



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE FES

LES MARQUEURS BIOLOGIQUES COMME FACTEURS PRONOSTIQUES AU COURS DE LA MALADIE DE HODGKIN - A propos de 245 cas-

MEMOIRE PRESENTE PAR

Docteur HAMRI Laila

Née le : 04/12/1989 à Casablanca

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : MÉDECINE INTERNE

Pr BERRADY RHIZLANE
Chef de service
Médecine Interne / Onco-Hématologie
Hôpital des Spécialités
FES

SOMMAIRE

Abréviations :

Introduction :

Objectifs :

Patients et méthodes :

Résultats :

A- Etude descriptive :

1- Données épidémiologiques :

a- Incidence :

b- Age :

c- Sexe :

2- Données cliniques :

a- Antécédents :

b- Délai diagnostique :

c- Présentation clinique :

3- Données paracliniques :

a- Histologie :

b- Radiologie :

c- Biologie :

4- Classifications pronostiques :

5- Protocoles thérapeutiques :

a- Traitement de première ligne :

b- Traitement de deuxième ligne :

c- Traitement de troisième ligne :

d- Traitement de quatrième ligne :

e- Autres protocoles :

6- Radiothérapie :

7- Effets secondaires liés à la chimiothérapie :

8- Moyens d'évaluation :

9- Evolution :

- a- Etude de la survie :
- b- Taux de rémission complète :
- c- Taux de rechute :
- d- Taux de progression :
- e- Taux de décès :
- f- Perdus de vue :

B- Etude analytique :

- 1- Analyse univariée :
- 2- Analyse multivariée :

Discussion :

- 1- Epidémiologie :
- 2- Classifications pronostiques actuelles :
- 3- Analyse des différents facteurs pronostiques :
- 4- Vers de nouveaux facteurs pronostiques

Recommandations :

Conclusion :

Résumé :

Annexes :

Bibliographie :

ABREVIATIONS

BOM : biopsie ostéo-médullaire

Cellules HRS : cellules de Hodgkin et Reed-Sternberg

CIRS : cumulative illness rating scale

CRP : C-reactive protein

CSH : cellules souches hématopoïétiques

CTAP : cervico-thoraco-abdomino-pelvienne

EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer

GHSB : German Hodgkin Study Group

HIV : human immunodeficiency virus

HR : hazard ratio

IC : intervalle de confiance

IPS : international prognostic score

LDH : lactates déshydrogénases

LH : lymphome de Hodgkin

LMNH : lymphome malin non hodgkin

LMR : lymphocyte to monocyte ratio

MDH : maladie de Hodgkin

MTV : metabolic tumour volume

NFS : numération formule sanguine

NLR : neutrophil to lymphocyte ratio

OR : odds ratio

PNN : polynucléaires neutrophiles

RC : rémission complète

RP : rémission partielle

SEER : Surveillance, Epidemiology and End Results

SG : survie globale

SSP : survie sans progression

TDM : tomodensitométrie

TEP : tomographie par émission de positrons

TLG : total lesion glycolysis

TP : taux de prothrombine

VP16 : vépéside

VS : vitesse de sédimentation

INTRODUCTION

La maladie de Hodgkin est l'un des lymphomes les plus fréquents, son incidence annuelle est de l'ordre de 3 cas pour 100000 personnes [1]. Avec un âge médian au diagnostic de 30 ans, la MDH est l'un des cancers les plus fréquents chez le jeune adulte et l'adolescent [2].

Dans la MDH classique, les cellules malignes sont appelées cellules de Hodgkin et Reed-Sternberg, alors que la présence de lymphocytes prédomine dans le sous-type nodulaire à prédominance lymphocytaire. Cette néoplasie lymphoïde touche les ganglions lymphatiques périphériques et peut également affecter des organes tels que le foie, les poumons et la moelle osseuse [1]. Une guérison est obtenue dans plus de 90 % des lymphomes hodgkiniens. L'intensité du traitement est adaptée au risque de rechute et plus récemment à l'évaluation de la réponse métabolique par tomographie par émission de positrons [3].

L'identification de facteurs pronostiques valides et de groupes de risque correspondants est indispensable pour guider le traitement des patients atteints de MDH. Au-delà des systèmes pronostiques actuellement utilisés, des facteurs cliniques et biologiques ont été impliqués dans le pronostic du MDH au moment du diagnostic ou dans le contexte de lymphome en rechute / réfractaire [4]. A l'ère du TEP-scanner, ces scores pronostiques ont été remis en questions [5].

OBJECTIFS

Notre étude a pour objectif principal d'évaluer les différents marqueurs biologiques comme facteurs pronostiques dans la maladie de Hodgkin.

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

-Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des patients atteints d'une MDH.

-Analyser les autres déterminants cliniques et paracliniques pouvant influencer l'évolution de la maladie.

-Evaluer les protocoles thérapeutiques utilisés.

-Rapporter nos résultats à ceux de la littérature.

-Formuler des recommandations appropriées à notre contexte local.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, de type descriptif et analytique, menée au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie au CHU Hassan II de Fès, portant sur une série hospitalière de 245 patients.

Cette étude est étalée sur 8.5 ans, de Janvier 2012 à Juin 2019.

Les critères d'inclusion de nos patients sont :

- L'âge supérieur à 15 ans
- Une MDH confirmée par un examen histologique
- Un suivi d'au moins 6 mois du début de la prise en charge.

Les données sont recueillies à partir des dossiers hospitaliers, par les résidents du service, et saisies sur un fichier Excel, une fiche d'exploitation a été établie pour chacun de nos patients (annexe 1).

Ces données concernent :

- Les caractéristiques de notre population d'étude selon l'âge et le sexe.
- La clinique : antécédents, syndrome tumoral, symptômes B, signes respiratoires, neurologiques ou autres.
- Les caractéristiques histologiques de la maladie : type histologique [6].
- La stadification de la maladie selon la classification d'Ann Arbor (annexe 2) [7] et la stratification des patients en groupes de risque selon les scores pronostiques consensuels (annexes 3 et 4) [8].
- La biologie : les données de la NFS, la présence d'un syndrome inflammatoire, l'atteinte hépatique, le taux d'albumine et de LDH, les sérologies virales.

- Les résultats radiologiques : TDM comme bilan d'extension et d'évaluation après les cures de chimiothérapie. TEP scan en complément selon les indications.

-Les protocoles administrés en fonction des lignes thérapeutiques : ABVD, BEACOPP, DHAOx, ESHAP, ICE, BV, Bendamustine, BeGEV, En association ou pas à une radiothérapie (annexe 5).

-L'évolution de la maladie : rémission complète ou partielle, progression, rechute, décès lié à la maladie.

-Les effets secondaires liés à la chimiothérapie.

L'analyse statistique est réalisée, en collaboration avec le Laboratoire d'Epidémiologie, Recherche Clinique et de Santé Communautaire de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès. L'analyse est réalisée à l'aide du logiciel SPSS (version 21). Il s'agit d'une analyse univariée et multivariée à la recherche des déterminants de l'évolution de la maladie, avec une modélisation par régression logistique simple en admettant un $p \leq 0.05$. Lors de la comparaison des groupes, nous avons utilisé les tests paramétriques classiques : Test de Khi2, test de Student, ANOVA, en fonction de la nature des variables à comparer. Le critère "bonne réponse" correspond à la rémission complète, alors que le critère "mauvaise réponse" regroupe la stabilisation, la progression, la rechute et le décès.

Les courbes de survie ont été réalisées par la méthode non paramétrique de Kaplan Meier. La comparaison des courbes de survie a fait appel au test de Log Rank. L'intervalle de confiance a été fixé à 95%.

Les aspects évolutifs de la maladie se définissent comme suit :

- La rémission complète :

Correspond à la disparition totale des anomalies cliniques, biologiques, et radiologiques retrouvées lors du bilan initial de la maladie.

- La rémission partielle :

Se définit comme une diminution de plus de 50% de toutes les lésions mesurables par les examens cliniques et ou radiologiques et sans développement de nouvelles lésions.

- L'échec thérapeutique :

Se définit comme étant une réponse moindre que la RP, ou si apparition de nouvelles lésions au cours du traitement.

- La rechute :

Se définit comme étant la réapparition de signes en rapport avec la MDH après un délai minimum de 3 mois d'une rémission complète.

RESULTATS

A- Etude descriptive :

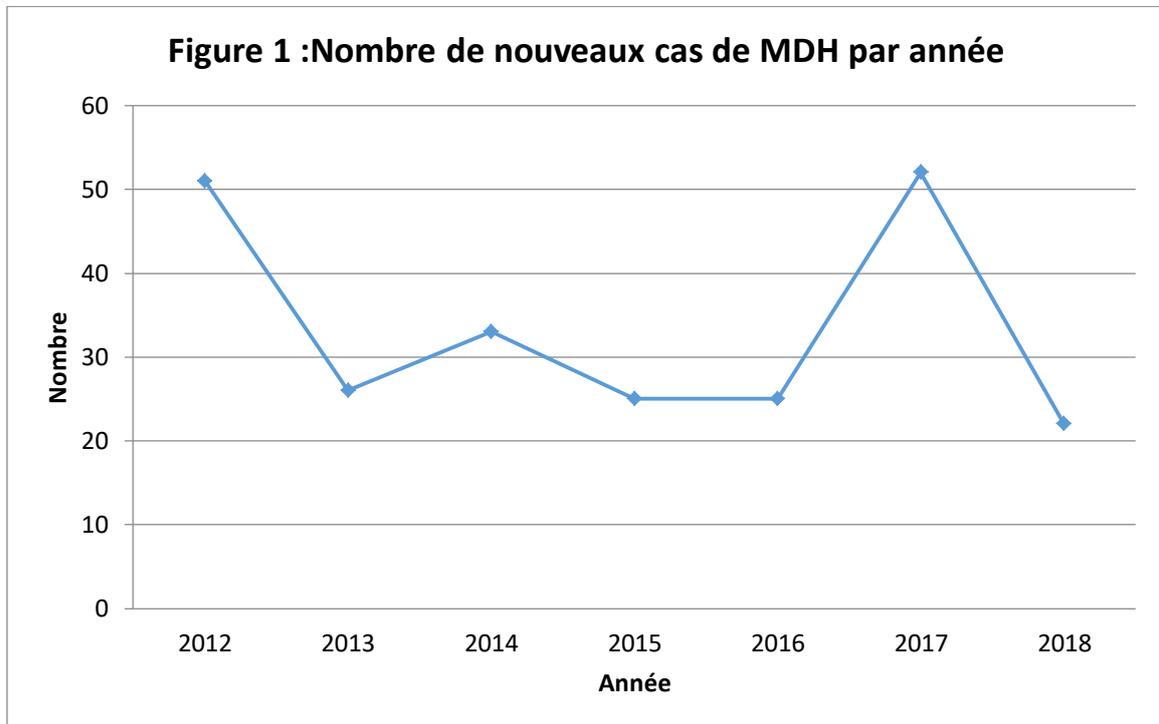
1- Données épidémiologiques :

Deux-cent quarante-cinq patients sont recensés dans notre étude, la période d'étude est étalée de Janvier 2012 à Juin 2019, la durée médiane de suivi est de 28.5 mois.

a- Incidence :

Le nombre de nouveaux cas par an se répartit comme suit :

La moyenne de nouveaux cas par an est de 33.5 nouveau cas/an durant notre période d'étude.



b- Age :

L'âge moyen de nos patients est de 34 ans, avec un écart-type de 13.8 ans.

Les âges extrêmes sont de 16 et 82 ans.

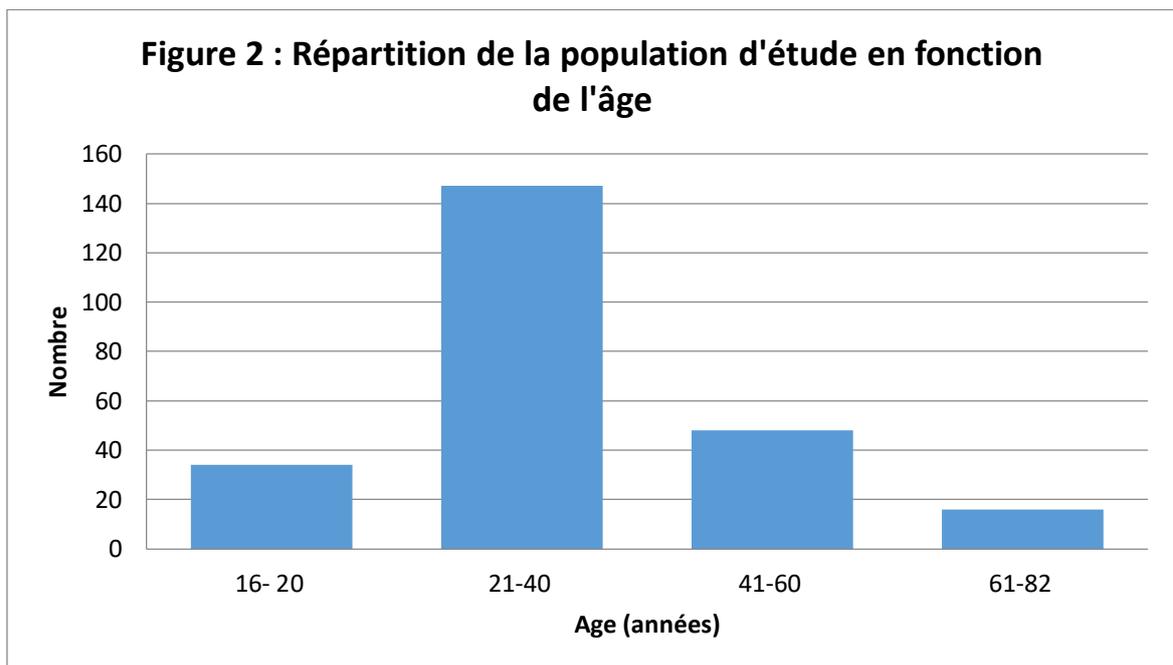
La répartition de notre population d'étude selon l'âge se définit comme suit :

-Les patients âgés de moins de 20 ans sont au nombre de 34 patients.

-La tranche d'âge la plus représentée est celle de 21 à 40 ans, avec un nombre de patients de 147.

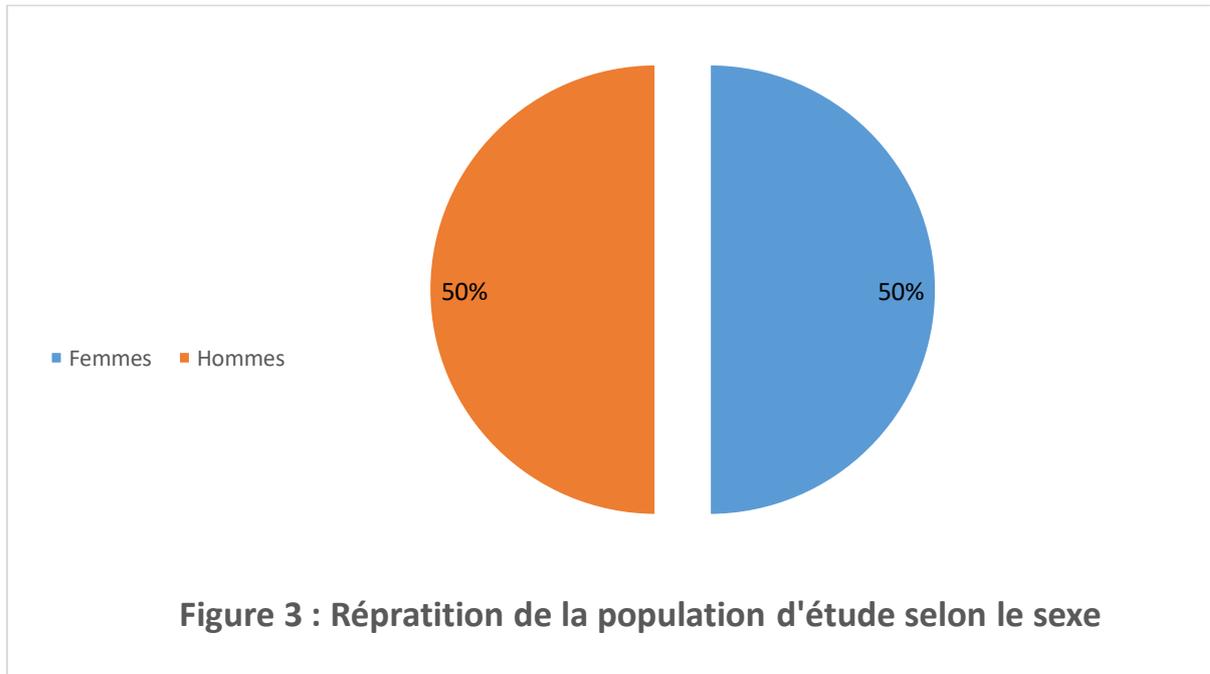
- Quarante-huit patients sont âgés de 41 à 60 ans.

-Les patients de plus de 61 ans sont au nombre de 16.



c- Sexe :

On ne note pas de différence de répartition entre les sexes, avec 121 patientes de sexe féminins, et 124 de sexe masculin. Le sex ratio H/F est de 1.02.



2- Données cliniques :

a- Antécédents :

Les antécédents infectieux : 9 patients ont été traités pour tuberculose pulmonaire.

Les antécédents néoplasiques : ils sont présents chez 6 patients, dont 4 cancers solides (2 cancers du sein et 2 cancers du col utérin) et 2 hémopathies (1 leucémie lymphoïde chronique stade A de Binet et un lymphome T).

Les comorbidités :

-Six patients sont suivis pour diabète (5 de type II et un de type I).

-Trois patients sont suivis patients pour une hypertension artérielle.

-Deux patients sont suivis pour des pathologies neurologiques (maladie de Parkinson et épilepsie).

-Deux patients sont suivis pour une dysthyroïdie.

-Un patient est suivi pour une cardiopathie ischémique.

-Un patient est pour une cirrhose du foie.

-Une patiente est suivie pour un syndrome de SHARP.

-Un patient est asthmatique.

Antécédents chirurgicaux : un patient était splénectomisé (splénectomie diagnostique confirmant la MDH).

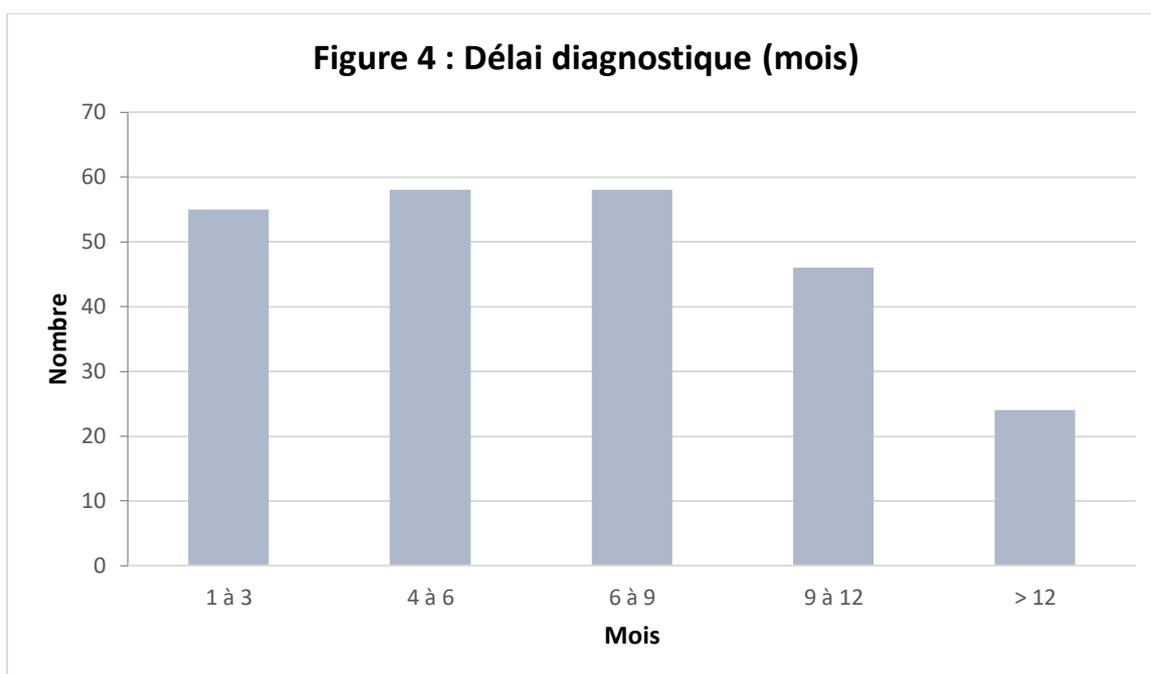
Antécédents	Nombre (n)	Pourcentage (%)
<i>Tuberculose</i>	9	4
<i>Diabète</i>	6	2.5
<i>HTA</i>	3	1.2
<i>Cancer du sein</i>	2	0.8
<i>Cancer du col utérin</i>	2	0.8
<i>Hémopathies malignes</i>	2	0.8
<i>Antécédents neurologiques</i>	2	0.8
<i>Dysthyroïdie</i>	2	0.8
<i>Cardiopathie ischémique</i>	1	0.4
<i>Asthme</i>	1	0.4
<i>Splénectomie</i>	1	0.4

Tableau 1 : Répartition des antécédents des patients dans notre échantillon

b- Délai diagnostique :

Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et la confirmation de la maladie est de 9 mois +/- 10.7 mois. Le délai maximal est de 84 mois, et celui minimal est de 1 mois.

Notre étude montre que 75 % de nos patients ont un retard diagnostique de plus de 3 mois.



c- Présentation clinique :

*le syndrome tumoral : Deux-cent quarante et un patients, soit 98% des cas, présentent un syndrome tumoral, sous forme d'adénopathies périphériques. Ces adénopathies sont associées à une splénomégalie chez 52 patients. Un patient a une splénomégalie isolée à l'examen clinique, 3 patients ont une masse de la paroi thoracique et un patient a une masse abdominale.

* les signes généraux : Les "symptômes B" (fièvre, amaigrissement de plus de 10 % du poids corporel dans les derniers 6 mois, sueurs nocturnes) sont présents chez 132 patients, un prurit généralisé a été noté chez 10 patients.

* La symptomatologie respiratoire : elle est sous forme de dyspnée chez 11 patients, une toux chez 5 patients, un syndrome d'épanchement pleural chez 5 patients, des douleurs thoraciques chez 3 patients et une hémoptysie chez 2 patients. Un patient a fait des fausses routes suite à une fistule oeso-trachéale.

* La symptomatologie cardio-vasculaire : six patients ont des manifestations thrombotiques et 1 patient a un syndrome cave supérieur.

* La symptomatologie neurologique : deux patients sont paraplégiques à l'examen et un troisième présente une polyradiculonévrite.

* La symptomatologie digestive : trois patients ont un ictère d'allure cholestatique, et une patiente s'est présentée dans un tableau de colite aiguë.

* Les manifestations hématologiques : quatre patients ont un syndrome anémique mal toléré.

* Les données obstétricales : trois patientes étaient enceintes à leur admission.

* La symptomatologie osseuse : deux patients ont présenté des douleurs osseuses diffuses.

* La symptomatologie cutanée : dix patients ont des lésions de grattage et un patient présente un syndrome de Sweet à l'examen clinique.

<i>Manifestations cliniques</i>	<i>Nombre de patients (N)</i>	<i>Pourcentage (%)</i>
<i>Adénopathies périphériques</i>	237	96
<i>Symptômes B</i>	132	54
<i>Splénomégalie</i>	53	22
<i>Signes respiratoires</i>	27	11
<i>Signes cutanés</i>	11	4
<i>Signes vasculaires</i>	7	3
<i>Masse palpable</i>	4	1.6
<i>Signes hématologiques</i>	4	1.6
<i>Signes digestifs</i>	4	1.6
<i>Grossesse</i>	3	1
<i>Signes neurologiques</i>	3	1
<i>Signes osseux</i>	2	0.8

Tableau 2 : Répartition des manifestations cliniques dans notre échantillon

3- Données paracliniques :

La confirmation diagnostique est faite par examen histologique d'un prélèvement biopsique, dont ont bénéficié tous nos patients.

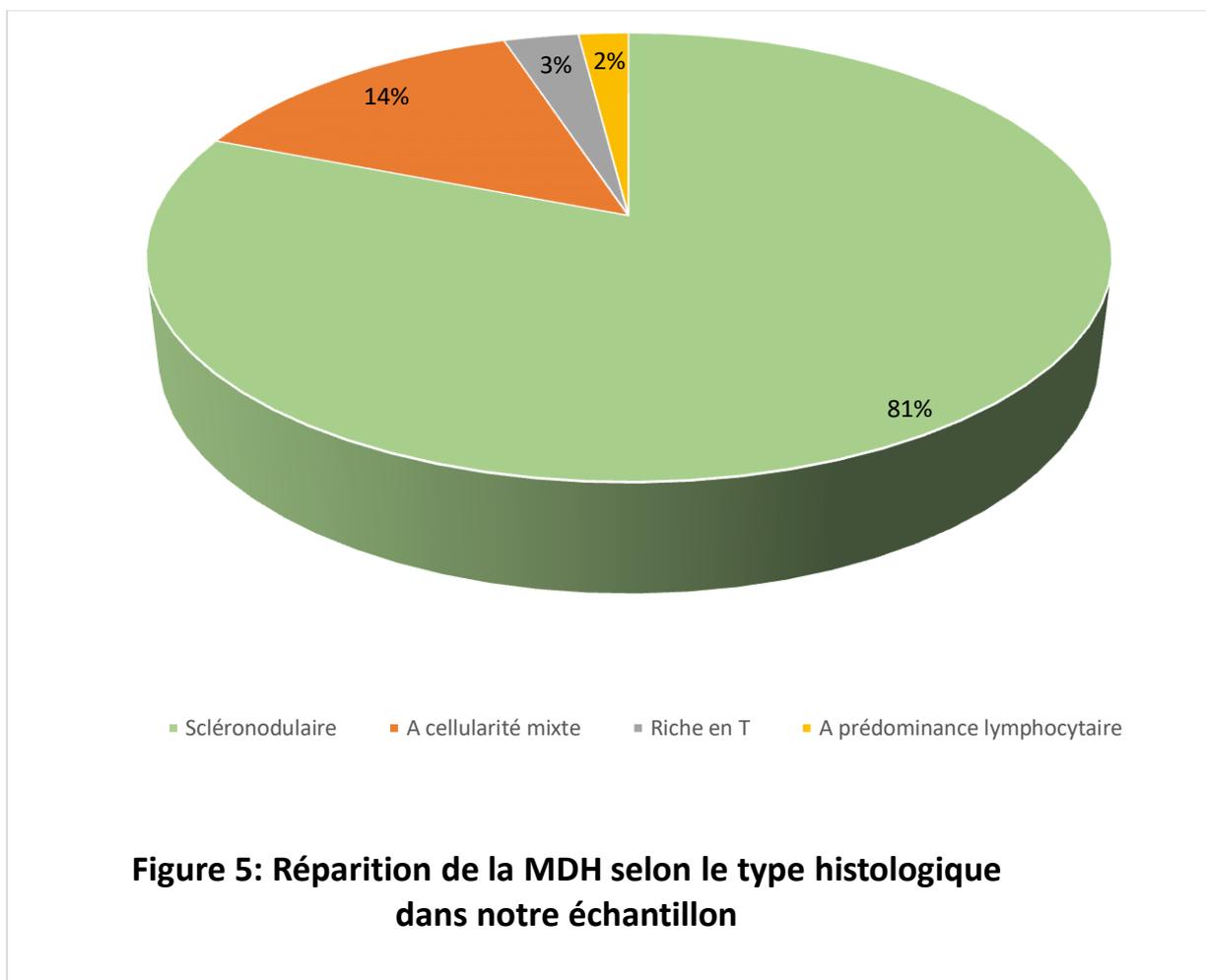
Ensuite un bilan d'extension par TDM CTAP a été réalisé. La BOM a été réalisée selon les indications.

Le TEP-scanner n'a pas été réalisé systématiquement dans le cadre du bilan d'extension initial vu sa non disponibilité dans notre région, nous l'avons réservé à l'évaluation thérapeutique, surtout quand les résultats scannographiques ne sont pas concluants.

Un bilan biologique d'évolutivité et pré-chimiothérapeutique a été réalisé chez tous nos patients.

a- Histologie :

Le type histologique prédominant est le scléronodulaire chez 200 patients, suivi par la MDH à cellularité mixte chez 34 patients. Six patients ont une MDH classique riche en lymphocytes T, et cinq autres ont une MDH nodulaire à prédominance lymphocytaire. Aucun patient n'a présenté une MDH avec déplétion lymphocytaire.



b- Radiologie :

❖ Stadification selon la classification d'Ann Arbor :

Cent-cinquante-six patients se sont présentés à un stade avancé de la maladie, avec 121 patients au stade IV et 35 au stade III, contre 89 qui en étaient à un stade localisé, avec 83 patients au stade II et 6 patients au stade I.

Pour le stade IV de la maladie, les principales localisations secondaires sont la rate chez 57 patients, le poumon chez 57 patients, l'os chez 31 patients, le foie chez 16 patients. Deux patients ont une localisation digestive et deux autres surrénalienne. Une localisation cutanée est objectivée chez 2 patients. Les autres localisations plus rares sont le cavum, l'amygdale et le sein.

Une masse Bulky est présente chez 67 patients, ce qui représente 27 % des cas. Selon son siège, elle est médiastinale chez 50 patients (soit 74 % des masses Bulky), cervicale chez 13 patients (soit 20 %) et abdominale chez 4 patients (soit 6 % des cas). Un seul patient présente une double localisation médiastinale et cervicale.

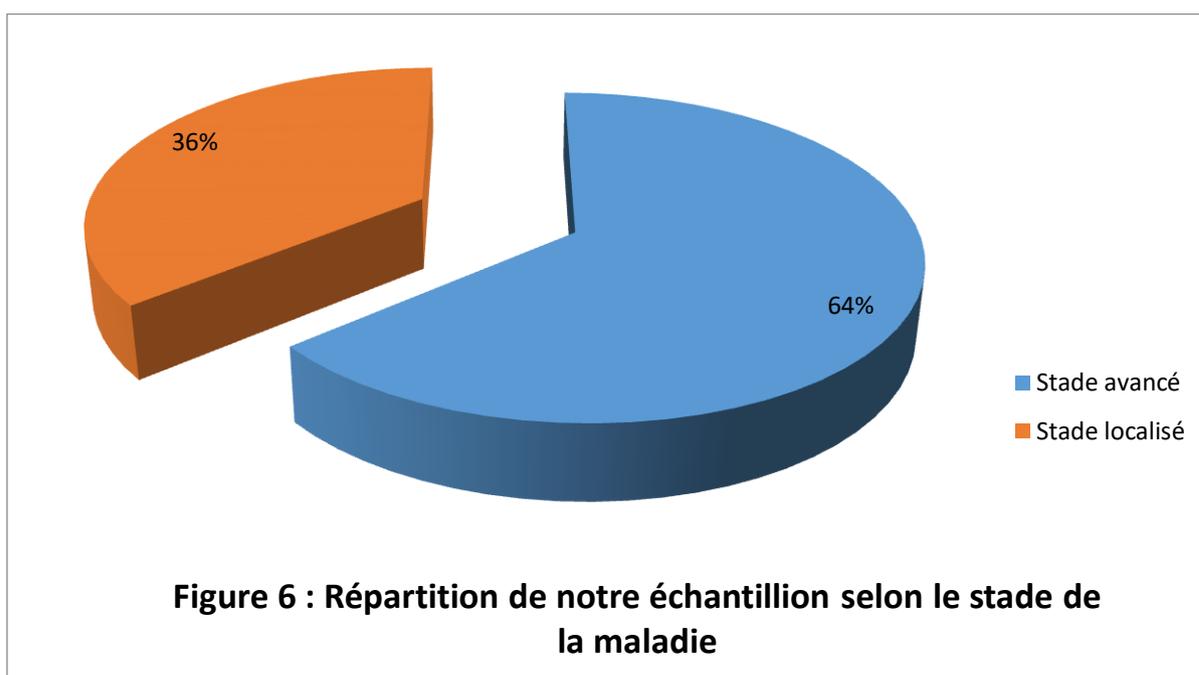
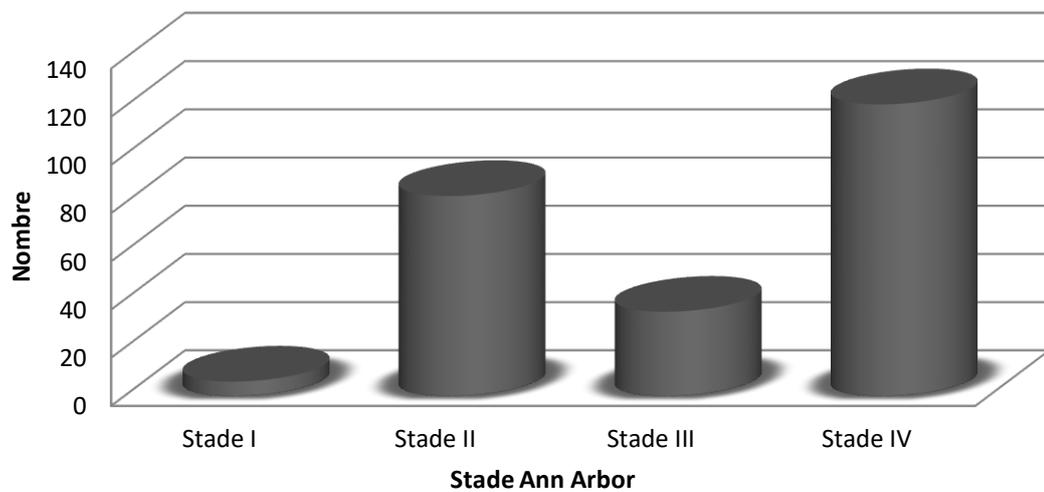


Figure 7 : Répartition de nos patients selon la classification d'Ann Arbor



<i>Localisation secondaire</i>	<i>Nombre de patients (n)</i>	<i>Pourcentage (%)</i>
<i>Rate</i>	57	47
<i>Poumon</i>	57	47
<i>Os</i>	31	26
<i>Foie</i>	16	13
<i>Tube digestif</i>	2	1.6
<i>Surrénale</i>	2	1.6
<i>Peau</i>	2	1.6
<i>Amygdale</i>	1	0.8
<i>Sein</i>	1	0.8
<i>Cavum</i>	1	0.8

Tableau 3 : Répartition des localisations secondaires pour les MDH stade IV d'Ann Arbor dans notre série

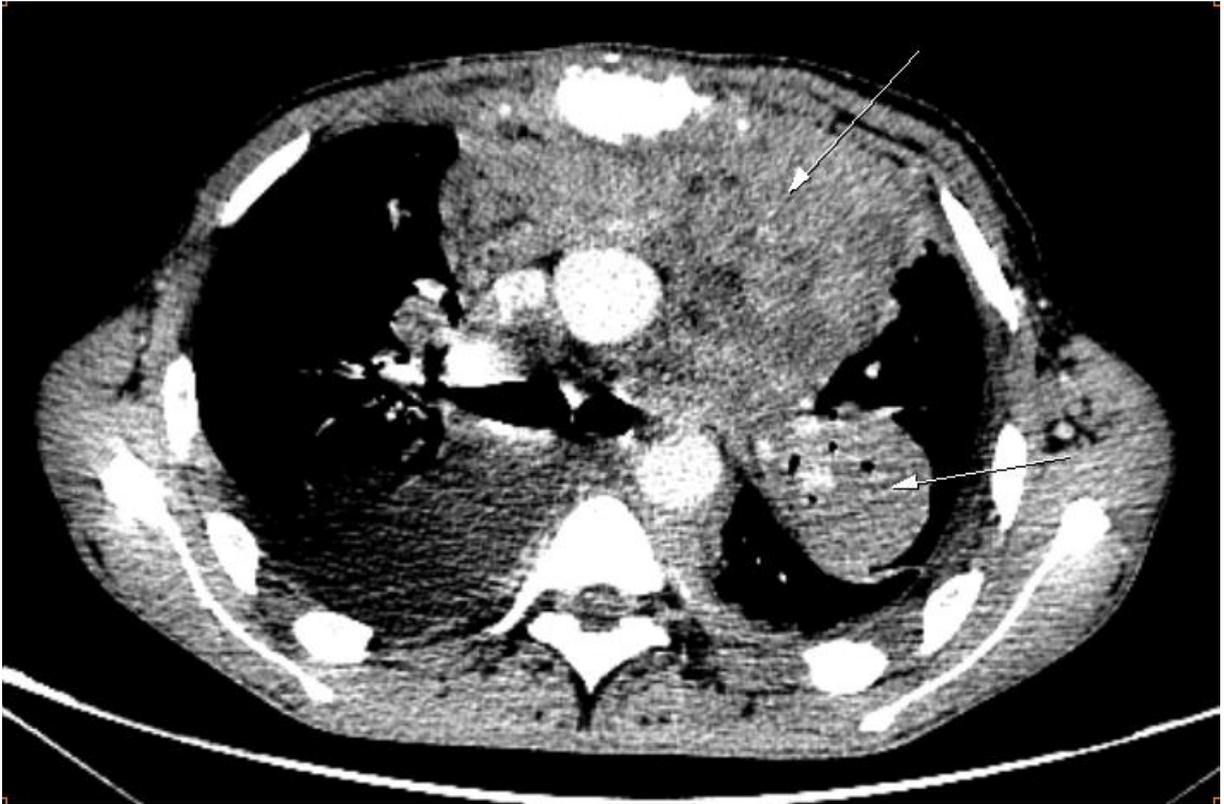


Figure 8 : coupe tomodensitométrie transversale du médiastin montrant une masse Bulky médiastinale

c- Biologie :

- La numération formule sanguine :

La NFS objective une anémie inférieure à 10.5 g/dl chez 97 patients, soit 40 % des cas. Elle est profonde (inférieure à 7 g/dl) chez 8 patients.

La formule leucocytaire objective une hyperleucocytose supérieure ou égale à 15000 éléments/mm³ chez 71 patients, soit 29 % des cas, avec une valeur supérieur extrême de 52000 éléments/mm³.

La lymphopénie inférieure à 1000 éléments/mm³ chez 63 patients, soit 25 % des cas. Elle est inférieure à 600 élément/mm³ chez 26 patients, soit 10 % des cas.

Le rapport PNN/Lymphocytes (NLR) est supérieur à 6.5 chez 88 patients, soit 36 %.

- La vitesse de sédimentation :

La VS moyenne à la première heure est de 61 secondes (+/- 31 seconde), elle est supérieure à 30 s chez 179 patients, soit 73 % des cas.

- La CRP :

La CRP moyenne dans notre échantillon est de 86 mg/l (+/- 74 mg/l). Elle est supérieure à 12 mg/l chez 190 patients, soit 77 % des cas et peut atteindre 320 mg/l.

- Les lactates déshydrogénases :

Les LDH sont augmentées (supérieures à 250 UI/l) chez 146 patients, soit 57 % des cas.

- L'albumine :

Une hypoalbuminémie inférieure à 40 g/l est présente chez 193 patients, soit 79 % des cas.

- La procalcitonine :

La procalcitonine est demandée lors d'un bilan inflammatoire positif pour écarter une origine infectieuse. Elle est revenue positive chez 10 patients.

- Le bilan hépatique :

Le bilan hépatique est perturbé chez 6 patients.

- Les sérologies virales :

-Cinq patients ont une sérologie de l'hépatite B positive : un patient a une charge virale et une antigénémie HBs positives, mis sous Telbivudine avec négativation de la charge virale. Un patient est suivi pour hépatopathie chronique avec une antigénémie positive et une charge virale indétectable, mis sous Lamivudine. Trois patients ont des anticorps anti HBs et HBc positifs mis sous Lamivudine à titre préventif.

-Un patient présente une infection à HIV.

- Les facteurs de coagulation :

Un patient a présenté un facteur V effondré avec un TP à 48 %, ces perturbations ont été corrigées après traitement.

Données biologiques	Nombre de patients (n)	Pourcentage (%)
<i>Anémie</i>	97	40
<i>Hypoalbuminémie</i>	193	79
<i>CRP élevée</i>	190	77
<i>VS élevée</i>	179	73
<i>LDH élevées</i>	146	57
<i>NLR > 6.5</i>	88	36
<i>Hyperleucocytose</i>	71	29
<i>Lymphopénie</i>	63	25
<i>Perturbations hépatiques</i>	6	2.5
<i>Coagulopathie</i>	1	0.4

Tableau 4 : Répartition des anomalies biologiques retrouvées dans notre échantillon

4- Classification pronostique :

Nous avons utilisé l'IPS pour les stades avancés et le score de l'EORTC pour les stades localisés.

Selon ces classifications, 113 patients ont au moins 3 facteurs de mauvais pronostic, soit 46 % des cas.

Figure 9 : Classification pronostique dans les formes localisées selon l'EORTC

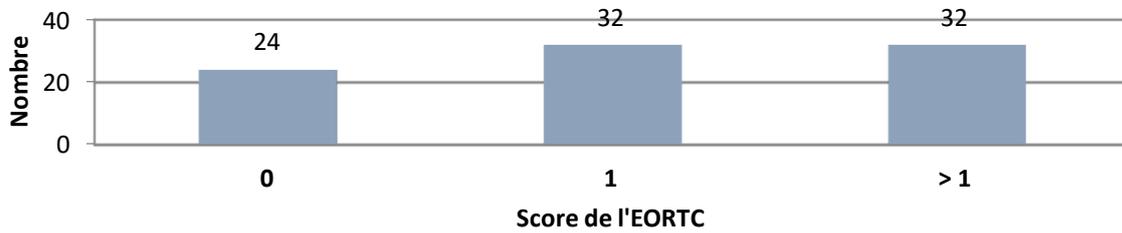
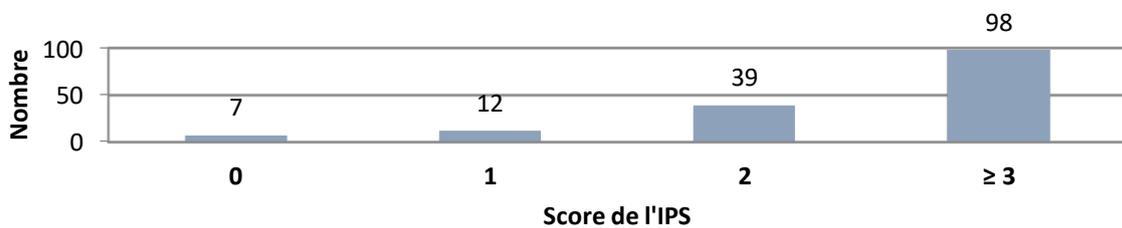


Figure 10 : Classification pronostique dans les formes avancées selon l'IPS



5- Protocoles thérapeutiques :

a- Traitement de première ligne :

Les deux protocoles adoptés en première ligne sont ABVD et BEACOPPr. Ces protocoles sont choisis individuellement selon l'importance de la masse tumorale et la classification pronostique.

Cent-trente-quatre patients ont reçu ABVD, soit 55 % des cas, et 111 ont reçu BEACOPP (initialement renforcé lors des 4 premières cures puis désescaladé pour le reste des cures), soit 45 % des cas.

b- Traitement de deuxième ligne :

Quatre-vingt-quatorze patients ont eu recours à une deuxième ligne thérapeutique, soit 38 % des cas traités.

Les protocoles utilisés sont DHAOx chez 44 patients, BEACOPPr chez 39 patients, ABVD chez 6 patients (ayant présenté des rechutes tardives sans forte masse tumorale avec une bonne réponse initiale au protocole ABVD), ESHAP chez 4 patients.

c- Traitement de troisième ligne :

Cinquante patients ont reçu un traitement de 3^{ème} ligne, soit 20 % des cas.

Les protocoles utilisés sont DHAOx chez 17 patients, ICE chez 14 patients, ESHAP chez 11 patients, avec ajout de la bendamustine chez 2 patients, GEMOX chez 6 patients, GVD et GNN chez un patient respectivement.

d- Traitement de quatrième ligne :

Trente-deux patients sont mis sous traitement de 4^{ème} ligne, soit 13 % des cas.

Le protocole ESHAP a été administré chez 12 patients (avec bendamustine chez 2 patients), ICE chez 10 patients, GEMOX chez 6 patients, DHAOx chez 2 patients. Les protocoles GNN et Be-GEV chez 1 patient, respectivement.

e- Autres protocoles :

Au-delà de la quatrième ligne, les principaux protocoles utilisés sont GEMOX chez 8 patients, Be-GEV chez 5 patients, GVD chez deux patients. Un patient a reçu une immunothérapie à base de brentuximab-vedotin.

Protocole thérapeutique	Nombre (n)	Pourcentage (%)	
1^{ère} ligne (n=245)	ABVD	134	54
	BEACOPPr	111	45
2^{ème} ligne (n=94)	DHAOx	44	47
	BEACOPPr	39	41
	ABVD	6	6
	ESHAP	4	4
3^{ème} ligne (n=50)	DHAOx	17	34
	ICE	14	28

	ESHAP	11	22
	GEMOX	6	12
<i>4^{ème} ligne</i> (n=32)	ESHAP	12	37
	ICE	10	31
	GEMOX	6	19
	DHAOx	2	6

Tableau 5 : Les protocoles thérapeutiques utilisés selon les lignes thérapeutiques dans notre série

f- Radiothérapie :

Quarante-six patients ont reçu une radiothérapie sur les sites initialement atteints, ce qui représente 19 % des cas. Les principales indications de la radiothérapie sont :

- Traitement adjuvant à la chimiothérapie dans les stades localisés.
- Sur les masses résiduelles dans les stades avancés.
- Palliative : à visée antalgique ou pour la réduction de la masse tumorale dans les MDH réfractaires.

6- Effets secondaires liés à la chimiothérapie :

Cent-soixante-sept patients ont présenté des effets secondaires à la chimiothérapie.

L'atteinte hématologique et les infections sont les principaux effets secondaires observés chez nos patients.

Parmi nos patients traités, 119 patients ont développé des cytopénies, soit 48 % des cas :

- Quarante-neuf ont développé une pancytopenie soit 20 % des cas,
- Quarante ont présenté une neutropénie soit 16 % des cas.
- Trente ont développé une anémie, soit 12 % des cas.

Les complications infectieuses sont survenues chez 62 patients, soit 25 %, dont 6 cas de tuberculose, un cas d'endocardite infectieuse et un cas de zona. Quatre patients sont décédés suite à un choc septique. Le reste des patients sont traités par antibiothérapie empirique si leur infection n'est pas documentée, ou adaptée à l'antibiogramme si germes identifiés.

Autres effets secondaires :

- Cinq patients ont présenté une neuropathie périphérique.
- Quatre patients ont présenté une insuffisance rénale.
- Trois patients se sont compliqués d'une fibrose pulmonaire.
- Trois patients ont présenté une toxidermie.
- Trois ont présenté un ictère.
- Trois ont présenté une insuffisance cardiaque.
- Une patiente s'est compliquée d'une sténose œsophagienne suite à des vomissements incoercibles.
- Un patient a présenté une surdité.

Les néoplasies secondaires observées dans notre série sont une leucémie aiguë chez un patient et un cancer du col utérin chez une patiente.

Pour pallier aux effets secondaires, les patients subissant une chimiothérapie aplasante ont bénéficié systématiquement d'un traitement adjuvant par G-SCF à la fin de chaque cure, et d'une prophylaxie antibiotique par ciprofloxacine à la dose de 500 mg x2 /jour et anti-mycotique par fluconazole à la dose de 200 mg x2 /jour. Un traitement préventif de la pneumocystose a été indiqué en cas de lymphopénie profonde (inférieure à 600 éléments / mm³), à base de triméthoprime-sulfaméthoxazole 800/160 mg, à une dose de 3 comprimés par semaine, en association avec l'acide folique.

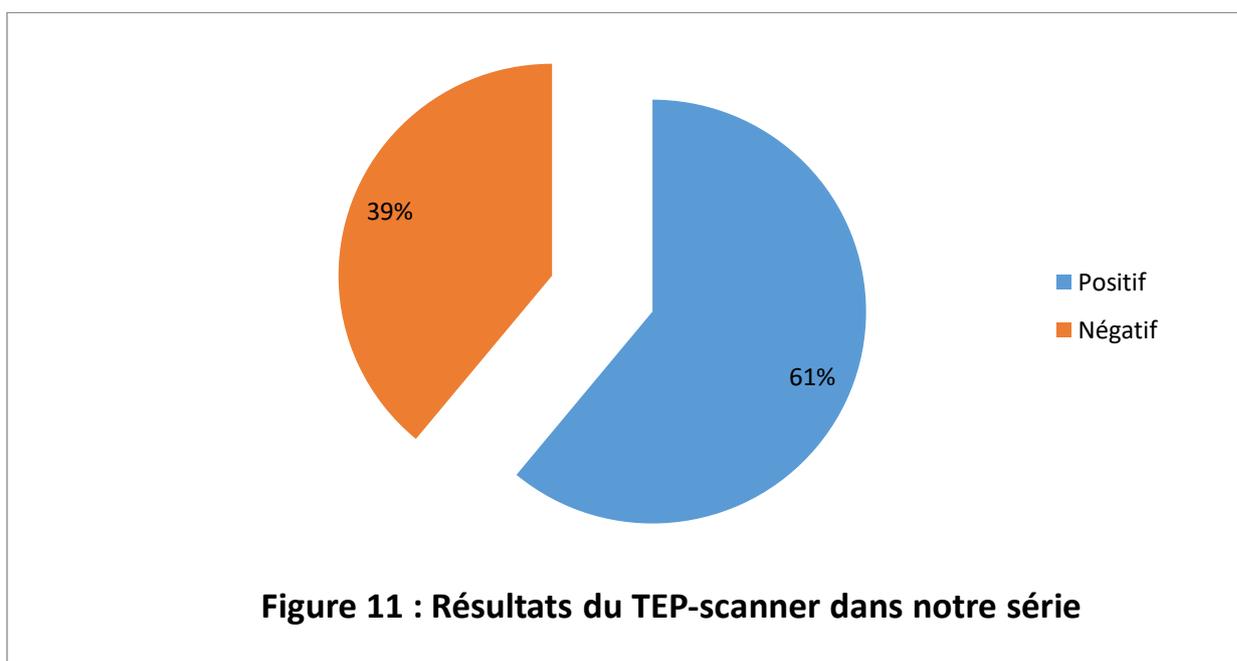
Effets secondaires	Nombre de cas (n)	Pourcentage (%)
<i>Cytopénies</i>	119	48
<i>Infections</i>	62	25
<i>Neuropathie périphériques</i>	5	2
<i>Insuffisance rénale</i>	4	1.6
<i>Fibrose pulmonaire</i>	3	1.2
<i>Toxidermie</i>	3	1.2
<i>Ictère</i>	3	1.2
<i>Insuffisance cardiaque</i>	3	1.2
<i>Néoplasies secondaires</i>	2	0.8
<i>Sténose oesophagienne</i>	1	0.4
<i>Surdité</i>	1	0.4

Tableau 6 : Les effets secondaires liés   la chimiothérapie dans notre série

7- Moyens d'évaluation :

Tous nos patients ont été évalués par TDM-CTAP, la réponse au traitement de nos patients sera détaillée ultérieurement.

Un recours à une évaluation par TEP-scanner a été chez 102 patients, soit 42 % des cas. Ce dernier est revenu positif chez 40 patients et négatif chez 62 patients (25 % de tous les patients), confirmant ainsi la rémission complète métabolique.



8- Evolution :

a- Etude de la survie :

La date d'inclusion retenue pour l'évaluation des courbes de survie est celle d'admission au service de médecine interne et d'onco-hématologie.

❖ Survie globale :

La moyenne de survie globale est de 91 mois (7.5 ans), l'écart-type est +/- 3.2 mois [IC à 95 %= 84.9-97.4 %].

La survie globale à 2 ans est de 86.8 %, celle à 5 ans est de 77.3 %.

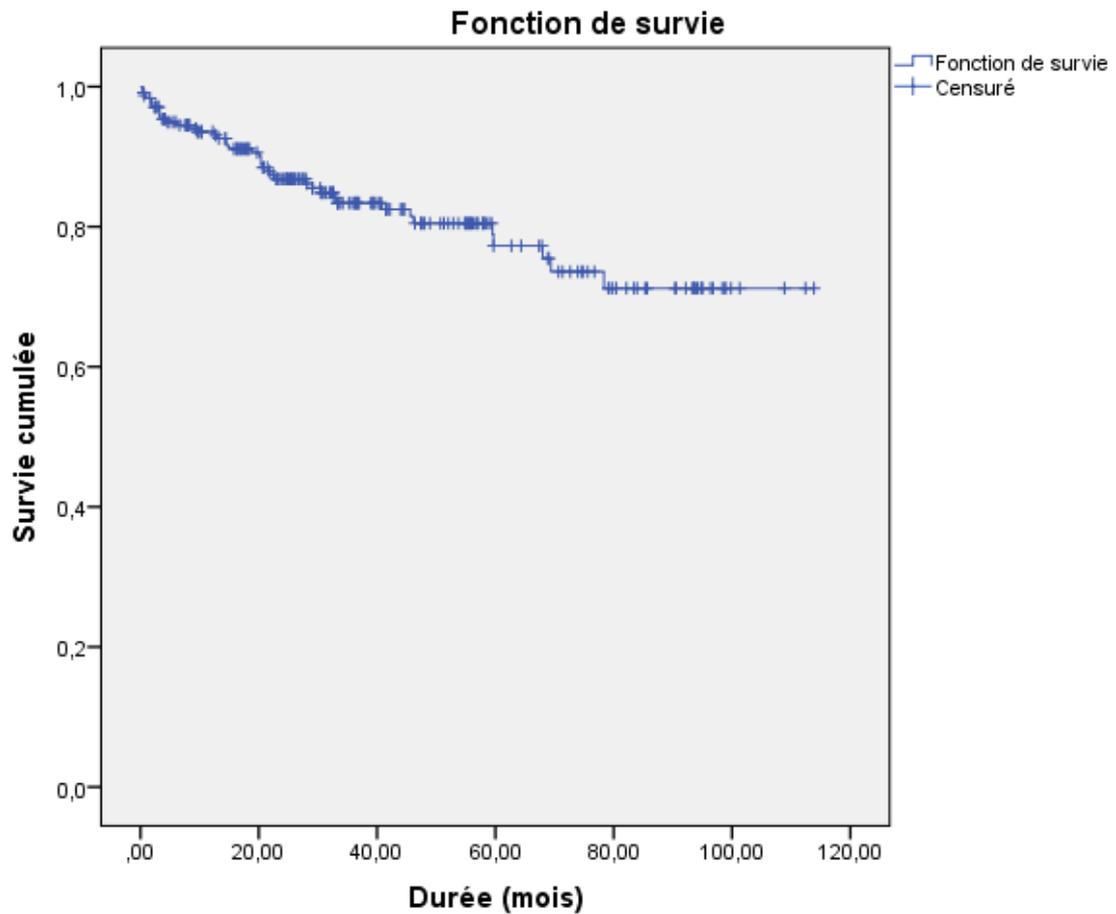


Figure 12 : Courbe de survie globale

❖ **Survie sans progression :**

La moyenne de survie sans progression est de 92 mois (7.7 ans), l'écart-type est +/- 2.9 mois [IC à 95 %= 86.9-98.2 %].

La survie globale à 2 ans est de 80 %, celle à 5 ans est de 79.8 %.

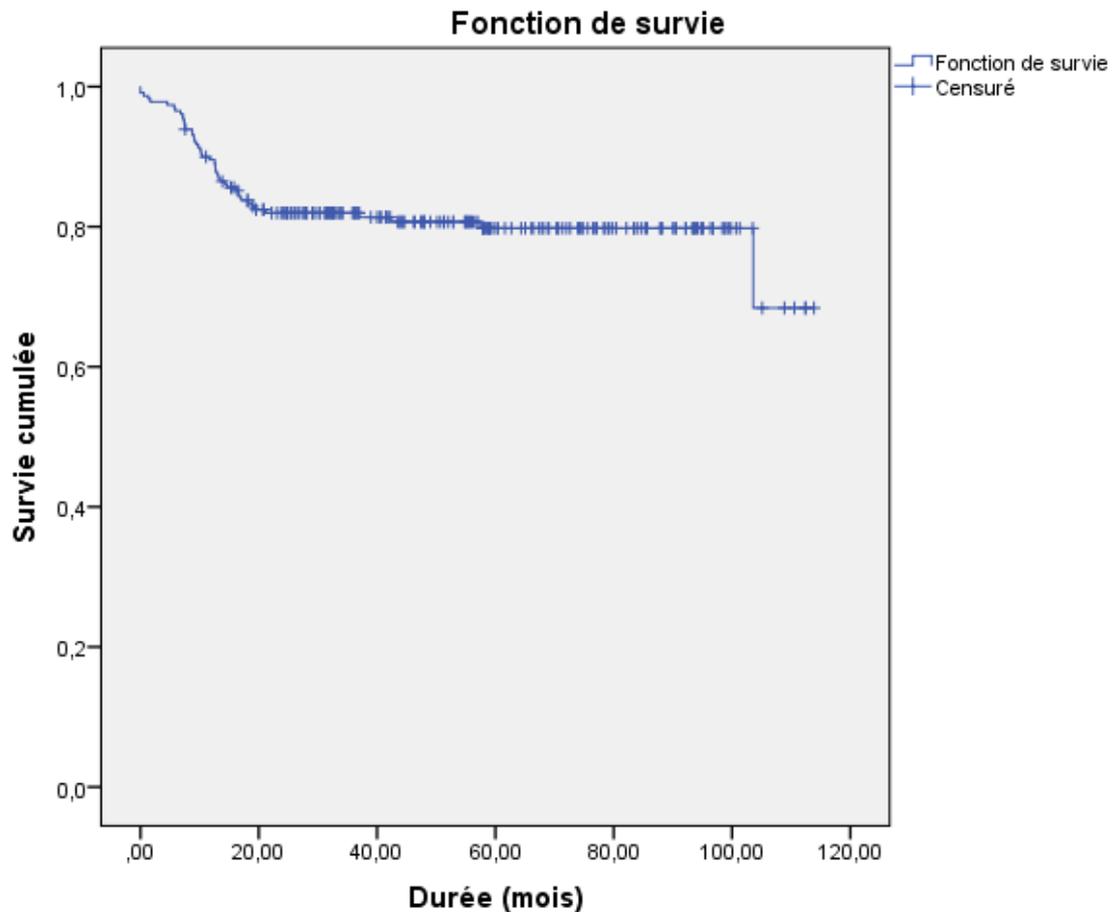


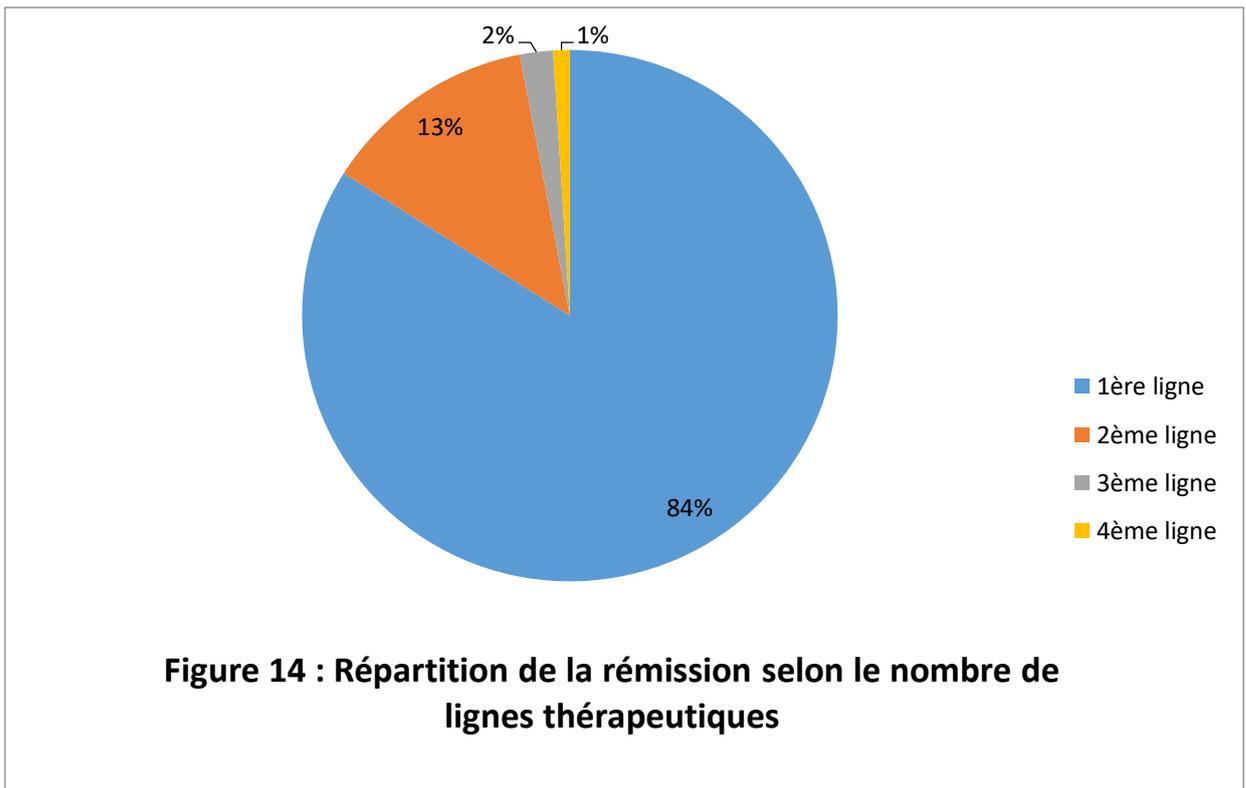
Figure 13 : Courbe de survie sans progression

b- Taux de rémission complète :

Cent-vingt-cinq patients ont été déclarés en rémission complète, ce qui représente 51 % de notre échantillon et 15 patients en rémission partielle, soit 6 % de notre échantillon.

La répartition de la rémission complète en fonction des lignes thérapeutiques est comme suit :

- Cent-cinq sont entrés en rémission après la première ligne thérapeutique.
- Dix-sept entre eux sont entrés en rémission après une deuxième ligne thérapeutique.
- Deux patients sont entrés en rémission après la troisième ligne thérapeutique (un patient sous DHAOx et un autre sous ESHAP après avoir reçu DHAOx).
- Un patient est entré en rémission après la quatrième ligne thérapeutique (ayant reçu 4 cures ABVD puis 4 cures BEACOPPr puis 4 cures DHAOx puis 2 cures ICE).
- Aucun patient n'est entré en rémission au-delà de la quatrième ligne thérapeutique.



c- Taux de rechute :

Quatorze cas ont rechuté après avoir été déclaré en rémission, soit 6 % des cas. La durée médiane de rémission avant la rechute est de 3.5 ans [1 an ; 14 ans].

d- Taux de progression :

Cinquante-sept patients ont progressé sous traitement, ce qui représente 24 % des cas. Parmi ces patients, 13 % sont déclarés réfractaires à la chimiothérapie (n= 33).

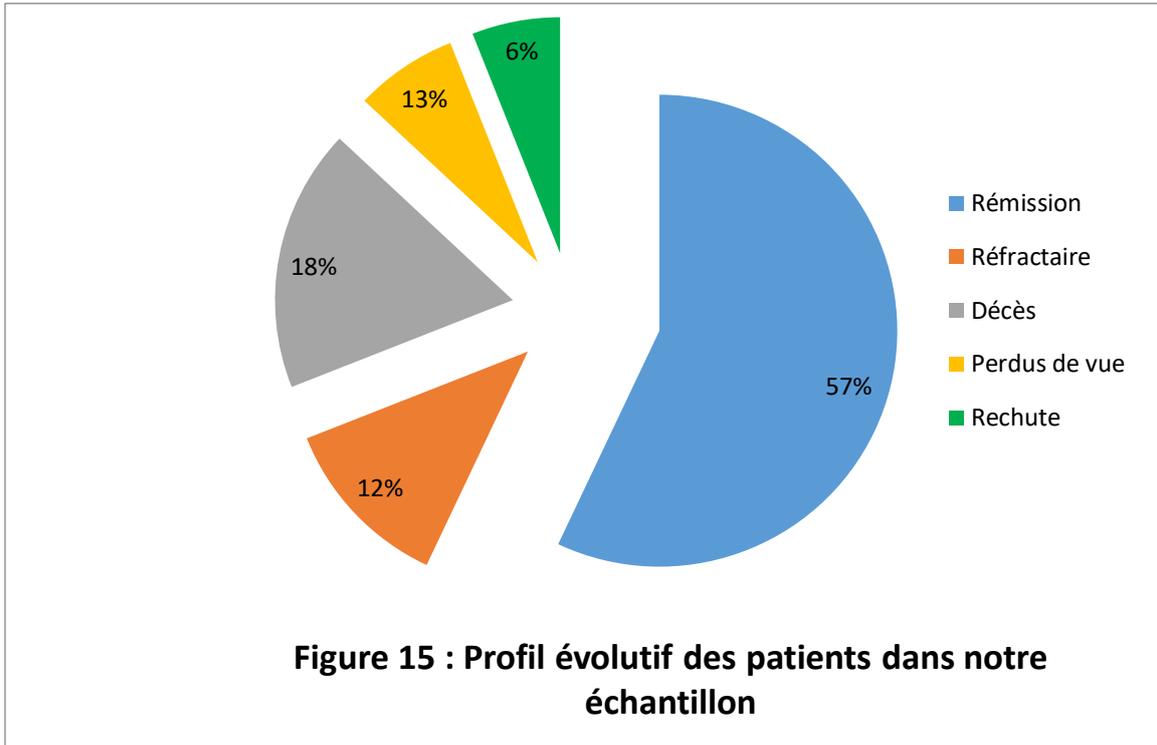
e- Taux de décès :

Nous déplorons 44 décès dans notre population d'étude, ce qui correspond à 18 % des cas. Vingt-trois de ces patients étaient en progression, alors que 21 sont décédés avant la première évaluation.

f- Perdus de vue :

Trente et un patients sont perdus de vue, ce qui représente 13 % de notre population d'étude :

- Onze patients après la première ligne thérapeutique.
- Deux patients après la deuxième ligne thérapeutique.
- Six patients après la troisième ligne thérapeutique.
- Douze patients au-delà de la quatrième ligne thérapeutique.



B- Etude analytique :

1- Analyse univariée :

Pour définir les marqueurs biologiques ayant un impact pronostique sur l'évolution de la maladie, nous avons comparé deux sous-groupes de patients, positifs et négatifs, pour chacun des aspects évolutifs de la maladie. Au terme de cette analyse, nous avons trouvé que l'absence d'hypoalbuminémie, d'hyperleucocytose, de lymphopénie, de VS accélérée, de CRP élevée et de NLR augmenté sont des paramètres biologiques significativement associés à un taux de rémission plus élevé. D'autre part, la progression de la maladie est liée à l'hyperleucocytose et au NLR augmenté. Les facteurs prédictifs du décès sont l'hypoalbuminémie, la lymphopénie et le NLR augmenté.

	Rémission			Progression		
	<i>Oui</i> (%)	<i>Non</i> (%)	<i>p</i>	<i>Oui</i> (%)	<i>Non</i> (%)	<i>p</i>
LDH >250 UI/l	55.7	62.3	0.298	66.1	56.8	0.204
Albumine < 40 g/l	70.5	86.9	<u>0.002</u>	74.6	71.9	0.687
Hb < 10.5 g/dl	36.1	43.4	0.239	52.5	35.7	0.21
GB ≥ 15000 /mm ³	20.5	39.3	<u>0.002</u>	52.6	22.6	<u>0.0001</u>
Lymph < 600 /mm ³	5.7	13.9	0.32	8.5	10.3	0.687
NLR > 6.5	24.6	47.5	<u>0.000</u>	55.9	29.7	<u>0.0001</u>
VS > 30 s	63.9	81.1	<u>0.003</u>	74.6	71.9	0.687
CRP > 20 mg/l	65.6	81.8	<u>0.004</u>	83.1	70.7	0.060

	Rechute			Décès		
	<i>Oui</i> (%)	<i>Non</i> (%)	<i>p</i>	<i>Oui</i> (%)	<i>Non</i> (%)	<i>P</i>
<i>LDH >250 UI/l</i>	57.1	59.1	0.883	70.5	56.5	0.088
<i>Albumine < 40 g/l</i>	92.9	77.8	0.312	97.7	74.5	<u>0.0001</u>
<i>Hb < 10.5 g/dl</i>	42.9	39.6	0.807	50.0	37.5	0.125
<i>GB ≥ 15000 /mm³</i>	30.8	29.9	1.000	31.0	29.7	0.871
<i>Lymph < 600 /mm³</i>	7.1	10.0	1.000	20.5	7.5	<u>0.009</u>
<i>NLR > 6.5</i>	42.9	35.7	0.579	59.1	31.0	<u>0.0001</u>
<i>VS > 30 s</i>	42.9	39.6	1.000	77.3	71.5	0.437
<i>CRP > 20 mg/l</i>	64.3	74.2	0.412	81.8	71.9	0.175

Tableau 7 : Evolution de la maladie selon deux groupes avec ou sans marqueurs biologiques défavorables.

Par ailleurs, une analyse des scores pronostiques classiques a montré qu'un IPS inférieur à 3 est significativement lié à un taux de rémission plus important ($p = 0.028$) dans les stades avancés ; tandis que dans les stades localisés, aucune corrélation statistiquement significative n'est mise en évidence entre le score EORTC et l'évolution de la maladie.

Les autres associations significatives liées à la RC sont la réponse primaire ($p < 0.0001$), la radiothérapie sur les sites initialement atteints ($p < 0.0001$), le stade localisé ($p = 0.026$).

L'absence de réponse thérapeutique primaire est également liée à la progression de la maladie ($p = 0.0001$) et au décès ($p = 0.0001$).

Aucun de ces facteurs étudiés n'a été prédictif de la rechute dans notre étude.

2- Analyse multivariée :

❖ Rémission complète :

En analyse multivariée, aucun marqueur biologique n'a été significativement associé à la rémission. Une association a été néanmoins retenue entre les scores pronostiques favorables et la réponse thérapeutique primaire et la rémission complète.

	p	OR	IC pour OR 95%	
			Inférieur	Supérieur
IPS \geq 3	0,008	0,354	0,165	0,758
Réponse primaire (absence)	0,000	0,022	0,010	0,049

Tableau 8 : Les facteurs prédictifs de rémission après régression de Cox

❖ Progression :

Une leucocytose supérieure ou égale à 15000 éléments /mm³ est significativement associée à la progression de la maladie, ainsi que l'absence de réponse primaire.

	p	OR	IC pour OR 95%	
			Inférieur	Supérieur
Réponse primaire	0,000	0,067	0,023	0,196
GB \geq 15000 /mm ³	0,002	3,004	1,506	5,991

Tableau 9 : Les facteurs prédictifs de progression après régression de Cox

GB \geq 15000 /mm ³	Survie moyenne				p
	Estimation	Ecart- type	Intervalle de confiance à 95 %		
			Limite inférieure	Limite supérieure	
Non	90,516	2,569	85,480	95,552	0.000
Oui	76,158	6,396	63,621	88,694	

Tableau 10 : Comparaison de la survie moyenne entre deux groupes avec et sans hyperleucocytose.

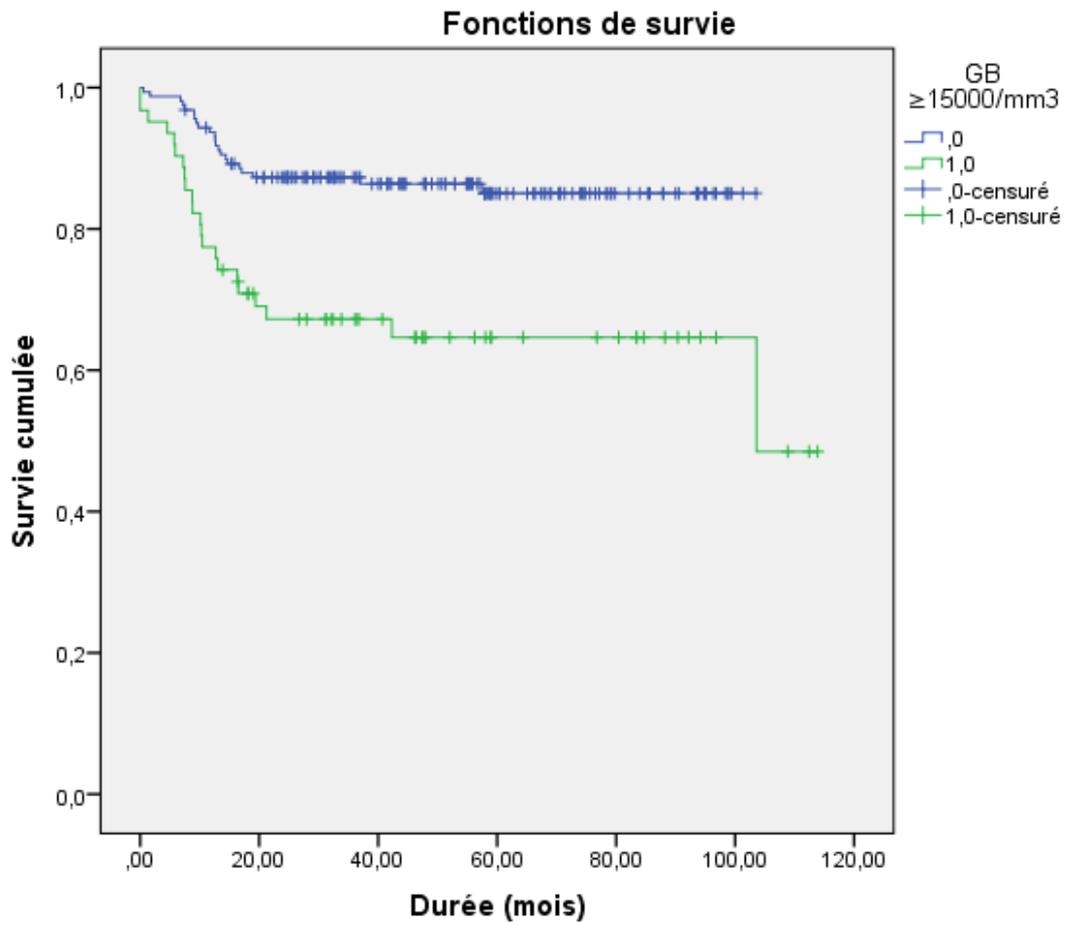


Figure 16 : Survie sans progression chez les groupes avec et sans hyperleucocytose selon la courbe de Kaplan-Meier

❖ **Décès :**

L'hypoalbuminémie et le NLR élevé sont significativement liés au décès. Ainsi que l'absence de réponse primaire.

	p	OR	IC pour OR 95%	
			Inférieur	Supérieur
Rémission initiale	0,000	0,111	0,038	0,329
NLR > 6.5	0,035	2,181	1,056	4,508
Albumine ≥ 40 g/l	0,022	0,093	0,012	0,715

Tableau 11 : Les facteurs prédictifs de mortalité après régression de Cox

Albuminémie < 40 g/l	Survie moyenne				p
	Estimation	Ecart- type	Intervalle de confiance à 95 %		
			Limite inférieure	Limite supérieure	
Non	91,538	1,885	87,845	95,232	0.001
Oui	86,076	3,841	78,548	93,603	

Tableau 12 : Comparaison de la survie moyenne entre deux groupes avec et sans hypoalbuminémie.

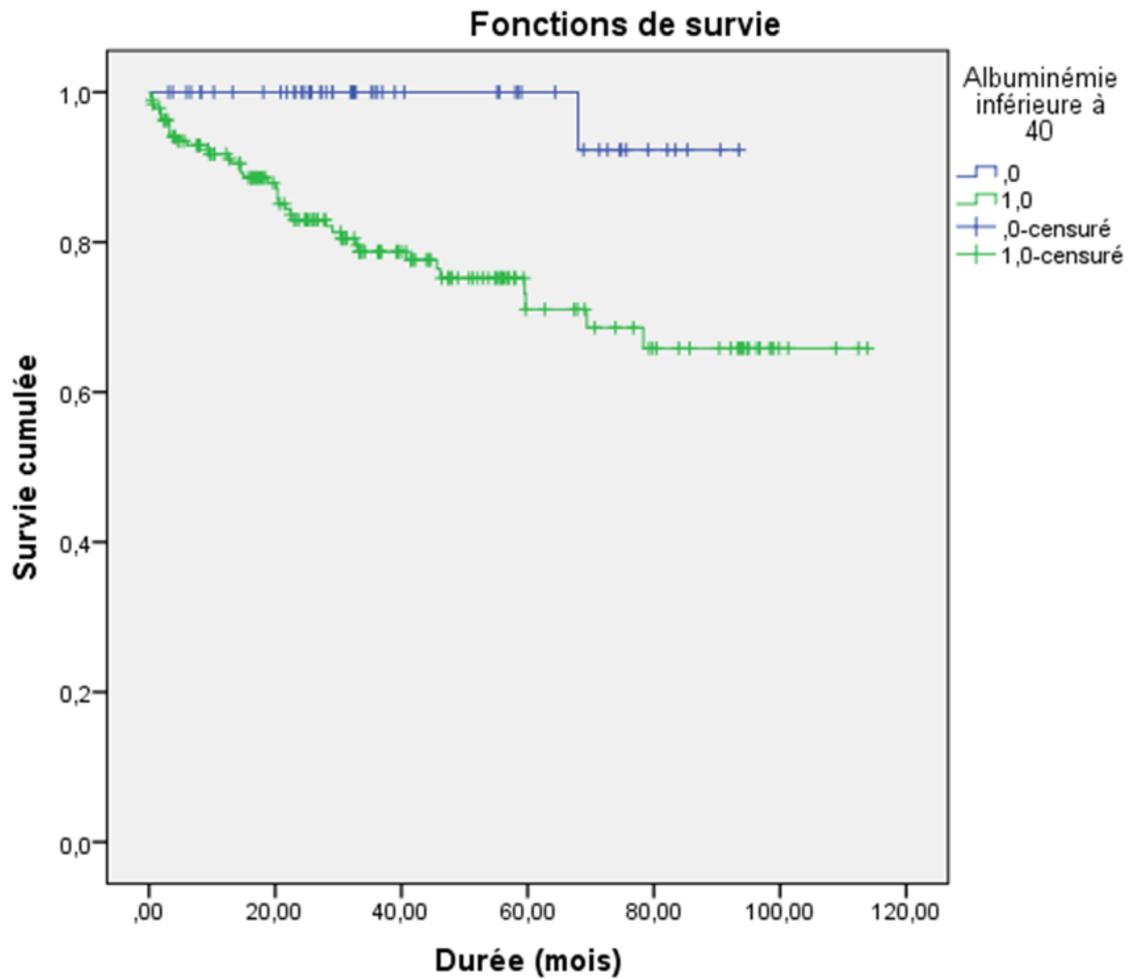


Figure 17 : Survie globale chez les groupes avec et sans hypoalbuminémie selon la courbe de Kaplan-Meier

NLR > 6.5	Survie moyenne				p
	Estimation	Ecart- type	Intervalle de confiance à 95 %		
			Limite inférieure	Limite supérieure	
Non	98,209	3,370	91,604	104,814	0.000
Oui	77,409	5,992	65,663	89,154	

Tableau 13 : Comparaison de la survie moyenne entre deux groupes avec et sans NLR élevé.

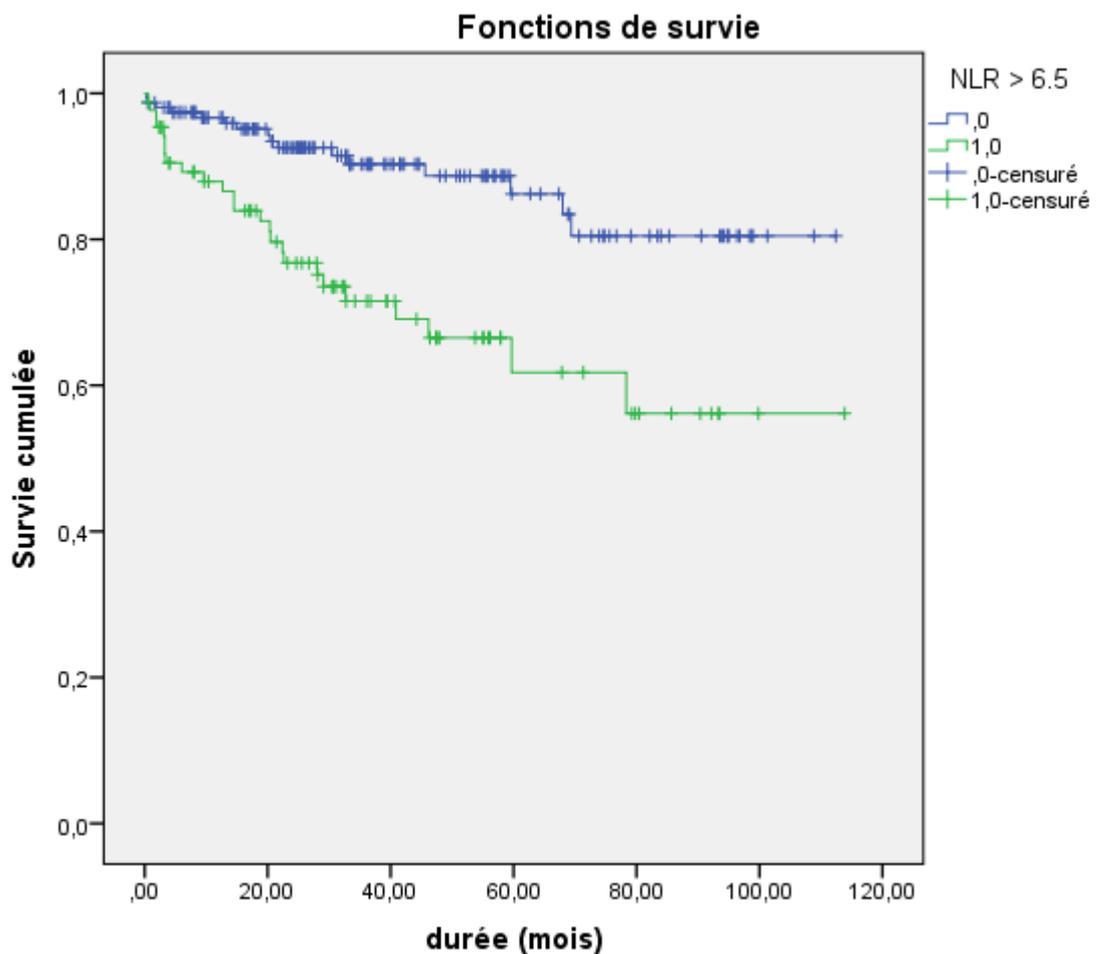


Figure 18 : Survie globale chez les groupes avec et sans NLR élevé selon la courbe de Kaplan-Meier

DISCUSSION

Au niveau pronostique, bien que la MDH représente, depuis plus de 30 ans, l'archétype de la néoplasie curable, cette hémopathie recouvre des situations très diverses. La classification pronostique des MDH a été longtemps fondée sur la classification d'Ann Arbor. Elle repose dorénavant sur la classification de Cotswolds qui prend en compte en outre le volume tumoral et en particulier la présence d'une atteinte médiastinale volumineuse (annexe 6) [8]. On sépare grossièrement les stades I et II, en individualisant les gros médiastins, des stades IIIA, et des stades IIIB et IV. Les stades I et II dits favorables ont une survie sans rechute d'environ 90 % à dix ans, les stades I et II défavorables sont à 80 %, les stades IIIA à 70 % et les stades IIIB et IV à 60 %. Toutefois, l'utilisation d'autogreffes de cellules souches périphériques en traitement de consolidation de première ligne et l'utilisation de chimiothérapie plus intensive comme le BEACOPP comportant du VP16 dans les formes graves semblent homogénéiser les résultats vers une évolution favorable. La situation des patients en rechute précoce (rémission < 12 mois) ou réfractaires primaires est un peu différente. Ces patients ont un taux de rémission durable qui s'établit suivant les cas entre 30 et 45 %. Les rechutes ultérieures s'avèrent en général très difficiles à traiter, toutefois des réponses peuvent être obtenues [9].

À l'ère moderne, l'IPS conserve sa valeur pronostique chez les patients atteints de MDH avancée. Cependant, l'éventail des résultats s'est considérablement rétréci. Cela probablement lié à l'amélioration des résultats de survie chez les patients à haut risque. Plusieurs raisons expliquent cette amélioration, notamment l'amélioration de la précision diagnostique, la grande disponibilité des soins de soutien et l'utilisation de facteurs de croissance des neutrophiles.

1- Épidémiologie :

La MDH a des caractéristiques épidémiologiques uniques. La variation de l'incidence selon l'âge, le sexe, la race, le statut socio-économique et le sous-type histologique suggèrent une hétérogénéité étiologique de cette maladie. Les causes de la maladie sont inconnues,

néanmoins on retient comme facteur de risque l'antécédent d'infection par le virus Epstein-Barr [10]. Des études épidémiologiques ont montré que les facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle dans la pathogenèse de la MDH [11].

Avec environ 1 500 nouveaux cas par an en France (soit 2 à 3 nouveaux cas/100 000 habitants/an) le lymphome de Hodgkin ne représente que 0,5 % à 1 % des cancers et environ 10 % des lymphomes [12, 13, 14]. On observe essentiellement deux pics d'incidence : avant 30 ans et après 50 ans [10]. Cette incidence reste assez stable selon différentes études, durant ces dernières décennies [15].

On note une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1.1 à 1.5 [16, 18].

Le taux de survie relative à 2 ans et 5 ans est de 87 % et 80 %, respectivement, selon les données du programme national « *Surveillance, Epidemiology and End Results* » aux Etats Unis [17, 19].

En France, La survie globale, tous stades confondus, a été estimée à 81 % entre 2001 et 2004 [16].

Selon le groupe de travail européen EURO CARE-3, la survie à 5 ans rapportée est de 62 % à 88 % selon les pays (à partir de 67 registres de cancers) [20].

Dans notre série la survie globale est de 86.8 % à 2 ans et 77.3 % à 5 ans.

Pays	Base de données	N=	Année d'étude	Survie à 2 ans (%)	Survie à 5 ans (%)
Etats Unis	SEER	3442	2000-2007	87	80
Europe	EUROCARE-3	6726	1990-1994	-	62-88
Italie	Essai multicentrique HD0801	520	2012	-	81
Canada	British Columbia Cancer Agency Lymphoid Cancer Database	740	1980-2010	-	90
Jordanie	Hôpital Universitaire du Roi Abdullah	140	2004-2018	-	75
Notre série	Service de MI-OH	245	2012-2019	87	77

Tableau 14 : taux de survie selon différentes séries

Cependant, les patients réfractaires primaires ont une survie globale à 5 ans de 26 % alors que cette survie globale à 5 ans s'élève à 46% pour les patients rechutant précocement (entre 3 et 12 mois après la fin du traitement initial) et à 71% pour les patients en rechute tardive (après 12 mois) [21].

Toutes ces études montrent que même si les aspects évolutifs de la maladie sont favorables, il est nécessaire de réaliser des progrès dans la compréhension son étiopathogénie, l'identification des facteurs de risque et une prise en charge individualisée selon ces données.

2- Classifications pronostiques actuelles :

On distingue en premier lieu les formes dites localisées (stades I et II de Ann Arbor) et les formes dites disséminées ou étendues (stades III et IV de Ann Arbor). Ensuite, au sein de

chacune de ces deux grandes formes distinctes, il a été défini différents sous-groupes de patients afin d'affiner encore le pronostic. En effet, au sein des formes localisées, le score de l'EORTC et du GHSG permettent, à partir de cinq items, de définir deux sous-groupes pronostiques (favorable contre défavorable). Parallèlement, au sein des formes étendues, l'IPS permet, à partir de sept items, de définir également deux sous-groupes pronostiques (favorable contre défavorable) (annexes 3 et 4).

On peut diviser ces facteurs en :

*Facteurs liés au patient :

-Age : L'âge avancé, au-delà de 50 ans, constitue un facteur pronostic péjoratif pour les patients atteints d'une MDH [22].

-Sexe : Le sexe masculin est associé à un pronostic plus grave dans plusieurs études [23].

* Facteurs liés à la maladie :

-L'extension de la maladie : Evalué par le stade clinique, le nombre de territoire ganglionnaires et de viscères atteints, ainsi que le volume tumoral figurant dans la classification modifiée de Cotswolds [24].

-Les signes cliniques d'évolutivité (fièvre, amaigrissement, sueur nocturne) sont corrélés à l'extension de la maladie et à un pronostic plus péjoratif.

-La masse tumorale : L'étendue de la masse tumorale représente un facteur pronostique très important, ainsi l'atteinte médiastinale volumineuse, présente chez 15 à 20 % des patients de stade I-II, est un facteur défavorable pour la survie sans rechute après irradiation exclusive, et demeure un facteur défavorable pour la survie sans rechute après association chimio-radiothérapie des stades localisés [25].

-Facteurs biologiques :

+Vitesse de sédimentation : Elle permet de juger de l'évolutivité de la maladie et elle est le paramètre biologique courant le plus prédictif pour les stades localisés [23]. Les essais successifs de l'« EORTC » ont permis de combiner la VS et les signes généraux (VS supérieure à 50 mm et absence de signes généraux ou VS supérieure à 30 mm et présence de signes

généraux) pour définir un critère pronostique hautement significatif de la survie sans rechute des formes localisés [26].

+L'anémie, l'hyperleucocytose et la lymphopénie : L'IPS (qui est le modèle le plus largement accepté et utilisé sur le plan international pour définir la stratégie thérapeutique des stades disséminés) a identifié l'anémie, l'hyperleucocytose et la lymphopénie parmi les variables utilisées dans son score comme facteurs de risque indépendants [27].

+Taux de LDH : Ce marqueur, utilisé initialement pour l'évaluation de la masse tumorale au cours des LMNH, constitue aussi un facteur pronostique prouvé de survie sans rechute et de survie globale des stades disséminés.

+L'hypoalbuminémie : Un taux d'albuminémie < 40 g/l est corrélé à un plus mauvais pronostic dans les stades avancés de l'IPS [27].

3- Analyse des différents facteurs pronostiques :

La validité des scores pronostiques actuellement adoptés a été largement étudiée.

Pour les patients en première rechute, une analyse multivariée effectuée en France, à propos de 187 cas, a montré que l'intervalle entre le traitement et la rechute inférieur à 12 mois, la présence de symptômes B et les stades III et IV sont des facteurs de mauvais pronostic avec une baisse significative de la survie globale [28].

Une autre étude menée en France sur 4401 patients, à partir des données de huit essais de l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer et du groupe d'étude des lymphomes de l'adulte, où une analyse des causes de décès et surmortalité lié à la MDH [29]. Selon cette étude, pour les stades localisés, cinq facteurs étaient liés à la surmortalité : sexe masculin ($p < 0.001$), âge supérieur ou égal à 40 ans, ($p = 0.007$), score pronostique défavorable ($p < 0.001$) et les traitements suivants : chimiothérapie non alkylante avec irradiation localisée ($p = 0.002$) et irradiation en mantelet seule ($p = 0.003$) (incluant les régions ganglionnaires cervicale, axillaire, sus-claviculaire, médiastinale et le hile pulmonaire et en sous-diaphragmatique par le Y inversé).

Une étude tunisienne sur une population pédiatrique a également étudié ces facteurs pronostiques. En analyse unifactorielle, les facteurs qui avaient un impact significatif sur la survie globale étaient le sexe féminin ($p = 0,0482$) et le stade ($p = 0,0005$). Seul le stade IV a significativement influencé la survie globale en analyse multifactorielle ($p = 0,002$). Les facteurs prédictifs d'événements étaient, en analyse unifactorielle la concentration d'hémoglobine ($p = 0,0096$), la vitesse de sédimentation ($p = 0,0057$), le stade IV ($p = 0,0011$) et la réponse au traitement initial ($p = 0,0008$). La probabilité de survie sans événement à 5 ans passait de 100 % au stade I à 85 % au stade II, 65,7 % au stade III et 47 % au stade IV ($p = 0,0011$). En analyse multifactorielle, les seuls facteurs péjoratifs significatifs pour la survie sans événement étaient le stade IV ($p = 0,029$) et la réponse au traitement initial ($p = 0,003$) [30].

Une autre étude américaine a évalué l'impact des scores pronostiques EORTC et GHSG sur la SSP et SG, chez 1173 patients, ayant reçu le même protocole de radio-chimiothérapie. Cette étude a prouvé, en ayant éliminé le biais du traitement reçu, qu'il existe un impact significatif de ces scores sur la SG et la SSP, d'où l'intérêt de sélectionner le groupe à risque défavorable pour intensifier le traitement [31].

L'essai HD0801, une étude italienne multicentrique concernant 520 patients à un stade avancé de la maladie, a évalué l'intérêt de l'IPS, dans le contexte d'une prise en charge dictée par les résultats du TEP scanner après 2 cures ABVD chez tous les patients (TEP2). Dans cet essai, l'IPS n'était pas corrélé aux résultats du TEP2. Par contre, les facteurs de l'IPS étant considérés individuellement, un taux d'hémoglobine ≥ 10.5 g/dL a été observé chez tous les patients ayant un TEP2 négatif, et une lymphopénie a été significative chez les patients ayant un TEP2 positif [32].

Dans une étude britannique à propos de 1214 patients à un stade avancé de la maladie, une analyse des facteurs prédictifs possibles de l'échec du traitement a été réalisée chez les patients qui avaient un TEP-scanner négatif après deux cures ABVD. Le stade initial d'Ann Arbor était associé au risque de progression de la maladie et les différences entre les stades II, III et IV étaient statistiquement importantes. Des résultats similaires ont été observés concernant l'IPS [33].

Au cours de l'essai italien GITIL/FIL HD 0607, on a trouvé, en analyse multivariée, que l'IPS affecte les résultats du TEP-scanner (après 2 cures ABVD) et la SSP, mais n'a pas d'impact significatif sur la SG [34].

A partir de la base de données du « *British Columbia Cancer Agency Lymphoid Cancer* », 740 patients atteints d'une MDH à un stade avancé ont été étudiés. On a trouvé que l'IPS maintient sa valeur pronostique pour la SG et SSP à 5 ans ($p < 0.001$). En analyse univariée, tous les éléments de l'IPS sont restés significatifs à l'exception du sexe. Alors qu'en analyse multivariée, seuls l'âge et le taux d'hémoglobine ont été retenus [35].

A la lumière de ces données, un IPS simplifié basé sur 3 critères a été proposé. Il tient en compte l'âge supérieur à 45 ans, le taux d'hémoglobine inférieur à 10.5 g/dl et le stade IV [36].

Au cours de notre analyse, nous avons également évalué l'impact pronostique de l'IPS et ses différents facteurs. Nous avons conclu à une association significative entre un IPS favorable et l'obtention d'une RC. Alors que l'hyperleucocytose supérieure à $15000 / \text{mm}^3$ est un facteur prédictif de progression ; et l'hypoalbuminémie est prédictive de décès dans notre série.

Outre les scores pronostiques préalablement établis, d'autres données socio-démographiques, cliniques et paracliniques ont été étudiées pour évaluer leur valeur pronostique :

La CRP a été étudiée par une équipe brésilienne, sa positivité est significativement liée à la présence de symptômes B et au stade avancé de la maladie, mais n'affecte pas la réponse au traitement ou la rechute [37]. Ce même constat a été validé par une étude autrichienne, qui a évalué la CRP mais également d'autres protéines de l'inflammation comme l' α 1-antitrypsine et l' α 1-glycoprotéine acide à la phase initiale de la maladie [38].

L'hyper-éosinophilie sanguine, quoiqu'elle ne figure pas parmi les facteurs pronostiques, constitue un élément pronostique péjoratif [39].

La monocytose, ainsi que les NLR et LMR ont été étudiés dans l'essai HD0801, et n'avaient pas d'impact sur la SSP [32]. Alors que dans une étude italienne un $\text{NLR} \geq 6.0$ et un $\text{LMR} < 2$ avaient une influence statistiquement significative sur la SSP à 5 ans en analyse univariée (p

= 0.02 et 0.048 respectivement), alors qu'en analyse multivariée, seul le résultat du TEP2 était retenu [40]. Tandis que plusieurs groupes ont identifié le LMR [41] et le NLR [42] comme facteurs pronostiques indépendants. Ces résultats concordent avec le résultat retrouvé au cours de notre étude qui a retenu le NLR élevé comme facteur indépendant de mortalité.

Plusieurs cytokines et formes solubles d'antigènes détectés dans le sérum des patients avant traitement semblent refléter le nombre total de cellules tumorales, en particulier le récepteur soluble de l'interleukine 2 (CD25), le CD8, l'interleukine 6 et le CD30 soluble dont l'augmentation dans le sérum a été décrite comme un facteur défavorable [43, 44].

Une étude tchèque s'est intéressée à la population gériatrique, chez laquelle on a trouvé qu'en plus de l'âge ($p < 0.001$), le score CIRS > 3 , la lymphopénie $< 8\%$ et une chimiothérapie sans anthracyclines étaient des facteurs impactant négativement la PFS et la SG à 5 ans [45].

Le délai diagnostique supérieur à 12 semaines du début des symptômes était également associé à une SSP plus courte ($p < 0.05$) [46], ce qui n'a pas été retrouvé dans notre série.

D'autres équipes ont déterminé l'âge supérieur à 70 ans et le mode d'admission par les urgences comme éléments de pronostic plus pauvre, avec une SG relative à 3 ans estimée à 23.4 % chez les patients âgés de plus de 70 ans provenant des urgences, versus 50.4 % admis pour d'autres biais [47].

Les données d'une cohorte multicentrique aux Etats Unis ont montré que l'âge supérieur à 45 ans avait une forte association avec la mortalité (HR=5.25). Les autres facteurs prédictifs de mortalité étaient la présence de symptômes B (HR=1,90), suivie de la race noire (HR=1,54), le stade IV (HR=1,39) et le sexe masculin (HR=1,19) [17].

L'impact du type histologique a été également étudié, la MDH nodulaire à prédominance lymphocytaire et la MDH classique riche en lymphocytes sont corrélés à un bon pronostic, avec une progression lente. La MDH classique avec déplétion lymphocytaire est le plus agressif. Alors que les MDH classiques à cellularité mixte et scléro-nodulaire sont de pronostic intermédiaire [48].

Les résultats du TEP-scanner représentent un déterminant incontournable dans l'évolution de la maladie, plusieurs études l'ont démontré. Cette technique est considérée

comme similaire à un test de chimiosensibilité et dépasse les facteurs pronostiques classiques. Les patients à un stade avancé avec un TEP2 négatif après 2 cures ABVD devraient atteindre une SSP >90 % à 2 ans, alors qu'elle se réduit à <10% chez les patients TEP2 positif [49]. Cependant, sa valeur pronostique pourrait être moindre en cas d'utilisation de protocoles plus agressifs chez les patients à haut risque, comme le BEACOPP [50].

Une étude italo-danoise a également conclu à l'utilité du TEP scanner en interim après 2 cures, vu qu'il était le seul facteur pronostique significatif retenu en analyse multivariée ($p < 0.0001$), qui affecterait la SSP [51].

D'après ces résultats, l'introduction du TEP scanner comme examen décisif pour la suite de prise en charge a été recommandée par plusieurs groupes, dont Le Groupe d'Oncologie du Sud-Ouest S0816 aux Etats Unis, qui a démontré que l'escalade thérapeutique de l'ABVD au BEACOPP si TEP2+ a permis d'améliorer la SSP à 2 ans qui est estimée à 64 % (qui est supérieure de 15 à 30 % à celle obtenue en suivant le même schéma thérapeutique initial) [52].

La valeur pronostique du TEP2 a été démontrée aussi bien pour les stades avancés que localisés selon une autre étude américaine avec une SSP à 3 ans significativement différente entre le groupe TEP2+ et celui TEP2- [53].

L'étude italienne HD0801, à propos de 520 cas, a démontré qu'une intensification thérapeutique avec éventuelle autogreffe de CSH en cas de TEP2 positif (ce qui représente 20 % des résultats), a permis d'améliorer considérablement la PFS à 2 ans qui est estimée à 76 % versus 81 % chez les patients qui avaient un TEP2-, un résultat nettement supérieur à celui rapporté dans la littérature [54].

Dans notre série, l'absence d'évaluation systématique de la maladie par un examen TEP (initialement et à 2 cures de traitement), est la principale limite de notre étude.

4- Vers de nouveaux facteurs pronostiques...

Bien que les scores pronostiques actuels restent attrayants en raison de leur facilité d'utilisation et de la disponibilité immédiate des données, il est nécessaire d'affiner la stratification des patients pour identifier ceux à plus haut risque.

Actuellement, les données sur la biologie de la MDH ont démontré qu'il existe un lien intime entre les cellules malignes et les cellules réactives du microenvironnement ce qui permet à la tumeur de se développer et d'échapper à la surveillance immunitaire [55]. De nouveaux biomarqueurs ont été identifiés grâce aux études sur le profil d'expression génétique dans la MDH, ce qui pourrait éventuellement permettre de déterminer des corrélations entre les données de la biologie moléculaire et l'échec du traitement.

Le groupe espagnol d'étude du LH a démontré la relation entre l'expression de 8 gènes représentatifs et la survie dans une série indépendante de 235 patients par quantification du niveau d'expression des protéines sur des puces d'ADN tissulaires. Ces marqueurs génétiques ont été choisis comme représentatifs des signatures de la réponse immune (gènes qui sont théoriquement exprimés par les cellules réactives: les macrophages (ALDH1A1, STAT1) et les cellules T (SH2D1A)) et des signatures du cycle cellulaire (gènes qui sont théoriquement exprimés principalement par les cellules néoplasiques H / RS: TOP2A, RRM2, PCNA, MAD2L1 et CDC2). Selon les données d'expression de ces gènes, il y avait des différences claires dans la survie qui est significativement plus courte chez les patients qui en ont le plus haut niveau d'expression. L'analyse des centrosomes et des points de contrôle mitotique ont confirmé l'existence d'une transition anormale dans les mitoses des cellules lymphomateuses. Les gènes liés au microenvironnement tumoral, la croissance / apoptose des cellules et la régulation de la mitose sont donc associés à la réponse au traitement et aux résultats obtenus chez les patients atteints d'une MDH [56].

Une équipe canadienne a également étudié l'expression génétique dans le microenvironnement tumoral sur 166 échantillons de biopsies ganglionnaires. On a constaté que la surexpression du gène MMP11, exprimé dans les macrophages associés à la tumeur (CD68+ à l'étude immunohistochimique) impliqués dans le remodelage du tissu lymphatique apoptotique, était corrélée à une SSP plus courte ($p=0.009$) et un échec de traitement de première ligne ($p=0.03$) [57].

Une autre étude canadienne a recensé 23 gènes comme liés au faible taux de survie globale à 5 ans (63 % versus 92 % dans le groupe contrôle, $p<0.001$) et à la non réponse au traitement de 1^{ère} ligne. Vingt de ces gènes sont surexprimés (GLUL, RNF144B, CD68, IL15RA, LMO2, CD300A, RAPGEF2, TNFSF10, ALDH1A1, B2M, HLA-C, HLA-A, WDR83, STAT1, CXCL11, IRF1, IFNG, PRF1, APOL6, LYZ) et 3 sont sous-exprimés (COL6A1, PDGFRA, CCL17) [58].

D'autres études ont identifié les altérations de la fonction ou la forme des télomères au sein des cellules tumorales comme facteurs de mauvais pronostic et de mauvaise réponse thérapeutique [59, 60, 61].

Toutes ces études ont démontré que, à l'instar des autres hémopathies, la détermination du profil d'expression génétique des patients atteints de MDH serait utile pour stratifier les groupes de risque, prédire le pronostic et dicter une décision thérapeutique adéquate. Néanmoins, des essais prospectifs pour valider ces résultats restent indispensables.

Au-delà des résultats du TEP-scanner basés sur la classification de Deauville (annexe 7), certains paramètres métaboliques comme l'évaluation de la glycolyse totale des lésions (TLG) et le volume tumoral métabolique (MTV) ont été récemment étudiés.

Une étude européenne multicentrique à propos de 258 cas, a étudié l'impact pronostique du MTV total chez les patients atteints de MDH à un stade localisé. Le MTV total était un indicateur pronostique de la SSP ($p < 0.0001$) et de SG ($p = 0.0001$) avec une spécificité de 86 % et 84 %, respectivement. La SSP et la SG à 5 ans étaient de 71 % et 83 % dans le groupe à MTV total élevé ($> 147 \text{ cm}^3$), contre 92 % et 98 % dans celui à MTV total bas ($\leq 147 \text{ cm}^3$) [62]. Ce résultat était plus significatif que pour les scores pronostiques de l'EORTC et du GHSG.

Ce même résultat a été obtenu par un groupe français, avec une SSP à 4 ans de 42 % si le MTV total initial est supérieur à 225 ml versus 85 % s'il est inférieur ou égal à 225 ml ($p = 0.001$) [63].

Une étude anglaise a trouvé que la TLG était significativement liée à la SSP à 3 ans en analyse multivariée (avec une survenue d'évènements de l'ordre de 12.8 % en cas de TLG basse contre 23.9 % en cas de TLG élevée, $p < 0.001$), alors que le MTV était significatif uniquement en analyse univariée [64].

RECOMMANDATIONS

A travers cette étude, nous pouvons conclure que :

- Il s'agit d'une pathologie du sujet jeune (pic d'âge entre la deuxième et troisième décennie), avec un impact socio-économique conséquent.
- Plus des deux tiers des patients consultent au-delà de 3 mois depuis l'apparition des symptômes, et deux tiers des patients arrivent à un stade avancé de la maladie. Ce retard diagnostique retentit négativement sur le pronostic de la maladie.
- Plus que la moitié des patients comptent parmi les groupes pronostiques défavorables à leur admission.
- Les MDH réfractaires représentent un défi thérapeutique majeur avec des résultats médiocres. Ceci est accentué par la non disponibilité de nouvelles thérapeutiques ciblées (anticorps monoclonal anti-CD30, anti-PD1) et de la difficulté d'accès à l'autogreffe de CSH.
- La non disponibilité du TEP-scanner pour l'évaluation initiale et après traitement constitue la principale limite de notre étude.
- La SSP et SG dans notre série sont satisfaisantes en les comparant aux séries internationales.

A la lumière de ces données, et afin d'améliorer la PEC de nos patients, nous proposons de :

- Inciter au diagnostic précoce de la maladie, en utilisant tous les moyens possibles pour sensibiliser la population (campagnes de sensibilisation, médias...), mais également les praticiens de santé par la biopsie de toute adénopathie qui ne fait pas sa preuve étiologique.
- Réaliser un bilan d'extension optimal, en insistant sur la nécessité de mettre à notre disposition une unité TEP-scanner dans notre structure hospitalière.
- Agir dans le sens du raccourcissement du circuit du malade pour pallier au retard de prise en charge au sein du service.
- Suivre une prise en charge unifiée des patients basée sur les groupes pronostiques et les résultats thérapeutiques obtenus.

- Eclairer les patients et leurs familles sur la pathologie et le bénéfice du traitement et l'intérêt du respect des rendez-vous de consultation, ce qui diminuera le nombre de perdus de vue.
- Mettre en place une stratégie thérapeutique optimale basée sur des essais cliniques et adaptée aux conditions locales.
- Multiplier les études prospectives pour mieux caractériser notre population et déterminer ses besoins.

CONCLUSION

Les progrès thérapeutiques initiaux ont permis de développer une stratégie thérapeutique fondée sur les facteurs pronostiques, de définir pour chaque groupe pronostique thérapeutique un traitement standard optimal. Les formes résistantes au traitement initial restent néanmoins difficiles à identifier au moment du diagnostic.

Notre étude démontre qu'en plus des facteurs pronostiques préalablement validés, l'incrimination de nouveaux facteurs biologiques, radiologiques et thérapeutiques peut être utile pour améliorer les résultats de l'évolution de la MDH. Par ailleurs, des études de la biologie de la tumeur et de la génétique de l'hôte, une approche épidémiologique, la poursuite d'essais thérapeutiques, demeurent des enjeux importants pour mieux comprendre et guérir le lymphome de Hodgkin.

RESUME

Introduction :

Touchant préférentiellement les jeunes adultes, la maladie de Hodgkin (MDH) classique est une hémopathie maligne dont le traitement par chimiothérapie plus ou moins radiothérapie engendre de bons taux de guérison (> 80 %). Des facteurs cliniques et biologiques sont impliqués dans le pronostic de la MDH et sont souvent utilisés dans des scores pronostiques pour stratifier les groupes de risque.

Objectif :

L'objectif principal de notre étude est d'analyser les différents marqueurs biologiques comme facteurs pronostiques dans la maladie de Hodgkin.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, menée au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie au CHU Hassan II de Fès, portant sur une série hospitalière. Cette étude est étalée sur 8 ans, de Janvier 2012 à Juin 2019. Les critères d'inclusion de nos patients sont l'âge supérieur à 15 ans, une MDH confirmée par un examen histologique, et une évolution d'au moins 6 mois du début de la prise en charge. Les données sont recueillies à partir des dossiers hospitaliers, par les résidents du service, et saisies sur un fichier Excel. Ces données concernent les caractéristiques sociodémographiques, les caractéristiques histologiques, biologiques et radiologiques de la maladie, ainsi que les aspects évolutifs de la maladie. L'analyse est réalisée avec le logiciel SPSS, il s'agit d'une analyse univariée et multivariée à la recherche des déterminants de l'évolution, avec une modélisation par régression logistique simple en admettant un $p \leq 5\%$.

Résultats :

Le nombre de patients est de 245, la moyenne d'âge est de 34 ans, avec un écart-type +/- 14 ans. Le sex-ratio H/F est de 1. Tous nos patients présentent un syndrome tumoral, dont 97% fait d'adénopathies périphériques. Cinquante-six pour cent des patients présentent des symptômes B. soixante-quatre pourcent des patients sont admis à un stade avancé de la maladie, avec un score pronostique supérieur ou égal à 3 dans 45% des cas. L'évolution était

marquée par un taux de réponse globale de 57 %, une progression de la maladie dans 19 % des cas, une rechute dans 4 % des cas, et un décès dans 18 % des cas, alors que 2 % des patients sont perdus de vue. La survie globale à 2 ans et 5 ans est de 87 et 77%, respectivement. Pour expliquer cette évolution, nous avons étudié les marqueurs biologiques (anomalies de la numération formule sanguine, taux des lactates déshydrogénases, albuminémie, syndrome inflammatoire, anomalies du bilan hépatique) comme facteurs influençant la réponse, en prenant en compte d'autres facteurs comme l'âge, le stade de la maladie, la localisation de la maladie, les protocoles administrés, le retard diagnostique. Au bout de notre analyse, nous avons identifié l'hyperleucocytose, l'hypoalbuminémie et le NLR élevé comme facteurs indépendants de mauvais pronostic.

Conclusion :

Malgré le pronostic généralement bon de la maladie de Hodgkin, un pourcentage non négligeable de patients présente une progression ou une rechute, d'où l'intérêt de rechercher de nouveaux facteurs pronostiques pouvant être utiles pour stratifier les groupes à risque et prédire la réponse thérapeutique.

Annexes

Annexe1 : Fiche d'exploitation :

Nom et prénom :

IP :

Age :

Sexe : Homme Femme

Date d'admission :

Antécédents :

Délai diagnostique (mois) :

Syndrome tumoral : adénopathies splénomégalie masse pariétale

Signes généraux : oui non

Autres signes cliniques :

Stade d'Ann Arbor : I II III IV

Localisation:

Rate: oui non

Poumon: oui non

Foie: oui non

Os: oui non

Moelle : oui non

Tube digestif : oui non

Amygdale : oui non

Surrénale : oui non

Cavum : oui non

Peau : oui non

Sein : oui non

Masse bulky : oui non

IPS (stade avancés) ou EORTC (stade localisés) : I II III IV V VI VII

Type histologique :

Scléro-nodulaire : oui non

Nodulaire à prédominance lymphocytaire : oui non

Mixte : oui non

Riche en lymphocytes T : oui non

Avec déplétion lymphocytaire : oui non

Bilan biologique :

LDH :

Albumine :

CRP :

Vitesse de sédimentation :

Taux d'hémoglobine :

Leucocytose :

Lymphocytose :

Neutrophilie :

Rapport PNN/lymphocytes :

Procalcitonine :

Sérologies : HVB HVC HIV

Perturbations du bilan hépatique : oui non

Protocoles thérapeutiques :

1ère ligne :

ABVD : oui non

BEACOPP : oui non

EBVP : oui non

OPPA : oui non

Réponse à 4 cures : Rémission complète : oui non

Rémission partielle : oui non

Progression : oui non

Rechute : oui non

Décès : oui non

Perdu de vue : oui non

Réponse à 6 cures : Rémission complète : oui non

Rémission partielle : oui non

Progression : oui non

Rechute : oui non

Décès : oui non

Perdu de vue : oui non

Réponse à 8 cures : Rémission complète : oui non

Rémission partielle : oui non

Progression : oui non

Rechute : oui non

Décès : oui non

Perdu de vue : oui non

Date de réponse :

2ème ligne : BEACOPP : oui non

DHAOx : oui non

ESHAP : oui non

ABVD : oui non

Réponse à 2 cures : Rémission complète : oui non

Rémission partielle : oui non

Progression : oui non

Rechute : oui non

Décès : oui non

Perdu de vue : oui non

Réponse à 4 cures : Rémission complète : oui non

Rémission partielle : oui non

Progression : oui non

Rechute : oui non

Décès : oui non

Perdu de vue : oui non

Date de réponse :

3ème ligne : ESHAP : oui non

DHAP : oui non

ICE : oui non

GEMOX : oui non

GNN : oui non

GVD : oui non

ESHAP-B : oui non

Réponse à 2 cures : Rémission complète : oui non

Rémission partielle : oui non

Progression : oui non

Rechute : oui non

Décès : oui non

Perdu de vue : oui non

Date de réponse :

4ème ligne : BeGEV : oui non

GEMOX : oui non

ICE : oui non

DHAOx : oui non

ESHAP : oui non

ESHAP-B : oui non

GNN : oui non

5ème ligne : BeGEV : oui non

GEMOX : oui non

ICE : oui non

DHAOx : oui non

ESHAP : oui non

ESHAP-B : oui non

GNN : oui non

Radiothérapie : oui non

PET-scanner : positif négatif

Réponse finale :

Rémission complète : oui non

Date :

Progression : oui non

Date :

Rechute : oui non

Date :

Perdu de vue : oui non

Date :

Décès : oui non

Date :

Effets secondaires :

Date de la dernière consultation :

Annexe 2 : Stadification d'Ann Arbor :

Stade I	un seul site ganglionnaire ou deux sites contigus.
Stade II	plusieurs sites non contigus du même côté du diaphragme (attention : le médiastin compte 1 quelle que soit la taille et chaque hile compte 1).
Stade III	plusieurs sites des deux côtés du diaphragme.
Stade IV	atteinte viscérale étendue ou pluri-focale.

NB : la moelle osseuse est un viscère, la rate est un ganglion sauf pour le lymphome folliculaire.

- E** atteintes de contiguïté.
- A** pas de signes généraux cliniques d'évolutivité.
- B** présences de signes généraux cliniques d'évolutivité (fièvre > 38° durant au moins une semaine, amaigrissement >10% du poids du corps en 6 mois, sueurs nocturnes abondantes).
- a** pas de signe biologique d'évolutivité.
- b** présence de signes biologiques d'évolutivité (VS).

Annexe 3 : score pronostique des stades localisés

Groupes pronostiques de l'EORTC pour les lymphomes de Hodgkin de stade I-II :

Groupe favorable	Groupe défavorable
Si tous les critères suivants sont réunis	Si au moins des critères suivants est présent
Âge < 50 ans	Âge > 50 ans
Nombre de territoires ganglionnaires atteints ≤ 3	Nombre de territoires ganglionnaires atteints > 3
Index médiastino-thoracique < 35 % et absence de masse bulky	Index médiastino-thoracique >35 % et/ou présence d'une masse bulky
Présence d'un syndrome inflammatoire mais vitesse de sédimentation < 30 mm	Présence d'un syndrome inflammatoire avec vitesse de sédimentation > 30 mm
Présence de signe clinique d'évolutivité mais vitesse de sédimentation < 50 mm	Présence de signe clinique d'évolutivité avec vitesse de sédimentation > 50 mm

Annexe 4 : Score pronostique IPS pour les lymphomes de Hodgkin de stade III-IV :

<p>Facteurs pronostiques défavorables :</p> <ul style="list-style-type: none">• Sexe masculin• Age ≥ 45ans• Stade IV• Albuminémie < 40 g/l• Concentration d'hémoglobine < 10,5 g/dl• Leucocytose $\geq 15000/mm^3$• Lymphopénie < 600/mm³ (ou Taux de lymphocytes < 8% des leucocytes) <p>Si au moins 3 critères (sur les 7) sont présents, alors la maladie appartient au groupe pronostique défavorable.</p>

Annexe 5 : Principaux protocoles utilisés au cours de la maladie de Hodgkin :

ABVD	J1=J28
ADRIBLASTINE	25 mg/m ² IVD J1 et J15.
BLEOMYCINE	10 mg/m ² IVD J1 et J15.
VELBE	6 mg/m ² IVD J1 et J15.
DETICENE	375 mg/m ² IV en 2h J1 et J15.
BEACOPP renforcé	J1=J21
ENDOXAN	1250 mg/m ² IV J1.
ADRIBLASTINE	35 mg/m ² IVD J1.
ONCOVIN	1,4 mg/m ² max 2 mg IV J8.
BLEOMYCINE	10 mg/m ² IV J8.
VP16	200 mg/m ² IV J1 à J3.
NATULAN	100 mg/m ² po J1 à J7.
PREDNISONE	40 mg/m ² po J1 à J7
DHAOx	J1=J21
DEXAMETHASONE	40 mg per os J1 à J4.
ARACYTINE	2 g/m ² x 2 à 12h IV J1 le soir et J2 matin
OXALIPLATINE	130 mg/m ² IV J1
ESHAP	J1=J21
ETOPOSIDE	40 mg/m ² IV J1 à J4.
METHYLPREDNISOLONE	500 mg IV J1 à J5.
ARACYTINE	1g/m ² x 2 IV J5.
CISPLATINE	25 mg/m ² IVC J1 à J4.
ICE	J1=J21
ETOPOSIDE	100 mg/m ² IV J1 à J3.
CARBOPLATINE	AUC 5 IV (max. 1000 mg) J2
HOLOXAN	5 g/m ² IVSE J2.
MESNA	5g/m ² IVSE J2.
GEMOX	J1 = J15 ou = J21 si plaq < 80000
GEMZAR	1g/m ² IV J1.

OXALIPLATINE	100 mg/m ² IV J1.
GVD	J1=J21
GEMZAR	1000mg/m ² IV J1 et J8.
NAVELBINE	20mg/m ² IV J1et J8.
CAELYX	15mg/m ² IV J1 et J8.
Benda-brentuximab	J1=J21
BENDAMUSTINE	90mg/m ² J1-J2 IV.
BRENTUXIMAB	1.8 mg/kg J1 IV.
BeGEV	J1=J21
VINORELBINE	20mg/m ² IV J1.
GEMCITABINE	800mg/m ² IV J1 et J4.
BENDAMUSTINE	90mg/m ² IV J2 et J3.

Annexe 6 :

Classification d'Ann Arbor – modifiée selon Costwolds

Stade	Description
Stade I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde (médiastin = 1 ; cervical gauche = 1 ; rate = 1 ; anneau de Waldeyer = 1)
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les deux hiles sont considérés indépendamment du médiastin comme des « régions » ganglionnaires). Le nombre de territoires ganglionnaires est indiqué en indice (II _n)
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
III1	Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions coeliaques ou du tronc porte
III2	Atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III1
Stade IV	Atteinte extra-ganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse
A	Absence de signes généraux
B	Présence de fièvre, sueurs, ou amaigrissement
X	Importante masse tumorale : <ul style="list-style-type: none"> • masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral T5-T6 (sur un cliché thoracique de face) • masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm dans son diamètre maximum
E	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint

Annexe 7 : Evaluation par TEP-scanner selon les critères de Deauville :

Score 1	Absence de fixation
Score 2	Fixation < médiastin
Score 3	Fixation > médiastin mais < foie
Score 4	Fixation > foie
Score 5	Fixation >> foie et/ou nouvelles lésions
X	Nouveaux sites non liés au lymphome

Les scores 1, 2, 3 correspondent à une réponse métabolique complète.

Les scores 4, 5 avec diminution de l'intensité de fixation des masses résiduelles correspondent à une réponse métabolique partielle.

Les scores 4 et 5 avec fixation inchangée (non réponse métabolique) ou augmentée (progression métabolique) et l'apparition de nouvelles lésions hypermétaboliques sont considérés comme des échecs thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Küppers, Ralf, Andreas Engert, et Martin-Leo Hansmann. « Hodgkin Lymphoma ». *The Journal of Clinical Investigation* 122, n° 10 (1 octobre 2012): 3439-47. <https://doi.org/10.1172/JCI61245>.
2. Jaglowski, Samantha M., Erica Linden, Amanda M. Termuhlen, et Joseph M. Flynn. « Lymphoma in Adolescents and Young Adults ». *Seminars in Oncology* 36, n° 5 (octobre 2009): 381-418. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2009.07.009>.
3. Garciaz, Sylvain, Diane Coso, Pauline Brice, et Réda Bouabdallah. « Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens des adolescents et des jeunes adultes ». *Bulletin du Cancer* 103, n° 12 (décembre 2016): 1035-49. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.10.011>.
4. Bröckelmann, Paul J., Maria K. Angelopoulou, et Theodoros P. Vassilakopoulos. « Prognostic Factors in Hodgkin Lymphoma ». *Seminars in Hematology, Hodgkin Lymphoma*, 53, n° 3 (1 juillet 2016): 155-64. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2016.05.003>.
5. Bari, Alessia, Raffaella Marcheselli, Stefano Sacchi, Alessandro Re, Chiara Pagani, Alessandra Tucci, Barbara Botto, et al. « The Classic Prognostic Factors in Advanced Hodgkin's Lymphoma Patients Are Losing Their Meaning at the Time of Pet-Guided Treatments ». *Annals of Hematology* 99, n° 2 (1 février 2020): 277-82. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03893-7>.
6. Charlotte, F. « Maladie de Hodgkin: données histologiques et biologiques récentes ». *La Revue de Médecine Interne* 16, n° 5 (mai 1995): 336-43. [https://doi.org/10.1016/0248-8663\(96\)80719-3](https://doi.org/10.1016/0248-8663(96)80719-3).
7. Lu, P. (2005). *Staging and Classification of Lymphoma*. *Seminars in Nuclear Medicine*, 35(3), 160–164. doi:10.1053/j.semnuclmed.2005.02.002
8. Fermé, C., et O. Reman. « Lymphome de Hodgkin de l'adulte ». *EMC - Hématologie* 1, n° 4 (novembre 2004): 115-34.

<https://doi.org/10.1016/j.emch.2004.08.001>.

9. Masson, Elsevier. « Facteurs pronostiques des leucémies aiguës et des lymphomes ». EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/15888/facteurs-pronostiques-des-leucemies-aigues-et-des->.

10. Drouet, F., X. Cahu, Y. Pointreau, F. Denis, et M.A. Mahé. « Lymphome de Hodgkin ». *Cancer/Radiothérapie* 14 (novembre 2010): S198-209. [https://doi.org/10.1016/S1278-3218\(10\)70024-X](https://doi.org/10.1016/S1278-3218(10)70024-X).

11. Nakatsuka, S., & Aozasa, K. (2006). *Epidemiology and Pathologic Features of Hodgkin Lymphoma. International Journal of Hematology, 83(5), 391–397*. doi:10.1532/ijh97.05184

12. Mohammed Adnane Tazi et al. Registre des cancers de Rabat, édition 2009

13. Poppema S, Kaleta J, Hepperle B, Visser L. Biology of Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology* 1992;3(Suppl. 4):5–8.

14. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 201388.

15. Adamson, P., Bray, F., Costantini, A. S., Tao, M.-H., Weiderpass, E., & Roman, E. (2007). *Time trends in the registration of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in Europe. European Journal of Cancer, 43(2), 391–401*. doi:10.1016/j.ejca.2006.10.008

16. Turpin, A., Michot, J.-M., Kempf, E., Mazon, R., Dartigues, P., Terroir, M., Lazarovici, J. (2018). Le lymphome de Hodgkin : stratégies thérapeutiques actuelles et futures. *Bulletin Du Cancer, 105(1), 81–98*. doi:10.1016/j.bulcan.2017.11.008

17. Shenoy, Pareen, Alison Maggioncalda, Neha Malik, et Christopher R. Flowers. « Incidence Patterns and Outcomes for Hodgkin Lymphoma Patients in the United States ». *Advances in Hematology* 2011 (2011): 1-11. <https://doi.org/10.1155/2011/725219>.

18. R. Benlakhel. Groupe d'étude du Lymphome Hodgkinien de l'adulte en Tunisie, protocole MDH 2002.

19. Glaser, Sally L., Ronald F. Dorfman, et Christina A. Clarke. « Expert review of the diagnosis and histologic classification of Hodgkin disease in a population-based cancer registry ». *Cancer* 92, n° 2 (15 juillet 2001): 218-24.

[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010715\)92:2<218::AID-CNCR1312>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010715)92:2<218::AID-CNCR1312>3.0.CO;2-6).

20. Allemani, C., Sant, M., De Angelis, R., Marcos-Gragera, R., & Coebergh, J. W. (2006). *Hodgkin disease survival in Europe and the U.S. Cancer, 107(2), 352–360*. doi:10.1002/cncr.21995.

21. Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 15 août 2000;96(4):1280-6.

22. Glass C, MD, John Peter Smith Hospital, Fort Worth, Texas. Role of the Primary Care Physician in Hodgkin Lymphoma. *American Family Physician* 2008; 78:616.

23. By M. Tubiana, M. Henry-Amar, P. Carde, J.M.V. Burgers, M. Hayat, E. Van der Schueren, et Al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages i and ii in hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group Controlled Clinical Trials: 1964-1987. *Blood*. Vol 73. No 1 (January), 1989: pp 47-56.

24. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7:1630-6.

25. Eghbali H, Soubeyran P, Soubeyran I, Monnerau A, Cazorla S. Actualités des lymphomes. *Bulletin du Cancer* 2002 ; 89 :89-99.

26. Paul J. Bröckelmanna , Maria K. Angelopouloub , Theodoros P. Vassilakopoulosb Prognostic factors in Hodgkin lymphoma *Seminars in Hematology* 53 (2016) 155–164.

27. D. Hasenclever et al. A prognostic score for advanced HD. International Prognostic Factors Project on Advanced HD. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506-1514.

28. Brice, P., Bastion, Y., Divine, M., Nedellec, G., Ferrant, A., Gabarre, J., Fermé, C. (1996). *Analysis of prognostic factors after the first relapse of Hodgkin's disease in 187 patients. Cancer, 78(6), 1293–1299*. doi:10.1002.

29. Favier, O. (2008). *Causes de décès et surmortalité après lymphome de Hodgkin. Analyse des données de huit essais de l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer et du groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, 56(2), 129–130*. doi:10.1016/j.respe.2008.03.102.

30. Kochbati, L., Fdhila, F., Belaid, I., Rifi, H., Barsaoui, S., Ben Romdhane, N. et al (2012). *La maladie de Hodgkin de l'enfant dans le Nord Tunisien : étude clinique et thérapeutique* *Cancer/Radiothérapie*, 16(7), 627–632. doi:10.1016/j.canrad.2012.09.002.

31. Klimm Beate, Helen Goergen, Michael Fuchs, Bastian von Tresckow, Volker Diehl, Hans Theodor Eich, Andreas Engert, et Peter Borchmann. « Discrimination of an Early Unfavorable Risk Group Has Significant Impact On Treatment Outcome in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: An Analysis of International Staging Definitions and Risk Factors ». *Blood* 120, n° 21 (16 novembre 2012): 54-54. <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.54.54>.

32. On behalf of Fondazione Italiana Linfomi (Onlus), Alessia Bari, Raffaella Marcheselli, Stefano Sacchi, Alessandro Re, Chiara Pagani, Alessandra Tucci, et al. « The Classic Prognostic Factors in Advanced Hodgkin's Lymphoma Patients Are Losing Their Meaning at the Time of Pet-Guided Treatments ». *Annals of Hematology* 99, n° 2 (février 2020): 277-82. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03893-7>.

33. Johnson, P., Federico, M., Kirkwood, A., Fosså, A., Berkahn, L., Carella, A., et al. (2016). *Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma*. *New England Journal of Medicine*, 374(25), 2419–2429. doi:10.1056/nejmoa1510093.

34. Gallamini, A., Tarella, C., Viviani, S., Rossi, A., Patti, C., Mulé, A., et al. (2018). 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*, 36(5), 454–462. doi:10.1200/jco.2017.75.2543.

35. Moccia, A. A., Donaldson, J., Chhanabhai, M., Hoskins, P. J., Klasa, R. J., Savage, K. J. et al. (2012). *International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Altered Utility in the Modern Era*. *Journal of Clinical Oncology*, 30(27), 3383–3388. doi:10.1200/jco.2011.41.0910

36. Hayden, Anna R., Derrick G. Lee, Diego Villa, Alina S. Gerrie, David W. Scott, Graham W. Slack, Laurie H. Sehn, Joseph M. Connors, et Kerry J. Savage. « Validation of a Simplified International Prognostic Score (IPS-3) in Patients with Advanced-stage

Classic Hodgkin Lymphoma ». *British Journal of Haematology*, 10 décembre 2019, bjh.16293. <https://doi.org/10.1111/bjh.16293>.

37. Da Silveira da Rocha, T. M. B., Miranda Silva, A. L. P., Fortier, S. C., & Chiattonne, C. S. (2015). *Evaluation correlates C-reactive protein with advanced stage Hodgkin's lymphoma and response to treatment in a tertiary university hospital in Brazil. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 37(4), 242–246. doi:10.1016/j.bjhh.2015.05.003

38. Zielinski, C. C., Preis, P., Aiginger, P., & Eibl, M. M. (1985). *Acute-phase-proteins and parameters of humoral immunity in patients with advanced Hodgkin's disease. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 110(1), 65–70. doi:10.1007/bf00402504.

39. Kahn, J.-E., Girszyn, N., & Blétry, O. (2006). *Causes non parasitaires des grandes hyperéosinophilies. La Presse Médicale*, 35(1), 144–152. doi:10.1016/s0755-4982(06)74537-7.

40. Romano, A., Parrinello, N. L., Vetro, C., Chiarenza, A., Cerchione, C., Ippolito, M., et al. (2018). *Prognostic meaning of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and lymphocyte to monocyte ration (LMR) in newly diagnosed Hodgkin lymphoma patients treated upfront with a PET-2 based strategy. Annals of Hematology*, 97(6), 1009–1018. doi:10.1007/s00277-018-3276-y.

41. Porrata, L. F., Ristow, K., Colgan, J. P., Habermann, T. M., Witzig, T. E., Inwards, D. J., et al. (2011). *Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma. Haematologica*, 97(2), 262–269. doi:10.3324/haematol.2011.050138.

42. Koh YW, Kang HJ, Park C, Yoon DH, Kim S, Suh C, Kim JE, Kim CW, Huh J (2012) Prognostic significance of the ratio of absolute neutrophil count to absolute lymphocyte count in classic Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* 138:846–854.

43. Gause, A., Jung, W., Keymis, S., Schobert, I., Scholz, R., Schmits, R., et al (1992). The Clinical Significance of Cytokines and Soluble Forms of Membrane-Derived Activation Antigens in the Serum of Patients with Hodgkin's Disease. *Leukemia & Lymphoma*, 7(5-6), 439–447. doi:10.3109/10428199209049800

44. Pizzolo, G., Vinante, F., Chilosi, M., Dallenbach, F., Josimovic-Alasevic, O., Diamantstein, T., & Stein†, H. (2008). Serum levels of soluble CD30 molecule (Ki-1

antigen) in Hodgkin's disease: relationship with disease activity and clinical stage. *British Journal of Haematology*, 75(2), 282–284. doi:10.1111/j.1365-2141.1990.00282.x

45. Sykorova, A., Mocikova, H., Lukasova, M., Koren, J., Stepankova, P., Prochazka, V. et al (2020). *Outcome Of Elderly Patients With Classical Hodgkin's Lymphoma. Leukemia Research*, 106311. doi:10.1016/j.leukres.2020.106311.

46. Strelec, Lauren E., Sarah Jordan Nagle, Zachary DiAngelo, Sunita Dwivedy Nasta, Anthony R. Mato, Daniel J. Landsburg, Stephen J. Schuster, et Jakub Svoboda. « Patterns of Clinical Presentation in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma and Impact on Prognosis ». *Blood* 128, no 22 (2 décembre 2016): 3002-3002. <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.3002.3002>.

47. Lamb, Maxine JE, Eve Roman, Debra A. Howell, Eleanor Kane, Timothy Bagguley, Cathy Burton, Russell Patmore, et Alexandra G. Smith. « Hodgkin Lymphoma Detection and Survival: Findings from the Haematological Malignancy Research Network ». *BJGP Open* 3, n° 4 (1 décembre 2019). <https://doi.org/10.3399/bjgpopen19X101668>.

48. Mani, H., & Jaffe, E. S. (2009). *Hodgkin Lymphoma: An Update on its Biology with New Insights into Classification. Clinical Lymphoma and Myeloma*, 9(3), 206–216. doi:10.3816/clm.2009.n.042

49. Gobbi, Paolo G., Andrés J.M. Ferreri, Maurilio Ponzoni, et Alessandro Levis. « Hodgkin Lymphoma ». *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 85, n° 2 (février 2013): 216-37. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.07.002>.

50. Gallamini A, Viviani S, Bonfante V, et al. Early interim FDGPET during intensified BEACOPP therapy shows a lower predictive value than during conventional ABVD chemotherapy. *Haematologica* 2007;92:66.

51. Gallamini, A., Hutchings, M., Rigacci, L., Specht, L., Merli, F., Hansen, M., ... Levis, A. (2007). *Early Interim 2-[18F]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. Journal of Clinical Oncology*, 25(24), 3746–3752. doi:10.1200/jco.2007.11.6525.

52. Press, O. W., Li, H., Schöder, H., Straus, D. J., Moskowitz, C. H., LeBlanc, M., et al. (2016). *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. Journal of Clinical Oncology, 34(17), 2020–2027. doi:10.1200/jco.2015.63.1119

53. Oki, Y., Chuang, H., Chasen, B., Jessop, A., Pan, T., Fanale, M., ... Younes, A. (2014). The prognostic value of interim positron emission tomography scan in patients with classical Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology, 165(1), 112–116. doi:10.1111/bjh.12715*

54. Zinzani, P. L., Broccoli, A., Gioia, D. M., Castagnoli, A., Ciccone, G., Evangelista, A., et al. (2016). *Interim Positron Emission Tomography Response–Adapted Therapy in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Phase II Part of the HD0801 Study. Journal of Clinical Oncology, 34(12), 1376–1385. doi:10.1200/jco.2015.63.0699*

55. Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD: Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: Increasing evidence of the importance of the microenvironment. *J Clin Oncol 29:1812-1826, 2011.*

56. Sanchez-Aguilera, A. « Tumor Microenvironment and Mitotic Checkpoint Are Key Factors in the Outcome of Classic Hodgkin Lymphoma ». *Blood 108, n° 2 (15 juillet 2006): 662-68. https://doi.org/10.1182/blood-2005-12-5125.*

57. Steidl, C., Lee, T., Shah, S. P., Farinha, P., Han, G., Nayar, T. et al. (2010). *Tumor-Associated Macrophages and Survival in Classic Hodgkin's Lymphoma. New England Journal of Medicine, 362(10), 875–885. doi:10.1056/nejmoa0905680.*

58. Scott, D. W., Chan, F. C., Hong, F., Rogic, S., Tan, K. L., Meissner, B., et al (2013). Gene Expression–Based Model Using Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Biopsies Predicts Overall Survival in Advanced-Stage Classical Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology, 31(6), 692–700. doi:10.1200/jco.2012.43.4589.*

59. M'kacher, R., Cuceu, C., Al Jawhari, M., Morat, L., Frenzel, M., Shim, G., et al (2018). *The Transition between Telomerase and ALT Mechanisms in Hodgkin Lymphoma and Its Predictive Value in Clinical Outcomes. Cancers, 10(6), 169. doi:10.3390/cancers10060169.*

60. R. M'kacher, T. Girinsky, P- Carde I, F. Delhommeau, J. Dossou, field size applied. D. Violot et al « 534 Poster Chromosomal Abnormalities and Telomere Length in Circulating Lymphocytes from Patients with Hodgkin's Disease: Relationship

with Clinical Outcome ». *Radiotherapy and Oncology* 64 (septembre 2002): S168-69. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(02\)82845-6](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(02)82845-6).

61. Knecht, H., N. Kongruttanachok, B. Sawan, J. Brossard, S. Prévost, É. Turcotte, Z. Lichtensztein, D. Lichtensztein, et S. Mai. « 1071P - 3d Telomere Signatures of Hodgkin-Cells at Diagnosis Identify Patients with Poor Response to Conventional Chemotherapy ». *Annals of Oncology, Abstract Book of the 37th ESMO Congress Vienna, Austria, 28 September - 2 October 2012, 23* (1 septembre 2012): ix350. [https://doi.org/10.1016/S0923-7534\(20\)33670-X](https://doi.org/10.1016/S0923-7534(20)33670-X).

62. Cottreau, A.-S., Versari, A., Loft, A., Casasnovas, O., Bellei, M., Ricci, R et al. (2018). *Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial. Blood, 131(13), 1456–1463.* doi:10.1182/blood-2017-07-795476.

63. Kanoun, S., Rossi, C., Berriolo-Riedinger, A., Dygai-Cochet, I., Cochet, A., Humbert, O. et al (2014). *Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 41(9), 1735–1743.* doi:10.1007/s00259-014-2783-x

64. Pike, L. C., A. A. Kirkwood, P. Patrick, J. Radford, C. Burton, L. Stevens, L. Clifton-Hadley, P. W. Johnson, et S. F. Barrington. « Can Baseline Pet-Ct Features Predict Outcomes in Advanced Hodgkin Lymphoma? A Prospective Evaluation of Uk Patients in the Rathl Trial (Cruk/07/033) ». *Hematological Oncology* 35, no S2 (2017): 37-38. https://doi.org/10.1002/hon.2437_18.