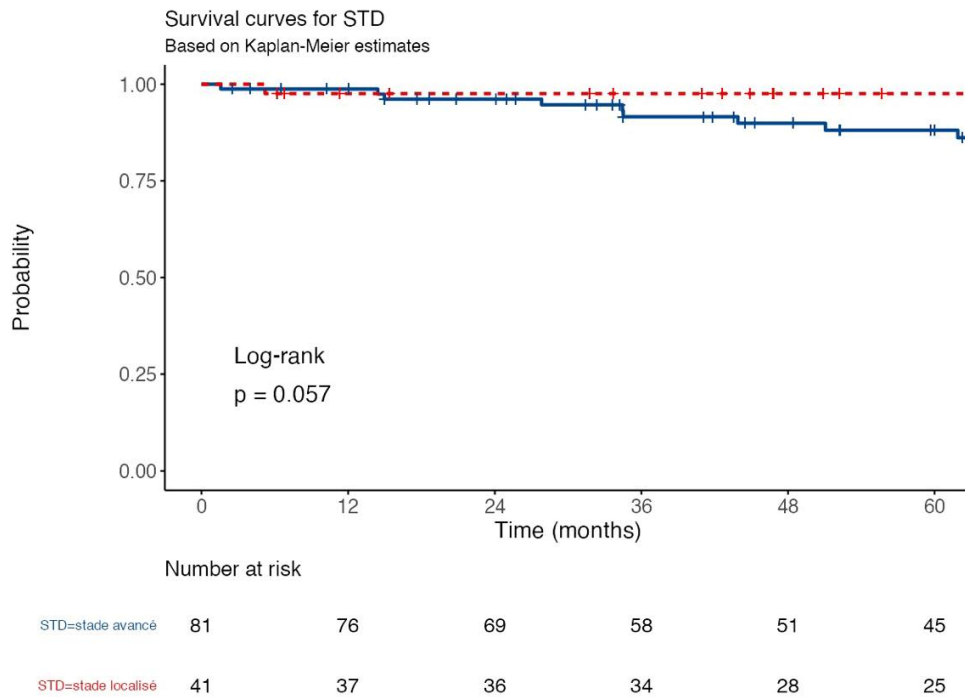


Figure 50: Survie globale à 5 ans en fonction du stade.

c.2. Survie sans rechute

La survie sans rechute à 5 ans chez nos patients est de 90,6 %.

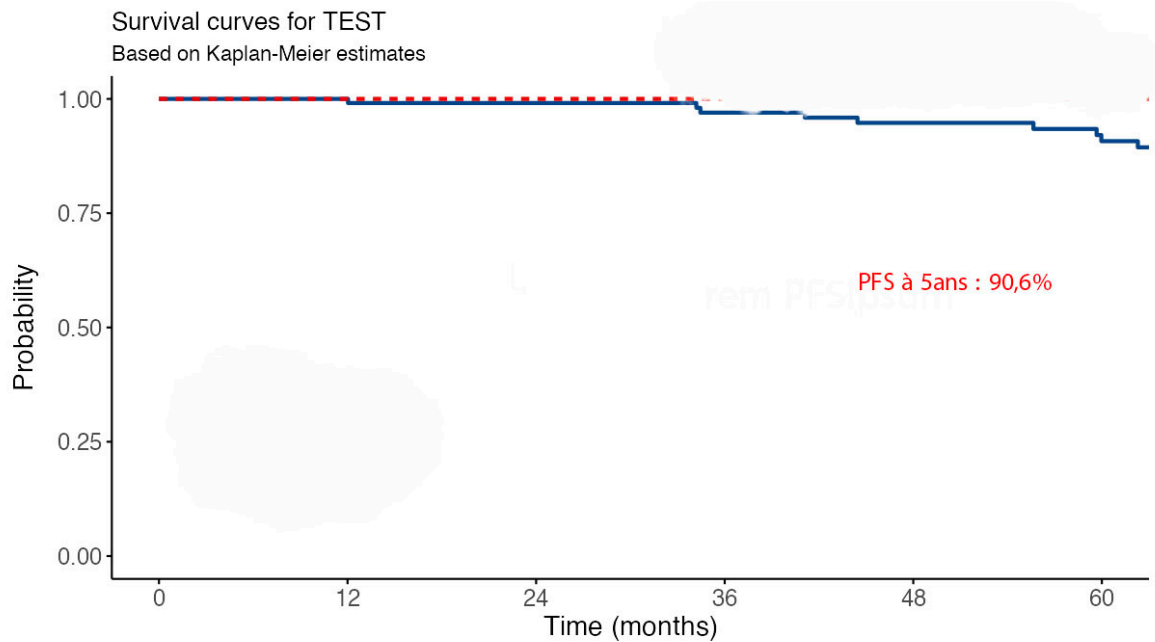


Figure 51: Survie sans rechute à 5ans.

La survie sans progression à 5 ans est de 96,2% pour les stades localisés et 88,2% pour les stades avancés.

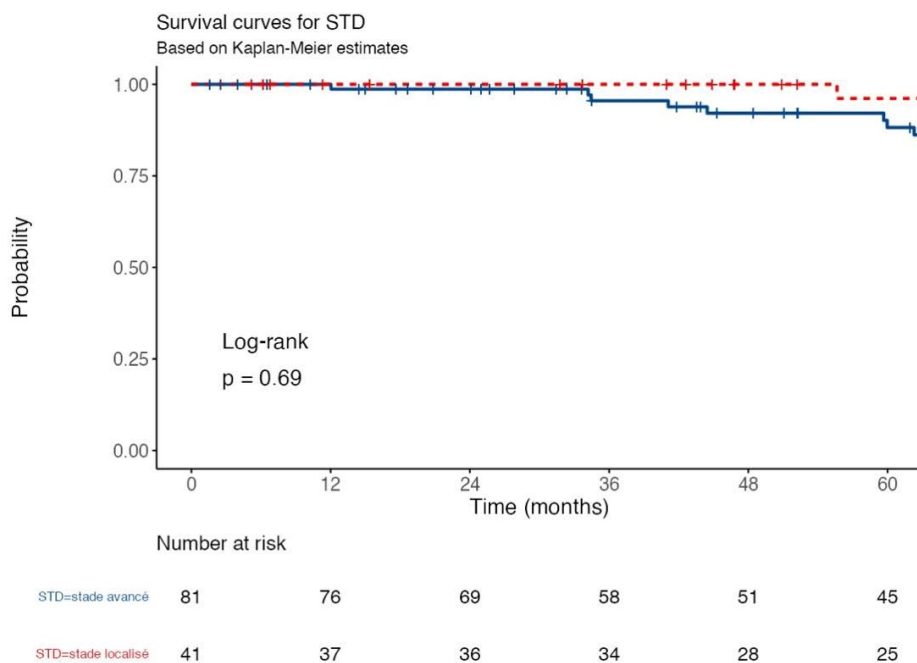


Figure 52: Survie sans progression à 5 ans en fonction du stade.

D. Comparaison entre les patients réfractaires primaires et non réfractaires primaires

Notre comparaison entre le groupe des patient réfractaires primaire et les patients non réfractaires en terme d'âge, de sexe, du délai de consultation, du score Performance statut (PS), des signes clinique à l'admission, du sous-type histologique , de la présence de masse Bulky à la Radio du thorax , du stade Ann Arbor et du groupe du risque pronostic que ça soit pour les formes localisés (selon l'Organisation européenne de recherche et de traitement du cancer (EORTC) et Le groupe allemand German Hodgkin lymphoma Study Group GHSH) ou pour les formes avancés , n'a pas objectivé de différence significative entre les deux groupes , ce qui rend l'identification des patients réfractaires primaire en

prè-thérapeutique un défi difficile ([Tableau 8](#)). La réévaluation par PET-Scan (Tomographie par émission de positons) à 2 cures (PET-2) est une conduite que notre service à commencer à adopter depuis 2013 dans une perspective de thérapie d'escalade et de désescalade, dans notre série 83(68%) patient ont été réévaluer à 2cures, 45(54,3%) patients étaient en Rémission complète (RC), 34(41%) en Rémission partielle (RP), 3 sans réponse et un patient en progression, en comparant les patients réfractaires primaires et les patient non réfractaires primaires selon la réponse à 2 cures, on objective une différence très significative ($p=0,001$), en utilisant un modèles de régression logistique univariés, on trouve qu'une RP à 2 cures expose au risque d'être réfractaire primaire par rapport à une réponse complète ($OR= 4,95$; $IC95\%[1,55-15,78]$; $p=0,007$).

Tableau 8 : différences entre les patients atteint de lymphome de hodgkin classique réfractaires primaires et les patients non réfractaires primaires

Facteur associé	Totale	Réfractaires primaires	Non réfractaires primaires	p-value
N	122	27(22,1)	95(77,9)	
Age, ans [†]	37[24,3-48,8]	41[23,5-50,5]	37[25-48]	0,85
Sexe, Homme [‡]	77(63,1)	19(70,4)	58(61)	0,38
Délai de consultation [†] (semaine)	16[12-25]	18[11-26,5]	16[12-24]	0,49
Score PS [¶]				0,26
0	51(43,2)	8(29,6)	45(47,4)	
1	49(41,5)	13(48,2)	38(40)	
2	15(12,7)	5(18,5)	10(10,5)	
3	3(2,5)	1(3,7)	2(2,1)	
4	0	0	0	
Signes clinique [¶]				
Signes généraux ^{&}	88(72,)	21(77,7)	67(70,5)	0.46

Splénomégalie	21(17,2)	4(14,8)	17(17,9)	1
Nombre d'adénopathies				0,65
0	7(5,7)	1(3,7)	6(6,3)	
1	20(16,4)	6(22,2)	14(14,7)	
2	13(10,6)	2(7,4)	11(11,6)	
3	13(10,6)	1(3,7)	12((12,6)	
≥ 4	50 (41)	11(40,7)	39(41)	
Prurit	18(14,7)	4(14,8)	14(14,7)	1
<i>Sous-type histologique</i> [¶]				0,1
Scléro-nodulaire	102(83,6)	20(74)	82(86,3)	
Cellularité mixte	15(12,3)	7(26)	8(8,5)	
Riche en lymphocytes	3(2,5)	0	3(3,1)	
À déplétion lymphocytaire	2(1,6)	0	2(2,1)	
<i>Masse Bulky sur Radio du thorax face (IMT>0,35)</i> [¶]	32(26,2)	10(37)	22(23,1)	0,15
<i>Stade Ann Arbor</i> [¶] :				0,8
I	2(1,6)	0	2(2,1)	
II	40(32,8)	6(22,2)	34(35,8)	
III	31(25,4)	6(22,2)	25(26,3)	
IV	49(40,2)	15(55,6)	34(35,8)	
<i>Groupe de risque pronostic</i> [¶]				
<u>Stades Localisés</u>	42	6	36	0,31
- Selon EORTC :				
Favorable	9(21,4)	0	9(25)	
Défavorable	33(78,6)	6(100)	27(75)	
- Selon GHSG				0,88
Favorable				
Intermédiaire	7(16,7)	1(16,7)	6(16,7)	
Défavorable				

<i>Stades avancés :</i>	23(54,7)	3(50)	20(55,5)	
- Selon score IPS :	12(28,6)	2(33,3)	10(27,8)	
Faible(0-1)				
Intermédiaire(2-3)	80	21	59	
Haut(4-5)				0,11
	8(10)	1(4,8)	7(11,9)	
	42(52,5)	9(42,8)	33(55,9)	
	30(37,5)	11(52,4)	19(32,2)	
<i>PET SCAN(PET-2)</i>	83	21	62	0,001
RC	45(54,2)	5(23,8)	40(64,5)	
RP	34(41)	13(61,9)	21(33,9)	
Pas de réponse	3(3,6)	2(9,5)	1(1,6)	
progression	1(1,2)	1(4,8)	0	

†variables exprimés en médian et quartiles

‡variables exprimées en nombre et pourcentage

& Fièvre supérieure à 38°C, de plus de 8 jours et/ou amaigrissement (>10% du poids du corps en 6 mois), et/ou Sueurs nocturnes profuses

PS = Performance statut ; IMT= Index médiastino-thoracique ; IPS=International Prognostic Score ; EORTC= Organisation européenne de recherche et de traitement du cancer ; GHSG= German Hodgkin lymphoma Study Group ; PET-2= Tomographie par émission de positons après 2 cures de chimiothérapie

En comparant les patients réfractaires primaires et les patient non réfractaires primaires en utilisant le test de Log-rank sur des courbes de survie de Kaplan-Meier nous avons trouvé respectivement une survie globale à 5ans de 73%[56,2-94,8] contre 96,5%[92,7-100] ($p<0,0001$)(Figure 3), la différence est statistiquement très significative .

1, 3, 5 year Survival - REF

Levels	time	Number at Risk	Number of Events	Survival	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
REF=oui	60	12	6	73.0%	56.2%	94.8%
REF=non	60	58	3	96.5%	92.7%	100.0%

Survival Plot - REF

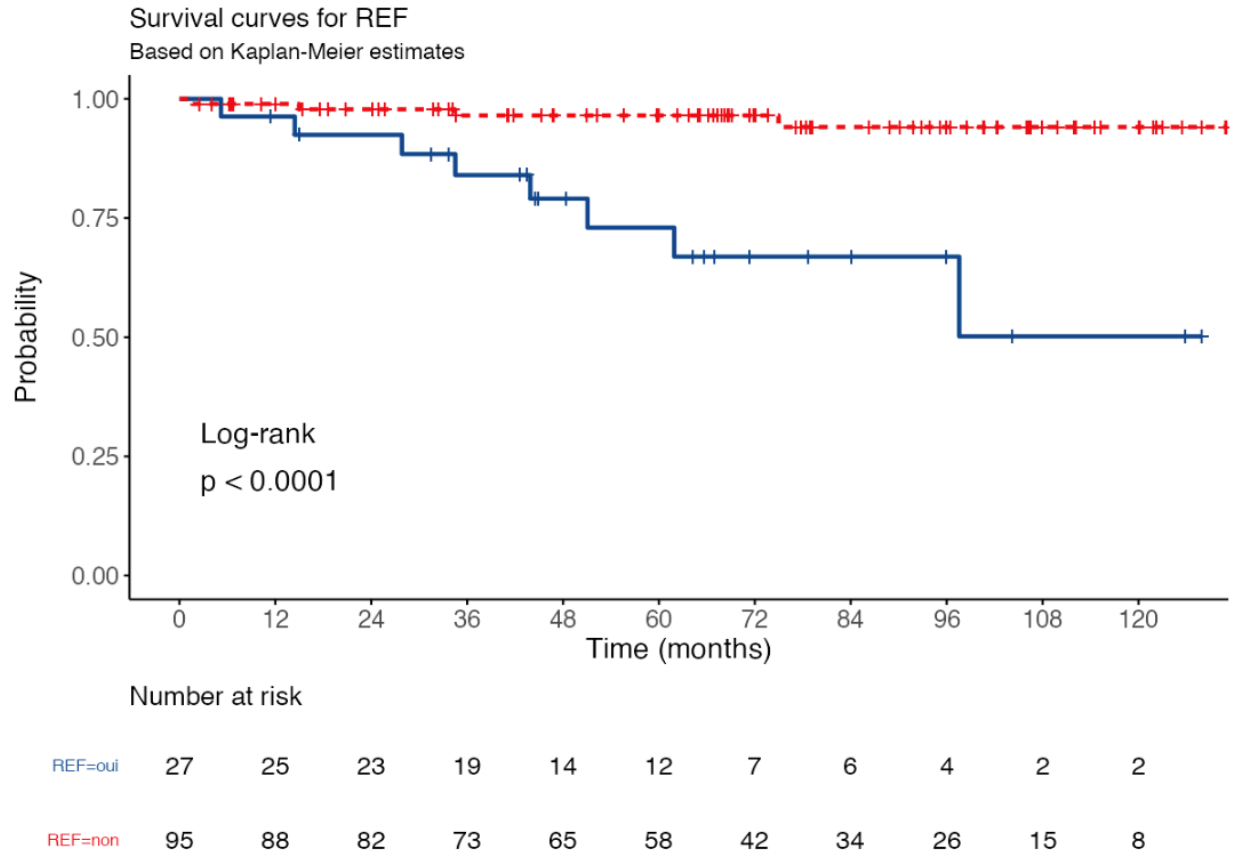


Figure 53: Comparaison entre la survie globale des patients réfractaires primaires et non réfractaires primaires en fonction du temps.

IV. Discussion :

A. Le traitement du lymphome de Hodgkin classique

Le lymphome Hodgkinien classique est une affection potentiellement curable dans la majorité des cas. Il est un exemple des progrès thérapeutiques accomplis en cancérologie depuis 50 ans. Les moyens thérapeutiques dont on dispose pour traiter les patients atteints de lymphome Hodgkinien classique sont la radiothérapie et la chimiothérapie utilisée à doses conventionnelles ou en traitement intensif suivi d'une greffe de moelle hématopoïétique et récemment l'immunothérapie.

1. Traitement des stades localisés

a. Groupes pronostiques favorables

La prise en charge des stades localisés a évolué au cours des dernières années. Initialement, le traitement par radiothérapie de type « extended-field » était considéré comme le traitement standard. En raison de la forte probabilité de rechute ainsi que de l'augmentation des complications à long terme, ce type de radiothérapie n'est plus utilisé [10]. Un essai randomisé comparant la radiothérapie ganglionnaire subtotale avec ou sans chimiothérapie de type ABVD a montré que les patients traités par radiothérapie ganglionnaire subtotale avaient un taux global de survie plus faible et un taux plus élevé de décès ayant une cause autre que la progression lymphomateuse par rapport à ceux ayant reçu uniquement une chimiothérapie de type ABVD [11]. Par conséquent, les patients sont le plus souvent traités par chimiothérapie afin d'atteindre les zones à distance potentiellement touchées par le lymphome. Cette dernière est combinée à une radiothérapie de type « involved-field » limitée aux zones où l'atteinte lymphomateuse a été confirmée. La plupart des patients de stade localisé favorable reçoivent 2 à 4 cycles de chimiothérapie puis une dose d'environ 20 à 35 Gy de radiothérapie de type « involved-field » [12]. Un essai clinique du groupe GHSG a révélé que les patients avec des facteurs pronostiques

favorables pouvaient bénéficier d'un traitement moins lourd [13]. Cette étude portant sur 1370 patients a comparé l'administration de 2 cycles à celle de 4 cycles d'ABVD ainsi que la dose de 20 Gy à celle de 30 Gy en radiothérapie de type « involved-field ». Aucune différence n'a été constatée en ce qui concerne la réponse au traitement, la survie sans progression ou la survie globale au sein des 4 groupes. Par conséquent, le traitement standard actuel pour les patients de stades localisés favorables est de 2 cures d'ABVD suivi d'une radiothérapie de type « involved-field » à la dose de 20 Gy [13]. Toutefois, divers essais cliniques sont actuellement en cours afin de déterminer la réelle nécessité de la radiothérapie. Les premières études ont suggéré que les patients ayant une TEP-TDM négative après 3 cycles de chimiothérapie pourraient ne pas avoir besoin de radiothérapie [14]. D'autres essais sont également en cours pour l'utilisation d'agents tels que le brentuximab vedotin au lieu de la radiothérapie comme thérapie de consolidation après les 2 à 3 cycles initiaux de chimiothérapie ABVD [15]. Dans notre série la majorité des patients au stade localisés favorables ont été traités par chimiothérapie type ABVD suivi d'une radiothérapie à une dose moyenne de 30Gy, cependant et vu le changement de la stratégie thérapeutique du service , en plus des patients atteints d'un lymphome de hodgkin au stade localisé avec formes défavorable certains patients avec forme favorable mais avec des signes B ont été traités par une chimiothérapie type BEACOPP standard ou renforcé ce qui explique le pourcentage élevé du Protocol BEACOPP et le pourcentage relativement bas de la radiothérapie dans notre série chez les patients au stades localisés .

b. Groupes pronostiques défavorables

Chez les patients de pronostic défavorable, une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie de type « involved-field » est également le traitement de choix. Généralement, ces patients reçoivent au moins 4 cycles de chimiothérapie intensive suivie d'une radiothérapie de type « involved-field » [16], [17]. Les données qui soutiennent cette approche comprennent les résultats d'un essai clinique portant sur 1395 patients de stade I/IIA présentant des facteurs

pronostiques défavorables, notamment une masse médiastinale importante, une maladie extranodale ou une vitesse de sédimentation élevée. Dans cette étude randomisée, les patients ont reçu 4 cycles d'ABVD ou 4 cycles de BEACOPP aux doses standards avec une radiothérapie complémentaire de type « involved-field » à des doses de 20 ou 30 Gy. Les résultats ont révélé que les patients ayant reçu une chimiothérapie ABVD ont requis une irradiation de 30 Gy tandis qu'aucune différence n'a été relevée entre les doses de 20 et 30 Gy chez les patients ayant reçu un protocole BEACOPP. La conclusion de cette étude était de considérer comme traitement standard l'administration de 4 cycles d'ABVD suivis d'une irradiation de 30 Gy type « involved-field » chez les patients de stade localisé défavorable [17].

Dans un autre essai clinique du groupe GHSG les patients ont reçu 4 cycles d'ABVD ou 2 cycles de BEACOPP escaladé suivi de 2 cycles d'ABVD [18]. Tous les patients ont reçu par la suite une radiothérapie de type « involved-field » à la dose de 30 Gy. Les résultats de cette étude en termes d'absence d'échec thérapeutique étaient en faveur de la chimiothérapie agressive type BEACOPP escaladé. Cependant, il n'y avait pas de différence en terme de survie globale et une toxicité accrue a été observée lors de l'utilisation du protocole BEACOPP escaladé. Des études supplémentaires ont recherché des moyens de maintenir une efficacité thérapeutique tout en minimisant le potentiel toxique. Afin d'atteindre ces objectifs, la TEP-TDM a joué un rôle très important en permettant une adaptation thérapeutique en fonction de la réponse après quelques cures par le biais de l'échelle de Deauville à 5 points [19].

Dans un essai randomisé (RAPID) effectué au Royaume-Uni, des patients de stades localisés ayant une TEP-TDM négative après 3 cycles d'ABVD ont été divisés en deux groupes. Un a reçu une dose de 30 Gy de radiothérapie de type « involved-field » et l'autre n'a reçu aucun traitement complémentaire [14]. Cette étude a montré que la différence entre les deux groupes en termes de survie sans progression à 3 ans ainsi que de survie globale n'était pas significative. Cependant, la maladie a été moins contrôlée chez les patients n'ayant pas reçu de radiothérapie.

Une étude similaire (HD 10) faite par le groupe EORTC, a comparé l'administration d'une chimiothérapie ABVD suivie d'une radiothérapie de type « involved-field » à l'administration d'une chimiothérapie seule [20]. Tout comme dans l'essai RAPID, la randomisation a eu lieu chez des patients ayant eu une TEP-TDM négative après 2 cycles d'ABVD. Les résultats de cette étude ont suggéré un meilleur contrôle de la maladie chez les patients ayant reçu une radiothérapie complémentaire. L'essai randomisé H10 des groupes EORTC, LYSA et FIL a permis d'étudier l'adaptation du traitement des stades localisés en fonction des résultats de la TEP-TDM après 2 cures de chimiothérapie ABVD. Ces derniers ont conclu que lorsque la TEP-TDM revenait positive, le passage vers un protocole BEACOPP escaladé et une radiothérapie de type « involved-node » ont permis d'améliorer significativement la survie sans progression des patients à 5 ans. D'autre part, lorsque la TEP-TDM revenait négative, le traitement combinant chimiothérapie et radiothérapie n'a montré aucune supériorité par rapport à l'utilisation de l'ABVD seule et ce, pour les groupes favorable et défavorable. Cependant, le risque de rechute était augmenté lors de l'exclusion de la radiothérapie de type « involved-node », particulièrement chez les patients de groupe favorable [21].

Un autre essai, HD14 du groupe GHSG a permis l'étude d'une intensification de dose chez les patients de stades localisés et de groupe défavorable. Ce dernier a démontré que l'intensification de la chimiothérapie par deux cycles de BEACOPP escaladé suivi de deux cycles d'ABVD suivi d'une radiothérapie de type « involved-field » améliore significativement le contrôle tumoral chez ces patients [18, p. 14].

2. .Traitement des stades avancés

Initialement, le protocole MOPP a été développé pour les patients en rechute après radiothérapie et s'est révélé efficace [22]. Par la suite, le développement du protocole ABVD a montré dans des études randomisées comparatives, une meilleure efficacité par rapport au MOPP [23], [24], [25], [26]. Le GHSG a développé des schémas dose-standard et dose-

escaladée pour le protocole BEACOPP chez les patients de stades avancés [27]. Les premiers essais ont comparé le cyclophosphamide, la vincristine, la procarbazine et la prednisone en alternance avec l'ABVD au protocole BEACOPP à doses standards et escaladées [28]. Ces études ont montré un meilleur contrôle tumoral et une meilleure survie globale chez les patients ayant reçu le BEACOPP escaladé [29]. Dans une méta-analyse sur l'ABVD et le BEACOPP escaladé, il y avait un avantage en terme de survie globale chez les patients ayant reçu le BEACOPP escaladé [30]. Cependant, des effets secondaires graves ont été plus fréquents chez les patients ayant reçu le BEACOPP [31]. La phase 3 d'une étude randomisée et multicentrique (AHL2011) [32] a permis de déterminer les avantages de l'utilisation de la TEP-TDM dans l'adaptation du traitement chez les patients de stades avancés diagnostiqués de novo. Celle-ci a démontré que la TEP-TDM utilisée après deux cycles de BEACOPP escaladé peut guider en toute sécurité le traitement ultérieur et soutient l'utilisation d'une stratégie adaptée à la réponse afin d'administrer quatre cycles d'ABVD chez les patients ayant obtenu une réponse précoce au traitement sans altérer le contrôle de la maladie (celui-ci n'ayant pas démontré d'infériorité par rapport au BEACOPP escaladé). La stratégie entièrement guidée par la TEP-TDM a permis une désescalade de la chimiothérapie BEACOPP, améliorant ainsi sa tolérance chez la plupart des patients de stades avancés. Une stadification intérimaire complète par la TEP-TDM avec le score de Deauville modifié a permis un suivi précis du traitement et pourrait donc être considérée comme une stratégie pour la gestion de routine des patients atteints de lymphome hodgkinien avancé [32].

La phase 2 d'un essai clinique intergroupe a aussi permis de déterminer l'utilité d'une adaptation thérapeutique basée sur la réponse à la TEP-TDM chez des patients atteints de lymphome hodgkinien classique de stade avancé. Celle-ci a permis de conclure sur les bénéfices d'une escalade thérapeutique d'un protocole ABVD vers un protocole BEACOPP chez les patients ayant une TEP-TDM positive après 2 cures d'ABVD. Ceci a conduit à une amélioration

de 64% de la survie sans progression sur 2 ans, ce qui est bien plus élevé que les 15 à 30% prévus [33].

Des approches plus récentes se sont concentrées sur l'ajout de nouveaux agents novateurs à la chimiothérapie standard. Les essais cliniques intégrant l'utilisation de brentuximab vedotin dans le protocole ABVD ont montré que cet ajout augmentait la toxicité pulmonaire [34]. Lorsque la bléomycine fut omise du protocole ABVD qui est devenu AVD et remplacée par le brentuximab vedotin, un taux de réponse élevé a été observé sans toxicité pulmonaire importante. Une étude randomisée est actuellement en cours, comparant l'ABVD avec l'AVD + brentuximab vedotin. Le GHSG explore également l'utilisation du BEACOPP en association avec le brentuximab vedotin. Actuellement, la combinaison de brentuximab vedotin, étoposide, cyclophosphamide, doxorubicine, dacarbazine et dexaméthasone est actuellement testée afin d'évaluer si l'utilisation de brentuximab vedotin peut augmenter l'efficacité du BEACOPP et diminuer sa toxicité [35].

3. Traitement des patients réfractaires primaires et en rechute

La consolidation par une chimiothérapie à fortes doses et l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients répondant au traitement de deuxième ligne ou ultérieur reste le protocole standard chez la majorité des patients réfractaires primaires ou en rechute. Les données soutenant les bénéfices de l'autogreffe remontent à deux études réalisées dans les années 1990. Linch et ses collègues ont comparé le mini BEAM (BCNU, étoposide, cytarabine et melphalan) seul par rapport au mini BEAM suivi d'une autogreffe avec un conditionnement BEAM chez 40 patients réfractaires primaires ou en rechute [36]. La survie sans événements à 3 ans était de 53 % chez le groupe ayant reçu l'autogreffe contre 10 % chez le groupe ayant reçu la chimiothérapie seule. L'obtention d'une rémission complète sur la TEP-TDM avant la greffe est le meilleur prédicteur du résultat après la greffe avec à peu près 75 % des patients avec une TEP-TDM négative contre 30 % des patients avec une TEP-TDM positive qui ont

présenté une réponse durable [37]. De nombreux schémas de chimiothérapie de sauvetage sont efficaces dans les rechutes de lymphome hodgkinien bien qu'aucun essai randomisé n'ait défini une approche optimale. Environ 60 % des patients obtiennent une réponse complète à la TEP-TDM après l'ICE (ifosfamide, carboplatine, etoposide), qui est l'un des traitements de rattrapage les plus utilisés aux Etats-Unis [37]. Une étude sur la bendamustine, la gemcitabine et la vinorelbine (BeGEV) (n=59) a été associée à un taux de réponse global de 83 % avec 73 % de patients présentant une TEP-TDM négative [38]. 43 sur 49 patients ayant répondu au traitement ont reçu une autogreffe. A 2 ans, la survie sans progression était de 62 %. La bendamustine combinée au brentuximab a été associée à un taux de 74 % de rémission complète. Cependant, les toxicités liées à la perfusion ont été plus élevées que prévu et ont nécessité l'utilisation de corticostéroïdes en prémédication [39]. Pour les 40 patients ayant reçu une autogreffe dont 25 ont reçu un traitement d'entretien par brentuximab vedotin, la survie sans progression à 2 ans était de 63 %. Compte tenu de l'efficacité du brentuximab vedotin chez les patients réfractaires ou en rechute avec une réponse globale de 75 % et environ un tiers de rémission complète, l'étude AETHERA s'est penchée sur le rôle du maintien du brentuximab vedotin après une autogreffe comme traitement de consolidation. Les patients à haut risque avec un lymphome hodgkinien réfractaire primaire ou en rechute dans les 12 mois suivant la fin du traitement de 1^{ère} ligne ou avec une atteinte extra-nodale à la rechute ont été randomisés pour recevoir pendant un an du brentuximab administré toutes les 3 semaines contre un placebo. Après 5 ans de suivi, 59 % des patients ayant reçu le brentuximab n'ont pas progressé contre 41 % dans le groupe témoin [40]. Le bénéfice était plus important chez les patients présentant au moins deux facteurs de risque : une rechute dans les 12 mois après traitement de 1^{ère} ligne, une réponse réfractaire primaire au traitement de 1^{ère} ligne, une réponse partielle ou une maladie stable après traitement de rattrapage, une localisation extra-nodale à la rechute, des symptômes B à la rechute, plus de deux traitements de rattrapage antérieurs. Les toxicités les plus fréquentes

retrouvées dans le groupe ayant reçu le brentuximab vedotin comprenaient une neuropathie périphérique, réversible chez la grande majorité des patients et une neutropénie.

Étant donné le risque de toxicité lié au traitement et à la maladie du greffon contre l'hôte, l'allogreffe est réservée aux patients qui développent un lymphome hodgkinien récurrent après autogreffe. Bien qu'un sous ensemble de patients puisse atteindre un contrôle de la maladie à long terme avec le brentuximab vedotin et les inhibiteurs de points de contrôle. La majorité de ceux-ci finissent par rechuter. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est associée à des taux de rémission durable d'environ 30 % [41].

Concernant les inhibiteurs des points de contrôle, le lymphome de Hodgkin est particulièrement sensible à l'immunothérapie par les inhibiteurs de PD-1. Dans la phase 2 d'une étude sur le nivolumab menée chez 243 patients, les taux de réponse globale et de rémission complète étaient respectivement de 65 % et 29 % chez les patients n'ayant pas reçu le brentuximab vedotin (n=63), respectivement 68 % et 13 % chez ceux ayant reçu une autogreffe suivie du brentuximab vedotin (n=80) et respectivement 73 % et 12 % chez ceux ayant reçu le brentuximab vedotin avant et après l'autogreffe (n=100) [42]. Ces résultats sont remarquablement similaires avec ceux de l'essai utilisant le pembrolizumab [43]. La survie sans progression à 9 mois chez tous les patients était de 63 %. Les toxicités associées à ces deux molécules comprennent les dysthyroïdies, le rash/prurit, la diarrhée/colite et la pneumonie. 5 % des patients ont interrompu le traitement à cause de ces effets secondaires.

L'association entre le brentuximab et le nivolumab a été étudiée chez 62 patients atteints d'un lymphome réfractaire primaire ou en rechute et a révélé des taux de réponse globale et complète de 80 % et 61 % respectivement. Avec un suivi médian de 21 mois, la survie sans progression était de 82 % chez tous les patients et de 97 % chez les 42 patients qui ont reçu une autogreffe après 4 cycles de traitement [44]. De nombreux essais combinant plusieurs inhibiteurs de point

de contrôle sont en cours et des thérapies dirigées vers de nouveaux point de contrôle immunitaires, dont le LAG-3, sont étudiés en association avec des inhibiteurs de PD-1 dans l'espoir d'obtenir des taux de rémission complète et de contrôle de la maladie plus élevés que les taux obtenus avec les inhibiteurs de PD-1 seuls [41].

Dans notre série, les protocoles de chimiothérapie de rattrapage utilisés étaient : Le DHAOX/DHAP, l'ICE, le GNN et le BeGEV. L'autogreffe et l'allogreffe ont été effectuées chez 15 patients et 3 patients respectivement. L'immunothérapie à base de brentuximab vedotin, nivolumab et pembrolizumab a été récemment introduite dans l'arsenal thérapeutique des patients réfractaires primaires ou en rechute. A noter qu'en prenant en compte la période de notre étude, aucun patient de notre série n'a encore reçu d'immunothérapie.

4. Suivi

Le taux de rémission complète est proche de 80% dans les pays développés selon les données de la littérature. La fréquence de la RC obtenue après traitement dans les différentes séries varie de 46 à 91% [45], [46]. La survie globale est de l'ordre de 90% à 5ans. Dans notre étude, la rémission complète est estimée à 78,9% en fin de traitement de 1^{ère} ligne. Celle-ci est plus élevée que dans les études algérienne et américaine mais plus faible que celle des études tunisiennes, saoudienne et indienne. Le pourcentage de rechute est de 10,7 %, beaucoup plus faible que celui de l'étude américaine (41,9%) mais concordant avec les autres études. La survie globale de notre série est de l'ordre de 91,2% à 5 ans, chiffre le plus haut de notre tableau comparatif et parfaitement concordant avec les données de la littérature.

Tableau 9 : Comparaison avec les résultats d'autres centres

	Notre série (Maroc, Rabat)	Boukerche et al. [47] (Algérie)	Ben Lakhal et al. [48] (Tunisie)	Shafi et al. [49] (Arabie Saoudite)	Rose et al. [50] (Etats- Unis)	Ganesan et al. [51] (Inde)
Années d'étude	2010-2020	1998-2003	2008-2013	1997-2012	1990-2017	1998-2005
Nombre de patients	122	140	444	340	727	262
Traitement de 1^{ère} ligne	ABVD, BEACOPP, BEACOPDac	ABVD, MOPP	ABVD, BEACOPP (MDH2008)	ABVD, MOPP	ABVD, BEACOPP	ABVD, COPP
Radiothérapie	17,3 %	-	-	43 %	27,1 %	50 %
RC	78,9 %	65,7 %	92,1 %	91 %	70 %	92 %
RP	9,6 %	34,3 %	-	3 %	17,6 %	4 %
Progression	10,5 %	-	-	2 %	5,2 %	4 %
Pas de réponse	0,9 %	-	-	1 %	12,5 %	-
Rechute	10,7 %	12,1 %	7,8 %	20 %	41,9 %	8,5 %
Décès	9,9 %	-	8,5 %	8 %	-	7,8 %
Survie sans progression à 5 ans (PFS)	90,6 %	76,6 %	-	74 %	-	-
Survie globale à 5 ans (OS)	91,2 %	85,3 %	90 %	91 %	83 %	86,6 %

B. Le lymphome de Hodgkin réfractaire primaire

Le lymphome de Hodgkin réfractaire primaire reste un challenge thérapeutique en hématologie clinique, à notre connaissance notre étude est la première au Maroc s'intéressant à cette entité, le taux de la forme réfractaire primaire dans notre série est de 22,1%, elle dépasse un peu la moyenne de 15% rapportée dans plusieurs études[52][53][54][55][56][57][58], dans une série brésilienne ce taux arrive à 43% [59], ce qui laisse penser que le taux des formes réfractaires primaires peut dépendre du niveau socio-économique. La connaissance des caractéristiques cliniques initiale de la forme réfractaire primaire du lymphome de Hodgkin est limitée [60], dans notre étude on a pas pu objectiver de différence pré-therapeutique caractéristique du lymphome de Hodgkin réfractaire, cependant on estime que l'évaluation par PET-scan à 02 cures de chimiothérapie initiale est un tournant décisif pouvant prévoir les formes grave du lymphome de hodgkin en l'occurrence la forme réfractaire primaire, dans notre étude les patient avec une RP au PET-2 étaient plus à risque d'être des réfractaires primaires, ceci plaide en faveur de la stratégie d'escalade basée sur le PET-2. La chimiothérapie de rattrapage suivie d'une autogreffe de cellules souches (ASCT) est le traitement de choix pour les patients atteints de la forme réfractaire ou récidivante du lymphome de Hodgkin[61], cependant le lymphome de hodgkin réfractaire primaire reste une entité à part par son mauvais pronostic, ces patients ont une mauvaise réponse à la chimiothérapie de rattrapage par rapport aux patients ayant une rechute tardive [58]. Notre étude confirme encore ce constat sur une population marocaine avec une différence très significative en terme de réponse globale et de survie globale à 5ans. L'ajout de brentuximab vedotin, de nivolumab et de pembrolizumab dans l'arsenal thérapeutique du lymphome de hodgkin classique et principalement des patients réfractaires et en rechute à améliorer de façon significative les réponses et les survie [62][63][64].

Notre étude étalée sur 10ans a montré que en dehors de la forme réfractaire primaire du lymphome de hodgkin, nos patients ont une survie globale à 5ans de 96,5% (vs 73% pour la forme réfractaire primaire), cette conclusion peut être généraliser sur la population marocaine, de ce fait, on pense qu'il doit être considéré comme une entité à part entière à chercher et à classer, que plus d'intérêt devra être consacré aux patients atteint de lymphome de hodgkin réfractaire primaire surtout que son taux peut être supérieur dans notre contexte (22,1% dans notre série). On considère que le PET-2 est une étape cruciale dans la prise en charge du lymphome de hodgkin classique dont le résultat positive peut prévoir une forme réfractaire primaire comme ça été prouver dans notre étude. Les nouvelles thérapie ciblées (Brentuximab

vedotin, Nivolumab et le Pembrolizumab) sont prometteuses pour le traitement de cette entité pour dépasser les échecs du traitement standard fait de chimiothérapie de rattrapage suivie d'une autogreffe de cellules souches (ASCT).

V. Conclusion :

Au terme de notre étude nous pouvons conclure que le lymphome hodgkinien classique dans notre série semblait avoir les particularités suivantes :

- Une fréquence des stades avancés qui peut être expliquée par un retard diagnostic.
- Une hétérogénéité dans la prise en charge des patients essentiellement due à la non-disponibilité du PET-scanner avant 2012 ainsi qu'à l'introduction récente des stratégies de désescalade et d'escalade thérapeutique guidées par cet examen.
- Des résultats thérapeutiques satisfaisants : en dehors de la forme réfractaire primaire, nos patients ont une survie globale à 5 ans de 96,5% (vs 73% pour la forme réfractaire primaire).

On considère que le Pet-scan à 2 cures est une étape cruciale dans la prise en charge du lymphome de Hodgkin classique afin de guider la stratégie thérapeutique.

Plus d'intérêt doit être accordé au lymphome de hodgkin réfractaire primaire compte tenu du mauvais pronostic de cette entité encore confirmée dans notre étude, les nouvelles thérapie ciblées (Brentuximab vedotin, Nivolumab et le Pembrolizumab) sont prometteuses pour le traitement de cette entité pour dépasser les échecs du traitement standard fait de chimiothérapie de rattrapage suivie d'une autogreffe de cellules souches (ASCT).

ANNEXE 1 : Fiche d'exploitation lymphome de Hodgkin

NOM PRÉNOM

IPP

SEXE

Masculin

Feminin

AGE AU DIAGNOSTIC

CO-MORBIDITÉS

- HTA
- Diabète
- cardiopathie
- Tabac
- Dysthyroïdie

Autre :

MOTIF DE CONSULTATION

- syndrome tumoral (Adénopathie , splénomégalie)
- fièvre au long cours
- amaigrissement
- syndrome compressif
- douleurs osseuses
- syndrome anémique
- epigastralgies

DÉLAI DE CONSULTATION (EN SEMAINE)

Votre réponse

DATE DU DIAGNOSTIQUE (ANAPATH)

.....

LA CLINIQUE

CLINIQUE PS

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4

SIGNES GENERAUX

Fièvre supérieure 38°C pendant plus d'une semaine sans infection documentée

Maigrissement de plus de 10 % du poids du corps au cours des six derniers mois

Sueurs nocturnes profuses obligeant le patient à se changer

PRURIT

- oui
- non

SYNDROME TUMORAL

- oui
- non

ADÉNOPATHIES

- 0
- 1
- 2
- 3
- ≥ 4

SPLENOMÉGALIE

- oui
- non

HÉPATOMÉGALIE

- oui
- non

ATTEINTE CUTANÉE

- oui
- non

LOCALISATION TUMORALE EXTRAGANGLIONNAIRE

- osseuse
- cutanée
- musculaire
- pulmonaire
- Hépatique
- digestive
- renale
- cérébrale
- testiculaires
- thyroïdienne
- surrenalienne
- mammaire
- épanchement pleural
- épanchement abdominal
- épanchement péricardique

LOCALISATION VISCÉRALE PRIMITIF

- oui
- Non

SI OUI, SITE DE LOCALISATION VISCÉRALE PRIMITIF

L'ANATOMOPATHOLOGIE

SITE DE BIOPSIE

Votre réponse

TYPE HISTOLOGIQUE

- scléro-nodulaire
- cellularite mixte
- riche en lymphocytes
- a déplétion lymphocytaire

IMMUNOHISTOCHEMIE

- CD15 +
- CD30 +
- EMA +
- CD20 +

CLASSIFICATION

RADIO THORAX IMT

- Inf < 0,35
- Sup > 0,35

TDM

- oui
- non

PET-SCAN

- oui
- non

BOM

- non
- oui
- positive
- negatif

STADE ANN ARBOR

- IA
- IB
- IIA sans bulky
- IIA avec bulky
- IIB sans bulky
- IIB avec bulky
- IIIA
- IIIB
- IVA
- IVB

LOCALISATION STADE IV

FORMES LOCALISÉES : FACTEURS DE RISQUE EORTC

- age >50
- VS>50 (absence de symptômes B) OU VS>30 (présence de symptômes B)
- Ration mediastino thoracique $\geq 0,35$
- Nombre d'aires ganglionnaires ≥ 4

FORME LOCALISÉ (EORTC)

Formes favorables : absence de facteur de risque

Formes défavorables : ≥ 1 facteur de risque

- Favorable
- défavorable

FACTEURS DE RISQUE GHSG

- Atteinte extra nodale
- VS>50 (absence de symptômes B) OU VS>30 (présence de symptômes B)
- Ration mediastino thoracique $\geq 0,33$
- nombre d'aires ganglionnaires ≥ 3

FORMES AVANCÉES III-IV : SCORE IPS

- Age>45
- sexe masculin
- Albumine<40g/l
- Hb<10,5g/dl
- GB>15000/mm³
- LYMPHO<600mm³ ou <8%
- stade IV

STADES IPS

- Faible (0-1)
- Intermediare (2-3)
- Haut(4-5)

FORME LOCALISÉ (GHSG)

Formes favorables :

IA, IB, IIA, IIB sans facteur de risque

Formes intermédiaires :

IA, IB et IIA avec ≥ 1 facteur

IIB avec ≥ 1 facteur sans bulk médiastinal ou atteinte extra-nodale

Formes défavorables

IIB avec bulk médiastinal ou atteinte extra-nodale *intégrées aux formes disséminés*

- favorable
- intermediaire
- defavorable

STADE DU LYMPHOME DE HODGKIN (GHSG)

- Localisé favorable = I et II sans facteurs de risque
- Intermédiaire = I et II avec au moins un facteurs de risque en dehors de la masse bulky et l'atteinte extragg
- Avancé = III+IV + IIB avec masse Bulky ou atteinte extragg

TRAITEMENT

TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE

ABVD

BEACOPPs

BEACOPPr

BEACOPDac

Radiothérapie seule

PROTOCOL +NOMBRE DE CURE DÉCIDÉ

REEVALUATION À 02 CURES

Oui

Non

RÉPONSE À 02 CURES

RC métabolique

RC u

RP métabolique

RP

Pas de réponse

Progression

DÉCISION APRÈS 02CURES

Continuer meme traitement première ligne

Escalade BEACOPP

Escalade BEACOPDac

Désescalade

Passer au traitement 2ème ligne

Arrêt+ radiothérapie

RADIOTHERAPIE

Non

Oui

REÉVALUATION AVANT RADIOTHERAPIE

RC métabolique

RCu

RP métabolique

RP

Pas de réponse

Progression

DOSE RADIOTHERAPIE

RÉPONSE FIN DE TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE

RC métabolique

RCu

RP métabolique

RP

Pas de réponse

Progression

TOXICITÉ

HÉMATOLOGIQUE

oui

non

ANÉMIE

Grade I

Grade II

Grade III

Grade IV

NEUTROPÉNIE

Grade I

Grade II

Grade III

Grade IV

Grade V

THROMBOPÉNIE

Grade I

Grade II

Grade Iii

Grade Iv

Grade V

INFECTIEUSE

oui

non

NEUTROPÉNIE FÉBRILE

Grade I

Grade II

Grade III

Grade IV

Grade V

NOMBRE D'ÉPISODES

ATTEINTE PULMONAIRE

oui

non

SI ATTEINTE PULMONAIRE, CHIMIOTHÉRAPIE UTILISÉE

ABVD

BEACOPP

BEACOPDac

Autre

GRADE DE ATTEINTE PULMONAIRE

Grade I

Grade II

Grade III

Grade IV

Grade V

AUTRE TYPE DE TOXICITÉ

EVOLUTION

RÉFRACTAIRE PRIMAIRE

oui

non

RECHUTE 1

oui

non

DATE DE RECHUTE 1

Date

RECHUTE PRÉCOCE

oui

non

PATIENT ÉLIGIBLE À L'INTENSIFICATION + GREFFE

oui

non

CHOIX TRAITEMENT DE 2ÈME LIGNE

TOXICITÉ

- hématologique
- infectieuse
- autres:

RÉPONSE

- RC métabolique
- RC
- RP
- pas de réponse
- progression

RECHUTE 2

- oui
- non

DATE DE RECHUTE 2

Date

CHOIX DE TRAITEMENT DE 3ÈME LIGNE

Votre réponse

RÉPONSE

- RC métabolique
- RC
- RP
- pas de réponse
- progression

TOXICITÉ

- hématologique
- infectieuse
- autres:

GREFFE ET DDN

AUTOGREFFE DE CSH

- Oui
- Non

ALLOGREFFE DE CSH

- Oui

Non

ÉVOLUTION

DATE DES DERNIÈRES NOUVELLES

Date

DDN

vie

décès

STATUT

- Guérison (remission > 5ans)
- Remission <5ans
- Progression
- Rechute
- Décès

CAUSE DE DÉCÈS

- progression LH
- décès toxique
- Autre cause de décès

RÉSUMÉ:

Titre : Le Lymphome de Hodgkin classique : Expérience de 10 ans du service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.

Mots clés : Lymphome de Hodgkin, Traitement, Réfractaire primaire .

Auteur: ABABOU Mounir.

INTRODUCTION :

Le Lymphome de Hodgkin représente 10 % de l'ensemble des lymphomes, la forme réfractaire primaire est une entité particulière. Notre travail consiste à décrire notre expérience dans sa prise en charge tout en mettant le point sur la forme réfractaire primaire.

PATIENS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude cohorte transversale rétrospective monocentrique réalisé au service d'Hématologie Clinique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat sur 10 ans.

RESULTATS :

Le lymphome de Hodgkin a été diagnostiqué chez 122 patients. La médiane d'âge était de 37ans, le sex-ratio à 1,7. Selon la classification d'Ann Arbor, 33,6% des patients ont été classé stade localisé dont 43,9% ont reçu comme chimiothérapie initiale ABVD et 56,1% BEACOPP, alors que 66,4% étaient au stade avancé dont 84,6% ont reçu initialement BEACOPP, 9% BEACOPDac et ABVD chez 6,4% des cas. En fin de traitement de 1ère ligne, 78,9% des patients ont obtenu une rémission complète. 10,7% ont rechuté dans un délai médian de 23mois. Les patients réfractaires primaires étaient de 22,7%. Notre comparaison entre le groupe des patient réfractaires primaire et les non réfractaires n'a pas objectivé de différence significative en terme des caractéristiques pré-thérapeutiques, cependant nous avons objectivé une différence très significative ($p=0,001$) selon la réponse à 2 cures au PET-Scan et en utilisant un modèles de régression logistique univariés nous avons trouvé que la réponse partielle à 2 cures expose au risque d'être réfractaire primaire par rapport à une réponse complète ($OR= 4,95$; $IC95\%[1,55-15,78]$; $p=0,007$), nous avons également objectivé une différence très significative entre les deux groupes en terme de survie globale à 5ans de 96,5% (vs 73% pour la forme réfractaire primaire).

CONCLUSION :

Nos résultats thérapeutiques étaient satisfaisants en dehors de la forme réfractaire primaire, nos patients ont une survie globale à 5 ans de 96,5% (vs 73% pour la forme réfractaire primaire). L'immunothérapie reste une lueur d'espoir pour cette entité

ABSTRACT

Title: Classical Hodgkin lymphoma: 10 years experience of the clinical hematology department of the military hospital of instruction Mohammed V of Rabat.

Key words: Hodgkin lymphoma, Treatment, Primary refractory.

Author: ABABOU Mounir.

INTRODUCTION:

Hodgkin lymphoma represents 10% of all lymphomas, the primary refractory form is a particular entity. Our aim is to report on our experience in the management of Hodgkin lymphoma and to focus on the primary refractory form.

PATIENTS AND METHODS:

This is a monocentric retrospective transversal cohort study conducted at the Clinical Hematology Department of the Military Hospital of Instruction Mohammed V of Rabat over 10 years.

RESULTS:

Hodgkin lymphoma was diagnosed in 122 patients. The median age was 37 years, the sex ratio was 1.7. According to the Ann Arbor classification, 33.6% of the patients were classified as localized stage of which 43.9% received ABVD and 56.1% BEACOPP as initial chemotherapy, while 66.4% were advanced stage of which 84.6% received BEACOPP initially, 9% BEACOPDac and ABVD in 6.4% of the cases. At the end of the 1st line treatment, 78.9% of patients achieved complete remission. 10.7% relapsed within a median of 23 months. Primary refractory patients were 22.7%. Our comparison between the primary refractory and non-refractory groups did not reveal any significant difference in terms of pre-therapeutic characteristics, however we noticed a highly significant difference ($p=0.001$) according to the PET2-Scan, and using a univariate logistic regression model we found that partial response at PET2-scan was at risk of being primary refractory compared to a complete response ($OR= 4.95$; $CI_{95\%}[1.55-15.78]$; $p=0.007$), we also observed a highly significant difference between the two groups in terms of overall survival at 5 years of 96.5% (vs 73% for the primary refractory form).

CONCLUSION:

Our therapeutic results were satisfactory except for the primary refractory form, our patients have an overall survival at 5 years of 96.5% (vs 73% for the primary refractory form). Immunotherapy remains a promising option for this entity.

ملخص

العنوان: سرطان الغدد الليمفاوية هودجكين الكلاسيكي: خبرة 10 سنوات في قسم أمراض الدم السريرية في المستشفى العسكري التدريسي بالرباط.

الكلمات المفتاحية: سرطان الغدد الليمفاوية هودجكين ، العلاج ، المقاوم الأولية.

الكاتب : عباو منير

المقدمة

يمثل سرطان الغدد الليمفاوية هودجكين 10 % من جميع الأورام اللمفاوية، يعتبر النوع المقاوم الأولي للعلاج حاله خاصه. يهدف عملنا بالأساس الي مشاركة تجربتنا في علاج هذا النوع من السرطانات مع التركيز على شكل المنتكس الأولي

مرضى وطرق

هذه دراسة جماعية مقطعية استعادية أحادية المركز أجريت في قسم أمراض الدم السريرية في مستشفى محمد الخامس العسكري بالرباط على مدى 10 سنوات

النتائج

تم تشخيص سرطان الغدد الليمفاوية هودجكين لدي 122 مريضاً. كان متوسط العمر 37 سنة، ونسبة الجنس ذكر/انثي هي 1.7. وفقاً لتصنيف أن أربور ، تم تصنيف 33.6% من المرضى كمرحلة موضعية منهم 43.9% تلقوا علاج كيميائي من نوع ABVD و56% من نوع BEACOPP . في حين ان 66.4 % من المرضى صنفوا في المرحلة المتقدمة منهم 84.6 % تلقوا علاج كيميائي من نوع BEACOPP 9% من نوع BEACOPDac , و 6.4 % من نوع ABVD.

في نهاية خط العلاج الأول، حقق 78.9% من المرضى هدأة كاملة بينما 10.7% انتكسوا في غضون 23 شهراً. المرضى المقاومون الأولون للعلاج شكلوا 22.7%. لم تظهر مقارنتنا بين مجموعة مرضى الحراريات الأولية والمرضى غير المقاومين للحرارة أي فرق من حيث خصائص ما قبل العلاج، ومع ذلك فقد لاحظنا اختلاف كبير جداً ($p = 0.001$) وفقاً للاستجابة لدورتين من العلاج حسب تقنيه PET-SCAN . باستخدام نماذج الانحدار اللوجستي أحادي المتغير وجدنا أن الاستجابة الجزئية لعلاجين يعرض لخطر ان يكون المريض مقاوماً أولاً مقارنة بالاستجابة الكاملة

($OR = 4,95$; $IC95\% [1,55-15,78]$; $p=0,007$) ، وجدنا أيضاً فرقاً مهماً جداً بين المجموعتين من حيث البقاء على قيد الحياة بشكل عام في 5 سنوات بنسبة 96.5 % مقابل 73 % للشكل المقاوم الأولي

استنتاج

كانت نتائجنا العلاجية مرضية بصرف النظر عن الشكل المقاوم الأولي، فقد نجا مرضانا بشكل عام لمدة 5 سنوات بنسبة 96.5% (مقابل 73% للشكل المقاوم الأولي). يظل العلاج المناعي بصيص أمل لهذا النوع الخاص.

REFERENCES :

- [1] A. Jacob, B. Thyagarajan, M. P. Kumar, N. Shaikh, et D. Sharon, « Cardiovascular effects of Hodgkin's lymphoma: a review of literature », *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, vol. 144, n° 1, p. 99-107, 2018.
- [2] F. Khodamoradi, R. Pakzad, M. Ghoncheh, H. S. Gandomani, et H. Salehiniya, « Epidemiology, incidence and mortality of Hodgkin's cancer in the world and its relation with development », *WCRJ*, vol. 5, n° 2, p. e1085, 2018.
- [3] R. Thomas, D. Re, T. Zander, J. Wolf, et V. Diehl, « Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma », *Ann. Oncol.*, vol. 13, p. 147-152, 2002.
- [4] S. M. Ansell, « Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management », *Am. J. Hematol.*, vol. 93, n° 5, p. 704-715, 2018.
- [5] A. Cowppli-Bony *et al.*, « Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine: incidence, survie et prévalence », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 106, n° 7-8, p. 617-634, 2019.
- [6] « https://www.cancer.org/cancer/hodgkin-lymphoma/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html#written_by ».
- [7] A. Josting, U. Rueffer, J. Franklin, M. Sieber, V. Diehl, et A. Engert, « Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group », *Blood J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 96, n° 4, p. 1280-1286, 2000.
- [8] N. Puig *et al.*, « Different response to salvage chemotherapy but similar post-transplant outcomes in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma », *haematologica*, vol. 95, n° 9, p. 1496, 2010.
- [9] A. F. Herrera *et al.*, « Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma », *Blood J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 131, n° 11, p. 1183-1194, 2018.
- [10] E. Brusamolino *et al.*, « Early-stage Hodgkin's disease: Long-term results with radiotherapy alone or combined radiotherapy and chemotherapy », *Ann. Oncol.*, vol. 5, p. S101-S106, 1994, doi: 10.1093/annonc/5.suppl_2.S101.
- [11] R. M. Meyer *et al.*, « ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, n° 5, p. 399-408, févr. 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1111961.
- [12] G. Bonadonna, V. Bonfante, S. Viviani, A. Di Russo, F. Villani, et P. Valagussa, « ABVD Plus Subtotal Nodal Versus Involved-Field Radiotherapy in Early-Stage Hodgkin's Disease: Long-Term Results », *J. Clin. Oncol.*, vol. 22, n° 14, p. 2835-2841, juill. 2004, doi: 10.1200/JCO.2004.12.170.
- [13] A. Engert *et al.*, « Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, n° 7, p. 640-652, août 2010, doi: 10.1056/NEJMoa1000067.

- [14] J. Radford *et al.*, « Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, n° 17, p. 1598-1607, avr. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1408648.
- [15] S. M. Ansell, « Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment », *Mayo Clin. Proc.*, vol. 90, n° 11, p. 1574-1583, nov. 2015, doi: 10.1016/j.mayocp.2015.07.005.
- [16] A. Engert *et al.*, « Involved-Field Radiotherapy Is Equally Effective and Less Toxic Compared With Extended-Field Radiotherapy After Four Cycles of Chemotherapy in Patients With Early-Stage Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Results of the HD8 Trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group », *J. Clin. Oncol.*, vol. 21, n° 19, p. 3601-3608, oct. 2003, doi: 10.1200/JCO.2003.03.023.
- [17] H. T. Eich *et al.*, « Intensified Chemotherapy and Dose-Reduced Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 Trial », *J. Clin. Oncol.*, vol. 28, n° 27, p. 4199-4206, sept. 2010, doi: 10.1200/JCO.2010.29.8018.
- [18] B. von Tresckow *et al.*, « Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial », *J. Clin. Oncol.*, vol. 30, n° 9, p. 907-913, mars 2012, doi: 10.1200/JCO.2011.38.5807.
- [19] S. F. Barrington *et al.*, « Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma », *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 37, n° 10, p. 1824-1833, oct. 2010, doi: 10.1007/s00259-010-1490-5.
- [20] M. P. André *et al.*, « Interim Analysis of the Randomized EORTC/Lysa/Fil Intergroup H10 Trial On Early PET-Scan Driven Treatment Adaptation in Stage I/II Hodgkin Lymphoma », *Blood*, vol. 120, n° 21, p. 549, nov. 2012, doi: 10.1182/blood.V120.21.549.549.
- [21] M. P. E. André *et al.*, « Early Positron Emission Tomography Response–Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial », *J. Clin. Oncol.*, vol. 35, n° 16, p. 1786-1794, juin 2017, doi: 10.1200/JCO.2016.68.6394.
- [22] D. L. Longo *et al.*, « Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. », *J. Clin. Oncol.*, vol. 10, n° 2, p. 210-218, févr. 1992, doi: 10.1200/JCO.1992.10.2.210.
- [23] G. P. Canellos *et al.*, « Chemotherapy of Advanced Hodgkin's Disease with MOPP, ABVD, or MOPP Alternating with ABVD », *N. Engl. J. Med.*, vol. 327, n° 21, p. 1478-1484, nov. 1992, doi: 10.1056/NEJM199211193272102.
- [24] S. Viviani *et al.*, « Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results. », *J. Clin. Oncol.*, vol. 14, n° 5, p. 1421-1430, mai 1996, doi: 10.1200/JCO.1996.14.5.1421.
- [25] J. M. Connors *et al.*, « Treatment of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy--comparison of MOPP/ABV hybrid regimen with alternating courses of MOPP and ABVD: a report from the National Cancer Institute of Canada clinical trials group. », *J. Clin. Oncol.*, vol. 15, n° 4, p. 1638-1645, avr. 1997, doi: 10.1200/JCO.1997.15.4.1638.
- [26] D. B. Duggan *et al.*, « Randomized Comparison of ABVD and MOPP/ABV Hybrid for the

Treatment of Advanced Hodgkin's Disease: Report of an Intergroup Trial », *J. Clin. Oncol.*, vol. 21, n° 4, p. 607-614, févr. 2003, doi: 10.1200/JCO.2003.12.086.

[27] V. Diehl *et al.*, « BEACOPP: An intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease », *Ann. Oncol.*, vol. 8, n° 2, p. 143-148, févr. 1997, doi: 10.1023/A:1008294312741.

[28] V. Diehl *et al.*, « Standard and Increased-Dose BEACOPP Chemotherapy Compared with COPP-ABVD for Advanced Hodgkin's Disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, n° 24, p. 2386-2395, juin 2003, doi: 10.1056/NEJMoa022473.

[29] A. Engert *et al.*, « Escalated-Dose BEACOPP in the Treatment of Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: 10 Years of Follow-Up of the GHSG HD9 Study », *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, n° 27, p. 4548-4554, sept. 2009, doi: 10.1200/JCO.2008.19.8820.

[30] N. Skoetz *et al.*, « Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis », *Lancet Oncol.*, vol. 14, n° 10, p. 943-952, sept. 2013, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70341-3.

[31] J. M. Connors, « Hodgkin's Lymphoma — The Great Teacher », *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, n° 3, p. 264-265, juill. 2011, doi: 10.1056/NEJMe1104576.

[32] R.-O. Casasnovas *et al.*, « PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study », *Lancet Oncol.*, vol. 20, n° 2, p. 202-215, févr. 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30784-8.

[33] O. W. Press *et al.*, « US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816 », *J. Clin. Oncol.*, vol. 34, n° 17, p. 2020-2027, juin 2016, doi: 10.1200/JCO.2015.63.1119.

[34] A. Younes *et al.*, « Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study », *Lancet Oncol.*, vol. 14, n° 13, p. 1348-1356, déc. 2013, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70501-1.

[35] P. Borchmann, D. A. Eichenauer, A. Plütschow, et S. Kreissl, « Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced stage classical Hodgkin lymphoma : Interim results of a randomized phase II study », *Blood*, vol. 122, n° 21, p. 4344-4344, nov. 2013, doi: 10.1182/blood.V122.21.4344.4344.

[36] D. C. Linch *et al.*, « Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial », *The Lancet*, vol. 341, n° 8852, p. 1051-1054, avr. 1993, doi: 10.1016/0140-6736(93)92411-L.

[37] C. H. Moskowitz *et al.*, « Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma », *Blood*, vol. 119, n° 7, p. 1665-1670, févr. 2012, doi: 10.1182/blood-2011-10-388058.

[38] A. Santoro *et al.*, « Bendamustine in Combination With Gemcitabine and Vinorelbine Is an Effective Regimen As Induction Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Final Results of a Multicenter Phase II Study », *J. Clin. Oncol.*, vol. 34, n° 27, p. 3293-3299, sept. 2016, doi: 10.1200/JCO.2016.66.4466.

- [39] A. S. LaCasce *et al.*, « Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma », *Blood*, vol. 132, n° 1, p. 40-48, juill. 2018, doi: 10.1182/blood-2017-11-815183.
- [40] C. H. Moskowitz *et al.*, « Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse », *Blood*, vol. 132, n° 25, p. 2639-2642, déc. 2018, doi: 10.1182/blood-2018-07-861641.
- [41] A. S. LaCasce, « Treating Hodgkin lymphoma in the new millennium: Relapsed and refractory disease », *Hematol. Oncol.*, vol. 37, n° S1, p. 87-91, juin 2019, doi: 10.1002/hon.2589.
- [42] P. Armand *et al.*, « Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial », *J. Clin. Oncol.*, vol. 36, n° 14, p. 1428-1439, mai 2018, doi: 10.1200/JCO.2017.76.0793.
- [43] R. Chen *et al.*, « Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma », *J. Clin. Oncol.*, vol. 35, n° 19, p. 2125-2132, juill. 2017, doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316.
- [44] R. H. Advani *et al.*, « Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma : 3-year study results », *Blood*, vol. 138, n° 6, p. 427-438, août 2021, doi: 10.1182/blood.2020009178.
- [45] C. Fermé *et al.*, « Chemotherapy plus Involved-Field Radiation in Early-Stage Hodgkin's Disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, n° 19, p. 1916-1927, nov. 2007, doi: 10.1056/NEJMoa064601.
- [46] P. Carde *et al.*, « Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPP^{escalated} Plus Four Cycles of BEACOPP^{baseline} in Stage III to IV, International Prognostic Score \geq 3, High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial », *J. Clin. Oncol.*, vol. 34, n° 17, p. 2028-2036, juin 2016, doi: 10.1200/JCO.2015.64.5648.
- [47] A. Boukerche *et al.*, « La maladie de Hodgkin dans L'ouest algérien : à propos de 140 cas traités par association de chimiothérapie et de radiothérapie », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 13, n° 6-7, p. 648, oct. 2009, doi: 10.1016/j.canrad.2009.08.014.
- [48] R. Ben Lakhel *et al.*, « Protocole national Tunisien prospectif de traitement du Lymphome de Hodgkin de l'adulte : résultats d'un schéma thérapeutique adapté à la réponse par tomographie à émission de positons à 2 cycles, à propos de 444 patients », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 105, n° 6, p. 562-572, juin 2018, doi: 10.1016/j.bulcan.2018.04.001.
- [49] R. G. Shafi *et al.*, « Hodgkin Lymphoma Outcome: A Retrospective Study from 3 Tertiary Centers in Saudi Arabia », *Oncol. Res. Treat.*, vol. 40, n° 5, p. 288-292, 2017, doi: 10.1159/000460819.
- [50] A. Rose *et al.*, « Classical Hodgkin Lymphoma: Clinicopathologic Features, Prognostic Factors, and Outcomes From a 28-Year Single Institutional Experience », *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, vol. 21, n° 2, p. 132-138, févr. 2021, doi: 10.1016/j.clml.2020.08.018.
- [51] P. Ganesan *et al.*, « Hodgkin's lymphoma—long-term outcome: an experience from a tertiary care cancer center in North India », *Ann. Hematol.*, vol. 90, n° 10, p. 1153-1160, oct. 2011, doi: 10.1007/s00277-011-1262-8.

- [52] R. Thomas, D. Re, T. Zander, J. Wolf, et V. Diehl, « Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma », *Ann. Oncol.*, vol. 13, p. 147-152, 2002.
- [53] L. Chatenoud *et al.*, « Hodgkin's lymphoma mortality in the Americas, 1997–2008: achievements and persistent inadequacies », *Int. J. Cancer*, vol. 133, n° 3, p. 687-694, 2013.
- [54] J. M. Kahn, T. H. Keegan, L. Tao, R. Abrahão, A. Bleyer, et A. D. Viny, « Racial disparities in the survival of American children, adolescents, and young adults with acute lymphoblastic leukemia, acute myelogenous leukemia, and Hodgkin lymphoma », *Cancer*, vol. 122, n° 17, p. 2723-2730, 2016.
- [55] K. J. Savage, A. Mottok, et M. Fanale, « Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma », 2016, vol. 53, n° 3, p. 190-202.
- [56] N. Skoetz *et al.*, « Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis », *Lancet Oncol.*, vol. 14, n° 10, p. 943-952, 2013.
- [57] J. Radford *et al.*, « Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, n° 17, p. 1598-1607, 2015.
- [58] D. Sibon *et al.*, « Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group », *Haematologica*, vol. 101, n° 4, p. 474, 2016.
- [59] J. C. Jaime-Pérez *et al.*, « High frequency of primary refractory disease and low progression-free survival rate of Hodgkin's lymphoma: a decade of experience in a Latin American center », *Rev. Bras. Hematol. E Hemoter.*, vol. 39, p. 325-330, 2017.
- [60] G. L. Shah *et al.*, « Risk factors predicting outcomes for primary refractory Hodgkin lymphoma patients treated with salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation », *Br. J. Haematol.*, vol. 175, n° 3, p. 440-447, 2016.
- [61] J. Kuruvilla, A. Keating, et M. Crump, « How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma », *Blood J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 117, n° 16, p. 4208-4217, 2011.
- [62] A. J. Moskowitz, A. F. Herrera, et A. W. Beaven, « Relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma: keeping pace with novel agents and new options for salvage therapy », *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*, vol. 39, p. 477-486, 2019.
- [63] P. Brice, « Refractory Hodgkin lymphoma: time for targeted therapies? », *Blood J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 131, n° 11, p. 1156-1157, 2018.
- [64] A. F. Herrera *et al.*, « Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma », *Blood J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 131, n° 11, p. 1183-1194, 2018.