



ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⴰⵎⵔⴰⵏ ⵏ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⵎⵓⵎⵉⵏ ⵏ ⵄⵎⵓⵎⵉⵏ ⵏ ⵄⵎⵔⴰⵏ  
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⵙⵉⵎⵓⵎⵉⵏ ⵏ ⵄⵎⵔⴰⵏ  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 130/20

**APPORT DE LA RADIOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT  
DU LYMPHOME DE HODGKIN CHEZ L'ADULTE  
(À propos de 64 cas)**

THESE

PRESENTÉ ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06/10/2020

PAR

**M. EL MAHJOUB BRAHIM**

Né le 27 Juillet 1991 à Tevragh-zeina - Mauritanie

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

MOTS-CLÉS :

lymphome de Hodgkin - Radiotherapie - Adulte

JURY

Mme. ISMAILI ALAOUI NADIA .....	PRESIDENT
Professeur de Médecine nucléaire	
Mme. BOUHAFI TOURIA .....	RAPPORTEUR
Professeur de Radiothérapie	
Mme. HAMMAS NAWAL.....	} JUGES
Professeur agrégée d'Anatomie pathologique	
Mme. KHAMMAR ZINEB.....	
Professeur agrégée de Médecine interne	
Mme. FARHANE FATIMA ZAHRA.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistante de Radiothérapie	

# PLAN

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>17</b>
<b>RAPPELS</b> .....	<b>20</b>
I. Système lymphatique chez l'être humain .....	21
II. Généralités sur la radiothérapie externe.....	24
<b>MATERIELS ET METHODE</b> .....	<b>29</b>
I. Matériels d'étude .....	30
1. Cadre de l'étude .....	30
2. Type de l'étude .....	30
II. Méthodologie de travail .....	30
1. Collecte des données .....	30
2. Critères d'inclusion .....	30
3. Critères d'exclusion .....	31
4. Méthodes de travail.....	31
III. Saisie et analyse des données .....	31
<b>RESULTATS</b> .....	<b>32</b>
I. Profil épidémiologique .....	33
1. Fréquence.....	33
2. Age .....	34
3. Sexe .....	35
4. Origine géographique .....	36
II. Antécédents	37
III. Histoire de la maladie .....	38
1. Délai de consultation .....	38
2. Circonstances de découverte .....	38
IV. Données de l'examen clinique .....	40
1. Performance status (PS) .....	40

2. Les signes généraux .....	40
3. Examen des aires ganglionnaires .....	41
4. Atteinte extra ganglionnaire .....	42
5. Autres .....	42
V. Diagnostic positif .....	43
1. Moyen diagnostique.....	43
2. Siege du prélèvement .....	44
3. Types Histologiques .....	45
4. Immunohistochimie .....	47
VI. Bilan d'extension .....	49
1. Radiographie du thorax .....	50
2. Echographie abdomino–pelvienne.....	50
3. Tomodensitométrie: (TDM) .....	51
3.1 TDM cervicale .....	51
3.2 TDM thoracique.....	51
3.3 TDM abdomino–pelvienne .....	52
4. Tomographie par émission de positons .....	54
5. Biopsie ostéo–médullaire (BOM) .....	54
6. Autres examens complémentaires .....	55
6.1 Echographie Trans–thoracique.....	55
6.2 Echographie mammographie .....	55
VII. Bilan biologique .....	56
VIII. Classification .....	57
1. Classification d'Ann Arbor avec modification de costwolds .....	57
2. Classification pronostiques .....	58
IX. TRAITEMENT .....	59

1. Stratégie thérapeutique .....	59
2. Chimiothérapie .....	59
2. a. Protocoles .....	60
2. b. Nombre de cures .....	60
2. c. Résultats .....	60
3. Radiothérapie .....	60
3. a. Délai de prise en charge entre CMH et RTH .....	61
3. b. Technique .....	62
3. c. Volume irradié .....	62
3. d. Dose étalement fractionnement .....	62
X. Résultats thérapeutique : .....	63
1. Evolution .....	63
1. a. Rémission complète .....	63
1. b. Rémission partielle .....	63
1. c. Reprise évolutive et rechute .....	63
1. d. Perte de vue et décès .....	63
2. Complications .....	64
2.1. Complications liée à la Radiothérapie .....	64
a. Toxicité aigüe .....	64
b. Toxicité Tardive : .....	64
2.2. Complications liée à la Chimiothérapie .....	64
XI. Survie .....	65
1. Survie global à 5 ans .....	65
2. Survie sans rechute (SSR) .....	66
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>67</b>

I. Epidémiologie.....	68
A. Epidémiologie descriptive .....	68
1) Fréquence .....	68
2) Sexe .....	69
3) Age .....	71
B. Epidémiologie analytique .....	72
1. Facteurs de risque .....	72
2. Autres facteurs de risque .....	73
II. Diagnostique du Lymphome de Hodgkin .....	75
1. Clinique .....	75
2. Histologie du lymphome hodgkinien .....	76
III. Bilan d'extension.....	79
1) Evaluation clinique .....	79
2) Evaluation biologique .....	80
3) Evaluation Radiologique .....	81
3.1 Radiographie thoracique.....	81
3.2 Échographie abdominale .....	83
3.3 Tomodensitométrie .....	83
3.4 Rôle de la TEP-FDG couplée au scanner dans le bilan d'évaluation du LH .....	85
3.4.1 Définition : .....	85
3.4.2. Principes : .....	86
3.4.3. Rôle du TEP-TDM dans le bilan d'extension et l'évaluation de la MH : .....	86
3.5 Autres investigations .....	88

4) Biopsie osteo-médullaire .....	88
IV. Stadification .....	89
V. Facteurs pronostiques et groupes pronostiques .....	92
VI. Prise en charge thérapeutique du lymphome hodgkinien .....	95
A. Radiothérapie .....	95
1. Place de la radiothérapie dans la Prise en charge du Lymphome de Hodgkin .....	95
2. Modalités de radiothérapie : .....	95
a. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie .....	95
b. Description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des images scanographiques : .....	97
c. Délinéation des volumes cibles : .....	98
c.1 Définition du volume tumoral macroscopique .....	99
c.2 Définition des volumes cibles anatomocliniques .....	100
c.2.1 Technique involved field .....	101
c.2.2 Technique involved node : .....	107
c.2.3 Technique « involved site » .....	108
c.3. Définition du volume cible prévisionnel. ....	108
c.4. Définition des organes à risque .....	109
d. Dosimétrie: .....	109
d.1 Dose totale et fractionnement .....	109
d.2 Techniques d'irradiation et Balistique .....	110
e. Validation du plan du traitement.....	111
f. Contrôle du positionnement sous l'appareil de traitement .....	113
g. Nouvelles techniques de radiothérapie .....	113
g.1 .IMRT .....	114

g.2.La radiothérapie asservie à la respiration : .....	116
h. Pronotherapie .....	117
B. Chimiothérapie .....	118
C. Autres traitements .....	123
VII. Complications thérapeutiques .....	130
1- Radiothérapie .....	130
1. a .Toxicité aigüe en cours de traitement .....	130
1. b .Toxicité semi-retardée .....	131
1. c .Toxicité tardive .....	132
2- Chimiothérapie .....	134
2.a .Complications non malignes .....	134
2.b .Complications malignes .....	135
VIII. Surveillance.....	137
IX. Résultats et pronostic .....	139
1. Rémission complète .....	140
2. Rémission partielle .....	140
3. Progression .....	141
4. Rechute .....	142
5. Mortalité .....	143
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>144</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>146</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>152</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>157</b>



## LISTE DES ABREVIATIONS :

<b>ABVD</b>	: Adriamycine–Bléomycine–vinblastine–dacarbazine
<b>ADP</b>	: Adénopathie.
<b>AEG</b>	: Altération de l'état général
<b>AVC</b>	: accident vasculaire cérébral
	: Bléomycine, Etoposide, Adriamycine, Cyclophosphamide,
<b>BECAOPP</b>	Oncovin, Procarbazine, Prednisone
<b>BOM</b>	: Biopsie ostéo–médullaire.
<b>CM</b>	: Cellularité mixte.
<b>CRP</b>	: protéine c réactif
<b>CTAP</b>	Cervico–thoraco–abdomino–pelvienne
<b>CTH</b>	: Chimiothérapie.
<b>DL</b>	: Déplétion lymphocytaire.
<b>EBV</b>	: Epstein bar virus
<b>EORTC</b>	: Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer.
<b>FR</b>	: Facteurs
<b>GB</b>	: Globules blanc
<b>GHSG</b>	: Groupe allemand d'étude sur Hodgkin.
<b>Gy</b>	: Gray.
<b>HG</b>	: Hémoglobine
<b>HLA</b>	: human leukocyte antigen
<b>HPM</b>	: Hépatomégalie.

<b>IL</b>	: interleukine
<b>IFRT</b>	: involed field raditerpy
<b>IMRT</b>	: Radiothérapie avec modulation d'intensité.
<b>IPS</b>	: International pronostique score
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>LDH</b>	: Lactate déshydrogénase.
<b>LH</b>	: Lymphome de Hodgkin.
<b>MH</b>	: Maladie de Hodgkin
<b>MV</b>	: Méga volt.
<b>Nb</b>	: Nombre.
<b>NFS</b>	: Numération formule sanguine.
<b>PAL</b>	: Phosphatases alcalines.
<b>PDV</b>	: Perdue de vue.
<b>PL</b>	: Prédominance lymphocytaire.
<b>Pq</b>	: Plaquette.
<b>PS</b>	: Performance status
<b>RC</b>	: Rémission complète.
<b>RCM</b>	: Rémission complète maintenue.
<b>ROS</b>	: Espèces réactives de l'oxygène
<b>RP</b>	: Rémission partielle.
<b>RS</b>	: Reed Sternberg
<b>RTC</b>	: Radiothérapie conformationnelle.
<b>RTH</b>	: Radiothérapie.
<b>SG</b>	: Survie globale.
<b>SN</b>	: Scléro-nodulaire.
<b>SPM</b>	: Splénomégalie.

- SSR** : Survie sans rechute.
- TACS** : Transplantation autologue des cellules souches
- TARC** : Thymus and activation-regulated chemokin
- TDM** : Tomodensitométrie.
- TEP-FDG** : Tomographie par émission de positons au Fluorodésoxyglucose.
- TNF** : Tumeur nécrosis facteur
- VIH** : virus de l'immunodéficience humaine.
- VS** : Vitesse de sédimentation.

## LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1. Répartition des cas selon l'origine géographique

Tableau 2. Répartition selon les antécédents

Tableau 3. Répartition selon les circonstances de découverte

Tableau 4. Répartition des signes généraux

Tableau 5. Atteintes ganglionnaires

Tableau 6. Formes histologiques

Tableau 7. Données de la TDM cervicale

Tableau 8. Données de la TDM abdominales

Tableau 9. Données de la TDM abdominale

Tableau 10. Données de la BOM

Tableau 11. Données des bilans biologiques

Tableau 12. Modalités d'irradiation

Tableau 13. Nombre de cas de lymphome de hodgkin et Durée d'étude selon les auteurs

Tableau 14. Répartition de lymphome de hodgkin selon le sexe

Tableau 15. L'âge moyen et les extrêmes d'Age des patients en fonction des auteurs

Tableau 16. Répartition des cas de lymphome hodgkinien selon le type histologique

Tableau 17. Le type histologique le plus fréquent des patients en fonction des auteurs

Tableau 18. Classification d'Ann-Arbor

Tableau 19. Classification d'Ann-Arbor avec modification de Cotswolds

Tableau 20. Classement en stades et facteurs de risque du lymphome de Hodgkin.

D'après Eichenauer et al. (2014)

Tableau 21. Critères internationaux d'évaluation établis par Juweid

et Cheson en 2005 puis 2007 (international workshop Criteria)

Tableau 22. La rémission complète après chimiothérapie et radiothérapie selon les auteurs

Tableau 23. La rémission partielle après chimiothérapie et radiothérapie selon les auteurs

Tableau 24. Progression au cours du traitement selon les auteurs

Tableau 25. Fréquence et siège des rechutes selon les auteurs

## LISTES DE FIGURES :

- Figure 1. Représentation schématique des ganglions lymphatiques
- Figure 2. Répartition des cas selon les années
- Figure 3. Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge
- Figure 4. Répartition des patients selon le sexe
- Figure 5. Répartition selon les antécédents
- Figure 6. Répartition selon le délai de consultation
- Figure 7. Performance status
- Figure 8. Pourcentage des SG
- Figure 9. Répartition des patients en fonction des principales aires ganglionnaires atteintes.
- Figure 10. Types de prélèvements
- Figure 11. LH classique scléronodulaire (HES  $\times 100$ )
- Figure 12. LH scléronodulaire (HES  $\times 400$ )
- Figure 13. LH classique à cellularité mixte (HES  $\times 400$ )
- Figure 14. Répartition des F.histologiques
- Figure 15. Étude immunohistochimique : Marquage positif des cellules tumorales de par l'anticorps anti-CD15 (flèches)
- Figure 16. Étude immunohistochimique : Marquage positif des cellules tumorales de par l'anticorps anti-CD30 (flèche)
- Figure 17. Données de la radiographie thoracique
- Figure 18. Adénopathie Jugulo-carotidienne gauche
- Figure 19. Adénopathies médiastinales antéro supérieures
- Figure 20. Adénopathie lombo-aortique gauche
- Figure 21. Splénomégalie homogène rentrant dans sa pathologie lymphomateuse

Figure 22. Données de la TEP–TDM

Figure 23. Répartition selon le stade classification Ann–Arbor

Figure 24. Répartition selon la classification pronostique

Figure 25. Protocoles de la chimiothérapie

Figure 26. Répartition selon la dose d'irradiation reçue

Figure 27. Survie global à 5 ans

Figure 28. Survie sans rechute à 5 ans

Figure 29. RÉPARTITION DES LYMPHOMES DE HODGKIN SELON LE SEXE, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012.

Figure 30. RÉPARTITION DU NOMBRE DE CAS DE LYMPHOMES HODGKINIEN PAR CLASSES D'ÂGE ET PAR SEXE, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012.

Figure 31. Cellules de Reed–Sternberg : Volumineuses à géantes, avec un cytoplasme abondant et clair et un noyau multilobé, au sein d'un infiltrat polymorphe réactionnel

Figure 32. Atteinte médiastinale volumineuse. Définition du rapport M/T : Mesure maximale de la masse tumorale rapportée au diamètre thoracique entre T5/T6. Un rapport M/T 0.33 est un facteur de risque décisionnel pour le traitement. NB = ce rapport M/T doit être mesuré sur un cliché de radiographie de face en position debout, car la taille du médiastin peut en effet être artificiellement majorée par la position couchée, si elle est mesurée sur le scout du scanner

Figure 33. Masse médiastinale bulky avec un rapport médiastino–thoracique de  $(13.0 \div 28.0) = 0.46$

Figure 34. : Examen tomодensitométrique médiastin révélant une masse ganglionnaire médiastinale et culminal avec obstruction de la bronche culminale

- Figure 35. Examen tomodensitométrique abdominal révélant des adénopathies gastrohépatiques, hilaires spléniques et cœliaques
- Figure 36. Tomographie par émission de positons au 18-FDG dans une maladie de Hodgkin avant (PET0) et après traitement (PET2)
- Figure 37. Positionnement et moyens de contention (masque thermoformé personnalisé) pour une irradiation cervico sus claviculaire d'un LH
- Figure 38. Les limites d'un hémi-cou
- Figure 39. Les limites de l'aire axillo-sus claviculaire
- Figure 40. Les limites de l'aire médiastino-sus-claviculaire
- Figure 41. Les limites d'une barre lombo-aortique
- Figure 42. Les limites du Y inversé
- Figure 43. Radiothérapie des lymphomes A. technique involved field (involved sites). B. technique involved node
- Figure 44. Dosimétrie d'une irradiation cervicale par 2 faisceaux antéro-postérieur selon la technique involved field radiotherapy (IFRT)
- Figure 45. Histogramme dose-volume
- Figure 46. Accélérateur linéaire, service de radiothérapie de l'hôpital d'oncologie, CHU HASSAN II, Fès
- Figure 47. Comparaison de la distribution de dose entre RT - 3D (A, B) et IMRT (C,D).
- Figure 48. Histogramme dose volume (DVHs) de la radiothérapie conventionnelle et de RCMI, d'un patient avec une masse bulky (a) et ADPs abdominales (b), qui démontre une réduction de la dose délivrée aux tissus sains en utilisant la RCMI par rapport à la radiothérapie conventionnelle.
- Figure 49. Reconstruction 3D du volume tumoral 1, cœur 2, et de l'origine des artères coronaires, en inspiration libre A, en inspiration profonde B. En inspiration profonde la tumeur s'éloigne du cœur et des artères coronaires



Figure 50. –a Plan de traitement avec respiration libre–b : plan de traitement avec inspiration profonde bloquée

Figure 51. Courbe selon Kaplan–Meier montrant la survie sans événements

Figure 52. Courbe selon Kaplan–Meier montrant la survie globale

Figure 53. Courbe montrant l'absence d'échec du traitement

Figure 54. Courbe montrant la survie globale

# INTRODUCTION

Le lymphome de hodgkin est un cancer qui résulte de la prolifération d'un lymphocyte B anormal. Il se différencie des lymphomes non hodgkiniens par la présence de cellules caractéristiques, appelées cellules de Reed–Sternberg, et par le fait que la maladie est plus souvent localisée et de meilleur pronostic. Cependant, la seule présence de cellules de Reed–Sternberg ne signifie pas qu'un individu est obligatoirement atteint d'un lymphome hodgkinien. Le diagnostic de lymphome hodgkinien ne peut être confirmé qu'à partir de l'examen anatomopathologique des cellules d'un échantillon de tissu lymphatique.

La maladie tire son nom de Thomas Hodgkin, le médecin britannique qui l'a identifiée pour la première fois en 1832, bien avant que l'existence et la fonction des lymphocytes ne soient connues. Faute d'en connaître l'origine, les médecins l'ont donc appelée la maladie de Hodgkin, puis lymphome de Hodgkin. En effet, depuis qu'il est établi que la cellule d'origine est un lymphocyte anormal, la maladie est considérée comme étant un type de lymphome. Toutes les autres formes de lymphomes sont appelées lymphomes non hodgkiniens (LNH).

Les stratégies thérapeutiques actuelles, reposant sur la chimiothérapie et la radiothérapie, ont permis d'obtenir des taux de guérison de plus de 80 %, tous stades confondus. Les survivants sont exposés aux complications à long terme des traitements, notamment cancers secondaires et maladies cardiovasculaires, dont la mortalité finit par dépasser celle liée à la maladie elle-même.

Notre travail est d'évaluer l'apport de la radiothérapie dans le traitement du lymphome hodgkinien chez l'adulte au sein du service de Radiothérapie du CHU Hassan II de Fès.

L'objectif de notre travail est de :

- Décrire le profil épidémiologique, clinique radiologiques et anatomopathologiques de 64 cas de maladie de hodgkin colligés au sein du service de

Radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès à partir de Janvier 2011 au décembre 2016.

- Evaluer les moyens thérapeutiques administrés dans notre contexte.
- Evaluer la réponse au traitement et l'évolution des patients.
- Identifier des facteurs pronostiques
- Comparer nos résultats à ceux de la littérature;
- Identifier les contraintes et les problématiques de prise en charge et de suivi au long cours de ces patients
- Apporter une revue générale des actualités diagnostiques, pronostiques, et thérapeutiques.

# RAPPELS

## I–Le système lymphatique chez l'être humain

Le système lymphatique est l'ensemble d'organes, de tissus et de cellules qui interviennent dans la défense spécifique et non spécifique de l'être humain. Il comprend : Le thymus qui est un organe situé dans le médiastin antéro-supérieur et antéro-moyen derrière le manubrium sternal. Il a comme rôle ; le développement, la différenciation et la sélection des lymphocytes T. [1]

La moelle osseuse est un tissu mou et spongieux situé au centre de certains os. Elle contient les cellules sanguines immatures appelées cellules souches, elle produit chaque jour 1000 milliards de cellules sanguines, qui viennent remplacer des cellules sanguines détruites dans le corps, c'est un élément très important dont l'étude fait partie du bilan d'extension du lymphome hodgkinien. Son atteinte dans le lymphome de Hodgkin est considérée comme une atteinte viscérale et classe la maladie en stade VI.

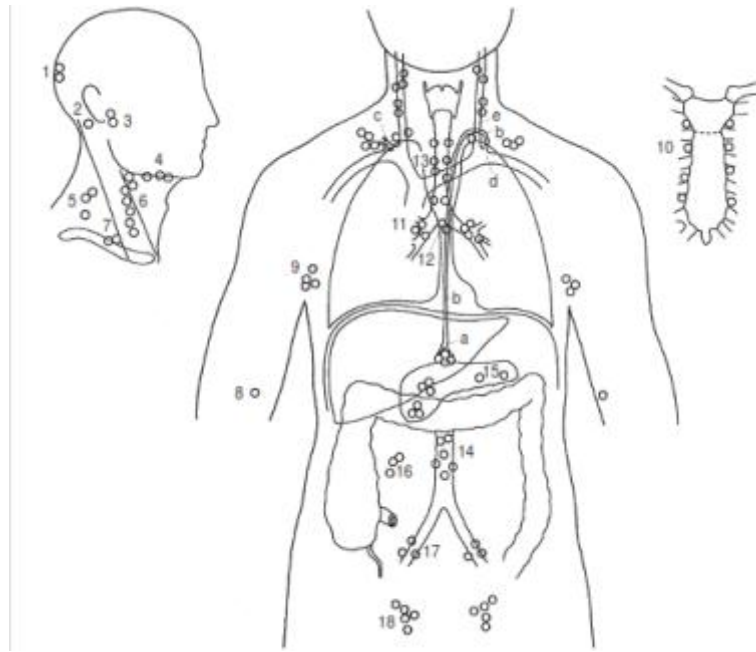
Les amygdales représentent des relais lymphoïdes importants dans le développement de l'immunité spécifique et non spécifique. Elles sont constituées des amygdales palatines ; situées dans la fosse tonsillaire entre le pilier antérieur et postérieur du palais, des amygdales linguales situées au niveau de la base de la langue, des amygdales pharyngées situées au niveau de l'épipharynx sous la base du crâne et en avant de l'espace pré vertébral supérieur et de l'appendice qui est un organe lymphoïde qui représente une évagination vermiforme du caecum, leurs atteinte en cas de lymphome hodgkinien est rare.

Le tissu lymphoïde associé au muqueuse (MALT : Mucosa associated lymphoïde tissue) qui est l'ensemble des follicules lymphatiques et cellules lymphoïdes isolées localisés dans les muqueuses. (Exemple : GALT situé dans le chorion de l'intestin grêle, composé entre autres par les plaques de Peyer, BALT est un ensemble des formations lymphoïdes respiratoires). [2]

La rate est un organe lymphatique qui joue un rôle dans l'immunité et dans le renouvellement des cellules sanguines. Son atteinte en cas du lymphome hodgkinien est considérée comme une atteinte ganglionnaire.

Les ganglions lymphatiques ou nœuds lymphatiques ont comme fonction la production des acteurs du système immunitaire ; les anticorps, les phagocytes et les cellules mémoires. Nous distinguons un réseau superficiel accessible à l'examen clinique et un réseau profond nécessitant le recours à une imagerie spécifique. Dans la pathologie lymphomateuse, les aires ganglionnaires sont groupées en fonction de leurs localisation par rapport au diaphragme ;

ainsi on distingue (figure: 1) [3]



**Figure 1 : représentation schématique des ganglions lymphatiques.**

- |   |   |
|---|---|
| 1 Ganglions lymphatiques occipitaux             | 11 Ganglions lymphatiques hilaires                    |
| 2 Ganglions lymphatiques retro-auriculaires     | 12 Ganglions lymphatiques de la bifurcation trachéale |
| 3 Ganglions lymphatiques pré-auriculaires       | 13 Ganglions lymphatiques paratrachéaux               |
| 4 Ganglions lymphatiques sous-mandibulaires     | 14 Ganglions lymphatiques para-aortiques              |
| 5 Ganglions lymphatiques cervicaux superficiels | 15 Ganglions lymphatiques para-viscéraux              |
| 6 Ganglions lymphatiques cervicaux profonds     | 16 Ganglions lymphatiques mésentériques               |
| 7 Ganglions lymphatiques supra-claviculaires    | 17 Ganglions lymphatiques iliaques                    |
| 8 Ganglions lymphatiques du coude               | 18 Ganglions lymphatiques inguinaux                   |
| 9 Ganglions lymphatiques axillaires             | 19 Ganglions lymphatiques poplités                    |
| 10 Ganglions lymphatiques parasternaux          |   |

La connaissance de l'anatomie du système lymphatique et des aires ganglionnaires est fondamentale pour pouvoir comprendre et apprécier l'extension loco régionale et à distance de la pathologie lymphomateuse. Le traitement radiothérapique du lymphome hodgkinien est basé sur le résultat du bilan d'extension initial des différents nœuds lymphatiques et des limites anatomiques de différentes aires ganglionnaires.



## **II. Généralités sur la radiothérapie externe**

### **Définition :**

La radiothérapie est le traitement locorégional des tumeurs, surtout malignes (95%), par des rayonnements ionisants. Son but est de délivrer à la tumeur et à ses extensions visibles ou présumées (volume cible) une dose précise et homogène de radiations ionisantes, suffisante et nécessaire pour obtenir le contrôle local, en tenant compte des contraintes fixées par les tissus sains (organes à risque, effets tardifs).

### **1. Mécanismes d'action des rayons :**

Les effets biologiques d'une irradiation sur les tissus cellulaires passent par une chaîne de phénomènes déclenchés par le passage du rayonnement. Les événements initiaux sont des ionisations ou des excitations qui sont les effets physiques qui vont entraîner des perturbations chimiques pour aboutir enfin à un effet biologique sur les cellules puis sur les tissus tumoraux (contrôle local) ou tissus sains (complications).

### **2. Moyens :**

**La radiothérapie externe transcutanée** : Elle utilise des rayons qui sont produits par un accélérateur linéaire de particules. Au départ de cet appareil placé à distance, les rayons sont dirigés avec grande précision jusqu'à la partie du corps à traiter. Ces rayons vont traverser la peau et les tissus sains pour atteindre la tumeur (du cobalt, RX ou électrons des accélérateurs).

**Curiethérapie** : Les éléments radioactifs artificiels scellés, sous forme de fils (Ir 192) ou de sources maintenues par une gaine (Cs 137, cobalt 60), sont placés dans les tissus (curiethérapie interstitielle) ou à leur contact (curiethérapie endocavitaire).

**RT métabolique** : Elle utilise des particules injectées dans la circulation ou avalées par le patient et qui se fixent dans des gîtes préférentiels, <sup>1131</sup>I dans le traitement des métastases osseuses et pulmonaires de certains cancers de la thyroïde (Samarium 153, Radium 223).

### **3. Les techniques utilisées dans le traitement de la maladie de hodgkin :**

Dans notre étude toutes nos patientes ont reçu une radiothérapie externe transcutanée selon une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle.

#### **3.1. La radiothérapie conformationnelle 3D :**

La technique de radiothérapie externe la plus utilisée aujourd'hui est la radiothérapie conformationnelle 3D (trois dimensions). Cette technique permet de faire correspondre, le mieux possible, le volume irradié au volume de la tumeur. On travaille à partir d'images 3D de la tumeur et des organes avoisinants. Ces images sont, la plupart du temps, obtenues par scanner puis des logiciels permettent ensuite de les simuler en 3D.

Une fois le patient est simulé , l'énergie optimale du faisceau, la géométrie, la pondération et les modificateurs de faisceau sont sélectionnés pour optimiser la distribution de la dose, de sorte que la dose entoure le volume cible tout en évitant les structures critiques. Les plans conformes tridimensionnels ont généralement trois à sept angles de faisceau qui convergent pour couvrir le volume cible. Chaque angle de faisceau peut être segmenté ou avoir plusieurs champs plus petits (champ à l'intérieur du champ) dans cet angle de faisceau pour améliorer l'homogénéité de la dose.

#### **3.2. La radiothérapie avec modulation d'intensité IMRT :**

Cette technique permet de délivrer des doses variables d'irradiation dans différentes zones de la tumeur, tout en préservant au mieux les tissus sains

avoisnants, puisqu'elle consiste à faire varier la forme du faisceau au cours d'une même séance pour s'adapter précisément au volume à traiter, et ce même s'il comporte des « creux » ou des concavités (une tumeur en forme de fer à cheval située autour de la moelle épinière par exemple). C'est une technique de planification avancées qui utilise des centaines, voire des milliers, de faisceaux pour émettre un rayonnement hautement conforme. Elle est particulièrement utile lorsque le volume cible de la tumeur se trouve à proximité de structure critique telle que le tronc cérébral, le chiasma optique ou les nerfs optiques. L'IMRT utilise des collimateurs multilames ou des compensateurs de faisceau personnalisés pour moduler l'intensité des faisceaux dans chaque angle afin d'obtenir un plan de rayonnement très conforme avec une réduction de dose nette au-delà du volume cible.

### **3.3. La comparaison entre les deux techniques :**

Premièrement, l'appareil utilisé en IMRT administre plus de rayonnement, ce qui augmente le rayonnement diffusé. Deuxièmement, le volume de rayonnement à faible dose est plus important avec l'IMRT par rapport au rayonnement conforme 3D. Ensemble, cela peut contribuer à diminuer le risque de complications secondaires induites par les radiations. Troisièmement, l'utilisation de plusieurs segments augmente la durée totale du traitement qui est environ de 10 minutes pour un plan conforme 3D à environ 25 à 30 minutes pour un plan IMRT. Cette prolongation du traitement réduit le débit de dose efficace, mais ce débit de dose réduit ne semble pas avoir un impact significatif sur le contrôle de la tumeur.

### **3.4 Caractéristiques de la radiothérapie externe**

La source de rayonnement est située à distance du malade : 80cm pour les rayons du cobalt 60 et à 100 cm pour les rayons X et les électrons des accélérateurs linéaires. La dose totale nécessaire est divisée en plusieurs séances, le nombre de séances constitue le fractionnement et la durée totale du traitement constitue

l'étalement. Le fractionnement et l'étalement permettent de diminuer le risque des complications tardives en permettant une réparation des rayons au niveau des cellules des tissus sains plus rapide et plus efficace qu'au niveau des cancers. La dose n'a aucune signification si on ne précise pas le fractionnement et l'étalement.

#### **4 Les volumes cibles:**

La radiothérapie définit ainsi clairement plusieurs "volumes d'intérêt" dont nous rappelons ici les définitions :

Le volume tumoral macroscopique (Gross Tumor Volume : GTV) : C'est celui qui est palpable ou visible sur l'imagerie (scanner, IRM). Il recevra logiquement la dose la plus forte.

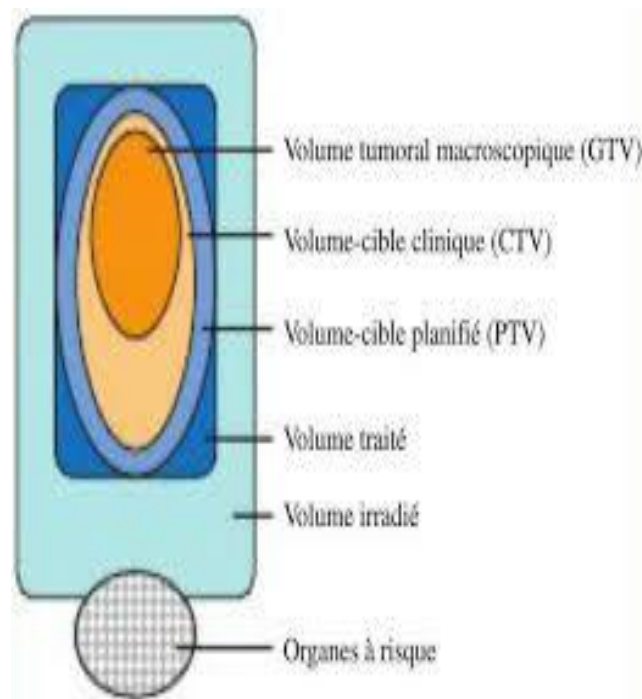
##### **Le volume-cible clinique (Clinical Target Volume : CTV) :**

Il comprend le GTV, ainsi que les extensions infracliniques, non visibles sur l'imagerie, mais connues à partir de l'histoire naturelle de la maladie (atteintes ganglionnaires occultes, par exemple). La définition du CTV reste encore du domaine du "subjectif" pour beaucoup de localisations.

**Le volume-cible planifié (Planning Target Volume : PTV) :** Il comprend le CTV et une marge de sécurité qui permet de prendre en compte les incertitudes de positionnement, les mouvements éventuels des organes et du patient, ainsi que les problèmes d'homogénéité de dose à l'intérieur du volume-cible.

**Le volume traité :** Il s'agit du volume contenu dans une surface isodose sélectionnée et spécifiée par le radiothérapeute comme appropriée pour traiter la maladie en cause. C'est celui effectivement traité qui doit correspondre au mieux au PTV. On utilisera pour ce faire toutes les ressources de la balistique, en particulier les multifaisceaux, les caches personnalisés, le collimateur multilames..

**Le volume irradié :** C'est celui qui reçoit tout ou partie de la dose. En effet, les irradiations par photons vont délivrer, autour du volume que l'on veut traiter, une certaine dose aux tissus avoisinants. On pourra ainsi évaluer, en fonction de la dose maximale tolérée des organes à risque avoisinants, par exemple le volume de l'isodose correspondant à 80 %, 50 % ou 25 % de la dose prescrite



# MATERIELS ET METHODES

## **I Matériels d'étude :**

### **1-cadre de l'étude :**

Notre étude s'est déroulée au service de radiothérapie du CHU HASSAN II de Fès.

### **2-Type de l'étude :**

C'est une étude rétrospective et descriptive et analytique des cas de LH traités au sein du service de Radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès à partir de Janvier 2011 au décembre 2016.

## **II METHODOLOGIE DE TRAVAIL :**

### **1. Collecte des données**

Pour la réalisation de ce travail nous avons consulté :

- Le registre hospitalier du service de radiothérapie du CHU HASSAN II de Fès
- Le système d'information «Hosix» pour retracer l'historique des consultations, hospitalisations et les différentes explorations biologiques, radiologiques fonctionnelles et anatomo-pathologiques réalisées
- Les appels téléphoniques des patientes ou de leurs proches.

### **2. Critères d'inclusion :**

Ont été inclus dans cette étude, tous patients ayant une confirmation histologique d'un lymphome hodgkinien chez des sujets âgés de plus de 16 ans et ayant bénéficié d'une radiothérapie dans le cadre la prise en charge thérapeutique de leur pathologie.

### **3. Critères d'exclusion :**

Ont été exclus de l'étude tous les patients dont l'âge est inférieur à 16 ans ou dont le dossier était incomplet et inexploitable.

### **4. Méthodes de travail :**

Les dossiers ont été analysés selon une fiche d'exploitation remplie de façon rétrospective.

Des fiches ont été établies contenant toutes les caractéristiques :

- épidémiologiques,
- cliniques,
- paracliniques,
- anatomo-pathologique,
- thérapeutiques et évolutives.

## **III . Saisie et analyse des données**

Les données ont ensuite été saisies et analysées par le logiciel Excel en se basant sur les différents paramètres de la fiche d'exploitation. (annexe1)

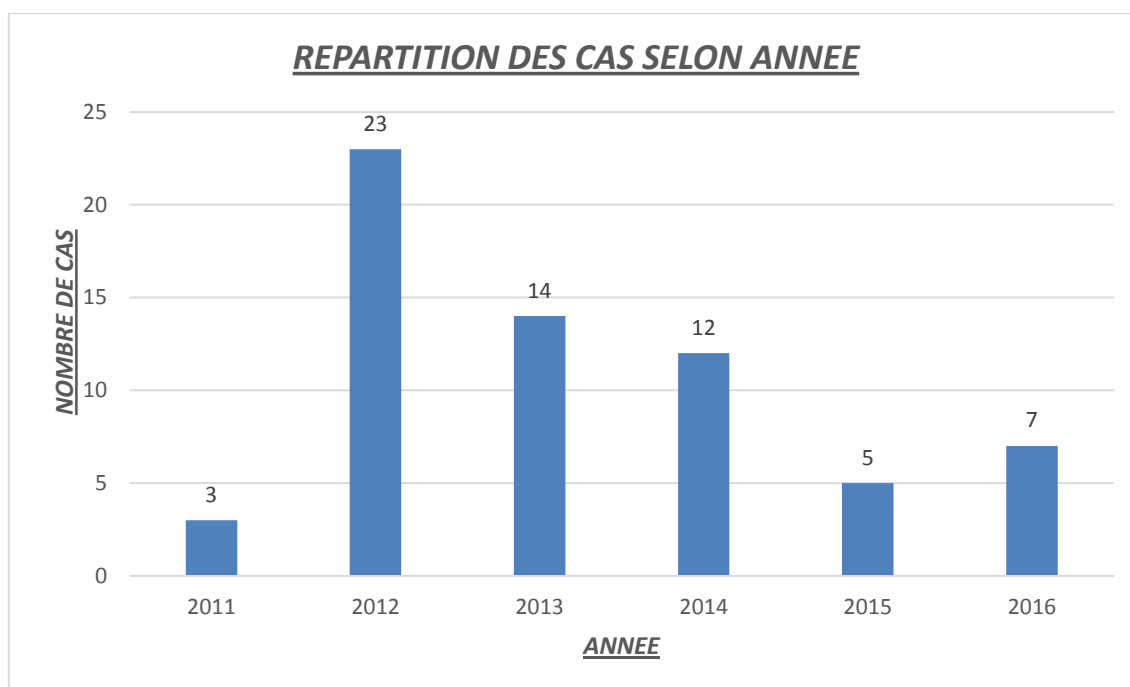


# **RESULTATS**

## I-Profil épidémiologique

### 1) Fréquence

Durant la période de notre étude étalée sur 6 ans nous avons pu recenser 64 cas de LH, soit une fréquence moyenne annuelle de 10,6 cas par an.

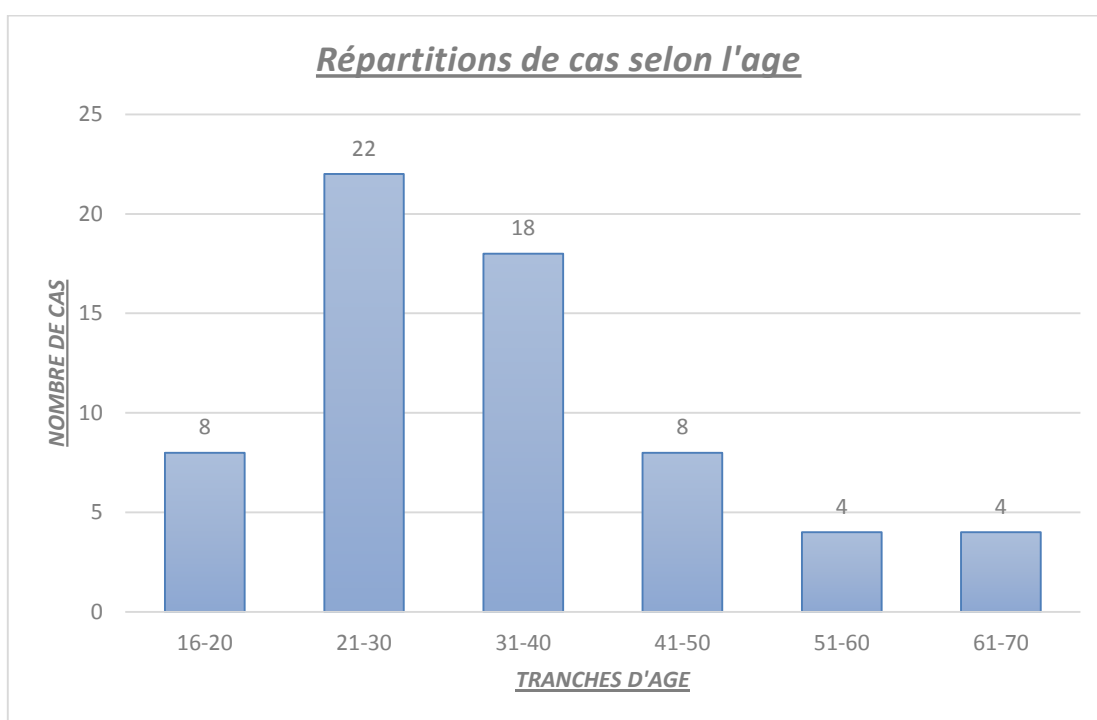


**Figure 2 : répartition des cas selon les années**

## 2)Age

L'âge moyen de nos patients est de 32,3 ans avec des extrêmes allant de 16 à 69 ans, l'âge moyen des hommes est de 33,4 ans et celui des femmes est de 31 ans.

On note 2 pics d'incidence : entre 21 et 30 ans et 41 et 50 ans.



**Figure 3 : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge**

### **3) sexe**

Notre étude comporte 33 femmes contre 31 hommes soit un sex-ratio F/H de 1,06.



**Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe**

#### 4) origine géographique

L'origine géographique des patients a été précisée chez 54 patients dont 52 résidant en milieu urbain (soit 81,5%) contre 2 en milieu rural (soit 3,5%). La majorité des patients était de la région de Fes-Meknes.

**Tableau 1 : Répartition des cas selon l'origine géographique**

<u>ORIGINE GEOGRAPHIQUE</u>	<u>NOMBRE DE CAS</u>	<u>PORCENTAGE</u>
FES	21	32,8%
MEKNES	16	25%
TAZA	5	7,8%
MIDELT	3	4,68%
KHNIFRA	3	4,68%
TAOUNANT	2	3,12%
NADOR	1	1,56%
BERKANE	1	1,56%
EL HOCEIMA	1	1,56%
AZROU	1	1,56%
ORIGINE NON PRECISE	10	15,68%

## II-Antecedants

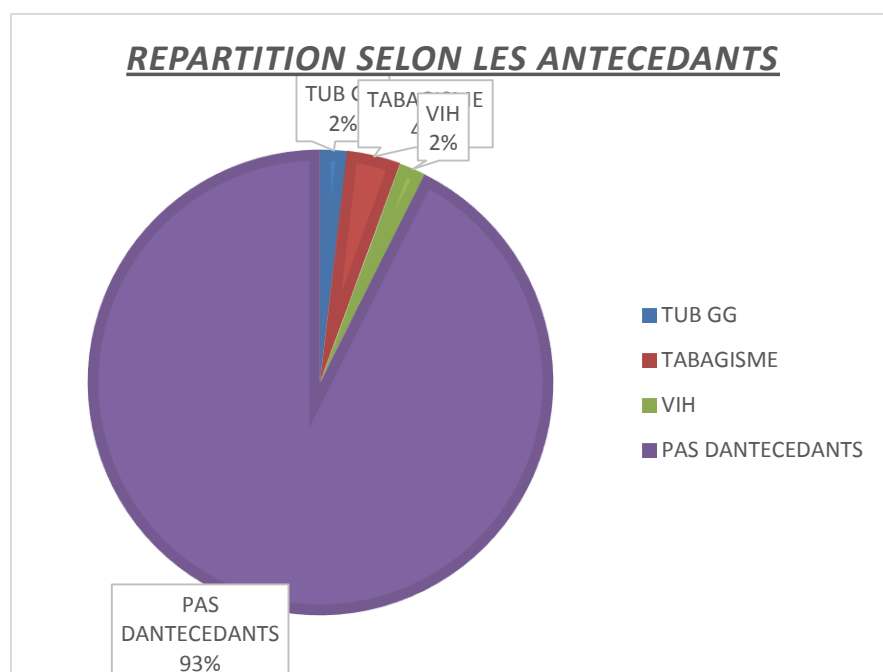
Les antécédents recherchés étaient essentiellement les habitudes toxiques à savoir le tabagisme et l'alcoolisme, ainsi que la tuberculose et le contagio tuberculeux, les antécédents de déficit immunitaire constitutionnels ou acquis et l'existence d'un cancer familial.

Nous avons noté des antécédents de :

- Tuberculose ganglionnaire chez 1 patiente traitée et déclarée guérie.
- Tabagisme chronique chez 2 patients.
- on note 1 cas de VIH sans traitement .
- Absence de cas de cancer dans la famille dans notre étude.

**Tableau 2 : Répartition selon les antécédents**

<b><u>ANTECEDANTS</u></b>	<b><u>NOMBRE DE CAS</u></b>	<b><u>POURCENTAGE</u></b>
<b>TUBERCULOSE GG</b>	1	1,56%
<b>TABAGISME</b>	2	3,12%
<b>VIH</b>	1	1,56%
<b>FAMILIALE</b>	0	0%
<b>ABSENCE D'ANTECEDANTS</b>	60	93,75%



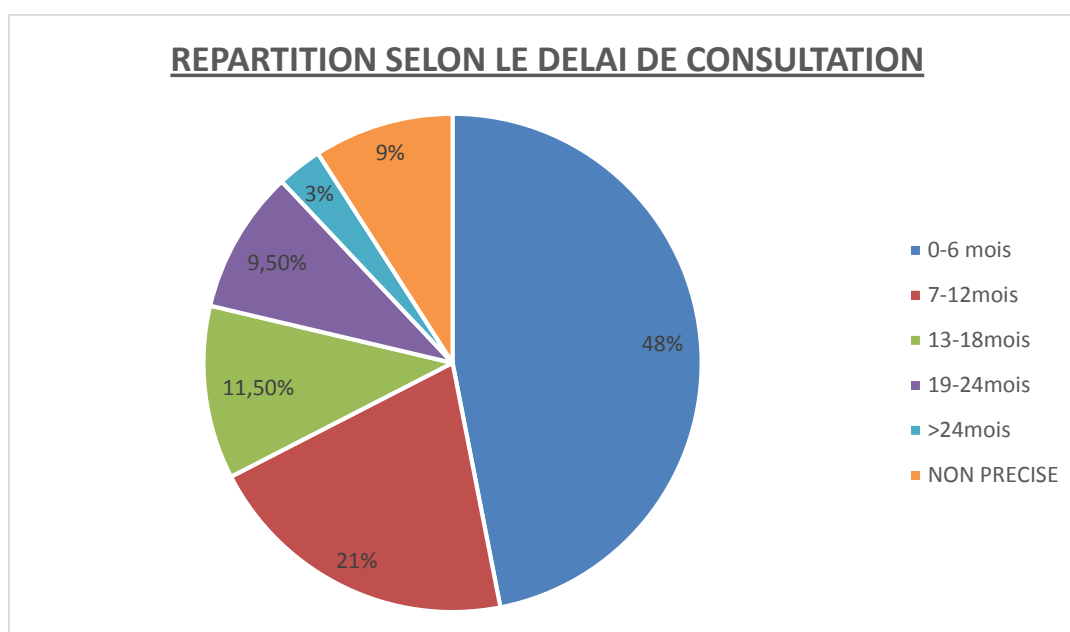
**Figure 5 : Répartition selon les antécédents**

### III–Histoire de la Maladie

#### 1) Délai de consultation

Le délai de consultation (durée entre l'apparition du premier symptôme et la 1ère consultation) a été précisé chez 58 patients.

Le délai moyen a été de 8 mois avec des extrêmes de 1 et 60 mois.



**Figure 6 : Répartition selon le délai de consultation**

#### 2) Circonstances de découverte :

Dans 90,6 % des cas, le motif de consultation est l'apparition d'une adénopathie (ADP) périphérique uniques ou multiples. Elle est isolée dans 30 cas soit 46,9 % des cas et est associée à d'autres symptômes pour les autres patients.

En plus des adénopathies périphériques qui ont été présentes chez la majorité des patients, des signes respiratoires (toux, dyspnée, douleurs thoraciques) ont été rapportés par 8 patients.

Les signes généraux (fièvre, prurit, sueurs nocturne et/ou amaigrissement) sont également notés dans 23 cas.

Les signes digestifs sont le principal motif de consultation dans 1 cas : il s'agit d'une douleur abdominale.

D'autres signes révélateurs ont été le motif de consultations chez 2 de nos patients il s'agit de :

- tuméfaction scrotale gauche + Adp inguinal.
- obstruction nasale.

**Tableau 3 : Répartition selon les circonstances de découverte**

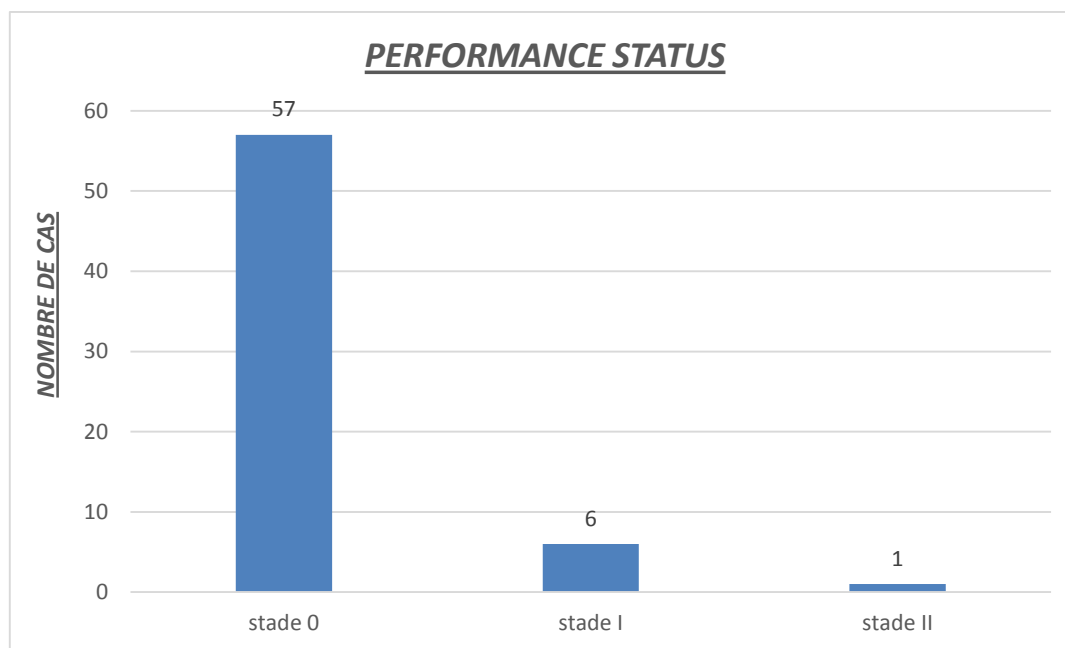
<b><u>SIGNES FONCTIONNELS</u></b>	<b><u>NOMBRE DE CAS</u></b>	<b><u>POURCENTAGE</u></b>
<b>Adp isolées</b>	30	47%
<b>Adp + SG</b>	22	34,5%
<b>Adp + S.resp</b>	4	6,25%
<b>SG isolés</b>	1	1,5%
<b>S.resp isolés</b>	4	6,25%
<b>S.abdominaux</b>	1	1,5%
<b>Autres</b>	2	3%



## IV- l'examen clinique

### 1. Performance status (PS) :

57 de nos patients étaient en très bon état général avec un PS à 0. 6 patients avaient un PS à 1 et 1 patients avaient un PS à 2.



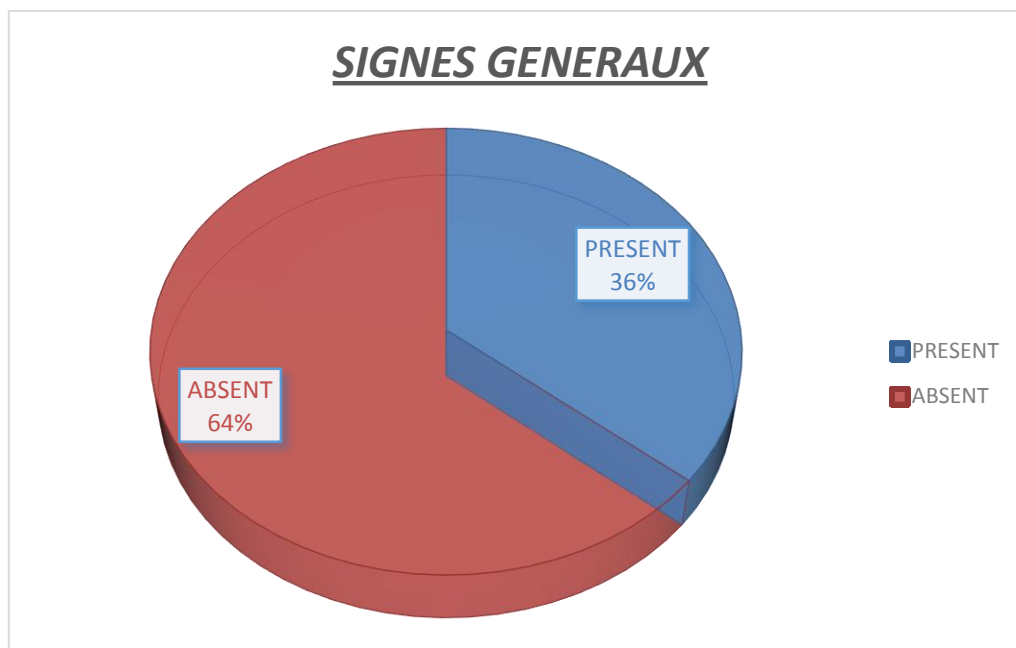
**Figure 7 : Performance status**

### 2. Les signes généraux

Les signes généraux (amaigrissement, fièvre, sueurs et /ou prurit) sont présents chez 23 patients. L'amaigrissement a été noté chez 18 cas soit 27,5 %.

**Tableau 4 : Répartition des signes généraux**

<u>SIGNES</u>	<u>NOMBRE DE CAS</u>	<u>POURCENTAGE</u>
SG PRESENT	23	36%
FIEVRE	13	21%
SUEUR	10	15,5%
PRURIT	8	12,5%
AMAIGRISSEMENT	18	28%
SG ABSENT	41	64%



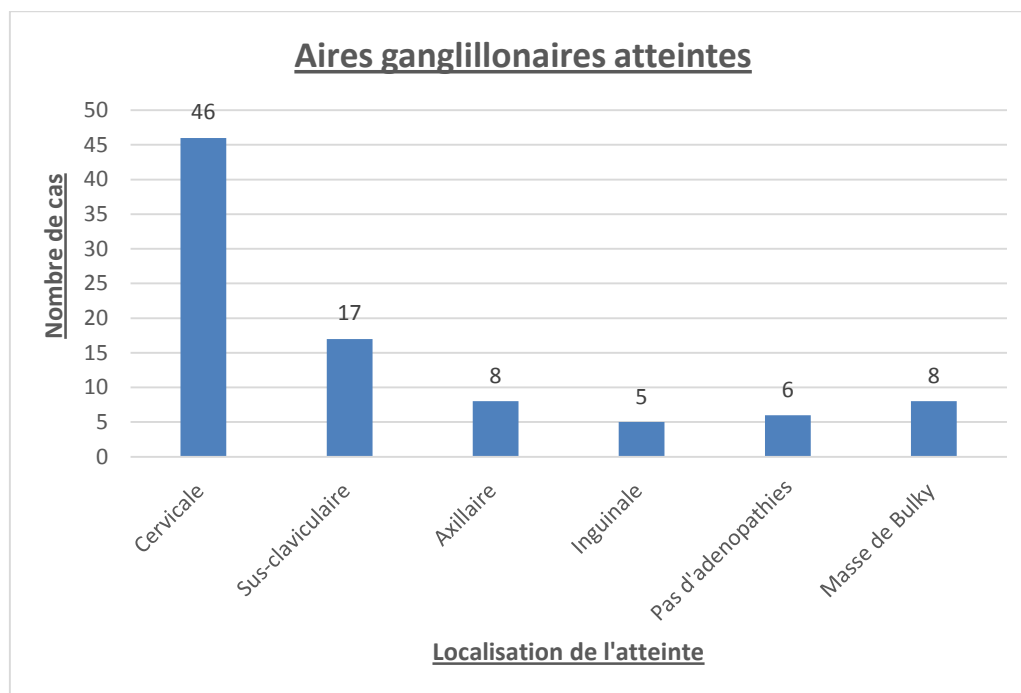
**Figure 8 : Pourcentage des SG**

### **3) Examen des aires ganglionnaires**

L'examen des aires ganglionnaires périphériques a noté la présence d'ADP chez 58 patients soit 90,6 % des cas. Le siège cervical a été le plus fréquent dans 46 cas (73,4%). Une masse BULKY a été noté chez 8 cas soit 12,5%.

**Tableau 5 : Atteintes ganglionnaires**

<b><u>AIRE GANGLIONNAIRE</u></b>	<b><u>NOMBRE DE CAS</u></b>	<b><u>POURCENTAGE</u></b>
CERVICALE	46	73%
SUS CLAVICULAIRE	17	27%
AXILLAIRE	8	12%
INGUINALE	5	7,7%
PAS ADP	6	9%
MASSE DE BULKY	8	12,5%



**Figure 9 : Répartition des patients en fonction des principales aires ganglionnaires atteintes.**

#### **4) atteinte extra-ganglionnaire :**

##### **Hépto-splénomégalie (HSMG) :**

La splénomégalie (SMG) est présente chez 1 patient soit 1,5% des cas et l'hépatomégalie (HMG) chez 1 patient soit 1,5% des cas.

#### **5) Autres**

L'examen pleuro pulmonaire a révélé un syndrome d'épanchement pleural et un syndrome cave supérieurs dans 08 cas, la présence d'un épanchement péritonéale a été notée chez 3 patients.

## V-Diagnostic Positif

### 1) Moyen de diagnostic

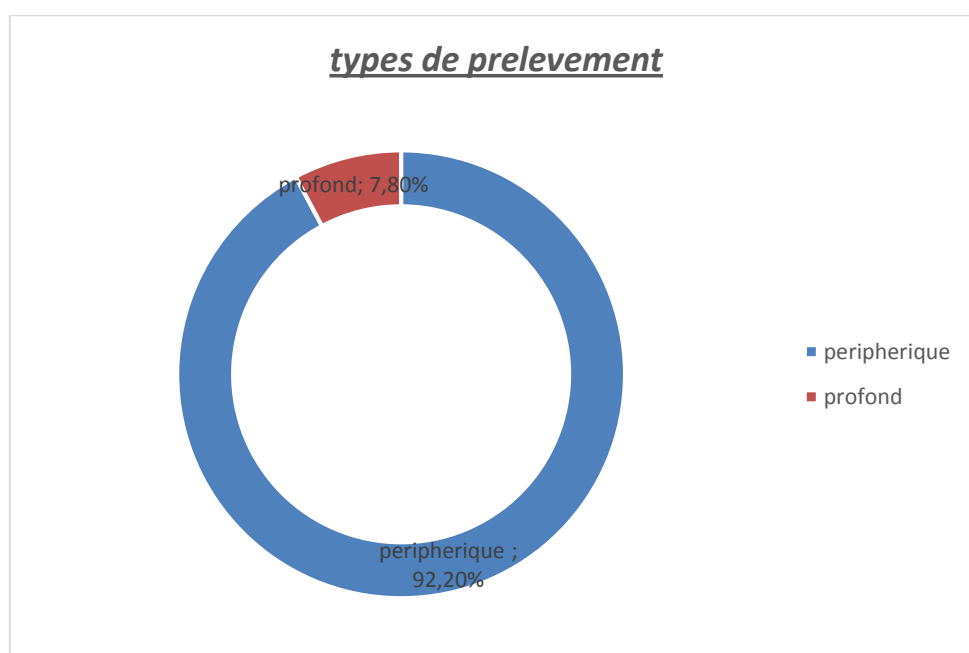
Le diagnostic de la maladie de Hodgkin est dans tous les cas anatomopathologique. Il repose essentiellement sur l'étude histologique et immuno-histochimique des cellules tumorales biopsiées au niveau des chaînes ganglionnaires atteintes.

### 2) Siege du prélèvement

Le diagnostic positif de la MH est posé sur une biopsie ganglionnaire dans tous les cas.

Le ganglion biopsié est :

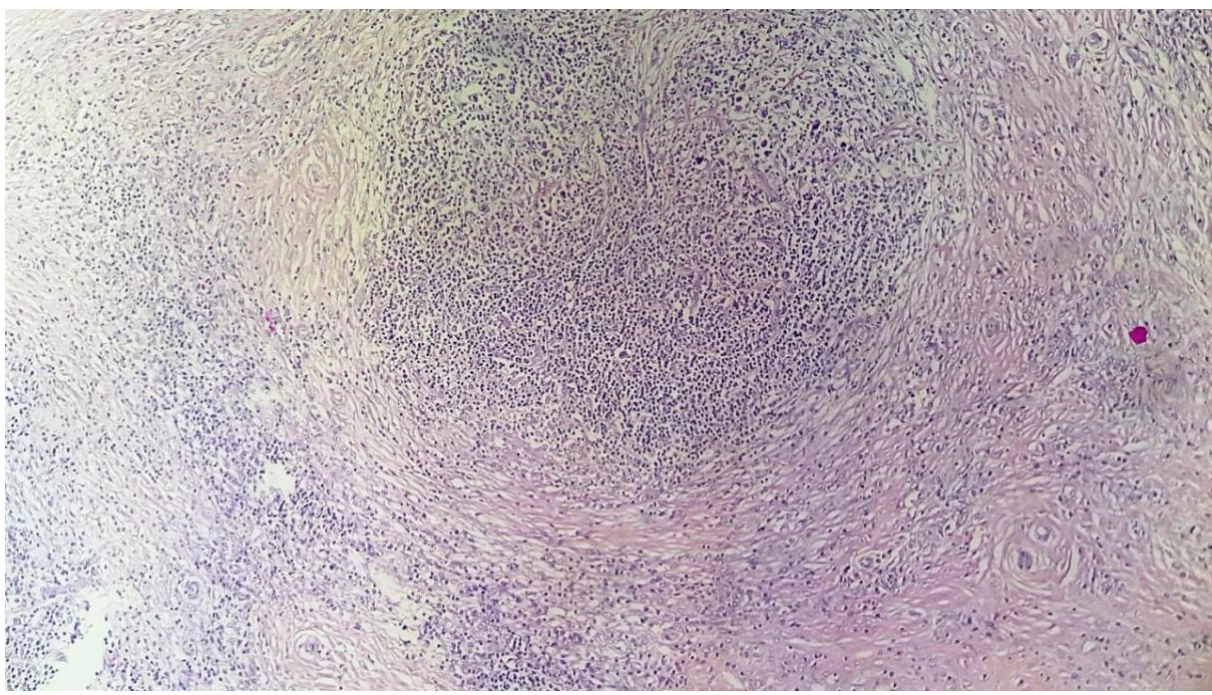
- périphérique : c'est le cas de 59 patients (soit 92,2%) des cas.
- profond : c'est le cas de 5 patients. Dans 3 cas le ganglion était médiastinal (soit 4.7%), et dans 1 cas le ganglion était céliomésentérique (soit 1,5%) dont la biopsie était faite par cœlioscopie.



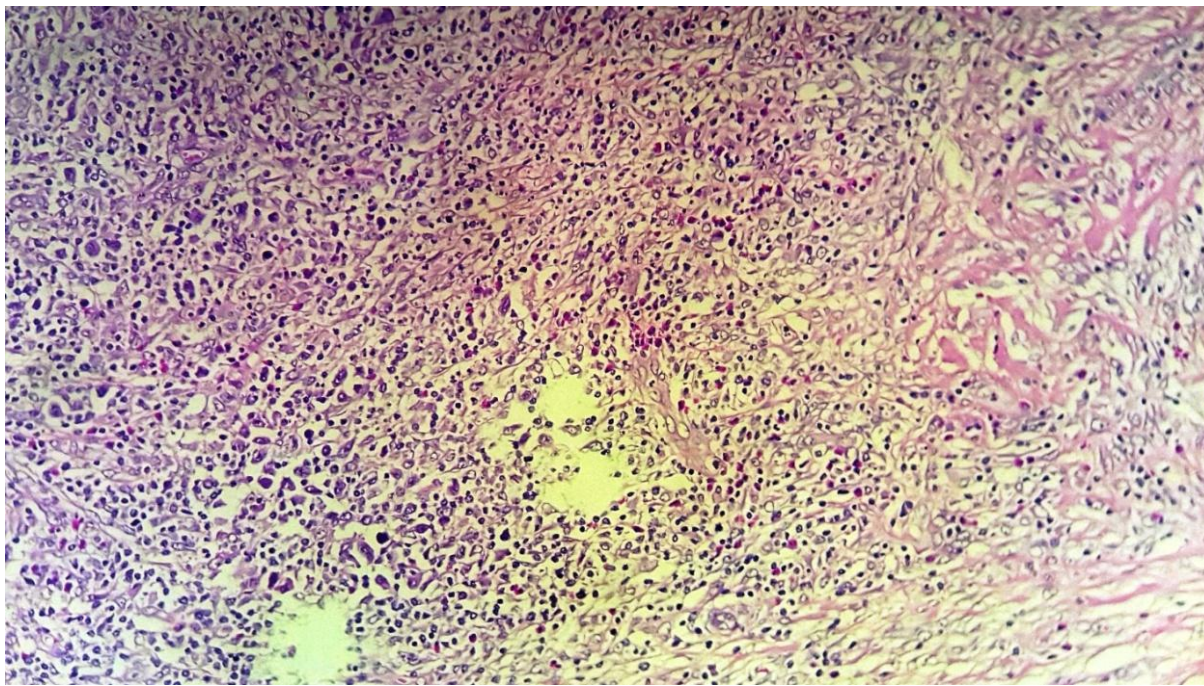
**Figure 10 : Type de prélèvements**

### **3) Types histologiques**

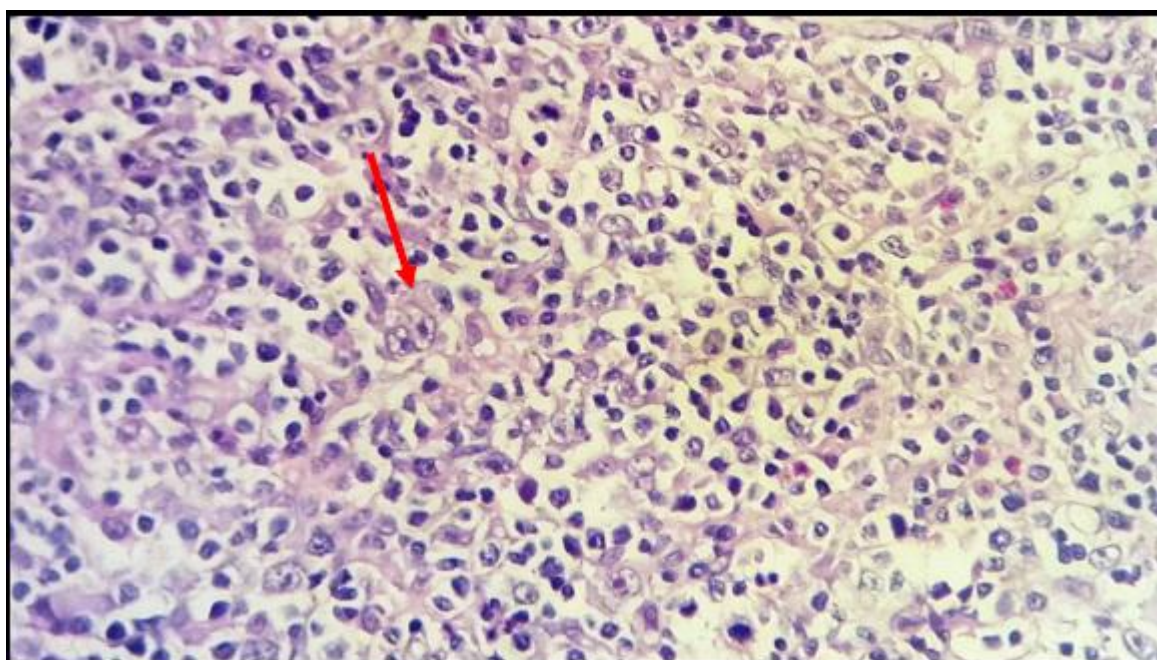
- La répartition en fonction des formes histologiques est comme suit :
- La forme sclérosante nodulaire est le type histologique le plus fréquemment diagnostiqué (76,1%). (figure 11)
- Suivi de la forme à cellularités mixte dans 15,2% des cas. (figure 13)
- La forme riche en lymphocytes du LH (dans 8,7% des cas).(figure 12)
- Absence de la forme à déplétion lymphocytaire (dans 0% des cas).



**Figure 11: LH classique scléronodulaire (HES  $\times$ 100) : présence de septas fibreux découpant le parenchyme ganglionnaire en nodules [Laboratoire d'anatomie pathologique, CHU Hassan II, Fès].**



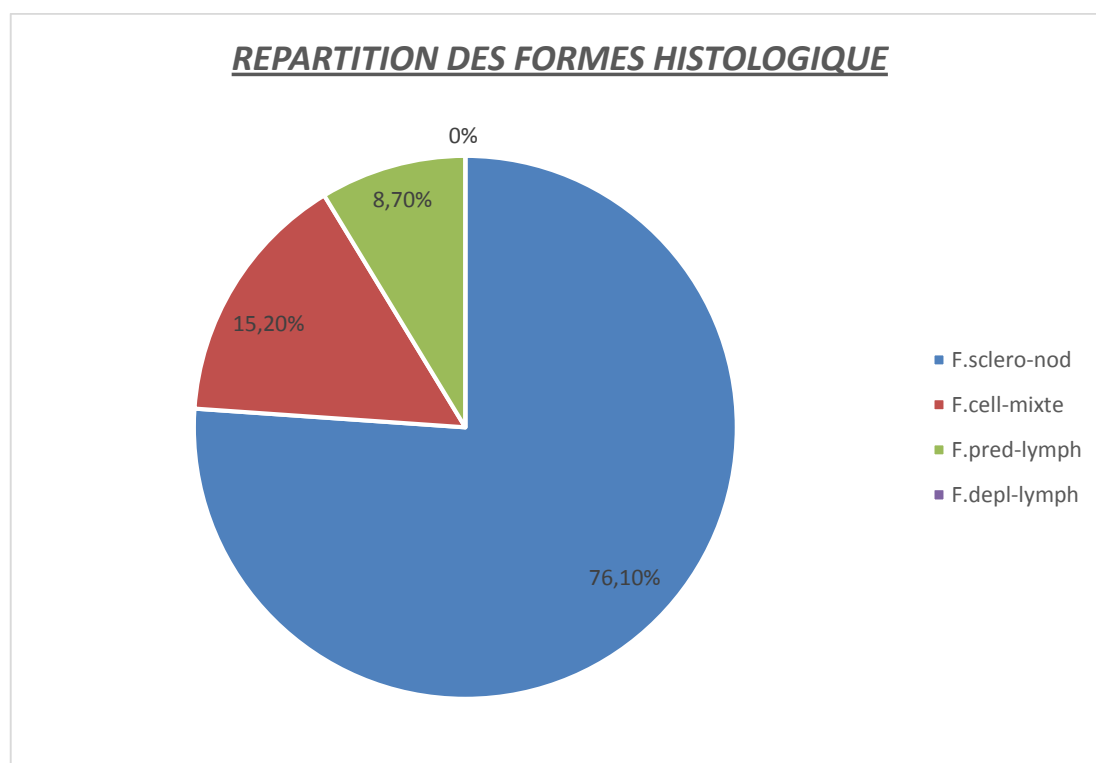
**Figure 12 : LH scléronodulaire (HES X400) : présence d'un stroma tumoral riche en polynucléaire éosinophile et en lymphocytes [Laboratoire d'anatomie-pathologique, CHU Hassan II, Fès].**



**Figure 13 : LH classique à cellularité mixte (HES x400) : présence de cellule de Hodgkin et de cellules de RS (flèche) au sein d'un infiltrat réactionnel comportant des polynucléaires éosinophiles et des lymphocytes [Laboratoire d'anatomie pathologique, CHU Hassan II, Fès]**

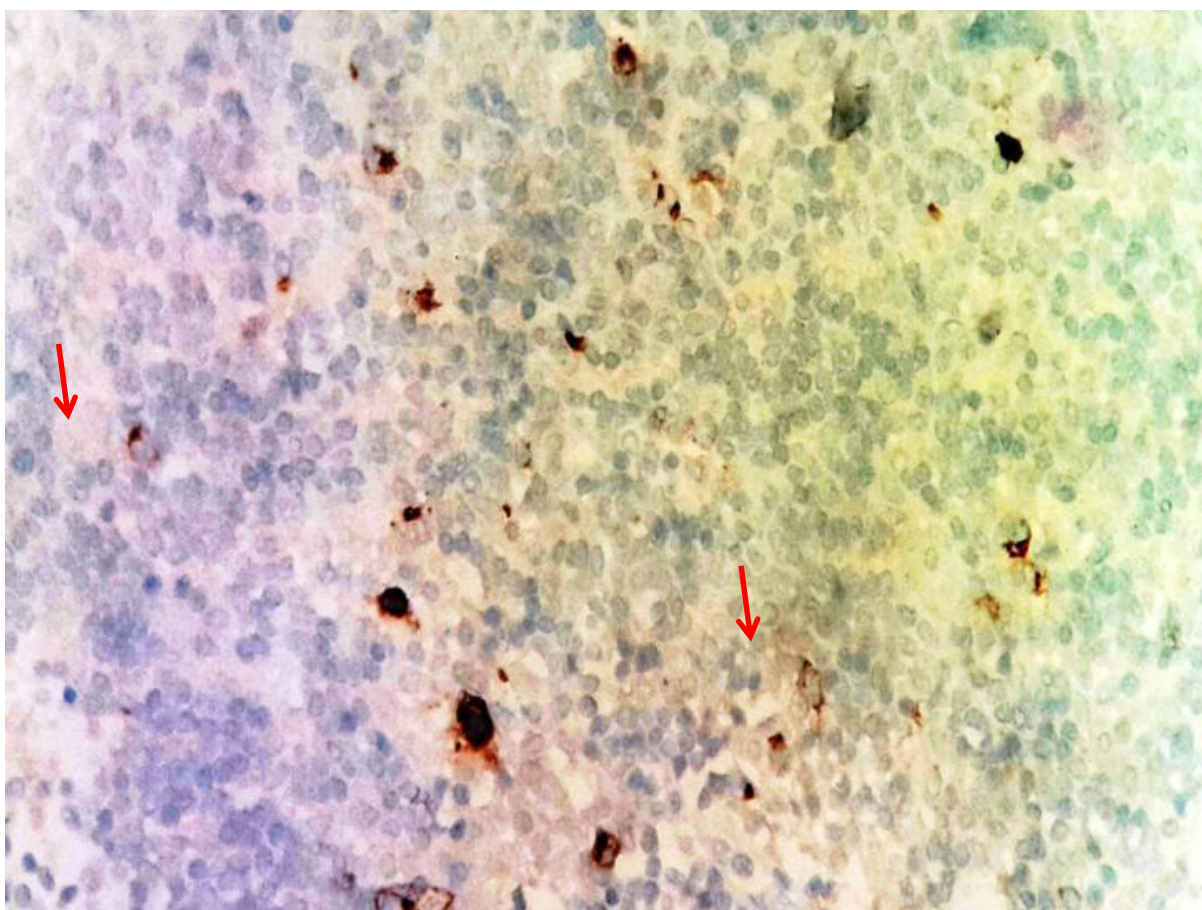
**Tableau 6 : Formes histologiques :**

<b>FORMES HISTOLOGIQUE</b>	<b>NOMBRE DE CAS</b>	<b>POURCENTAGE</b>
<b>F .SCLERO-NODULAIRE</b>	49	76,1%
<b>F .CELLULATITE MIXTE</b>	10	15,2%
<b>F .PREDOMINENCE LYMPHOCYTAIRE</b>	5	8,7%
<b>F.DEPLETION LYMPHOCYTAIRE</b>	0	0%

**Figure 14 : Répartition des formes histologiques**

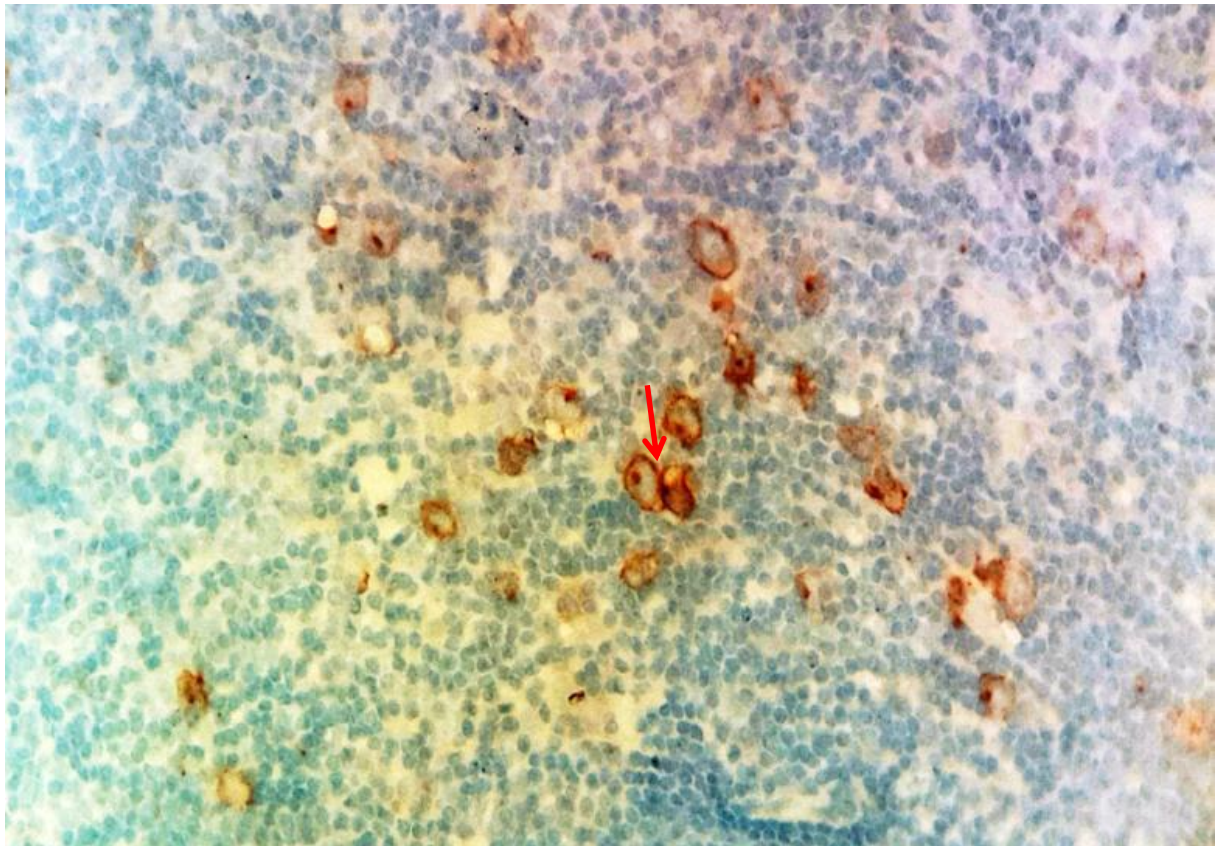
#### 4) Immunohistochimie

L'étude immunohistochimique a été réalisée chez 38 patients se limitant à la recherche de marqueurs CD15 et CD30 dont les résultats sont revenus positive.(figure 15,16)



*Figure 15 : étude immunohistochimique : Marquage positif des cellules tumorales de par l'anticorps anti-CD15 (flèches) [Laboratoire d'anatomie pathologique, CHU Hassan II, Fès].*





**Figure 16 : étude immunohistochimique : Marquage positif des cellules tumorales de par l'anticorps anti-CD30 (flèche) [Laboratoire d'anatomie pathologique, CHU Hassan II, Fès].**

## VI-Bilan d'extension

Le bilan d'extension, comportait une imagerie thoracique (radiographie et/ou TDM) et une imagerie abdominopelvienne (échographie et / ou TDM abdominopelvienne) qui ont été réalisées chez tous nos patients.

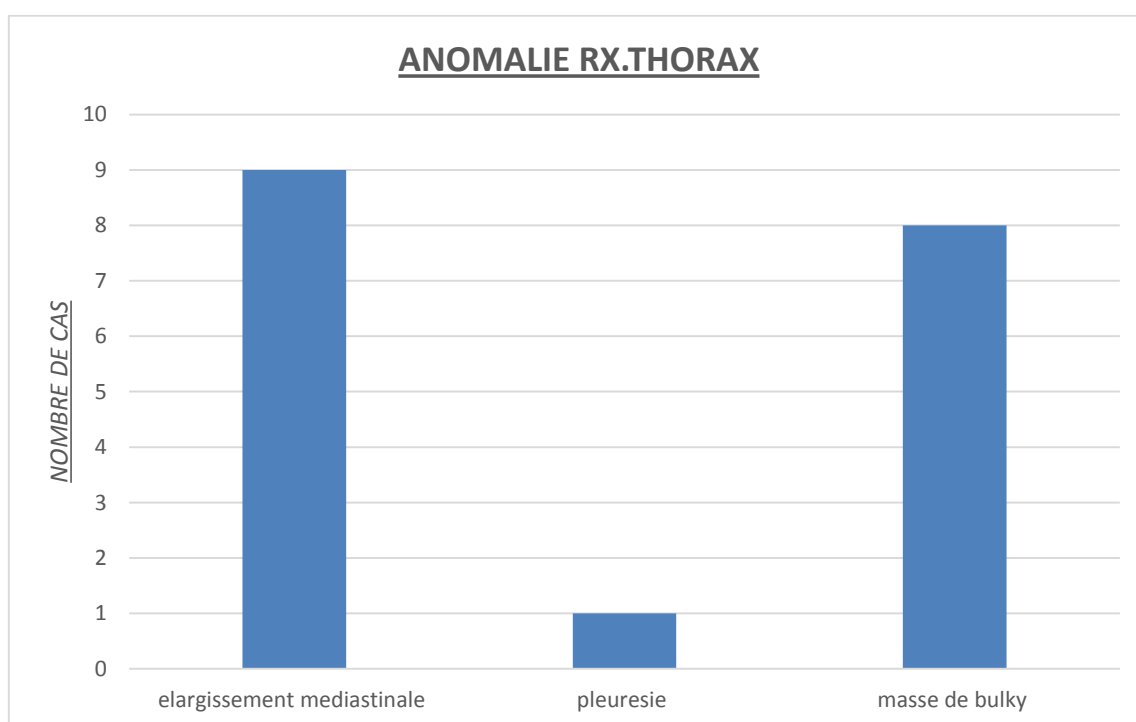
Une biopsie ostéo-médullaire est réalisée chez la majorité de nos patients et une TEP TDM a été réalisée chez certains patients sur indication ou avis spécialisé. D'autres examens ont été réalisés selon les signes d'appels.

### 1) Radio du thorax

Réalisée chez tous les patients, la radiographie thoracique a objectivé des anomalies chez 10 cas de types :

- Elargissement médiastinal, chez 9 patients.
- Pleurésie, chez 1 patient.

L'index médiastino-thoracique (IMT) est calculé chez tous les patients, 8 patients sont des médiastins bulky soit 12,5 %.



**Figure 17 : Données de la radiographie thoracique**

## 2) Echographie abdomino-pelvienne :

Réalisée chez 3 patients, elle a montré la présence d'anomalies chez 2 cas :

- VB lithiasique.
- ADP hiliaire hépatique et coeliomesenterique.

## 3) Tomodensitométrie

Une TDM CTAP a été réalisée chez tous nos patients à l'exception de 2 patients qui n'ont pas bénéficiés d'une TDM cervicale.

### 3.1 TDM Cervicale :

Réalisée chez 62 patients, elle a montré la présence des ADPs cervicales chez 48 patients dont 11 avaient une atteinte bilatérale.(figure 18)



Figure 18 : Examen tomodensitométrique cervicale révélant Adénopathie Jugulo-carotidienne gauche [Service de Radiologie, CHU Hassan II, Fès].

**Tableau 7 : Données TDM cervicale :**

<u>TDM CERVICALE</u>	<u>NOMBRE DE CAS</u>	<u>POURCENTAGE</u>
ADP CERVVICALES	48	75%
ATTEINTES BILAT	11	17%
PAS ADP	14	22%
NON FAITE	2	3%

**3.2 TDM Thoracique :**

La TDM thoracique, réalisée chez tous les patients, a été pathologique dans 46 cas (soit 71%). Les adénopathies médiastinales ont constituées l'anomalie la plus fréquente, présente chez 35 patients (soit 54,6%) des cas, associées à une pleurésie dans 5 cas (soit 7,8%), à une atteinte pulmonaire parenchymateuse dans 4 (soit 6,25%) cas et à un épanchement péricardique dans 2 cas (soit 3,12%). (figure 19)

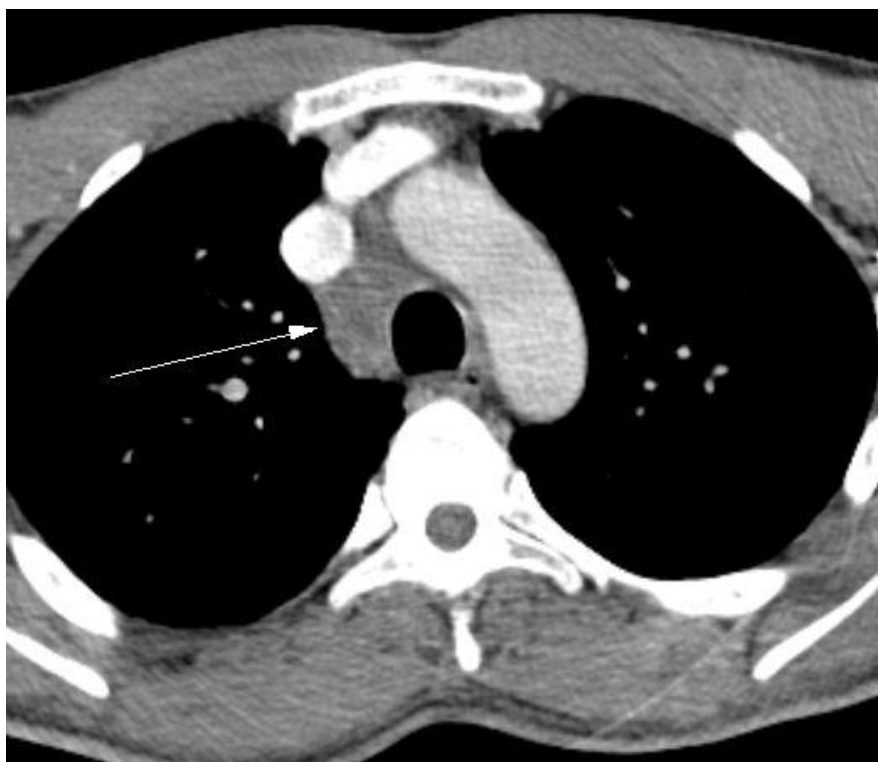


Figure 19 : Examen tomodensitométrique médiastin révélant Adénopathies médiastinales antéro supérieures [Service de Radiologie, CHU Hassan II, Fès].

**Tableau 8 : Données de la TDM abdominales :**

<u>TDM THORACIQUE</u>	<u>NOMBRE DE CAS</u>	<u>POURCENTAGE</u>
PATHOLOGIQUE	46	71%
ADP MEDIASTINALES	35	54,6%
PLEURESIE	5	7,8%
ATTEINTE PARENCHYME PULMONAIRE	4	6,25%
EPANCHEMENT PERICARDIQUE	2	3,12%
SANS ANOMALIE	18	29%

### 3.3 TDM Abdomino-pelvienne :

La TDM abdomino-pelvienne a été réalisée chez tous les patients. Elle a montré des anomalies dans 21 cas (33%). Les ADPs profondes étaient présentes dans 16 cas soit (25%) dont 10 cas avec atteintes extra ganglionnaires. Deux cas de splénomégalie et hépatomégalie isolées ont été retrouvées et 3 patients avaient un épanchement péritonéale d'abondance moyenne et petite. (figure 20,21)



Figure 20 : Examen tomodensitométrique abdominale révélant Adénopathie lombéo-aortique gauche [Service de Radiologie, CHU Hassan II, Fès].

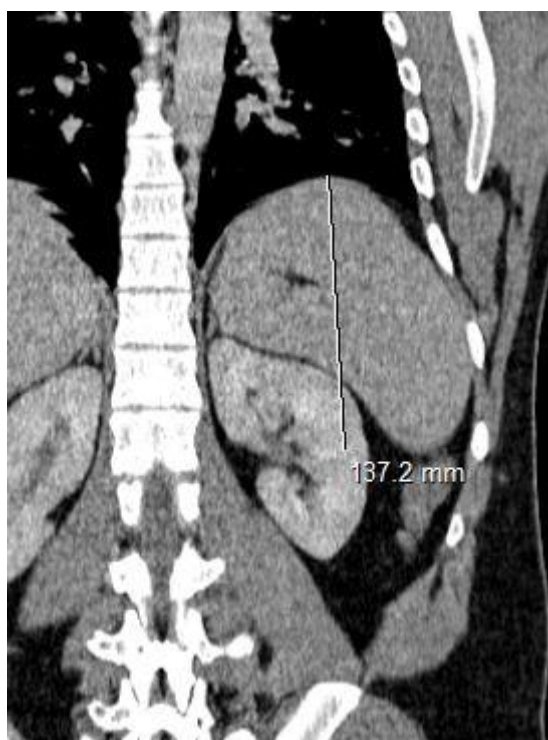


Figure 21 : Examen tomodensitométrique abdominale révélant splénomégalie homogène rentrant dans sa pathologie lymphomateuse [Service de Radiologie, CHU Hassan II, Fès].

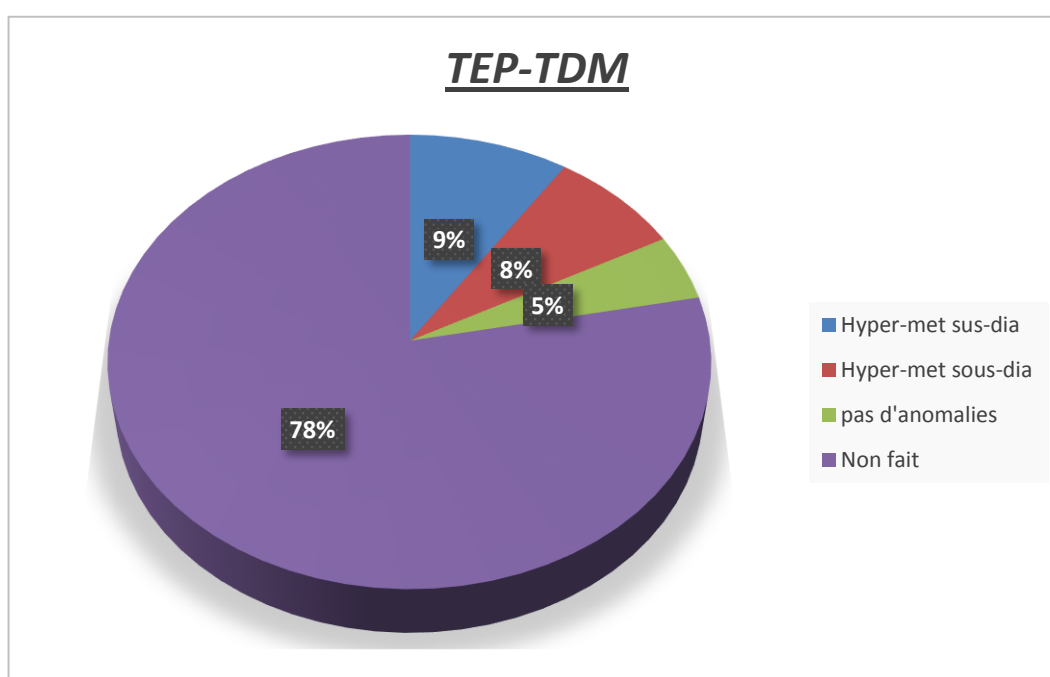
Tableau 9 : Données de la TDM abdominale :

<u>TDM ABDOMIN-PELV</u>	<u>NOMBRE DE CAS</u>	<u>POURCENTAGE</u>
PRESENCE D'ANOMALIES	21	33%
ADP PROFONDES	16	25%
HPMG	1	1,5%
SPMG	1	1,5%
EPANCHEMENT PERITONEALE	3	4,5%
PAS D'ANOMALIES	43	67%

#### 4) Tomographie par Emission de Positons

Dans notre série 14 patients (soit 22%) ont bénéficié du TEP-TDM (PET Scan) :

- 6 patients présentaient un hypermétabolisme ganglionnaire sus diaphragmatique.
- 5 patients présentaient des foyers hypermétaboliques ganglionnaires sous diaphragmatique.
- 3 patients ne présentaient aucune anomalie.



**Figure 22 : Données de la TEP-TDM**

#### 5) Biopsie Ostéo-Médullaire :

La BOM est réalisée chez 52 patients soit (78 %), Elle a montré un envahissement médullaire dans 2 cas (3%), le reste des cas est négative.

**Tableau 10 : Données de la BOM**

<b><u>Resultas de la bom</u></b>	<b><u>Nombre de cas</u></b>	<b><u>Pourcentage</u></b>
<b>Positive</b>	2	3%
<b>Negative</b>	52	81,5%
<b>Non faite</b>	10	15,5%

## **6) autres examens complémentaires**

D'autres examens ont été réalisés dans le cadre du bilan de tolérance :

### **6.1 ETT :**

Réalisée chez 35 patients, elle a montré des anomalies chez 2 patients de type :

- IT minime sans HTAP
- anévrisme du SIA

Le reste des patients ne présentaient aucune anomalie.

### **6.2 Echo-mammographie :**

Réalisée chez une patiente elle a montré un Adénofibrome du sein gauche.



## VII-Bilan biologique

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan biologique d'évolutivité comprenant :

1. Hémogramme
2. VS
3. Dosage LDH
4. Bilan hépatique
5. Sérologie virale : HIV, HVC et HVB
6. Electrophorèse de protéine

**Tableau 11 : donnees des bilans biologiques**

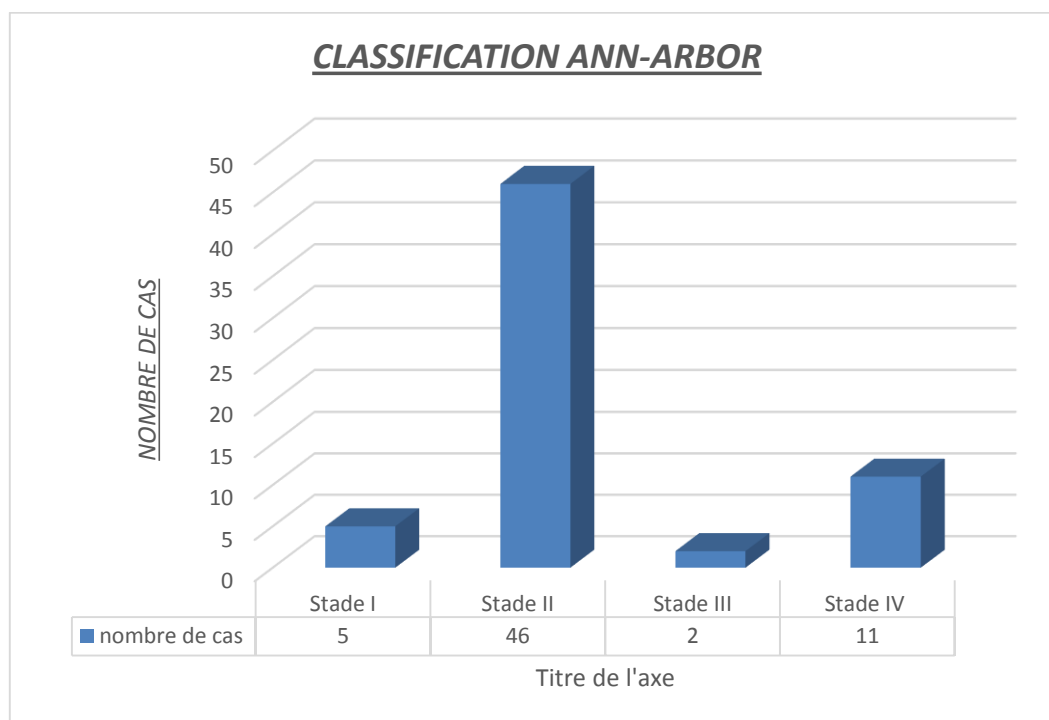
<b><u>Anomalies biologiques</u></b>	<b><u>Nombre de cas</u></b>	<b><u>Pourcentage</u></b>
<b>Anemie</b>	9	14%
<b>Hyperleucocytose</b>	14	22%
<b>VS Accélérée</b>	22	34,5%
<b>LDH élevée</b>	8	12,5%
<b>CRP élevée</b>	13	20,5%
<b>Hypoalbumunémie</b>	6	9,5%
<b>Sérologie virale positive</b>	1 (VIH)	1,5%

## VIII-classification

### 1) Classification d'Ann Arbor avec modification de costwolds

Dans notre série nous avons :

- 51 patients de stades localisés (soit 80%) :
- 5 cas de stade I.
- 46 cas de stade II.
- 13 patients de stades avancés (soit 20%) :
- 2 cas de stade III.
- 11 cas de stade IV.



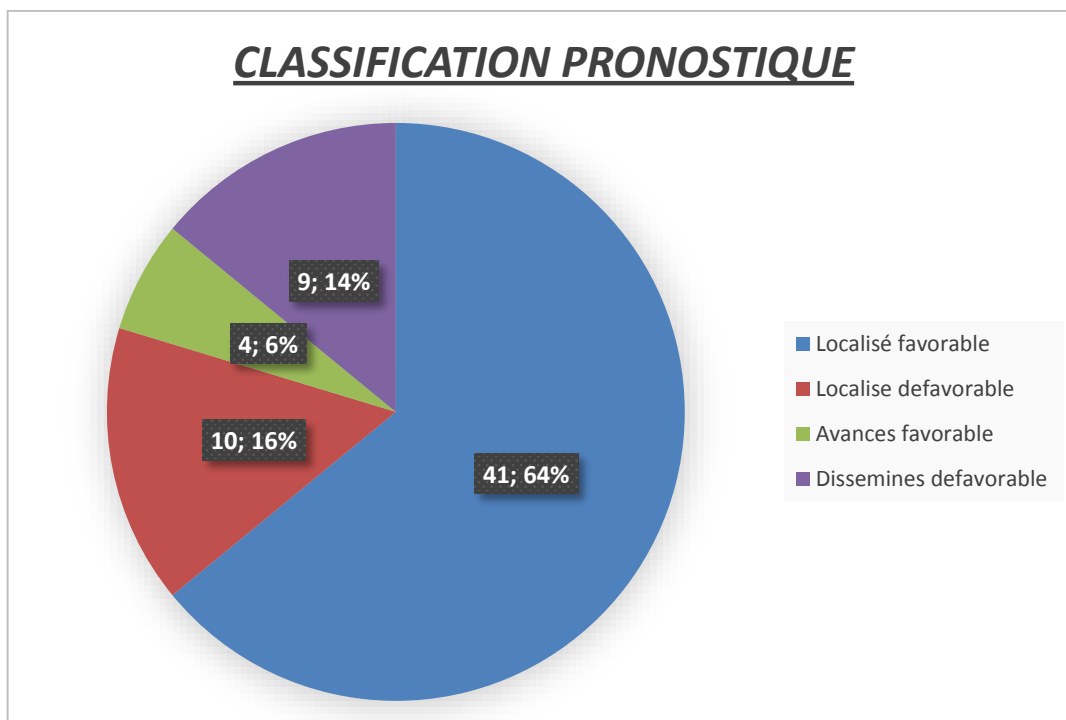
**Figure 23 : Répartition selon le stade classification Ann-Arbor**

## 2) Classification pronostique :

Pour la classification pronostique nous avons utilisés deux scores, l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) pour les stades localises et l'IPS (International prognostic score) pour les stades avancés. Les résultats obtenus sont :

- Un groupe de 51 malades de stades localisés (I et II) dont 41 cas du groupe favorable et 10 cas du groupe défavorable.
- Un second groupe de 13 patients de stades disséminés (III et IV) dont 4 du groupe favorable et 9 cas du groupe défavorable.

Dans notre série 19 patients sont de groupe défavorable soit (29,7%) et 45 patients sont de groupe favorable (soit 70,3%).



**Figure 24 : Répartition selon la classification pronostique**

## **IX-traitement**

### **1. Stratégie thérapeutique**

Dans notre série le traitement de la MH fait appel aux deux moyens thérapeutiques classiques de cette affection: chimiothérapie et radiothérapie. Il s'agit d'un traitement combiné chimio-radiothérapie.

Tous nos patients ont eu un traitement systémique de première ligne à base de la chimiothérapie dont le protocole et le nombre de cures dépendaient du stade et du groupe pronostique.

La radiothérapie de consolidation a été administrée en fonction du stade initial, la présence de masse bulky et la réponse à la chimiothérapie.

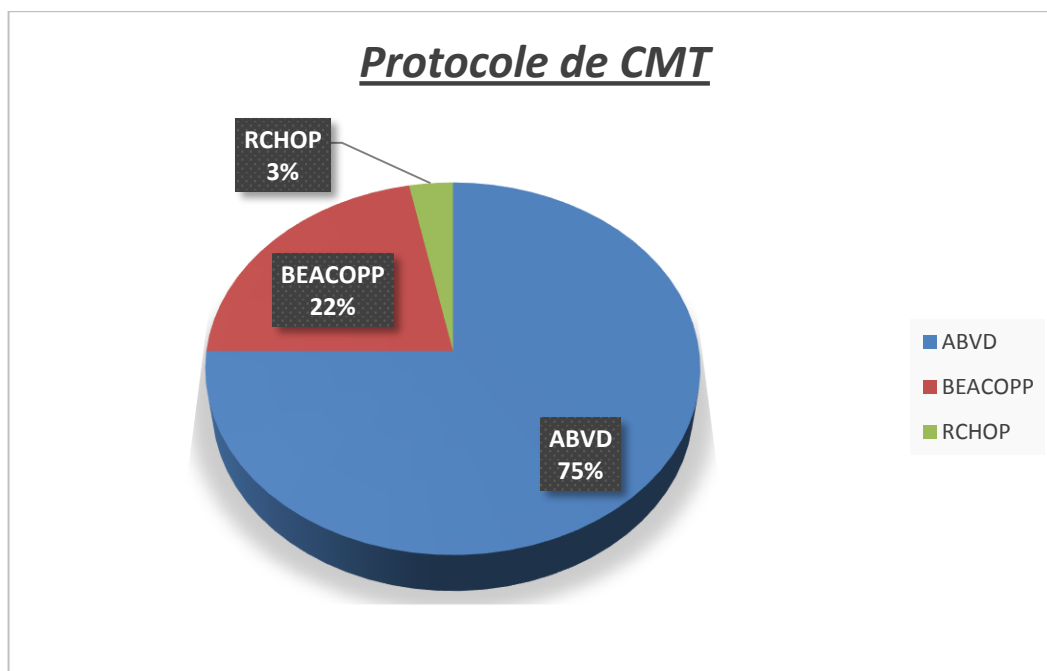
### **2. Chimiothérapie**

#### **2. a-Protocoles**

Le traitement de la MH fait appel à une poly chimiothérapie, différents protocoles ont été administrés à nos patients en fonction de l'indication thérapeutique.

Dans notre série deux protocoles sont les plus utilisés : l'ABVD et le BEACOPP renforcé (soit 97,8%).

- L'ABVD a été utilisé chez 48 patients soit 76%.
- le BEACOPP a été utilisé chez 14 patients soit 21,8%.
- RCHOP utilisée chez 2 patients soit 2,2%.



**Figure 25 : Protocoles de la chimiothérapie**

## **2. b-Nombre de cures**

Le nombre de cure varie selon le stade de la maladie et le protocole administré. Le nombre moyen de cures est de 6 cures avec un nombre de cures variant de 4 à 10 cures.

## **2. c-Résultats**

Les résultats du traitement par chimiothérapie de nos patients sont les suivants :

Rémission complète : 43 patients

Rémission partielle : 16 patients

Stabilité : 2 patients

Progression : 3 patients

### **Résultats selon les stades cliniques :**

- **Stades localisés (I–II) :** 40 patients (80,5%) étaient en rémission complète à la fin de la chimiothérapie contre 8 (15,5%) en rémission partielle, une stabilité a été observée chez 2 patients (4%) et une progression a été notée chez 1 patient.
- **Stades avancés (III–IV) :** la rémission complète n'a été constatée que dans 3 cas (23,5%), une rémission partielle dans 8 cas (61,5%) et, une progression a été observée chez 2 patients (15%).

### **3. Radiothérapie**

#### **3. a-Délai de prise en charge entre CMH et RTH :**

Le délai de prise en charge entre la chimiothérapie et radiothérapie (durée entre la dernière cure de la chimiothérapie et le début de la radiothérapie) a été précisé chez tous nos patients. Le délai moyen a été estimé à 62 Jours avec des extrêmes de 5 à 90 jours.

#### **3. b-Technique :**

Tous nos patients ont bénéficié d'une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle au service de Radiothérapie du CHU HASSAN II de Fès.

#### **3. c-Volume irradié :**

- > 38 patients (60%) ont bénéficié d'une irradiation en IFRT (Involved Field)
- > 13 (20%) patient sont reçus une irradiation en mantelet, 8 (13%) une irradiation en Y inversé.
- > Les masses bulky étaient irradiées dans 8 cas.
- > La masse résiduelle était irradiée dans 5 cas soit 7%.

**Tableau 12 : Modalités d'irradiation**

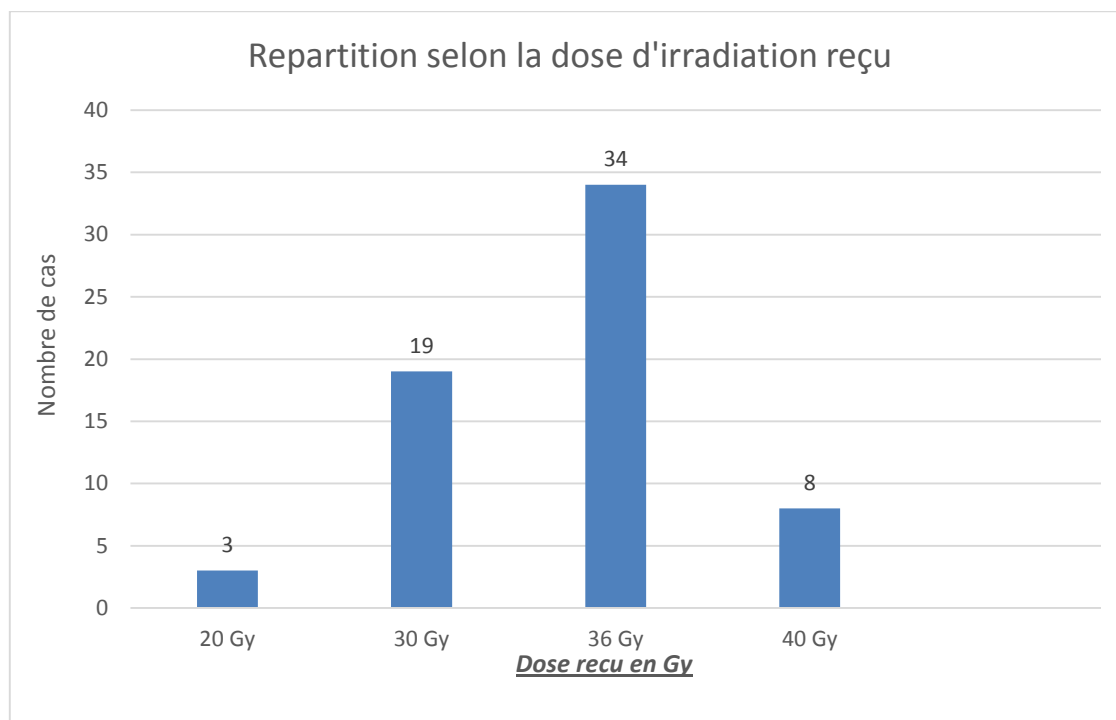
<b><u>Volume cible (siege d'irradiation)</u></b>	<b><u>Nombre de cas</u></b>	<b><u>Pourcentage</u></b>
<b>Involed Field (IFRT)</b>	<b>38</b>	<b>60 %</b>
<b>Mantelet</b>	<b>13</b>	<b>20,5 %</b>
<b>Masse de bulky</b>	<b>8</b>	<b>12,5 %</b>
<b>Y inverse</b>	<b>8</b>	<b>12,5 %</b>
<b>Masse résiduel</b>	<b>5</b>	<b>7 %</b>

**3. d-Dose –étalement–fractionnement:**

La dose totale délivrée était de :

- 20 Gy chez 3 patients
- 30 Gy chez 19 patients
- 36 Gy chez 34 patients
- 40 Gy chez 8 patients

Le fractionnement utilisé était de 1,8 à 2 Gy par séance, l'étalement était en moyenne sur 30 jours avec des extrêmes allant de 23 à 90 jours.



**Figure 26 : Répartition selon la dose d'irradiation reçue**

## **X-Résultats Thérapeutiques :**

### **1- Evolution**

Avec un recul moyen (défini à partir du jour de confirmation de diagnostic de la maladie, jusqu'au jour de la dernière nouvelle) de 3 ans et demi (42,3mois) et des extrêmes de 17 à 72 mois :

#### **a-Rémission complète :**

Une rémission complète est maintenue chez 52 patients suivie régulièrement dans la consultation.

#### **b-Rémission partielle :**

Une rémission partielle est observée chez 5 de nos patients.

#### **c-Reprise évolutive et rechute :**

Une reprise évolutive de la maladie est observée chez 3 de nos patients.

#### **d-Perte de vue et Décès :**

Deux patients ont été perdus de vue et deux de nos patients sont décéder.



## **2-Complication du traitement :**

Les complications du traitement sont détectées chez 28 cas des patients traités soit 43,75% des cas :

### **2.1. Complications liée à la Radiothérapie :**

Les complications de la radiothérapie après traitement du LH sont devenues très rares vu la réduction des volumes, des doses et aussi l'amélioration des techniques de la radiothérapie.

#### **a. Toxicité aigüe:**

La toxicité aiguë est définie comme les effets secondaires survenant au cours de la radiothérapie ou dans les trois mois qui suivent la radiothérapie.

On a mis en évidence une toxicité cutanéomuqueuse chez 10 patients dont 7 ont présentés une radiodermite grade 1 et 4 une mucite.

#### **b. Toxicité Tardive :**

La toxicité tardive est définie comme les effets secondaires survenant ou persistant trois mois ou plus après la fin de la radiothérapie.

Cependant lors de l'analyse des dossiers de malades on n'a pas trouvé un aperçu sur la toxicité tardive après RTH.

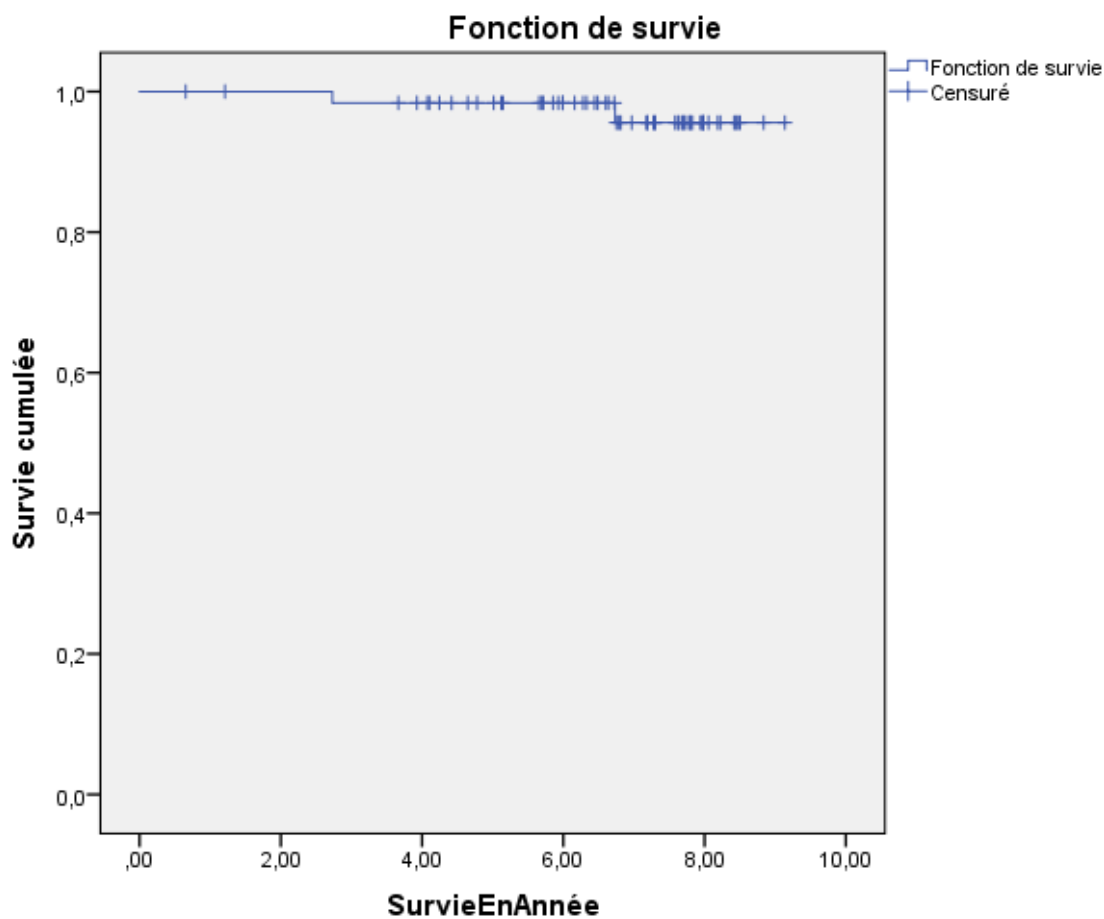
### **2.2. Complications liée à la Chimiothérapie :**

- complications hématologiques : chez 18 patients, 15 patients ont présentés une anémie, 6 ont présentés une thrombopénie et 4 patients ont présentés une neutropénie.
- complications digestives : chez 9 malades, 7 malades ont présentés des nausées et des vomissements, 4 malades ont présentés une diarrhée aiguë et 3 malades ont présentés des épigastalgies.
- complications neurologiques : chez 2 malades qui ont présentés une paresthésie.
- complications infectieuses : 3 patients ont présentés une pneumonie après avoir reçus 3 cures de Chimiothérapies.

## XI SURVIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES :

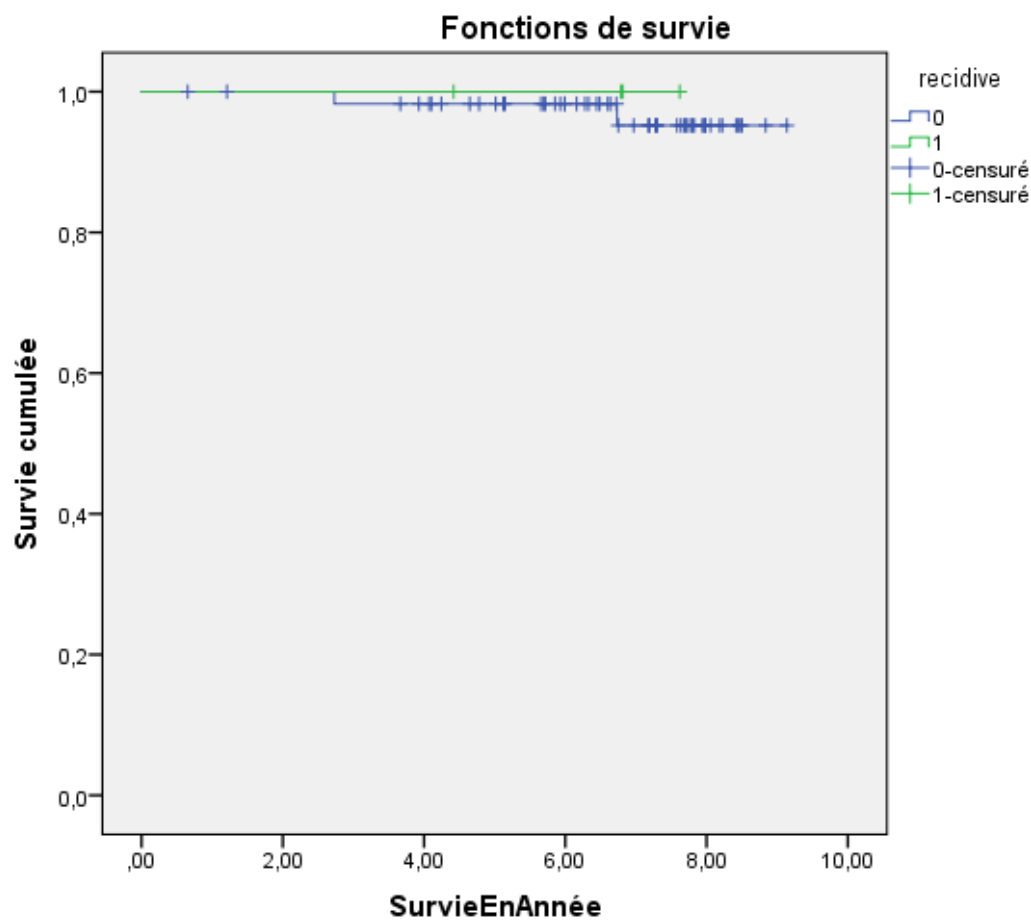
### 1. Survie globale à 5 ans:

La survie globale à 5 ans des patients atteints de lymphome de hodgkin traités par la radiothérapie était de 98.4%.



**Figure 27 : survie global à 5 ans**

## 2. Survie sans rechute :



**Figure 28 : survie sans rechute à 5 ans**

La survie sans recidive à 5 ans des patients atteints de lymphome de hodgkin traités par la radiothérapie était de 96.9%.

# DISCUSSION

## I–Epidémiologie

### A–Epidémiologie descriptive :

#### 1) Fréquence

Le lymphome de Hodgkin (LH) représente environ 10 % des lymphomes et rassemble environ 80 000 nouveaux cas dans le monde en 2018. Son incidence est plus élevée dans les pays développés. [4]

En 2012, 9060 nouveaux cas et 1190 décès ont été enregistrés aux USA avec un taux d'incidence standardisé de 2,8. L'incidence reste un peu élevée en Europe (2,00), et en Amérique (1,5) par rapport à d'autres zones de faible incidence : Afrique(0,9) et Asie de sud(0,7). [5,6]

En France le nombre de nouveaux cas estimé du LH en 2018 est de 2 127 cas dont 58 % chez l'homme. Les taux d'incidence standardisés monde (TSM) sont respectivement de 3,7 et 2,7 pour 100 000 personnes–années. [4]

Dans les pays en voie de développement, l'incidence est plus faible et touche plus fréquemment les enfants de moins de 15 ans. [4]

Au Maroc, selon le registre des cancers de Casablanca les lymphomes de Hodgkin représentaient 1,6% des cas enregistrés durant la période allant de 2008 à 2012. Un nombre total de 379 cas de lymphomes Hodgkiniens a été enregistré entre 2008 et 2012. Ainsi l'incidence brute était de 1,9 pour 100 000 habitants et standardisée sur la population Mondiale et Marocaine de 1,8 pour 100 000 habitants.[8]

Selon le registre des cancers de rabat 2005 l'incidence brute de était de 1,3 pour 100000 habitants.

Le lymphome de Hodgkin est un cancer ayant un bon pronostic. Son taux de survie relative à 5 ans est de 84% toutes formes confondues.[9]

Les estimations de GLOBOCAN ont indiqué que durant l'année 2012 près de 66 000 nouveaux cas de LH et plus de 25 000 décès sont survenus dans le monde, la grande majorité (56% –75%,) se produisant dans les régions moins développées. [10]

Au Maroc Dr Zerhouni [11] et Dr Abourazzek [12] ont recensés respectivement 169 et 88 cas de LH traités sur les périodes qui s'étalent de 2000 à 2007 au centre d'oncologie radiothérapie Ibn Rochd et les services d'hématologie et de radiothérapie au CHU Mohammed VI de 2005 à 2015.

Dans notre étude, nous avons recensé 64 cas sur une période de 6 ans, soit une fréquence moyenne annuelle de 10,6 cas par an.

**Tableau 13 : nombre de cas de lymphome de hodgkin et durée d'étude selon les auteurs**

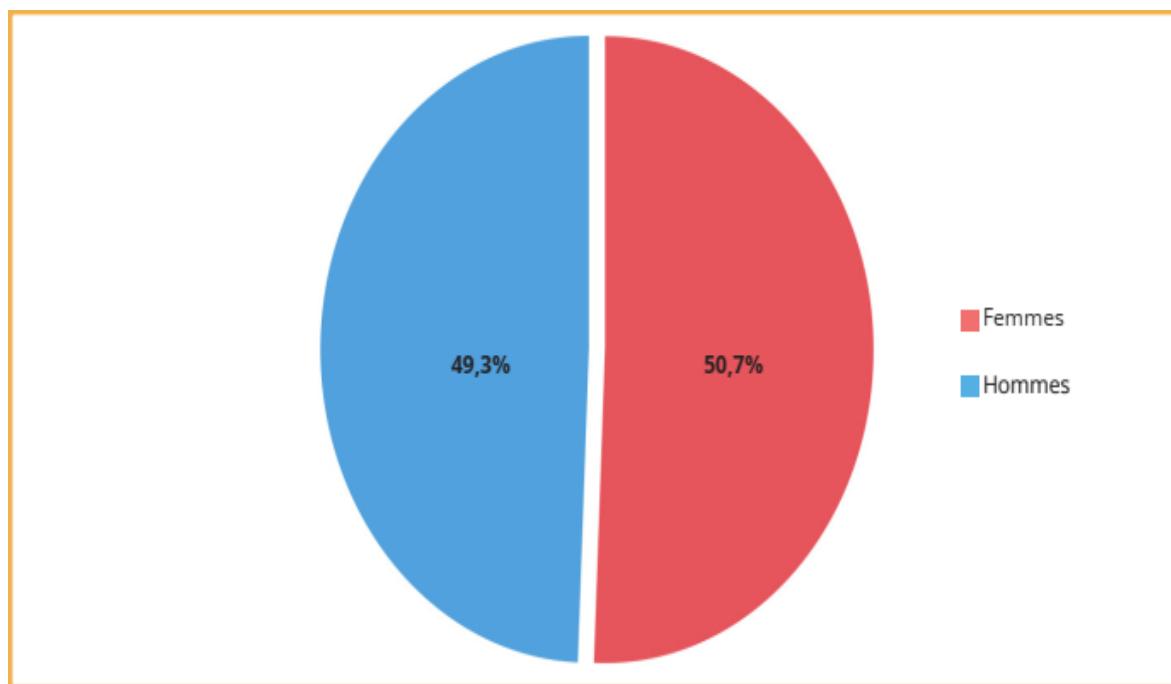
Auteurs	Nombre de cas	Durée de l'étude
Gallamini et al [13]	260	2001 à 2007
Meyer et al [14]	405	1994 à 2002
Tresckowet al [15]	1528	2003 à 2008
Zerhouni	169	2000 à 2007
Abourazzek	88	2005 à 2015
Notre étude	64	2011 à 2016

## **2) Le sexe**

La prédominance masculine est bien individualisée dans la majorité des études. Cette prédominance est beaucoup plus marquée dans les pays en voie de développement : En Afrique, le sex-ratio dépasse en général 2.

Dans notre série, le pourcentage d'atteinte féminine est de 51 % des patients traités.

A Casablanca La proportion de femmes atteintes était pratiquement égale à celle des hommes (49,3% contre 50,7% des cas respectivement). Figure 18



**FIGURE 29 : RÉPARTITION DES LYMPHOMES DE HODGKIN SELON LE SEXE, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012.**

En comparaison avec la littérature, on retrouve les résultats suivants :

**Tableau 14 : Répartition de lymphome de hodgkin selon le sexe**

<u>Auteurs</u>	<u>Femme</u>	<u>Homme</u>
Gallamini et al	49%	51%
Tresckow et al	53%	47%
Zerhouni	53%	47%
Abourazzek	56%	44%
Notre etude	51%	49%

### 3) l'Age :

La distribution en fonction de l'âge est bimodale, tant chez la femme que chez l'homme. Ainsi décrit-on classiquement un premier pic entre 20 et 30 ans, et un second après 50 ans [16]. En fait, on a observé lors des dernières décennies une diminution de l'incidence du lymphome Hodgkinien chez les personnes âgées en Europe et aux Etats-Unis. En Amérique du Nord, cette baisse s'est accompagnée d'une augmentation de l'incidence du lymphome Hodgkinien chez les jeunes adultes.

Il existe peu de preuves d'un semblable phénomène en Europe.[17] Dans les pays en voie de développement, la maladie touche d'avantage une population plus jeune.

Au Maroc, selon le registre de cancer de la région du grand Casablanca édition 2016, Les hommes atteints par un lymphome Hodgkinien âgés entre 25 et 29 ans représentaient 13,4% des cas, chez les femmes, cette classe avoisinait les 16% de cas. (Figure 30) [8]

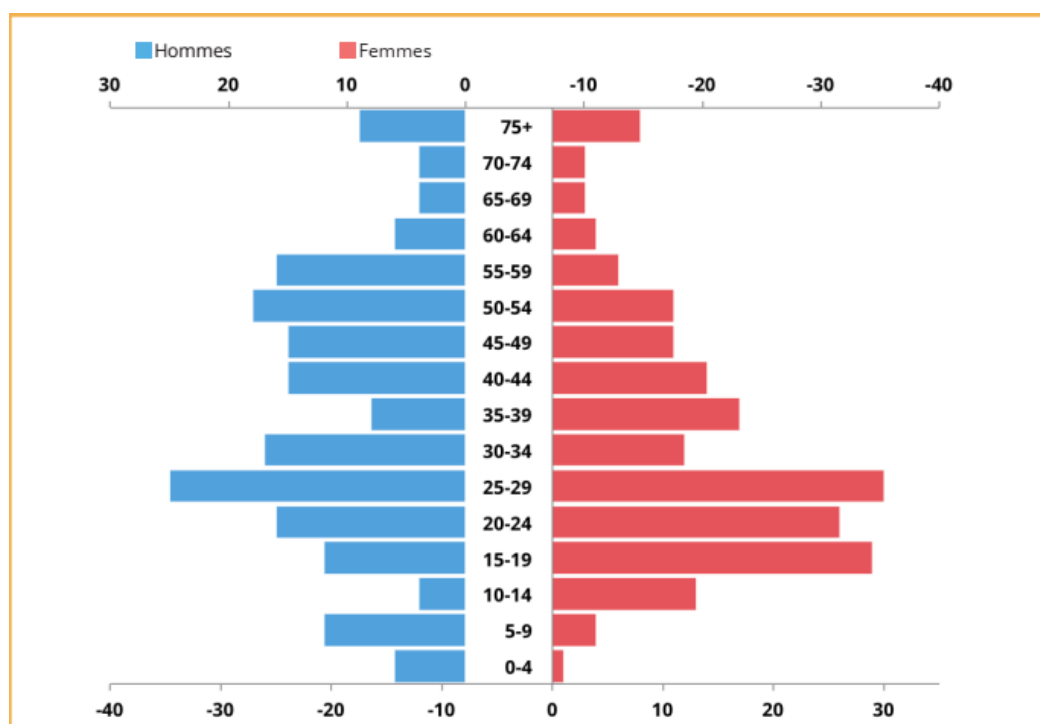


FIGURE 30 : RÉPARTITION DU NOMBRE DE CAS DE LYMPHOMES HODGKINIEN PAR CLASSES D'ÂGE ET PAR SEXE, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 - 2012.



Dans notre travail, 75% des patients avaient un âge compris entre 16 et 40 ans. L'âge moyen de nos patients était de 32,3 ans avec des extrêmes de 16 et 69 ans.

**Tableau 15 : l'âge moyen et les extrêmes d'âge des patients en fonction des auteurs :**

<b>Auteurs</b>	<b>L'âge moyen (ans)</b>	<b>Les extrêmes d'âge(ans)</b>
Gallamini et al	32	14-79
Tresckow et al	32	18-60
Zerhouni	34	18-75
Anourazzek	33	16-66
Notre étude	32	16-69

## **B-Epidemiologie analytique :**

### **1) Facteurs de risque :**

La cause exacte de lymphome de Hodgkin reste inconnue, mais plusieurs facteurs ont été incriminés par différentes études séro-épidémiologiques sans pouvoir trouver de relation de cause à effet directe. [18] Dans les milieux socioéconomiques défavorisés, le LH est souvent lié à l'EBV alors que dans les milieux socioéconomiques élevés, particulièrement dans les familles peu nombreuses, le LH est rarement lié à une exposition aux agents infectieux.[19,20,21] Des facteurs génétiques ont été incriminés, puisque le risque de LH est nettement augmenté ( $\times 100$ ) chez le jumeau monozygote d'un patient déjà atteint, ainsi que l'existence de certaines associations entre le LH et des polymorphismes dans les groupes (HLA). [22,23,24] L'immunodépression accroît le risque de LH avec 20 fois plus de risque d'avoir un LH en cas d'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), d'autant plus que le taux de lymphocytes CD4 est bas. Le diagnostic se fait généralement à des stades avancés avec un tableau clinique inhabituel et un mauvais pronostic.[25] Certaines études menées auprès de populations immigrées d'Asie de l'Est et de Chine en Amérique du Nord ont révélé que l'incidence du LH a augmenté

au cours des dernières décennies, probablement en raison de l'adoption de modes de vie occidentaux ce qui suppose un rôle probable de l'exposition à l'environnement. [26,27,28]

## **2) Autres facteurs de risque:**

### **Exposition aux rayons ultra-violet et risque de LH :**

L'étude de Smedby [29] a tenté de rechercher l'impact de l'exposition aux UV sur le risque de survenue d'hémopathies malignes (lymphoïdes et myéloïdes), les résultats indiquent un effet protecteur de l'exposition au soleil sur le risque de LH. De la même manière, une étude cas-témoins réalisée par Monnereau A [30] portant sur 1.320 patients avec un LH et 6.381 témoins, a retrouvé un risque plus faible de LH chez les sujets qui ont été régulièrement exposés au soleil .

La physiopathologie fait intervenir l'effet immuno-modulateur induit par les UV des lymphocytes T régulateurs et la production de vitamine D connue pour ses vertus antiprolifératives. [31]

### **Obésité et LH :**

Les données épidémiologiques et expérimentales chez l'animal suggèrent que les anomalies hormonales associées à l'obésité pourraient expliquer la prédisposition à la survenue d'un cancer [32] : l'hyperinsulinisme, l'élévation de l'insuline-like growth factor (IGF-1) et de sa biodisponibilité, la diminution de l'adiponectinémie et l'hyperoestradiolémie liée à l'excès d'activité aromatase du tissu adipeux, sont autant de perturbations susceptibles d'être mutagènes et anti apoptotiques. L'existence d'un état inflammatoire associé à l'obésité est un autre facteur cancérigène. Par ailleurs, l'excès d'apport énergétique habituel dans l'obésité augmente la production d'espèces réactives à l'oxygène, favorisant ainsi la cancérogenèse.

Ces données ont été confirmées par des méta-analyses portant sur des séries exhaustives [33,34] : selon Li Q [34], chez les plus jeunes (<35 ans), être en surpoids

(25–29,9 kg / m<sup>2</sup>) est associé à un risque accru de LH, par rapport à un poids normal (18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>). Les données de la littérature sont contradictoires en ce qui concerne la corrélation entre le sexe et le risque de LH chez les patients ayant un surpoids : d'après le même auteur [34], il existe un facteur favorisant du sexe féminin alors que Willet [35] rapporte que le sexe masculin est prédominant.

#### Rôle du tabac :

De nombreuses études ont retrouvé un lien de causalité entre le LH et le tabagisme [36,37] : ce risque a été évalué récemment dans 2 méta-analyses : la première a retenu 17 publications parmi 714 articles et a retrouvé un OR égal à 1,35, IC [1,17–1,56],  $p < 0,001$  [38] . La deuxième méta-analyse portant sur 41 articles (20.143 cas de LNH, 4.340 cas de LH et 61.517 témoins) évalue l'OR à 1,15 avec IC à 95% [1,02–1,30]. Ce risque est corrélé au nombre de cigarettes fumées par jour [38] . Ces études ont noté une prédominance du type SN : OR à 1,35, 95 % CI [1,12–1,63] et du type à cellularité mixte : OR = 2,35, IC [1,72–3,72] [39] . Le tabac favorise la survenue d'un LH en raison de son action immuno-suppressive permettant une réactivation d'une infection virale (EBV) latente [36] . Sopori [40] atteste que cette apparente anergie des lymphocytes T peut représenter, ou contribuer, aux propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires de la fumée de cigarette/ nicotine. D'après cet auteur, l'immunosuppression induite par la nicotine peut résulter, soit de ses effets directs sur les lymphocytes, soit par un mécanisme indirect via l'action de la nicotine sur le système neuroendocrinien, ou par les deux à la fois.

Dans notre étude aucune histoire familiale de LH n'a été rapportée dans le dossier médical, un cas d'immunodépression (VIH) a été noté, 2 patients étaient des tabagiques chroniques et 1 cas de tuberculose ganglionnaire. Par contre la recherche d'infection à l'EBV (sérologie, biopsies) n'a été réalisée chez aucun de nos patients.

## II–Diagnostique du lymphome de Hodgkin

### 1) Clinique

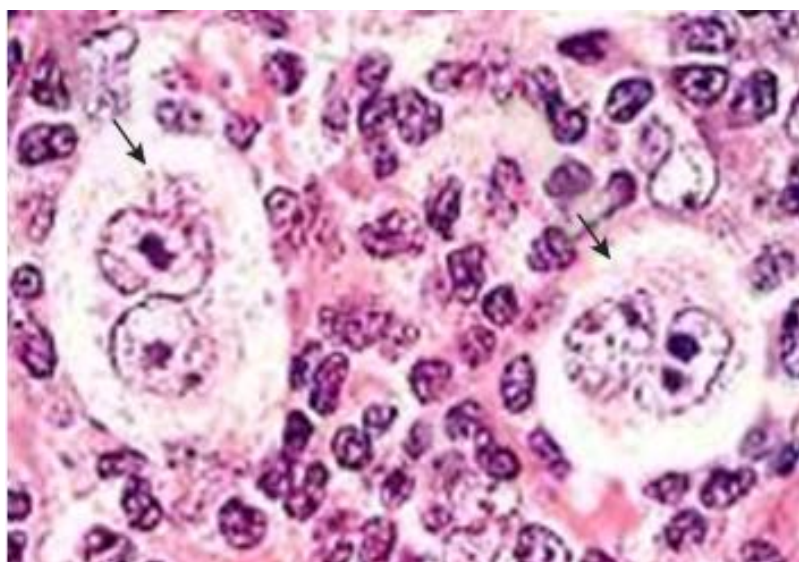
Le tableau clinique caractéristique est l'apparition, chez un enfant ou un adulte jeune, d'adénomégalias périphériques (le plus fréquemment dans le territoire cervico-sus-claviculaire) ou médiastinales, généralement de façon asymptomatique mais parfois dans un contexte d'altération de l'état général. Le diagnostic de lymphome de Hodgkin est histologique et repose sur une biopsie-exérèse ganglionnaire.[32]

Dans 80 % des cas la persistance ou la localisation inhabituelle d'une ou plusieurs adénopathies périphériques, essentiellement cervicales et sus claviculaire, est le motif d'une première consultation et doit faire penser à un LH. Les adénopathies médiastinales sont présentes une fois sur deux mais elles ne sont révélatrices de la maladie que dans 10 % des cas suite à une radiographie thoracique systématique ou rarement devant des signes compressifs (toux, dyspnée, douleur). Il peut exister des ganglions axillaires et exceptionnellement des ADPs inguinales. Enfin dans 10 % à 20 % des cas le LH peut être diagnostiqué devant des signes généraux, tels que une fièvre, des sueurs nocturnes, un amaigrissement et plus rarement un prurit. Les complications neurologiques sont rarement révélatrices. [41,42,43,44,45] Dans notre étude le maître symptôme était les adénopathies périphériques retrouvées chez 56 patients (87,5%). Elles étaient isolées dans 30 cas (47%) et associées à des signes généraux dans 22 cas soit 34,5% des cas.

### 2) Histologie du lymphome hodgkinien

Le lymphome de Hodgkin est une prolifération maligne lymphoïde B ganglionnaire. Le lymphome de Hodgkin se distingue des autres lymphomes par la présence de cellules géantes basophiles à noyaux polylobés et multinucléolés,

appelées cellules de **Reed–Sternberg**, au sein d'un infiltrat inflammatoire réactionnel polymorphe (Figure 31). On distingue plusieurs variantes cytologiques de lymphome de Hodgkin, selon l'architecture ganglionnaire et le type d'infiltrat réactionnel : la forme classique **scléro–nodulaire** qui est la plus fréquentes (60 à 80 %), la forme dite à **cellularité mixte** (20 à 30 %), la forme dite **riche en lymphocytes** ( $\leq 5$  %), la forme dite à **déplétion lymphocytaire** ( $< 1$  %). Chacune de ces variantes correspond à une entité anatomo–clinique particulière avec une épidémiologie et un pronostic qui lui sont propres.[32] (FIGURE 31)



**Figure 31 : Cellules de Reed–Sternberg : Volumineuses à géantes, avec un cytoplasme abondant et clair et un noyau multilobé, au sein d'un infiltrat polymorphe réactionnel [46]**

### **2.1) Classification histologique**

La rareté des cellules tumorales dans le LH classique a poussé l'organisation mondiale de la santé à revoir sa classification en 2008. Ainsi elle a pu distinguer 4 sous types selon les caractéristiques de l'infiltrat réactionnel.

### **a. Le lymphome de Hodgkin classique : comprends quatre variétés :**

- **Sous type scléronodulaire (70 %)** : forme la plus fréquente, avec un épaississement fibreux de la capsule, un parenchyme nodulaire, une fibrose annulaire ou en bandes épaisses. Les cellules tumorales ont un cytoplasme abondant donnant un aspect lacunaire. Il tend à affecter les adolescents et adultes jeunes. Généralement l'atteinte est localisée au niveau de la région cervicale et médiastinale.
- **Sous type à cellularité mixte (20–25 %)** : il constitue une forme de granulome avec une population cellulaire abondante, formée de cellules lymphoïdes, de plasmocytes, d'histiocytes, de polynucléaires avec des amas de cellules épithélioïdes. Il est plus fréquent chez les enfants et les sujets âgés. En cas de SIDA, le LH à cellularité mixte se présente sous forme de maladie disséminée avec souvent une atteinte viscérale.
- **Sous type riche en lymphocytes (5 %)** : prolifération de petites lymphocytes qui peut être confondue avec le paragrulome de Poppema, mais avec des CRS typiques en immunohistochimie. [47,48,49]
- **Sous type à déplétion lymphocytaire** : représente moins de 5 % des LH, longtemps confondue avec les lymphomes malins anaplasiques. Il comprend une variante riche en CRS et une forme avec fibrose collagène diffuse et une déplétion des lymphocytes non tumorales.

**b. Le lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire ou paragrulome nodulaire de Poppema et Lennert** : Cette forme est rare (5 %) et considérée comme un lymphome B indolent. L'architecture nodulaire sans fibrose est évocatrice. L'immunophénotype des cellules confirme le diagnostic par la positivité du CD20 et du CD79a et la négativité du CD15. [50] C'est une entité anatomo-clinique et évolutive très particulière qui atteint plus fréquemment les hommes sous forme localisée au

niveau cervical et qui épargne généralement le médiastin. Son traitement en tant que LH n'est plus recommandé.

L'abstention-surveillance ou une radiothérapie localisée sont des options possibles. [51,52,53,54]

Au Maroc, le RCGC actualisé en 2007 confirme cette transition épidémiologique avec une prédominance du sous type scléro-nodulaire qui reste de loin le type le plus fréquent avec plus de 50% des cas. (Tableau 16)

**Tableau 16: Répartition des cas de lymphome hodgkinien selon le type histologique**

	<u>Hommes %</u>	<u>Femmes %</u>	<u>Totale %</u>
LH SAI	31,2	26,7	28,6
LH type 1 (SN)	44,7	55	50 ,2
LH type 2 (RL)	2,2	0	1
LH type 3 (CM)	21,9	16,9	19,5
LH type 4 (DL)	0	1,3	0,8

Cette fréquence est plus importante dans les pays développés et atteints jusqu'à 88% des cas dans la série de Canellos [55] et 71% dans celle de Gallimini [13]. Par ailleurs, Zerhouni [11] rapporte un pourcentage de 75,4% du type SN, suivi du type 3 ou à cellularité mixte dans 22% des cas.(Tableau 17)

**Tableau 17 : Le type histologique le plus fréquent des patients en fonction des auteurs**

<u>Auteurs</u>	<u>Types histologiques</u>	<u>Nombre de cas</u>	<u>Pourcentage %</u>
Canellos et al	Scleronodulaire	66	88%
Gallimini et al	Scleronodulaire	200	71%
Zerhouni	Scleronodulaire	117	75,4%
Abourazzek	Scleronodulaire	66	75%
Notre etude	Scleronodulaire	49	76%

Dans notre série le diagnostic du lymphome hodgkinien est retenu sur des preuves morphologiques et immuno-histochimique d'un prélèvement ganglionnaire chez tous les patients, la forme sclérosante nodulaire est le type histologique le plus fréquemment diagnostiqué (76,1%), suivi de la forme à cellularités mixte dans 15,2% des cas, la forme riche en lymphocytes du LH (dans 8,7% des cas) avec une absence de la forme à déplétion lymphocytaire 0 cas.

### **III-Bilan d'extension**

Le diagnostic du LH étant affirmé par l'histologie, on est conduit à pratiquer un bilan d'extension. La qualité du bilan initial est une condition pour obtenir la guérison et réduire le risque de rechute. Ce bilan est clinique, biologique et radiologique et vise la recherche des territoires ganglionnaires et/ou viscéraux envahis, le volume tumoral et le retentissement général de la maladie. Il permet d'établir le degré d'extension de la maladie (classement en stades) et l'analyse des facteurs pronostiques dont découle la stratégie thérapeutique ; celle-ci étant fondée sur la notion des « groupes pronostiques ».

#### **1) Evaluation clinique :**

L'examen clinique précise les territoires ganglionnaires atteints, la taille des ADPs, du foie et de la rate. L'examen ORL recherchant une infiltration de l'anneau de Waldeyer est recommandé en cas d'adénopathies cervicales hautes. La présence de signes généraux, tels que fièvre, sueurs profuses nocturnes, amaigrissement de plus de 10% du poids du corps et récent témoigne de l'évolutivité de la maladie et influence le pronostic et la stratégie thérapeutique.



Dans notre série l'examen des aires ganglionnaires périphériques a noté la présence d'ADPs dans 90,6 %, le siège cervicale est le plus fréquent dans 73,4%. Les signes généraux sont présents chez 36% des cas.

## **2) Evaluation biologique :**

L'hémogramme : recherche une hyperleucocytose, anémie, hyperplaquettose, éosinophilie, lymphopénie. Les cytopénies sont rares et sont le plus souvent consécutives à l'envahissement médullaire sévère ou plus rarement à des atteintes auto-immunes.

Un bilan hépatique : une augmentation des phosphatases alcalines traduisant une atteinte hépatique, médullaire ou osseuse. Une choléstase peut être la conséquence d'une obstruction des voies biliaires par des adénopathies compressives, ou de localisations intra hépatiques massives.

Un bilan rénal, dosage d'albumine.

Le bilan inflammatoire recherche une élévation de la VS et de la CRP, et du fibrinogène.

Le dosage des LDH dont l'augmentation, plus rare que dans les lymphomes non hodgkiniens, est le témoin d'une grande évolutivité.

Les sérologies de l'hépatite virale B et de l'hépatite virale C et la sérologie de l'HIV sont recommandées dans le bilan de la MDH [56,57]

L'identification du syndrome inflammatoire se base sur 7 paramètres :

- VS > 40 mm (1 h)
- fibrine > 5 d/L
- albumine < 30 g/L
- alpha2 globulinémie > 10 g/L
- gammaglobulinémie > 20 g/L

- fer < 9 micromol/L
- leucocytose > 12 G/L

L'absence d'un syndrome inflammatoire classe le patient en stade « a », tandis que la présence d'au moins deux signes biologiques ou plus le classe en stade « b ». [58]

Dans notre série tous nos patients ont bénéficiés d'un bilan biologique d'évolutivité comprenant :

- Hémogramme
- VS
- Dosage LDH
- Bilan hépatique
- Sérologie virale : HIV, HVC et HVB
- Electrophorèse des protéines

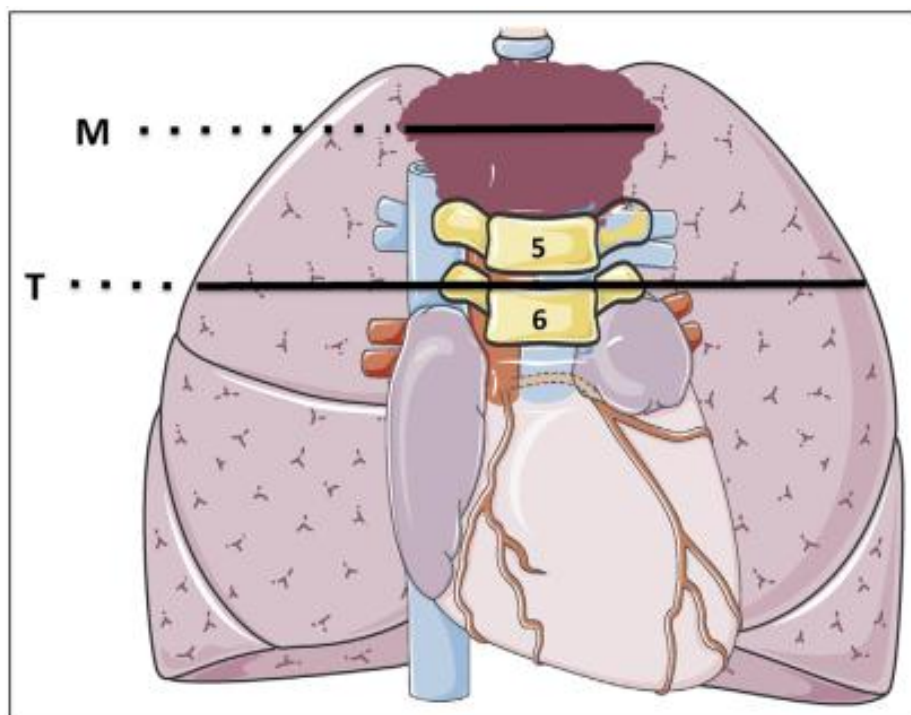
### **3) Evaluation radiologique :**

Les données de l'imagerie sont déterminantes pour l'exploration du thorax et de l'abdomen. Ils serviront de référence dans l'évaluation de la réponse au traitement chimiothérapique et/ou radiothérapique.

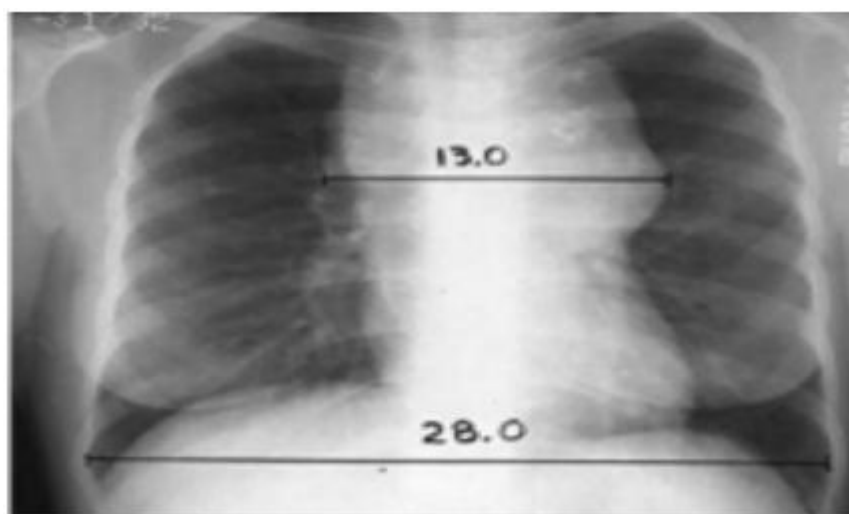
#### **3.1. Radiographie thoracique :**

Reste systématique, mais c'est le scanner thoracique qui permet une excellente étude des ganglions médiastinaux et des plages parenchymateuses. L'importance de la masse ganglionnaire médiastinale est évaluée sur le cliché standard de face, par la mesure de la plus grande largeur du médiastin au niveau de la masse tumorale rapportée à la largeur du thorax mesurée dans l'espace T5- T6 (rapport M/T). La masse médiastinale est définie comme volumineuse lorsque ce rapport atteint 0,33 (médiastin Bulky).

Dans notre série la Rx de thorax est réalisé chez tous nos patients, objectivant des anomalies dans 15,6 % des cas à type d'élargissement médiastinal avec 12,5 % type Bulky et un cas de pleurésie.



**FIGURE 32 :Atteinte médiastinale volumineuse. Définition du rapport M/T :**  
**Mesure maximale de la masse tumorale rapportée au diamètre thoracique entre T5/T6. Un rapport M/T 0.33 est un facteur de risque décisionnel pour le traitement.**  
**NB = ce rapport M/T doit être mesuré sur un cliché de radiographie de face en position debout, car la taille du médiastin peut en effet être artificiellement majorée par la position couchée, si elle est mesurée sur le scout du scanner [59]**



**Figure 33 : Masse médiastinale bulky avec un rapport médiastino–thoracique de  $(13.0 \div 28.0) = 0.46$**

### **3.2. Echographie abdominale :**

Elle permet une bonne exploration de la région hépato-splénique et de l'étage sus-mésocolique. Réalisée par un opérateur entraîné, elle est très contributive, y compris pour de petits ganglions. Leur taille est considérée comme pathologique au-delà de 1cm. Elle peut parfois contribuer à déceler des nodules spléniques au sein d'une rate de volume normal ou augmenté. Néanmoins, elle ne détecte pas les anomalies de structure. En cas de lésion nodulaire hépatique, une ponction biopsie guidée sous échographie permettra d'affirmer ou non le caractère spécifique de la lésion.

### **3.3. Tomodensitométrie :**

#### **a. TDM thoracique :**

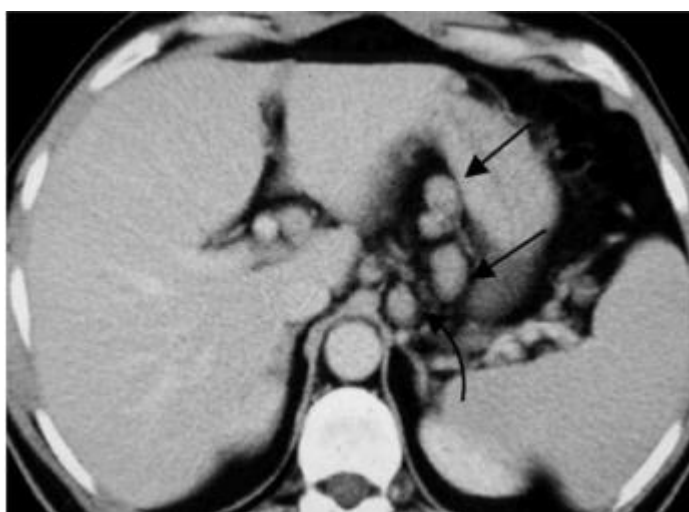
Le scanner permet de visualiser les adénopathies médiastinales hautes, hilaires, la loge de Baretty, les chaînes sous-carinaires, mammaires internes et recherche les atteintes pulmonaires, pleurales, péricardiques et de la paroi thoracique. Insistons également sur son intérêt pour explorer les régions rétro pectorales et la partie supérieure du creux axillaire, où certains ganglions sont parfois inaccessibles à l'examen clinique. [60]



**Figure 34 : Examen tomodensitométrique médiastin révélant une masse ganglionnaire médiastinale et culminale avec obstruction de la bronche culminale [61]**

### **b. TDM abdomino-pelviennne :**

Elle recherche les atteintes ganglionnaires, précise la taille du foie, de la rate et évalue l'homogénéité de leur parenchyme après injection de produit de contraste. Les localisations ganglionnaires préférentielles sont les aires rétro péritonéales, latéroaortiques, inter-aortico-caves ou iliaques, les hiles hépatiques et spléniques. Les territoires mésentériques sont rarement envahis. Les ganglions sont pathologiques si leur taille excède 10 à 15 mm de diamètre.



**Figure 35 : Examen tomodensitométrique abdominal révélant des adénopathies gastrohépatiques, hilaire splénique et coéliquales [62]**

Dans notre série Le bilan scannographique a montré essentiellement des ADPs sus-diaphragmatiques (cervicales dans 48 cas et médiastinales dans 35 cas) et dans 25% des ADPs sous diaphragmatiques.

### **3.4. Rôle de la TEP-FDG couplée au scanner dans le bilan d'évaluation du LH :**

#### **3.4.1 Définition :**

La tomographie par émission de positons (TEP ou PET en anglais) est une technique d'imagerie fonctionnelle réalisée dans les services de médecine nucléaire. Alors que cette technique a initialement été développée pour des applications cérébrales et cardiaques, cette modalité d'imagerie est devenue incontournable en oncologie avec de multiples indications, qu'il s'agisse du bilan d'extension initial, de

l'aide à la planification en radiothérapie, de l'évaluation de la réponse thérapeutique, ou encore du suivi et de la détection/ bilan d'une récurrence. [63]

### 3.4.2. Principes :

La TEP est un examen qui repose sur la détection des rayonnements émis par un radiotracer qui a été préalablement administré au patient. Cette technique de médecine nucléaire présente quelques particularités. Tout d'abord, le radiopharmaceutique utilisé est marqué avec un isotope émetteur  $\beta^+$ . Ce dernier se désintègre en émettant un positon, qui après un court trajet dans la matière, va s'annihiler avec un électron du milieu et donner naissance à de 2 photons de 511 keV. Ces paires de photons  $\gamma$  (émis à 180° l'un de l'autre) qui sont ensuite détectées à l'extérieur du patient permettent de construire l'image TEP. Il est pour cela nécessaire d'utiliser un appareillage spécifique, constitué de plusieurs couronnes de détecteurs adaptés pour la détection dans une courte fenêtre temporelle de ces photons émis en coïncidence. Ces détecteurs disposés en anneaux contiennent des cristaux scintillateurs de germanate de bismuth (BGO), ou d'orthosilicate de lutécium (LSO), ou encore d'orthosilicate de gadolinium (GSO). Les données sont ensuite reconstruites en utilisant des algorithmes itératifs pour obtenir des images 3D, dont la résolution de l'ordre 4-5 mm est supérieure à celle des images conventionnelles des gamma-caméra. Ces dernières années plusieurs avancées technologiques ont par ailleurs contribué à améliorer les sensibilités de détection : les cristaux scintillateurs plus rapides permettent par exemple une localisation plus précise des sites d'annihilation sur les lignes de réponse (temps de vol = time of flight en anglais) alors que le remplacement des photomultiplicateurs conventionnels par des photodiodes à avalanches améliorent ainsi le rapport signal sur bruit. [64]

L'examen TEP est aujourd'hui systématiquement couplé à la réalisation d'une acquisition scanographique grâce à un appareillage multimodalité dédié TEP/TDM.

Cette acquisition TDM a un double rôle : d'une part, elle permet tout d'abord de corriger l'atténuation qui affecte les images TEP natives. (figure36)

### **3.4.3. Rôle du TEP scanner dans le bilan d'extension et l'évaluation de la MH :**

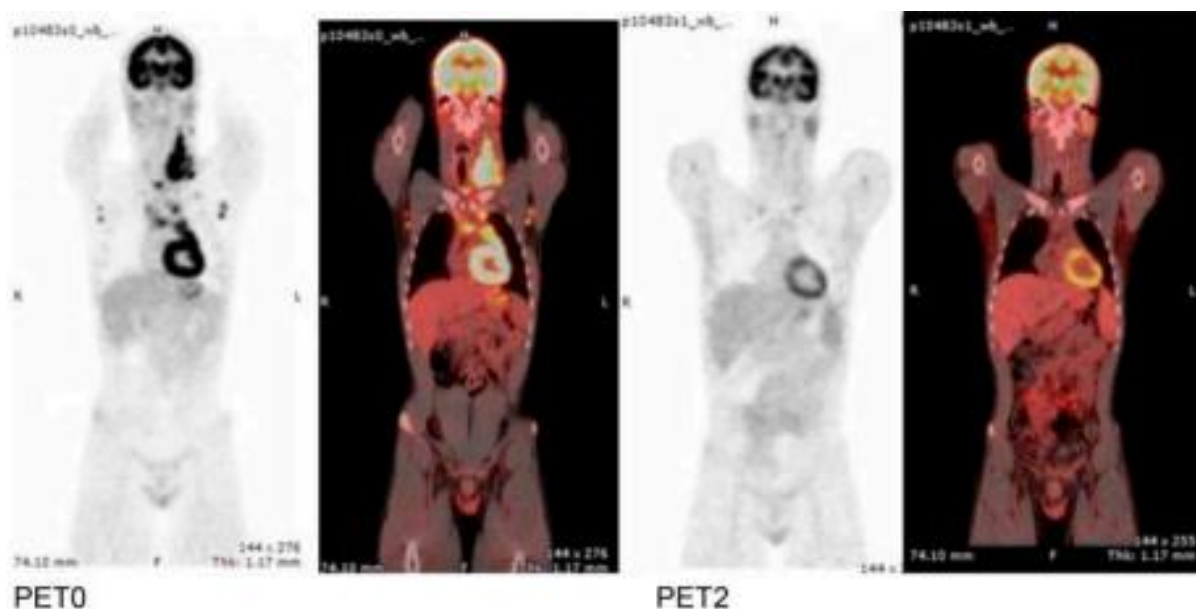
Au regard des recommandations de prise en charge de la maladie de Hodgkin (MH) pour l'ESMO, la TEP pré-thérapeutique devrait être réalisée en bilan d'extension initial et pour l'évaluation de la réponse au traitement (TTT). Du fait de la haute sensibilité de la TEP pour détecter l'atteinte ostéomédullaire, une biopsie n'est pas indiquée chez les patients bénéficiant d'une TEP [niveau de preuve III, B] (annexe 2). La TEP intermédiaire (après 1 à 3 cycles) a une haute valeur pronostic dans les MH traités par ABVD (Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine) chez les patients immunocompétents et HIV négatifs [II, A]. Il est conseillé d'utiliser l'échelle de Deauville (annexe 3) [III, B]. Le Delta SUV n'est pas recommandé. L'utilisation de la TEP intermédiaire comme outil diagnostique pour faciliter la décision thérapeutique est recommandée dans les essais cliniques pour les MH [III, B]. Les résultats de la TEP intermédiaire pourraient également être utilisés à l'échelle individuelle pour aider à la décision thérapeutique [II, C]. Dans l'évaluation du TTT, la TEP de fin de chimiothérapie (CTH), avant RTH, est un outil utile pour identifier les patients à risque d'échec thérapeutique.

Pour les stades limités (I-II sans facteur de risque) et les stades intermédiaires (I-II avec 1 facteur de risque), la question de savoir si la RTH peut être évitée chez les patients en réponse métabolique complète à la TEP de fin de CTH n'est pas résolue. Des données émergent, démontrant une meilleure survie sans progression chez les patients en réponse métabolique complète à la TEP (préRTH) et ayant reçu de la RTH. Une population pouvant être traitée en toute sécurité uniquement avec de la CTH n'a pas encore pu être définie. Par conséquent, un TTT guidé par la TEP de fin de CTH n'est pas recommandé en dehors d'essai clinique.

Pour les stades avancés (III-IV), les patients de moins de 60 ans sont traités soit avec 6 à 8 cycles d'ABVD suivis d'une RTH localisée sur les résidus lymphomateux de

plus de 1,5 cm, soit avec du « BEACOPP intensifié » suivi d'une RTH localisée sur les résidus lymphomateux positifs en TEP de plus de 2,5 cm [I, A].

Dans l'évaluation de fin de TTT, la TEP est indiquée. [65]



**Figure 36 : Tomographie par émission de positons au 18-FDG dans une maladie de Hodgkin ; avant (PET0) et après traitement (PET2) [66]**

Dans notre série le TEP-TDM est réalisé chez 14 patients dans le cadre du bilan d'extension objectivant des anomalies chez 11 (soit 17 %) parmi eux.

### **3.5. Autres investigations optionnelles :**

Certaines investigations sont indiquées en fonction du contexte. La scintigraphie osseuse oriente la recherche de localisations osseuses dans les formes disséminées avec signes généraux, en révélant d'éventuels foyers d'hyperfixation. L'IRM est contributive pour rechercher des localisations osseuses, épidurales, musculaires parfois suspectées en présence d'une symptomatologie douloureuse et/ou neurologique.



#### **4) biopsie ostéo-médullaire**

La biopsie médullaire doit être systématique en présence de signes généraux, d'une forme disséminée ou d'un déficit immunitaire. La moelle osseuse étant quasiment normale chez les patients jeunes, ayant une forme localisée sans signes généraux. La biopsie médullaire est devenue optionnelle dans les stades cliniques IA et IIA. L'envahissement médullaire est confirmé par la présence de Cellules RS au sein d'un granulome inflammatoire.

Néanmoins des études ont montré dernièrement une sensibilité et une spécificité plus importante du TEP Scanner dans la détection d'une infiltration médullaire par rapport à la BOM. Ceci à limiter les indications de la BOM au cas d'insuffisance médullaire avec TEP négatif.

Dans notre série une BOM est médullaire réalisée dans 73 % des cas, était positive chez seulement 2 patients dans le cadre d'une maladie disséminée avec un groupe pronostique défavorable.

## IV–Stadification

La classification d'Ann Arbor (Tableau: 18) publiée depuis 1971, définit quatre stades afin d'établir la prise en charge thérapeutique et le pronostic.

**Tableau 18 : Classification d'Ann–Arbor**

<b>STADE</b>	<b>DEFINITION</b>
<b>STADE I</b>	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure Lymphoïde
<b>STADE II</b>	Atteinte de 2 ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme
<b>STADE III</b>	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme, associé ou non à une atteinte splénique
<b>STADE IV</b>	Atteinte extra–ganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse.

La révision de la classification en 1988 est venue pour répondre à l'insuffisance de cette classification en matière de facteurs pronostiques (masse bulky, atteinte viscérale...) lors de la réunion de cotswolds en Angleterre (Tableau:19). Ainsi il a été recommandé de réaliser le scanner pour l'évaluation de la maladie ganglionnaire sous diaphragmatique, de préciser le nombre de sites atteints pour le stade II (exemple :

stade II3), de définir au sein du stade III en 2 groupes selon l'atteinte abdominale supérieure ou inférieure : III1 et III2, d'indiquer la présence de masse bulky par la lettre X et aussi la définition de l'entité réponse complète incertaine (Cru) si pas de confirmation histologique lors d'une masse résiduelle. [67,68,]

**Tableau 19 : Classification d'Ann-Arbor avec modification de cotswolds**

<b>STADE</b>	<b>DEFINITION</b>
<b>STADE I</b>	Atteinte d'un seul territoire ganglionnaire
<b>STADE II</b>	Atteinte de 2 ou plusieurs territoires ganglionnaires du même côté du diaphragme.
<b>STADE III</b>	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme, l'atteinte de la rate étant considérée comme une atteinte ganglionnaire. – III 1 : Avec ou sans atteinte des ganglions du hile splénique, coélique ou portal. – III 2 : Avec atteinte des ganglions latéro-aortique, iliaques, mésentériques.
<b>STADE IV</b>	Atteinte viscérale hémotogène, non contigüe à une atteinte ganglionnaire.
<b>A</b>	Absence de Signes cliniques d'évolution
<b>B</b>	Présence de fièvre, sueurs, amaigrissement
<b>E</b>	Atteinte viscérale contigüe à une atteinte ganglionnaire
<b>X</b>	Masse tumorale volumineuse (bulky)

L'analyse d'une base de données internationale a montré la répartition suivante selon le stade clinique (SC) : SC I : 21 % ; SC II : 43 % ; SC III : 23 % ; SC IV : 13 %. [69] Selon les données du SEER 2012, les formes localisées du LH sont plus fréquentes avec environ 25% de stade I et 40% de stade II alors que les stades avancés sont moins communs avec 20% de stade III et seulement 15% de stade IV. [70] Par ailleurs les stades avancés III et IV représentent plus de la moitié de la population dans les pays sous-développés alors qu'il est de près de 30 à 35 % dans les pays développés. Ceci peut être expliqué généralement par le retard diagnostique. [71,72,73,74] L'atteinte viscérale dans le LH est représentée par l'atteinte médullaire qui est présente dans 5% lors du diagnostic initial et environ 1% des formes localisées. Les localisations pulmonaires sont fréquentes dans les formes localement avancées soit 20% des cas sous forme de nodules ou syndrome interstitiel associés généralement à des ADPs médiastinales. Le syndrome d'épanchement pleural et/ou péricardique peut être en rapport avec des ADPs compressives ou atteinte lymphomateuse surtout en présence d'un épaissement pleural. Dans environ 5% des cas il peut s'agir d'une atteinte hépatique qui est constamment associé à une atteinte splénique. Une atteinte vertébrale doit toujours faire rechercher une localisation leptoméningée et cérébrales malgré que c'est exceptionnel. [74]

Zerhouni dans son étude réalisée à Casablanca les formes localisées étaient prédominantes 67,5% (stade I : 14,2% et stade II : 53,3%) alors que les formes disséminées présentaient 32,5%. [11]

Dans l'étude réalisée par Abourrazek à Marrakech 45,6% des patients était de stade localisé et 54,4% de stade avancé. [12]

Dans notre étude 80% des patients était de stade localisé et 20% de stade avancé :

- 5 cas de stade I.
- 46 cas de stade II.
- 2 cas de stade III.
- 11 cas de stade IV.

## **V. Facteurs pronostiques et groupes pronostiques :**

Les facteurs pronostiques de la maladie de Hodgkin sont des facteurs liés à l'hôte et à la maladie.

Depuis plus de 20 ans, l'hétérogénéité des résultats thérapeutiques du LH à suggérer l'existence de différentes entités anatomo-cliniques, biologiques et évolutives. De nombreuses études ont essayé d'identifier les facteurs pronostiques des lymphomes en général et du LH plus précisément. [76]

Ces facteurs peuvent être divisés en 2 entités:

- Les facteurs liés à la maladie : sous type histologique, la taille tumorale, le nombre de sites ganglionnaires atteints, la présence d'atteinte viscérale, les symptômes B, VS, taux LDH, albuminémie
- Facteurs liés à l'hôte : Age, sexe, lymphopénie, sérologie HIV positive, ATCDs médicaux et comorbidités.

Les stadifications pronostiques utilisées sur la base des études prospectives distinguent 2 groupes : les stades localisés (I et II) et les stades avancés (III et IV).

**Les stades I et II :** les facteurs pronostiques ont été identifiés selon les données des études ayant comparés la radiothérapie seule vs radiothérapie-chimiothérapie (Europecanada) ou radio-chimiothérapie vs chimiothérapie seule (Amérique du sud).

Les facteurs pronostiques défavorables définis par le groupe Coopérateur Lymphome de l'EORTC sont l'âge à partir de 50 ans, le nombre de territoires ganglionnaires atteints supérieur à trois, l'atteinte médiastinale volumineuse avec rapport MT supérieur à 0,35, la présence de signes généraux et l'augmentation de la vitesse de sédimentation. Nous distinguons 2 groupes :

- Groupes favorables : n'ayant aucun facteur péjoratif et dont la survie est d'environ 100%
- Groupes défavorables : présence au moins d'un facteur péjoratif et dont la survie varie entre 85 et 90%.

**Les stades disséminés**, Hasenclever et al ont élaboré un score pronostic « international pronostic score : IPS » à travers une grande étude internationale rétrospective sur plus de 5000 patients ayant un LH de stade avancé et traités essentiellement par chimiothérapie à base d'anthracycline. Ceci a permis de retrouver 7 facteurs pronostiques (âge > 45 ans ; sexe masculin ; hypo-albuminémie < 4 g/dl ; némie < 10.5 g/dl ; hyperleucocytose 15000/ mm<sup>3</sup> ; lymphopénie < 600/ mm<sup>3</sup>). La survie diminue avec le nombre de facteurs présents, ainsi la survie à 5ans est de 84% pour un IPS : 0, et une survie de 42% pour un IPS > 5. Il est possible d'individualiser 2 groupes:

- Groupes favorable avec un maximum de 2 facteurs péjoratifs et dont la survie est d'environ 85%.
- Groupes défavorable avec au moins 3 facteurs péjoratifs dont la survie diminue à 70%.
- Les équipes allemandes proposent une stratification différente car le stade n'est qu'un facteur parmi d'autres, or , nous savons que certains stades III/IV évoluent mieux que des stades II très défavorables, ainsi de plus en plus certains cas de stade IIB avec forte masse ganglionnaire sont traités comme les stades IV . [77,78]

L'étude de la réponse précoce à la chimiothérapie par la TEP après 2 cures a été identifiée comme facteurs pronostique majeur des 2 études italienne et danoise. Ceci a été plus important dans les stades avancés car il a permis de modifier la prise en charge thérapeutique. [79,80]

Henery amar et al a rapporté en utilisation la classification de l'EORTC, 60% des cas du groupe favorable parmi les formes localisées et 40% défavorable. [81]

Parmi les formes disséminées, Hasenclever a rapporté 81% de patients ayant moins de 4 facteurs péjoratif selon le score IPS et donc du groupe favorable contre 19% de formes défavorables. Même résultats et pourcentages ont été publiés par Moccia et al dans le JCO en 2012. [82,83]

**Tableau 20 : Classement en stades et facteurs de risque du lymphome de Hodgkin.****D'après Eichenauer et al. (2014) [84]**

Présentation	EORTC-GELA/LySA	GHSg
Facteurs de risque (FDR)	(A) Masse médiastinale volumineuse	(A) Masse médiastinale volumineuse
	(B) Âge $\geq$ 50 ans	(B) Atteinte extraganglionnaire
	(C) VS $\geq$ 50 mm ou $\geq$ 30 mm si symptômes B présents	(C) VS $\geq$ 50 mm ou $\geq$ 30 mm si symptômes B présents
	(D) $\geq$ 4 aires ganglionnaires atteintes	(D) $\geq$ 3 aires ganglionnaires atteintes
Stades IA, IB et IIA sans facteurs de risque	Stades localisés favorable	Stades précoces
I-IIA, IB avec facteurs de risque	Stades localisés défavorables	Stades intermédiaires
IIB avec facteurs de risque	Stades localisés défavorables	Stades intermédiaires si FDR (C) ou (D)
		Stades avancés si FDR (A) ou (B)
III-IV	Stades avancés	Stades avancés

*EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; GELA : groupe d'étude des lymphome de l'adulte devenu le LySA en 2011 ; LySA : Lymphoma Study Association ; GHSg : German Hodgkin Study Group ; VS : vitesse de sédimentation ; Masse médiastinale volumineuse : masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral T5-T6 (rapport M/T  $>$  0,33, mesuré sur un cliché thoracique de face) ou masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm.[84]*

Zerhouni dans les résultats sommaires de son travail réalisé au centre d'oncologie Ibn rochd à Casablanca, sur la base de la classification d'ANN ARBOR et la présence ou non des signes d'évolutivité de la maladie, a individualisé 2 groupes de malades : Un groupe de 114 malades de stade localisé (I et II) dont 23 patients (20%) n'ont eu aucun signe d'évolutivité, ni clinique ni biologique et donc classés stade « Aa ». Le deuxième groupe, fait de 55 patients a présenté par contre des stades disséminés (III et IV) avec des signes d'évolutivité clinique et biologique chez 33 patients qui sont classés stade « Bb ». [11]

Abourazzek dans son travail réalise au chu mohamed VI à Marrakech a pu individualiser 2 groupes de patients un groupe de 40 malades dont 14 patients soit 35% des cas n'avait aucun signe d'évolutivité clinique ou biologique et donc classés

stade « Aa », et un autre groupe fait de 48 patients des stades avancés, dont 23 cas avait des signes d'évolutivité clinique et biologique qui sont classés « Bb ».[12]

Dans notre étude on a pu individualiser 2 groupes de patients ; un groupe de 51 malades de stades localisés dont 41 patients soit 80% des cas n'avaient aucun signes d'évolutivité clinique ou biologique donc classés stade « Aa », et un autre groupe fait de 13 malades de stades avancés, dont 9 patients avaient des signes d'évolutivité clinique ou biologique qui sont classés « Bb ».

## **VI. Prise en charge thérapeutique du lymphome hodgkinien**

### **A.Radiothérapie :**

#### **1-Place de la radiothérapie dans la PEC du LH**

La radiothérapie a été utilisée comme arme thérapeutique dans les lymphomes hodgkiniens dès 1901, mais c'est dans les années 1960, avec l'avènement de la radiothérapie dite « moderne » utilisant des rayonnements ionisants de haute énergie et grâce aux premières polychimiothérapies capables d'entraîner des réponses objectives, que l'association des deux traitements délivrés séquentiellement s'est imposée pour améliorer les résultats en termes de contrôle local et de survie. L'allongement de la survie a permis de constater que le prix à payer pour la guérison était très élevé en termes de complications, notamment cardiovasculaires (50 % d'anomalies importantes détectées lors d'examens systématiques) et de seconds cancers (4 à 20 %), en majorité liés à la radiothérapie, avec un risque qui perdure au-delà de la 30e année. C'est pourquoi, au cours des deux dernières décennies, tous les essais thérapeutiques ont été pensés pour essayer de trouver le meilleur compromis entre « en faire trop », avec le risque de complications, et « ne pas en faire assez », avec le risque de ne pas contrôler la maladie de première intention, en sachant que l'échec est difficilement rattrapable.



Grâce aux résultats des essais menés à la fin des années 1990, on peut affirmer que la radiothérapie est indiquée :

- exclusivement, soit d'emblée, soit au moment de la rechute, pour traiter les lymphomes hodgkiniens à prédominance lymphocytaire de forme nodulaire ou paraganulomes de Poppema ;
- après deux à quatre cures d'adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine pour traiter ceux de stades I et II ;
- ponctuellement, dans le cadre de traitement de rattrapage de la maladie réfractaire ou récidivante. [86]

Les essais en cours pour les formes précoces posent la question de l'utilisation de la tomographie par émission de positons (TEP) – scanographie pour l'évaluation de la réponse en cours de chimiothérapie afin de monitorer la thérapeutique très précocement. Ainsi, une désescalade thérapeutique pourrait être envisagée en cas de bonne réponse et au contraire une escalade thérapeutique en cas de réponse suboptimale. Pour les stades III et IV, c'est la question de l'irradiation de clôture des masses résiduelles fixant ou non à la tomographie par émission de positons après la chimiothérapie qui est d'actualité.

## **2-Modalités de radiothérapie :**

### **a. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie:**

L'examen clinique, la scanographie et la TEP-scanographie réalisés au moment du diagnostic sont indispensables pour définir les aires ganglionnaires (technique involved field) ou les ganglions (technique involved node) qui devront être irradiés. Si la technique involved node est utilisée, les séries d'images diagnostiques devront être acquises de manière optimale dans les mêmes conditions que les images utilisées pour la planification de l'irradiation. Au mieux, une première scanographie

dosimétrique avec injection de produit de contraste est réalisée en conditions de traitement. Les aires ganglionnaires ou les ganglions atteints sont délinés sur cette première scanographie, puis les volumes sont reportés après fusion sur une deuxième scanographie dosimétrique réalisée après la chimiothérapie et avant la radiothérapie.[86]

**b. Description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des images scanographiques :**

Le patient est installé en décubitus dorsal, bras légèrement écartés du corps. Différents moyens de contention peuvent être utilisés en fonction des habitudes de chaque centre. En cas d'irradiation des aires cervicales ou sus-claviculaires, la confection d'un masque de contention est recommandée.

Le faisceau d'acquisition va dépendre de la zone à irradier. Si le médiastin est concerné, le faisceau d'acquisition doit comprendre les deux poumons et le cœur en totalité afin de pouvoir interpréter de manière fiable les histogrammes dose-volume pour ces organes.[86]

Une tomodensitométrie en mode d'acquisition quadridimensionnel (4D) peut être réalisée pour prendre en considération les mouvements respiratoires. [87]



**Figure 37: Positionnement et moyens de contention (masque thermoformé personnalisé) pour une irradiation cervico sus claviculaire d'un LH**

**c. Délimitation des volumes cibles :**

La radiothérapie des lymphomes hodgkiniens doit utiliser les concepts des rapports 50, 62 et 83 de l'International commission on radiation units and measurements (ICRU). Cependant, il faut se rappeler que la technique involved field utilisée dans le cadre des essais majeurs de la dernière décennie était basée sur une définition bidimensionnelle des faisceaux et qu'elle doit maintenant être adaptée à l'utilisation de l'imagerie tridimensionnelle. [86]

### **C-1 Définition du volume tumoral macroscopique.**

En dehors des cas particuliers des lymphomes réfractaires ou en rechute et de l'irradiation en situation de masse résiduelle, l'irradiation des patients atteints de la maladie de Hodgkin intervient après plusieurs cures de chimiothérapie, qui ont permis d'obtenir une régression complète ou quasi-complète. Le volume tumoral macroscopique, au moment de l'irradiation, n'est délinéé que dans les conditions suscitées. En revanche, il est impératif que le volume tumoral macroscopique soit décrit avant la prescription de la chimiothérapie, puisque le volume cible anatomoclinique à irradier est défini à partir de la description de l'envahissement tumoral initial. La définition des ganglions envahis doit reposer à la fois sur l'interprétation des scanographies avant et après la chimiothérapie et sur l'analyse de la TEP-scanographie initiale. Sur la scanographie, un ganglion dont le diamètre transversal est supérieur à 1-1,5 cm a une forte probabilité d'être envahi. Cependant, ce seul critère n'est pas suffisant, car les ganglions envahis peuvent avoir une modification architecturale sans modification de taille et, selon le plan de coupe scanographique, leur taille peut être affectée par l'effet de volume partiel. Selon les recommandations du groupe de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) et du groupe d'études des lymphomes de l'adulte (Géla), le respect des trois étapes suivantes permet de définir de manière la plus précise possible le volume tumoral macroscopique : • la TEP-scanographie initiale (au mieux réalisée en conditions de traitement) doit être analysée comparativement avec la scanographie effectuée avant la chimiothérapie afin de détecter des ganglions non visibles sur la scanographie. Le Géla a proposé qu'une délinéation des biologicaltarget volumes de captation (40 % de la standard uptake value maximale [SUVmax]) soit reportée sur la scanographie dosimétrique après fusion, ceci afin d'améliorer la précision de détection des volumes cibles ;

- toute asymétrie morphologique ou fonctionnelle d'une structure pouvant être ganglionnaire doit être discutée ;
- enfin, les scanographies réalisées avant et après la chimiothérapie doivent être analysées comparativement, pour considérer comme initialement envahi tout ganglion ayant diminué de taille ou ayant disparu après la chimiothérapie, quelle que soit sa taille, et même en l'absence d'hypermétabolisme initial (Géla)[88]. La revue des scanographies et tomographies par émission de positons en présence d'un radiologue et d'un médecin nucléaire en réunion de concertation pluridisciplinaire est particulièrement importante dans cette pathologie.

### **C-2 Définition des volumes cibles anatomocliniques.**

Au fur et à mesure du temps, la place et les modalités de la radiothérapie dans la prise en charge du lymphome de Hodgkin ont évoluées. Historiquement, les premiers cas de lymphome de Hodgkin guéris ont été obtenus par radiothérapie exclusive, en réalisant une irradiation lymphoïde (sub-) totale. Le concept de définition du volume cible anatomoclinique a évolué. La technique dite « en champs étendus » (mantelet, barre lomboaortique, Y inversé, etc.) ne doit plus être utilisée.

Actuellement, après de multiples essais qui ont fait évoluer les concepts, le traitement de référence du lymphome de Hodgkin localisé correspond à une association de chimiothérapie et de radiothérapie (Combined Modality Therapy). Dans le cadre de ces associations, après réalisation d'une chimiothérapie d'induction, le type de radiothérapie qui fait référence aujourd'hui est une irradiation limitée aux aires ganglionnaires initialement atteintes (Involved Field Radiotherapy ou IFRT).

Comme mentionnée précédemment, la technique involved field doit être adaptée à l'utilisation de l'imagerie tridimensionnelle, mais pour les patients traités dans le cadre d'essais thérapeutiques, c'est la technique involved node qui est préférentiellement utilisée. [86]

### **C.2.1 Technique involved field**

Dans le cadre de l'IFRT, il n'existe pas de définition univoque des volumes à traiter. On distingue dix aires ganglionnaires indivisibles (mais dont les limites précises ne sont pas consensuellement définies) :

- les héli-cous droit et gauche (qui comprennent chacun le creux sus-claviculaire homolatéral),
- les creux axillaires droit et gauche,
- le médiastin,
- la barre lombo-aortique,
- les aires pelviennes droite et gauche,
- les creux inguinaux droit et gauche.

Lorsqu'un ganglion est pathologique au niveau de l'une de ces aires ganglionnaires au moment du bilan d'extension initial, le principe de l'IFRT consiste à réaliser, à l'issue de la chimiothérapie d'induction, une irradiation de toute l'aire ganglionnaire à laquelle appartenait le ganglion pathologique. Il s'agit donc d'une irradiation régionale, de type « classique » en deux dimensions, avec une définition des volumes à traiter qui se basent sur des repères osseux, et qui ne répond pas aux critères d'une irradiation conformationnelle. Comme nous l'avons déjà dit, il n'existe pas de définition consensuelle précise des volumes à traiter, mais on peut retenir les principes suivants. [89]

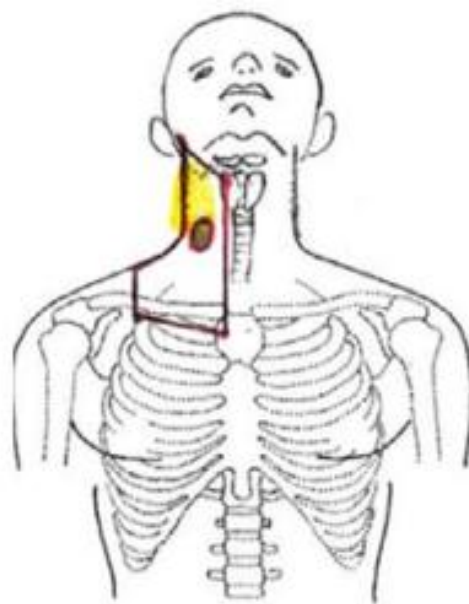
Toute adénopathie cervicale et/ou du creux sus-claviculaire doit conduire à l'irradiation de l'héli-cou dans sa globalité. En cas d'atteinte sus-claviculaire isolée, il faut discuter l'irradiation associée du creux axillaire homolatéral. Toute adénopathie axillaire doit conduire à l'irradiation de l'aisselle dans sa globalité ainsi que du creux sus-claviculaire homolatéral. Toute adénopathie médiatino-hilaire doit

conduire à l'irradiation du médiastin dans sa globalité ainsi que de la partie médiane des deux creux sus-claviculaire. En cas d'atteinte médiastinale et sus-claviculaire (même unilatérale), l'irradiation doit couvrir le médiastin ainsi que les deux hémicous (mais de manière réduite, jusqu'à hauteur de C2-C3). En cas d'atteinte médiastinale, sus-claviculaire et cervicale, l'irradiation doit correspondre à un mantelet complet couvrant le médiastin, les deux hémicous ainsi que les deux creux axillaires. Toute adénopathie lombo-aortique haute (au-dessus de l'espace L3-L4) et/ou du hile hépato-splénique et/ou de la rate, doit conduire à l'irradiation de la barre lombo-aortique. La rate n'est incluse dans la barre lombo-aortique et donc irradiée, que si elle est objectivement atteinte. Toute adénopathie lombo-aortique basse (au-dessous de L3) et/ pelvienne, doit conduire à une irradiation en Y inversé réduite comprenant la barre lombo-aortique ainsi que les aires pelviennes droite et gauche. Les creux inguinaux ne sont irradiés, dans le cadre d'une irradiation en Y inversé complète, que si des ganglions inguinaux sont objectivement atteints.

\*Les limites d'un hémicou :

- **Limite supérieure** : une ligne passant à 1 à 2 cm au-dessus de l'extrémité inférieure de l'apophyse mastoïde (pour épargner le conduit auditif externe), à la moitié de la branche montante de la mandibule, et par la pointe du menton. En cas d'atteinte sus-claviculaire isolée, la limite supérieure est abaissée en regard de C2-C3 ou au niveau de l'os hyoïde, afin d'épargner les glandes parotides.
- **Limite inférieure** : une ligne horizontale passant à 2 cm sous le pied de l'extrémité interne de la clavicule.
- **Limite externe** : une ligne verticale passant à l'union des deux tiers internes et du tiers externe de la clavicule.
- **Limite interne** : elle dépend de l'atteinte ganglionnaire.

- En l'absence d'adénopathie cervicale médiane et/ou sus-claviculaire, la limite interne du champ d'irradiation est une ligne verticale passant par le bord homolatéral du rachis cervical. En cas d'adénopathie cervicale proche de la ligne médiane et/ou d'adénopathie susclaviculaire, la limite interne du champ d'irradiation passe par l'extrémité des apophyses transverses controlatérales pour englober la totalité des corps vertébraux du rachis cervical. (Figure 38) [90,91,92]

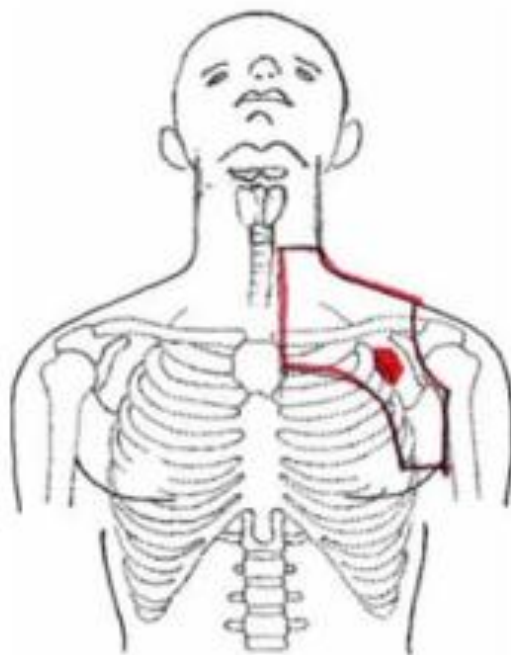


**Figure 38: Les limites d'un héli-cou**

- Les limites de l'aire axillo-sus claviculaire :
- **Limite supérieure** : ligne horizontale passant par C5-C6, au niveau du bord inférieur du cartilage thyroïde. À noter qu'en cas d'atteinte sus-claviculaire associée, la limite supérieure du champ doit être remontée jusqu'à C2-C3, avec une protection du rachis cervical haut et du larynx par une brique médiane.
- **Limites inférieures** : en externe : ligne horizontale passant par la pointe de l'omoplate, au niveau de l'arc moyen de la sixième côte ; en interne : 1 à 2 cm sous le bord inférieur de la limite interne de la clavicule.



- **Limite externe** : ligne passant en haut par l'articulation acromio-claviculaire puis qui longe ensuite vers le bas le bord médial de l'humérus tout en protégeant la tête humérale.
- **Limites internes au niveau du thorax** : ligne convexe en dehors qui suit la paroi thoracique, 1cm en dedans du gril costal : au niveau cervical : elle dépend de l'atteinte ganglionnaire. (voir hémi cou). (Figure 39) [90,91,92,93]



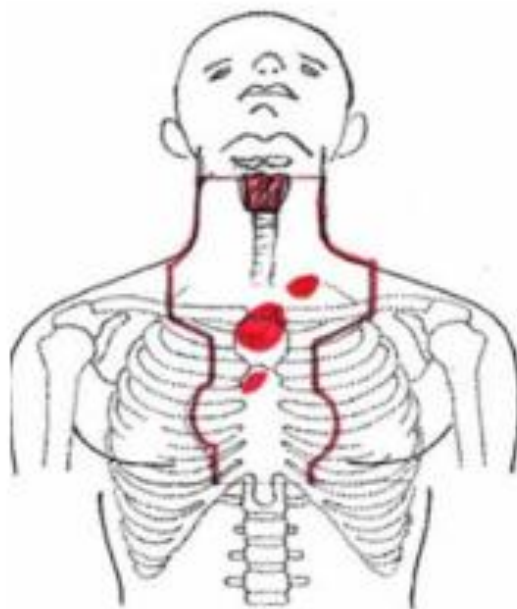
**Figure 39 : Les limites de l'aire axillo-sus claviculaire**

\*Les limites de l'aire médiastino-sus-claviculaire :

- **Limite supérieure** : ligne horizontale passant par C5-C6, au niveau du bord inférieur du cartilage thyroïde.
- **Limite inférieure** : sur les côtés : 1 à 2 cm sous le bord inférieur de la clavicule ; au centre classiquement au niveau de l'interligne T10-T11.

La tendance actuelle étant d'essayer de protéger au maximum le cœur et ses annexes. Il est recommandé de respecter deux à trois cm sous le niveau le plus bas de l'atteinte ganglionnaire initiale ou cinq cm sous le résidu après chimiothérapie.

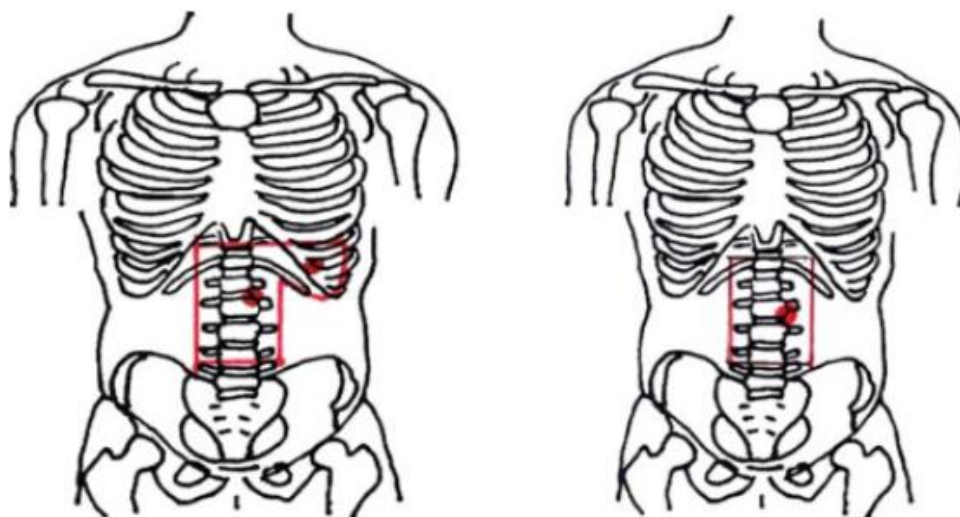
– **Limites latérales** : au niveau du médiastin : 1 à 2 cm en dehors de la silhouette médiastino-hilaire après chimiothérapie ; en haut : ligne verticale passant à l'union des deux tiers interne et du tiers externe de la clavicule. (Figure 40) [90,91,92,93]



**Figure 40 : Les limites de l'aire médiastino-sus-claviculaire**

\*Les limites d'une barre lombo-aortique :

- **Limite supérieure** : interligne T10-T11.
- **Limite inférieure** : interligne L4-L5 ou L5-S1, selon les auteurs.
- **Limites latérales** : classiquement 1 à 2 cm au-delà des apophyses transverses de part et d'autre du rachis, mais en tenant compte d'éventuel résidu tumoral après chimiothérapie ou l'indication d'une irradiation splénique. (Figure 41)



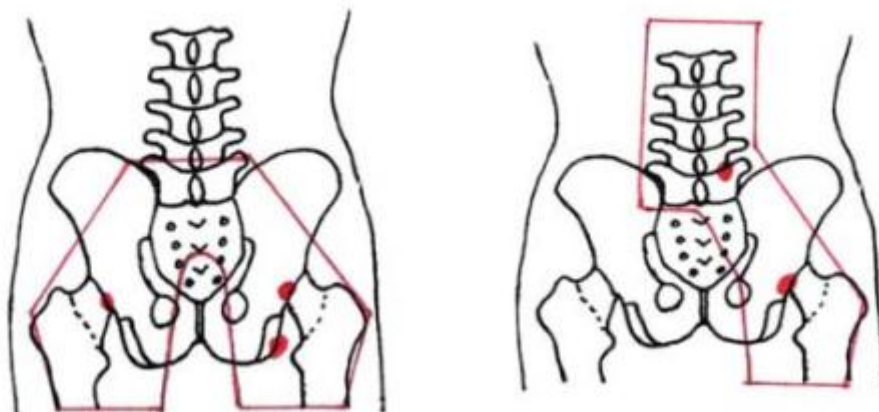
**Figure 41 : Les limites d'une barre lombo-aortique**

\*Les limites du Y inversé :

- **Limite supérieure** : interligne T10-T11.
- **Limite inférieure** : ligne oblique en haut et en dehors partant, de part et d'autre du cache centro-pelvien, depuis le bord interne du trou obturateur jusqu'à un point situé 1 à 2 cm en haut et en dehors du toit du cotyle. À noter que le cache centro-pelvien remonte lui jusqu'à une ligne horizontale passant par l'interligne S3-S4.
- **Limites latérales** : ligne verticale passant 1 à 2 cm au-delà des apophyses transverses de part et d'autre du rachis (en tenant compte d'éventuels résidus après la chimiothérapie) jusqu'à hauteur de L4, puis selon une ligne oblique en bas et en dehors vers un point situé 1 à 2 cm en haut et en dehors du toit du cotyle.

Les creux inguinaux ne sont irradiés dans le cadre d'un Y inversé qu'en cas d'atteinte initiale objective. Dans ce cas, le creux inguinal initialement atteint est traité par un faisceau direct antérieur supplémentaire d'électrons (de 10 à 13 MeV), selon un champ d'irradiation dont la limite supérieure est jointive à  $\pm$  5 mm avec la limite inférieure de l'Y inversé, et dont la limite inférieure descend

jusqu'à au moins 5 cm sous le bord inférieur du petit trochanter (afin de couvrir complètement le triangle de Scarpa). (Figure 42) [90,91,92,93]



**Figure 42 : Les limites du Y inversé**

### **C.2.2 Technique involved node :**

Cette technique d'irradiation a été définie par Girinsky et al. pour le protocole EORTC-Géla H 10 [94,95]. Elle nécessite impérativement dans le bilan initial la présence d'une TEP-scanographie avant la chimiothérapie en position de traitement de radiothérapie. Une fusion doit être réalisée entre la TEP-scanographie initiale et la scanographie de simulation. La qualité du recalage des images doit être étudiée minutieusement avant d'effectuer la délimitation des volumes [96,97]. Le volume cible anatomoclinique comprend le volume tumoral macroscopique défini sur la TEP-scanographie initiale, en excluant les structures adjacentes normales (musculaires, parenchymateuses, osseuses ou vasculaires). Ses limites dans l'axe craniocaudal correspondent aux adénopathies avant la chimiothérapie. Le volume cible anatomoclinique est adapté aux déplacements tissulaires induits par la réduction souvent importante de taille des ganglions après chimiothérapie, latéralement et dans l'axe antéropostérieur afin de ne traiter que le site ganglionnaire concerné par la maladie initiale.

### C.2.3 Technique « involved site »

En l'absence de TEP-scanographie en position de traitement, l'International Lymphoma Radiation Oncologist Group (ILROG) a développé le concept de radiothérapie « involved site » [98,96,99,100] Cette technique est issue de protocole pédiatrique. Le volume cible anatomoclinique est défini comme dans la technique involved node avec une extension de 1,5 cm en craniocaudal créée non pas automatiquement mais en délimitant manuellement l'aire ganglionnaire située en amont et en aval.

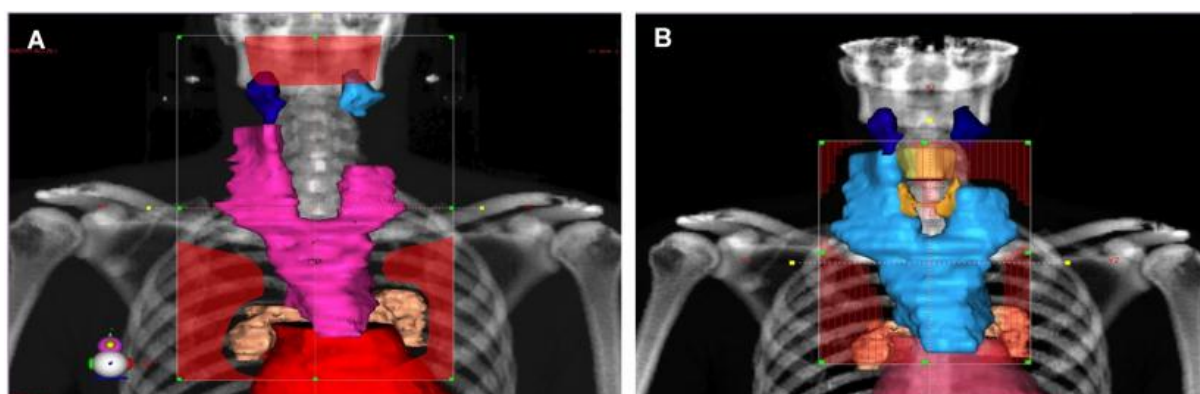


Fig. 1. Radiothérapie des lymphomes. A. Technique *involved field*, modifiée (*involved sites*). B. Technique *involved node*.

### FIGURE 43 : Radiothérapie des lymphomes A. technique involved field (involved sites).B.technique involed node

### C.3. Définition du volume cible prévisionnel.

Les marges pour obtenir le volume cible prévisionnel sont variables d'un centre à l'autre et doivent prendre en compte la fiabilité des dispositifs d'immobilisation, et les caractéristiques physiques des faisceaux .

Le volume cible prévisionnel est obtenu en appliquant une expansion isotropique de 1 cm autour du volume cible anatomoclinique. Si un complément d'irradiation est envisagé dans un ganglion résiduel défini comme un volume tumoral macroscopique, un deuxième volume cible prévisionnel est créé avec une marge de 1 cm.[86]

#### **C.4.Définition des organes à risque**

La définition des organes à risque dépend de la localisation initiale de la maladie, mais compte tenu des doses inférieures ou égales à 30 Gy délivrées lors du traitement de la maladie de Hodgkin, seuls quelques organes seront considérés au regard du risque de complications tardives. 1.5.2.1. Organes à risque en cas d'irradiation cervicale et susclaviculaire. Ce sont les glandes salivaires, la thyroïde et la moelle épinière.

- Organes à risque en cas d'irradiation médiastinale. Ce sont les deux poumons, le cœur, la moelle épinière, ainsi que les seins chez les femmes, compte tenu du risque de l'apparition de seconds cancers.
- Organes à risque en cas d'irradiation abdominale. Les deux reins sont les deux organes à risque principaux, le foie et la cavité péritonéale peuvent être pris en compte.
- Organes à risque en cas d'irradiation pelvienne. Les organes contenus dans le pelvis tolèrent tous des doses bien supérieures à 30 Gy, sauf les ovaires. Chez l'homme, la dose délivrée aux testicules doit également être considérée. Généralement, la préservation de la fertilité est importante lors de la prise en charge des patients jeunes atteints de la maladie de Hodgkin (du fait de la chimiothérapie). [86]

### **D. Dosimétrie:**

#### **D.1 Dose totale et fractionnement**

L'irradiation doit être délivrée à raison de 1,8 à 2 Gy par fraction jusqu'à une dose totale nécessaire et suffisante pour stériliser les ganglions sans augmenter le risque de complications.

La dose communément admise de 40 Gy a fortement été remise en question à la fin des années 1990 par la méta-analyse de Loeffler et al.[101]. La désescalade de dose a pu être ensuite confirmée par tous les essais thérapeutiques menés par les différents groupes coopérateurs au cours des dix dernières années. Dans tous les cas, on ne retrouvait aucune différence en termes de survie sans récurrence ou de survie globale avec des doses de 20 à 30 Gy.

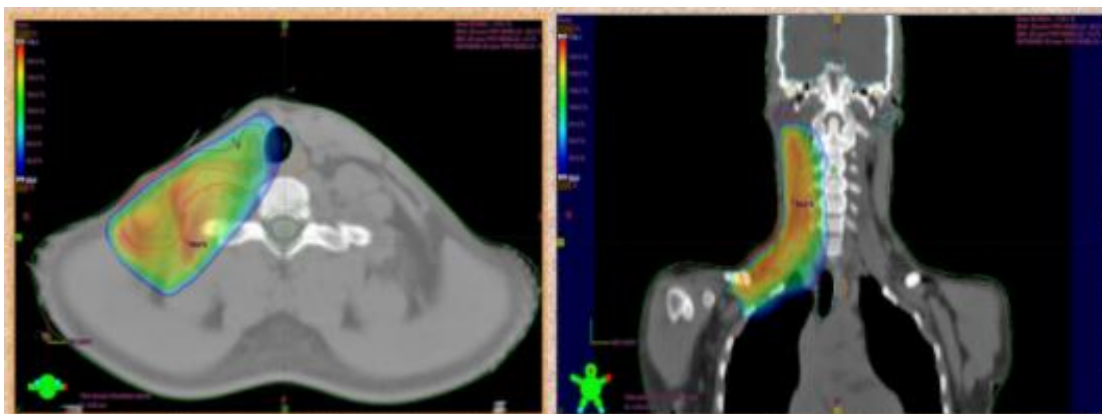
En pratique :

- une dose totale de 20 Gy semble pouvoir être proposée après deux cures d'adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine pour les stades I et II favorables ;
- une dose de 30 Gy reste recommandée après quatre cures d'adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine pour les stades I et II défavorables ;
- si une irradiation est indiquée dans les formes évoluées ou réfractaires, une dose minimum de 30 Gy reste recommandée dans l'attente de résultats complémentaires.
- Les mêmes les niveaux de dose et fractionnements ont été utilisés dans notre série.

## **D.2 Techniques d'irradiation et Balistique :**

L'irradiation externe doit être délivrée par des photons d'énergie adaptée à la zone à irradier. La technique standard est l'irradiation conformationnelle. Tous les faisceaux sont utilisés tous les jours de traitement. La RCMI et les techniques de radiothérapie asservie à la respiration sont en cours d'évaluation. L'énergie des photons utilisés dépend du site d'irradiation : photons de 4 à 6 MV pour les régions anatomiques superficielles (territoires cervicaux et axillaires) et de plus de 10 MV pour des régions anatomiques profondes (médiastin, lombo-aortiques et pelviens).

Dans la majorité des cas, du fait de la dose délivrée inférieure à 45 Gy et donc de l'absence de nécessité de protéger la moelle épinière, la balistique consiste en deux faisceaux, antérieur et postérieur. Cette balistique très simple est souvent celle qui préserve au mieux les organes adjacents.[86]



**Figure 44 :Dosimétrie d'une irradiation cervicale par 2 faisceaux antéro-postérieur selon la technique involved field radiotherapy (IFRT)**

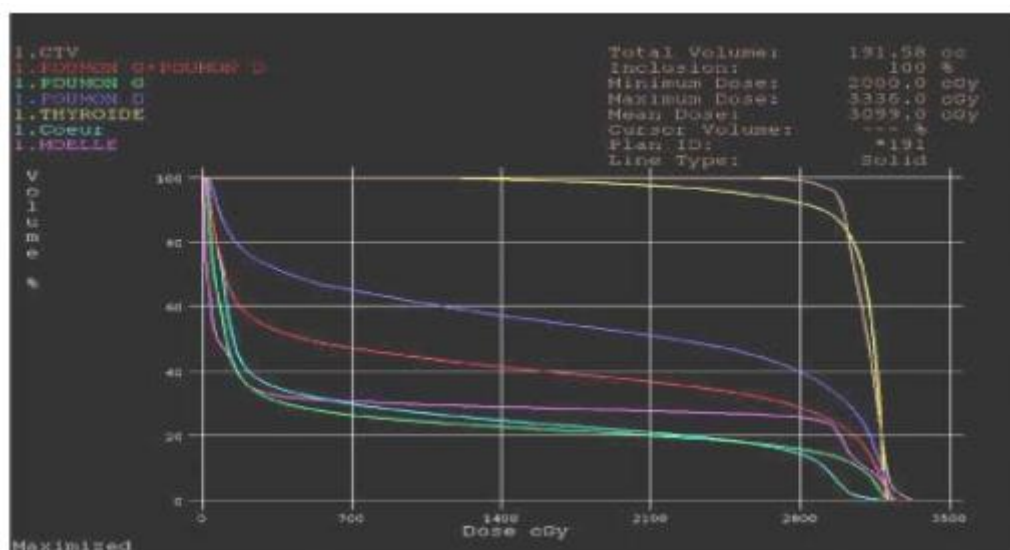
## **E- validation du plan du traitement**

Respect des Objectifs dans le volume cible prévisionnel qui doivent suivre les recommandations du rapport de l'ICRU 50, et des Contraintes de dose dans les organes à risque. Ces contraintes de dose des organes à risque sont définies en dose maximale, dose minimale, dose moyenne et dose volume selon la nature et la structure de l'organe : [32]

- La moelle épinière : la dose maximale (Dmax) doit être inférieure à 45 Gy, c'est-à-dire que moins de 2 % de la moelle épinière doivent recevoir une dose supérieure à 45 Gy.
- Les glandes parotides : la dose moyenne doit être inférieure à 30 Gy et le V26 (c'est-à-dire le volume qui reçoit plus de 26 Gy) doit être inférieur à 50 %, dans chacune des deux parotides.



- La thyroïde : lorsque la thyroïde est irradiée dans sa totalité, la Dmax doit être inférieur à 40 Gy, c'est-à-dire que moins de 2 % de la thyroïde doit recevoir une dose supérieure à 40 Gy
- Les poumons : le V30 (c'est-à-dire le volume qui reçoit plus de 30 Gy) doit être inférieur à 20 %. Le V20 (c'est-à-dire le volume qui reçoit plus de 20 Gy) doit être inférieur à 35 %.
- Le cœur : lorsque le cœur est irradiée dans sa totalité, la Dmax doit être inférieure à 30 Gy, c'est-à-dire que moins de 2 % du cœur doit recevoir une dose supérieure à 30 Gy. Lorsque le cœur n'est irradié que partiellement, il faut essayer de protéger au maximum le ventricule gauche et le V40 (c'est-à-dire le volume qui reçoit plus de 40 Gy) doit être le plus faible possible.
- Les reins : en l'absence d'insuffisance rénale, une dose maximale de 20 Gy peut-être délivrée dans un volume cumulé équivalent à un rein entier.
- Les ovaires : la Dmax doit être inférieure à 5 Gy, c'est-à-dire que moins de 2 % d'un ovaire doit recevoir une dose supérieure à 5 Gy. Au besoin, il est possible d'organiser une transposition chirurgicale des ovaires avant la réalisation d'une irradiation pelvienne.[32]



**Figure 45 : Histogramme dose-volume**

## **F- Contrôle du positionnement sous l'appareil de traitement**

Le contrôle du positionnement sous l'accélérateur sera réalisé au minimum par imagerie portale ou embarquée de basse énergie (kV-kV) visualisant les structures osseuses ou au mieux à l'aide d'une tomographie conique ou d'une scanographie de haute énergie, qui permet d'évaluer les mouvements des volumes cibles. [86]



**Figure 46 : Accélérateur linéaire, service de radiothérapie de l'hôpital d'oncologie, CHU HASSAN II, Fès**

### **g. NOUVELLES TECHNIQUES DE RADIOTHERAPIE**

Le défi dans la prise en charge des stades précoces des lymphomes de Hodgkin est de réduire les complications tardives et cela justifie l'utilisation des techniques nouvelles de radiothérapie qui permettent une meilleure conformité de la dose et une meilleure protection des organes à risque, en particulier pour les doses moyennes et fortes.

L'irradiation fait appel à des faisceaux de photons, d'électrons ou de protons en fonction des situations cliniques et des moyens disponibles.

L'utilisation des techniques modernes permette une meilleure conformité de la dose avec de forts gradients. Dans cette optique, la définition des volumes cibles ainsi que la vérification et la surveillance du traitement délivré sont essentielles. [102]

### **g.1.IMRT**

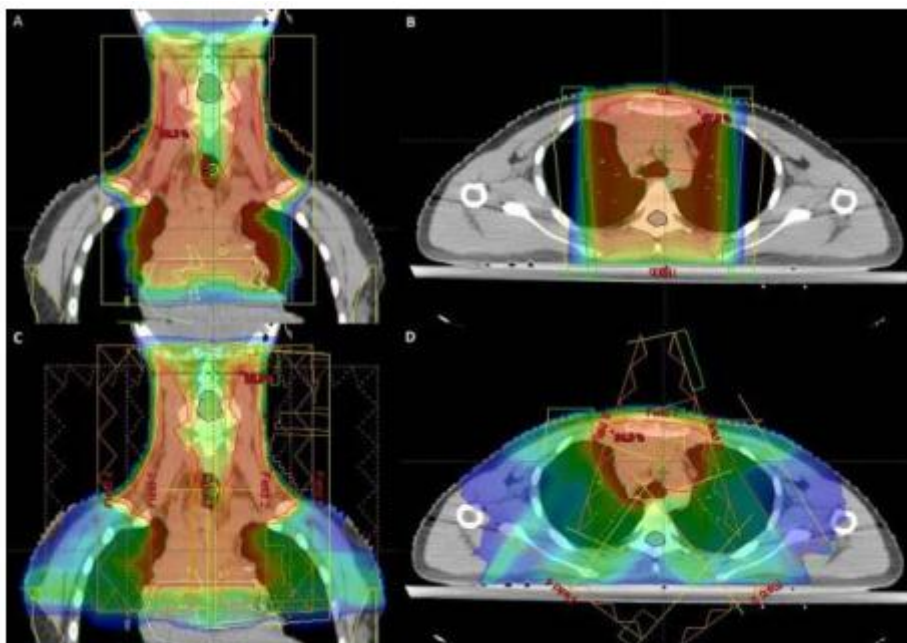
C'est une nouvelle technique de traitement dans laquelle on module la fluence (quantité de photons par unité de surface) des faisceaux en cours de la séance de traitement. La méthode consiste d'abord à placer les faisceaux par simulation virtuelle en évitant au mieux les structures critiques. Ensuite, lors de la préparation dosimétrique, le radiothérapeute fixe ces objectifs de dose au niveau des volumes cibles et au niveau des organes à risque qui doivent répondre aux normes définies afin de garantir le même niveau de contrôle locorégional avec le minimum de risque au niveau des organes avoisinants et par conséquent prévenir les complications potentielles a longs terme.

De plus en plus d'équipes, pour des situations particulières, notamment lors d'atteintes médiastinales avec souvent des volumes complexes de forme concave, utilisent la radiothérapie avec modulation d'intensité, car celle-ci permet d'améliorer la couverture du volume cible prévisionnel et de diminuer la dose aux organes à risque, notamment au cœur, aux glandes mammaires et aux poumons. Toutefois, le gain est variable en fonction de la topographie des ganglions : médiastin supérieur ou inférieur, latéralisation droite ou gauche, les techniques utilisées. [102]

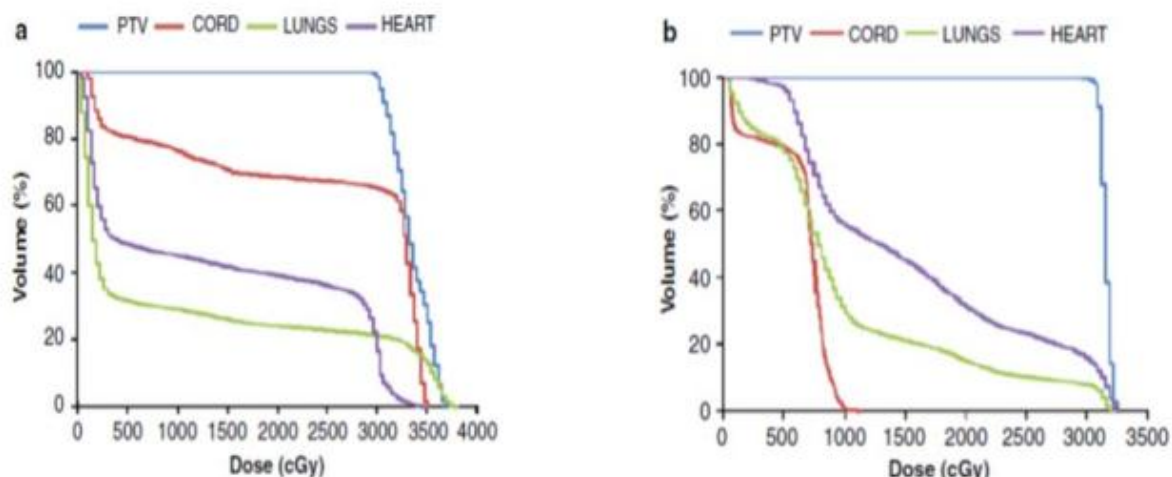
Bien que la RCMI soit largement acceptée pour le traitement de certaines tumeurs solides, elle n'est toujours pas considérée comme une option standard pour les hémopathies malignes. La raison pourrait être que les doses prescrites sont plus faibles pour les lymphomes et généralement inférieures à la dose de tolérance des tissus normaux, par crainte des effets tardifs secondaires à l'exposition à de faibles doses dans de plus gros volumes de tissus sains chez les jeunes patients. Plusieurs études ont évalué l'intérêt de la RCMI pour le lymphome de Hodgkin [103,104,105]. En général, toutes les modalités de RCMI produisent une meilleure conformité de la

dose délivrée à la cible, réduisant ainsi les volumes recevant des doses élevées, au détriment de volumes plus importants recevant des doses faibles et intermédiaires.

L'arcthérapie volumétrique modulée avec plusieurs arcs antérieurs peut être particulièrement intéressante pour réduire la dose aux seins, de même la tomothérapie lors d'atteintes étendues.



**Figure 47 : Comparaison de la distribution de dose entre RT – 3D (A, B) et IMRT (C, D).**



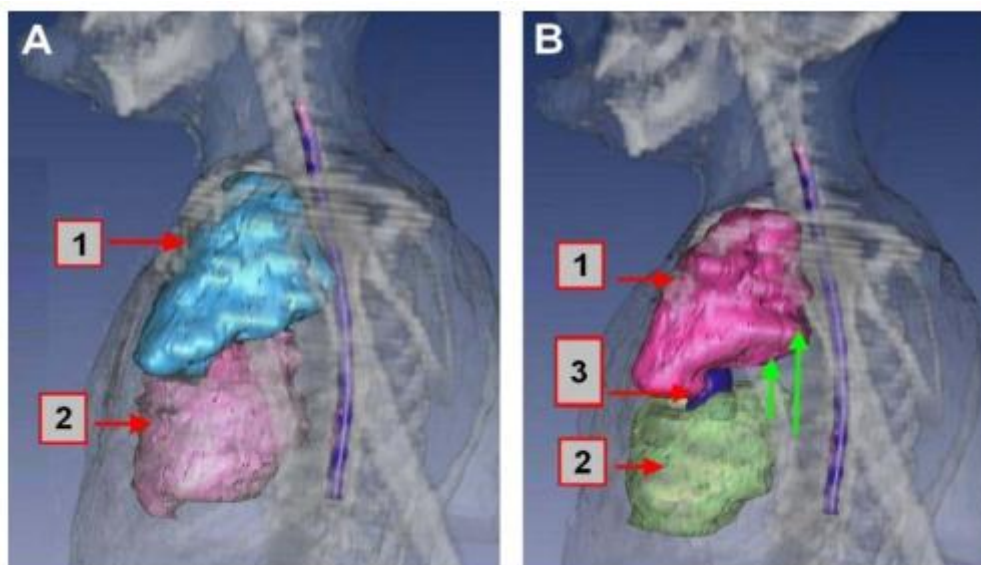
**Figure 48 : histogramme dose volume (DVHs) de la radiothérapie conventionnelle et de RCMI, d'un patient avec une masse bulky (a) et ADPs abdominales (b), qui démontre une réduction de la dose délivrée aux tissus sains en utilisant la RCMI par rapport à la radiothérapie conventionnelle.**

### **g.2.La radiothérapie asservie à la respiration :**

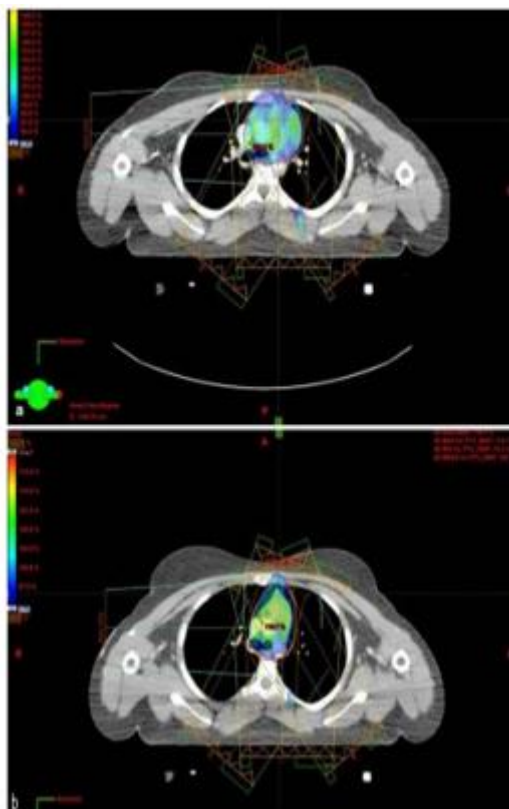
Quel que soit la technique de radiothérapie utilisée dans le cadre du LH, il se pose le problème de la variabilité du siège des volumes cibles en fonction des mouvements de la respiration surtout en cas d'irradiation médiastinale ou splénique. Ceci pose un problème de précision d'irradiation surtout au niveau médiastinal. Une autre approche pour améliorer la précision et réduire les marges des volumes irradiés, est de prendre en considération les mouvements respiratoires hors de la planification de la radiothérapie (Gating).

Plusieurs techniques sont possibles dont la radiothérapie en inspiration profonde, facile à utiliser, elle réduit la dose délivrée aux poumons et au cœur par rapport à la technique de radiothérapie à respiration libre. [106]

L'inspiration bloquée entraîne une augmentation du volume pulmonaire, un allongement du médiastin avec un abaissement du cœur, ce qui peut permettre d'éloigner le volume cible prévisionnel des structures cardiaques.



**Figure 49 : Reconstruction 3D du volume tumoral 1, cœur 2, et de l'origine des artères coronaires, en inspiration libre A, en inspiration profonde B. En inspiration profonde la tumeur s'éloigne du cœur et des artères coronaires**



**Figure 50 : –a : Plan de traitement avec respiration libre–b : plan de traitement avec inspiration profonde bloquée**

### **h.Protontherapie**

La protonthérapie peut jouer un rôle clé dans la limitation des doses délivrées aux organes à risque, sous réserve d'une planification robuste qui va prendre en compte les incertitudes géométriques et physiques. En synthèse il existe une place pour la protonthérapie dans la maladie de Hodgkin, la comparaison des plans de traitement comportant une planification par photons avec optimisation maximale reste d'actualité, ainsi que la priorité des organes à risque à protéger qui peut varier en fonction des présentations cliniques.[102]

## **B. Chimiothérapie :**

La chimiothérapie est administrée en cycles. Chaque période de traitement est suivie d'une période de repos thérapeutique permettant la récupération des lignées cellulaires normales affectées par le ou les médicaments. Elle est généralement de 3 à 6 mois, selon les schémas thérapeutiques utilisés. Le protocole de traitement est défini à l'avance par le médecin responsable mais il peut être modifié en fonction de la réponse de la maladie.

Ce traitement est le plus souvent administré en hôpital de jour mais parfois des hospitalisations sont nécessaires en raison du type de traitement ou de l'état du malade. De nombreux protocoles de polychimiothérapie ont été utilisés et sont décrits dans des revues générales. Le choix du protocole de chimiothérapie est guidé par le meilleur rapport efficacité/toxicité.

La chimiothérapie de référence est l'ABVD (adriblastine, bléomycine, vinblastine et dactinomycine) utilisée depuis les années 1980. Le protocole ABVD s'est montré plus efficace que le MOPP (méchloréthamine, vincristine, procarbazine et prednisone) dans une étude randomisée, et équivalent à la chimiothérapie hybride (MOPP/ABV) avec une moindre toxicité. [107]

L'ABVD(J1-J15), qui se fait tous les 14 jours en hôpital de jour, est une chimiothérapie bien tolérée sur le plan hématologique avec peu de risques de neutropénies fébriles et pas d'indication de facteurs de croissance en prophylaxie primaire. La toxicité est surtout digestive et nécessite une prévention par des antiémétiques. Par contre, l'ABVD contenant de la bléomycine peut être toxique au niveau pulmonaire, en particulier après 60 ans. Il faut alors limiter la dose cumulative de bléomycine ou d'utiliser le protocole PVAG (prednisone, vinblastine, adriamycine et gemcitabine). [108]

Malgré de bons résultats avec l'ABVD, il reste entre 2 et 10 % de patients réfractaires primaires ou rechutant enfin de traitement. Ces patients sont ceux qui ont le plus de risques de décéder de leur maladie. De plus, sur le long terme, dans les stades avancés, il y a de 15 à 25 % de rechutes et même si un certain nombre peuvent guérir avec des traitements intensifs de seconde ligne, les patients se retrouvent plus exposés aux risques secondaires.

Dans les formes avancées, le protocole de chimiothérapie BEACOPP escalade (bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, Oncovin, procarbazine et Prednisone) est associé à des résultats intéressants en diminuant le nombre de patients chimio-réfractaires, le nombre de rechutes, et en augmentant la survie. [109]

Ces meilleurs résultats s'accompagnent, comme souvent, d'une plus grande toxicité à la fois immédiate (surtout hématologique) et tardive (infertilité et 2 % de leucémies secondaires). Plusieurs études prospectives ont comparé la chimiothérapie à base ABVD avec le BEACOPP escalade chez des patients de moins de 60 ans. [109,110]

Dans tous les cas, le risque de rechute mesuré par la survie sans événement est en faveur du BEACOPP escalade avec une différence entre 10 et 15 %, mais en dehors de l'étude initiale allemande il n'y a pas de différence en survie. Cette absence de différence peut être liée au suivi encore insuffisant, aux effectifs trop faibles, et au fait que dans l'étude allemande le bras de référence était du COPP/ABVD, soit une association plutôt moins efficace que l'ABVD. [109]

Néanmoins, ces résultats font reculer beaucoup de cliniciens face à la toxicité du BEACOPP escalade, surtout après 40/45 ans et chez les jeunes femmes à cause du risque de stérilité.

Une autre étude a été publiée dans NEJM fait sur 331 patients (163 traités par 4 cures de BEACOPPesc suivie de 4 cures de BEACOPPst contre 168 traités par ABVD) et



avait comme objectif de confirmer les anciens études montrant la supériorité du régime BEACOPP par rapport à l'ABVD dans les formes avancées du LH [110] et de déterminer si cet avantage va se traduire par un pourcentage plus significatif de la survie globale.

Le résultat de cette étude (figures 51, figures 52) était comme suit:

- 78% de survie sans événements chez les personnes traitées par BEACOPP contre 71% de ceux traités par ABVD.
- 89% de survie globale chez les patients traité par BEACOPP contre 84% traités par ABVD.
- Cependant ce bon résultat contraste avec une toxicité plus importante chez les patients qui ont reçus les 8 cures BEACOPP.

Pour diminuer cette toxicité une étude allemande (L'étude HD-15) a comparé le traitement par BEACOPPescalade 6 cures (n = 726) vs 8 cures (n = 728). L'objectif principal de cette étude était de montrer que diminuer le nombre de cure de 8 à 6 permettait de réduire la toxicité du traitement tout en gardant son efficacité pour les patients en stade avancés du LH. L'étude a montré une absence de différence dans les 2 bras sur la survie (95 vs 92 %) et la survie sans rechute (figure 53, figure 54) avec une toxicité moindre. [111]

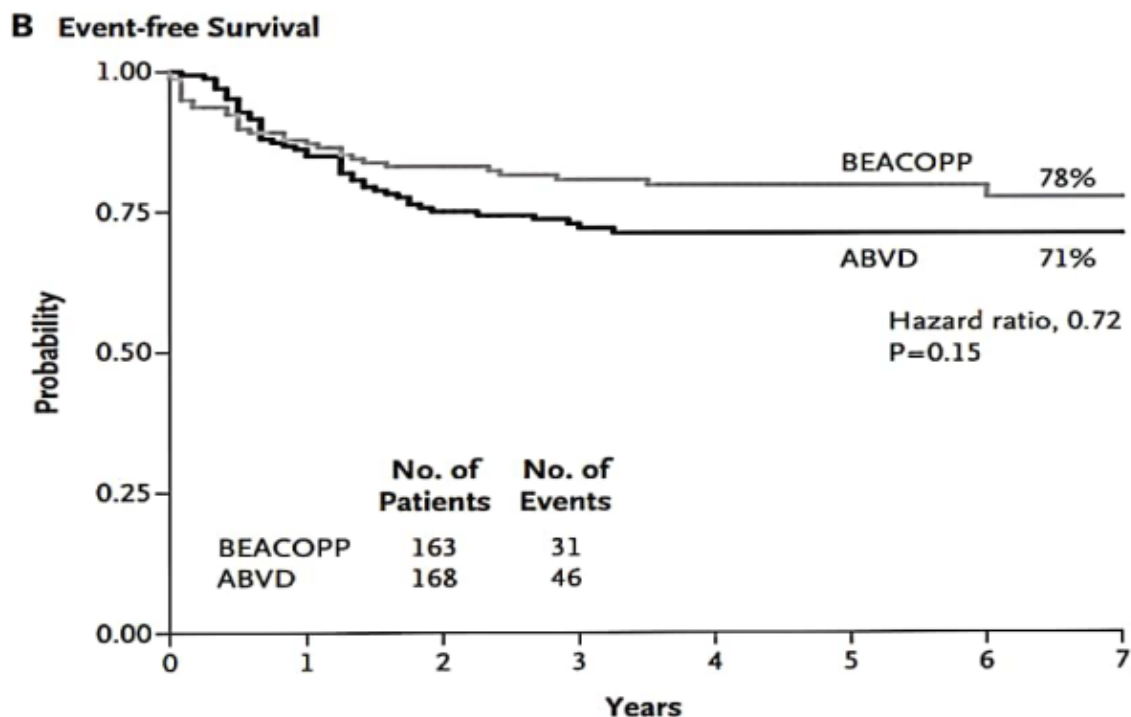


Figure 51: Courbe selon Kaplan-Meier montrant la survie sans événements [112]

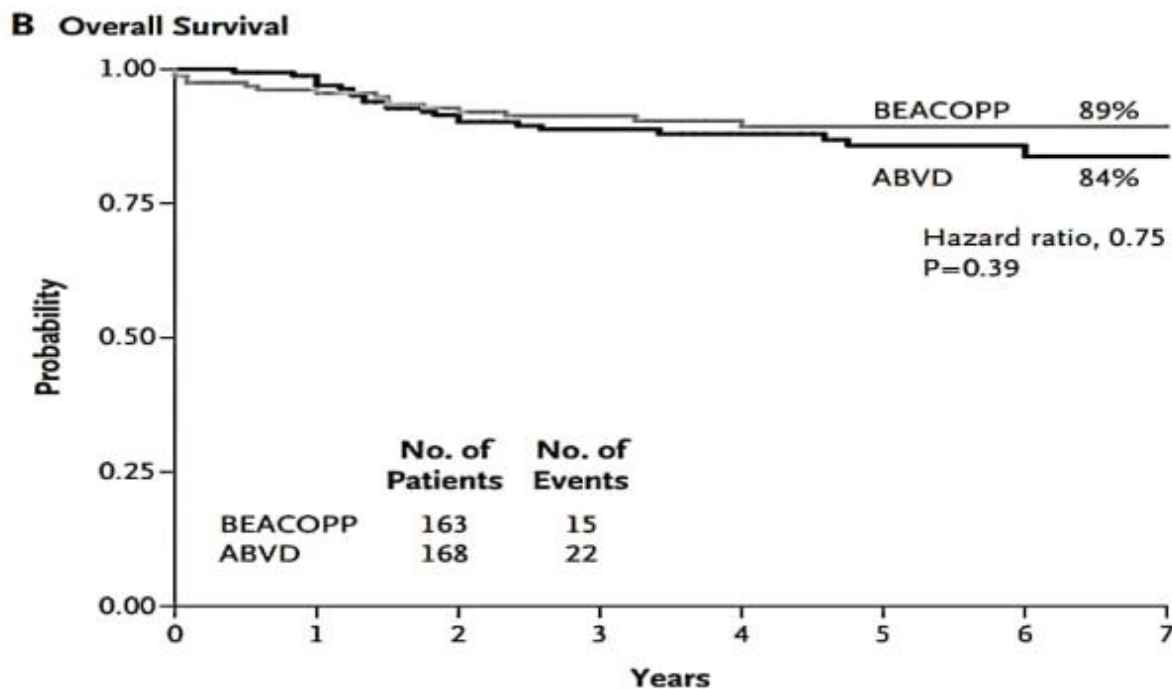
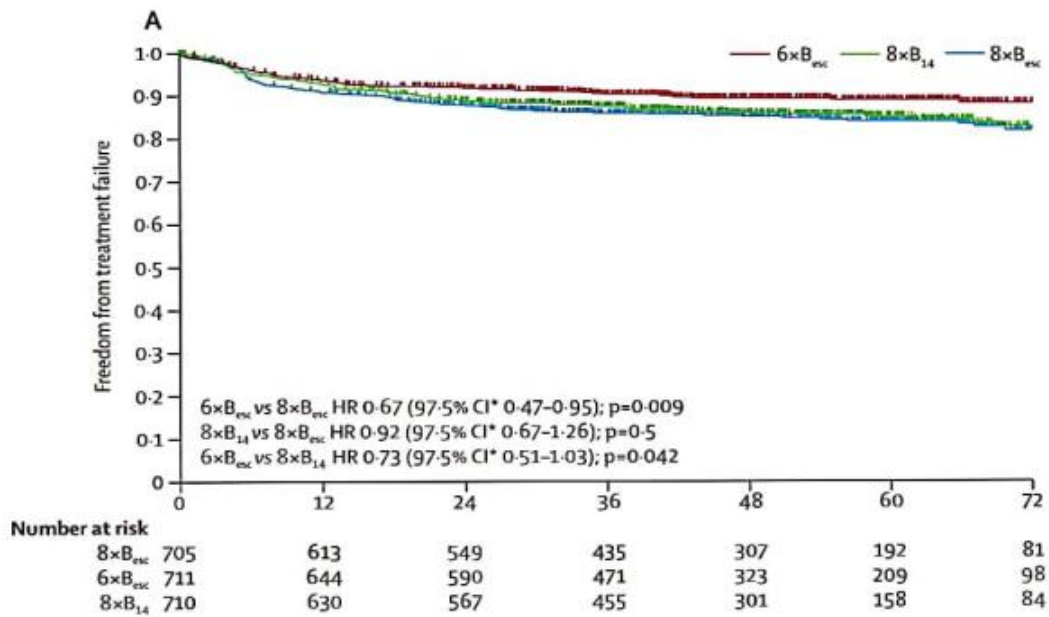
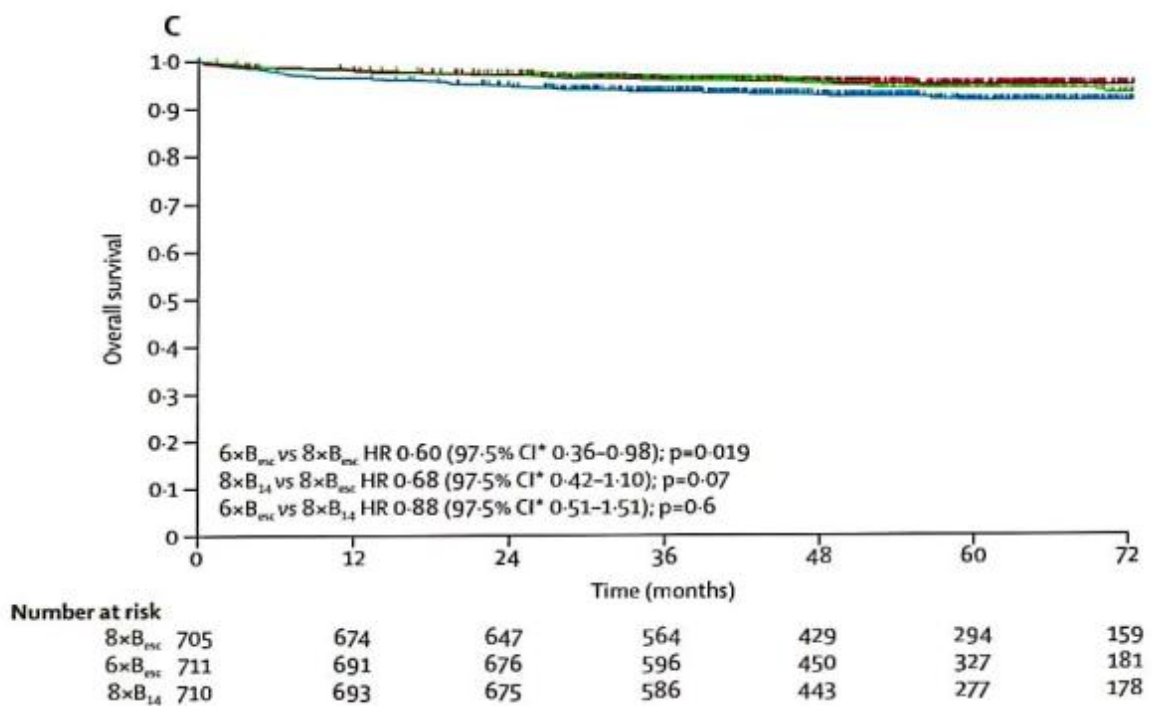


Figure 52: Courbe selon Kaplan-Meier montrant la survie globale [112]



**Figure 53: Courbe montrant l'absence d'échec du traitement [113]**



**Figure54: courbe montrant la survie globale [113]**

Dans notre étude on a 67% des patients qui sont en Rémission complète et 25% en rémission partiel après traitement par Polychimiotherapie.

## **C. Autres traitements :**

### **a-autogreffes des cellules souches :**

Des autogreffes sont réalisées dans la MH depuis le milieu des années 1980, dans trois situations principales : maladie réfractaire, en rechute, ou plus rarement ayant d'emblée des facteurs de mauvais pronostic. Les cellules souches peuvent être recueillies de deux manières :

La première solution consiste à recueillir les cellules souches présentes dans le sang périphérique ou bien si cette méthode ne parvient pas à donner suffisamment de cellules souches, il est possible d'aller les chercher directement dans la moelle osseuse. Les conditionnements, variables, font le plus souvent appel au BEAM, au CBV (cyclophosphamide, carmistine, éctoposide). [114,115]

### **b-Perspectives d'immunothérapie :**

L'expression d'antigènes viraux par les cellules tumorales a conduit plusieurs auteurs à proposer des protocoles d'immunothérapie; le premier basé sur y l'administration de lymphocytes T EBV- spécifiques d'origine autologue ou allogénique dans un objectif de thérapie cellulaire adoptive. Le deuxième est une stratégie d'immunothérapie à base d'anticorps bispécifiques antiCD30 et anti- CD16, en cours d'essai chez l'homme. Le troisième est une technique de radioimmunothérapie.

La quatrième demeure du domaine de la recherche fondamentale et consiste à utiliser des molécules inhibant l'hyperactivation de la voie NFkB [116,117]. Des études dans les LMNH, in vitro et in vivo, ont démontré que l'expression de CD20 sur les cellules tumorales était corrélée à l'efficacité de l'anticorps anti-CD20 (Rituximab). La question a été soulevée dans la MH dans deux études utilisant l'anticorps anti-CD20 dans des maladies CD20+ en rechute menées par le GHSG [118] Des taux de réponse de 100 % et de 86 % ont été observés avec une bonne tolérance. Des études sont en cours avec d'autres anticorps anti-CD20, ou en association avec des chimiothérapies.

## Traitement de première ligne

- Lymphome de Hodgkin classique
- Stades localisés sus-diaphragmatiques :

Le traitement de référence comporte une chimiothérapie par ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine), suivie d'une radiothérapie [119,120]. Le schéma adopté par l'EORTC et le LySA comprend :

dans les formes sans facteurs de risque : 3 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie à la dose de 30 Gy ;

dans les formes avec facteur(s) de risque : 4 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie à la dose de 30 Gy. Le GHSG a montré dans les stades précoces qu'un traitement par 2 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie à la dose de 20 Gy sur les territoires initialement atteints (involved-field [IF]) était aussi efficace et moins toxique que 4 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie 30 Gy [121]. Ce traitement est donc devenu le nouveau standard du groupe allemand pour les stades précoces.

Le traitement combiné (chimiothérapie suivie d'une radiothérapie) permet d'obtenir des taux de réponse de plus de 90 %, mais au prix d'une toxicité importante, attribuable en grande partie à la radiothérapie [122]. Par ailleurs, plusieurs études ont montré que les patients qui n'obtenaient pas une rémission complète évaluée par TEP-scanner après 2 cycles d'ABVD avaient un pronostic inférieur à celui des patients TEP2 [123,124]. Ceci a conduit plusieurs groupes à développer des stratégies de traitement guidées par la réponse précoce évaluée par TEP-scanner au FDG. L'essai H10 de l'intergroupe EORTC/GELA/FIL posait ainsi 2 questions :

peut-on se passer de radiothérapie chez les patients qui obtiennent une rémission métabolique complète dès 2 cycles d'ABVD ?

Y a-t-il un bénéfice à bénéficier à traiter par BEACOPP renforcé les patients considérés comme « mauvais répondeurs » sur les données du TEP-scanner intermédiaire (TEP2+) ?

Concernant le premier point, la mise en évidence d'un nombre d'événements plus important chez les patients traités sans radiothérapie (9 événements vs 1 dans le groupe favorable, 16 événements vs 7 dans le groupe défavorable) a conduit le comité indépendant de surveillance des données à recommander la fermeture prématurée des bras expérimentaux de l'étude [125]. En revanche, des résultats présentés au congrès de l'ICML 2015 à Lugano ont montré que l'augmentation précoce de l'intensité du traitement, par le passage au BEACOPP renforcé dès le 3<sup>e</sup> cycle de chimiothérapie chez les patients qui n'obtiennent pas une rémission métabolique complète après 2 cycles d'ABVD, permettait d'obtenir une meilleure PFS à 5 ans (91 %, contre 77 %, HR : 0,42 ; IC95 % : 0,23-0,74 ; p = 0,002), certes au prix d'une toxicité accrue, sur les plans hématologique et infectieux [126]. L'essai RAPID du groupe anglais, publié en 2015, a montré sur la question de la radiothérapie des résultats similaires [127], et ces données ont été confirmées par une méta-analyse [128] qui a porté sur 1480 patients, et qui retrouvait une PFS significativement inférieure pour les patients traités selon une stratégie guidée par le TEP-scanner, sans radiothérapie, par rapport à des patients traités de façon standard (HR : 2,38 ; IC95 % : 1,62-3,50 ; p < 0,0001).

La radiothérapie reste donc un standard de traitement après chimiothérapie dans les formes localisées sus-diaphragmatiques.

L'utilisation du brentuximab vedotin, un anticorps antiCD30 conjugué à un poison du fuseau (MMAE), en association avec la chimiothérapie est en cours d'évaluation actuellement en première ligne thérapeutique, dans le cadre de l'essai LYSA BREACH (clinicaltrial.gov identifier : NCT02292979). La combinaison retenue est

le BV–AVD (sans bléomycine), les données de la phase I ayant montré une toxicité trop importante de l'association BV–ABVD, en particulier sur le plan pulmonaire [129]

- Stades localisés sous–diaphragmatiques :

Il n'y a pas de véritable standard de traitement pour ces formes dont la présentation reste rare. Les options sont soit une chimiothérapie par ABVD x4 cycles, suivis d'une radiothérapie (inguinale et iliaque localisée), soit une chimiothérapie seule par ABVD x6 cycles.

- Stades avancés :

Le traitement repose sur la chimiothérapie, comportant soit 6 à 8 cycles d'ABVD, soit du BEACOPP renforcé chez les patients âgés de moins de 60 ans [130]. Une radiothérapie complémentaire sur les lésions résiduelles de plus de 1,5 cm après ABVD, ou sur les lésions résiduelles de plus de 2,5 cm, hypermétaboliques au TEP–scanner après BEACOPP renforcé peut être proposée [130]. L'essai HD9 du groupe allemand a en effet montré qu'un traitement par 6 cures de BEACOPP renforcé permettait d'augmenter de façon significative le taux de survie sans échec et la survie globale par rapport au COPP/ABVD et au BEACOPP à doses standard [131,132]. Les taux de survie sans échec du traitement à 10 ans étaient de 64 % pour le bras COPP/ABVD, 70 % pour le BEACOPP à doses standard, et 82 % pour le BEACOPP renforcé, avec des taux de survie globale de 75 %, 80 % et 86 %, respectivement. Ces résultats n'ont cependant pas été confirmés dans d'autres études et restent controversés, puisqu'ils montrent certes un meilleur contrôle tumoral initial, mais pas d'avantage en termes de survie globale [133,134]. La survie sans événement était même similaire entre les 2 groupes de l'essai EORTC 20012, qui comparait 8 cycles d'ABVD et 4 cycles de BEACOPP renforcé suivis de 4 cycles de BEACOPP [135]. Surtout, ils sont obtenus au prix d'une augmentation de l'incidence cumulée des cancers secondaires, même si celle–ci n'apparaît significative que pour les myélodysplasies et

les leucémies aiguës. Une solution pourrait là encore être donnée par les schémas de traitement guidés par le TEP–scanner avec une décroissance du traitement par ABVD chez les patients « bons répondeurs » après 2 cycles de BEACOPP renforcé [136].

Le brentuximab vedotin en association avec une chimiothérapie par AVD est également évalué en première ligne dans les formes disséminées, dans le cadre de l'essai thérapeutique international de phase III ECHELON-1 (clinicaltrial.gov identifier : NCT01712490).

- Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire

Les recommandations de l'ESMO et du NCCN sont résumées dans le tableau III. Il n'existe actuellement pas de critères consensuels pour initier un traitement dans les formes localisées, où l'abstention thérapeutique–surveillance est une attitude fréquente, en particulier chez l'enfant, après exérèse chirurgicale complète des lésions tumorales [137]. Bien que l'abstention thérapeutique–surveillance soit l'attitude la plus fréquente au diagnostic chez les patients atteints de LHNPL, tous stades confondus, un traitement précoce par radiothérapie, chimiothérapie ou traitement combiné augmente significativement la PFS [138]. Le rituximab en monothérapie n'a pas d'impact sur la PFS [139]. Chez les patients traités par chimiothérapie, les principaux schémas utilisés sont le CHOP et l'ABVD, souvent associés au rituximab. Il n'y a pas de données sur l'efficacité de ces régimes l'un par rapport à l'autre.

Traitement des rechutes :

Principe de chimiothérapie de rattrapage et place de l'intensification thérapeutique avec autogreffe Pour les patients réfractaires ou en rechute, 2 essais ont montré la supériorité d'un traitement comportant une intensification thérapeutique avec autogreffe chez les patients répondeurs après chimiothérapie de rattrapage, par rapport à un traitement conventionnel ne comportant pas l'intensification [140,141]. Le LYSA a publié en 2013 des recommandations [142] pour



la prise en charge des patients atteints de LHC en rechute ou réfractaire à une première ligne de traitement. Trois groupes de risque sont définis : risques élevés, intermédiaire et standard avec des recommandations spécifiques pour ces trois groupes qui sont détaillés dans le tableau IV. Les malades chimio-sensibles après traitement de rattrapage, reçoivent une ou deux intensifications thérapeutiques, en fonction de leurs facteurs de risque déterminés au moment de la rechute. Une radiothérapie complémentaire est également possible. Il ne semble pas y avoir pas de différence en termes de survie globale après la première rechute selon que les patients ont été traités par ABVD ou par BEACOPP [132]. Le choix du traitement de rattrapage doit en revanche tenir compte des chimiothérapies reçues en 1<sup>re</sup> ligne, afin de limiter les doses cumulées d'anthracyclines et d'éviter si possible les résistances [140,141]. Les deux principaux régimes utilisés sont le DHAP (dexaméthasone, aracytine haute dose et cisplatine) [142] et l'ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide) [143] D'autres combinaisons sont également possibles, comme l'IVA75 (ifosfamide, étoposide et doxorubicine) [144], l'IGEV (ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine) [145], récemment modifié avec le remplacement de l'ifosfamide par de la bendamustine (BeGEV) [146]. Le GVD (gemcitabine, vinorelbine, doxorubicine liposomale pégylée), [147] peut aussi être proposé, mais plutôt après échec d'une première ligne de rattrapage avec intensité de dose. Le MINE (mitoguazone, ifosfamide, vinorelbine, étoposide) [148] n'est plus utilisé. Les résultats à long terme du traitement de rattrapage avec intensification thérapeutique restent médiocres, en particulier chez les malades à haut risque, comme l'a montré l'actualisation récente de l'essai GELA H96 [149]. Avec un suivi médian de 10,3 ans, les taux de survie sans second échec et de survie globale à 10 ans sont respectivement de 64 % et 70 % pour le groupe de risque standard, mais de 41 % et 47 % pour le groupe de risque élevé. Ces patients sont par ailleurs particulièrement exposés au risque de seconds cancers, dont l'incidence cumulée à

15 ans dans cette étude était de 24 % pour le groupe de risque intermédiaire, après exclusion des patients ayant rechuté. L'essai AETHERA a montré le bénéfice en termes de survie sans progression d'un traitement d'entretien par brentuximab vedotin administré en postautogreffe, chez des patients atteints de LHC réfractaires ou en rechute avec facteurs de risque (rechute à moins de 12 mois de la fin du traitement de 1<sup>re</sup> ligne, ou atteinte extraganglionnaire à la rechute, tableau V) [150]. Ceci a conduit à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication aux États-Unis en 2011, puis en Europe en 2012. Traitement des rechutes ultérieures et place de l'allogreffe Pour les patients rechutant après autogreffe, les options thérapeutiques sont plus limitées (figure 6) (tableau VI). Le GVD peut être utilisé dans cette situation [147], mais pose souvent des problèmes de toxicité hématologique malgré les adaptations de doses préconisées. Le brentuximab vedotin a obtenu une AMM chez les patients en rechute après autogreffe, ou après au moins 2 lignes thérapeutiques pour ceux qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe. Les données actualisées à 5 ans de l'essai qui a permis l'obtention de cette AMM ont été publiées récemment [151]. Les taux de survie sans progression et de survie globale sont de 22 % et 41 % respectivement, mais sont meilleurs chez les patients qui obtiennent une RC (52 % et 64 % respectivement, médianes non atteintes au moment de la censure des données). Plusieurs autres molécules ont été étudiées dans le cadre d'essais de phase I-II, avec des taux de réponse généralement limités et surtout peu durables. Parmi celles-ci, la bendamustine en monothérapie a montré un taux de réponse globale de 53 % chez des patients lourdement traités auparavant, dont 33 % de RC [152]. Son association avec le brentuximab vedotin semble en revanche prometteuse, avec un taux de réponse globale à 93 % dont 74 % de RC chez 53 patients traités dans le cadre d'un essai de phase I-II dont les résultats ont été rapportés à l'ASH en 2015. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec un conditionnement réduit

peut être une option de traitement pour les rares patients en rechute post-autogreffe qui conservent une chimio-sensibilité. Dans un essai de phase II publié par le groupe espagnol et l'EBMT et qui avait inclus 92 patients greffés après un conditionnement atténué, à partir de donneurs géno-identiques ou de donneurs non apparentés avec au maximum 1 mismatch HLA, les taux de survie sans progression et de survie globale étaient de 48 % et de 71 % respectivement à 1 an, et de 24 % et 43 % à 4 ans. Les rechutes constituaient l'essentiel des causes de mortalité [153]. Des données rétrospectives sur 26 patients greffés en haplo-identique et traités par cyclophosphamide en post-greffe ont également été publiées [154] : la survie globale à 3 ans était de 77 % dans cette étude, et la survie sans progression de 63 %, avec par ailleurs une incidence assez faible de GVH aiguë et chronique (24 % et 8 % respectivement).

## VII.COMPLICATIONS THERAPEUTIQUES :

### 1- Radiothérapie

#### 1.a. Toxicité aiguë en cours de traitement

Au cours d'une irradiation cervicale ou axillo-sus-claviculaire, la toxicité en cours de traitement est essentiellement marquée par la survenue d'une épithéliite, mais qui reste la plupart du temps modérée compte tenu de la dose délivrée. Au cours d'une irradiation cervicale ou médiastino-sus-claviculaire, la toxicité en cours de traitement est essentiellement marquée par la survenue d'une œsophagite, mais qui reste la plupart du temps modérée compte tenu de la dose délivrée. Au cours d'une irradiation sous-diaphragmatique, la toxicité en cours de traitement est essentiellement marquée par la survenue d'un syndrome gastro-intestinal avec des nausées ± vomissements, des coliques intestinales ainsi que des diarrhées. Néanmoins, là encore, compte tenu des doses délivrées, ces réactions restent la

plupart du temps modérées et parfaitement contrôlables par des traitements symptomatiques simples et quelques conseils diététiques. [32]

### 1.b. Toxicité semi-retardée

– Pneumopathies radio-induites :

Les symptômes apparaissent en général six à douze semaines après la fin de l'irradiation. Ils restent généralement modérés (à type de toux, dyspnée d'effort) et sont spontanément régressifs dans la plupart des situations en quelques semaines. Dans les formes les plus graves, l'introduction précoce d'une corticothérapie peut atténuer les symptômes mais son efficacité sur d'éventuelles séquelles pulmonaires tardives (à type de fibrose rétractile) reste discutée. La probabilité de survenue de ces pneumopathies semi-retardées est d'autant plus importante que l'irradiation médiastinothoracique est associée à une chimiothérapie (et notamment la bléomycine). Par ailleurs, ce type de complication est également favorisé par la poursuite d'une intoxication tabagique en cours d'irradiation. [32]

– Myélite transitoire radio-induite – Syndrome de Lhermitte :

Apparition chez 5 à 20 % des patients, dans un délai de un à six mois après la fin de l'irradiation, de douleurs neuropathiques para-rachidiennes lors de la flexion du cou, à type de décharges électriques descendantes et irradiantes jusqu'aux extrémités. Ces symptômes sont attribués à une démyélinisation transitoire au niveau de la moelle épinière, liée à la mort radio-induite d'oligodendrocytes. L'évolution spontanée se fait vers une régression progressive des symptômes sur plusieurs mois, et aucun traitement spécifique n'est recommandé. Cette myélite transitoire semi-retardée semble indépendante de la dose reçue par la moelle épinière (des cas ont été décrits pour des doses inférieures à 35 Gy) et ne préjuge pas de la survenue de séquelles neurologiques tardives (tant que la dose reçue par la moelle reste strictement inférieure à 50 Gy). [32]

### 1.c. Toxicité tardive

#### – Survenue de seconds cancers

Le suivi à long terme des patients traités pour un lymphome de Hodgkin a pu mettre en évidence une augmentation de l'incidence des cancers par rapport à la population générale, qui se traduit au final par un excès de mortalité par cancer. Vingt-cinq ans après la fin du traitement pour le lymphome de Hodgkin, l'incidence cumulée de second cancer atteint entre 10 et 30 % selon les séries. Presque tous les types de cancer sont augmentés en incidence (sauf notamment les cancers de la prostate) mais par ordre de fréquence, les second cancers les plus fréquents chez les patients traités pour un lymphome de Hodgkin sont : les cancers bronchopulmonaires, les cancers du sein (chez les femmes traitées), les leucémies et lymphomes non-hodgkiniens. Bien évidemment, de multiples facteurs liés au traitement lui-même concourent à la survenue d'un second cancer dont : le type et la dose de chimiothérapie associée à la radiothérapie, la taille des faisceaux d'irradiation, la localisation de l'irradiation, la dose d'irradiation.... Mais, par ailleurs, il a pu être montré que certaines habitudes de vie chez les patients traités (tabagisme, exposition solaire, régime alimentaire...) pouvaient accroître encore plus le risque, et ce de manière plus importante que pour la population générale. [32]

#### - Problèmes cardio-vasculaires

Après une irradiation médiastino-thoracique, plusieurs types de complications tardives radio-induites ont été décrites : — insuffisance cardiaque par cardiomyopathie ; — infarctus du myocarde et/ou insuffisance cardiaque par coronaropathie ; — péricardite constrictive ; — valvulopathies ; — troubles de conduction ; — et troubles du rythme cardiaque. Par ailleurs, après irradiation cervicale, des cas de sténose carotidienne ont été décrits, certains s'étant compliqués d'accidents vasculaires cérébraux. Globalement, toutes ces complications entraînent

un excès de morbidité et de mortalité cardiovasculaires chez les patients traités pour un lymphome de Hodgkin. On estime que 25 ans après le traitement du lymphome de Hodgkin, le taux de risque cumulé de décès par événement cardio-vasculaire atteint 5 à 20 % des patients. De la même manière que précédemment, de multiples facteurs liés au traitement lui-même concourent à la survenue de ces complications cardio-vasculaires (le type et la dose de chimiothérapie associée à la radiothérapie, la taille des champs d'irradiation, la localisation de l'irradiation, la dose d'irradiation....) mais il a pu être démontré que les habitudes de vie du patient (tabagisme, exercice physique, habitudes alimentaires...) ainsi que les classiques facteurs de risque cardio-vasculaires jouent un rôle important, probablement plus encore que pour la population générale.

- Dysfonction thyroïdienne :

Selon les séries 20 à 80 % des patients présentent une dysfonction de la glande thyroïde après irradiation cervico-susclaviculaire, essentiellement sur le versant de l'hypothyroïdie. À noter que ce type de trouble endocrinien est important à dépister puisqu'une hypothyroïdie sans opothérapie substitutive peut modifier le profil lipidique sanguin du patient et à terme accroître le risque de complications cardio-vasculaires. [32]

- Infertilité :

Elle résulte de l'effet combiné de la chimiothérapie et d'une éventuelle radiothérapie pelvi-inguinale. Pour les patients masculins, il convient de proposer une cryopréservation de sperme avant de débiter tout traitement. Pour les patientes pour qui il est envisagé de réaliser une radiothérapie pelvienne, il est possible de proposer une transposition chirurgicale des ovaires avant sa réalisation.

Dans notre série les effets secondaires aigus de la radiothérapie trouvés se limitaient à une toxicité cutanéomuqueuse chez 10 patients dont 7 ont présentés une radiodermite grade 1 et 4 une mucite. Cependant lors de l'analyse des dossiers de malades on n'a pas trouvé un aperçu sur la toxicité tardive après RTH.

## **2- Chimiothérapie**

### 2.a Complications non malignes :

#### a. Complications hématologiques :

La toxicité hématologique représente la principale complication précoce au cours de traitement du LH, tant par ses risques propres (infections, hémorragie) que par le fait qu'elle peut imposer l'arrêt du traitement constituant ainsi le principal obstacle au respect du programme thérapeutique défini initialement. Ainsi une surveillance rigoureuse s'impose par la pratique d'une numération formule sanguine avant chaque séance de chimiothérapie.

#### b. Complication cardio-vasculaire :

Actuellement, les complications cardio-vasculaires figurent parmi les complications non malignes les plus fréquentes, ils constituent la deuxième cause de mortalité liée au traitement après les complications néoplasiques, chez les patients ayant reçu une CTH incluant les antracyclines ou une RTH médiastinale, avec un risque relatif élevé durant les 5 premières années suivant le traitement. La survenue de ces complications est tardive avec une latence qui peut atteindre plus de 20 ans. Ces complications cardio-vasculaires sont représentés essentiellement par : – Les cardiomyopathies et la pancardite : le risque de survenue d'une atteinte myocardique augmente en cas d'association avec une CTH incluant les antracyclines. [155]

d. Complication digestives : Les troubles digestifs à type de nausées/vomissements peuvent survenir. L'utilisation d'une CTH utilisant la dacarbazine à la RTH fait accentuer ces toxicités digestives.

f. Complications infectieuses : Les complications infectieuses sévères les plus fréquentes sont les pneumonies, les bactériémies, les infections cutanées, les méningites ; les germes les plus souvent isolés sont le *Streptococcus pneumoniae*, le *Staphylococcus aureus*, le *Staphylococcus epidermidis*, plus rarement des bacilles à Gram négatif. Les infections à virus herpès sont favorisées par l'impact des traitements sur les fonctions immunitaires des patients, elles sont assez fréquentes dans les deux ou trois ans qui suivent le traitement. Le risque d'infection pneumococcique peut être réduit par une vaccination antipneumococcique. Dans notre étude 2 patients ont présenté une pneumonie (5,5%).

i. Altération de la fertilité : L'infertilité est parmi les effets secondaires à long terme les plus significatifs chez les patients de LH traités avec succès. Les conséquences du traitement de la MDH sur la fertilité sont dominées par le risque de stérilité qui est lié essentiellement à l'utilisation d'agents alkylants (méchloréthamine, procarbazine, cyclophosphamide) de la CTH.

### 2.b.Complications malignes :

a. Les leucémies aiguës et les myélodysplasies [156] : Ils ont un taux cumulé d'incidence à 15 ans compris entre 1,4 et 4,1 %. L'augmentation du risque par rapport à la population générale est comprise entre 9 et 30 cas pour 10 000 habitants et par an. Le risque est maximal entre 4 et 8 ans après le traitement. Le risque augmente après chimiothérapie MOPP, paraît lié à la dose totale de caryolysine avec une augmentation significative du risque pour une dose équivalente à trois cycles de MOPP. En revanche, le risque serait négligeable après ABVD seul ou après irradiation seule. Le risque de leucémies secondaires est majoré par les traitements prolongés



ou itératifs, et par la splénectomie, mais le rôle d'une irradiation étendue reste controversé. Les leucémies secondaires sont souvent précédées d'une phase de myélodysplasie et sont habituellement chimiorésistantes.

b. Lymphome non hodgkinien (LNH) : Les LNH faisant suite au traitement de MDH surviennent moins fréquemment, l'incidence cumulative varie entre 1.2 et 2.1% et se développent 5 à 15 ans après le traitement. Ces LNH sont pour la plupart des lymphomes B intermédiaires ou agressives, ils sont le plus souvent extra-ganglionnaires et se présentent habituellement sous forme de masses abdominales. Il semble que 50% de ces lymphomes soient curables par les traitements usuels. Certains auteurs constatent que le risque de développement d'un LNH est similaire en cas de traitement par une RTH seule, une CTH seule ou une association CTH-RTH ; alors que d'autres auteurs ont noté un risque plus élevé lié au traitement combiné incluant des agents alkylants surtout le MOPP.

c. Cancer solides : Ces cancers se développent en général tardivement, 10 à 15 ans après la MDH avec un risque qui atteint 16.8%, ce risque reste élevé même à 25 ans après la maladie et avoisine 22% [157]. MEYER, sur une série de 399 patients de stade localisé, a noté 8 cas de cancers solides dont 2 cas après traitement par CTH seule et 6 autres après association CTH-RTH [158]. De même, STRAUSS et al [159], ont constaté la survenue de cancers solides chez 8 patients parmi 152 de stade I-III dont 3 ont reçu une CTH seule et 5 ont été traités par CTH combinée à la RTH. Il a été démontré que le risque de développement d'un cancer solide dépend essentiellement de la dose et du volume d'irradiation. Ce risque s'élève surtout après traitement par une RTH exclusive à large champs et à dose atteignant 35-40 Gy. Alors que SWERDLOW et al, ont noté un risque relatif d'un cancer solide similaire chez les patients traités par une CTH seule, une RTH étendue ou par une association CTH-RTH.

Dans notre série les complications liées à la chimiothérapie sont :

- complications hématologiques : chez 18 patients, 15 patients ont présentés une anémie, 6 ont présentés une thrombopénie et 4 patients ont présentés une neutropénie.
- complications digestives : chez 9 malades, 7 malades ont présentés des nausées et des vomissements, 4 malades ont présentés une diarrhée aigüe et 3 malades ont présentés des épigastalgies.
- complications neurologiques : chez 2 malades qui ont présentés une paresthésie.
- complications infectieuses : 3 patients ont présenté une pneumonie après avoir reçus 3 cures de Chimiothérapies.

## **VIII. Surveillance :**

Les objectifs de la surveillance sont de contrôler le maintien de la rémission complète et de déceler de possibles complications liées au traitement. L'évaluation de la qualité de vie des patients après traitement doit désormais s'intégrer dans la surveillance.

Le rythme recommandé pour la surveillance est d'un examen tous les 3 mois durant les deux premières années, tous les 4 mois durant la troisième année, tous les 6 mois jusqu'à cinq ans, puis une fois par an.

La surveillance doit être prolongée toute la vie, mais ses modalités varient avec le temps.

Au cours des cinq premières années, le risque de survenue d'une rechute justifie la réalisation d'examens systématiques (radiographie thoracique, numération-formule sanguine, VS) ; la TDM est utile chez les patients ayant des localisations thoraciques ou sous-diaphragmatiques et en cas de suspicion d'évolution. Au-delà

de 5 ans, la surveillance est orientée vers la prévention et la détection de complications, en particulier cardiaques, thyroïdiennes, gonadiques et des secondes tumeurs. [160]

Les patients doivent être fortement encouragés à s'abstenir de fumer, à se soumettre régulièrement à des examens soigneux des seins et de la peau et à se faire vacciner contre la grippe chaque année, contre le pneumocoque au moment du diagnostic et 5 ans après le traitement, et contre la diphtérie et le tétanos tous les 10 ans.

Les patients qui ont subi une radiothérapie de la tête ou du cou doivent suivre un programme strict de prophylaxie dentaire en raison des effets délétères d'une diminution de la sécrétion de salive, il faut également doser la thyroestimuline (TSH) chaque année en raison d'un risque de 50 % d'hypothyroïdie. [161]

## IX. Résultats et Pronostic :

Pour évaluer la réponse aux traitements on se base sur certains critères internationaux établis par Juweid et Cheson. (Tableau 21)

**Tableau 21 : Critères internationaux d'évaluation établis par Juweid et Cheson en 2005 puis 2007 (international workshop Criteria) [162]**

<u>Type de réponse</u>	<u>IWC 1999 scanner</u>	<u>IWC 2007/ scanner et tep</u>
<b>Réponse Complete</b>	Normal	TEP négative et scanner normal
<b>Réponse Complete non confirmé</b>	Diminution de plus de 75%	TEP négative et scanner normal
<b>Réponse Partielle</b>	Diminution de plus de 50%	Diminution de plus de 50 % sur scanner et TEP positive
<b>Stabilité</b>	Diminution de moins de 50%	Diminution de moins de 50 % sur scanner et TEP positive
<b>Progression/rechute</b>	Nouvelle lésion d'une taille de plus de 1,5cm ou augmentation de la lésion initiale de plus de 50%	Nouvelle lésion d'une taille de plus de 1,5 cm ou augmentan de la lésion initiale de plus de 50% et TEP positive

## 1) Rémission complète :

Dans notre étude on note une rémission complète chez 67% de nos patients après chimiothérapie. La radiothérapie adjuvante a permis le passage à un taux de 81%. Ce résultat rejoint celui de Gallamini. (Tableau 22)

La place de la RTH adjuvant après obtention d'une rémission complète ou partielle par la CTH, a été démontrée et analysée par plusieurs études rétrospectives et prospectives.

De même, il a été démontré que la RTH des sites initialement atteints, réduit le taux de rechutes et améliore significativement la survie globale.

**Tableau 22: La rémission complète après chimiothérapie et radiothérapie selon les auteurs**

<u>Auteurs</u>	<u>Stades</u>	<u>Rémission complète après traitement</u>
Aleman et al	Avance	73%
Gallamini et al	Avance	80,7%
Zerhouni	Avance et localise	93,6%
ABOURAZZEK	Localise et avance	66%
Notre etude	Localise et avance	81%

## 2) rémission partielle :

Dans notre étude, on note une réponse partielle après radio chimiothérapie chez 5 patients soit 7,8 % des cas, ce qui rejoint l'étude faite par Zerhouni en 2011. (Tableau : 23)

**Tableau 23: La rémission partielle après chimiothérapie et radiothérapie selon les auteurs**

<u>Auteurs</u>	<u>Stades</u>	<u>Rémission partielle après traitement</u>
Aleman et al	Avance	33%
Zerhouni	Avance et localise	6%
Abourazzek	Localise et avance	34%
Notre etude	Localise et avance	7,8%

**3) Progression :**

L'échec thérapeutique peut se traduire par une réponse inférieure à 30% ou une progression tumorale ou bien une persistance ou réapparition des symptômes au cours du traitement.

Dans notre étude la progression était notée chez 3 patients au cours de la radiothérapie. (Tableau 24)

**Tableau 24: Progression au cours du traitement selon les auteurs**

<u>Auteurs</u>	<u>Stades</u>	<u>Rémission complète après traitement</u>
Gallamini et al	Avance	16,5%
Zerhouni	Avance et localise	5,7%
Abourazzek	Localise et avance	1,1%
Notre etude	Avance et localise	4,7%

#### **4) Rechute :**

La rechute est définie par la réapparition de la maladie après une réponse complète soit dans les sites initialement atteints (récurrences), soit dans de nouveaux territoires ganglionnaires (extension).

La maladie est progressive si elle évolue de nouveau après une phase de stabilisation, contrairement aux formes réfractaires dans lesquelles aucune réponse n'est obtenue.

Malheureusement, environ 15% des patients ne vont pas répondre au traitement initial ou vont présenter une rechute [163,164]. Le taux de rechute varie d'environ 5% pour le LH de stade précoce à 35% pour une maladie avancée [165]. (Tableau : 25) Dans notre étude le taux rechutes était de 4,7 %, tout stade confondu ce qui rejoint l'étude de Gallamini et al .

**Tableau 25 : Fréquence et siège des rechutes selon les auteurs**

<b><u>Auteur</u></b>	<b><u>Stades</u></b>	<b><u>Rechutes</u></b>	<b><u>Siège de rechute</u></b>
Aleman et al	Avance	20%	Siege irradie et non irradie
Gallamini et al	Avance et localise	3,85%	Siege irradie et non irradie
Zerhouni	Avance et localise	19%	Siege irradie
Abourazzek	Localise et avance	15,9%	Siege irradie dans 50% des cas
Notre etude	Avance et localise	4,7%	Siege irradie et non irradie

## **5) mortalité :**

La mortalité au cours du traitement du LH est due aussi bien à la toxicité thérapeutique qu'à l'évolutivité de la maladie.

Dans un essai récent de l'EORTC réalisé chez 739 patients de stade avancé, aucun décès par toxicité thérapeutique n'est survenu chez les patients traités par CTH+RTH-IF (30Gy), alors que 13 patients sont décédés par évolutivité de la maladie [166].

Dans notre étude 2 cas de décès sont déclarés dont la cause est non connue.



# CONCLUSION

Le lymphome de hodgkin est une hémopathie maligne de bon pronostic, curable dans 90 % des formes localisées et 80% des formes avancées, grâce aux progrès qui ont permis de développer une stratégie thérapeutique fondée sur les facteurs pronostiques et de définir pour chaque groupe pronostique-thérapeutique un traitement standard optimal. Le traitement initial par chimiothérapie suivie de radiothérapie reste le traitement standard dans notre contexte. L'objectif est l'obtention d'une rémission complète et d'améliorer le taux de survie tous en diminuant les complications liées au traitement.

La radiothérapie des lymphomes hodgkinien a évolué au cours du temps, mais garde une place prépondérante lors de la prise en charge des tumeurs de stade précoce.

A travers notre étude nous avons évalué le devenir de 64 patients traités par la Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle après chimiothérapie. Le taux de rémission complète est de 81 % avec un taux de survie global à 5 ans de 98 %.

La place de la radiothérapie dans la prise en charge des lymphomes de Hodgkin reste aujourd'hui encore une des pierres angulaires du traitement. Le pronostic actuel des lymphomes de Hodgkin localisés et l'objectif d'amélioration de l'indice thérapeutique par rapport aux complications induites par le traitement, explique et confirme l'intérêt de l'utilisation des techniques modernes de radiothérapie.

# RESUME

## Résumé

Le lymphome de hodgkin est un cancer qui se différencie des autres lymphomes par la présence de cellules caractéristiques, appelées cellules de Reed–Sternberg, et par le fait que la maladie est plus souvent localisée et de meilleur pronostic.

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 64 patients colligés au sein du service de Radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès à partir de Janvier 2011 au décembre 2016.

L'âge moyen de nos patients est de 32,3 ans. Le sexe ratio est de 1,06. L'adénopathie est le signe révélateur dans 90,6 % des cas avec une localisation cervical dans 73,4 % des cas. Le délai moyen de consultation est de 8 mois. Le diagnostic de la maladie de Hodgkin est anatomopathologique après biopsie ganglionnaire dans tous les cas, le type scléro–nodulaire est le plus fréquent (76,1 %).

La classification Ann Arbor utilisée après bilan d'extension a montré la prédominance des formes localises (stade I et II) avec 80% des patients et 29,7 % présentant des signes d'évolutivité clinique et biologique (Bb).

Sur le plan thérapeutique, tous nos patients ont été traités par une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie. Dans la chimiothérapie le protocole le plus utilisé est l'ABVD (76%) suivie de BECAOPP et le nombre de cures moyens est de 6.

Pour la radiothérapie tous nos patients ont bénéficié d'une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, la dose délivrée varie entre 20, 30, 36 à 40 Gy, à raison de 1,8 à 2 Gy par séance.

Les complications du traitement sont détectées chez 28 cas des patients traités dont les plus fréquentes sont de type hématologiques (28,2%) et cutanéomuqueuses (17%).

La rémission clinique est obtenue chez 52 malades soit 81,2 % des cas, la rechute est observé dans 3 cas, 2 patients sont décédés et Le taux de survie global à 5 ans était de 98,4%.

La radiothérapie des lymphomes hodgkinien a évolué au cours du temps et garde une place prépondérante lors de la prise en charge des tumeurs de stade localisés en associations avec la Chimiothérapie avec des bons résultats thérapeutiques.

## Summary

Hodgkin's lymphoma is a cancer that is differentiated from other lymphomas by the presence of characteristic cells, called Reed–Sternberg cells, and by the fact that the disease is more often localized and has a better prognosis.

Our work is a retrospective study of 64 patients collected in the Radiotherapy department of the Hassan II University Hospital Center in Fez from January 2011 to December 2016.

The average age of our patients is 32.3 years. The sex ratio is 1.06.

Lymphadenopathy is the revealing sign in 90.6% of cases with cervical localization in 73.4% of cases. The average consultation time is 8 months.

The diagnosis of Hodgkin's disease is anatomopathological after lymph node's biopsy in all cases, the sclero–nodular type is the most frequent (76.1%).

The Ann Arbor classification used after extension assessment showed the predominance of localized forms (stage I and II) with 80% of patients and 29.7% showing signs of clinical and biological evolution (Bb).

Therapeutically, all of our patients were treated with chemotherapy followed by radiotherapy. In chemotherapy, the most widely used protocol is ABVD (76%) followed by BECAOPP and the average number of cured patients is 6.

For radiotherapy, all our patients have benefited from three–dimensional conformational radiotherapy, the dose delivered varies between 20, 30, 36 to 40 Gy, at a rate of 1.8 to 2 Gy per session. Complications of the treatment are detected in 28 cases of treated patients, the most frequent of which are haematological (28.2%) and mucocutaneous (17%).

Clinical remission was obtained in 52 patients, corresponding to 81.2% of cases, relapse was observed in 3 cases, 2 patients died and the overall 5-year survival rate was 98.4%.

Radiotherapy for Hodgkin's lymphomas has evolved over time and remains central to the management of localized stage tumors in combination with chemotherapy with good therapeutic results.

## ملخص:

سرطان الغدد الليمفاوية هودجكين هو سرطان يتم تمييزه عن الأورام اللمفاوية الأخرى من خلال وجود خلايا مميزة ، تسمى خلايا ريد-ستيرنبرغ ، وخاصة أن المرض غالبًا ما يكون موضعياً وله نتائج علاجية أفضل.

عملنا عبارة عن دراسة بأثر رجعي لـ 64 مريضاً تم جمعها في قسم العلاج الإشعاعي في المستشفى الجامعي الحسن الثاني في فاس من يناير 2011 إلى ديسمبر 2016.

كان متوسط العمر عند مرضانا 32.3 سنة. وكانت نسبة الجنس 1.06.

كان تضخم العقد اللمفاوية هو العلامة الكاشفة في 90.6% غالبيتها على مستوى العنق بنسبة 73.4% من الحالات.

وكان متوسط وقت الاستشارة 8 أشهر.

يتم تشخيص مرض هودجكين عبر التشريح المرضي لخزعة العقد اللمفاوية في جميع الحالات

وكان التصلب العقدي هو النوع الأكثر شيوعاً بنسبة (76.1%).

أظهر تصنيف أن أربور المستخدم بعد تقييم الامتداد غلبة الأشكال الموضعية (المرحلة الأولى والثانية)

مع 80% من المرضى و 29.7% تظهر عليهم علامات التطور السريري والبيولوجي (ب ب).

علاجياً، تم علاج جميع مرضانا بالعلاج الكيميائي يليه العلاج الإشعاعي.

في العلاج الكيميائي، كان البروتوكول الأكثر استخداماً هو ABVD (76%) يليه BECAOPP

ومتوسط الحصص العلاجية هو 6.

بالنسبة للعلاج الإشعاعي، استفاد جميع مرضانا من العلاج الإشعاعي التوافقي ثلاثي الأبعاد، وتتراوح

الجرعة المقدمة بين 20 و 30 و 36 و 40 غراي بمعدل 1.8 إلى 2 غراي لكل حصة.

تم الكشف عن مضاعفات العلاج لدى 28 حالة ، وكان أكثرها تكراراً هي المضاعفات الدموية

بنسبة (28.2%) والجلد مخاطية بنسبة (17%).

تم تسجيل شفاء تام لدى 52 مريضاً ، أي 81.2% من الحالات ، ولوحظت عودة المرض لدى 3

حالات ، وتوفي مريضان ، وكان معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات 98.4%.

تطور العلاج الإشعاعي للأورام اللمفاوية هودجكين بمرور الوقت ويظل محورياً في علاج أورام

المرحلة الموضعية جنباً إلى جنب مع العلاج الكيميائي مع نتائج علاجية جيدة.



# ANNEXES

**Annexe :1**

**Fiche d'exploitation:**  
**Apport de la radiothérapie dans le traitement du lymphome**  
**hodgkinien**

**Identité du patient :**

\*nom et prénom IP  
 \*Age : ans sexe : M / F téléphone  
 \*ville : profession

**Antécédents personnels :**

\*hta \*diabète si oui le type : \*tuberculose : \*VIH  
 \*prise médicamenteuse : anti bacillaires antirétroviraux autres  
 \*irradiations :  
 \*autres :

**Antécédents familiaux :****Histoire de la maladie :**

\*date de la 1ere CS : \*motif CS  
 \*durée dévolution  
 \*SF : -adp -fièvre sueur prurit  
 -sd cave -sd anémique amaigrissement autres  
 \*date dg histologique

**Donnes de l'examen clinique :**

\*adp : -cervical -axillaire inguinal sus clav autres  
 \*hpmg \*spmng \*ins medull \*sd neuro  
 \*sd compressif : si oui le type :  
 \*autres

**Anatomopathologie :**

\*date : \*référence  
 \*morphologie  
 \*immunohistochimie

**Imagerie :**

\*Rx thorax : \*rapport ct :  
 \*tdm : adp+/- masse bulky :  
 -cervical  
 -thoracique



## **Annexe :2**

Tableau 2

Niveaux de preuves et grades des recommandations ESMO.pdf.

*ESMO levels of evidence and grades of recommendation.*


---

### *Niveaux de preuve*

I Preuve issue d'au moins un essai randomisé, contrôlé, de forte puissance, de bonne qualité méthodologique (faible risque de biais) ou de méta-analyses randomisés bien conduits sans hétérogénéité

II Essais randomisés de faible puissance ou essais randomisés de forte puissance avec suspicion de biais (qualité méthodologique inférieure) ou méta-analyses de tels essais ou essais avec hétérogénéité démontrée

III Études de cohortes prospectives

IV Études de cohortes rétrospectives ou études cas-témoins

V Études sans groupe témoin, séries de cas, opinion d'expert

### *Grades de recommandation*

A Solides preuves d'efficacité avec bénéfice clinique considérable, fortement recommandé

B Preuves d'efficacité fortes ou modérées mais avec un bénéfice clinique limité, généralement recommandé

C Preuves insuffisantes d'efficacité ou bénéfiques ne compensant pas le risque ou les désavantages (effets indésirables, coût. . .), optionnel

D Preuves modérées contre l'efficacité ou d'événements indésirables, généralement non recommandé

E Solides preuves contre l'efficacité ou d'événements indésirables, non recommandé

---

ESMO : European Society for Medical Oncology.

## **Annexe :3**

### CRITERES 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

# **BIBLIOGRAPHIE**

- (1) **Jacques F. A. P. Miller,**  
«Immunological function of the thymus », Lancet, vol. 278, no 7205, septembre 30 .749–748 .p ,1961DOI 10.1016/S0140–6736(61)90693–6)
- (2) **Cueni LN and Detmar M.**  
The lymphatic system in health and disease. Lymphat Res Biol6: 109122, 2008.  
doi: 10.1089/lrb.2008.1008.
- (3) **Giampiero Ausili Cefaro;**  
A Guide for Delineation of Lymph Nodal Clinical Target Volume in Radiation Therapy, MD Department of Radiation Oncology“G. d’Annunzio” University Schooof Medicine Chieti Italy DOI 10.1007/978–3–540–77044–2
- (4) **Defossez G, Le Guyader–Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al.** Estimations nationales de l’incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint–Maurice: Santé publique France, 2019. 20 p.
- (5) **In Howlader N, Noone AM, and Krapcho (eds):** SEER Cancer Statistics Review, 1975–2009 (Vintage 2009 Populations). Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2012.
- (6) **Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al:** GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010.
- (7) **Correa P, O’Conor GT.**  
Epidemiologic patterns of Hodgkin’s disease. Int JCancer J Int Cancer. 15 sept1971;8(2):192–201
- (8) **Registre des cancers de grand casablanca 2008–2012 ; Edition 2016**
- (9) **Institut national du Cancer.**  
Survie attendue des patients atteints de cancers enFrance : état des lieux. 2010.

- (10) **J. Ferlay, I. Soerjomataram, M. Ervik, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, et al.**  
GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. International Agency for Research on Cancer, 2014. Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr>.
- (11) **Zerhouni** place de la radiothérapie dans le lymphome de hodgkin chez l'adulte (a propos de 169 cas) thèse de doctorat en médecine sous la direction de professeur Nadia Benchakroun Casablanca FMPC 2011
- (12) **Abourazzek** apport de la radiothérapie dans le traitement du lymphome hodgkinien chez l'adulte : étude rétrospective a propos de 88 cas thèse de doctorat en médecine sous la direction du Professeur El Omrani Marrakech FMPC 2016
- (13) **Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al.:**  
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. J Clin Oncol 25 (24): 3746-52, 2007.[PUBMED Abstract]
- (14) **Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al.:**  
ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 366 (5): 399-408, 2012.[PUBMED Abstract]
- (15) **On Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, et al.:**  
Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German hodgkin study group HD14 trial. J Clin Oncol 30 (9): 907-13, 2012.[67PUBMEDAbstract67]
- (16) **BOISSEL N.**  
Lymphomes malins. La conférence d'hippocrate 2005;1-10-164 :14-23.
- (17) **H. Hjalgrim et al.** Incidence of Hodgkin's disease in Nordic countries; Lancet 2001; 358: 297-98



**(18) Harris N.L., Jaffe E.S., and Diebold J.:**

The WHO classification of hematological malignancies, report of the clinical advisory committee meeting. *Mod. Pathol.* 2000; 13: pp. 193–207

**(19) Glaser S.L., Lin R.J., Stewart S.L., Ambinder R.F., Jarrett R.F., Brousset P., et al:**

Epstein–Barr virus–associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer* 1997; 70: pp. 375–382

**(20) Weiss L.M., Movahed L.A., Warnke R.A., and Sklar J.:**

Detection of Epstein–Barr viral genomes in Reed–Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1989; 320: pp. 502–506

**(21) Chang E.T., Zheng T., Weir E.G., Borowitz M., Mann R.B., Spiegelman D., et al:**

Childhood social environment and Hodgkin's lymphoma: new findings from a population–based case–control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: pp.1361–1370

**(22) Mack T.M., Cozen W., Shibata D.K., Weiss L.M., Nathwani B.N., Hernandez A.M., et al:**

Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young–adult form of the disease. *N Engl J Med* 1995; 332: pp. 413–418

**(23) Cozen W., Gill P.S., Ingles S.A., Masood R., Martinez–Maza O., Cockburn M.G., et al:**

IL–6 levels and genotype are associated with risk of young adult Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004; 103: pp. 3216–3221

**(24) Diepstra A., Niens M., te Meerman G.J., Poppema S., and van den Berg A.:**

Genetic susceptibility to Hodgkin's lymphoma associated with the human leukocyte antigen region. *Eur J Haematol [suppl]* 2005; undefined: pp. 34–41

**(25) Gotti D., Danesi M., Calabresi A., Ferraresi A., Albini L., Donato F., et al:**

Clinical characteristics, incidence, and risk factors of HIV–related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS* 2013; 27: pp.259–265

- (26) Caporaso N.E., Goldin L.R., Anderson W.F., and Landgren O.:  
Current insight on trends, causes, and mechanisms of Hodgkin's lymphoma.  
Cancer J. 2009; 15: pp. 117–123
- (27) Hjalgrim H., Seow A., Rostgaard K., and Friborg J.:  
Changing patterns of Hodgkin lymphoma incidence in Singapore. Int. J. Cancer  
2008; 123: pp. 716–719
- (28) Kamper-Jorgensen M., Rostgaard K., Glaser S.L., Zahm S.H., Cozen W., Smedby  
K.E., et al: Cigarette smoking and risk of Hodgkin lymphoma and its subtypes: a  
pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium  
(InterLymph). Ann. Oncol. 2013; Sergentanis T.N., Kanavidis P.F., Michelakos T.F.,  
and Petridou E.T.: Cigarette smoking and risk of lymphoma in adults: a  
comprehensive meta-analysis on Hodgkin and nonHodgkin disease. Eur. J.  
Cancer Prev. 2013; 22: pp. 131–150
- (29) JE. Kahn et al.  
Causes non parasitaires des grandes hyperéosinophilies. Presse Med. 2006; 35:  
144–52
- (30) Straus DJ, Gaynor JJ, Myers J, Merke DP, Caravelli J, Chapman D et al. Prognostic  
factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease with  
alternating potentially non cross-resistant chemotherapy and intermediate-dose  
radiation therapy.  
J Clin Oncol 1990; 8: 1173–1186
- (31) Eghbali H, Soubeyran P, Soubeyran I, Monnerau A, Cazorla S.  
Actualités des lymphomes. Bulletin du Cancer 2002 ; 89 :89–99.
- (32) F. Droueta, X. Cahub, Y. Pointreauc, F. Denisd, M.A. Mahé.  
Lymphome de Hodgkin. Cancer/Radiothérapie 2010; 14 Suppl. 1: S198–S209.

**(33) Norbert Schmitz, Beate Pfistner, Michael Sextro, Markus Sieber, Angelo M Carella, Matthias Haenel, et Al.**

Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial.

The Lancet, Vol 359, June 15, 2002.

**(34) Séverine Lissandrea, Aline Tanguy-Schmidta, Marie-Pierre Molesa, Norbert Ifraha.** Place de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement des hémopathies de l'adulte. Revue Francophone des Laboratoires Volume 2007, Issue 395, September-October 2007, Pages 37-44.

**(35) Federico M., Bellei M., Brice P., Brugiattelli M., Nagler A., Gisselbrecht C., et al** High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy, J. Clin.Oncol 21(12)(2003) 2320-2325

**(36) M.T. Rubio, H. Ghesquières, J. Yves Blay**

La maladie de Hodgkin : la biologie au service du clinicien vers de nouveaux facteurs pronostiques et de nouvelles approches thérapeutiques Bulletin du cancer. Vol 88, N° 11, 1081-90, Novembre 2001, Synthèse

**(37) S Depil, O Moralès, Ca URIAULT**

Maladie de Hodgkin et virus Epstein-Barr : Physiopathologie et perspectives thérapeutiques Annale de biologie Clinique, Vol62, N°6,639-48, Novembre-Décembre 2004, revue générale.

**(38) U. Rehwald et al.**

Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group Blood, 15 January 2003, Vol.101, No. 2, pp. 420-424

**(39) N. Boisson et al.**

La TEP-TDM dans la maladie de Hodgkin : expérience clermontoise  
Médecine Nucléaire 31 (2007) 562-567

**(40) D. de Verbizier, E. Barbotte, M. Baudard, F. Comte, M. Rossi, D. Mariano-Goulart**  
; La tomographie par émission de positons au 18-FDG dans la caractérisation des masses résiduelles en fin de traitement dans les lymphomes : étude quantitative rétrospective ; Médecine Nucléaire 31 (2007) 99-109**(41) Dennis A. Eichenauer, Andreas Engert et Volker Diehl Hodgkin Lymphoma.**  
Hematology: Basic Principles and Practice, Chapter 74, 1138-1156**(42) William Townsend MBChB et David Linch Hodgkin's lymphoma in adults.**  
Lancet, The, 2012-09-01, Volume 380, Numéro 9844, Pages 836-847**(43) P. Brice** Maladie de Hodgkin ou lymphome hodgkinien Traité de médecine**(44) C. Rénard-Loche, M. Schell, L. Claude et Y.**

Bertrand Lymphome de Hodgkin de l'enfant et de l'adolescent Pédiatrie/Maladies infectieuses, 2014-07-01, Volume 9, Numéro 3, Pages 1-13,

**(45) C. Fermé et O. Reman** Lymphome de Hodgkin de l'adulte Hématologie, 2011-01-01, Volume 6, Numéro 2, Pages 1-17,**(46) C. Rénard-Loche, M. Schell, L. Claude et Y.**

Bertrand Lymphome de Hodgkin de l'enfant et de l'adolescent Pédiatrie/Maladies infectieuses, 2014-07-01, Volume 9, Numéro 3, Pages 1-13

**(47) Poppema S., Delsol G., Pileri S.A., Swerdlow S., Warnke R., and Jaffe E.S.:**  
Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008. pp. 323-325**(48) Anagnostopoulos I., Hansmann M.L., Franssila K., Harris M., Harris N.L., Jaffe E.S., et al:** European task force on lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases

- reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 2000; 96: pp. 1889–1899
- (49) Glaser S.L., Lin R.J., Stewart S.L., Ambinder R.F., Jarrett R.F., Brousset P., et al: Epstein–Barr virus–associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer* 1997; 70: pp. 375–382
- (50) Stein H., Marafioti T., Foss H.D., Laumen H., Hummel M., Anagnostopoulos I., et al: Down–regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood* 2001; 97: pp. 496–501
- (51) Horwich A., and Cunningham D.: Lymphocyte–predominant Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: pp. e325
- (52) Chen R.C., Chin M.S., Ng A.K., Feng Y., Neuberg D., Silver B., et al: Early–stage, lymphocyte–predominant Hodgkin's lymphoma: patient outcomes from a large, single–institution series with long follow–up. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: pp. 136–141
- (53) Al–Mansour M., Connors J.M., Gascoyne R.D., Skinnider B., and Savage K.J.: Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte–predominant Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: pp. 793–799
- (54) Biasoli I., Stamatoullas A., Meignin V., Delmer A., Reman O., Morschhauser F., et al: Nodular, lymphocyte–predominant Hodgkin lymphoma: a long–term study and analysis of transformation to diffuse large B–cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the Adult Lymphoma Study Group. *Cancer* 2010; 116: pp. 631–639

**(55) Canellos GP, Abramson JS, Fisher DC, et al.:**

Treatment of favorable, limited-stage Hodgkin's lymphoma with chemotherapy without consolidation by radiation therapy. J Clin Oncol 28 (9): 1611–5, 2010.[PUBMED Abstract]

**(56) Rayakar Vinayak , K. B. Chandrappa, K.P. Basavaraju**

HODGKINS LYMPHOMA OF THE MAXILLARY SINUS: A RARE OCCURRENCE journal of Evolution of Medical and Dental Sciences 2013; Vol2, Issue 34, August 26; Page: 6474– 6477

**(57) K L Grogg, R F Miller, A Dogan**

HIV infection and lymphoma J Clin Pathol 2007;60:1365–1372

**(58) T. Coman, I. Karin**

Cahier des ECN : hématologie oncohématologie  
Elsevier septembre 2011, p : 219–224

**(59) \_Figure d'après Fermé et Reman,**

Lymphome de Hodgkin de l'adulte. EMC Hématologie, 2011.Copyright © 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés ».

**(60) F. Montravers, C. de Bazelaire, K. Kerrou, C. Farges, et al**

Imagerie radiologique et TEP scanner des lymphomes de l'adulte et de l'enfant ; J Radiol 2008 ; 89 : 371–86

**(61) Cracco C, Divine M, Maitre B.**

Atteintes thoraciques au cours des lymphomes hodgkiniens. Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 999–1012.

**(62) Vinnicombe SJ, Reznik RH.**

Computerised tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003; 30(suppl 1):S42–S55).

**(63) Gallamini A, Zwarthoed C, Borra A. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology. Cancers 2014 ; 6:1821–89**

- (64) **Jones T, Townsend D.** History and future technical innovation in positron emission tomography. *J Med Imaging (Bellingham)* 2017 ; 4:011013.
- (65) **Galinier I, Cazeau A-L.** Indications de la TEP-FDG en oncologie. Mise à jour selon les recommandations de prise en charge européennes et américaines. *Médecine Nucléaire* (2018)
- (66) **Michel Meignan, Martin Hutchings, Lawrence H. Schwartz** Imaging in Lymphoma: The Key Role of Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography *Oncologist*. 2015 Aug; 20(8): 890-895.
- (67) **Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al:**  
Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 31:1860-1861, 1971.
- (68) **Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al:**  
Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 7:1630-1636, 1989.
- (69) **Henry-Amar M, Aeppli DM, Anderson J, Ashley S, Bonichon F, Cox RS et al.** Workshop statistical report. In: Somers R, Henry-Amar M, Meerwaldt J, Carde P. Treatment strategy in Hodgkin's disease. Colloque INSERM. n° 196 London: INSERM/John Libbey Eurotext, 1990; 169-422
- (70) **Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, editors.**  
SEER Cancer Statistics Review, 1975- 2009 (Vintage 2009 Populations). Bethesda, MD: National Cancer Institute; Available at [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/). Based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2012.
- (71) **Çadvar AO, Gözdasoglu S, Yavuz G, et al.**  
Characteristics of "early type-I pattern" (0-6 years) Hodgkin's disease in Turkish children. *Turk J Haematol* 2002;19:55-62.

**(72) Weinreb M, Day PJR, Niggli F, et al.**

The consistent association between Epstein–Barr virus and Hodgkin’s disease in children in Kenya. *Blood* 1996;87:3828–36.

**(73) Dinand V, Dawar R, Arya LS, et al.**

Hodgkin’s lymphoma in Indian children: prevalence and significance of Epstein–Barr virus detection in Hodgkin’s and Reed–Sternberg cells. *Eur J Cancer* 2007;43:161–8

**(74) Claviez A, Tiemann M, Lüders H, et al.**

Impact of latent Epstein–Barr virus infection on outcome in children and adolescents with Hodgkin’s lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:4048–56.

**(75) Kaplan HS. Hodgkin’s disease Cambridge: Mass: Harvard University Press, 1980****(76) Fermé C, Mounier N, Diviné M Intensive salvage chemotherapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced HD in relapse or failure after initial chemotherapy : results of the GELA H89 trial. *JCO* 2002;20:467–75****(77) Hasencover D, Diehl V.**

A prognostic score for advanced Hodgkin’s disease. *N Engl J med* 1998; 339: 1506–14

**(78) Cadre P, Burgers JM, Henry–Amar M.**

Clinical stage I and II Hodgkin’s disease : a specifically tailored therapy according to prognostic factors. *JCO* 1988; 6:239–52

**(79) Zinzani PL, Tani M, Fanti S, et al:**

Early positron emission tomography (PET) restaging: A predictive final response in Hodgkin’s disease patients. *Ann Oncol* 17:1296–1300, 2006.

**(80) Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al:**

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. *J Clin Oncol* 25:3746–3752, 2007.



- (81) Henry–Amar M, Aeppli DM, Anderson J, Ashley S, Bonichon F, Cox RS et al. Workshop statistical report. In: Somers R, Henry–Amar M, Meerwaldt J, Carde P. Treatment strategy in Hodgkin's disease. Colloque INSERM. n° 196 London: INSERM/John Libbey Eurotext, 1990; 169–422
- (82) Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 1998;339:1506–14.
- (83) Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. International Prognostic Score in advanced–stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. J Clin Oncol 2012;30:3383–8.
- (84) Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow–up. Ann Oncol Off 2014;25:70–5
- (85) Turpin A, et al. Le lymphome de Hodgkin : stratégies thérapeutiques actuelles et futures. Bull Cancer (2017), <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.11.008>
- (86) Barillot I, et al. Radiothérapie des lymphomes. Cancer Radiother (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.canard.2016.07.012>
- (87) Lagrange JL, Kirova Y, Le Bourgeois JP, Cosset JM. Maladie de Hodgkin : du [29] volume tumoral macroscopique au volume–cible anatomoclinique, données acquises et problèmes non résolus. Cancer Radiother 2001;5:650–8.
- (88) Girinski T, Specht L, Ghalibafian M, Edeline V, Bonniaud G, Van Der Maazen R, et al. The conundrum of Hodgkin lymphoma nodes: to be or not to be included in the involved node radiation fields. The EORTC–GELA lymphoma group guidelines. Radiother Oncol 2008;88:202–10

- (89) **Peignaux K, Gonzague-Casabianca L.** Radiothérapie « involved node » et « involved site » des lymphomes hodgki niens : quels volumes cible ? *Cancer Radiother* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2018.07.010>
- (90) **Lee CK.** Radiotherapy for Hodgkin's disease. In : Levitt SH, Purdy JA, Perez CA, Vijayakumar S. *Technical Basis of Radiation Therapy - Practical Clinical Applications*. Berlin: Springer Verlag; 2006 .p.805-35.
- (91) **Prosnitz LR, Brizel DM, Light KL.**  
Radiation techniques for the treatment [41] of Hodgkin's disease with combined modality therapy or radiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:885-95
- (92) **Reboul F.** Lymphomes malins. In: Mazon JJ, Locoche T, Maugis A, Eds. [43] *Techniques d'irradiation des cancers*. Paris: Vigot; 1992. p.226-32
- (93) **Evolving Role of Radiation Therapy for Hematologic Malignancies**  
**Chung K. Lee, MD** Department of Therapeutic Radiology-Radiation Oncology, University of Minnesota, 420 Delaware Street SE, Minneapolis, MN 55455, USA doi:10.1016/j.hoc.2006.01.020
- (94) **André MP, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al.** Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2017;35:1786-94.
- (95) **Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, Aleman B, Poortmans P, Lievens Y, et al.** Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006;79:270-7.
- (96) **Hoskin PJ, Diez P, Williams M, Lucraft H, Bayne M.** Recommendations for the use of radiotherapy in nodal lymphoma. *Clin Oncol* 2013;25:49-58
- (97) **Eich HT, Müller RP, Engenhardt-Cabillic R, Lukas P, Schmidberger H, Staar S, et al.** Involved-node radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma. Definition and guidelines of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Strahlenther Onkol* 2008;184:406-10

- (98) Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:854–62
- (99) Rühl U, Albrecht M, Dieckmann K, Lüders H, Marciniak H, Schellenberg D, et al. Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1209–18.
- (100) Hodgson DC, Dieckmann K, Terezakis S, Constine L. International Lymphoma Radiation Oncology Group. Implementation of contemporary radiation therapy planning concepts for pediatric Hodgkin lymphoma. Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Pract Radiat Oncol* 2014;5:85–92.
- (101) Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, Sextro M, Assouline D, Bartolucci AA, et al. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998;16:818–29
- (102) Boros A, et al. Technique de radiothérapie du lymphome de Hodgkin : points sur la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, le gating, la protonthérapie. Y a-t-il des techniques à favoriser ? *Cancer Radiother* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2018.07.007>
- (103) Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, van Nimwegen FA, Krol ADG, et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:1–9
- (104) Girinsky T, Pichenot C, Beaudre A, Ghalibafian M, Lefkopoulos D. Is intensitymodulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constr. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:218–26.

- (105) **Nieder C, Schill S, Kneschaurek P, Molls M.** Comparison of three different mediastinal radiotherapy techniques in female patients: impact on heart sparing and dose to the breasts. *Radiother Oncol* 2007;82:301–7
- (106) **Paumier A, Ghalibafian M, Gilmore J et al (2012)** Dosimetric benefit of intensity modulated radiotherapy combined with deep inspiration breath–hold technique in patients with mediastinal Hodgkin’s Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:1522–1527
- (107) **DB. Duggan, GR. Petroni, JL. Johnson et al.**  
Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin’s disease: report of an intergroup trial *J Clin Oncol*2003; 21: 607–14.
- (108) **B. Boll, H. Bredenfeld, H. Gorgen et al.**  
Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 118: 6292–8
- (109) **A. Engert, V. Diehl, J. Franklin et al**  
Escalated–dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced–stage Hodgkin’s lymphoma: 10 years of follow–up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*2009; 27: 4548–54.
- (110) **Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al.**  
Standard and increased–dose BEACOPP chemotherapy compared with COPPABVD for advanced Hodgkin’s disease. *N Engl J Med* 2003;348:2386–95. [Erratum, *N Engl J Med* 2005;353:744.]
- (111) **A. Engert, H. Haverkamp, C. Kobe et al.**  
Reduced–intensity chemotherapy and PET–guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin’s lymphoma (HD15 trial): a randomized, open–label, phase 3 non–inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1791–9.

**(112) ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned. NEJM 2011**

**(113) A. Engert, H. Haverkamp, C. Kobe et al.**

Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomized, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2012; 379: 1791-9.

**(114) Norbert Schmitz, Beate Pfistner, Michael Sextro, Markus Sieber, Angelo M Carella, Matthias Haenel, et Al.**

Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial.

The Lancet, Vol 359, June 15, 2002.

**(115) Séverine Lissandrea, Aline Tanguy-Schmidta, Marie-Pierre Molesa, Norbert Ifraha.**

Place de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement des hémopathies de l'adulte.

Revue Francophone des Laboratoires Volume 2007, Issue 395, September-October 2007, Pages 37-44.

**(116) M.T. Rubio, H. Ghesquières, J. Yves Blay**

La maladie de Hodgkin : la biologie au service du clinicien vers de nouveaux facteurs pronostiques et de nouvelles approches thérapeutiques Bulletin du cancer. Vol 88, N° 11, 1081-90, Novembre 2001, Synthèse

**(117) S Depil, O Moralès, Ca URIAULT**

Maladie de Hodgkin et virus Epstein-Barr : Physiopathologie et perspectives thérapeutiques Annale de biologie Clinique, Vol62, N°6,639-48, Novembre-Décembre 2004, revue générale.

**(118) U. Rehwald et al.**

Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group *Blood*, 15 January 2003, Vol.101, No. 2, pp. 420–424

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

**(120) Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, Bohlius J, Brillant C, Schulz H, et al.**

Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD007110.

**(121) Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al.** Reduced treatment intensity in patients with earlystage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363(7):640–52.

**(122) Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al.** Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(4):854–62.

**(123) Hutchings M, Kostakoglu L, Zaucha JM, Malkowski B, Biggi A, Danielewicz I, et al.** In vivo treatment sensitivity testing with positron emission tomography/computed tomography after one cycle of chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32 (25):2705–11.

**(124) Coyle M, Kostakoglu L, Evens AM.** The evolving role of response-adapted PET imaging in Hodgkin lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2016;7(2):108–25.

- (125) **Raemaekers JMM, André MPE, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, et al.** Omitting radiotherapy in early positron emission tomography–negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(12):1188–94.
- (126) **André M, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al.** Early Positron Emission Tomography Response–Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol* 2017;35(16):1786–94
- (127) **Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al.** Results of a trial of PET–directed therapy for early–stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372 (17):1598–607
- (128) **Sickinger M–T, von Tresckow B, Kobe C, Engert A, Borchmann P, Skoetz N.** Positron emission tomography–adapted therapy for first–line treatment in individuals with Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD010533.
- (129) **Younes A, Connors JM, Park SI, Fanale M, O'Meara MM, Hunder NN, et al.** Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open–label, dose–escalation study. *Lancet Oncol* 2013;14(13):1348–56
- (130) **Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al.** Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow–up. *Ann Oncol Off* 2014;25:70–5.
- (131) **Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al.** Standard and increased–dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP–ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003;348 (24):2386–95

- (132) Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig W-D, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4548-54
- (133) Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009;27(5):805-11.
- (134) Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011;365(3):203-12
- (135) Carde P, Karrasch M, Fortpied C, Brice P, Khaled H, Casasnovas O, et al. Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOPP escalated plus four cycles of BEACOPP baseline in stage III to IV, international prognostic score 3, high-risk Hodgkin lymphoma: first results of the phase III EORTC 20012 intergroup trial. *J Clin Oncol* 2016;34(17):2028-36
- (136) Casasnovas O, Brice P, Bouabdallah R, Gilles A, Stamatoullas A, Dupuis J, et al. Randomized phase III study comparing an early PET driven treatment De-Escalation to a not PETmonitored strategy in patients with advanced stages Hodgkin Lymphoma: interim analysis of the AHL2011 Lysa Study. Abstract 2015 [Abstract n8 577]
- (137) Mauz-Körholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, Shankar A, Dörffel W, Wallace WH, et al. Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007;110(1):179-85



- (138) Lazarovici J, Dartigues P, Brice P, Obéric L, Gaillard I, Hunault-Berger M, et al. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: a Lymphoma Study Association retrospective study. *Haematologica* 2015;100 (12):1579–86.
- (139) Eichenauer DA, Fuchs M, Plutschow A, Klimm B, Halbsguth T, Böll B, et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2011;118(16):4363–5
- (140) Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993;341(8852):1051–4
- (141) Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359 (9323):2065–2071
- (142) 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* 2000;96(4):1280–6
- (143) Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, Taper J, Gottlieb D, Bradstock KF. Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2006;17(4):25–30
- (144) Brice P, Divine M, Simon D, Coiffier B, Leblond V, Simon M, et al. Feasibility of tandem autologous stem-cell transplantation (ASCT) in induction failure or very unfavorable (UF) relapse from Hodgkin's disease (HD). SFGM/GELA Study Group. *Ann Oncol* 1999;10(12):1485–8

- (145) Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007;92(1):35–41
- (146) Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, Re A, Bonfichi M, Zilioli VR, et al. Bendamustine in combination with gemcitabine and vinorelbine is an effective regimen as induction chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: final results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2016;34 (27):32939
- (147) Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, van Besien K, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007;18(6):1071–9
- (148) Fermé C, Bastion Y, Lepage E, Berger F, Brice P, Morel P, et al. The MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1995;6(6):543–9
- (149) Sibon D, Morschhauser F, Resche-Rigon M, Ghez D, Dupuis J, Marçais A, et al. Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group. *Haematologica* 2016;101(4):474–81
- (150) Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. 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;385 (9980):1853–62.

- (151) **Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al.** Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016;128 (12):1562-6.
- (152) **Moskowitz AJ, Hamlin PA, 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;31(4):456-60.
- (153) **Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, et al.** Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study—a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012;97(2):3107.
- (154) **Raiola A, Dominiotto A, Varaldo R, Ghiso A, Galaverna F, Bramanti S, et al.** Unmanipulated haploidentical BMT following non myeloablative conditioning and posttransplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(2):190-4.
- (155) **Andrea K.** Review of the cardiac long-term effects of therapy for Hodgkin lymphoma *Br J Haematol.* 2011 Jul; 154(1):23-31
- (156) **Andrea K.** Late effects of Hodgkin's disease and its treatment *Cancer J.* 2009 Mar-Apr; 15(2):164-8
- (157) **DORES GM, METAYER C, CURTIS RE, ET AL.** Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 3484-3494.
- (158) **MEYER et al.** Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 20; 23(21):4634-42. Epub 2005 Apr 18.

- (159) **D J. Straus, et al** Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease *Blood*, 1 December 2004 . Volume 104, number 12
- (160) **C fermé. O reman**  
Lymphome de Hodgkin de l'adulte EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hematologie, Elsevier manson, 2011 ; 13-016- A-05
- (161) **Joseph M. Connors**  
Lymphome de Hodgkin Chapitre 192, extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, 24 th edition
- (162) **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al.**  
Revised response criteria for malignant lymphoma.  
*JClinOncol*2007;25:579—86.
- (163) **Skoetz N, Trelle S, Rancea M, et al.**  
Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(10):943-52.
- (164) **Swerdlow AJ.**  
Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma.  
*EurJNuclMedMolImaging*2003;30(Suppl.1):S3-12.
- (165) **BRIAN J., BYRNE., GOCERMAN JP.**  
Salvage therapy in Hodgkin Lymphoma.  
*The Oncologist* 2007; 12: 156-67.
- (166) **Aleman BM, Raemaekers JM, Tomisic R, et al.**  
Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:19-30.

مساهمة العلاج الإشعاعي في علاج ليمفوما هودجكين  
عند البالغين  
( بصدد 64 حالة )  
الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/10/06

من طرف

السيد المحجوب ابراهيم

المزداد في 1991/07/27 بتفرغ زينة موريتانيا

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

ليمفوما هودجكين - العلاج الإشعاعي - البالغين

اللجنة

الرئيس	..... السيدة اسماعيلي علوي نادية أستاذة في الطب النووي
المشرف	..... السيدة بحافة ثريا أستاذة في علم المعالجة بالأشعة
الأعضاء	..... السيدة نوال حماس أستاذة مبرزة في علم التشريح المرضي
	..... السيدة زينب خمار أستاذة مبرزة في الطب الداخلي
عضو مساعد	..... السيدة فاطمة الزهراء فرحان أستاذة مساعدة في علم المعالجة بالأشعة