

**Université de Poitiers**  
**Faculté de Médecine et Pharmacie**

ANNEE 2019

Thèse n°

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le lundi 14 octobre 2019 à Poitiers  
par Niels MOYA

Lymphome de Hodgkin non localisé : stratégie d'escalade thérapeutique  
guidée par le TEP scanner

**COMPOSITION DU JURY**

**Président :** Monsieur le Professeur Xavier LELEU

**Membres :**

- Monsieur le Professeur Rémy PERDRISOT
- Madame le Maître de Conférence des Universités Emilie CAYSSIALS
- Monsieur le Docteur Vincent DELWAIL

**Directeur de thèse :** Madame le Docteur Stéphanie GUIDEZ

## **Remerciements**

*Au Professeur Xavier Leleu, pour avoir accepté d'être le président de cette thèse et pour vos enseignements sur le myélome multiple,*

*Au Professeur Rémy Perdrisot, pour avoir accepté de juger cette thèse et pour votre disponibilité,*

*Au Docteur Emilie Cayssials, pour avoir accepté de juger cette thèse,*

*Au Docteur Vincent Delwail pour avoir accepté de juger cette thèse et pour m'avoir initié au traitement des lymphomes,*

*Au Docteur Stéphanie Guidez, pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse, et pour sa patience, son calme et son aide précieuse,*

*A Laura, pour son aide dans le recueil des données*

*A tous les autres médecins du service, Brigitte et Cécile avec qui tout a commencé, Natacha, José et Pilar, pour m'avoir appris à être un médecin*

*A mes anciens co-internes, Thomas, Déborah et Antoine pour leur amitié et leur soutien*

*A toute ma famille, mes parents, mes frères et ma petite sœur, et mes amis pour leur soutien sans faille*

*A ma grande mère, j'espère être devenu le médecin que tu voulais que je sois*

## Table des matières

---

Abréviations .....	1
<b>Introduction</b> .....	3
Epidémiologie du lymphome de Hodgkin .....	3
Physiopathologie du lymphome de Hodgkin .....	3
Les différents types de lymphomes de Hodgkin .....	4
Classification et scores pronostiques des lymphomes de Hodgkin classiques.....	5
Traitements historiques du Lymphome de Hodgkin classique .....	8
Émergence du traitement par ABVD .....	8
Origine des schémas thérapeutiques BEACOPP escaladé et BEACOPP standard .....	8
BEACOPP ou ABVD, un choix difficile .....	9
Traitement des LHc localisé.....	10
Place du TEP scanner dans la prise en charge diagnostique du LHc .....	10
Evaluation de la réponse thérapeutique du LHc par TEP scanner .....	11
Impact pronostic du résultat du TEP scanner après 2 cycles de traitement par ABVD .....	12
Stratégies thérapeutiques guidées par le TEP scanner après 2 cycles de traitement .....	13
Traitement du LHc réfractaire ou en rechute .....	14
Attitude thérapeutique au CHU de Poitiers pour la prise en charge des LHc non localisé..	15
<b>Objectifs de l'étude</b> .....	16
<b>Matériels et méthodes</b> .....	17
Type d'étude.....	17
Critères d'inclusion .....	17
Critères d'exclusions .....	17
Méthodes utilisées pour le recueil de données .....	18
Critères pour l'analyse des résultats du TEP scanner .....	18
Critères de progression et de rechute .....	18
Rationnel sur le choix de la période analysée .....	19
Analyse statistique.....	19
Déclaration des données médicales.....	19
<b>Résultats</b> .....	20
Caractéristiques des patients .....	20
Résultat de la première ligne de traitement .....	21
Déroulement de la première ligne de traitement .....	21
Evaluation de la réponse par TEP scanner après 2 cycles d'ABVD .....	21
Analyse de la survie sans progression.....	23
Traitements en seconde ligne thérapeutique .....	25
Survie des patients après la seconde ligne thérapeutique.....	26
Stratégie thérapeutique au delà de la seconde ligne thérapeutique .....	26
Survie globale.....	27
<b>Discussion</b> .....	29
<b>Conclusion</b> .....	35
<b>Références bibliographiques</b> .....	36
<b>Annexes</b> .....	40
<b>Résumé</b> .....	47

## ***Abréviations***

ABVD : Doxorubicine (Adriamycine), Bléomycine, Vinblastine et Dacarbazine  
AVD : Doxorubicine (Adriamycine), Vinblastine et Dacarbazine  
BEACOPP : Bléomycine, Etoposide, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine (Oncovin), Procarbazine et Prednisone  
BEAM : Carmustine, Etoposide, Aracytine et Melphalan  
BV : Brentuximab vedotin  
CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé  
CD : Cluster de Différenciation  
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés  
COPP : Cyclophosphamide, Vincristine (Oncovin), Procarbazine et Prednisone  
DHAP : Cisplatine, Aracytine, Dexaméthasone  
EBV : Epstein-Barr virus  
EMA : Agence Européenne du médicament  
EORTC : Groupe Européen  
FDA : Agence Américaine du médicament (« Food and Drug Agency »)  
GHSG : Groupe allemand d'étude du lymphome de Hodgkin (« German Hodgkin study group »)  
GOELAMS : Groupe Ouest-Est d'études des Leucémies Aigües et autres Maladies du Sang  
GNC : Gemzar, Navelbine et Caelyx  
ICE : Ifosfamide, Cytarabine et Etoposide  
IGEV : Ifosfamide, Gemcitabine et Vinorelbine  
IVOX : Ifosfamide, Etoposide et Oxaliplatine  
IRF : facteur intervenant dans la régulation de l'interféron  
IPS : score pronostique international (« international prognostic score »)  
LH : Lymphome de Hodgkin  
LHc : Lymphome de Hodgkin de forme classique  
LHNPL : Lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire  
LOOP : Lomustine, Vincristine, Procarbazine et Prednisone  
MALT : Tissu lymphoïde associé aux muqueuses  
MINE : Mitoxantrone, Ifosfamide, Vinorelbine et Etoposide

MMAE : monométhyl auristatin E

MOPP : Méchlorométhine, Vincristine, Procarbazine et Prednisone

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TEP : Tomographie par émission de positrons

TEP-scanner : Tomographie par émission de positrons couplée à un scanner

TEP-2 : TEP-scanner réalisé après 2 cycles d'ABVD

SUV : Valeur de fixation normalisée (« Standardized uptake value »)

# Introduction

---

La maladie de Hodgkin tient son nom de Thomas Hodgkin, médecin anatomo-pathologiste britannique, l'ayant décrite pour la première fois en 1832, d'après une série d'autopsies de patients présentant une poly-adénopathie et une splénomégalie. Ce n'est que vers la fin des années 1990, après avoir mis en évidence son développement à partir des lymphocytes B qu'elle sera renommé lymphome de Hodgkin (LH) (1).

## *Epidémiologie du lymphome de Hodgkin*

En France, en 2012, on estime à environ 1880 le nombre de nouveaux cas de LH diagnostiqués, représentant ainsi environ 0,5% de l'ensemble des cancers et 10% de la totalité des lymphomes. La majorité des sujets atteints sont des adultes jeunes (âgés entre 18 et 30 ans), mais un second pic d'incidence concerne des sujets plus âgés (> 60 ans). On note également une légère prédominance masculine (sexe ratio H/F = 1,2) (2).

L'incidence du LH est relativement stable depuis plusieurs décennies, au contraire des lymphomes non Hodgkinien (LNH) pour lesquels cette dernière est en augmentation. En revanche, la mortalité en France liée au LH est en constante diminution et l'on estime la survie globale à 5 ans, tout stade confondu, à 85% chez l'homme et 92% chez la femme (3).

## *Physiopathologie du lymphome de Hodgkin*

La physiopathologie du LH reste mal élucidée. Des facteurs de risque sont néanmoins identifiés, notamment dans certains cas, l'implication de l'Epstein-Barr virus (EBV), virus de la famille des *Herpesviridae*, responsable de la mononucléose infectieuse. La prévalence chez les adultes est supérieure à 90%, il infecte notamment les lymphocytes B mémoires qui constituent un réservoir d'infection latente. Des antigènes de l'EBV sont retrouvés au sein des cellules de lymphome de Hodgkin (les cellules de Reed-Sternberg) dans environ 50% des cas de LH. De plus, une étude européenne a retrouvé un risque de développer un LH quatre fois supérieur à la population générale, avec un délai médian de 4 ans, chez les patients ayant présenté un épisode de mononucléose infectieuse (4).

L'immunodépression augmente également le risque de développer un LH. Les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ont environ 15 fois plus de risque de développer un LH que la population générale selon une étude américaine (5). Un risque

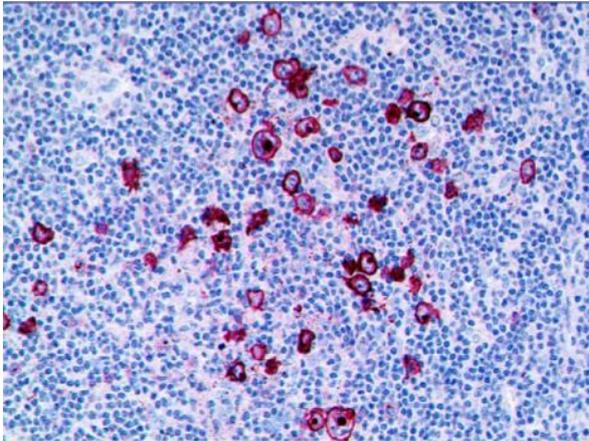
plus important est également décrit chez les patients transplantés d'organes, atteint de cancers « solides » ou ceux souffrant de maladies auto-immunes (5). Enfin un risque héréditaire est également décrit (2).

### *Les différents types de lymphomes de Hodgkin*

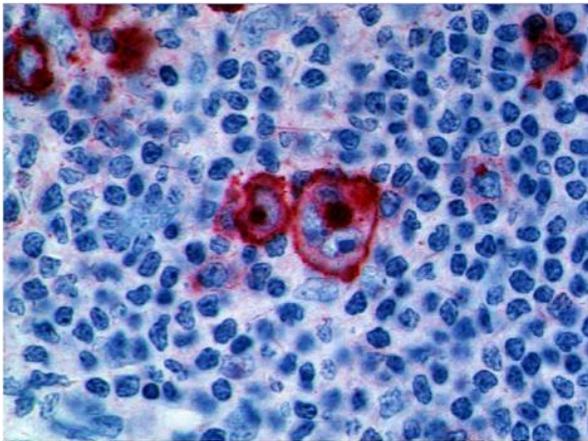
Le diagnostic de LH repose sur l'examen anatomo-pathologique d'une biopsie ganglionnaire ou, plus rarement, d'un tissu extra-ganglionnaire (comme la rate, la moelle osseuse, les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses ou MALT). Selon la classification OMS de 2016, on distingue deux entités selon leur présentation histologique et immunohistochimique : le lymphome de Hodgkin classique (LHc), qui représente environ 95% de l'ensemble des LH, et, plus rarement, le lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL), autrefois appelé Paragranulome de Poppema et Lennert du nom des deux médecins allemands l'ayant décrit. Le LHc a typiquement une présentation clinique agressive tandis que le LHNPL évolue de manière plus indolente.

L'examen anatomopathologique retrouve, dans les formes de LHc, la présence pathognomonique de rares cellules de grande taille (parfois supérieure à 50µm), appelées cellules de Reed-Sternberg lorsqu'elles sont multi-nucléées et cellules de Hodgkin lorsqu'elles sont mononucléées, associées à microenvironnement tumoral riche composé d'un important infiltrat de cellules immunitaires (Figure 1, 6). Les cellules de Reed-Sternberg, du nom des 2 biologistes les ayant décrites pour la première fois au début des années 1900 (8), expriment de façon constante le CD30 (appartenant à la famille des récepteur au TNF), l'IRF-4 (un facteur intervenant dans la régulation de l'interféron), et, dans environ 70% des cas, le CD15. Ces cellules n'expriment pas le CD45 (l'antigène leucocytaire commun) à la différence des cellules de LHNPL qui sont CD20 + et CD45 + (9).

Le groupe des LHc est lui même divisé selon quatre sous-types anatomo-pathologiques selon les caractéristiques du microenvironnement tumoral associé aux cellules de Reed-Sternberg, avec par ordre de fréquence, le LH avec sclérose nodulaire (représentant 70% des LHc), le LH à cellularité mixte (25%), le LHc riche en lymphocytes et le LH à déplétion lymphocytaire.



**Figure 1.** Marquage CD30 (en rouge) des cellules de Reed-Sternberg au sein d'un ganglion lymphatique de Lymphome de Hodgkin.



### *Classification et scores pronostiques des lymphomes de Hodgkin classiques*

La prise en charge d'un LHc nouvellement diagnostiqué est conditionnée par le stade initial de la maladie, défini selon la classification Ann Arbor établit en 1971, reprise ensuite par la classification de Lugano de 2014 (9). Cette dernière répartit les patients souffrants de LHc en 4 stades différents en fonction du nombre de sites ganglionnaires atteints, leur répartition par rapport au diaphragme, l'existence ou non d'atteinte d'organe ou de la moelle osseuse et la présence ou non de signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes et perte de plus de 10% de son poids total en 6 mois) (Tableau en annexe). En complément du stade Ann Arbor, d'autres paramètres pronostiques sont également pris en compte pour permettre de classer les patients en 3 groupes de traitement distincts : groupe localisé, groupe intermédiaire et groupe avancé. La nature de ces paramètres diffèrent selon le stade Ann Arbor, les pays et groupes d'expert et sont résumés dans le tableau n°1 (9).

Commenté [41] : Repris ou reprise ?

**Tableau n°1. Groupes de traitement du LHc**

	<b>EORTC / LYSA</b>	<b>GHSB</b>
<b>Groupe de traitement</b>		
<b>LHc localisé</b>	Stade I ou II sans facteurs de risque	Stade I ou II sans facteurs de risque
<b>LHc intermédiaire</b>	Stade I ou II avec $\geq 1$ facteur de risque	Stade I ou II avec $\geq 1$ facteur de risque
<b>LHc avancé</b>	Stade III ou IV	Stade IIB bulky et/ou avec atteinte d'organe extra-ganglionnaire par contiguïté Stade III ou IV
<b>Facteurs de risques</b>		
	Forte masse tumorale médiastinale (ratio médiastin/thorax $\geq 0,35$ ) Âge > 50 ans VS élevée (> 50mm/h) $\geq 4$ sites ganglionnaires atteints	Forte masse tumorale médiastinale (ratio médiastin/thorax $\geq 0,33$ ) Atteinte d'organe extra-ganglionnaire par contiguïté VS élevée (> 50mm/h) $\geq 3$ sites ganglionnaires atteints

*EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer  
LYSA : Lymphoma Study Association. GHSB : German Hodgkin Study Group*

**Tableau n°2. Score IPS (International Prognostic Score)**

<b>Groupe de pronostique</b>	<b>FFP à 5ans</b>	<b>OS à 5ans</b>
<b>Risque faible</b> $\leq 2$ facteurs de risques	74%	86%
<b>Risque élevé</b> $\geq 3$ facteurs de risques	55%	70%
<b>Facteurs de risques</b>		
Âge $\geq 45$ ans	Leucocytes $\geq 15000/mm^3$	
Sexe masculin	Lymphocytes < 600/mm <sup>3</sup> ou < 8% leucocytes	
Hb < 10,5g/dL	Albuminémie < 40g/L	

FFP = Survie sans rechute ou progression ; OS = Survie globale

Différentes modalités de traitement sont proposées en fonction du groupe ainsi obtenu (Localisé, Intermédiaire ou Avancé). Un score pronostique spécifique aux LHC du groupe Avancé, élaboré à partir des données de 5141 patients traités dans 25 centres, a été proposé en 1998 : le score IPS pour « International Prognostic Score » (11). Il classe les patients selon 6 variables en 2 catégories de pronostic distinct concernant le risque de progression après une première ligne de traitement et la survie globale (Tableau n°2).

Plus récemment, en 2007, le score PSS pour « Prognostic scoring system » (12), applicable à l'ensemble des LHC, a été proposé par le GOELAMS (Groupe Ouest-Est d'études des Leucémies Aigües et autres Maladies du Sang). Créé à partir des données de 955 patients traités dans les essais cliniques H81 et H90 entre 1991 et 1996, menés par ce groupe coopérateur, l'objectif de ce score était de classer les patients en 3 groupes pronostiques distincts en fonction de leur survie globale à 10 ans. Il s'appuie sur un modèle à 4 variables (âge, nombre de site ganglionnaire atteint, présence ou non d'une atteinte extra-ganglionnaire et la présence ou l'absence de symptômes B) pour un score variant entre 0 et 5. La particularité du PSS est d'isoler un sous-groupe de patients au pronostic particulièrement mauvais puisque ceux avec score  $\geq 4$  ont une probabilité de survie globale à 10 ans estimée à 54 %, un risque de progression à 5 ans après la première ligne de traitement de 53 % et un risque de survie sans progression à 5 ans identique, à 53% (Tableau n°3).

**Tableau n°3. Score PSS (Prognostic Scoring System)**

Groupe de pronostique	FFP à 5 ans	EFS à 5 ans	OS à 10 ans
<b>Groupe Favorable</b> Score entre 0-1	90 %	91 %	93,5 %
<b>Groupe Intermédiaire</b> Score entre 2-3	77 %	78 %	76 %
<b>Groupe Défavorable</b> Score entre 4-5	53 %	53 %	54 %

Valeurs selon les variables	0	1	2
Âge	< 40 ans	$\geq 40$ ans	
Nombre d'aires ganglionnaires atteintes	1 ou 2	3 ou 4	$\geq 5$
Atteinte extra-ganglionnaire	non	oui	
Symptômes B	Absence	présence	

EFS = Survie sans événement (rechute, progression ou décès)

FFP = Survie sans rechute ni progression, ne tient pas compte des décès non liée à la maladie

### *Traitements historiques du Lymphome de Hodgkin classique*

Historiquement, au début des années 1900, la radiothérapie fut utilisée comme premier traitement de la maladie de Hodgkin (2). Plus tard, le schéma de poly-chimiothérapie MOPP (Méthylchloréthamine, Vincristine, Procarbazine, Prednisone, schéma en annexe) développé par l'équipe du Dr Devita au sein du National Cancer Institute, a permis d'obtenir pour la première fois des rémissions complètes durables (12). Plusieurs déclinaisons à partir du schéma MOPP ont ensuite été développées comme par exemple le schéma COPP, dans lequel la méchlorométhine est remplacée par le cyclophosphamide, ou bien le LOPP où la lomustine se substitue à la méchlorométhine (schémas en annexe).

### *Émergence du traitement par ABVD*

En Europe, la combinaison de type ABVD (Doxorubicine, Bléomycine, Vinblastine et Dacarbazine, schéma en annexe) mise au point par l'équipe Italienne du Dr Bonnadonna, a permis d'obtenir des niveaux de réponse complète similaire (environ 75%) au schéma MOPP (2,13). En 2002, les résultats de cette étude ont été actualisés avec un suivi médian de 14 ans, un avantage significatif en survie sans rechute pour les patients du bras ABVD fut retrouvé sans que cela ne se traduise par une meilleure survie globale (14). Le schéma ABVD, en raison d'une toxicité, en particulier hématologique et gonadique, bien moindre que celle du MOPP s'est rapidement imposé comme le traitement de référence des LHc à partir des années 1990.

### *Origine des schémas thérapeutiques BEACOPP escaladé et BEACOPP standard*

Plusieurs études ont montré que les patients appartenant à un groupe avancé de LHc et traités selon le schéma ABVD ont une survie sans progression à 5 ans variant entre 60 et 75%. De plus, environ la moitié des patients présentant une rechute peuvent obtenir une rémission grâce à un traitement de rattrapage (15). A partir des années 1990, le groupe Allemand (GHSG) a développé un schéma thérapeutique plus intense nommé BEACOPP escaladé (Bléomycine, Etoposide, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine et Prednisone, schéma en annexe) avec l'espoir d'améliorer le pronostic des patients ayant un stade avancé.

Les premiers résultats de ce traitement ont été publiés en 1993 et actualisés en 2009 avec un recul de 10 ans dans le cadre de l'essai HD-9 avec un total de 1196 patients évaluable (16,17). L'analyse finale de cette étude retrouve un bénéfice en faveur du traitement par BEACOPP escaladé avec une survie sans échec estimée à 82 % versus 64% pour le bras ABVD/COPP ( $p < 0,0001$ ) ainsi qu'une survie globale à 10 ans de 86% pour le BEACOPPesc contre 75% pour le bras comparateur ( $p < 0,0001$ ). Les résultats montrent également un avantage significatif du schéma BEACOPP escaladé par rapport au BEACOPP standard. Sur la base de cette étude, le schéma de traitement par BEACOPP escaladé est venu concurrencer le traitement par ABVD dans la prise en charge des formes avancées de LHc.

### *BEACOPP ou ABVD, un choix difficile*

D'autres études ont comparé le traitement par ABVD aux schémas BEACOPP et, bien qu'elles confirment un meilleur contrôle de la maladie, aucune n'a retrouvé un avantage en survie globale. Leur principaux résultats sont résumés dans le tableau n°4 (17–21). La principale raison avancée pour expliquer l'absence de gain en survie globale du schéma BEACOPP est un risque de toxicité liée au traitement plus important.

**Tableau n° 4. Essais randomisés comparant les schémas BEACOPP et ABVD dans le LHc avancé**

Etudes	Chimiothérapie	n	Contrôle de la maladie	p	Survie globale	p	
Engert et al. (JCO 2009) HD-9*	COPP/ABVD x8	261	Survie sans échec à 10 ans	64 %	à 10 ans	75 %	
	BEACOPP(e) x8	466		82 %*		< 0,001	86 %*
	BEACOPP(s) x8	469		70 %*		< 0,001	80%*
Viviani et al. (NEJM 2011)	ABVD x6-8	168	Survie sans échec à 7 ans	73 %	à 7 ans	84 %	
	BEACOPP(e+s) 4+4	163		85 %		0,004	89 %
Carde et al (JCO 2016) H3-4	ABVD x8	275	Survie sans progression à 4 ans	73 %	à 4 ans	87 %	
	BEACOPP(e+s) 4+4	274		83 %		0,005	90 %
N. Mounier et al. (Annals of oncology 2014) H34	ABVD x8	77	Survie sans progression à 5 ans	75 %	à 5 ans	92 %	
	BEACOPP(e+s) 4+4	68		93 %		0,007	99 %
Merli et al. (JCO 2016) HD 2000	ABVD x6	99	Survie sans progression à 10 ans	69 %	à 10 ans	85%	
	BEACOPP(e+s) 4+2	98		75 %		0,471	84%

BEACOPP(e) = BEACOPP escaladé, BEACOPP(s) = BEACOPP standard

\* Dans le cadre de l'étude HD-9, les résultats présentés sont ceux du bras COPP/ABVD comparé respectivement au bras BEACOPP(e) puis au bras BEACOPP(s)

En effet, une étude a retrouvé une augmentation significative du risque d'hémopathie myéloïde (leucémie aigue myéloïde ou myélodysplasie) environ 4 fois plus important chez les patients recevant au moins 4 cycles de BEACOPP escaladé. Le pronostic de ces hémopathies secondaires est particulièrement effroyable avec une survie médiane de 7 mois après le diagnostic (22). Comparativement au schéma ABVD, le traitement par BEACOPP est également responsable d'une plus grande myélosuppression et expose donc les patients à un risque d'infection sévère plus important, imposant l'utilisation systématique de facteurs de croissance granulocytaires pour réduire la durée de la neutropénie.(8, 17–20). Enfin, il existe également une gonadotoxicité plus importante chez les patients traités par BEACOPP (15).

L'absence de consensus sur le choix du type de traitement de première ligne pour la prise en charge des formes intermédiaires et avancés (non localisée) de LHc vient du fait qu'aucun critère ne permet d'identifier clairement, *a priori*, les patients bénéficiant du schéma plus intense qu'est le BEACOPP escaladé. Ainsi, le choix du type de traitement de première ligne pour ces patients diffèrent selon les pays et groupes d'experts (15,23,24).

#### *Traitement des LHc localisé*

Actuellement, la prise en charge des formes localisées de LHc repose, en première intention, sur une combinaison thérapeutique associant une chimiothérapie par ABVD (Doxorubicine + Bléomycine + Vinblastine + Dacarbazine) et une radiothérapie de clôture en cas de réponse thérapeutique appréciée par TEP scanner. Cette pratique fait consensus auprès des différents groupes d'experts (9). La prise en charge des formes localisées de LHc ne fait pas l'objet de ce travail.

#### *Place du TEP scanner dans la prise en charge diagnostique du LHc*

La tomographie par émission de positron est un examen permettant une analyse double, morphologique et métabolique, en fusionnant les images obtenues par scintigraphie après l'injection d'un traceur faiblement radioactif à celles d'un scanner conventionnel. Dans le cadre des lymphomes, le traceur utilisé est le fluor 18 (<sup>18</sup>F) incorporé dans une molécule de glucose formant le 18F-fluorodésoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG). Ce traceur est injecté par voie intraveineuse et, de façon similaire au glucose, se répartit vers les tissus avides de glucose, d'une part et de façon physiologique, le cœur et le cerveau, et d'autre part les lymphomes.

Depuis quelques années, la place du TEP scanner dans la prise en charge des LHc n'a cessé de croître, pour devenir un examen de référence incontournable dans le bilan initial de la maladie, mais aussi pour l'évaluation de la réponse thérapeutique. Au diagnostic l'utilisation du TEP scanner permet une « stadification » optimale des LHc, ce dernier étant l'un des lymphomes les plus avides pour le  $^{18}\text{F}$ -FDG (25). Le TEP scanner permet d'éviter la réalisation d'une biopsie ostéo-médullaire pour déterminer la présence ou non d'un envahissement médullaire puisqu'il est plus sensible que cette dernière (9,10). Dans certains cas, le TEP scanner permet également de guider le choix du site de biopsie pour en augmenter la sensibilité. L'examen au diagnostic sert également de référence pour l'évaluation de la réponse thérapeutique.

#### *Evaluation de la réponse thérapeutique du LHc par TEP scanner*

Depuis le congrès international d'avril 2009, situé en France, à Deauville, une échelle visuelle appelée échelle de Deauville est utilisée pour apprécier et harmoniser la réponse au traitement des lymphomes (26). Elle permet d'établir un score entre 1 et 5 en fonction de la valeur de fixation mesurée (SUV) des sites initialement atteints comparé à celle du médiastin et du foie (Tableau n°5).

Son caractère reproductible a secondairement été validé par une étude internationale publiée en 2013, s'intéressant au rôle pronostic du résultat du TEP scanner après 2 cycles de traitement par ABVD (TEP-2) chez 260 patients (27). Le TEP-2 était considéré négatif pour un score de Deauville situé entre 1 et 3 et positif si le score était supérieur ou égal à 4. Au total 45 patients (17%) avaient un TEP-2 positif et 215 un résultat négatif, la sensibilité fut estimée à 73% et la spécificité à 94% avec une valeur prédictive négative à 94% et positive à 73%. La survie sans rechute à 3 ans était de 95% pour les patients TEP-2 négatif et de 28% pour les patients TEP-2 positif ( $p < 0,0001$ ) suggérant un rôle pronostique majeur dans la prédiction de la réponse au traitement par ABVD du TEP-2.

**Tableau n°5. Echelle de Deauville**

<b>Deauville 1</b>	Absence de fixation
<b>Deauville 2</b>	Fixation inférieure au médiastin
<b>Deauville 3</b>	Fixation supérieure au médiastin mais inférieure au foie
<b>Deauville 4</b>	Fixation modérément supérieure au foie
<b>Deauville 5</b>	Fixation nettement supérieure au foie et/ou apparition de nouvelles lésions
<b>Deauville X</b>	Nouvelle(s) fixation(s) mais probablement non en rapport avec le lymphome de Hodgkin

**Critères de réponse selon la classification de Lugano (JCO 2014)**

Réponse complète	Score de Deauville à 1, 2 ou 3*
Réponse partielle	Score de Deauville à 4 ou 5 avec diminution de la fixation par rapport au diagnostic
Maladie stable	Score de Deauville à 4 ou 5 sans modification des fixation initiales
Maladie progressive	Score de Deauville à 4 ou 5 avec majoration des fixation initiales ou apparition de nouvelles fixations pathologiques

\* Un score deauville à 3 est souvent synonyme de bonne réponse thérapeutique, cependant dans les protocoles de désescalade thérapeutique il est recommandé de le considérer comme une réponse insuffisante

*Impact pronostic du résultat du TEP scanner après 2 cycles de traitement par ABVD*

D'autres études ont également montré l'impact pronostic du TEP-2. Dès 2007, une étude européenne menée par le Dr Gallamini sur 260 patients avec un LHc non localisé (190 stade IIB – IV et 70 stade IIA avec  $\geq 1$  facteur de risque) traités par ABVD a montré que le résultat du TEP-2 était le meilleur marqueur pour prédire le succès du traitement (28). Les patients TEP-2 positifs avaient une survie sans progression à 2 ans de 12,8% contre 95% pour les patients TEP-2 négatifs ( $p < 0,0001$ ). De plus chez les patients avec un LHc avancé (IIB - IV), l'analyse multivariée montrait que l'impact pronostique du score IPI était effacé par le résultat du TEP-2.

Une étude italienne publiée en 2012, réalisée sur 304 patients avec un LHc (48% localisé et 52% non localisé), a retrouvé dans le groupe de LHc non localisé, une survie sans progression à 9 ans à 88,6 % chez les patients TEP-2 négatifs ( $n = 123$ ) contre 28,7% chez

les patients PET-2 positifs (n = 34). Cette différence était statistiquement significative et impactait fortement la survie globale à 9 ans puisque cette dernière était à 96,4% pour le groupe PET-2 négatif et seulement à 50,5% pour le groupe PET-2 positif (29).

### *Stratégies thérapeutiques guidées par le TEP scanner après 2 cycles de traitement*

La démonstration du fort caractère prédictif de la réponse au traitement conféré par le résultat du TEP scanner après 2 cycles de traitement a permis l'avènement de stratégies thérapeutiques guidées par le TEP scanner pour la prise en charge des LHc non localisé. Chez les patients traités en première ligne par ABVD avec un TEP-2 positif une stratégie d'escalade thérapeutique a pu être étudiée, soit par BEACOPP (30–32), soit par un autre traitement de rattrapage (33). A l'inverse, les patients recevant du BEACOPP escaladé avec un TEP scanner après 2 cycles de traitement négatif ont eu une désescalade thérapeutique vers l'ABVD dans l'essai clinique européen AHL 2011 (34). Les principaux résultats de ces études sont résumés dans le tableau n°6.

**Tableau n° 6. Essais randomisés d'escalade ou de désescalade thérapeutique dans le LHc non localisé**

Études	Stratégie thérapeutique	n	Contrôle de la maladie		Survie globale
Escalade après 2 cycles d'ABVD					
Press JCO 2015 S0816	TEP-2 négatif : ABVD TEP-2 positif : BEACOPP(e)	271 60	Survie sans progression à 2 ans	82 % 64 %	À 2 ans 98% pour l'ensemble des patients
Johnson NEJM 2016	TEP-2 négatif :	470	Survie sans progression à 3 ans	85,7 %	À 3 ans 97,2% 97,6% 87,8%
	- ABVD	465		84,4 %	
	- AVD	172		67,5 %	
Gallamini JCO 2018 HD 0607	TEP-2 négatif : ABVD TEP-2 positif : BEACOPP(e)	630 150	Survie sans progression à 3 ans	87 % 60 %	À 3 ans 99 % 89 %
Zinzani JCO 2016 HD 0801	TEP-2 négatif : ABVD TEP-2 positif : IGEV ou autre	409 103	Survie sans progression à 2 ans	81 % 76 %	À 2 ans 98% 91%
Désescalade après 2 cycles de BEACOPP(e)					
Casanovas Lancet 2019 AHL2011 (Bras expérimental)	TEP-2 négatif : ABVD TEP 2 positif : BEACOPP	346 51	Survie sans progression à 5 ans	89,4 % 68,2 %	À 5 ans 96,7% 92,4%

BEACOPP(e) = BEACOPP escaladé

### Traitement du LHc réfractaire ou en rechute

Le groupe du LYSA (*Lymphoma Study Association*) distingue 3 groupes de risque distinct pour les patients en rechute ou réfractaire d'un LHc. Les facteurs de risques et les groupes pronostiques sont résumés dans le tableau n°7 (35). Les recommandations européennes sur la prise en charge du LHc en rechute (récidivant après l'obtention d'une rémission persistant au minimum 3 mois) ou réfractaire (progressant au cours du traitement ou dans un délai inférieur à 3 mois après la fin de celui-ci) proposent le schéma suivant (9) :

1. Chimiothérapie haute dose (DHAP, IGEV, ICE,...) pour réduire la masse tumorale et permettre un recueil de cellules souches hématopoïétiques autologues.
2. Une intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches, idéalement en situation de réponse complète objectivée par TEP scanner.
3. Plus ou moins maintenance par Brentuximab vedotin (BV), un anticorps monoclonal conjugué ciblant le CD30 couplée à une molécule de chimiothérapie, la MMAE (monométhyl auristatin E ) (36).

**Tableau n°7. Classification pronostique des LHc en rechute ou progression selon les recommandations du LYSA**

Groupe	Facteurs pronostiques
<b>Risque élevé</b>	Réfractaire primaire* ou rechute avec $\geq 2$ facteurs de risques
<b>Risque intermédiaire</b>	Rechute avec 1 seul facteur de risque
<b>Risque standard</b>	Rechute sans facteur de risque

\* Réfractaire primaire : progression tumorale en cours de traitement ou dans les 3 mois suivant la fin de celui-ci, absence de réponse partielle ou TEP scanner en fin de traitement retrouvant un score de Deauville  $\geq 4$

Facteurs de risque :

- Rechute précoce : rechute  $> 3$  mois mais  $< 12$  mois depuis la fin du traitement
- Stade III ou stade IV à la rechute

Pour les patients en rechute après autogreffe, plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées :

1. le BV en monothérapie permet d'obtenir des taux de réponses proche de 75% (37).
2. Plus récemment, des inhibiteurs de « check-point de l'immunité », nouvelle classe de traitement anti-cancéreux activant préférentiellement les lymphocytes cytotoxiques anti-tumoraux, ciblant PD-1 (Programmed cell death 1) tel que le nivolumab ont été utilisés dans le traitement des LHc en rechute après autogreffe et BV. Ce traitement permet d'obtenir des taux de réponse intéressants pour ces patients multi-réfractaires (38). Ils ont depuis été autorisés par la FDA et l'EMA dans cette indication.
3. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques représente une option thérapeutique potentiellement curatrice chez les sujets jeunes multi-réfractaires. Néanmoins, le risque de complications parfois mortelles liées à cette procédure nécessite une évaluation précise de sa balance bénéfice-risque pour chaque patient.

#### *Attitude thérapeutique au CHU de Poitiers pour la prise en charge des LHc non localisé*

Dans le service d'onco-hématologie du CHU de Poitiers, sur la période évaluée, la quasi-totalité des patients traités dans le cadre d'un LHc non localisée recevaient préférentiellement un traitement par ABVD, principalement du fait de son profil de tolérance supérieur au BEACOPP escaladé. Au terme de 2 cycles de traitement, un nouveau TEP scanner était réalisé. En cas de réponse tumorale jugée insuffisante, les patients recevaient une escalade thérapeutique, dans la très grande majorité, différente du BEACOPP escaladé. Nous avons voulu évaluer cette attitude thérapeutique par une étude de cohorte rétrospective s'intéressant à la survie globale et sans progression des sujets atteints de LHc non localisés, recevant de l'ABVD avec une stratégie d'escalade thérapeutique conditionnée par le résultat du TEP-2.

## Objectifs de l'étude

---

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation de la survie sans progression des patients souffrant d'un lymphome de Hodgkin classique de forme non localisée traité selon une stratégie d'escalade thérapeutique guidée par le TEP scanner après 2 cycles d'ABVD reçu en première ligne. Les objectifs secondaires sont l'analyse de la survie sans progression en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, de la survie globale et la survie selon le nombre et la nature des traitements de rattrapage reçus.

# Matériels et méthodes

---

## *Type d'étude*

Il s'agit une étude rétrospective, de cohorte, mono-centrique chez les patients nouvellement diagnostiqués d'un LHc et traités dans le service d'onco-hématologie du CHU de Poitiers de 2011 à 2016.

## *Critères d'inclusion*

Les critères d'inclusions étaient les suivants :

- un âge au diagnostic compris entre 18 et 60 ans,
- un diagnostic de LHc confirmé par examen histologique,
- la présence d'un TEP scanner au diagnostic et après 2 cures d'ABVD (TEP-2),
- un traitement de première ligne selon le schéma ABVD,
- un stade non localisé c'est à dire stade IIB, III ou IV ainsi que les stade IIA soit avec une masse tumorale « bulky » ( $\geq 10\text{cm}$  ou un élargissement du médiastin supérieur au  $1/3$  de l'index medio-thoracique) et/ou  $\geq 3$  territoires ganglionnaires atteints (Figure en annexe).

## *Critères d'exclusions*

Les patients étaient exclus de l'étude s'ils présentaient une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- une première ligne de traitement différente du schéma ABVD,
- un diagnostic de LHc antérieur à 2011,
- un âge au diagnostic supérieur à 60 ans révolus,
- une forme localisée de LHc c'est à dire soit un stade I ou un stade IIA sans critères « bulky » et moins de 3 aires ganglionnaires supra-diaphragmatique atteintes.
- Un examen histologique douteux (c'est à dire ne confirmant pas formellement le diagnostic de LHc)

### *Méthodes utilisées pour le recueil de données*

Le recueil de données a été réalisé à partir des données du service d'onco-hématologie du CHU de Poitiers sur la base d'un listing des patients traités de janvier 2011 à décembre 2016 répondant au code 80.1 de la classification CIM-10 (codant pour lymphome de Hodgkin). A partir de cette liste chaque patient a été vérifié pour les critères d'inclusion et d'exclusion à l'aide du dossier médical du patient, du logiciel Télémaque® ainsi qu'à partir des fiches RCP du logiciel UCPO et chaque patient inclus a ensuite été analysé en utilisant ces mêmes ressources et si nécessaire le logiciel Chimio®.

### *Critères pour l'analyse des résultats du TEP scanner*

Les critères retenus pour l'analyse en TEP scanner étaient conformes aux recommandations de la classification de LUGANO (10), à savoir :

- Négatif en cas de rémission complète ou de score de Deauville compris entre 1 et 3
- Positif en cas de réponse partielle, de maladie stable, de progression tumorale ou de score de Deauville supérieur ou égal à 4.

Si le score de Deauville n'était pas mentionné explicitement dans le contre-rendu du TEP scanner, l'évaluation était basée sur la description du type de réponse (réponse complète, réponse partielle, maladie stable ou progression). Cette situation était plus fréquente pour les dossiers de patients les plus anciens, les recommandations sur l'utilisation de l'échelle de Deauville venant d'être établies.

### *Critères de progression et de rechute*

Un patient était considéré comme progressif (ou réfractaire primaire) si l'un des critères suivant était documenté :

- Progression ou récurrence tumorale au cours du traitement, ou dans les 3 mois suivant la fin de celui-ci
- Absence d'obtention d'une réponse partielle en cours de traitement
- TEP scanner de fin de traitement retrouvant un score de Deauville  $\geq 4$

Chez les patients ayant obtenu une rémission complète, la rechute était définie par une récurrence d'un syndrome tumoral ganglionnaire (clinique ou radiologique) ou la documentation d'une nouvelle lésion de LHc. Deux types de rechute étaient différenciés selon les critères établis par le LYSA :

- Précoce si celle-ci survenait dans un délai supérieur à 3 mois mais inférieur à 12 mois après la fin du traitement.
- Tardive si celle-ci survenait dans un délai supérieur à 12 mois après la fin du traitement.

### *Rationnel sur le choix de la période analysée*

Nous avons choisi d'analyser les patients traités entre 2011 et 2016 car cette période correspond au début des stratégies thérapeutiques guidées par le TEP scanner et qu'elle permet d'avoir un recul suffisant pour réaliser des analyses de survie pertinentes.

### *Analyse statistique*

- **Analyse descriptive** : étude de la moyenne, de la médiane, de l'écart-type pour les variables quantitatives ; description des variables qualitatives par des pourcentages.
- **Analyse comparative** : Afin de rechercher un lien entre les différentes variables nous avons d'abord réalisé des études univariées à l'aide du test du Chi2, puis, si les facteurs avaient un seuil de significativité supérieur à 0,2, ils étaient intégrés dans un modèle de régression logistique.
- **Analyse de survie** : nous avons recherché les variables ayant un impact pronostic sur la survie globale, la survie sans progression et la mortalité liée à la toxicité du traitement. Les courbes de survie étaient estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et la comparaison des différents facteurs de risques était réalisée à l'aide d'un test du Log-Rank. Les facteurs ayant un seuil de significativité supérieur à 0,2 ont été intégrés dans un modèle de Cox ascendant.

Pour l'ensemble des analyses, le risque alpha de première espèce était fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel SPSS (18.0).

### *Déclaration des données médicales*

Après constitution de la base de données nécessaire à la réalisation de cette étude de cohorte, cette dernière a été déclarée auprès du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

# Résultats

## Caractéristiques des patients

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2016, 120 patients, traités au sein du service d'onco-hématologie, répondaient au code 80.1 de la classification CIM-10. Parmi eux, 50 ont été exclus car ne répondant pas aux critères d'inclusions et/ou présentaient des critères de non inclusion. Les motifs de non inclusions sont résumés dans le diagramme de flux (Figure n°2).

Au total, 70 patients ont pu être inclus pour analyse, 35 femmes et 35 hommes. Au diagnostic, l'âge médian était de 31 ans (19 – 60), 29 patients (41%) présentaient des symptômes B (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes), 23 (33%) étaient stade IV, 13 (19%) stade III, 34 (49%) stade II dont 11 (16%) stade IIB et 23 (33%) stade IIA. Parmi les patients avec un stade II, 7 (21%) présentaient des critères « bulky ». Concernant le score pronostique PSS : 30% appartenaient à un groupe favorable (score entre 0 et 1), 53% à un groupe intermédiaire (score entre 2 et 3) et 17% à un groupe défavorable (score entre 4 et 5).

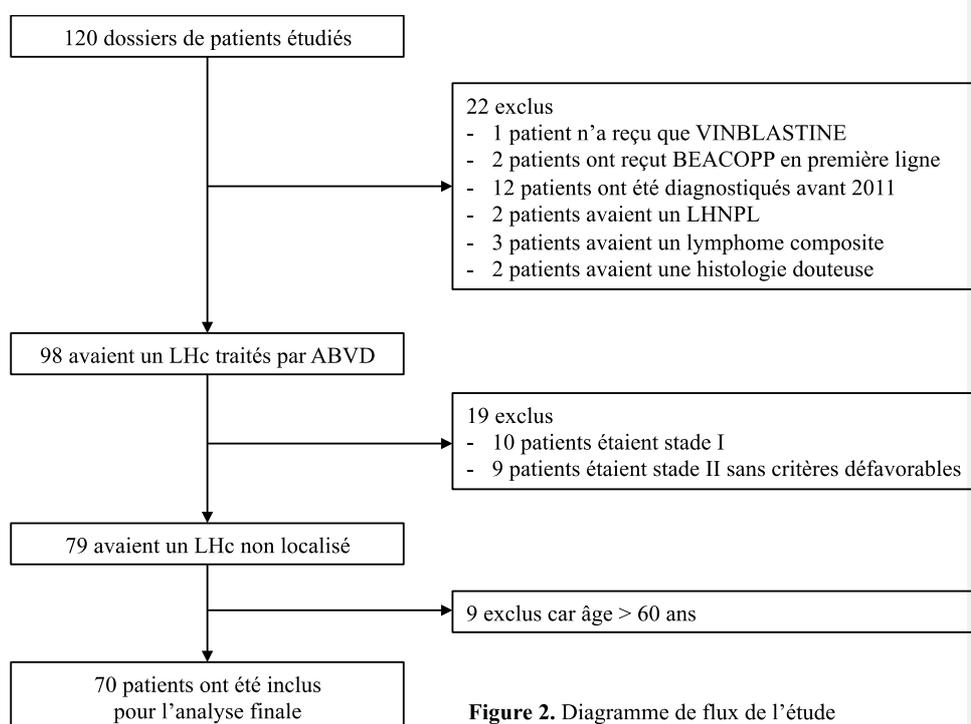


Figure 2. Diagramme de flux de l'étude

### *Résultat de la première ligne de traitement*

#### *Déroulement de la première ligne de traitement*

L'ensemble des patients a eu un TEP scanner initial, puis a reçu 2 cycles d'ABVD aux doses classiques. Après la fin du second cycle de traitement, tous les patients ont eu une évaluation par TEP-scanner (TEP-2).

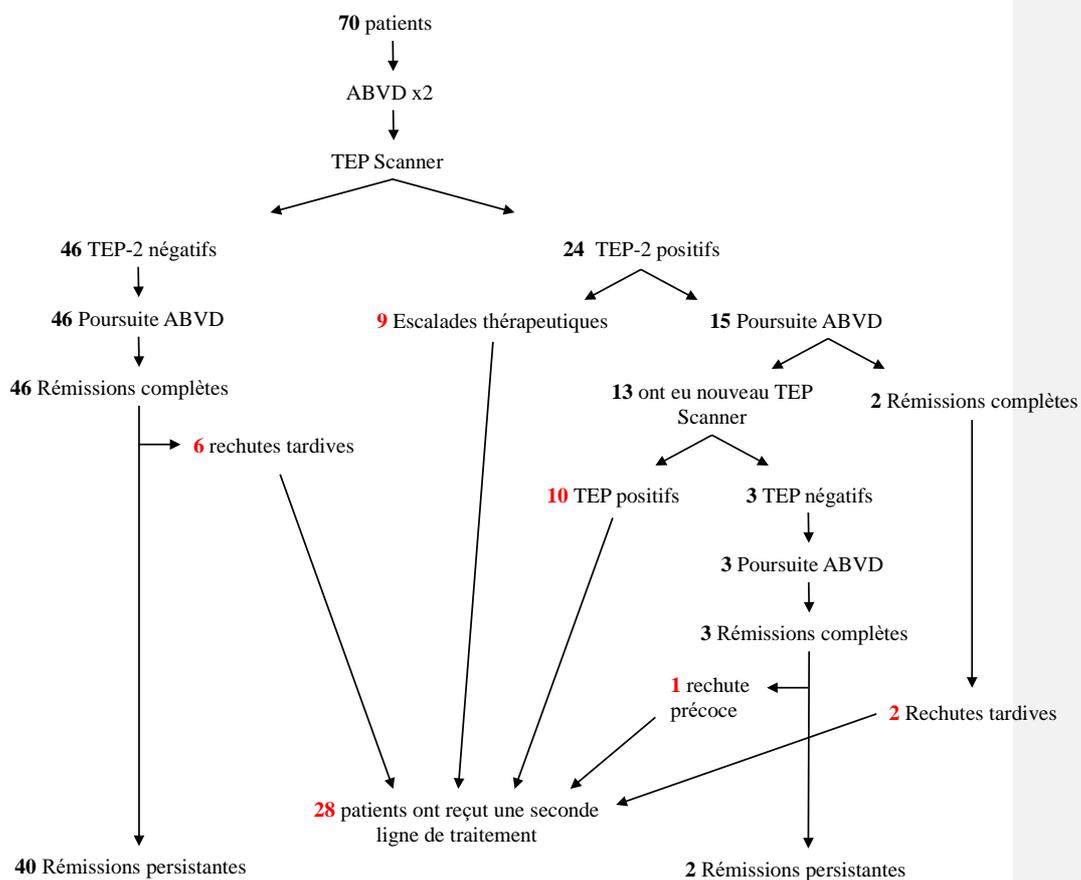
#### *Evaluation de la réponse par TEP scanner après 2 cycles d'ABVD*

Un total de 46 patients (66%) a obtenu un TEP-2 négatif tandis que 24 (34%) avaient un TEP-2 positif, les caractéristiques des 2 groupes de patients discriminés selon le résultat du TEP-2 sont résumés dans le tableau n°8.

Les facteurs ayant un seuil de significativité  $<0,2$  en analyse univariée ont été étudiés grâce à un modèle de régression logistique. En analyse multivariée, aucun facteur impactant la réponse initiale n'a été retrouvé.

L'ensemble des patients TEP-2 négatifs a achevé sa première ligne de traitement sans présenter de progression (ABVD seul ou ABVD et radiothérapie selon les caractéristiques initiales de la maladie). La stratégie thérapeutique guidée par le TEP-2 et ses principaux résultats sont résumés dans la figure n°3.

**Figure 3.** Stratégie thérapeutique guidée par le TEP-2



**Tableau n°8. Caractéristiques des patients inclus**

	Total Patients n = 70	TEP - 2 négatif n = 46 (66%)	TEP -2 positif n = 24 (34%)	Différence entre les 2 groupes
Âge médian	31 (19-60)	31 (19-60)	31 (20-58)	
Femme	35	22	13	p = 0,13
Homme	35	24	11	p = 0,13
Symptômes B	29	15	14	p = 0,22
<b>Stade Ann Arbor</b>				p = 0,6
II	34	20	14	
III	13	11	2	
IV	23	15	8	
Stade IIA	23	17	6	
Stade IIB	11	3	8	
Stade II Bulky	7	3	4	p = 0,075
<b>Groupe PSS</b>				p = 0,12
Favorable (0-1)	21	18	3	
Intermédiaire (2-3)	37	19	18	
Défavorable (4-5)	12	9	3	

**Analyse de la survie sans progression**

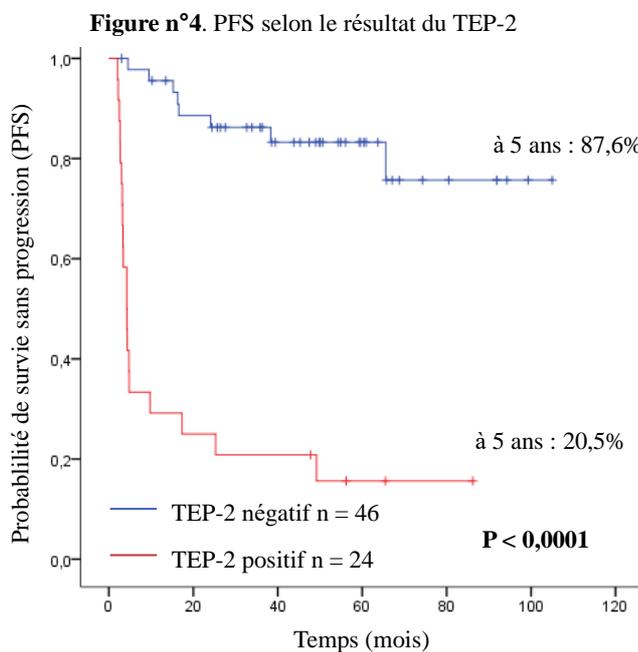
L'analyse de l'intégralité de la cohorte, avec un suivi médian de 50 mois, retrouvait une survie sans progression (PFS) à 5 ans de 58% (IC 95% : 54%-76%).

Les patients TEP-2 négatifs avaient une PFS en première ligne, à 5 ans, significativement plus élevée que les patients TEP-2 positifs : 87,6% (IC 95 % : 76,6%-98,5%) contre 20,5% (IC 95% : 8,3%-32,7%) respectivement (p < 0,001), (Figure n°5). Un

bénéfice était également retrouvé chez les patients du groupe pronostique favorable avec une PFS à 5 ans à 85% (IC 95% : 70%-99%) contre 55% (IC 95% : 35%-62%) pour le groupe intermédiaire et 45% (IC 95% : 32%-85%) pour le groupe défavorable ( $p = 0,046$ ) en analyse univariée.

Un avantage significatif pour la PFS à 5 ans a été retrouvé en faveur des 29 patients (41%) ayant bénéficié d'une radiothérapie de clôture en première ligne : PFS à 93% (IC 95% : 83%-104%) versus 43% (IC 95% : 29%-57%) pour les patients n'en n'ayant pas reçu ( $p < 0,001$ ). Parmi ces 29 patients, 17 étaient stade II (14 IIA +3 stade IIB), 7 stade III et 5 stade IV, la majorité appartenaient à un groupe PSS favorable (55%), et 86% ont obtenu un TEP-2 négatifs.

Les facteurs significatifs ( $p < 0,2$ ) en analyse univariée ont été étudiés en analyse multivariée dans un modèle de Cox. Les facteurs pronostiques retrouvés sont la réponse au TEP-2 (TEP-2 négatif, OR= 0,03 ;  $p < 0,001$ ) et l'association de la radiothérapie (absence de radiothérapie OR = 2,8 ;  $p < 0,001$ ).



### *Traitements en seconde ligne thérapeutique*

Un traitement de rattrapage a été nécessaire pour 28 (40%) des patients, 18 (64%) étaient réfractaires à la première ligne de traitement et 10 (36%) ont présenté une rechute dont la moitié précocement (c'est à dire dans un délai inférieur à 12 mois par rapport à la fin du traitement de première ligne). Les caractéristiques des patients traités en seconde ligne sont résumées dans le tableau n°9.

**Tableau n°9. Caractéristiques des patients ayant reçu une seconde ligne de traitement**

n = 28	
Sexe Féminin	14
Sexe Masculin	14
<b>Stade Ann Arbor</b>	
IIA	7
IIB	7
III	4
IV	10
<b>Signes B</b>	
Bulky	5
<b>PSS</b>	
Favorable	4
Intermédiaire	19
Défavorable	5
Décès	1
<b>TEP-2 positif</b>	
TEP-2 positif	22
TEP-2 négatif	6

Différentes stratégies de traitement de rattrapage ont été utilisées : 14 (50%) patients ont reçu l'association GNC (Gemzar, Navelbine, Caelyx), 8 (26%) le schéma DHAP (Dexaméthasone, Cisplatine, Aracytine), 5 (18%) la combinaison IVOX (Ifosfamide,

étoposide, oxaliplatine), 1 patient a reçu du BEACOPP escaladé et le dernier l'anticorps monoclonal conjugué Brentuximab Vedotin (BV) en monothérapie (schémas des traitements en annexe).

Une intensification thérapeutique, comprenant une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques après un conditionnement par BEAM 400, a pu être réalisée chez 10 patients (36%) dont 4 ont eu un traitement d'entretien après l'autogreffe par BV. Enfin, 8 ont reçu une radiothérapie de clôture, dont 7 après avoir été autogreffés.

Les patients avec signes généraux au diagnostic avaient un risque d'échec du traitement de rattrapage plus important que ceux n'en présentant pas (34,5% versus 10% respectivement) ( $p = 0,013$ ). De même pour les patients « bulky » par comparaison au non-bulky (57,1% versus 15%) ( $p = 0,05$ ). En analyse multivariée, seule la présence de signes généraux au diagnostic était associée à un risque plus important de progression ou rechute à l'issue de la seconde ligne de traitement (OR = 2,7 ;  $p = 0,01$ ).

#### *Survie des patients après la seconde ligne thérapeutique*

La PFS à l'issue de la seconde ligne de traitement a été estimée à 30,8% (IC 95% : 20,5%-41,2%). Aucune différence en terme de réponse ou de survie entre les différents types de traitements reçus en seconde ligne n'a été retrouvée ( $p = 0,43$ ), à l'exception des patients autogreffés qui avaient une PFS significativement supérieure à ceux qui ne l'étaient pas : respectivement 51,2% (IC 95 : 40,6%-62,1%) contre 19,5% (IC 95% : 7,3%-31,7%) ( $p = 0,006$ ).

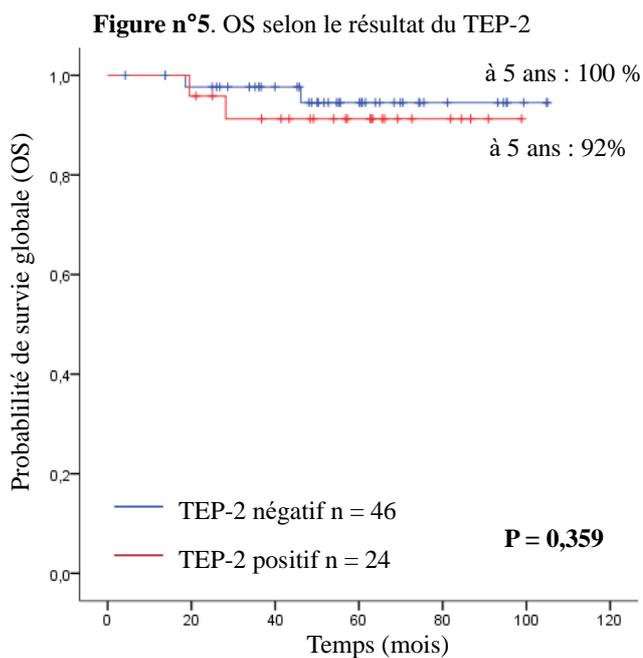
#### *Stratégie thérapeutique au delà de la seconde ligne thérapeutique*

Un total de 15 patients a nécessité une troisième ligne de traitement, 8 en ont reçus un minimum de quatre et le maximum s'élevait à 9 et concernait un seul patient. Parmi ces 15 patients, 9 ont pu recevoir une autogreffe : 5 en 3<sup>e</sup> ligne, 4 au delà. Trois patients ont été allogreffés : le premier en 3<sup>e</sup> ligne après une rechute précoce post autogreffe (délai inférieur à 12 mois), le second en 4<sup>e</sup> ligne thérapeutique après une rémission obtenue grâce au Nivolumab et le dernier patient en 5<sup>e</sup> ligne après une rémission obtenue par BV et radiothérapie. Concernant l'utilisation des thérapies ciblées, 14 patients ont reçu du BV (8 en 3<sup>e</sup> ligne et 6 au delà) et 4 patients ont été traités par Nivolumab, tous au delà de la 3<sup>e</sup> ligne.

### Survie globale

Au total 4 patients sont décédés, leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau n°10. La survie globale (OS) à 5 ans, pour l'intégralité de la cohorte avec un suivi médian de 50 mois, était à 92 % (IC95% : 95%-100%), sans différence statistique entre les différents groupes selon le résultat du TEP-2 (Figure 5). En analyse univariée, les patients en rechute ou réfractaire après la seconde ligne de traitement avaient une survie globale inférieure ( $p = 0,01$ ). En analyse multivariée le groupe pronostic défavorable et la présence de signes généraux étaient associés à une survie globale à 5 ans moindre ( $p < 0,001$ ).

Les patients recevant une seconde ligne de traitement ( $n = 28$ ) avaient une survie globale inférieure aux patients en rémission persistante après un premier traitement ( $n = 42$ ) : 86 % contre 100 % respectivement ( $p = 0,02$ ).



**Tableau n°10. Caractéristiques des 4 patients décédés**

Âge au diagnostic	Sexe	Stade	PSS	TEP-2	Statut L1 <sup>‡</sup>	Traitements reçus	Cause du décès
38	Féminin	IV B	Défavorable	positif	Réfractaire primaire	1. ABVD 2. DHAP + Autogreffe 3. BV+ Allogreffe	GvH digestive à J95 de l'allogreffe
56	Féminin	IV A	Intermédiaire	positif	Réfractaire primaire	1. ABVD 2. GNC 3. BV 4. MINE 5. DHAP 6. B <sup>2</sup> 7. Nivolumab	Progression du LHc et infection à <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>
50	Masculin	III A	Intermédiaire	négatif	Rechute tardive	1. ABVD + Radiothérapie 2. GNC 3. B <sup>2</sup> 4. DHAP 5. Nivolumab	Progression du LHc et choc septique
55	Masculin	IV B	Défavorable	négatif	Rechute précoce	1. ABVD 2. GNC + Autogreffe + BV d'entretien	Inconnue*

<sup>‡</sup>Statut L1 : statut à l'issu de la première ligne de traitement

\* Le patient est décédé au cours de son traitement d'entretien par Bv après l'administration de 7 cycles, sa dernière évaluation retrouvait une rémission complète.

Nb : GvH = réaction de Greffon contre l'hôte, BV = Brentuximab-Vedotin, B<sup>2</sup> = Bendamustine-Brentuximab-Vedotin  
MINE = Mesna, Ifosfamide, Novantrone, Etoposide

## Discussion

---

Notre étude a concerné 70 patients avec un LHc non localisé, traités en première ligne par ABVD avec stratégie d'escalade thérapeutique guidée par les résultats du TEP-2. Nous rapportons un net bénéfice en survie sans progression à 5 ans après la première ligne de traitement chez les 46 patients TEP-2 négatif après 2 cycles par ABVD (87% versus 20%,  $p < 0,001$ ) par comparaison aux 24 patients TEP-2 positif. C'est le seul paramètre, en analyse multivariée, avec la radiothérapie, à influencer la PFS à l'issue de la première ligne. Sans surprise, les 28 patients en rechute ou réfractaires avaient une survie globale à 5 ans inférieure aux 42 patients en rémission persistante après la première ligne (86% contre 100%  $p < 0,02$ ). La réalisation d'une autogreffe chez les patients recevant un traitement de rattrapage impactait favorablement leur survie sans rechute ou progression (51% vs 19%,  $p = 0,006$ ). La présence de signes généraux ou de critères de masse tumorale « bulky » majorait le risque de présenter une progression ou un rechute à l'issue de la seconde ligne de traitement. Avec 4 décès constatés la survie globale à 5 ans a été estimée à 92% (IC95% : 95%-100%), en analyse multivariée le groupe pronostic défavorable et la présence de signes généraux étaient associés avec une survie globale moindre ( $p < 0,001$ ).

Notre analyse a inclus 23 patients présentant un LHc stade IIA avec des critères pronostiques défavorables, à savoir : une masse tumorale « bulky » (3 patients) et/ou une atteinte d'au moins 3 territoires ganglionnaires (20 patients). La prise en charge de ces patients n'est pas consensuelle car leur appartenance à un groupe de traitement avancé ou intermédiaire, et même dans certains cas localisé, varie selon les groupes experts et les pays. Dans notre étude, le statut stade IIA n'a pas été discriminant pour la survie sans progression par rapport aux autres stades Ann Arbor définissant les LHc de avancés (IIB à IV), 6 (26%) avait un TEP-2 positif, 30% ont eu un traitement de seconde ligne, aucun n'est décédé. La seule différence notable concerne le nombre de ligne de traitement reçu au-delà de la première ligne qui n'a pas excédé 3 pour ce groupe de patient. Ce résultat suggère qu'à partir de 3 aires ganglionnaires atteintes (comme le recommande le GHSG) les patients stade IIA peuvent-être considérés comme des patients de stade non localisé et pourraient donc bénéficier d'un traitement plus intensif.

Les patients ont tous été traités en première ligne par le schéma ABVD. Une radiothérapie de clôture en première ligne a été réalisée chez 29 patients et l'analyse

statistique retrouve chez ses patients un bénéfice en PFS comparativement à ceux n'en recevant pas (PFS à 4 ans à 93% versus 43% respectivement,  $p < 0,001$ ). Néanmoins ce résultat comporte quelques biais : la radiothérapie n'est proposé qu'aux patients en rémission, et dans notre étude la majorité avait des critères pronostiques favorable : quasiment la moitié (48%) était stade IIA, 86% ont eu un TEP-2 négatifs et 55% appartenait au groupe PSS favorable.

De plus, les complications liées à la radiothérapie pouvant être tardives, notre étude n'a pas le recul suffisant pour évaluer efficacement le bénéfice de celle-ci au sein de notre cohorte. De nos jours, dans la prise en charge des LHc, son indication est de plus en plus réduite, en particulier chez les patients TEP-2 négatifs afin de minimiser le risque de toxicité tardive liée au traitement, en particulier cancers secondaires (9).

Parmi les 24 patients TEP-2 positifs de notre étude, 19 (79%) ont été considérés réfractaires au schéma ABVD et 92% ont reçu une seconde ligne de traitement (3 patients ont rechutés tardivement et un autre précocement). Inversement, seulement 13% des patients TEP-2 négatif ont rechuté (tous dans un délai supérieur à 12 mois après la fin de la première ligne). La différence de PFS à 4 ans, 87,6% contre 20,5%, entre les 2 groupes selon le résultat du TEP-2 (positif ou négatif, respectivement) est similaire aux données de la littérature et souligne l'impact pronostic majeur du résultat du TEP-2 chez les patients avec un LHc non localisé traités par ABVD (27,28).

Néanmoins, dans notre série, nous retrouvons un nombre assez important de patients TEP-2 positif (34%). Dans la littérature ce niveau se situe entre 18 et 25% (30–33). Plusieurs hypothèses peuvent-être avancées pour expliquer cette discordance : la première tient au faible effectif de notre cohorte, ensuite le caractère rétrospectif de notre étude expose à un biais de mesure. De plus, le score de Deauville n'était pas toujours renseigné, et, pour les patients où il existait un doute sur le niveau de réponse (un patient en très bonne réponse partielle) nous avons considéré que le TEP-2 était positif.

Parmi les 28 patients qui ont nécessité un traitement de seconde ligne, 22 étaient TEP-2 positif, 4 (14%) sont décédés (2 avaient un TEP-2 positif, les 2 autres un résultat négatif), la mortalité au sein de notre groupe TEP-2 positif était de donc de 9%. Ce résultat est comparable à celui de l'essai clinique HD 0801 (seul essai clinique d'escalade thérapeutique n'utilisant pas le BEACOPP), sur les 103 patients TEP-2 positifs, 8 (9%) sont décédés. Dans cette étude, les patients progressifs ou réfractaires à l'ABVD recevaient majoritairement un

traitement de rattrapage par IGEV (Ifosfamide, Gemcitabine et Vinorelbine) suivi d'une autogreffe (33).

Les autres essais d'escalade thérapeutique après ABVD ont étudié un rattrapage par BEACOPP. L'étude du Dr Johnson retrouvait, avec un recul de 3 ans, chez les 172 patients TEP-2 positifs (18%) ayant reçu ce type de traitement de rattrapage, 22 décès (13%) (30). Dans la publication de l'essai HD 0801, le nombre exact de décès n'était pas communiqué, néanmoins la mortalité était de 11% pour les patients TEP-2 positif (32).

Ces résultats suggèrent qu'il est possible de réaliser un traitement de rattrapage différent du BEACOPP chez les TEP-2 positifs après 2 cycles d'ABVD. Cette attitude pourrait être privilégiée, chez certains patients « mauvais répondeur » à l'ABVD, que l'on voudrait intensifier par autogreffe. Dans cette situation opter pour une combinaison par chimiothérapie haute dose possède un intérêt double : d'une part elle permet la mobilisation des cellules souches pour permettre leur recueil en vue de l'autogreffe et, d'autre part, elle permet de changer intégralement le type de chimiothérapie utilisée (plutôt que de modifier l'intensité du schéma comme avec le BEACOPP).

Au sein de notre cohorte, seulement 8 patients ont eu une escalade thérapeutique immédiatement après un résultat positif sur le TEP-2, 13 ont poursuivi l'ABVD et réalisé une évaluation complémentaires, 10 d'entre-eux ont alors changé de traitement tandis que les 3 autres patients ont pu obtenir une rémission complète, 1 seul de ses 3 patients a rechuté de son LHc. Une des raisons pour expliquer les différences de prises en charge à l'issue d'un TEP-2 positif vient du fait qu'en cas de réponse partielle, et en dehors d'essai thérapeutique, il n'existe pas de critères validés pour décider ou non d'une escalade thérapeutique et cette décision est laissée à l'appréciation du clinicien (9). Le problème inverse peut survenir dans les stratégies de désescalade chez des patients en rémission complète avec un score de Deauville à 3 où la persistance de lésions hypermétaboliques fait discuter la modification du traitement initial.

Ainsi, deux patients avec un résultat de TEP-2 positifs ont continués leur traitement à l'identique sans réaliser de nouveau TEP scanner de contrôle. Tous deux avait un LHc stade IIA, le premier était « bulky » avec un groupe pronostic intermédiaire et obtenu une rémission après 2 cycle d'ABVD complémentaires et une radiothérapie de clôture. Tandis que le second appartenait au groupe favorable et n'avait pas de critères de forte masse tumorale, il a reçu 1

cycle complémentaire et une radiothérapie de clôture. Les 2 patients ont rechutés plus d'un an après la fin de leur traitement, le premier a obtenu une rémission complète persistante après un traitement de rattrapage associée à une intensification thérapeutique par Autogreffe et un entretien par BV, le second a nécessité une autogreffe en 3<sup>e</sup> ligne avant d'être en rémission persistante de son LHc.

Parmi les 28 patients qui ont nécessité un traitement de rattrapage, 10 d'entre eux ont pu recevoir une intensification thérapeutique avec autogreffe et seulement 20% (2 patients) ont rechuté après cette dernière. Notre analyse statistique a confirmé le bénéfice en terme de PFS chez ces patients. Une troisième ligne de traitement a été conduite chez 15 patients : 13 réfractaires au premier traitement de rattrapage et les 2 patients ayant rechuté après autogreffe. Cinq patients ont pu bénéficier d'une autogreffe en 3<sup>e</sup> ligne et seulement 1 patient a rechuté (20%) après celle-ci. Parmi les 6 patients (40%) qui ont obtenu une rémission persistante à l'issue de la troisième ligne, les 2 patients l'ont été sans recevoir d'autogreffe grâce à une combinaison thérapeutique associant Brentuximab Vedotin et radiothérapie.

A la fois en première et seconde rechute, la PFS était significativement plus élevée chez les patients autogreffés. Nos résultats confirment l'importance de l'autogreffe dans la stratégie thérapeutique du LHc en rechute ou réfractaire, l'obtention d'une rémission pour permettre sa réalisation doit être l'objectif principal du ou des traitements rattrapage.

Un total de quatre décès a été constaté, les caractéristiques de ces patients sont résumées dans le tableau n°10. Le décès le plus précoce est survenu chez un patient en réponse complète au cours de son traitement d'entretien par BV ; décès de cause accidentelle. Pour les 3 autres, l'un est lié à des complications du traitement (réaction de greffon contre l'hôte mortelle à J95 d'une l'allogreffe). Les 2 autres sont liées à des complications infectieuses alors que leur lymphome de Hodgkin était en progression. Ces résultats confirment le profil de tolérance favorable de l'ABVD et des traitements de rattrapage, même si notre effectif est faible, aucun décès toxique n'a été constaté en première et seconde ligne de traitement.

Au sein de notre cohorte, on retrouve avec un suivi médian de 4 ans, une survie globale à 5 ans estimée à 92% et une PFS à 58%. Ce résultat de survie globale est légèrement inférieur à ceux des essais cliniques d'escalade ou de désescalade thérapeutique qui retrouve une OS entre 96 et 98% (Tableau n°11). Cette différence peut être expliquée par le faible effectif de notre étude d'une part, et par l'absence d'exclusion de patients sur d'éventuelles comorbidités à la différence des essais cliniques d'autre part.

**Tableau n° 11. Survie globale des principaux essais randomisés d'escalade ou de désescalade thérapeutique dans le LHC non localisé**

Études	Stratégie thérapeutique	n	Survie globale	Âge médian
<b>Escalade après 2 cycles d'ABVD</b>				
Press JCO 2015 S0816	Tous les patients TEP-2 négatif : ABVD TEP-2 positif : BEACOPP(e)	271 60 (18%)	À 2 ans 98%	32 ans (18-60)
Johnson NEJM 2016	Tous les patients TEP-2 négatif : - ABVD - AVD TEP 2 positif : BEACOPP	<b>1203</b> 470 465 172 (24%)	<b>96%</b> À 3 ans 97 % 98% 89%	33 ans (18-79)
Gallamini JCO 2018 HD 0607	Tous les patients TEP-2 négatif : ABVD TEP-2 positif : BEACOPP(e)*	782 630 150 (24%)	À 3 ans <b>97%</b> 99% 89%	31 ans (14-60)
Zinzani JCO 2016 HD 0801	Tous les patients TEP-2 négatif : ABVD TEP-2 positif : IGEV ou autre	519 409 103 (25%)	À 2 ans <b>97%</b> 98% 91%	33 ans (18-68)
Poitiers	Tous les patients TEP-2 négatif : ABVD TEP-2 positif : Rattrapage	70 46 24 (34%)	À 4 ans <b>94%</b> 96% 92%	31 ans (19-60)
<b>Désescalade après 2 cycles de BEACOPP(e)</b>				
Casanovas Lancet 2019 AHL2011 (Bras expérimental)	Tous patients TEP-2 négatif : ABVD TEP 2 positif : BEACOPP	397 346 51 (13%)	À 5 ans <b>96%</b> 97% 92%	29 ans 24-40
*Les patients TEP-2 positifs de l'essai HD 0607 BEACOPP(e) recevaient : BEACOPPescaladé +/- Rituximab				

Pour 3 patients multiréfractaires, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a été réalisée. Tous avaient rechuté après autogreffe. L'indication à une allogreffe pour la prise en charge d'un LHC en rechute ou réfractaire après autogreffe tend à se restreindre ces dernières années, compte tenu de l'émergence de nouvelles thérapeutiques ciblées : Brentuximab Vedotin et nivolumab. Néanmoins, elle offre toutefois une option thérapeutique curatrice chez des patients multi-réfractaires, et doit être discutée.

Le Brentuximab Vedotin (BV) est une thérapie conjuguée associant un anticorps monoclonal ciblant le CD30 exprimé par les cellules du LH coupé à un agent cytotoxique antimicrotubule, le monométhyl auristatin E (MMAE), son utilisation est validée en entretien après autogreffe et dans la prise en charge des LHc en rechute ou réfractaire à partir de la 3<sup>e</sup> ligne de traitement (36,37). Dans notre série de patients, 7 l'ont reçu en entretien post autogreffe et aucun n'a rechuté ensuite, et, à partir de la 3<sup>e</sup> ligne de traitement et au-delà, 8 patients l'ont reçu en monothérapie tandis que 6 patients ont eu une association BV-chimiothérapie.

Dans notre étude, le faible nombre de patients traités par BV avec des modalités différentes ne nous permet pas de tirer de conclusion. Actuellement l'utilisation du BV se fait volontiers plus précocement, dès la seconde ligne en association avec de la chimiothérapie en vue d'une autogreffe et, en cas de réponse favorable, un entretien par BV en monothérapie est proposé. Son utilisation en première ligne chez des LHc stade III-IV, en association avec un schéma AVD (Doxorubicine, Vinblastine et Dacarbazine) comparé à un bras de traitement par ABVD, a été évaluée dans l'étude ECHELON publiée en 2018 (39). Celle-ci retrouvait un bénéfice en OS et PFS à 2 ans pour le bras de patients recevant le BV et fait discuter le positionnement de ce dernier dans la stratégie thérapeutique des LHc.

Quatre patients de notre cohorte ont reçu l'anticorps monoclonal anti PD-1 Nivolumab. Parmi eux : 2 sont décédés en situation de maladie progressive l'un n'ayant reçu qu'un seul cycle, le second 4 cycles, les 2 autres ont survécus. L'utilisation de cette immunothérapie a révolutionné le pronostic de certains patients muti-réfractaires en permettant d'obtenir des réponses durables et fait rediscuter l'intérêt d'une allogreffe chez eux (38). Il représente donc une opportunité thérapeutique très intéressante, néanmoins, ses modalités d'utilisation (hors essai clinique) posent question : il n'existe pas de consensus sur la durée de traitement ni sur la possibilité de l'interrompre et l'évaluation de la réponse par TEP scanner peut-être complexe en raison de faux positif et/ou de répondeur lent. Son utilisation, dès la première ligne thérapeutique, en association avec une chimiothérapie AVD est en cours d'évaluation dans le cadre de l'essai clinique CheckMate 205 (40).

## Conclusion

---

Ce travail confirme l'impact en survie de la réponse évaluée par TEP après 2 cures de chimiothérapie et montre qu'il est possible de proposer une stratégie d'escalade thérapeutique guidée par le résultat du TEP scanner, après 2 cycles d'ABVD, différente du BEACOPP dans la prise en charge de LHc non localisé. Pour les patients en rechute ou réfractaire, l'objectif de du traitement de rattrapage doit être l'obtention d'une rémission pour permettre, après recueil de cellules souches hématopoïétiques, une intensification thérapeutique par autogreffe et éventuellement un traitement de maintenance par Brentuximab-Vedotin.

Pour le moment, il n'y a pas de données suffisantes pour privilégier l'une des 2 grandes stratégies thérapeutiques guidées par TEP scanner pour le traitement de ces patients : soit ABVD puis escalade thérapeutique en cas de réponse insuffisante, soit BEACOPP puis désescalade à l'ABVD en cas de réponse suffisante. Cependant notre étude tend à montrer qu'une réponse complète après 2 cycles de traitement entraîne une amélioration significative de la survie. Ce qui suggère la nécessité d'un traitement plus efficace dès le début de traitement. Cette amélioration d'efficacité avec une moindre toxicité viendra probablement des progrès de l'immunothérapie et de son intégration en première ligne de traitement, associée ou non à la chimiothérapie.

## Références bibliographiques

---

1. Hossfeld DK, E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman (eds). World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *Annals of Oncology*. 1 mars 2002;13(3):490-a-491.
2. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress: *Current Progress in Hodgkin Lymphoma*. CA: A Cancer Journal for Clinicians. mars 2018;68(2):116- 32.
3. Comprendre le lymphome hodgkinien *Cancer info* décembre 2014.
4. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang J-S, et al. Characteristics of Hodgkin's Lymphoma after Infectious Mononucleosis. *N Engl J Med*. 2 oct 2003;349(14):1324- 32.
5. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of Types of Cancer among HIV-Infected Persons Compared with the General Population in the United States, 1992–2003. *Ann Intern Med*. 20 mai 2008;148(10):728.
6. Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, Gridley G, Mellekjaer L, Olsen JH, et al. Autoimmunity and Susceptibility to Hodgkin Lymphoma: A Population-Based Case–Control Study in Scandinavia. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 20 sept 2006;98(18):1321- 30.
7. Küppers R, Hansmann M-L. The Hodgkin and Reed/Sternberg cell. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. mars 2005;37(3):511- 7.
8. Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer*. janv 2009;9(1):15- 27.
9. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 1 oct 2018;29(Supplement\_4):iv19- 29.
10. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology*. 20 sept 2014;32(27):3059- 67.
11. Hasenclever D, Diehl V, Armitage JO, Assouline D, Björkholm M, Brusamolino E, et al. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 19 nov 1998;339(21):1506- 14.
12. Maucort-Boulch D, Djeridane M, Roy P, Riche B, Colonna P, Andrieu J-M. Predictive and discriminating three-risk-group prognostic scoring system for staging Hodgkin lymphomas. *Cancer*. 15 janv 2007;109(2):256- 64.

13. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer*. juill 1975;36(1):252- 9.
14. Canellos GP, Niedzwiecki D. Long-Term Follow-up of Hodgkin's Disease Trial. *N Engl J Med*. 2 mai 2002;346(18):1417- 8.
15. Borchmann P, Eichenauer DA, Engert A. State of the art in the treatment of Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol*. août 2012;9(8):450- 9.
16. Diehl V. Dose-escalation study for the treatment of Hodgkin's disease. *Ann Hematol*. mars 1993;66(3):139- 40.
17. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig W-D, 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. *JCO*. 20 sept 2009;27(27):4548- 54.
18. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned. *N Engl J Med*. 21 juill 2011;365(3):203- 12.
19. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, Brice P, Khaled H, Casasnovas O, et al. Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPP<sup>escalated</sup> Plus Four Cycles of BEACOPP<sup>baseline</sup> in Stage III to IV, International Prognostic Score  $\geq$  3, High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. *JCO*. 10 juin 2016;34(17):2028- 36.
20. Mounier N, Brice P, Bologna S, Briere J, Gaillard I, Heczko M, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles  $\geq$ 4 baseline): final results in stage III–IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0–2) of the LYSA H34 randomized trial†. *Annals of Oncology*. août 2014;25(8):1622- 8.
21. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, Cascavilla N, Mammi C, Ilariucci F, et al. Long-Term Results of the HD2000 Trial Comparing ABVD Versus BEACOPP Versus COPP-EBV-CAD in Untreated Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma: A Study by Fondazione Italiana Linfomi. *JCO*. 10 avr 2016;34(11):1175- 81.
22. Eichenauer DA, Thielen I, Haverkamp H, Franklin J, Behringer K, Halbsguth T, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood*. 13 mars 2014;123(11):1658- 64.
23. Allen PB, Winter JN. Controversies in the Approach to Initial Therapy of Hodgkin Lymphoma. *Curr Oncol Rep*. mai 2019;21(5):39.
24. Connors JM. Hodgkin's Lymphoma — The Great Teacher. *N Engl J Med*. 21 juill 2011;365(3):264- 5.
25. Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *JCO*. 20 sept 2014;32(27):3048- 58.

26. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. janv 2009;50(8):1257- 60.
27. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, Hutchings M, Kostakoglu L, Gregianin M, et al. International Validation Study for Interim PET in ABVD-Treated, Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Interpretation Criteria and Concordance Rate Among Reviewers. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 mai 2013;54(5):683- 90.
28. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early Interim 2-[<sup>18</sup>F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Is Prognostically Superior to International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: A Report From a Joint Italian-Danish Study. *JCO*. 20 août 2007;25(24):3746- 52.
29. Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V, Broccoli A, Puccini B, Castagnoli A, et al. Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2012;39(1):4- 12.
30. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 23 juin 2016;374(25):2419- 29.
31. Press OW, Li H, Schöder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, 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. *JCO*. 10 juin 2016;34(17):2020- 7.
32. Gallamini A, Tarella C, Viviani S, Rossi A, Patti C, Mulé A, et al. Early Chemotherapy Intensification With Escalated BEACOPP in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma With a Positive Interim Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan After Two ABVD Cycles: Long-Term Results of the GITIL/FIL HD 0607 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 10 févr 2018;36(5):454- 62.
33. Zinzani PL, Broccoli A, Gioia DM, Castagnoli A, Ciccone G, Evangelista A, et al. Interim Positron Emission Tomography Response–Adapted Therapy in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Phase II Part of the HD0801 Study. *JCO*. 20 avr 2016;34(12):1376- 85.
34. Casasnovas R-O, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. févr 2019;20(2):202- 15.
35. Van Den Neste E, Casasnovas O, Andre M, Touati M, Senecal D, Edeline V, et al. Classical Hodgkin's lymphoma: the Lymphoma Study Association guidelines for relapsed and refractory adult patients eligible for transplant. *Haematologica*. 1 août 2013;98(8):1185- 95.
36. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 20 déc 2018;132(25):2639- 42.

37. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 22 sept 2016;128(12):1562- 6.
38. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. sept 2016;17(9):1283- 94.
39. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 25 janv 2018;378(4):331- 44.
40. Ramchandren R, Domingo-Domènech E, Rueda A, Trněný M, Feldman TA, Lee HJ, et al. Nivolumab for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Safety and Efficacy in the Phase II CheckMate 205 Study. *JCO*. 10 août 2019;37(23):1997- 2007.

## Annexes

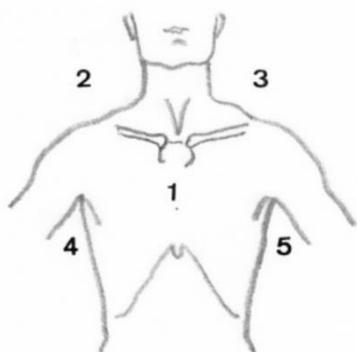
**Tableau. Stades des lymphomes de Hodgkin classiques, adapté de Lugano**

Stade	Nombre d'aire ganglionnaire atteint	Atteinte extra-ganglionnaire (E)
<b>Localisé</b>		
I	Une seule aire ganglionnaire	Un seule structure lymphoïdes extra-ganglionnaire
II	≥ 2 aires ganglionnaires situées du même côté du diaphragme	Stade I ou II associé à une seule atteinte d'organe extra-ganglionnaire par contiguïté
II bulky*	Stade II avec critères de forte masse tumorale	
<b>Avancé</b>		
III	Aires ganglionnaires de part et d'autre diaphragme ou aires ganglionnaires supra-diaphragmatique associée à une atteinte splénique (III S)	
IV	Atteintes extra-ganglionnaire distincte d'une localisation extra ganglionnaire contiguë	

Nb : les sites atteints sont déterminés par TEP scanner. Les amygdales, l'anneau de Waldeyer et la rate sont considérés comme une atteinte ganglionnaire.

\* Le critère bulky comprend soit une atteinte médiastinale d'une taille supérieure ou égale au tiers du diamètre transverse thoracique ou une masse ganglionnaire supérieure ou égale à 10 cm.

La présence de signes généraux est mentionnée par la lettre « B », leur absence par la lettre « A ».



### **Territoires ganglionnaires supra-diaphragmatiques** (source *lymphomacare.fr*)

- 1 : Médiastinal
- 2 : Cervical et/ou sus-claviculaire droit
- 3 : Cervical et/ou sus-claviculaire gauche
- 4 : Axillaire et/ou rétro-pectoral droit
- 5 : Axillaire et/ou rétro-pectoral gauche

### Schéma MOPP

	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Voie d'administration	Jour d'administration
<b>Méchlorométhine</b>	25	IV	J1 et J8
<b>Vincristine</b>	1,4*	IV	J1 et J8
<b>Procarbazine</b>	100	P.O.	J1 à J14
<b>Prednisone</b>	40	P.O.	J1 à J14

\* Dose totale maximal : 2mg  
Durée d'un cycle : 15 jours, IV = intra-veineux, P.O. = Par voie orale

### Schéma COPP

	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Voie d'administration	Jour d'administration
<b>Cyclophosphamide</b>	600mg	IV	J1 et J8
<b>Vincristine</b>	1,4*	IV	J1 et J8
<b>Procarbazine</b>	100	P.O.	J1 à J14
<b>Prednisone</b>	40	P.O.	J1 à J14

\* Dose totale maximal : 2mg  
Durée d'un cycle : 28 jours, IV = intra-veineux, P.O. = Par voie orale

### Schéma ABVD

	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Voie d'administration	Jour d'administration
<b>Doxorubicine</b>	25	IV	J1 et J15
<b>Bléomycine</b>	10	IV	J1 et J15
<b>Vinblastine</b>	6	IV	J1 et J15
<b>Dacarbazine</b>	375	IV	J1 et J15

Durée d'un cycle : 28 jours, IV = Intra-veineux  
 Traitement par G-CSF (Granocyte-Colony Stimulating Factor) si nécessaire

### Schéma BEACOPP escaladé

	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Voie d'administration	Jour d'administration
<b>Bléomycine</b>	10	IV	J8
<b>Etoposide</b>	200*	IV	J1 à J3
<b>Doxorubicine</b>	35*	IV	J1
<b>Cyclophosphamide</b>	1250*	IV	J1
<b>Vincristine</b>	1,4*	IV	J8
<b>Procarbazine</b>	100	P.O.	J1 à J7
<b>Prednisone</b>	40	P.O.	J1 à J14

\* Dose initiale, secondairement adaptée en fonction des toxicités

\* Dose totale maximale de 2 mg

Durée d'un cycle : 28 jours, IV = Intra-veineux, P.O. = voie orale, G-CSF systématique

#### Schéma BEACOPP standard

	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Voie d'administration	Jour d'administration
<b>Bléomycine</b>	10	IV	J8
<b>Etoposide</b>	100	IV	J1 à J3
<b>Doxorubicine</b>	35	IV	J1
<b>Cyclophosphamide</b>	650	IV	J1
<b>Vincristine</b>	1,4*	IV	J8
<b>Procarbazine</b>	100	P.O.	J1 à J7
<b>Prednisone</b>	40	P.O.	J1 à J14

\* Dose initiale, secondairement adaptée en fonction des toxicités

\* Dose totale maximale de 2 mg

Durée d'un cycle : 21 jours, IV = Intra-veineux, P.O. = voie orale, G-CSF systématique

#### Schéma DHAP

	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Voie d'administration	Jour d'administration
<b>Cisplatine</b>	100	IV	J1
<b>Cytarabine</b>	2000	IV	J1 et J2
<b>Dexaméthasone</b>	40mg DT	PO	J1 à J4

Durée d'un cycle : 21 jours, IV = Intra-veineux

Traitement par G-CSF (Granocyte-Colony Stimulating Factor) systématique

**Schéma GNC = GVD**

	<b>Dose (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Jour d'administration</b>
Gemcitabine <b>Gemzar®</b>	1000	IV	J1 et J8
Vinorelbine <b>Navelbine®</b>	20	IV	J1 et J8
Doxorubicine pégylée <b>Caelyx®</b>	15	PO	J1 et J8
Durée d'un cycle : 21 jours, IV = Intra-veineux Traitement par G-CSF (Granocyte-Colony Stimulating Factor) systématique			

**Schéma ICE**

	<b>Dose (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Jour d'administration</b>
<b>Ifosfamide</b>	5000	IV sur 24h	J1
<i>Mesna</i>	5000	IV sur 24h	J1
<b>Carboplatine</b>	AUC = 5mg max 800mg DT	IV	J1
<b>Etoposide</b>	100	IV	J1 à J3
Durée d'un cycle : 21 jours, IV = Intra-veineux Traitement par G-CSF (Granocyte-Colony Stimulating Factor) systématique			

### Schéma IGEV

	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Voie d'administration	Jour d'administration
<b>Ifosfamide</b>	200	IV sur 2h	J1 à J4
<i>Mesna</i>	2600	IV sur 24h	J1 à J4
<b>Gemcitabine</b>	800	IV	J1 à J4
<b>Vinorelbine</b>	20	IV	J1
<b>Prednisone</b>	100 mg DT	PO	J1 à J4

Durée d'un cycle : 21 jours, IV = Intra-veineux  
Traitement par G-CSF (Granocyte-Colony Stimulating Factor) systématique

### Schéma IVOx

	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Voie d'administration	Jour d'administration
<b>Ifosfamide</b>	1500	IV	J1 à J3
<i>Mesna</i>	1500	IV	J1 à J3
<b>VP-16</b> Etoposide	150	IV	J1 à J3
<b>Oxaliplatine</b>	130	IV	J1

Durée d'un cycle : 21 jours, IV = Intra-veineux  
Traitement par G-CSF (Granocyte-Colony Stimulating Factor) systématique

### Schéma B<sup>2</sup> : Brentuximab-Bendamustine

	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Voie d'administration	Jour d'administration
<b>Brentuximab Vedotin</b>	1,8	IV	J1
<b>Bendamustine</b>	70-90	IV	J1 et J2

Durée d'un cycle : 28 jours, IV = Intra-veineux  
Traitement par G-CSF (Granocyte-Colony Stimulating Factor) systématique

### Schéma MINE

	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Voie d'administration	Jour d'administration
<b>Mesna</b>	1330 + 500mg DT	IV PO	J1 à J3
<b>Ifosfamide</b>	1330	IV sur 2h	J1 à J3
<b>Noventrone® Mitoxantrone</b>	8mg	IV	J1
<b>Etoposide</b>	100	IV	J1 à J3

Durée d'un cycle : 21 jours, IV = Intra-veineux  
Traitement par G-CSF (Granocyte-Colony Stimulating Factor) systématique

## Résumé

---

**Introduction :** Le lymphome de Hodgkin (LH) affecte préférentiellement les sujets jeunes (20-30 ans). Dans sa forme non localisée, son traitement n'est pas consensuel, et repose, depuis peu sur 2 types de stratégies, guidées par les résultats d'un TEP scanner intermédiaire (TEP-2) : soit une escalade thérapeutique par BEACOPP après 2 cycles d'ABVD en cas de TEP-2 positif, ou bien une désescalade thérapeutique vers l'ABVD après 2 cycles de BEACOPP lorsque le TEP-2 est négatif.

**Matériels et méthodes :** Nous avons mené une étude rétrospective de cohorte chez des patients de 60 ans ou moins, atteints d'un LH non localisé, traités au CHU de Poitiers entre 2011 et 2016, par 2 cycles d'ABVD et avec stratégie d'escalade thérapeutique guidée par les résultats d'un TEP-2. Le critère de jugement principal était la survie sans progression (PFS), les critères de jugement secondaires la survie globale (OS), la PFS selon le résultat du TEP-2, le nombre et la nature des traitements reçus après escalade thérapeutique.

**Résultats :** Un total de 70 patients a été inclus, 35 Femmes et 35 Hommes, avec un âge médian de 31 ans, 41% présentaient des signes généraux, 23 étaient stade IV, 13 stade III, 34 stade II (11 stade IIB et 23 stade IIA défavorable). Après 2 cycles d'ABVD, le TEP-2 était positif pour 24 (34%) et négatif pour 46 patients (66%). Aucune différence statistique n'a été observée sur les caractéristiques initiales entre les 2 groupes. Avec un recul médian de 50 mois, la PFS à 5 ans, chez les patients TEP-2 négatifs était à 87,6% (IC95% : 76,6%-98,5%) contre 20,5% (IC95% : 8,3%-32,7%) pour les patients TEP-2 positif ( $p < 0,001$ ), sans impacter leur OS ( $p = 0,359$ ). Vingt-huit patients ont reçu un traitement de rattrapage (18 étaient réfractaires à la première ligne, 10 ont rechuté). Uniquement 1 patient a reçu du BEACOPP, les autres ont eu différents schémas de chimiothérapie haute dose. Les patients pouvant être autogreffés en première rechute avaient une PFS à 51,2% (IC95% : 40,6%-62,1%) contre 19,5% (IC95% : 7,3%-31,7%) pour les patients l'étant pas ( $p = 0,006$ ). Aucune différence d'efficacité entre les différents schémas de chimiothérapie reçus n'a été retrouvée, l'OS des patients traités en seconde ligne était significativement inférieure à ceux n'en recevant pas ( $p = 0,02$ ). Au total, la survie globale à 5 ans de la cohorte, était estimée à 92%.

**Conclusion :** Une escalade thérapeutique différente du BEACOPP chez les patients TEP-2 positif après 2 cycles d'ABVD est possible, la possibilité de réaliser une autogreffe chez ses patients améliore leur pronostic.

**Mots clés :** Lymphome de Hodgkin, TEP scanner, ABVD, escalade thérapeutique.

## Résumé

---

**Introduction :** Le lymphome de Hodgkin (LH) affecte préférentiellement les sujets jeunes (20-30 ans). Dans sa forme non localisée, son traitement n'est pas consensuel, et repose, depuis peu sur 2 types de stratégies, guidées par les résultats d'un TEP scanner intermédiaire (TEP-2) : soit une escalade thérapeutique par BEACOPP après 2 cycles d'ABVD en cas de TEP-2 positif, ou bien une désescalade thérapeutique vers l'ABVD après 2 cycles de BEACOPP lorsque le TEP-2 est négatif.

**Matériels et méthodes :** Nous avons mené une étude rétrospective de cohorte chez des patients de 60 ans ou moins, atteints d'un LH non localisé, traités au CHU de Poitiers entre 2011 et 2016, par 2 cycles d'ABVD et avec stratégie d'escalade thérapeutique guidée par les résultats d'un TEP-2. Le critère de jugement principal était la survie sans progression (PFS), les critères de jugement secondaire la survie globale (OS), la PFS selon le résultat du TEP-2, le nombre et la nature des traitements reçus après escalade thérapeutique.

**Résultats :** Un total de 70 patients a été inclus, 35 Femmes et 35 Hommes, avec un âge médian de 31 ans, 41% présentaient des signes généraux, 23 étaient stade IV, 13 stade III, 34 stade II (11 stade IIB et 23 stade IIA défavorable). Après 2 cycles d'ABVD, le TEP-2 était positif pour 24 (34%) et négatif pour 46 patients (66%). Aucune différence statistique n'a été observée sur les caractéristiques initiales entre les 2 groupes. Avec un recul médian de 50 mois, la PFS à 5 ans, chez les patients TEP-2 négatifs était à 87,6% (IC95% : 76,6%-98,5%) contre 20,5% (IC95% : 8,3%-32,7%) pour les patients TEP-2 positif ( $p < 0,001$ ), sans impacter leur OS ( $p = 0,359$ ). Vingt-huit patients ont reçu un traitement de rattrapage (18 étaient réfractaires à la première ligne, 10 ont rechuté). Uniquement 1 patient a reçu du BEACOPP, les autres ont eu différents schémas de chimiothérapie haute dose. Les patients pouvant être autogreffés en première rechute avaient une PFS à 51,2% (IC95% : 40,6%-62,1%) contre 19,5% (IC95% : 7,3%-31,7%) pour les patients l'étant pas ( $p = 0,006$ ). Aucune différence d'efficacité entre les différents schémas de chimiothérapie reçus n'a été retrouvée, l'OS des patients traités en seconde ligne était significativement inférieure à ceux n'en recevant pas ( $p = 0,02$ ). Au total, la survie globale à 5 ans de la cohorte, était estimée à 92%.

**Conclusion :** Une escalade thérapeutique différente du BEACOPP chez les patients TEP-2 positif après 2 cycles d'ABVD est possible, la possibilité de réaliser une autogreffe chez ses patients améliore leur pronostic.

**Mots clés :** Lymphome de Hodgkin, TEP scanner, ABVD, escalade thérapeutique.