HAL
open science

# Traitement par brentuximab-bendamustine dans la maladie de Hodgkin : une étude rétrospective en vie réelle

Candice Carola-Delvallez

## To cite this version:

Candice Carola-Delvallez. Traitement par brentuximab-bendamustine dans la maladie de Hodgkin : une étude rétrospective en vie réelle. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02088373

**HAL Id: dumas-02088373**

**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02088373**

Submitted on 2 Apr 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

Année 2018

Thèse n° **:** 2018 - 112

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

SPECIALITE HEMATOLOGIE OPTION ONCO-HEMATOLOGIE

Par **Candice CAROLA-DELVALLEZ**

Soutenue publiquement le jeudi 21 septembre 2018 à 18h30

# TRAITEMENT PAR BRENTUXIMAB-BENDAMUSTINE DANS LA MALADIE DE HODGKIN : UNE ETUDE RETROSPECTIVE EN VIE REELLE

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

**Assesseur(s) :**

Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Monsieur le Professeur Loïc GARCON

**Directrice de thèse :** Madame le Docteur Caroline DELETTE

## REMERCIEMENTS

*Au président du jury*

**Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU**
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Hématologie, Transfusion)
Chef du service d'Hématologie clinique et de Thérapie cellulaire
Chef du Pôle « Oncopôle »

*Je vous remercie de m'avoir enseigné l'hématologie avec rigueur, patience et humour. Cela a porté ses fruits !*

*Aux membres du jury*

**Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE**
Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens
Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie
Adjoint au chef de l'Oncopôle

*Veuillez trouver l'expression de mes plus sincères remerciements pour votre enthousiasme et l'honneur que vous me faites d'accepter d'évaluer cette thèse.*

**Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT**
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Chef du service d'Oncologie médicale - CHU d'AMIENS

*Je vous remercie pour votre enseignement de l'oncologie avec grande pédagogie mais aussi beaucoup d'humour et de bienveillance.*

**Monsieur le Professeur Loïc GARCON**
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Hématologie, Transfusion)

*Je vous remercie de m'avoir enseigné avec beaucoup de patience les bases de la culture cellulaire. Veuillez trouver l'expression de mon profond respect et de mes remerciements pour l'honneur que vous me faites d'accepter de juger ce travail.*

*A ma directrice de thèse*

**Madame le Docteur Caroline DELETTE**
Chef de clinique (Hématologie, Transfusion)

*Merci d'avoir dirigé ce travail avec poigne ! Merci de ta présence depuis le presque début de mon internat que ce soit dans ma vie professionnelle ou personnelle.*

*Je tiens également à remercier les équipes médicales*

**Toute l'équipe médicale du service d'hématologie :** Delphine LEBON, Bérengère GRUSON, Amandine CHARBONNIER, Magalie JORIS, Marie BEAUMONT, Lavinia MERLUSCA, Pierre MOREL, sans oublier Bruno ROYER et Anne PARCELIER
*Merci à tous de tout ce que vous m'avez appris*

A tous les médecins avec lesquels j'ai eu la chance de travailler durant l'internat et en particulier :

**Docteur Elisabeth CAROLA**
*En plus d'être la meilleure des docteurs, c'est également la meilleure des mamans. Merci de m'avoir donné l'amour de la médecine et tout particulièrement de la cancérologie.*

**Professeur Aimery DE GRAMONT**
*Je vous remercie de m'avoir accueillie à bras ouverts dans votre service, merci de votre enseignement qui m'a été si précieux. Merci également à Chantal pour sa gentillesse et sa conversation.*

**Docteur Benoist CHIBAUDEL**
*Merci de m'avoir permis d'accéder pour un temps à la notoriété professionnelle !*

**Docteurs Hélène MARIJON et Delphine BLOCH**
*Merci pour votre enseignement, nos rigolades, nos repas riches en Thaï. J'ai adoré passer ces 6 mois avec vous !*

**Docteur Vincent HAUTEFEUILLE**
*Merci de m'avoir fait découvrir l'oncologie digestive au début de mon internat, je compte bien poursuivre dans cette voie !*

**Docteur Zakia MACHROUB**
*Merci de m'avoir enseigné la complexité de la réanimation. Ce 1er semestre fut beaucoup plus sympathique en ta présence. Une belle amitié en a découlée !*

A toutes les équipes paramédicales

*Trop nombreuses pour être toutes citées, c'est un plaisir de travailler avec des équipes toujours motivées, dynamiques et prêtes à donner beaucoup pour la prise en charge multidimensionnelle des malades en toutes circonstances.*

A ma famille

Merci à mon douby de mari, comme il le dit toujours, « heureusement que je t'aime », tout est dit… Je t'aime moi aussi !

Merci à mes parents pour tout, tout ce qui fait que je suis là aujourd'hui, heureuse en amour, amitié et travail.

Merci au reste de ma petite, mais pas des moindres, famille :

Robin mon frère presque parfait, Clémentine ma très belle sœur et Flora ma petite sœur parfaite et tellement adorée, merci d'être nés, d'avoir grandi et tout ce qui va avec, avec moi !

A Papou et Mam des grands parents extra-ordinaires, qui m'ont entre-autres appris à lire et écrire. J'espère qu'ils ne trouveront pas trop de fôtes d'ortaugrafes…. Merci également à ma Mamie Grigny.

Au trois petits Cachins (ils se reconnaitront) et Bobby, merci pour votre humour, votre amour et j'en passe ! A ma Tata Jo la reine des marraines !!!

Merci à toute ma très belle-famille, Marie-France, Luc, Cédric et Juliette, Gauthier mon « beauf » préféré, Tatie Chantal, et mes beaux grands-parents ainsi que Gisèle. Je suis heureuse et fière de rajouter un Docteur à la famille Delvallez.

Enfin merci à tous les amis de ma famille, en particulier à Cécile, j'ai hâte de travailler à tes côtés.

A mes amis

De Fac, Laure Axelle Camou Momo : que de temps passé au Bao Mojito et devant le seigneur des anneaux … Loin des yeux désormais mais toujours autant dans mon cœur !

De Lille à la base… les copains d'amour, Fanny et son sourire, Etienne et sa mayo, Apoulline et ses épées, Pablo et ses ordo, Anaïs et sa crinière, Jules et sa célébrité, Max et sa voix pop-rock et mention très spéciale à ma chnouki pouki que j'aimeuhleuh depuis 13 ans déjà… Sans oublier le Gabou et Sonia (la Toto) toujours présents également !

A ma Léa, que serait mon quotidien sans toutes ses recettes à base de légumes, ces fromages, ces footings, ces murs gravis à l'escalade, ces épisodes de la servante, et j'en passe bien sûre… merci d'être toujours là pour moi !

Du 1er semestre de Creil, mon petit poney blond très baroudeur de Paulin avec son Nicoco trop beau, ma Adri et sa chirurgie avec son Ivan (super proprio !), Nadou, Julien, Mathilde et Fabien, Anne So, Matthieu et les autres …

Co-internes avec qui j'ai beaucoup partagé, Juliette P (alias Céline Dion sur la terrasse), Débo, Sarah, Lydia, Aline, Guigui, Marinette (et Lucien), les « bieaux » AE, Seb, le « gros » Lucas, mon très cher Alexis (et Thomas) et notre passion commune pour les cellules et le rosé ! Et les autres ….

Mes colocs, que de partage dans cette immense maison ! Gégé et Thib, Coq et Béber.

A tous les amis de Quentin, que de belles rencontres depuis quelques années. Un big-up à Roro et Tutu pour toutes ces vacances partagées au ski.

Merci à Camille V et Amandine de ces bonnes soirées dans leur loft, nous pourrons d'ailleurs en profiter dès ce soir ! Merci à vous pour le prêt ! Un bisou à Rux au passage !

**TABLE DES MATIERES**

1. INTRODUCTION……17
1.1 Définition et épidémiologie……17
1.2 Histopathologie et immunophénotypage……17
1.3 Rôle du microenvironnement…….....17
1.4 Clinique-biologie……18
1.5 Bilan d'extension…….19
1.6 Facteurs pronostiques……..19
1.7 Traitement……....20
1.7.1 Traitement des formes localisées…….20
1.7.1.1 Formes localisées favorables…….20
1.7.1.2 Formes localisées défavorables…….20
1.7.2 Traitement des formes étendues……..20
1.7.3 Traitement de rattrapage……..21
1.7.4 Bendamustine……...21
1.7.5 Nouvelles thérapies……...22
1.8 Objectifs……23

2. MATERIEL ET METHODE……..24
2.1 Méthodologie…….24
2.2 Critères d'évaluation……..24
2.2.1 Principal…….24
2.2.2 Secondaires……24
2.3 Critères d'inclusion et de non inclusion…….24
2.4 Administration du traitement…….25
2.5 Recueil des données……..25
2.6 Analyses statistiques…….26

3. RESULTATS……..27
3.1 Caractéristiques des patients…….27
3.2 Critère de jugement principal……29
3.3 Critères de jugement secondaires……..30
3.3.1 Survie globale……30

3.3.2 Survie sans progression……...31
3.3.3 Causes de décès……...33
3.3.4 Tolérance…….33

4. DISCUSSION……...35
4.1 Limites et force de l'étude……...35
4.2 Efficacité en 1ère ligne et toxicité……35
4.3 Efficacité en pré-autogreffe (chimiothérapie de rattrapage) et toxicité…..36
4.4 Efficacité chez les patients multi-traités et toxicité…….36

5. CONCLUSION…….38

6. BIBLIOGRAPHIE……39

7. ANNEXES……43

## LISTE DES ABREVIATIONS

LH : lymphome de Hodgkin

RS : Reed-Sternberg

PD-1 : Programmed Death-1

RC : rémission complète

RP : rémission partielle

PG : progression

RCT : radio-chimiothérapie

ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine

SSP : survie sans progression

SG : survie globale

BEACOPP : bléomycine, VP16, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone

HR : hazard ratio

ASCT : autogreffe de cellules souches

DHAP : dexaméthasone, cisplatine, cytarabine

ICE : ifosfamide, carboplatine, étoposide

TDR : taux de réponse

R/R : rechute ou réfractaire

Bv : brentuximab vedotin

Bv-b : brentuximab vedotin – bendamustine

AVD : doxorubicine, vinblastine, dacarbazine

G-CSF : granulocyte colony stimulating factor

EPO : érythropoïétine

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. Définition et épidémiologie

Le lymphome de Hodgkin (LH) est une prolifération tumorale de cellules lymphoïdes dans un ou plusieurs organes lymphoïdes, avec parfois une extension dans des sites extra-ganglionnaires. Il représente environ 30 % de tous les lymphomes *(1)*.
C'est une maladie peu fréquente avec une incidence de 4,8 cas pour 100 000 habitants par an en France et une prédominance masculine. Il existe 2 pics de fréquence, un chez l'adulte jeune entre 20 et 40 ans et l'autre chez le sujet de plus de 60 ans *(2)*.

## 1.2. Histopathologie et immunophénotypage

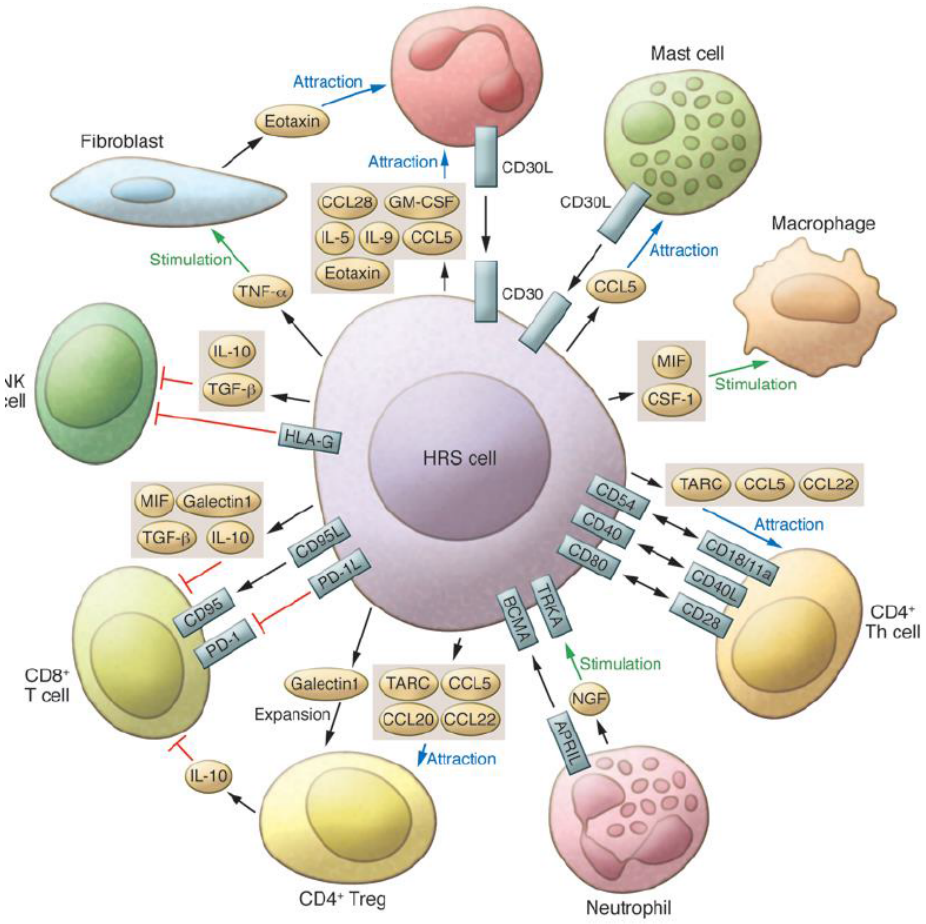
Cette hémopathie maligne est caractérisée par la présence d'un petit nombre de cellules tumorales issues des lymphocytes B (cellules de Reed-Sternberg) au sein d'une réaction tissulaire abondante (lymphocytes T, histiocytes, polynucléaires éosinophiles...) pouvant s'accompagner de fibrose. La cellule de Reed-Sternberg (RS), a été décrite par Carl Sternberg en 1898 et Dorothy Reed en 1902, d'où son appellation. C'est une cellule de très grande taille, caractérisée par un noyau volumineux, irrégulier, souvent bi- ou polylobé, une chromatine fine, irrégulière, dispersée, avec des plages claires. Les nucléoles sont volumineux et basophiles donnant un aspect en « masque de carnaval » ou en « œil de hibou ». Le cytoplasme est assez étendu, d'une basophilie variable. La cellule de RS est rare au sein du tissu tumoral (0.1 à 1% des cellules). Elle exprime des antigènes habituellement présents dans les cellules lymphoïdes activées : le CD30 (Ki-1), le CD 25 (chaîne alpha du récepteur à l'interleukine 2), le CD71 (récepteur de la transferrine) et HLA-DR (1a). Il existe également la perte du phénotype type B avec l'absence de l'expression du CD20 *(3)*.

La classification OMS 2016 **(Annexe 1)** sépare le LH en deux catégories histologiques. Le LH classique est la forme la plus fréquente (95% des cas). Le LH nodulaire à prédominance lymphocytaire est la forme la plus rare (5% des cas). La forme classique comprend 4 sous entités dont les 2 plus fréquentes sont celles avec sclérose nodulaire (57% des cas) et à cellularité mixte (16% des cas) *(4)*. La preuve diagnostique est faite de manière histologique.

## 1.3. Rôle du micro-environnement (Figure 1)

Les cellules de RS ne représentent qu'une minorité du contingent cellulaire pathologique : 99% du tissu lymphomateux est constitué d'un infiltrat pseudo-inflammatoire composé majoritairement de lymphocytes T CD4 mais aussi de fibroblastes, de cellules endothéliales,

de cellules musculaires lisses, d'éosinophiles, de macrophages et de plasmocytes. Il existe une interaction permanente entre la cellule tumorale et son micro-environnement via l'expression et la sécrétion par les deux parties, de cytokines et de leurs récepteurs membranaires. Cet échange participe au maintien du phénotype anti-apoptotique et pro-prolifératif de la cellule tumorale *(3)*. Il existe notamment une multitude de checkpoints inhibiteurs protégeant les cellules tumorales des interactions avec les cellules immunitaires, parmi lesquels actuellement un est ciblable dans le cadre de la thérapie : Programmed Death-1 (PD-1) avec le nivolumab *(5)*.




*Kuppers et al JCI 2012*

**Figure 1 : cellules de RS et micro-environnement**

### 1.4. Clinique - biologie

Les circonstances de découverte sont dans 80% des cas, la présence d'une adénopathie périphérique cervicale, le plus souvent sus claviculaire. Dans 10% des cas, des adénopathies médiastinales sont découvertes sur une radio thoracique systématique (élargissement du médiastin) ou à l'occasion de signes de compression (toux, dyspnée, douleur, syndrome cave

supérieur). Enfin, dans 10% des cas, les signes d'appel sont une fièvre, des sueurs nocturnes et/ou un amaigrissement (appelés aussi signes généraux ou « signes B »), ou encore un prurit isolé intense. Un syndrome inflammatoire biologique peut également être mis en évidence avec notamment une VS > 30 mm à la 1ère heure, appelé « signe b ».

### 1.5. Bilan extension

Le bilan d'extension de la maladie, souvent intriqué avec le bilan diagnostique (histologique) est nécessaire pour proposer le traitement le plus adapté, et repose essentiellement sur l'imagerie. Il comprend tout d'abord un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien qui permet de classer le LH de manière clinique selon la classification d'Ann Arbor **(Annexe 2)**. Cette dernière prend en compte, l'importance de l'atteinte ganglionnaire, un envahissement splénique et une atteinte viscérale *(6)*. Le TEP-scanner (tomographie par émission de positons) quant à lui, a un intérêt pour la stadification initiale, l'évaluation intermédiaire et l'évaluation de fin de traitement. Il est non recommandé pour la surveillance. Les résultats du TEP sont interprétés selon le score de Deauville **(Annexe 3)** qui permet ensuite l'élaboration de la classification de Lugano **(Annexe 4)** selon les critères de Cheson *(7)*. Un score ≤ 3 classe le patient en réponse complète (RC). A partir du score 4, les patients peuvent être soit en réponse partielle (RP) soit en progression (PG) selon la comparaison avec la masse initiale (sur les examens d'imagerie antérieurs) *(8)*. La biopsie ostéo-médullaire n'est plus nécessaire depuis l'utilisation du TEP qui est très sensible à la détection d'un envahissement médullaire dans le LH *(9)*.

### 1.6. Facteurs pronostiques

- **Stades localisés**

Les formes localisées sont majoritairement sus-diaphragmatiques. Elles correspondent aux stades I et II de la classification d'Ann Arbor, « A » ou « B » selon la présence de signes cliniques généraux et « a » ou « b » selon la présence d'un syndrome inflammatoire biologique. Le stade IIBb est considéré comme une forme défavorable et est intégré aux stades avancés. Les critères pronostiques utilisés dans les formes localisées sont ceux de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) qui permettent de distinguer un groupe favorable, d'un groupe défavorable selon la présence ou non de facteurs de risque **(Annexe 5)** *(10)*. Il existe également d'autres critères pronostiques, moins utilisés en France, ceux du GHSG (German Hodgkin Study Group) **(Annexe 6)** *(11)*.

- **Stades avancés**

Les formes étendues correspondent aux stades IIBb à IV de la classification d'Ann Arbor. L'IPS(international prognosis score) s'applique pour ces stades avancés **(Annexe 7)** *(12)*.

## 1.7. Traitement

Le traitement du LH varie en fonction de la classification d'Ann Arbor, ainsi qu'en fonction des facteurs pronostiques cités précédemment. Il est nécessaire, chez les patients en âge de procréer, de réaliser une conservation de gamètes par le CECOS (Centre d'Etude et de Conservation du Sperme).

### 1.7.1. Traitement des formes localisées

Le traitement de référence est une radio-chimiothérapie (RCT) à base d'ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine). Le nombre de cures d'ABVD varie en fonction du groupe pronostique. Deux tiers des patients ont un stade localisé au diagnostic, avec un pronostic très favorable *(13)*.

#### 1.7.1.1. Formes localisées favorables

Le traitement des formes localisées favorables repose sur 3 cures d'ABVD associées à de la radiothérapie. La survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) à 10 ans sont de 93% et 97% respectivement *(14)*.

#### 1.7.1.2. Formes localisées défavorables

Le traitement des formes localisées défavorables repose sur 4 cures d'ABVD associées à de la radiothérapie. La SSP et la SG à 10 ans sont de 80% et 85% respectivement *(14)*.

### 1.7.2. Traitement des formes étendues

Le traitement standard est la chimiothérapie exclusive soit par 6 cures d'ABVD, soit selon le schéma allemand par BEACOPP (bléomycine, VP16, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone). Une méta-analyse récente de 5 essais a montré la supériorité du BEACOPP par rapport à l'ABVD en terme de SSP (SSP : Hazard Ratio (HR), 0.54; 95%CI, 0.45–0.64 ; SG : HR, 0.74; 95%CI, 0.57–0.97), avec cependant une toxicité plus

importante (grade 3-4 hématologique avec risque infectieux) *(15)*. Dans l'optique de diminuer ces toxicités, plusieurs études ont évalué une stratégie de désescalade. Tout d'abord l'étude de phase 3 HD18 du GHSG incluant 1964 patients. Les 504 patients qui avaient un TEP négatif (score de Deauville à 1 ou 2), après 2 cures de BEACOPP, recevaient alors 2 nouvelles cures de BEACOPP, versus 4 pour les autres patients. La SSP à 5 ans dans les 2 bras était superposable avec cependant une réduction significative de la toxicité chez les patients ayant reçus moins de cure de BEACOPP *(16)*. Un autre essai de phase 3 randomisé du LYSA (Lymphoma Study Association) incluant 823 patients, a montré l'intérêt du TEP après 2 cures de BEACOPP. Les patients recevaient 4 cures d'ABVD si le TEP était négatif, versus 4 cures de BEACOPP supplémentaire. Les SSP étaient également comparables ainsi que la diminution des toxicités chez les patients traités par la suite par ABVD *(17)*.

### 1.7.3. Traitement de rattrapage

Malgré le succès de cette première ligne de traitement, une rechute peut être observée dans approximativement 10 % des formes localisées. Dans les stades avancés de LH, jusqu'à 10 % des patients peuvent s'avérer réfractaires à la chimiothérapie et 20 à 30 % des répondeurs rechutent. La prise en charge de ces patients repose sur une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT) *(18) (19)*. Plusieurs protocoles de chimiothérapie peuvent être utilisés comme le DHAP (dexaméthasone, cisplatine, cytarabine) ou l'ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide) *(20) (21)*. Quelle que soit la chimiothérapie de rattrapage utilisée, l'important est d'obtenir une RC avant ASCT, pour donner aux patients les meilleures chances de survie. En effet, un PET positif avant ASCT entraîne une SSP à 28,6% contre > 80% ($p<0,001$) quand le PET est négatif ; peu importe le protocole de rattrapage utilisé *(22)*.

### 1.7.4. Bendamustine

La bendamustine est une ancienne molécule de chimiothérapie faisant partie de la famille des agents alkylants. Depuis son autorisation de mise sur le marché, son indication ne cesse de s'étendre notamment dans les lymphomes non hodgkiniens à petites cellules et dans le LH *(23)*. Une étude de phase 2 a testé la bendamustine à une dose de 120mg/m² à J1-J2 tous les 28 jours, chez 36 patients en rechute ou réfractaires (R/R), atteints d'un LH . Le TDR était de 53% incluant 12 RC (33%) et 7 RP (19%). Cinq patients ont présenté des effets secondaires de grade 3-4 *(24)*.

### 1.7.5. Nouvelles thérapies

Désormais, il existe de nouvelles thérapies ciblées en lien avec le micro-environnement tumoral comme le nivolumab, ou en lien avec l'expression du CD30 (spécifique des cellules du LH) comme le brentuximab vedotin (Bv). Ce dernier est un anticorps monoclonal conjugué à un agent antinéoplasique appelé monométhylauristatine. Il entraîne la mort apoptotique sélective des cellules tumorales exprimant l'antigène CD30 *(25)*. Le Bv est indiqué dans le traitement du LH CD30 positif récidivant ou réfractaire chez l'adulte après ASCT ou après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une poly-chimiothérapie n'est pas une option de traitement. Il est également indiqué dans le traitement de consolidation du LH CD30 positif chez les patients adultes ayant un risque accru de récidive ou de progression après une ASCT (entretien) *(26)*. Deux études pivots ont permis ces indications. La première est une étude de phase 2 de 102 patients R/R après ASCT, qui ont été traités par Bv à la dose de 1.8mg/kg toutes les 3 semaines pour un maximum de 16 cycles. Le TDR était de 75% (34% RC) *(27)*. La deuxième est une étude de phase 3, randomisée en double aveugle, incluant 329 patients avec facteurs de risque de rechute précoce après transplantation. Les patients étaient répartis en deux groupes : 169 recevaient du Bv en maintenance après ASCT contre 164 un placebo. La SSP était augmentée dans le groupe Bv (HR 0·57, 95% CI 0·40-0·81 ; p=0·0013) *(28)*. A la suite de ces résultats encourageants en termes d'efficacité et de tolérance, le Bv a également été testé en 1ère ligne en association avec une chimiothérapie par AVD (doxorubicine, vinblastine, dacarbazine) dans l'étude ECHELON-1. Cette étude est un essai de phase 3 multicentrique randomisé répartissant 1334 patients atteints d'un LH de stade III ou IV en deux groupes de traitement : 664 patients traités par Bv + AVD et 670 par ABVD. La SSP à 2 ans était améliorée dans le groupe Bv+AVD (HR 0.73, 95% CI 0.57-0.92 ; p=0.007) *(29)*. Le Bv est donc une arme thérapeutique dans le LH que ce soit en 1ère ligne ou en entretien après ASCT ou chez les patients R/R et que ce soit en monothérapie ou en association.

Le Bv et la bendamustine étant efficaces et bien tolérés en monothérapie, une étude prospective a montré leur intérêt en association. C'est un essai de phase 1-2, multicentrique, mono-bras qui a inclus 64 patients atteints d'un LH R/R (57% avaient déjà bénéficié d'un traitement par ASCT, la médiane de lignes antérieures était de 3 [1-8]). Le TDR était de 78% avec 43% de RC. Les toxicités de grade 3-4 étaient des neutropénies (35%) et pneumopathies (14%) *(30)*.

### 1.8. Objectifs

Au vu des données de la littérature, nous avons réalisé une étude rétrospective en vie réelle, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association par Brentuximab vedotin-bendamustine (Bv-b) dans le lymphome de Hodgkin, en 1ère ligne chez des patients avec comorbidités, ou chez des patients en rechute ou réfractaires avant et/ou après autogreffe.

# 2. MATERIEL ET METHODE

## 2.1. Méthodologie

Nous avons mené une étude rétrospective bi-centrique au centre hospitalo-universitaire d'Amiens et au centre hospitalier de Compiègne, de mars 2013 à juillet 2017.

## 2.2. Critères d'évaluation

### 2.2.1. Principal

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du traitement avec obtention du taux de réponse. Ce dernier était défini par le nombre de patients en RC et en RP selon les critères de Cheson selon la classification de Lugano.

### 2.2.2. Secondaires

Les objectifs secondaires étaient la SSP et la SG ainsi que la tolérance du traitement. La SSP correspondait au temps entre la date du début de traitement et la date de progression (toute cause confondue). La SG était définie par le temps entre la date du début de traitement et la date de décès (n'importe quelle cause) ou des dernières nouvelles. La toxicité a été évaluée selon les critères des effets secondaires du « National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events » (NCI-CTCAE) version 4.03.

## 2.3. Critères d'inclusion et de non inclusion

Quatorze patients de plus de 18 ans avec un LH prouvé histologiquement, un performans status selon l'OMS compris entre 0 et 3 et ayant reçu un traitement par Bv-b ont été inclus. Le choix de cette association de traitement a été validé en réunion de concertation pluridisciplinaire. Les patients ne devaient pas avoir de contre-indications à la prescription du Bv-b, notamment, la présence d'une neuropathie invalidante, des neutrophiles < 1000/mm$^3$, des plaquettes < 50000/mm$^3$, des ALAT (alanine-aminotransférases) et ASAT (aspartate-aminotransférases) > 2 fois la norme (N), une bilirubine > 1.5N et une clairance de la créatinine < 50ml/min. Les patients étaient traités soit en 1$^{ère}$ ligne en raison de comorbidités, soit en statut de R/R. La rechute a été définie par la réapparition de la maladie après obtention d'une réponse à plus de 3 mois de la fin de la première ligne. La rechute était prouvée histologiquement dans la majorité des cas. La maladie était considérée comme réfractaire quand la réduction du volume tumoral était inférieure à 50% sur le scanner selon les critères de Cheson lors de l'évaluation intermédiaire par un TEP à 2-3 ou 4 cures (persistance d'un

score de Deauville 4 – 5) ou progression de la maladie dans les 90 jours après la fin de la 1ère ligne de traitement. Les patients traités par Bv-b pour une autre maladie hématologique comme les lymphomes T n'ont pas été inclus.

### 2.4. Administration du traitement (Figure 2)

Les patients recevaient le traitement par Bv-b tous les 21 jours en hôpital de jour. Le Bv était donné à la dose de 1.8mg/kg sur 30 minutes au J1, la bendamustine était prescrite à la dose de 90mg/m² sur 1 heure au J1 et au J2. Les informations concernant le traitement ont été recueillies grâce au logiciel Chimio® 5.4 (compagnie d'ingénierie informatique, Paris, France). Des G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) ont été prescrits à tous les patients en prophylaxie primaire ou secondaire de la neutropénie. Quant à la prophylaxie infectieuse, les patients ont reçu du sulfamethoxazole triméthoprime (Bactrim®) ainsi que du valaciclovir pendant la durée du traitement.

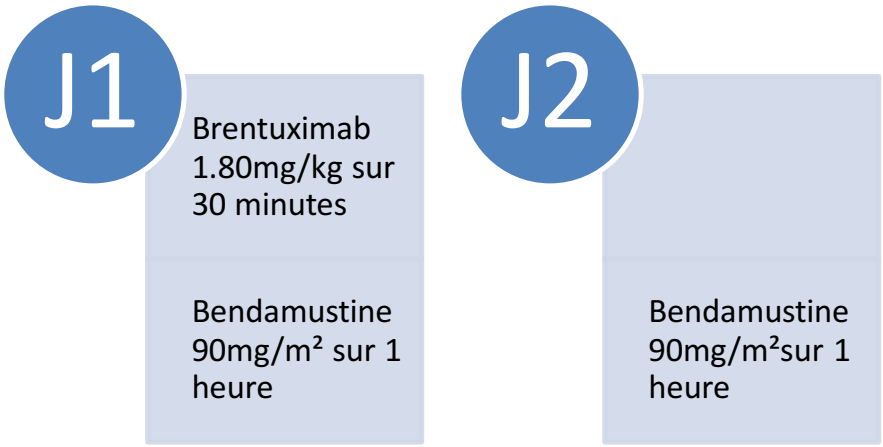



**Figure 2 : Modalités d'administration du traitement (tous les 21 jours)**

### 2.5. Recueil des données

Pour chaque patient, les informations suivantes ont été recueillies :

- Caractéristiques du patient : âge, sexe, taille, poids et performans status selon l'OMS.
- Concernant le lymphome de Hodgkin : date du diagnostic, sous type histologique, stade Ann Arbor, traitement de 1ére ligne, traitement de rattrapage, nombre de lignes de traitement.

- Concernant le traitement par Bv-b : statut du patient (1ère ligne ou R/R), date de début et fin de traitement, nombre de cures, prescription de G-CSF et/ou érythropoïétine (EPO), toxicités.
- Devenir : réponse au traitement (RC, RP, PG), traitements ultérieurs (immunothérapie, chimiothérapie, ASCT ou allogreffe), statut vital du patient et date des dernières nouvelles.

### 2.6. Analyses statistiques

Les variables ont été codées sur tableur Excel (Microsoft Office 2011 pour Mac). Les statistiques descriptives et de survie ont été réalisées à partir du logiciel SPSS® Statistics v20 pour Mac (IBM® corporation). Les statistiques descriptives ont été exprimées en pourcentage de données valides. Les analyses de survie ont été effectuées par méthode de Kaplan-Meier. Compte tenu du faible effectif, il n'était pas judicieux d'estimer l'impact d'une variable sur les courbes de survie par test du Log-Rank.

# 3. RESULTATS

## 3.1. Caractéristiques des patients

Quatorze patients ont été inclus entre mars 2013 et juillet 2017. Les caractéristiques des 14 patients sont résumées dans le **Tableau 1**. Onze (78.6%) patients avaient moins de 60 ans. La plupart était de sexe masculin (57.1%). Tous les patients avaient un performans status compris entre 0 et 2. Ils avaient également tous une forme histologique classique avec 11 (78.6%) patients ayant le sous type le plus fréquent, scléro-nodulaire. Treize (92.8%) patients avaient une forme disséminée de LH (du stade IIBb au stade IV). La médiane du nombre de ligne antérieure au Bv-b était de 2 [0-4]. Les patients ont reçu classiquement de l'ABVD ou du BEACOPP en 1ère ligne. A la rechute ou s'ils étaient réfractaires, ils recevaient des protocoles de chimiothérapie comme du DHAP, ou IVA (ifosfamide, vincristine, adriamycine) ou ESHAP (etoposide, cisplatine, méthylprednisolone, cytarabine).

Deux patients ont reçu le Bv-b en 1ère ligne de traitement devant des comorbidités à type d'insuffisance cardio-pulmonaire et une sclérodermie. Un patient, ayant présenté une toxicité importante (aplasie et complications infectieuses) après 1 cure de BEACOPP avec hospitalisation en réanimation de plusieurs semaines, a pu bénéficier de cette association par la suite. Nous avons classé ces 3 patients dans un groupe dénommé « L1 ». Cinq patients étaient en rechute post ASCT : un patient à 8 mois après la 1ère ligne de traitement et les 4 derniers, lourdement prétraités avec au moins 4 lignes thérapeutiques. Enfin, 6 patients étaient réfractaires mais seuls 3 étaient éligibles à une intensification thérapeutique. Les 3 autres étaient soient trop âgé, de nationalité étrangère avec difficulté sociale attenante, ou non répondeur **(Figure 3)**.

| Caractéristiques | | N=14 (%) |
|---|---|---|
| **Age** | <60 ans | 11(78.6) |
| | ≥60 ans | 3(21.4) |
| **Genre** | Masculin | 8(57.1) |
| | Féminin | 6(42.8) |
| **Performans status selon OMS** | 0 | 5(35.7) |
| | 1 | 4(28.6) |
| | 2 | 5(35.7) |
| | 3/4 | 0(0) |
| **Histologie** | Scléro-nodulaire | 11(78.6) |
| | Cellularité mixte | 3(21.4) |
| **Stade Ann-Arbor** | IIAa | 1(7.1) |
| | IIBb | 4(28.6) |
| | III | 2(14.3) |
| | IV | 7(50) |
| **R/R- L1** | Rechute | 5(35.7) |
| | Réfractaire | 6(42.8) |
| | L1 | |
| | ▪ 1ère ligne (insuffisance cardio-pulmonaire et sclérodermie) | 2(14.3) |
| | ▪ 2ème ligne (toxicités du BEACOPP) | 1(7.1) |
| **N° de ligne antérieure avant Bv-b** | 0 | 2(14.3) |
| | 1 | 4(28.6) |
| | 2 | 5(35.7) |
| | 3 | 2(14.3) |
| | 4 | 1(7.1) |

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients**

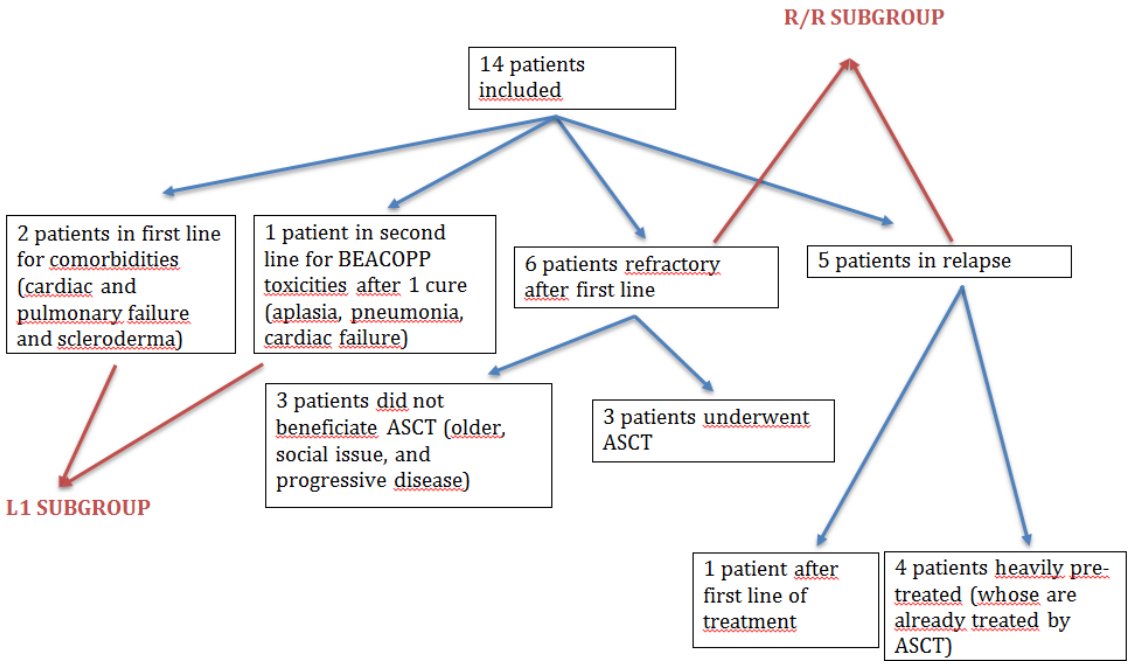



**Figure 3 : Flow-chart**

### 3.2. Critère de jugement principal (Tableau 2)

Dans notre cohorte globale (N=14), 10 (71.4%) patients ont obtenu une RC. Quatre (28.6%) patients ont progressé .

Dans le sous-groupe “L1” (N=3), tous les patients (100%) ont obtenu une RC.

Concernant les patients en rechute (N=5), 2 (40%) ont obtenu une RC, et 3 (60%) étaient progressifs. Les 3 patients progressifs avaient été multi-traités (tous déjà autogreffés) avec une médiane de lignes antérieures de 4, dont 1 patient allogreffé. Cependant, 1 patient a pu être rattrapé par immunothérapie et ainsi secondairement bénéficié d’une allogreffe de cellules souches hématopoiétiques. Les 2 patients en RC ont pu bénéficier d’une procédure d’intensification thérapeutique soit par allogreffe chez le patient ayant rechuté à 3 mois de l’ASCT, soit d’une ASCT (rechute à 8 mois de la 1ère ligne de traitement).

Dans le groupe des patients réfractaires (N=6), 5 (83.3%) sont parvenus à une RC et 1 (16.7%) patient a été progressif. Ce dernier a progressé dès l’évaluation intermédiaire. Il a pu bénéficier d’un traitement de rattrapage par anti-PD1 et bénéficier secondairement d’une allogreffe de cellules souches.

Les 4 patients ayant pu bénéficier d'une ASCT (N=3 réfractaires, et N=1 en rechute) ont eu une mobilisation de cellules souches considérée comme appropriée. La médiane de cellules CD34+ collectée était de 4.44 $10^6$ CD34 [3.83-7.64]. Les 3 patients réfractaires ont reçu du Bv en entretien (selon l'étude AETHERA) *(28)*. La patiente en rechute aurait pu en bénéficier, mais celle-ci présentait un syndrome proprioceptif à la marche avec neuropathie intermittente, séquellaire d'une chirurgie de décompression médullaire.

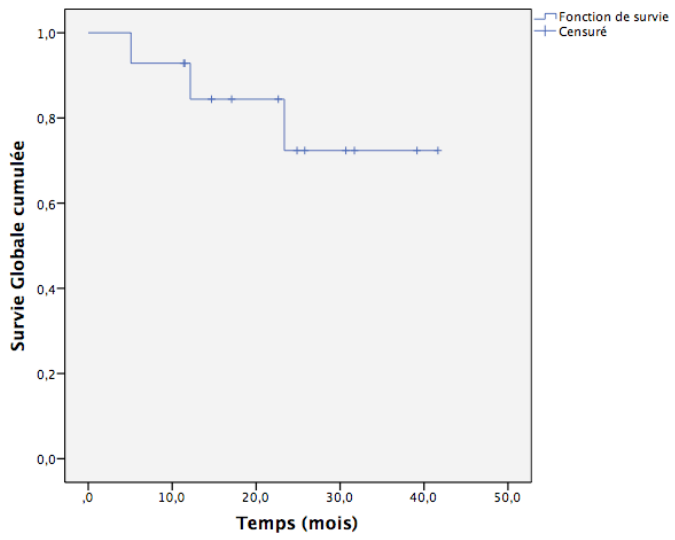
| **Réponse au traitement** | **TOUS PATIENTS (N=14)** N (%) | **"L1" (N=3)** N (%) | **R/R (N=11)** N (%) | **REFRACTAIRE (N=6)** N (%) | **RECHUTE (N=5)** N (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **TDR** | 10 (71,4) | 3 (100) | 7 (63.6) | 5 (83,3) | 2 (40) |
| **RC** | 10 (71,4) | 3 (100) | 7 (63.6) | 5 (83,3) | 2 (40) |
| **RP** | 0 (0) | 0 (0) | 0 | 0 (0) | 0 (0) |
| **PG** | 4 (28,6) | 0 (0) | 4 (36.4) | 1 (16,7) | 3 (60) |

**Tableau 2 : Résultats de l'objectif primaire**

### 3.3. Critères de jugement secondaires

#### 3.3.1. Survie globale

La médiane de suivi depuis le début du traitement par Bv-b était de 21.7 mois. La médiane de SG n'a pas été atteinte. La SG à 2 ans était de 72.4% **(Figure 4)**.

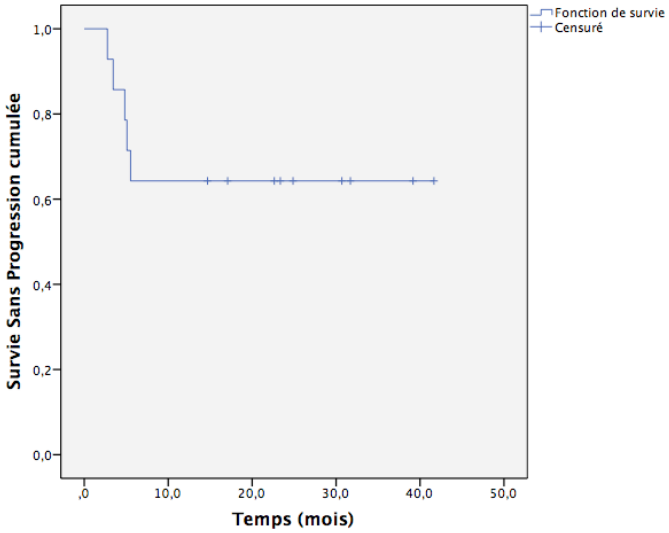



| | 6mois | 12mois | 24mois |
|---|---|---|---|
| **SG** | 92.9% | 84.4% | 72.4% |
| **Evènements** | 1 | 2 | 3 |
| **Patients à risque** | 13 | 10 | 6 |

**Figure 4 : Survie globale cumulée estimée par méthode de Kaplan-Meier sur l'échantillon total**

### 3.3.2. Survie sans progression

La médiane de SSP n'a pas été atteinte. La SSP à 2 ans était de 64.2% **(Figure 5)**. Les variables démographiques n'avaient pas d'impact sur la SSP. Il semble cependant que les patients multi-traités avaient une SSP diminuée. La SSP à 2 ans était de 83.3% pour les patients traités en 1ère ou 2ème ligne, versus 50% pour ceux qui ont reçu plus de 2 lignes de traitement **(Figure 6)**. Les patients déjà autogreffés avaient une SSP à 25%, versus 80% pour ceux qui ne l'étaient pas avant de recevoir l'association par BV-b **(Figure 7)**.




| | 6mois | 12mois | 24mois |
|---|---|---|---|
| **SSP** | 64,3% | 64,2% | 64,2% |
| **Evènements** | 5 | 5 | 5 |
| **Patients à risque** | 9 | 9 | 5 |

**Figure 5 : Survie sans progression cumulée estimée par méthode de Kaplan-Meier sur l'échantillon total**

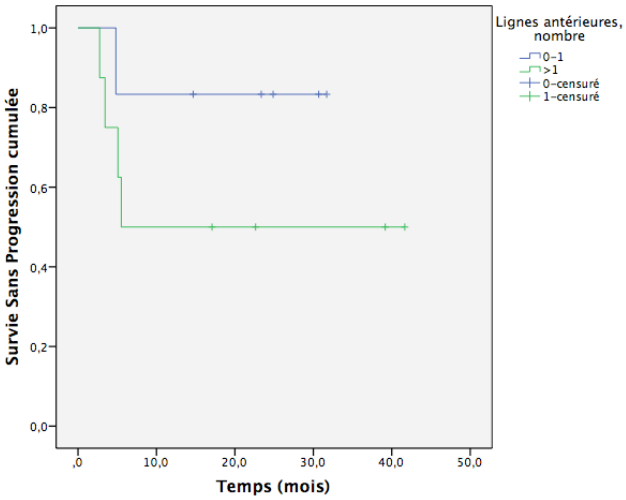



**Figure 6 : Survie sans progression cumulée estimée par méthode de Kaplan-Meier selon le nombre de lignes antérieures**

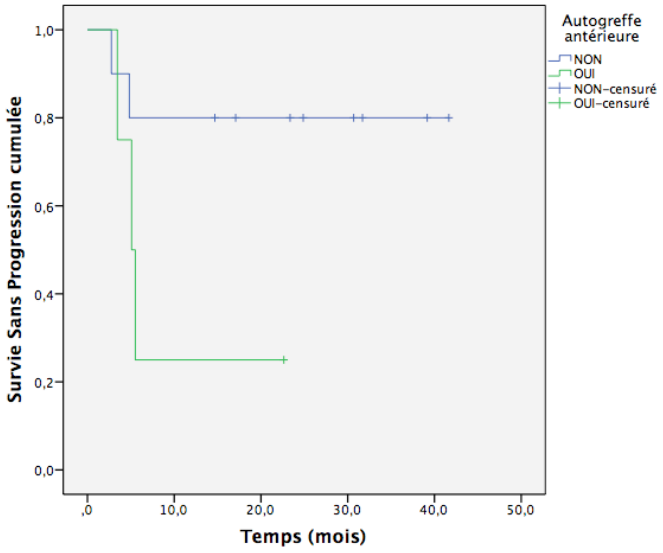



**Figure 7 : Survie sans progression cumulée estimée par méthode de Kaplan-Meier selon la réalisation d'une autogreffe antérieure**

### 3.3.3. Causes de décès

Parmi les 3 (21.4%) patients décédés, 1 faisait partie des patients en rechute, il avait été lourdement prétraité, était en PG après le traitement par Bv-b et est décédé d'une embolie pulmonaire sur sa maladie évolutive. Un autre patient de 79 ans, qui avait été réfractaire à la 1ère ligne de traitement et qui avait bénéficié du Bv-b en 2ème ligne en raison de son âge avancé, est décédé d'un choc hémorragique sur rupture de varices œsophagiennes, non en lien avec sa maladie hématologique, d'autant plus qu'il était toujours en RC. Enfin, le dernier patient décédé, avait reçu le Bv-b en 1ère ligne en raison de ses antécédents de sclérodermie systémique avec pneumopathie interstitielle diffuse et syndrome de Raynaud. Il a été mis en RC après les 6 cures de traitement, mais est décédé rapidement d'une méningo-encéphalite d'étiologie indéterminée.

### 3.3.4. Tolérance (Tableau 3)

Cette combinaison de traitement était très bien tolérée. Il n'a pas été décrit d'effet secondaire de grades 3-4 ni de neuropathie. En revanche, des toxicités de grade 1-2 ont été recensées chez 7 (50%) patients. Les toxicités les plus fréquentes étaient l'anémie et le rash cutané chez 4 (28.6%) patients. Deux (14.3%) patients ont présenté des nausées ainsi que des diarrhées. Toutes ces toxicités ont pu être corrigées par des traitements symptomatiques ainsi qu'une prescription d' EPO en prophylaxie secondaire, chez les patients avec une anémie. Il n'y a eu aucun décès toxique.

| | | Tous patients (N=14) | |
|---|---|---|---|
| | | **Grade 1-2** | **Grade 3-4** |
| **Effets secondaires** | | **7(50)** | 0(0) |
| **Hématologiques** | **Neutropenie** | 0(0) | 0(0) |
| | **Anemie** | **4(28.6)** | 0(0) |
| | **Thrombocytopenie** | 0(0) | 0(0) |
| **Gastro-intestinaux** | **Nausées** | **2(14.3)** | 0(0) |
| | **Vomissements** | 0(0) | 0(0) |
| | **Mucites** | 0(0) | 0(0) |
| | **Diarrheés** | **2(14.3)** | 0(0) |
| **Cutanés** | **Rash** | **4(28.6)** | 0(0) |

**Tableau 3. Effets secondaires**

# 4. DISCUSSION

Malgré le succès de la 1ère ligne de traitement, 10 à 30% des patients avec un LH sont réfractaires ou rechutent. De nouvelles thérapies ciblées ont été développées pour le traitement du LH R/R. L'association Bv-b est un traitement de rattrapage efficace chez ces patients ; elle l'est également chez les patients en 1ère ligne. Son profil de toxicité est tout à fait acceptable.

## 4.1. Limites et force de l'étude

Les limites de cette étude, notamment son caractère rétrospectif et son faible effectif ne nous permettent pas de la comparer de manière significative aux études prospectives de la littérature. Nous pouvons cependant en vérifier les résultats (par rapport aux données de la littérature), qui découlent d'une étude en vie réelle, une force de cette étude.

## 4.2. Efficacité en 1ère ligne et toxicité

Dans le sous-groupe L1 (N=3 dont 2 patients de plus de 60 ans), tous les patients (100%) étaient en RC, aucun effet secondaire de grade 3-4 n'a été déploré, ni aucune neuropathie. Dans l'étude randomisée italienne comparant l'ABVD au BEACOPP en 1ère ligne de traitement de LH avancés, les taux de RC étaient de 64% (N=168) et 70% (N=163) respectivement pour les patients recevant un traitement par ABVD ou BEACOPP. Les toxicités de grade 3-4 hématologiques étaient de 43% dans le groupe ABVD versus 81% dans le groupe BEACOPP *(31)*. L'étude prospective multicentrique ECHELON-1 qui a testé le Bv associé à l'AVD chez 1334 patients (12.7% des patients avaient plus de 60 ans) en 1ère ligne, rapportaient un TDR à 86% avec 73% de RC au détriment d'une toxicité de grade ≥ 3 chez 83% des patients. Une neuropathie liée au traitement a été diagnostiquée chez 26% des patients mais de régression totale lors de l'arrêt de celui-ci. La SSP à 2 ans était de 81% versus 64.2% dans notre étude, probablement liée à la population hétérogène (1ère ligne et R/R avec ou sans ASCT) *(29)*. Dans une étude de phase 2 non randomisée, 20 patients de plus de 60 ans ont pu bénéficier de l'association Bv-b en 1ère ligne de traitement. La bendamustine était prescrite à la dose de 90 puis 70mg/m² (pour toxicités). Le TDR était de 100% avec 88% de RC au prix d'une toxicité inacceptable avec 90% d'effets indésirables de grade ≥ 3 (diarrhée nécessitant une hospitalisation), et la survenue de 2 décès toxiques *(32)*.

- Notre étude montre des résultats similaires en terme d'efficacité (TDR), dans notre échantillon de patients traités en 1ère ligne quelque soit l'âge (dont ceux de plus de 60 ans) avec, un profil de toxicité incomparable (absence de toxicité de grade 3-4). La SSP à 2 ans était plus basse par rapport aux études de la littérature, probablement liée à l'hétérogénéité de la population.

### 4.3. Efficacité en pré-autogreffe (chimiothérapie de rattrapage) et toxicité

Parmi les 11 patients R/R, 4 ont pu bénéficier d'une ASCT (N=3 réfractaires et N=1 en rechute à 8 mois de la 1ère ligne de traitement). L'association par Bv-b a permis une RC chez tous les patients avant ASCT, avec une très bonne tolérance. Contrairement aux chimiothérapies de rattrapage par DHAP (N=102) ou ICE (N=65) qui entraînaient des TDR de 88% avec une RC chez 21% et 17% des patients respectivement. Le profil de toxicité était non négligeable, à type de neutropénie de grade 3-4 chez 43% des patients *(20)*. Les médianes de cellules collectées avant ASCT étaient à peu près similaires avec une médiane 4.44 $10^6$ CD34 pour notre étude et 6.1 $10^6$ CD34 pour l'étude évaluant le DHAP.

- Ces résultats paraissent en faveur de l'association par Bv-b (en traitement de rattrapage) que ce soit en termes d'efficacité (TDR avec RC) et de toxicité (beaucoup mieux tolérée). En effet, il est d'autant plus important d'obtenir une RC avant ASCT, pour donner aux patients les meilleures chances de survie *(22)*. De plus, la SSP cumulée estimée par méthode de Kaplan-Meier selon le nombre de lignes antérieures ainsi que la réalisation ou non d'une ASCT, semble montrer l'intérêt de réaliser ce traitement rapidement en rattrapage avant ASCT.

### 4.4. Efficacité chez les patients multi-traités et toxicité

Chez les 11 patients R/R, le TDR était de 63.6%, avec des TDR à 83.3% et 40% chez les patients réfractaires et en rechute respectivement. Tous les patients étaient en RC (il n'y avait aucun patient en RP). Ces résultats nous confirment bien le plus mauvais pronostic des patients en rechute multi-traités. Ces chiffres se rapprochent de l'étude prospective multicentrique d'*O'Connor OA et al,* incluant 64 patients R/R (57% avaient déjà bénéficié d'une ASCT) traités par Bv-b. Le TDR était de 78% (RC 43%) versus 63.6% dans notre étude avec cependant un taux de RC plus élevé à 63.6% également. Les toxicités de grade 3-4 étaient des neutropénies (35%) et pneumopathies (14%), contrairement à notre étude où l'on pouvait relever l'absence de toxicité de grades 3-4 (pour des posologies de Bv-b identiques).

L'absence de neutropénie de grade 3-4 dans notre étude peut s'expliquer par la prescription quasi systématique de G-CSF en prophylaxie primaire. La présence d'une neuropathie était rare dans cette étude prospective (5% des patients) *(30)*. Pour cette population lourdement prétraitée, de nouvelles molécules comme le nivolumab ou le pembrolizumab (anti-PD1) ont été testées et approuvées. Deux études de phase 2 ont montré leur efficacité avec des TDR à 66% et 69% respectivement pour les patients recevant du nivolumab et pembrolizumab. Les toxicités de grade 3-4 étaient minimes (2.4% à 5% des patients ont présenté une neutropénie fébrile). Ces molécules étaient données après ASCT et après traitement par Bv *(33) (34)*. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus avec le traitement par Bv-b, à la différence que les anti-PD1 ne sont prescrits que chez les patients lourdement prétraités, contrairement au Bv-b qui peut être utilisé à partir de la chimiothérapie de rattrapage chez les patients R/R.

- Les patients multi-traités ont un plus mauvais pronostic. Il faut limiter les toxicités liées au traitement dans cette population. L'association par Bv-b permet une efficacité non négligeable avec très peu de toxicités.

## 5. CONCLUSION

Que ce soit en 1ère ligne, en rattrapage avant ASCT ou chez des patients multi-traités, cette association par brentuximab vedotin-bendamustine montre son efficacité au profit d'une très bonne tolérance, chez des patients traités en vie réelle.

## 6. BIBLIOGRAPHIE


(1) *HAS – Haute Autorité de santé [en ligne]. Saint Denis : Haute Autorité de santé [consulté le 12 juillet 2018]. Mis à jour le 14 octobre 2013. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1650464/fr/lymphome-de-hodgkin-classique-de-l-adulte-parcours-de-soins*

(2) *Monnereau A – Santé publique France [en ligne]. Saint Maurice : Institut de veille sanitaire [consulté le 12 juillet 2018]. Mis à jour le 2 février 2016. Disponible sur http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2016/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-1989-2013-Partie-2-hemopathies-malignes*

(3) *Salmeron G. Physiopathologie du lymphome de Hodgkin. Hématologie 2010 ; 16 (3) : 253-9*

(4) *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. Blood. 2016 May 19 ;127(20) :2375-90*

(5) *Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. Clin Cancer Res. 2013 Oct 1;19(19):5300-9*

(6) *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(11) :1630-6*

(7) *Meignan M, Barrington S, Itti E, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the 4th International Workshop on Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 3-5 October 2012. Leuk Lymphoma. 2014 Jan;55(1):31-7*

(8) *Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014 ; 32 : 3059–3068*

(9) *El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2012 ; 30 : 4508–4514*

(10) *Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in*

*Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials : 1964-1987. Blood 1989 ; 73 : 47-56*

*(11) Sieber M, Engert A, Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: results and curent concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Ann Oncol 2000 ; 11(Suppl. 1) : 81-5*

*(12) Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med 1998 ; 339 : 1506-14*

*(13) Mauch P, Henry-Amar M. International Database on Hodgkin's Disease: a cooperative effort to determine treatment outcome. Ann Oncol. 1992 Sep ;3 Suppl 4 :59-61*

*(14) Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al ; EORTC-GELA H8 Trial. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2007 Nov 8 ;357(19) :1916-27*

*(15) Skotez N, Will A, Monsef I et al (2017) Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev 5 : CD007941. Review*

*(16) Borchman P, Goergen H, Kobe C et al (2017) PET-guided treat- ment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by German Hodgkin study group. Lancet 6736(17): 32134–32137*

*(17) Casanovas O, Brice P, Bouabdallah R, et al. (2015) Randomised phase III study comparing an early PET driven treatment de- escalation to a not PET-monitored strategy in patients with advanced stages Hodgkin lymphoma: interim analysis of the AHL2011 Lysa study. ASH Meeting; abstract #577*

*(18) Alinari L, Blum KA. How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant. Blood. 2016 Jan 21;127(3):287-95*

*(19) Van Den Neste E, Casasnovas O, Andre M, et al. Classical Hodgkin's lymphoma: The Lymphoma Study Association guidelines for relapsed and refractory adult patients eligible for transplant. Haematologica. 2013 ;98(8) :1185-1195*

*(20) Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy*

*with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. Ann Oncol. 2002 Oct ;13(10) :1628-35*

(21) *Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, et al (2001) A 2-step comprehensive high- dose chemo-radiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and devel- opment of a prognostic model. Blood 97:616–623*

(22) *Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD et al. Normalization of pre- ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemo- therapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. Blood 2012; 119: 1665–1670*

(23) *Cheson BD, Brugger W, Damaj G, Dreyling M, Kahl B, Kimby E, et al. Optimal use of bendamustine in hematologic disorders: Treatment recommendations from an international consensus panel - an update. Leuk Lymphoma. 2016 ;57(4):766-82*

(24) *Moskowitz AJ, Hamlin PA Jr, Perales MA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2013 Feb 1 ;31(4):456-60*

(25) *Falini B, Pileri S, Pizzolo G, Dürkop H, Flenghi L, Stirpe F, et al. CD30 (Ki-1) molecule: a new cytokine receptor of the tumor necrosis factor receptor superfamily as a tool for diagnosis and immunotherapy. Blood. 1995 Jan 1 ;85(1) :1-14*

(26) *EMA – European Medicines Agency [en ligne]. London : European Medicines Agency [consulté le 16 juillet 2018]. Mis à jour le 1 février 2018. Disponible sur http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002455/human_med_001588.jsp&mid=WC0b01ac058001d124*

(27) *Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2012 Jun 20 ;30(18) :2183-9*

(28) *Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al; AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or* progression *(AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015 May 9 ;385(9980):1853-62*

(29) *Joseph M. Connors, Wojciech Jurczak, David J. Straus, Stephen M. Ansell, Won S. Kim, Andrea Gallamini, et al, for the ECHELON-1 Study Group. Brentuximab*

*vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2018 ; 378 :331-344*

*(30) O'Connor OA, Lue JK, Sawas A, Amengual JE, Deng C, Kalac M, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2018 Feb ;19(2) :257-266*

*(31) Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, et al; Michelangelo Foundation; Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei Linfomi; Intergruppo Italiano Linfomi. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. N Engl J Med. 2011 Jul 21;365(3):203-12*

*(32) Friedberg JW, Forero-Torres A, Bordoni RE, Cline VJM, Patel Donnelly D, Flynn PJ, et al. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged ≥60 years with HL. Blood. 2017 Dec 28;130(26):2829-2837*

*(33) Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(9):1283–1294*

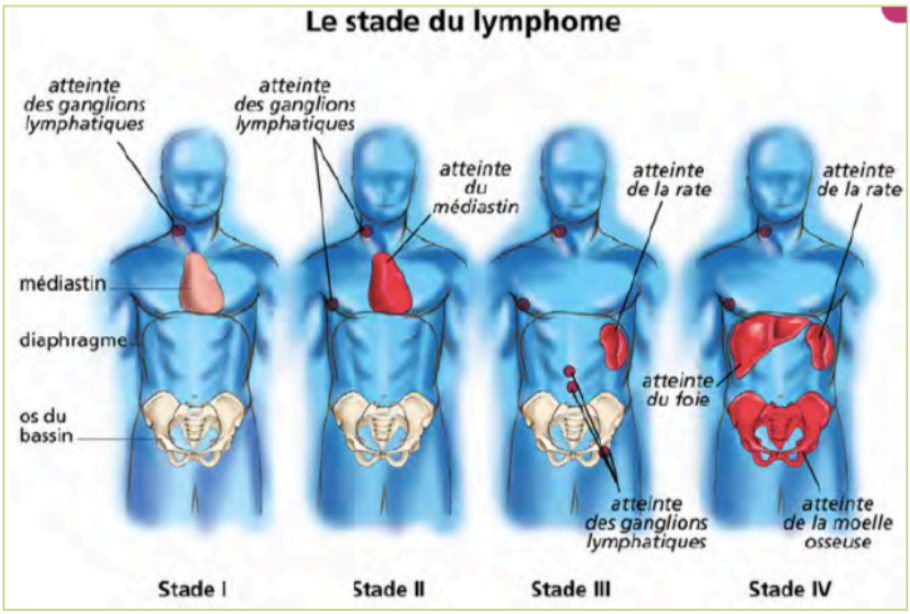
*(34) Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35(19):2125–2132*

# 7. ANNEXES

## Annexe 1 : Classification des tumeurs du tissu lymphoïde selon l'OMS (édition révisée 2016)

| Lymphomes de Hodgkin |
|---|
| Lymphome de Hodgkin nodulaire, à prédominance lymphocytaire |
| Lymphome de Hodgkin classique |
| scléro-nodulaire |
| riche en lymphocytes |
| à cellularité mixte |
| en déplétion lymphoïde |

## Annexe 2 : Classification d'Ann Arbor




**Stade I** : atteinte localisée ganglionnaire
**Stade II** : Plusieurs atteintes ganglionnaires du même côté du diaphragme
**Stade III** : atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme
**Stade IV** : atteinte extra-ganglionnaire

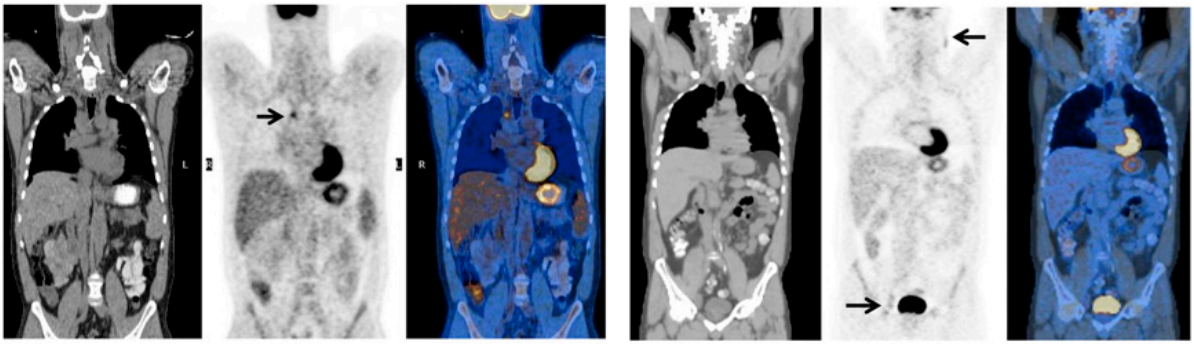
**Annexe 3 : Score de Deauville**

## Deauville Criteria

| Score | FDG Uptake |
|---|---|
| 1 | No uptake at disease sites |
| 2 | Uptake in disease site ≤ uptake in mediastinum |
| 3 | Uptake in disease site > uptake in mediastinum but ≤ uptake in liver |
| 4 | Uptake in disease site > uptake in liver |
| 5 | Uptake in disease site markedly increased at any site or new disease sites |

FDG = fluorodeoxyglucose

Meignan M, et al. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:1257-1260.[13]



Score 4
Uptake > Liver

Positive by Deauville 5PS

Score 3
Uptake ≤ Liver

Negative by Deauville 5PS

**Annexe 4 : Classification de Lugano (CR, complete response ; PR, partial response ; PD, progressive disease)**

| Criteria | CR | PR | PD |
|---|---|---|---|
| Lugano | PET-CT, score 1, 2, or 3* with or without a residual mass on 5PS† OR on CT, target nodes/nodal masses must regress to ≤1.5 cm in LDi | PET-CT score 4 or 5 with reduced uptake compared with baseline and residual mass(es) of any size. OR On CT ≥50% decrease in SPD of up to 6 target measurable nodes and extranodal sites | PET-CT score 4 or 5 with an increase in intensi of uptake from baseline and/or new FDG-avic foci consistent with lymphoma at interim or en of-treatment assessment. OR On CT, an individual node/lesion must be abnormal with: LDi >1.5 cm and increase by ≥50% from PP nadir and an increase in LDi or SDi from nad 0.5 cm for lesions ≤2 cm 1.0 cm for lesions >2 cm<br>In the setting of splenomegaly, the splenic lengt must increase by >50% of the extent of its pri increase beyond baseline (eg, a 15-cm splee must increase to >16 cm). If no prior splenomegaly, must increase by ≥2 cm from baseline. New or recurrent splenomegaly<br>New or clear progression of preexisiting nonmeasured lesions<br>Regrowth of previously resolved lesions<br>A new node >1.5 cm in any axis or a new extranodal site >1.0 cm in any axis; if <1.0 c in any axis, its presence must be unequivoca and must be attributable to lymphoma<br>Assessable disease of any size unequivocally attributable to lymphoma<br>AND/OR new or recurrent involvement of the bo marrow |

**Annexe 5 : Critères pronostiques de l'EORTC (stades localisés)**

| Facteurs de risque LYSA/EORTC |
|---|
| Âge ≥ 50 ans |
| VS ≥ 50mm (absence de symptômes B)<br>ou ≥ 30mm (présence de symptômes B) |
| Ratio médiastino-thoracique ≥ 0.35 |
| Nombre d'aires ganglionnaires ≥ 4 |

**Formes favorables : absence de facteur de risque**

**Formes défavorables : ≥1 facteur de risque**

**Annexe 6 : Critères pronostiques du GHSG (stades localisés)**

| Facteurs de risque GHSG |
| --- |
| Atteinte extra-nodale |
| VS ≥ 50mm (absence de symptômes B)<br>ou ≥ 30mm (présence de symptômes B) |
| Ratio médiastino-thoracique ≥ 0.33 |
| Nombre d'aires ganglionnaires ≥ 3 |

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

**Annexe 7 : score IPS (stades avancés)**

**Score pronostique international pour les lymphomes hodgkiniens de stades III-IV** [5]

Âge ≥ 45 ans
Sexe masculin
Stade IV
Albuminémie < 40 g/L
Hémoglobine < 10,5 g/L
Leucocytes > 15 x $10^9$/L
Lymphopénie < 0,6 x $10^9$/L ou < 8 %

**TRAITEMENT PAR BRENTUXIMAB-BENDAMUSTINE DANS LA MALADIE DE HODGKIN : UNE ETUDE RETROSPECTIVE EN VIE REELLE**

**INTRODUCTION** Le lymphome de Hodgkin (LH) est une maladie peu fréquente de pronostique variable en fonction de la réponse au traitement initial. Le brentuximab vedotin (Bv) et la bendamustine (b) sont 2 molécules efficaces et bien tolérées en monothérapie, d'où leur évaluation en association. **MATERIELS ET METHODES** Il s'agissait d'une étude rétrospective bi-centrique française. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du traitement avec obtention du taux de réponse (TDR). Les objectifs secondaires étaient la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) ainsi que la tolérance du traitement. Le Bv et la b étaient donnés à la dose de 1.8mg/kg et 90mg/m² respectivement, tous les 21 jours. **RESULTATS** Quatorze patients ont été inclus. Deux patients ont reçu le traitement par Bv-b en 1ère ligne, un patient l'a reçu après 1 cure de BEACOPP en raison de toxicité importante (groupe « L1 »). Cinq patients étaient en rechute et six, réfractaires. Dans notre cohorte globale (N=14), 10 (71.4%) patients ont obtenu une rémission complète (RC), 4 (28.6%) ont présenté une progression (PG). Dans le sous-groupe "L1" (N=3), tous les patients ont été en RC. Dans le groupe des patients réfractaires (N=6), 5 (83.3%) sont parvenus à une RC et 1 (16.7%) patient a été progressif. Concernant les patients en rechute (N=5), 2 (40%) ont été en RC, et 3 (60%) en PG. Cinq patients ont pu bénéficier d'une procédure d'intensification thérapeutique soit par allogreffe (N=1), soit par autogreffe (N=4). Cette combinaison de traitement était très bien tolérée (aucun effet secondaire de grade 3-4). **CONCLUSION** Que ce soit en 1ère ligne, en rattrapage avant autogreffe ou chez des patients multi-traités, cette association par Bv-b montre son efficacité au profit d'une très bonne tolérance, chez des patients traités en vie réelle.

**Mots Clefs :** Lymphome de Hodgkin, brentuximab-vedotin, bendamustine

**BRENTUXIMAB-BENDAMUSTINE TREATMENT IN HODGKIN LYMPHOMA: A RETROSPECTIVE STUDY IN REAL LIFE**

**INTRODUCTION** Hodgkin lymphoma is rare. Its prognosis varies according to initial response treatment. Brentuximab vedotin (Bv) and bendamustine (b) are 2 effective molecules well tolerated in monotherapy, hence their evaluation in combination. **METHODS** We conducted a retrospective French bi-centric study. The main objective was the overall response rate (ORR). Secondary aims were progression free survival (PFS), overall survival (OS) and tolerance. Bv and b were given every 21 days at 1.8mg/kg and 90mg/m$^2$ respectively. **RESULTS** Fourteen patients were included. Two patients received Bv-b in first line and one patient after first BEACOPP cycle because of significant toxicities ("L1" group). Five patients were in relapse and six were refractory. In our overall cohort (N=14), ORR was 71,4% (all patients in complete response (CR)); 4 (28.6%) patients were in progression (PD). In "L1" group (N=3), all patients were in CR. In refractory patients (N=6), 5 (83.8%) were in CR and 1 (16.7%) in PD. In relapse patients (N=5), 2 (40%) patients were in CR and 3 (60%) in PD. Five patients could benefit of this intense therapeutic procedure either by allograft (N=1) or by autograft (N=4), thanks to this combination. Bv-b were well tolerated without grade 3-4 adverse events. **CONCLUSION** Whether it is in first line, in treatment before ASCT or in heavily pre-treated patients, this combination by Bv-b clearly shows its effectiveness for the benefit of a very good tolerance, in patients treated in real life.

**Keywords :** Hodgkin lymphoma, brentuximab-vedotin, bendamustine