



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+٠٢٤٤٠١٠١+ | +٠١٤٤٤٤٤+ A +٠٠٠٠٠٠+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 139/20

LA PLACE DE LA RADIO-CHIMIOTHÉRAPIE DANS LA MALADIE DE HODGKIN CHEZ L'ADULTE

(Expérience du service de la Radiothérapie CHU Fès)

(A propos de 48 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/10/2020

PAR

Mlle. ASMAE EL ALAOUI

Née le 30/04/1993 à TAHLA

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

ADP – Biopsie ganglionnaire- Cellule de Hodgkin et Reed Sternberg- Radio-chimiothérapie

JURY

Mme. BERRADY GHIZLANE PRÉSIDENT
Professeur de Médecine Interne

Mme. BOUHAFI TOURIA RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Radiothérapie

Mme. KHAMMAR ZINEB..... } JUGES
Professeur agrégé de Medecine Interne

Mme. HAMMAS NAWAL..... }
Professeur agrégé d'Anatomie pathologie

PLAN

ABREVIATIONS	6
LISTE DES TABLEAUX	10
LISTE DES FIGURES	13
INTRODUCTION	17
RAPPEL	20
MATERIELS ET METHODES	37
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE	38
II. TYPE ET POPULATION D'ETUDE	38
III. PERIODE	38
IV. POPULATION CIBLE	39
1. CRITERES D'INCLUSION	39
2. CRITERES D EXLUSION	39
V. DONNEES RECUEILLIES	39
VI. ANALYSE STATISTIQUE	40
VII. FICHE D'EXPLOITATION	40
RESULTATS	41
I. EPIDEMIOLOGIE	42
1. FREQUENCE	42
2. AGE	43
3. SEXE	45
4. REPARTITION GEOGRAPHIQUE	47
II. FACTEURS PREDISPOSANTS ET ANTECEDENTS	49
1. ANTECEDENTS MEDICAUX	49
2. ANTECEDENTS FAMILIAUX	49
3. LES HABITUDES TOXIQUES	49
4. ANTECEDENTS CHIRURGICAUX	50
5. FACTEURS PREDISPOSANTS	50
III. PROFIL CLINIQUE	51
1. DELAI DE CONSULTATION	51
2. SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE	52
3. EXAMEN CLINIQUE	54

IV. DIAGNOSTIC POSITIF	57
1. EXAMENS COMPLEMENTAIRES	57
a. BILAN BIOLOGIQUE	57
b. BILAN RADIOLOGIQUE	58
2. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE	60
3. IMMUNOHISTOCHEMIE	61
V. BILAN PRETHERAPEUTIQUE	62
1. BILAN D'EXTENSION	62
2. BILAN DU TERRAIN	62
3. CLASSIFICATION	64
VI. FACTEURS PRONOSTIQUES	65
1. Facteurs liés à l'hôte	65
2. Le type histologique	65
3. Classification pronostique	65
VII. TRAITEMENT	66
1. MOYENS THERAPEUTIQUES	66
A. CHIMIOTHERAPIE.....	66
a. Protocoles	66
b. NOMBRE DE CURES	67
B. RADIOTHERAPIE	68
1. Dose	68
2. Volumes cibles	68
3. Etalement - Fractionnement	69
2. RESULTATS THERAPEUTIQUES	69
VIII. SURVIE GLOBALE	70
IX. COMPLICATIONS DU TRAITEMENT	70
1. Complications aiguës	70
2. Complications tardives	71
X. SURVEILLANCE	71
DISCUSSION	72
A.GENERALITES SUR LE LYMPHOME DE HODGKIN	73
I. PHYSIOPATHOLOGIE	73
1. Origine de la Cellule de Reed-Sternberg	74

2. Aspects Immunophénotypique de la maladie de Hodgkin classique	79
3. Aspect Génotypique	80
4. Aspect Cytogénétique	82
5. Altérations de la voie NF-kB	82
6. Sécrétion de Cytokines et chémokines	85
7. Virus Epstein-Barr	87
II. EPIDEMIOLOGIE	90
1. Fréquence	90
2. AGE	97
3. SEXE	100
4. La répartition géographique	101
5. Mortalite	103
III. FACTEURS PREDISPOSANTS	106
1. Le virus EPSTEIN-BARR	106
2. FACTEURS GENETIQUES	108
3. IMMUNODEPRESSION	109
4. Maladies auto immunes	111
IV. CLINIQUE	112
1. DELAI DE CONSULTATION	112
2. SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE	112
3. EXAMEN CLINIQUE	116
4. Diagnostic différentiel.....	122
V. LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES	125
VI. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE	127
VII. BILAN PRETHERAPEUTIQUE	137
1. Bilan d'extension	137
2. Bilan de terrain	142
3. Classification	145
B. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	149
I. FACTEURS PRONOSTIQUES	149
II. BUT	156
III. MOYENS THERAPEUTIQUES	159
IV. INDICATIONS THERAPEUTIQUES	167
C. RADIOTHERAPIE DU LYMPHOME DE HODGKIN	177

I. Principes de la radiothérapie	177
1. Techniques d'irradiation	177
2. Rayonnements utilisés	177
3. Position du patient pendant la simulation et en cours de traitement	178
4. Volumes irradiés	179
5. Doses, étalement, fractionnement	184
6. Faisceaux et techniques modernes de l'irradiation	186
7. Contrôle de qualité	186
II. RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE	189
III. Les techniques modernes de l'irradiation	192
D. EVOLUTION - COMPLICATIONS	201
I. SURVEILLANCE	201
II. COMPLICATIONS THERAPEUTIQUES	204
III. RESULTATS THERAPEUTIQUES	223
IV. SURVIE	225
CONCLUSION	226
RESUMES	228
ANNEXES	234
BIBLIOGRAPHIE.....	248

ABREVIATIONS

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ADO	: Anti-diabétique oraux
ADP	: Adénopathie
AEG	: Altération de l'état général
ARN	: Acide Ribonucléique
ARNm	: ARN Messenger
AVP	: Accident sur la voie publique
Bcl-6	: Lymphome à cellule B- 6
BCR	: Binding corporate rules
BCNU	: Bélustine
BNLI	: British national lymphoma investigation
BOM	: Biopsie ostéomédullaire
CCNU	: Carmustine
CCR	: Chemokine receptor
CML	: Leucémie myéloïde chronique
CRP	: Protéine C réactive
CRS	: Institut National du cancer
CSF	: Colony Stimulating Factor
CTAP	: Cervico - thoraco-abdominopelvienne
CTH	: Chimiothérapie
EBER	: EBV encoded RNA
EBNA	: EBV nuclear antigen 1
EBV	: Virus Epstein -Barr
EMA	: Epithelial membrane antigen
EORTC	: European organisation for research and treatment of cancer

FDG-PET	: Tomographie par émission de positons-fluoro-2-désoxyglucose
FDR	: Facteur de risque
FISH	: Fluorescence in situ hybridization
GHSG	: German Hodgkin's Lymphoma Study Group
GLOBOCAN	: Global Cancer Observatory
GMN	: Goitre multinodulaire
GY	: Gray
HLA	: Human leukocyte antigen
HRS	: Cellule de Hodgkin et de Reed-Sternberg
IFRT	: Involved field radiotherapy
IG	: Immunoglobuline
IGRT	: Image guide radiation therapy
IMRT	: Radiothérapie avec modulation d'intensité
IPS	: Index pronostique international
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
JAK	: Janus kinase 2
KHF	: kyste hydatique du foie
KV	: kilovolt
LDH	: Lactate deshydrogénase
LH	: Lymphome de hodgkin
LMP	: Latent membrane protein
LNH	: Lymphome de Hodgkin
MCSF	: Macrophage colony-stimulating factor
MDH	: Maladie de Hodgkin
MH	: Maladie de hodgkin
MHNPL	: Maladie de hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire

MTX	: Méthotrexate
MUM-1	: Myélome multiple oncogène
NF	: Natural killer
NFS	: Numération formule sanguine
NGF	: Nerve Growth Factor
OAR	: Organ at risk
GTV	: Gross tumor volume
CTV	: Clinical target volume
OBF 1	: Oct binding factor 1
Oct2	: Organic cation transporter 2
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORL	: Otorhinolaryngologie
PAX5	: Paired box protein 5
PCNA	: Proliferating cell nuclear antigen
PCR	: Polymerase chain reaction
PLQ	: Plaquette
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
PTV	: Planning target volume
RCRC	: Register de cancer du grand casablanca
RS	: Reed-Sternberg
RSH	: Reed-Sternberg and Hodgkin
RTH	: Radiothérapie
RTOG	: Radiation Therapy Oncology Group
RT-PCR	: Reverse transcriptase PCR
RX	: Rayon X

SSP	: Survie sans progression
TARC	: Thymus and activation-regulated chemokine
TDM	: Tomodensitométrie
TGF β	: Transforming growth factor beta
TNF	: Tumor necrosis factors
TP	: Taux de prothrombine
TRAC	: Thymus-and activation regulated chemokine
TRAF	: Tumor necrosis factor receptor-associated factor
TSH	: Thyroid-stimulating hormone
VCA	: Anticorps antiviral capsidantigen
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VS	: Vitesse de sédimentation

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les principales familles de chimiothérapie utilisées dans le traitement du LH

Tableau 2 : Répartition des patients selon la fréquence

Tableau 3 : Répartition des patients par tranche d'âge

Tableau 4 : répartition des patients en fonction de l'âge et le sexe

Tableau 5 : répartition des patients selon le sexe

Tableau 6 : répartition géographique des patients

Tableau 7 : Délai de consultation chez nos patients

Tableau 8 : les manifestations cliniques

Tableau 9 : répartition des patients selon les signes généraux

Tableau 10 : Données du bilan biologique

Tableau 11 : données radiologiques

Tableau 12 : données anatomopathologiques

Tableau 13 : Données biologiques

Tableau 14 : Classification d'Ann Arbor avec modification de costwolds

Tableau 15 : Répartition des patients selon l'atteinte viscérale

Tableau 16 : Classification EORTC

Tableau 17 : Score pronostique international :

Tableau 18: répartition des patients selon le protocole de chimiothérapie utilisé

Tableau 19 : nombre de cures administré chez nos patients

Tableau 20 : Evaluation post 4eme cure de CTH

Tableau 21 : Délai de PEC en radiothérapie

Tableau 22 : Doses de radiothérapie

Tableau 23 : Résultats thérapeutiques post 3 mois d'irradiation

Tableau 24 : Résultats thérapeutiques après 6mois d'irradiation

Tableau 25 : délai de rechute chez nos patients

Tableau 26 : Les complications aiguës chez nos patients

Tableau 27 : Comparaison de l'incidence du lymphome d'Hodgkin avec d'autres pays

Tableau 28 : La fréquence annuelle du Lymphome de hodgkin selon les auteurs

Tableau 29 : Age moyen des patients selon les auteurs

Tableau 30 : Sexe ratio Homme/Femme : Comparaison entre différents pays

Tableau 31 : Taux de Mortalité : comparaison entre d'autres pays

Tableau 32 : nombre de décès selon les auteurs

Tableau 33 : Délai de consultation selon les auteurs

Tableau 34 : Les signes cliniques de LH selon les auteurs

Tableau 35 : Index de KARNOFSKY

Tableau 36 : Indice de performance OMS

Tableau 37 : atteinte ganglionnaire périphérique selon les auteurs

Tableau 38 : Atteinte extra ganglionnaire selon les auteurs

Tableau 39 : Signes généraux selon les auteurs

Tableau 40 : Territoires physiologiques de drainage lymphatique/métastases ganglionnaires de cancers selon ces territoires

Tableau 41 : les examens complémentaires selon les auteurs

Tableau 42 : les moyens diagnostiques selon les auteurs

Tableau 43 : Types histologiques selon les auteurs

Tableau 44 : Principales caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques de la maladie de Hodgkin classique, de la maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire

Tableau 45 : Classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) des néoplasies lymphoïdes

Tableau 46 : Classification de Ann Arbor modifiée

Tableau 47 : Répartition des cas selon la classification d'Ann Arbor

Tableau 48 : Répartition de l'atteinte viscérale selon les auteurs

Tableau 49 : Groupes pronostiques de l'EORTC pour les lymphomes de Hodgkin de stade I-II. EORTC prognostic groups for stage I- II HL

Tableau 50 : la classification du groupe allemand GHSG

Tableau 51 : Score pronostique international (IPS)

Tableau 52 : Influence de la qualité technique de l'irradiation Sur le contrôle de la maladie de Hodgkin. Etude rétrospective américaine

Tableau 53 : Échelle des mucites de l'OMS

Tableau 54 : Échelle des mucites du NCI-CTC (et du RTOG).

Tableau 55 : Effets indésirables aigus les plus fréquents de la chimiothérapie

Tableau 56 : Facteurs de risque des principales complications tardives du lymphome de Hodgkin

Tableau 57 : Rémission complète selon les auteurs

Tableau 58 : Rémission partielle selon les auteurs

Tableau 59 : Echec thérapeutique selon les auteurs

Tableau 60 : Taux de rechute selon les auteurs

Liste des Figures

Figure 1 : Les différents volumes-cibles en radiothérapie.

Figure 2 : Répartition annuelle des patients

Figure 3 : Répartition des patients par tranche d'âge

Figure 4 : répartition des patients en fonction de l'âge et le sexe

Figure 5 : répartition des patients selon le sexe en pourcentage

Figure 6 : Nombre des patients selon le sexe

Figure 7 : répartition des patients selon l'origine géographique

Figure 8 : Répartition des patients en fonction de l'origine géographique

Figure 9 : répartition des patients en fonctions de délai de consultation

Figure 10 : les manifestations cliniques en pourcentage

Figure 11 : répartition des malades en fonction des signes généraux

Figure 12 : répartition des aires ganglionnaire selon la fréquence

Figure 13 : Répartition selon les données radiologiques

Figure 14 : Représentation schématique du centre germinatif : les cellules B du centre germinatif, lorsqu'elles sont dépourvues d'immunoglobulines, meurent rapidement par apoptose. La cellule RS dériverait d'une cellule Centro folliculaire pré-apoptotique, qu'un mécanisme moléculaire transformant — possiblement l'EBV ou un autre facteur — permet de protéger de l'apoptose

Figure 15 : : Représentation schématique de l'implication des altérations de la voie NFkB dans la maladie de Hodgkin classique. NF-kB constitue un hétérodimère p50 et p60 qui est localisé dans le cytoplasme des cellules au repos, associé à la protéine inhibitrice IκB. Son activation conduit, via celle de la kinase IκK et la phosphorylation de IκB, à la libération de NF-kB qui va gagner le noyau et activer la transcription de gènes cibles, impliqués dans l'augmentation de la survie et de la prolifération des cellules RS. L'activation de NF-kB peut résulter d'interactions cellulaires impliquant

CD40 ou CD30, de la mise en jeu de cytokines (TNF) libérées par les cellules de l'environnement, de l'infection par l'EBV (via LMP-1), de la présence de mutations du gène I κ B ou de l'activation constitutive des I κ B α kinases.

Figure 16 : Cytokines et maladie de Hodgkin : Parmi les cytokines sécrétées par la cellule RS (IL-5, IL-6, TGF- β ,...), l'IL-13 (a) joue un rôle autocrine, et est responsable de l'activation constitutive de STAT6 dont la forme phosphorylée (b) est retrouvée — par immunohistochimie— dans le noyau des cellules RS.

Figure 17 : Nombre des Nouveaux cas par an dans le monde (GLOBOCAN 2018)

Figure 18 : PROPORTION DES LYMPHOMES DE HODGKIN PARMIS LES AUTRES TYPES DE CANCER TOUT SEXE CONFONDU, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012.

Figure 19 : PROPORTION DES LYMPHOMES DE HODGKIN PARMIS LES AUTRES TYPES DE CANCER CHEZ LES HOMMES, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012

Figure 20 : : PROPORTION DES LYMPHOMES DE HODGKIN PARMIS LES AUTRES TYPES DE CANCER CHEZ LES FEMMES, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012.

Figure 21 : Répartition des cas des lymphomes selon le type REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012

Figure 22 : Répartition annuelle des différents stades de LH

Figure 23 : la répartition de LH en fonction de l'âge.

Figure 24 : RÉPARTITION DU NOMBRE DE CAS DE LYMPHOMES HODGKINIEN PAR CLASSES D'ÂGE ET PAR SEXE, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012

Figure 25 : Répartition géographique des patients

Figure 26 : : Répartition du LH dans le monde chez le sexe masculin

Figure 27 : Répartition du LH dans le monde chez le sexe féminin

Figure 28 : : Nombre des décès par LH dans le monde en 2018 (GLOBOCAN)

Figure 29 : Estimation de la mortalité dans le monde par LH

Figure 30 : Adénopathie cervicale

Figure 31 : Maladie de Hodgkin classique : présence de cellules anormales de type Hodgkin et Reed–Sternberg au sein d'un granulome inflammatoire (a et b) ; les cellules tumorales expriment CD30 (c) et LMP1 (d).

Figure 32 : : Maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (ou paragrulome de Poppema et Lennert) : aspect au faible grossissement. Prolifération lymphoïde d'aspect nodulaire : nodules de grande taille et de taille inégale (a). Aspect au fort grossissement : présence de cellules lymphoïdes dispersées, de grande taille, au noyau de type « pop corn », au sein d'une population de petites cellules lymphoïdes à noyau arrondi (b). Immunohistochimie avec un anticorps anti-CD20 : les cellules de grande taille expriment le CD20, ainsi que la majorité des petites cellules lymphoïdes composant les nodules (c).

Figure 33 : Atteinte médiastinale volumineuse. Définition du rapport

M/T : mesure maximale de la masse tumorale rapportée au diamètre thoracique au niveau de T5–T6. $M/T = 0,35$. Thorax face debout.

Figure 34 : Hyperactivité métabolique au niveau d'une adénopathie médiastinale supérieure droite.

Figure 35 : Scanner thoracique montrant une adénopathie médiastinale postérieure droite (A) avec hyperactivité métabolique sur la TEP (B).

Figure 36 : classification d'ann arbor

Figure 37 : Survie sans progression selon l'IPS et la TEP après 2 cycles de chimiothérapie.

Figure 38 : Proposition d'algorithmes pour les patients présentant un LH de forme localisée (en haut) et avancée (en bas) en 1^{ere} ligne de traitement

Figure 39 : position du patient au cours de l'irradiation

Figure 40 : radiothérapie conformationnelle en 3D

Figure 41 : Collimateur multilames (Varian medical system)

Figure 42 : Cyberknife (Institut Antoine Lacassagne, Nice).

Figure 43 : : Patient repositionné avec un masque personnalisé thermoformé renforcé à 5 points d'ancrage avant une séance de tomothérapie (Institut Curie, Paris).

Figure 44 : Tomothérapie chez un patient atteint de lymphome de Hodgkin, avec atteinte médiastinale, sus-claviculaire bilatérale et axillaire gauche, prise en charge selon le concept de l'involved-node radiotherapy. Représentation des isodoses 90 % (27,5 Gy) à 107 % (33 Gy) conformées au volume à irradier (volume cible prévisionnel en bleu) pour un dose prescrite de 30,6 Gy. À noter : l'absence de 107 % dans le volume à irradier

Figure 45 : Caractéristiques des différents types de particules utilisées en radiothérapie en fonction de leur charge et de leur densité d'ionisation. * Efficacité biologique relative (EBR) par rapport aux photons, schématiquement considérée à 1. B. Distribution de dose en profondeur des protons (et son pendant en photons)

Figure 46 : : Mucite de grade 1 (A) et mucite sévère fissuraire (B).

Figure 47 : Hypersialorrhée épaisse précoce en cours d'irradiation avec mucite

Figure 48 : Jabot sous-mentonnier après irradiation cervicale.

Figure 49 : Alopécie postérieure

INTRODUCTION

Le Lymphome de Hodgkin est une affection néoplasique peu fréquente du tissu lymphoïde, il existe deux entités, le lymphome de hodgkin classique caractérisé par la présence des cellules géantes basophiles appelées cellules de Reed -Sternberg et le lymphome de hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire. Représente 10% de tous les lymphomes et 1 % de tous les cancers, dont la cause reste inconnue.

Affecte le plus souvent des adultes jeunes, de sexe masculin plus souvent que féminin, avec un âge moyen aux alentours de 30 ans, Il est en revanche rare chez le sujet âgé de plus de 60 ans.

Le virus d'Epstein-Barr a été incriminé comme le principal facteur de risque contribuant à la genèse du LH, Les sujets positifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et la prédisposition génétique augmentent le risque d'apparition de la maladie.

Le LH est souvent révélée par une adénopathie périphérique indolore de siège cervical ou sus claviculaire. Dans environ 10% des cas, il est découvert devant des adénopathies médiastinales mises en évidence sur un cliché thoracique réalisé de manière fortuite ou à l'occasion des signes de compression (Toux, dyspnée, douleurs). Enfin dans 10 -20% des cas la maladie est révélée par la présence des signes généraux tels que la fièvre, un amaigrissement, sueurs nocturnes et plus rarement d'un prurit.

Le diagnostic de la maladie de Hodgkin est confirmé par un examen histologique le plus souvent une biopsie exérèse ganglionnaire. Une fois le diagnostic posé, un bilan d'extension est nécessaire pour la classification, ce bilan repose sur un examen clinique minutieux, un bilan biologique complet, l'imagerie nécessite au minimum une radiographie de thorax de face et une tomодensitométrie (TDM) cervico-thoraco-abdominopelvienne. La tomographie par émission de positons (TEP) a un apport important dans la prise en charge de cette hémopathie.

Le lymphome de hodgkin fait partie des cancers les plus curables dont Le taux de guérison a grandement augmenté ces dernières décennies. On estime que plus de 80 % des LH sont curables grâce à leur sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

La place de la radiothérapie dans la prise en charge des lymphomes de Hodgkin a évolué avec le temps, et reste aujourd'hui encore une des pierres angulaires du traitement. Elle s'intègre désormais dans le cadre de traitements associant chimiothérapie (s) puis irradiation pour les lymphomes de Hodgkin localisés, et reste une alternative thérapeutique dans toutes les situations (de rechute et/ou de maladie d'emblée disséminée) où se pose la problématique d'accroître le taux de contrôle tumoral locorégional.

Malgré l'apport indéniable de la radiothérapie dans le contrôle de la maladie, les effets secondaires tardifs des traitements ne sont pas négligeables. Actuellement, grâce aux progrès techniques de la RTH et l'utilisation de nouveaux protocoles de CTH, les volumes irradiés sont devenus de plus en plus limités, et les doses délivrées de plus en plus faibles, permettant ainsi d'obtenir d'excellents taux de guérison tout en minimisant les complications et les séquelles.

Le but de ce travail est d'analyser le profil épidémiologique, l'aspect clinique, anatomopathologiques, immunohistochimiques, les modalités thérapeutiques surtout l'importance de la Radio-chimiothérapie concomitante dans la stratégie thérapeutique de cette pathologie et le suivi des patients à long terme.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive analytique portant sur 48 patients, diagnostiqués et traités au sein du service de radiothérapie au centre Hospitalier universitaire Hassan II de Fès, Etalée sur une période de 5 ans allant de janvier 2013 à aout 2017

RAPPEL

1. RAPPEL HISTORIQUE

En 1832, Thomas Hodgkin, décrit au St. Guy's Hospital de Londres les observations autopsiques de sept patients atteints d'adénomégalies, associées dans six cas à une splénomégalie. Etablissant un lien entre les deux faits, il pensait qu'il pouvait s'agir d'une entité morbide originale, bien qu'un patient fût atteint de syphilis et un autre de tuberculose. Près d'un quart de siècle plus tard, en 1856, dans le même hôpital, Samuel Wilks rapportait des cas similaires, retrouvait la communication de Thomas Hodgkin, définissait l'évolution de l'affection, la classait parmi les affections malignes, et y attachait le nom de son prédécesseur. Non informés de ces observations, d'autres auteurs décrivaient les mêmes aspects sous d'autres noms, par exemple Trousseau en 1865 avec « l'adénite » dans ses Cliniques de « Hôtel-Dieu ».

La MH a été établie dans son originalité après que les anatomopathologistes du XIXe siècle, comme Virchow, aient progressivement distingué les leucémies des lymphomes. Ce sont Paltauf et son élève Sternberg (1898) qui sont crédités de l'identification des cellules caractéristiques, ainsi que Dorothy Reed (1902). En dépit de la précision de leurs descriptions, Sternberg et Reed considéraient l'affection comme étant de nature inflammatoire. Aussi, pendant la première moitié du XXe siècle, a-t-on beaucoup cherché une étiologie infectieuse à la maladie, en incriminant tour à tour et sans succès des mycobactéries, des bactéries ou des virus. Mais parallèlement à ces controverses infructueuses, la connaissance de la MH a progressé d'une part grâce à la description de sous-types histologiques par Rosenthal (1936) et surtout Jackson et Parker (1947), d'autre part grâce au lien établi par Vera Peters au Canada (1950) entre l'extension de la maladie et son évolution après radiothérapie [1]

La radiothérapie est née avec la découverte des rayons X par W.K. Röntgen en 1895 et celle du radium par Marie Curie en 1898. Les médecins qui avaient accès à ces découvertes ont très vite observé que les rayonnements X et gamma produisaient des

effets sur les tissus vivants et, en particulier, avaient la propriété de faire régresser les tumeurs cancéreuses et, dans certains cas, de les stériliser

La radiothérapie, comme d'autres disciplines médicales ayant un volet technique important, a souffert durant très longtemps des possibilités limitées de la technologie et de la physique. Il a fallu attendre les années 50 pour que le radiothérapeute dispose de méthodes d'irradiation sélectives et précises grâce à l'introduction des rayonnements de haute énergie.

Avant cette époque, la radiothérapie était limitée dans ses applications par la difficulté de pouvoir irradier de manière homogène, et à dose suffisante, la tumeur sans irradier exagérément les tissus sains qui l'entourent. Deux techniques d'irradiation étaient disponibles : les rayons gamma du radium et les rayons X produits à partir de différences de potentiel (« voltage ») pouvant atteindre 200 kV (kilovolt).

Les rayons X de cette énergie avaient un trop faible pouvoir de pénétration dans les tissus et ne permettaient pas d'irradier de manière satisfaisante des tumeurs situées à plus de 5 cm en profondeur. L'augmentation de la différence de potentiel, au-delà de 200 kV, améliorerait quelque peu la situation, mais la technologie des tubes à rayons X ne permettait pas de dépasser 400 kV. Des appareils de 400 kV ont été en fonctionnement à l'UCL [2]

Les premiers essais fructueux de chimiothérapie remontent à 1946 avec l'usage de la méchloréthamine par Jacobson et Goodman aux Etats-Unis. Les grandes innovations thérapeutiques sont cependant celles de la période 1950-1970, avec l'utilisation des hautes doses permises par la radiothérapie de haute énergie par Easson en Angleterre et surtout Kaplan aux États-Unis, et le développement d'associations de drogues par De Vita aux États-Unis et Jacquillat en France (1964). Après 1970, des traitements dits combinés, associant radio- et chimiothérapie, ont été essayés avec succès par différentes équipes [1]

2. DONNEES GENERALES SUR LA RADIOTHERAPIE :

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, 1131 dans le traitement des métastases osseuses et pulmonaires de certains cancers de la thyroïde (Samarium 153, Radium 223).

3. Les techniques utilisées dans notre étude :

Dans notre étude toutes nos patientes ont reçu une radiothérapie externe transcutanée selon deux techniques. [3]

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 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 avoisinants, 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 complication secondaire induite 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.

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.

5. Les volumes cibles [4]:

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.

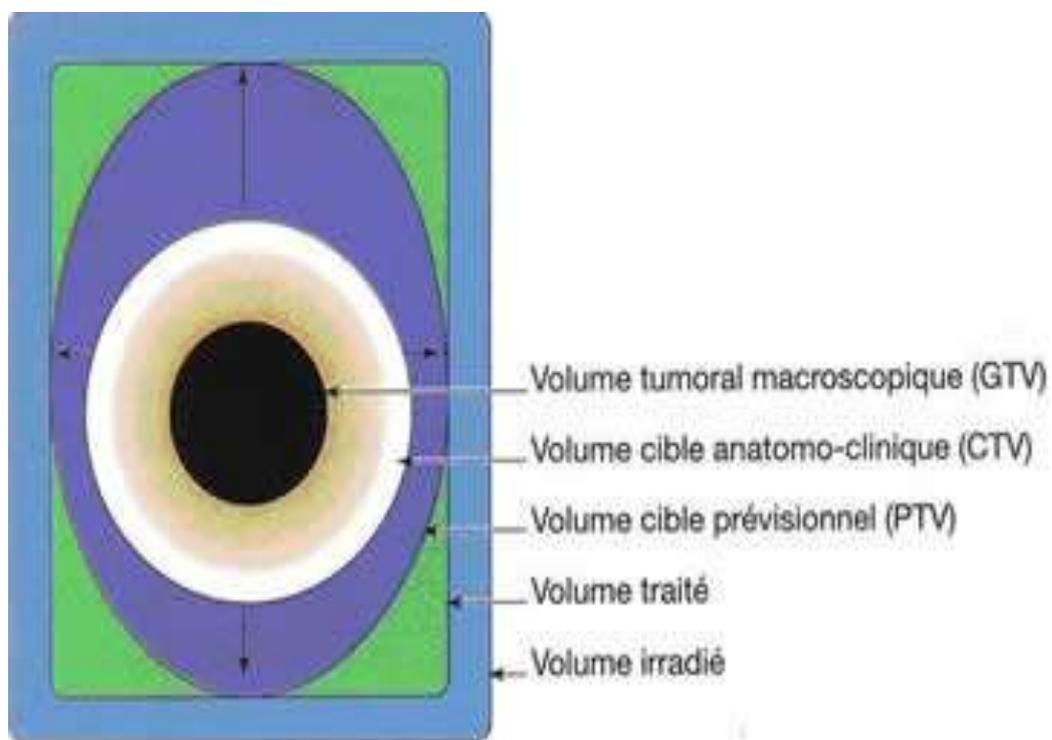


FIGURE 1 : les différents volumes-cibles en radiothérapie.

3. DONNEES GENERALES SUR LA CHIMIOTHERAPIE

Introduction :

Le terme de chimiothérapie a été formulé par Paul Ehrlich au début du siècle pour désigner les agents anti-infectieux. Le nom de chimiothérapie dérive du grec khêméia qui se traduit par chimie et de thérapéia qui veut dire traitement. La chimiothérapie anticancéreuse est l'ensemble de substances susceptibles de tuer des cellules cancéreuses actives .

L'histoire de la chimiothérapie anticancéreuse débute en 1943 , lors de la constatation pendant la deuxième guerre mondiale d'une toxicité hématologique chez des marins exposés par accident à du gaz moutarde (explosion du port de Bari). C'est à partir de là , que Alfred Gilman , a pu développer et publié les premiers résultats observés avec la caryolisine chez les patients atteints d'une maladie de hodgkin ou un syndrome lymphoprolifératif.

Le Méthotrexate est le deuxième antifolate développé après l'aminoptérine avec laquelle Farber , en 1948 , avait observé des réponses transitoires dans la leucémie aigue de l'enfant . Le 5 fluoro-uracile , le premier analogue des pyrimidines , a été découvert en 1957 et représente la première avancée majeure dans la recherche de drogues anti-cancéreuses actives .

Les années soixante-dix étaient riches par la découverte de nombreuses molécules , largement utilisées en oncologie , comme les alcaloïdes de pervenche , les anthracyclines et le cisplatine . D'autres molécules , comme les taxanes , la gemcitabine et les inhibiteurs des topo-isomérases sont de découverte plus récente .

Les bases théoriques de la chimiothérapie reposent essentiellement sur l'étude du cycle cellulaire et de sa régulation , sur l'étude de la cinétique de prolifération tumorale et sur l'étude des mécanismes d'action et de résistance aux cytotoxiques .

I. La croissance tumorale :

Les notions de cinétique tumorale sont d'importants outils aidant à la compréhension de l'action de la chimiothérapie.

Le cycle cellulaire est la suite de transformations que subit une cellule entre l'instant où elle est formée et le moment où elle se reproduit . Ce cycle est une succession de phase : S (synthèse d'ADN), et M(mitose) , ces deux phases sont entrecoupées par G1 entre (M et S) et G2(entre S et M) .La somme des phases constitue le temps du cycle T_c .

Le T_c des cellules tumorales ne diffère pas beaucoup de celui des cellules saines.

En général une cellule tumorale se divise moins vite qu'une cellule normale .

La population cellulaire des tumeurs malignes comprend trois catégories :

- Le compartiment de cellules en division active, c'est-à-dire se divisant en des intervalles réguliers . Le pourcentage de leur augmentation constitue le coefficient de prolifération .
- Le compartiment de cellules quiescentes c'est-à-dire ne se divisant pas, mais susceptibles de le faire .
- Le compartiment de cellules définitivement incapables de se diviser .
- Le pourcentage des cellules qui disparaissent de la tumeur (apoptose , nécrose à distance des capillaires , disparition des clones par différenciation) constitue le coefficient de perte cellulaire.

Le temps de dédoublement est le temps mis par la tumeur à doubler de volume et/ou de masse en l'absence de traitement . Ce dernier dépend en particulier , des coefficients de prolifération et de perte cellulaire et de la durée du cycle ou temps de la division cellulaire .

A. Modèle de Skipper et Schabel :

Skipper, dans les années 60, a été le premier à établir les principes de la chimiothérapie à partir de modèles de leucémie murine dite L1210. Ce modèle exponentiel part du postulat que le temps nécessaire au doublement du volume de la tumeur est constant. De ce fait il existe une relation linéaire entre le log du volume tumoral et le temps. Une dose fixe d'un cytotoxique va tuer une proportion fixe de cellules indépendamment de la taille tumorale initiale (théorie du log-kill). La probabilité de curabilité est d'autant plus importante que le volume tumoral est faible.

Au-delà d'un certain volume, la curabilité n'est plus possible.

Ce modèle présente, cependant, quelques limites. Le cycle cellulaire doit être constant et reproductible et toutes les cellules doivent être en cycle. Si ces conditions sont réunies dans les cancers hématologiques comme les leucémies, il n'en est pas de même pour la plupart des tumeurs solides.

B. La modélisation gompertzienne :

Dans les tumeurs solides humaines, la croissance se fait selon le modèle dit de Gompertz. Le volume tumoral résulte d'une population en expansion et d'une population en régression témoin de population quiescente et de mort cellulaire.

Les cellules non proliférantes deviennent ainsi temporairement résistantes à la chimiothérapie. Les cellules non proliférantes sont moins sensibles notamment en raison d'un allongement du temps permettant la réparation des dommages survenus sur l'ADN. La courbe gompertzienne représente une sigmoïde comportant plusieurs temps :

- Le premier temps est lent en raison du faible nombre de cellules en division et du manque de facteurs de croissance paracrines.
- Le deuxième temps est la phase de croissance la plus rapide, exponentielle permettant l'acquisition du volume tumoral maximal.

- Le troisième temps est un plateau lié à l'hypoxie des cellules distantes des capillaires et à la nécrose tumorale .

C. La théorie de Goldie -Coldman :

Ce modèle mathématique publié en 1979 repose sur le fait qu'au moment du diagnostic, la plupart des tumeurs présentent des clones résistants et on parle alors d'hétérogénéité tumorale .

Pour un gramme de tumeur , soit 10^9 cellules , le taux de mutation par gène et probablement de 10^{-5} : 10^4 clones sont potentiellement résistants à une drogue donnée dans cette tumeur .

La résistance à deux drogues survient alors dans moins d'une cellule sur $10^5 * 10^5$ soit 10^{10} cellules .

Il en découle qu'il faut associer plusieurs drogues de chimiothérapie dans un protocole pour un maximum d'efficacité .

I. Principe d'association des cytotoxiques :

Les principales règles d'association reposent sur plusieurs principes :

- Les molécules de chimiothérapie utilisées dans une association doivent posséder chacune une activité sur une tumeur donnée.
- Les molécules associées doivent avoir de préférence des mécanismes d'action différents et une additivité prévisible de leurs effets permettant de créer des lésions sur plusieurs cibles cellulaires . Ceci , en outre aura comme avantage de réduire le risque d'acquisition de phénomènes de résistance . C'est l'exemple de la combinaison du 5 fluoro- uracile et cisplatine .
- Il faut chercher à éviter les compétitions métaboliques entre les molécules associées . par exemple , l'association de deux médicaments alkylants.
- Il faut éviter d'administrer deux drogues ayant des mécanismes de résistance croisés.

- Les molécules associées ne doivent pas posséder une toxicité additive incontrôlable et ne doivent pas entraîner des effets secondaires cumulatifs intolérables.

II. Mécanismes d'action des cytotoxiques :

Les médicaments anticancéreux agissent sur différentes cibles . certains interagissent directement avec l'ADN , perturbant sa réplication et/ou la synthèse protéique , d'autres agissent indirectement sur les acides nucléiques , en perturbant leur métabolisme , d'autres enfin agissent sur le fuseau qui se forme au moment de la division cellulaire (tableau 1)

A. Médicaments ayant une interaction directe avec l'ADN :

La classe des alkylants. Ces molécules greffent une chaîne hydrocarbonée sur un radical accepteur comme les acides nucléiques . Le plus souvent une seule molécule se fixe sur deux sites proches , créant un pont entre deux chaînes d'ADN ou à l'intérieur de la même chaîne . La conséquence de ces réactions sur la vie cellulaire est un blocage de tous les processus normaux de fonctionnement des acides nucléiques : transcription, réplication, action des différentes enzymes impliquées (polymérase de l'ADN et de l'ARN) qui ne peuvent plus progresser sur le double ou simple brin. C'est l'accumulation des lésions induites sur l'ADN par les agents alkylants qui est responsable de la mort cellulaire .

La topo-isomérase est une enzyme nucléaire responsable de la relaxation de l'ADN super-enroulé pour permettre le passage des polymérase chargées de la réplication et de la transcription ; elle coupe transitoirement un seul ou deux brins de l'ADN pour permettre cette détorsion. Les anti-topoisomérases I et II empêchent la reconstitution des brins de l'ADN après le clivage, inhibant sa synthèse correcte. Cette classe regroupe également les drogues que l'on désignait sous le vocable d'agents intercalants, comme les anthracyclines, ainsi que les épipodophyllotoxines .

Une troisième classe provoque directement des ruptures dans les brins d'ADN à la manière des radiations ionisantes (on les qualifie de « radiomimétiques »). C'est l'exemple de la bléomycine .

B. Médicaments ayant une interaction indirecte sur les acides nucléiques

Les anti-métabolites sont des analogues structuraux de composés indispensables à la synthèse de novo des acides nucléiques, ils peuvent se substituer à eux (purines, pyrimidines), soit inhiber des enzymes indispensables à leur synthèse .

C. Agents du fuseau

Celui-ci est fait de microtubules sur lesquels se déplacent les chromosomes . cette famille d'agents altère ou stabilise la structure de fuseau et bloque donc la division cellulaire. Les agents du fuseau regroupent les alcaloïdes de la pervenche (vincristine, etc.), les taxanes (paclitaxel et docetaxel) et les épothilones (Ixabépilon).

Tableau 1 : Les principales familles de chimiothérapie utilisées dans le traitement du

LH

Agents alkylants	Inhibiteurs topoisomérases	Agents du fuseau
Les moutardes azotées Melphalan, chlorambucil, estramutine Les oxazaphosphorines Cyclophosphamide, ifosfamide Les triazènes et hydrazines procarbazine , dacarbazine, témozolomide Les éthylène imines Aziridines, thiotèpa et la mitomycine C Les nitrosourées BCNU, CCNU, fotémustine, streptozotocine Les alkyles alcanes sulfonates Busulfan Les organoplatines Cisplatine, carboplatine, oxaliplatine Les nouvelles familles Trabectédine	Les inhibiteurs des topo-isomérases I Irinotecan, topotécan Les inhibiteurs des topo-isomérases II Les anthracyclines ;les anthracènediones épidothylotoxines :étaposide Les autres produits comme l'amsacrine, la bléomycine	Les vinca-alcaloïdes vincristine, vinblastine, vinorelbine, vindésine, vinflumine Les dolastatines Romidepsine Les taxanes Paclitaxel ; nab-paclitaxel, docétaxel, carbitaxel Les épothilones Ixabépilon

III. Dose intensité

La notion de dose et de mode d'administration de dose est très importante en chimiothérapie . On parle de la dose /intensité qui est la quantité d'agent administré / unité de temps . Elle est généralement exprimée par mg/m²/semaine .

La théorie de Hryniuk a permis de retrouver une relation linéaire entre la dose intensité et la réponse au traitement

En pratique , on peut augmenter cette dose-intensité :

- En augmentant la dose d'un médicament et on parle d'effet dose . C'est l'exemple de la chimiothérapie haute dose avec autogreffe utilisée dans les maladies hématologiques
- En diminuant l'intervalle entre deux cycles de chimiothérapie et on parle de l'effet temps . C'est l'exemple du protocole CHOP14 utilisée dans les lymphomes malin non hodgkiniens . Cette approche nécessite généralement l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques.

IV. Les agents phase et cycle dépendants :

Les drogues de chimiothérapie peuvent être classées en fonction de leur cinétique d'action . ainsi , on distingue :

- Les drogues phase-dépendantes qui agissent uniquement sur une ou deux phases déterminées du cycle cellulaire . C'est l'exemple du 5fluoro-uracile qui agit exclusivement sur les phases S et G1 et des taxanes actifs surtout en phase M. La cytotoxicité pour ces drogues est dépendante surtout de la durée d'exposition puisque plus cette dernière est longue , plus de cellules seront recrutées dans les phases concernées .
- Les drogues cycle-dépendantes qui agissent indifféremment de la phase à conditions que la cellule soit dans le cycle . C'est le cas des dérivés alkylants . La cytotoxicité pour ces drogues dépend plus de la dose de la

chimiothérapie que la durée d'exposition .

- Les drogues cycle-indépendants qui agissent indépendamment du cycle cellulaire et ont un effet même en phase G0

V. Mécanisme de résistance :

Plusieurs types de résistance à la chimiothérapie ont été observés dans la pratique clinique :

- La résistance intrinsèque : survient d'emblée lors de l'administration des premières séances de chimiothérapie , sans phase de sensibilité initiale . C'est le cas du mélanome qui est souvent d'emblée résistant à la chimiothérapie.
- La chimio-résistance acquise : après une phase initiale de chimio-sensibilité, apparaît secondairement un échappement de la maladie correspondant à l'acquisition d'une résistance secondaire . C'est le cas de nombreuses tumeurs solides comme les cancers du sein et de l'ovaire .

On distingue deux principaux types de résistance :

- **La résistance pharmaco-cinétique :**
 - ✓ La tumeur est difficile d'accès soit en raison d'une localisation anatomique particulière (cerveau et barrière hémato-encéphalique) soit d'une faible vascularisation (centre de la tumeur)
 - ✓ La variabilité individuelle concernant certains facteurs peut être à l'origine d'une résistance . C'est le cas de certains facteurs génétiques comme l'UGT1A1 qui intervient dans le métabolisme de l'irinotécan et qui est sous exprimé chez certains sujets .
 - ✓ La cinétique tumorale intervient également dans la résistance . Ainsi , les cellules tumorales , en se mettant en phase G0, peuvent échapper à l'action cytotoxique de plusieurs drogues de chimiothérapie .

- **La résistance pharmacodynamique :**
 - ✓ Une diminution des entrées d'une drogue donnée peut être à l'origine d'une résistance . C'est le cas du méthotrexate nécessitant un transporteur folaté pour pénétrer à l'intérieur de la cellule . Le déficit en ce transporteur protège la cellule tumorale de cette drogue .
 - ✓ La surexpression de certaines protéines membranaires , comme la gp170, qui sont des pompes entraînant un flux du cytotoxique du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire . La concentration intracellulaire du médicament est donc diminuée , réduisant ainsi son efficacité . Le gène MDR codant pour la gp170, est amplifié dans la cellule cancéreuse ayant acquis une résistance , aboutissant à la surexpression de cette protéine membranaire .
 - ✓ Modification au niveau d'une protéine cible ou une enzyme cible de la drogue , nécessaire pour son métabolisme . La modification peut être qualitative (mutation) et donc la cible n'est plus reconnue par le médicament ou quantitative (la cible est surproduite) et la quantité de médicament est insuffisante pour entraîner une cytotoxicité significative
 - ✓ Les phénomènes de réparation de l'ADN peuvent être dérégulés aboutissant ainsi à la réduction de la cytotoxicité par réparation accélérée des lésions créées sur l'ADN . C'est l'exemple de m'amplification du gène de réparation ERCC1 et la résistance au cisplatine.
 - ✓ Augmentation de l'inactivation intracellulaire d'une drogue .C'est le cas de la bléomycine hydrolase , enzyme qui inactive la bléomycine .
 - ✓ Développement de voies accessoires qui court-circuitent l'étape inhibée par une drogue donnée [5]

MATERIELS ET METHODES

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE :

Le but de notre travail en général est d'analyser :

- Le profil épidémiologique du lymphome de hodgkin
- La symptomatologie clinique et paraclinique et bilan d'extension
- Les méthodes thérapeutiques
- Evaluation de la réponse tumorale post thérapeutique
- Toxicité de la radiothérapie
- Surveillance des malades à long terme

Le but spécifique et principal est de montrer la place et l'efficacité de la radio-chimiothérapie dans la guérison du LH

II. TYPE ET POPULATION D'ETUDE :

C'est une étude rétrospective et descriptive analytique, des cas du LH colligés au sein du service de Radiothérapie au Centre Hospitalier universitaire Hassan II de Fès concernant une série de 48 patients confirmés par un examen histologique et traités par la radiothérapie.

III. PERIODE :

Cette étude est étalée sur une période de 5ans allant de janvier 2013 à aout 2017

IV. POPULATION CIBLE :

1. CRITERES D'INCLUSION :

Nous avons inclus dans cette étude les patients :

- ✓ Suivis pour Lymphome de hodgkin classique et nodulaire à prédominance lymphocytaire (Paragranulome nodulaire de poppema et lennert)
- ✓ Patients ayant bénéficié d'une radiothérapie au service de radiothérapie au CHU Hassan II de Fès
- ✓ Patients âgés de 18 ans ou plus

2. CRITERES D EXLUSION :

Nous avons exclu dans notre travail les patients :

- ✓ Non traités par la radiothérapie
- ✓ Les patients âgés moins de 17ans
- ✓ Les dossiers non exploitables

V. DONNEES RECUEILLIES :

Les données des patients sont obtenues à l'aide d'un système d'information "HOSIX"

Nous avons recueilli :

- Informations personnelles
 - Données épidémiologiques
 - Données cliniques
 - Données biologiques
 - Compte rendu radiologique
 - Compte rendu d'anatomie pathologique
 - Données thérapeutiques
 - Complications et évolution post radiothérapie

- Surveillance post radiothérapie
- Appels téléphoniques des patients ou de leurs proches

VI. ANALYSE STATISTIQUE :

Analyse statistique des données recueillies a été regroupé dans un tableau sur le Microsoft office Excel.

L'ensemble des résultats a été obtenu par un mode de calcul manuel dans Excel

VII. FICHE D'EXPLOITATION :

Voir annexe I

RESULTATS

I. EPIDEMIOLOGIE :

1. FREQUENCE :

Dans notre étude, nous avons collecté 48 patients ayant un LH traité par une radiothérapie sur une période de 5 ans allant de 2013 à 2017.

Une fréquence moyenne est de 9 cas par an avec des extrêmes allant de 7 à 16 cas par an.

Tableau 2 : Répartition des patients selon la fréquence

Année	Nombre des malades	Pourcentage
2013	9	18,75%
2014	16	33,34%
2015	7	14,58%
2016	9	18,75%
2017	7	14,58%

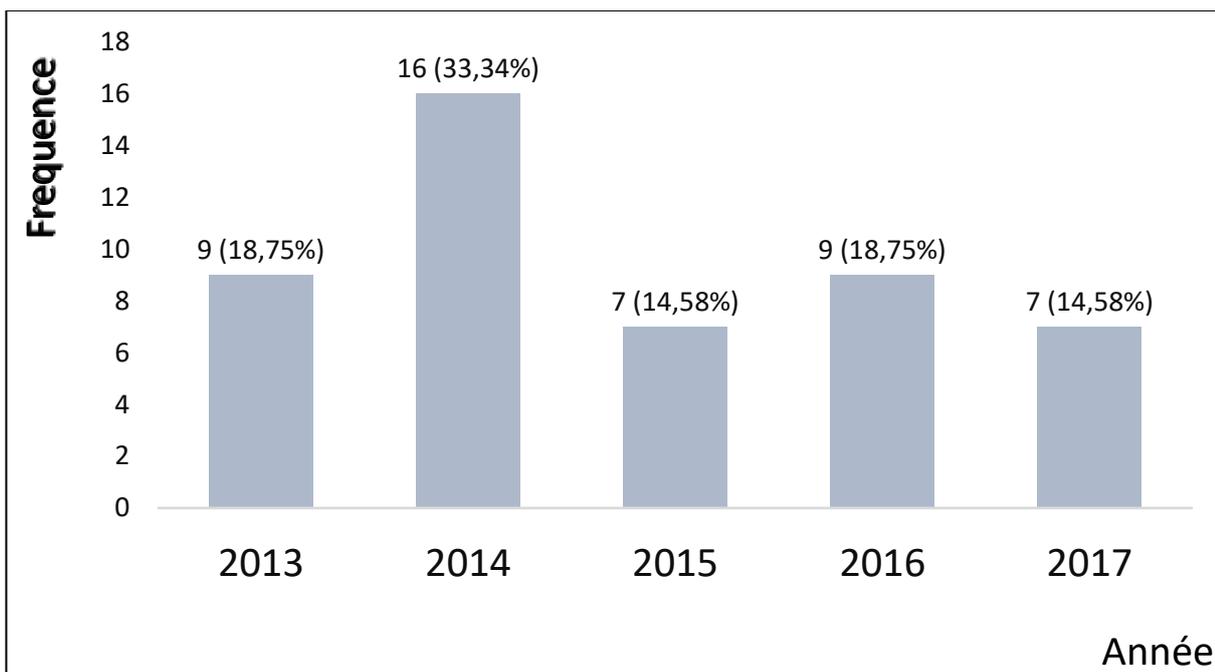


Figure 2 : Répartition annuelle des patients

2. AGE :

- L'âge de nos patients variait entre 18 et 59 ans. Un âge moyen est de 31,75 ans et un âge médian est de 29 ans, Avec une prédominance de la tranche d'âge comprise entre 18-28 ans chez les deux sexes.
- L'analyse de l'âge selon le sexe a pu montrer que l'âge moyen ainsi que l'âge médian chez les hommes respectivement est de 32,66 ans et 31,5 ans, tandis que chez les femmes est de 31,2 ans et 28,5 ans.

Tableau 3 : Répartition des patients par tranche d'âge

Tranche d'âge	Nombre de cas	Pourcentage
18_28 ans	22	45,83%
29-39 ans	13	27,09%
40-50 ans	10	20,83%
51-60 ans	3	6,25%

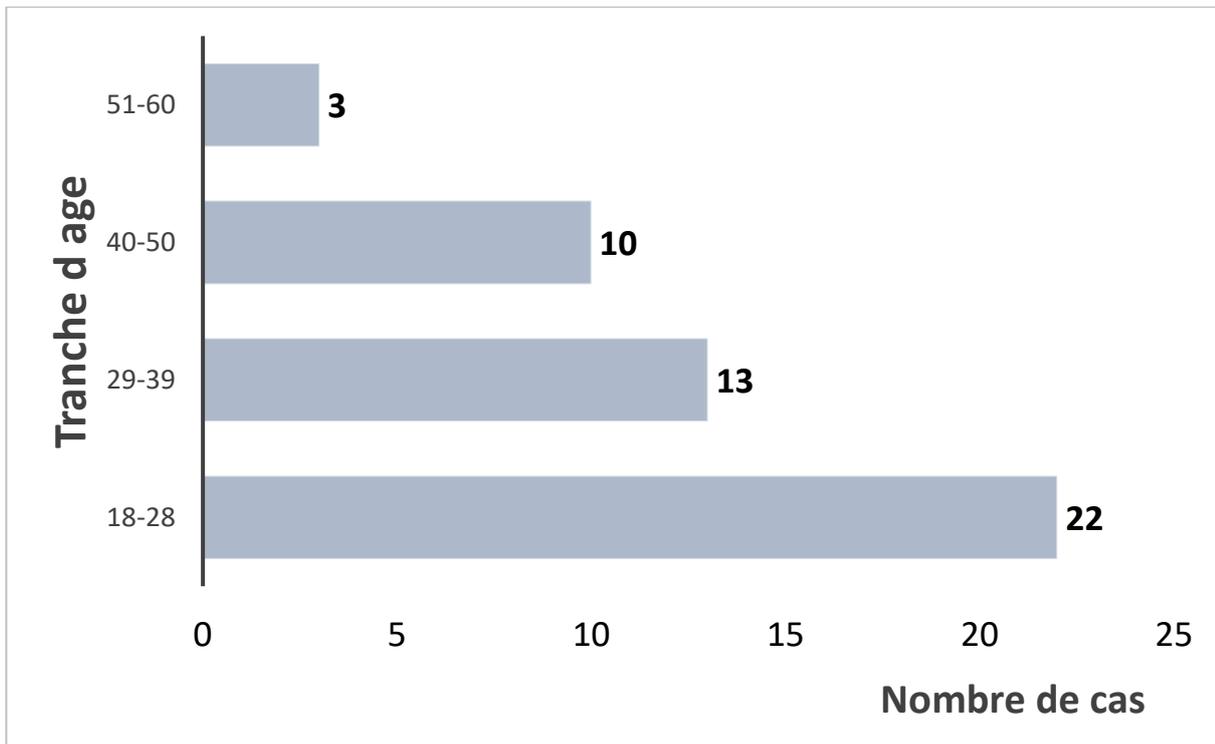


Figure 3 : Répartition des patients par tranche d'âge

Tableau 4 : répartition des patients en fonction de l'âge et le sexe

Tranche d'âge	Nombre de cas		Pourcentage	
	M	F	M	F
18-28 ans	7	15	14,58%	31,25%
29-39 ans	5	8	10,42%	16,67%
40-50 ans	5	5	10,42%	10,42%
51-60 ans	1	2	2,08%	4,16%

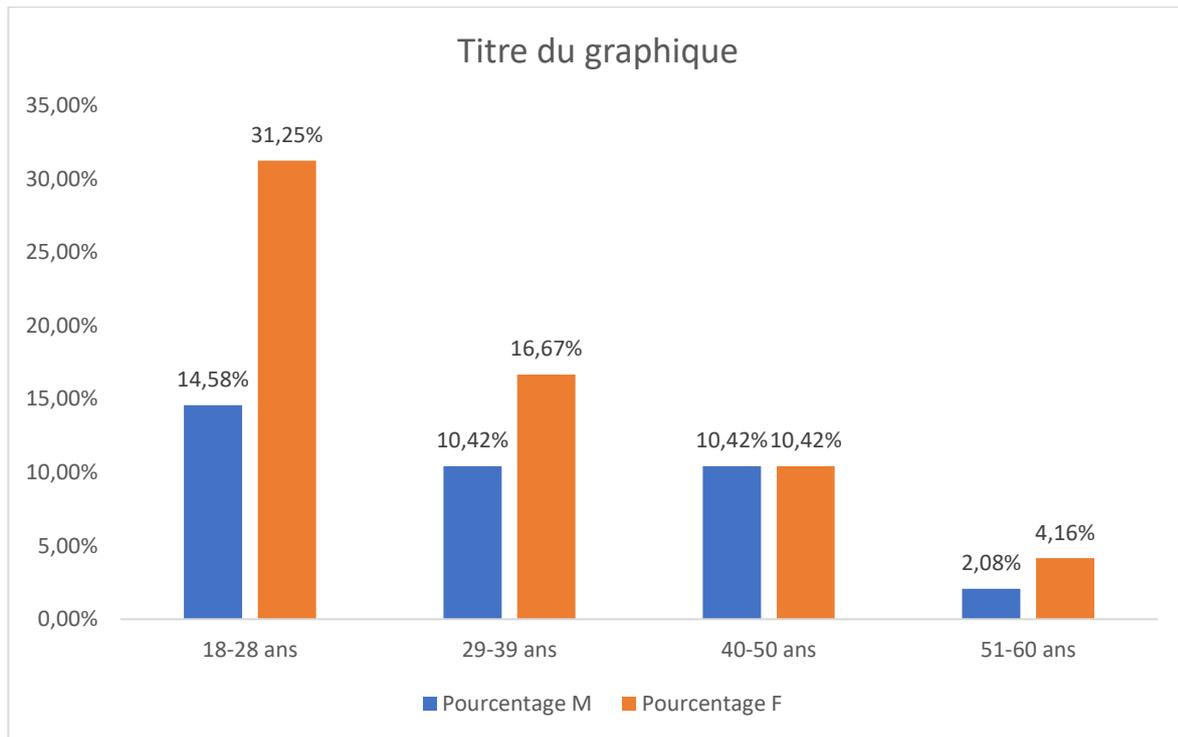


Figure 4 : répartition des patients en fonction de l'âge et le sexe

3. SEXE :

Dans ce travail, Nous avons constaté une nette prédominance féminine avec un sexe -ratio Homme/Femme est de 0,6

Tableau 5 : répartition des patients selon le sexe

	SEXE		TOTAL
	Masculin	Féminin	
Nombre	18	30	48
Pourcentage	37,5%	62,5%	100%

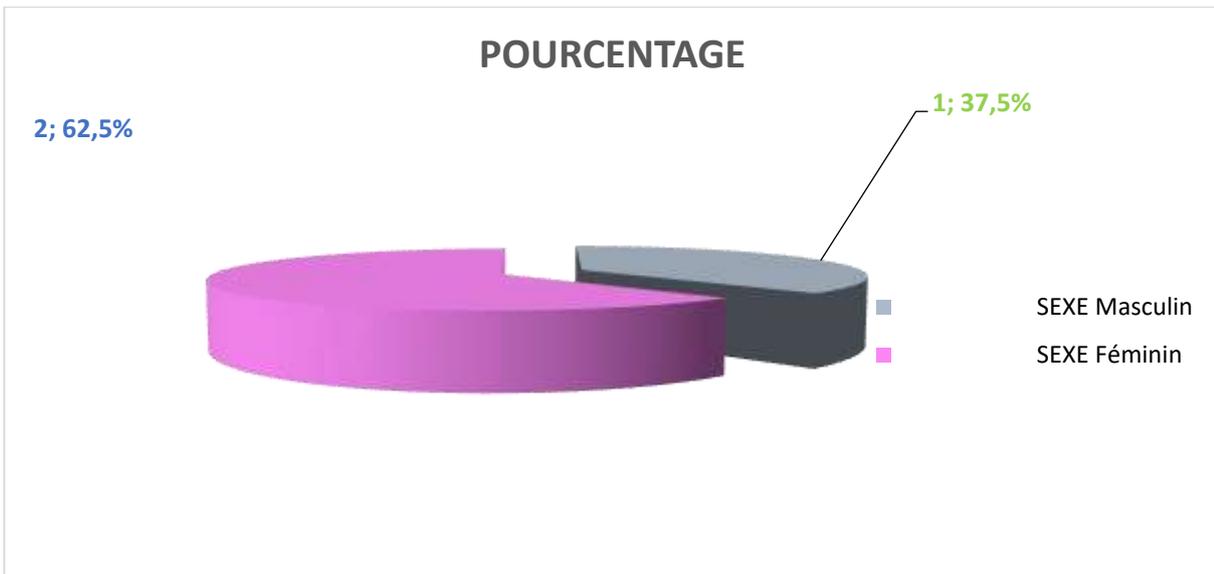


Figure 5 : répartition des patients selon le sexe en pourcentage

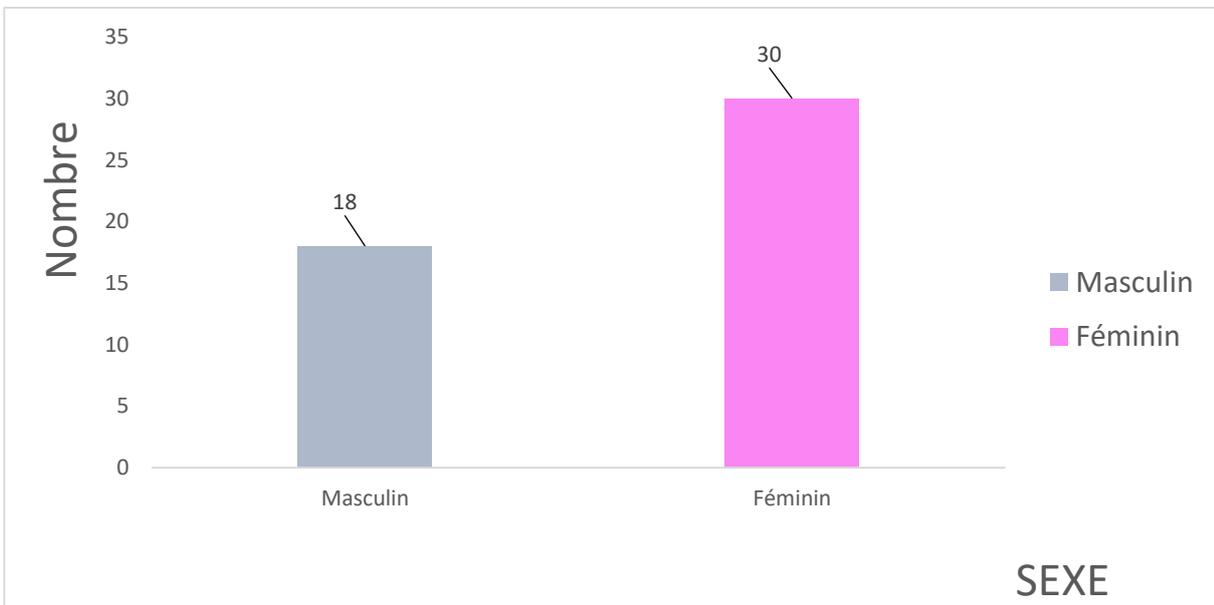


Figure 6 : Nombre des patients selon le sexe

4. REPARTITION GEOGRAPHIQUE :

Dans cette étude, parmi les 48 patients nous avons pu savoir l'origine géographique chez 18 patients 37,5% : 13 patients (27,08%) résidaient dans un milieu urbain contre 5 cas (10,42%) sont issus d'un milieu rural.

Tableau 6 : répartition géographique des patients

ORIGINE	POURCENTAGE	NOMBRE
FES	10,42%	5
TAZA	8,34%	4
SEFROU	2,08%	1
AZROU	2,08%	1
TAOUNAT	2,08%	1
KHENIFRA	2,08%	1
BOULEMANE	2,08%	1
GHEFSSAY	2,08%	1
MIDELT	2,08%	1
TAZOTA	2,08%	1
ZARHOUNE	2,08%	1

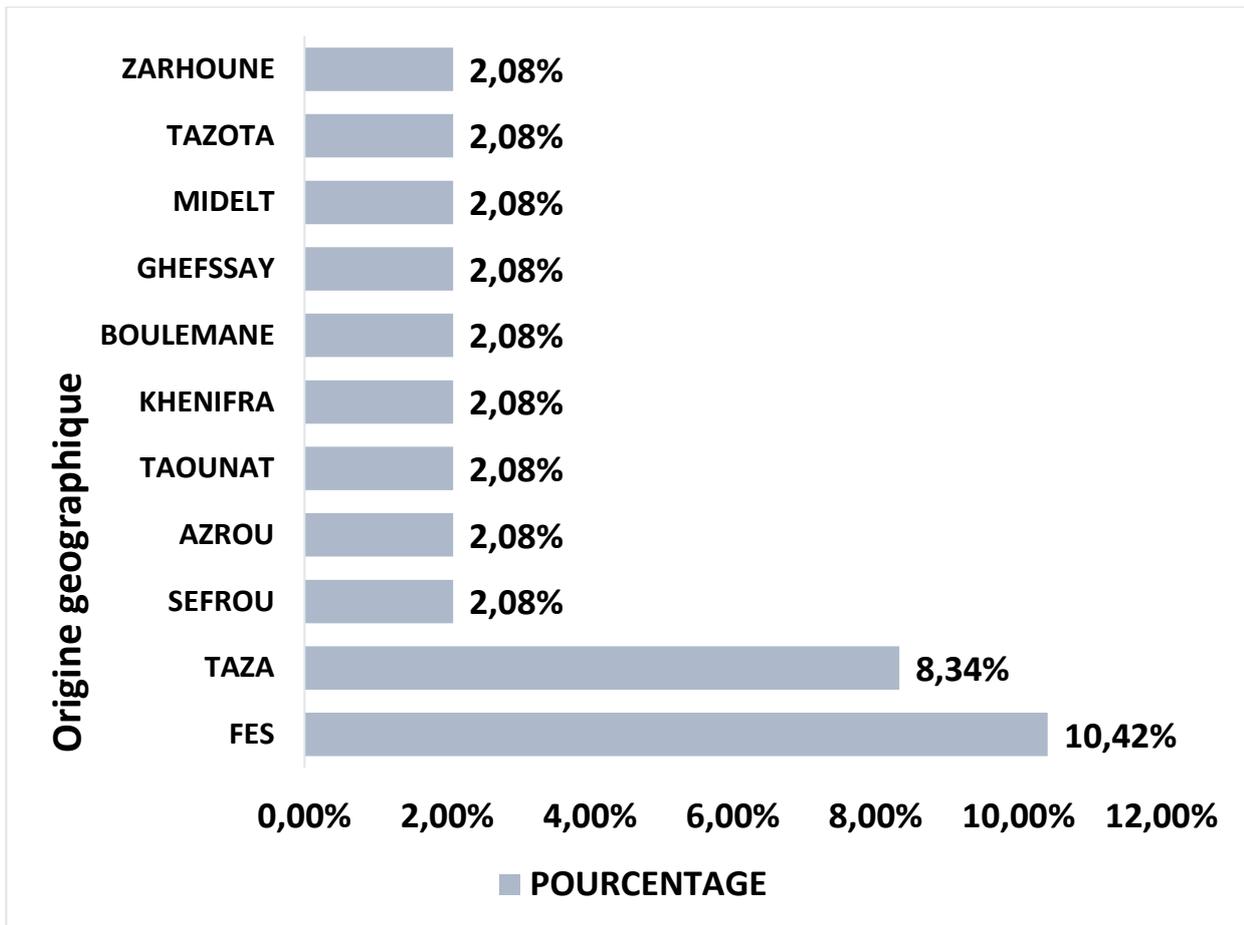


FIGURE 7 : répartition des patients selon l'origine géographique

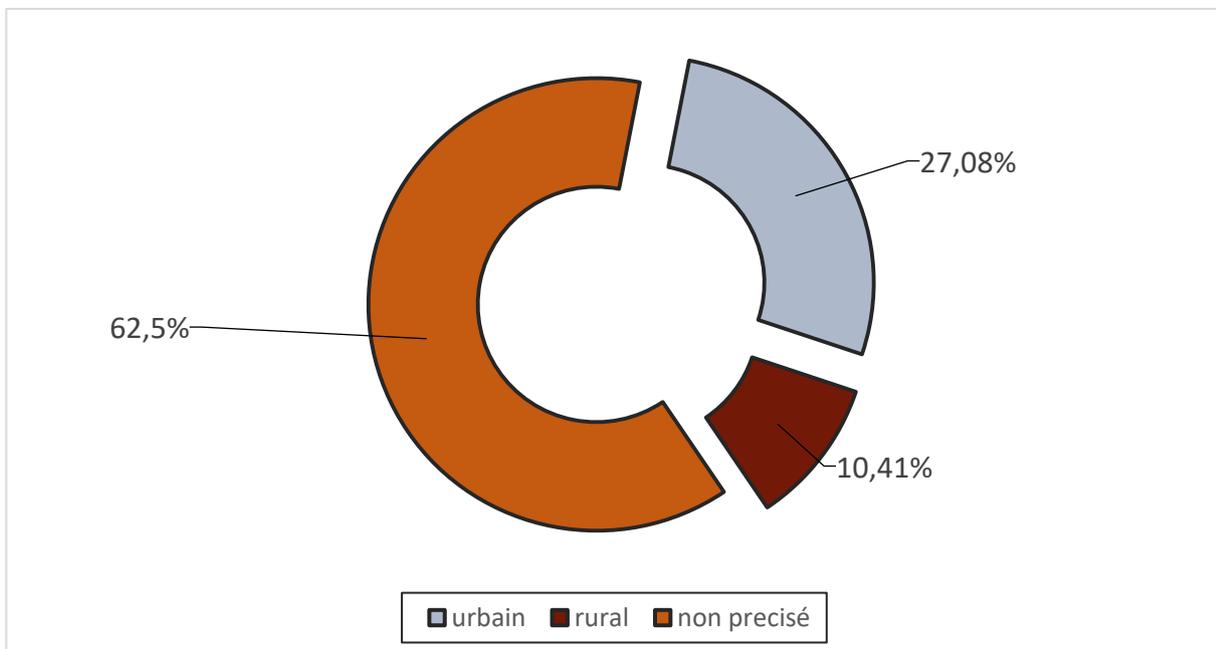


Figure 8 : Répartition des patients en fonction de l'origine géographique

II. FACTEURS PREDISPOSANTS ET ANTECEDENTS :

1. ANTECEDENTS MEDICAUX :

L'interrogatoire a objectivé :

- Un cas de diabète type II sous ADO depuis 4 ans
- Un cas de prurit diffus à tout le corps pendant 4ans
- Un cas de LH traité en 2014 au service de Médecine interne du CHU de Fès par chimiothérapie BEACOPP avec rémission complète

2. ANTECEDENTS FAMILIAUX :

Nous n'avons pas noté des cas familiaux de LH ou d'autre hémopathie maligne.

Par ailleurs nous avons noté chez deux patients une notion de cancer solide familial :

- Un père décédé par tumeur de larynx
- Un frère décédé par tumeur du poumon

3. LES HABITUDES TOXIQUES :

- Tabagisme chronique chez 4 cas
- Un cas de notion d'alcoolisme occasionnel est retrouvé chez un patient tabagique
- Nous n'avons pas noté de cas d'exposition aux radiations, Par ailleurs les patients ayant des ATCD chirurgicaux, ont eu des irradiations dans le cadre des bilans radiologiques.

4. ANTECEDENTS CHIRURGICAUX :

Nous avons noté :

- Un cas de Fracture non précisée par AVP en 2016
- Une patiente thyroïdectomisée en 2015
- Une patiente opérée pour un nodule du sein en 2014 (fibroadénome mammaire de type juvénile)
- Une patiente opérée en 2007 pour perforation tympanique

5. FACTEURS PREDISPOSANTS :

La recherche des facteurs de risques chez nos patients n'a pas objectivé :

- Hérité
- Immunodépression
- Infection par VIH
- Maladies auto immunes

Par ailleurs la recherche du virus EB n'est pas réalisé chez nos patients

Donc dans notre étude nous n'avons pas objectivé un facteur prédisposant la survenue du LH chez nos patients, par ailleurs nous pouvons accepter la notion de tabagisme chronique et l'irradiation parmi les FDR avec un pourcentage de 8,33% pour chacun.

III. PROFIL CLINIQUE :

1. DELAI DE CONSULTATION :

Le délai de consultation entre le premier symptôme et la 1^{ère} consultation a été précisé chez 40 patients (83,33%), 62,5% des patients ont consulté après 6mois avec des extrêmes allant de quelques jours à 11 ans.

Tableau 7 : délai de consultation chez nos patients

Délai de consultation	Nombre	Pourcentage
Inférieur à 4 mois	7	14,58%
4-6mois	3	6,25%
Sup à 6mois	30	62,5%
Non précisé	8	16,67%
TOTAL	48	100%

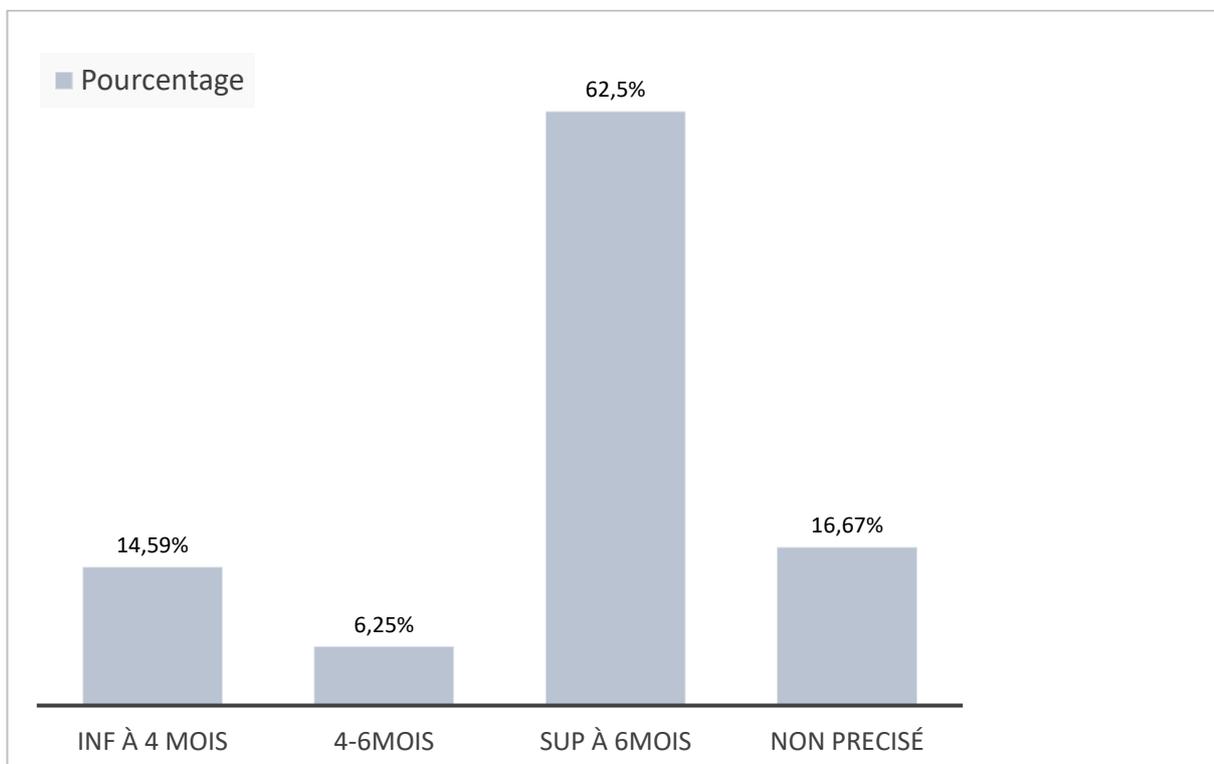


FIGURE 9 : répartition des patients en fonctions de délai de consultation

2. SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE :

Les CIRCONSTANCES DE DECOUVERTES :

- **DECOUVERTE FORTUITE :**

Nous avons noté un cas sans signes cliniques, de découverte fortuite lors d'un bilan systématique qui représente 2,08%

- **LES SIGNES CLINIQUES :**

Dans notre étude, nous avons noté chez 45 patients soit 93,75% la présence des signes cliniques , par ailleurs non précisé chez 2 patients soit 4,17% :

- ADP périphérique est noté chez 40 patients
- Les signes généraux sont rapportés chez 20 patients
- Les signes compressifs sont rapportés chez 7 patients
- Autres signes sont rapportés chez 4 patients

- **ADP PERIPHERIQUES :**

ADP périphérique c'était le motif le plus fréquent de consultation de presque de la majorité de nos patients

Nous avons noté la présence d'ADP chez 40 malades soit 83,33% , elle est isolée chez 21 malades soit 43,75% et associée à d'autres signes chez 19 malades soit 39,58%

- **LES SIGNES GENERAUX :**

- Fièvre est notée chez 12 malades soit 25%
- Altération d'état général est retrouvée chez 8 malades soit 16,67%
- Amaigrissement chez 7 malades soit 14,58%
- Asthénie chez 3 malades 6,25% ,
- Sueurs nocturnes sont notées chez 8 malades soit 16,67%
- Par ailleurs nous n'avons pas noté un cas d'anorexie ni de prurit

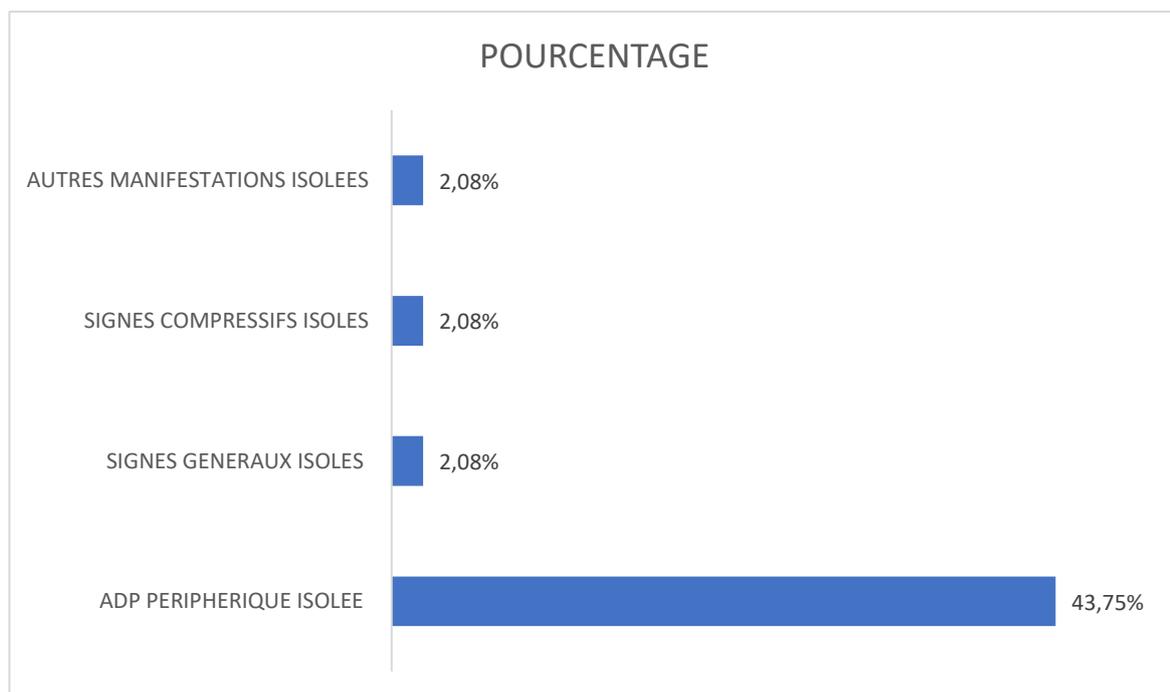
- **LES SIGNES COMPRESSIFS :**

- Dyspnée chez 7 malades soit 14,58%

- Toux sèche est notée chez 3 malades soit 6,25%
- **AUTRES SIGNES REVELATEURS :**
- Un cas de dysphagie aux solides
- Un cas d'orthopnée
- Un cas d'épistaxis
- Un cas de bouffissure du visage
- Un cas de tuméfaction du mb sup et œdème cervico-facial

Tableau 8 : les manifestations cliniques

SIGNE CLINIQUE	NOMBRE	POURCENTAGE
ADP PERIPHERIQUE ISOLEE	21	43,75%
SIGNES GENERAUX ISOLEES	1	2,08%
SIGNES COMPRESSIFS ISOLEES	1	2,08%
AUTRES MANIFESTATIONS ISOLEES	1	2,08%

**Figure 10 : les manifestations cliniques en pourcentage**

3. EXAMEN CLINIQUE :

a. EXAMEN GENERAL :

➤ Score OMS :

- Un cas est noté OMS 0
- Le score OMS pour les autres malades n'est pas noté

➤ Signes généraux d'évolutivité :

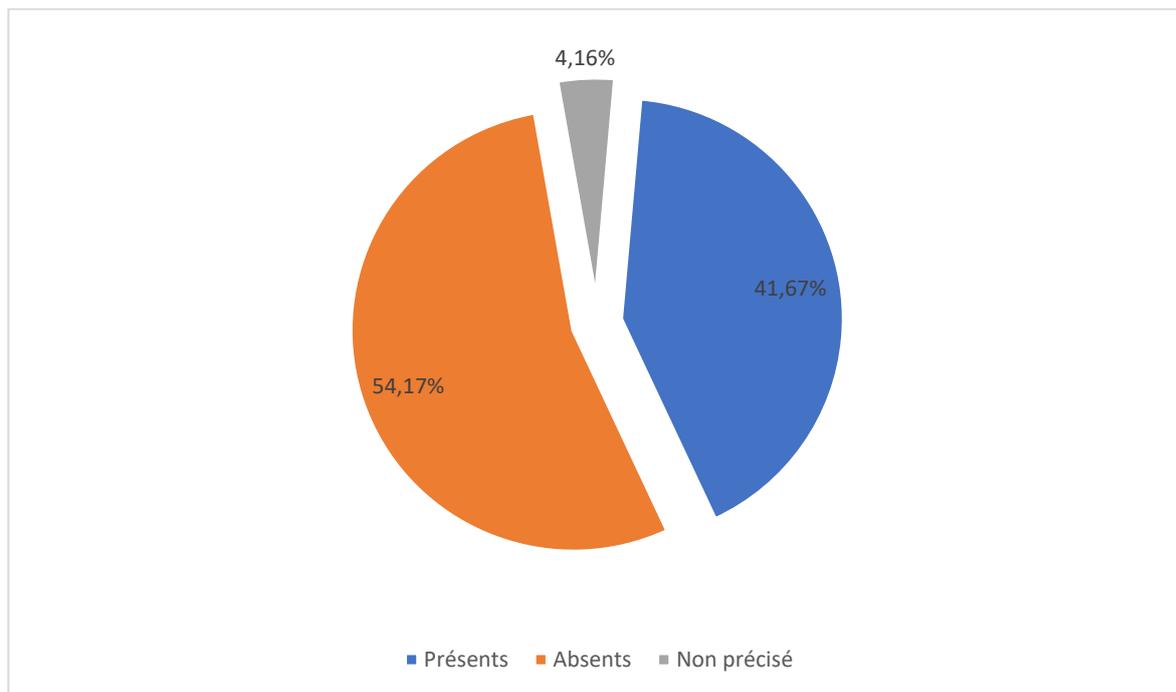
Les signes généraux sont rapportés chez 20 patients :

- Perte de poids : est rapportée chez 7 patients
- Fièvre : est rapportée chez 12 patients
- Sueurs nocturnes : sont rapportées chez 8 patients
- AEG chez 8 patients
- Asthénie chez 3 patients

Nous n'avons pas rapporté des signes généraux chez 26 patients

Tableau 9 : répartition des patients selon les signes généraux

Signes généraux	Nombre	Pourcentage
Présents	20	41,67%
Absents	26	54,17%
Non précisé	2	4,16%

**Figure 11 : répartition des malades en fonction des signes généraux****b. EXAMEN DES AIRES GANGLIONNAIRES :****➤ ADP SUPERFICIELLES :**

Nous avons noté la présence des ADP superficielles chez 40 patients soit 83,33%, réparties selon les aires ganglionnaires, classées selon la fréquence :

- Cervicale : est notée chez 36 patients soit 75%
- Sus claviculaire : est notée 6 patients soit 12,5%
- Axillaire : chez 4 patients soit 8,33%
- Par ailleurs absence d'atteinte ganglionnaire est objectivée chez 8 patients soit 16,67%

➤ **ADP PROFONDES :**

Nous avons retrouvé 5 cas de BULKY médiastinal soit 10,42%

Des ADP médiastinales chez 24 patients soit 50%

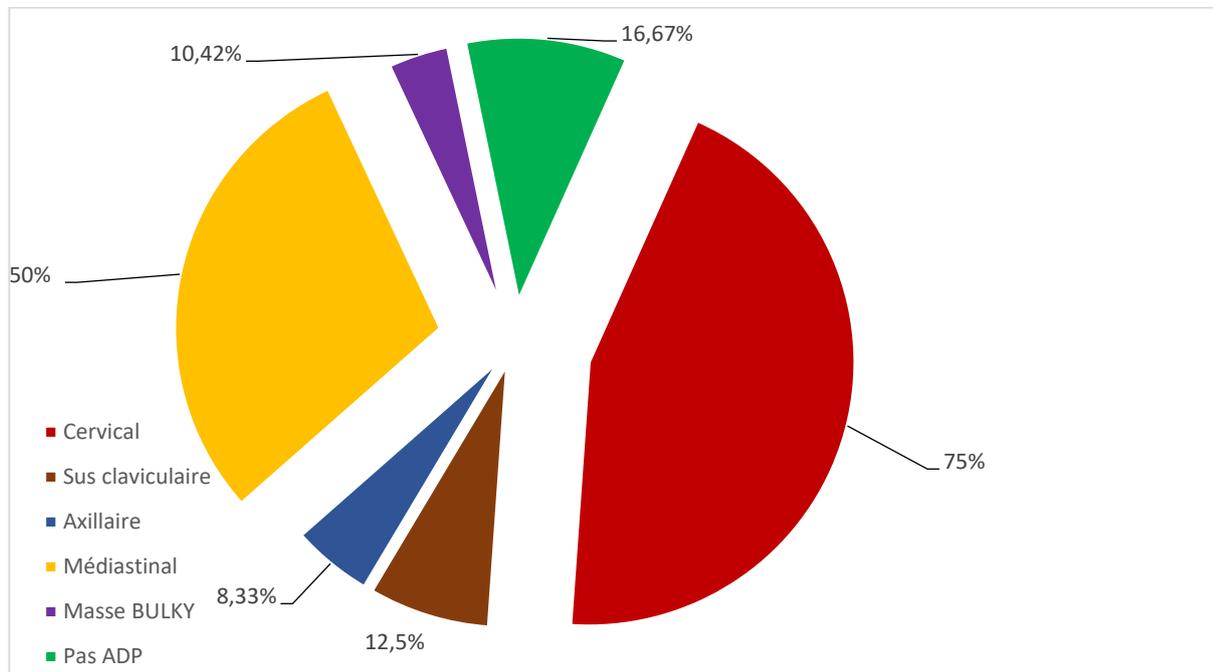


Figure 12: répartition des aires ganglionnaires selon la fréquence

c. **EXAMEN ABDOMINAL :**

Examen abdominal a objectivé un cas de Splénomégalie et d'hépatomégalie chez un patient

d. **EXAMEN PLEUROPULMONAIRE :**

Dans cette étude, atteinte pleuropulmonaire est notée chez 16 patients soit 33,33% :

- 10 patients avaient un syndrome cave supérieur soit 20,83%
- 5 patients avaient un épanchement pleural soit 10,42%
- Un patient avait une masse pariétale pré-sternale soit 2,08%

e. **EXAMEN CARDIAQUE :**

- Deux cas d'épanchement péricardique soit 4,17%

Le reste de l'examen clinique était sans pathologie notable chez nos patients

IV. DIAGNOSTIC POSITIF :

1. EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

a. BILAN BIOLOGIQUE :

Le bilan biologique fait d'un hémogramme (NFS) et vitesse de sédimentation (VS) est réalisé chez :

- NFS chez 21 patients soit 43,75%,
- VS chez 11 patients soit 22,92% ,

Tableau 10 : Données du bilan biologique

Bilan biologique	Nombre	Pourcentage
NFS :		
Taux d' Hb < 11,5 g/dl	7	14,58%
Taux de GB> 10000/mm ³	8	16,67%
Taux de GB < 4000/mm ³	1	2,08%
Taux de PNN > 8000	5	10,42%
Taux de PNN<1500	2	4,17%
Lymphocytes < 1500	10	20 ,83%
Taux de plq < 150000	1	2,08%
Taux de plq >400000	3	6,25%
VS accélérée	11	22,92%

b. BILAN RADIOLOGIQUE :**Radiologie du thorax :**

Réalisée systématiquement chez 46 patients soit 95,83%

Echographie cervicale :

Réalisée chez 3 patients qui ont objectivé des ADP cervicales dans 3 cas, et GMN modéré au niveau de l'isthme dans un cas

TDM CTAP :

Est réalisée chez 47 patients soit 97,92%

✓ **Cervicale**

Réalisée chez 44 patients soit 91,67% dont 8 patients n'avaient pas des documents soit 16,67% , a objectivé des ADP cervicales chez 36 patients soit 75%

✓ **Thoracique :**

Réalisée chez 47 patients soit 97,92% , dont 10 patients sans documents soit 20,83% :

- Des ADP médiastinales , anomalie la plus fréquente retrouvée chez 28 patients soit 58,33%
- Une atteinte pulmonaire chez 7 patients soit 14,58%
- Un épanchement pleural chez 4 patients soit 8,33%
- Un épanchement péricardique chez 2 patients soit 4,17%
- Des ADP axillaires chez 8 patients soit 16,67%
- Des ADP hilaires chez 2 patients soit 4,17%
- Des Nodules mammaires chez une patiente soit 2,08%
- Bylky médiastinal chez 5 patients soit 10,42%

✓ **Abdomino-pelvienne :**

Réalisée chez 45 patients soit 93,75% , dont 10 sans documents soit 20,83% :

- TDM normale chez 27 patients 56,25%

La TDM a révélé les pathologies suivantes :

- Des ADP coelio-mésentériques chez 4 patients
- Des ADP Retro / intra péritonéales chez 4 patients
- Des ADP Iliques primitives chez 2 patients
- Des ADP Lombo -aortiques chez un patient
- Hépatomégalie homogène chez un patient
- KHF chez un patient
- Ascite de faible abondance chez un patient

Tableau 11 : données radiologiques

Donnes radiologiques	Nombre	Pourcentage
ADP cervicales	36	75%
ADP médiastinales	28	58,33%
ADP axillaires	8	16,67%
Atteinte pulmonaire	7	14,58%
Epanchement pleural	4	8,33%
Epanchement péricardique	2	4,17%
ADP abdominales	11	22,92%
ADP hilaires	2	4,17%
Bulky mediastinal	5	10,42%

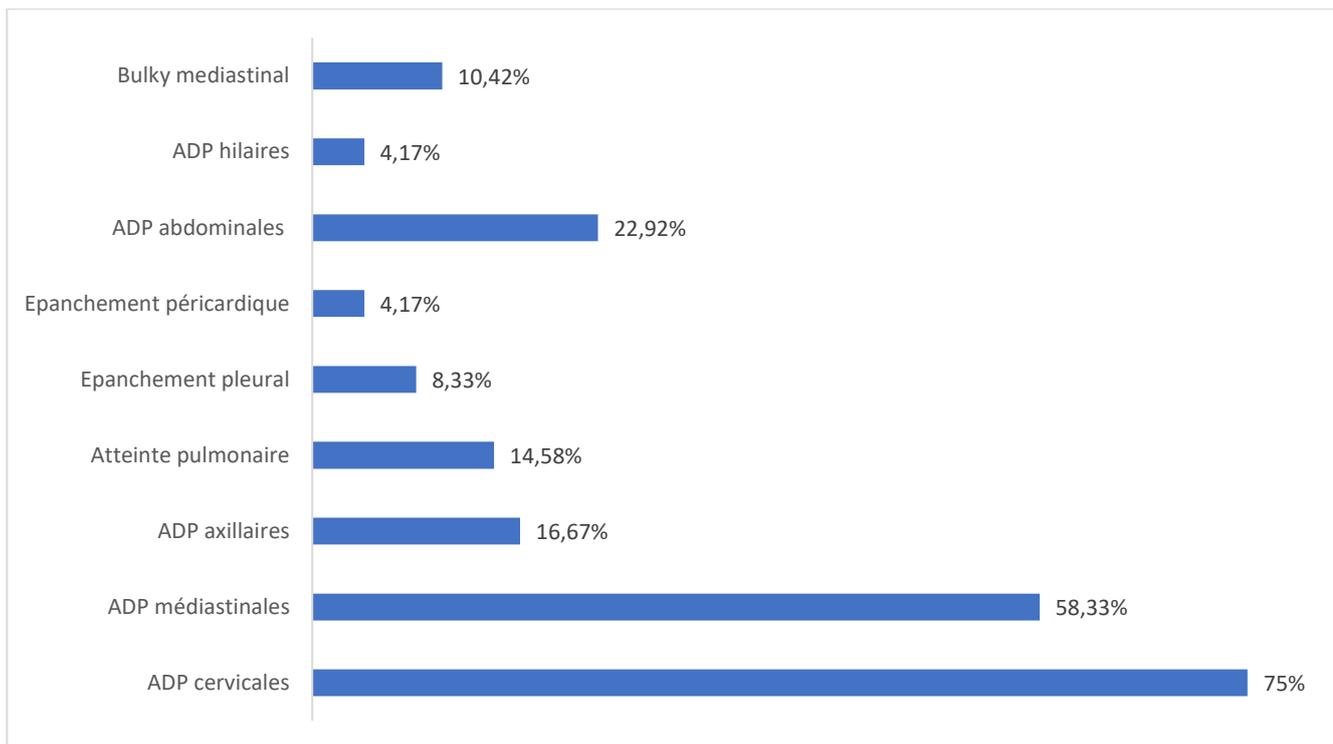


Figure 13 : Répartition selon les données radiologiques

2. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

a. MOYENS DIAGNOSTIQUES :

Dans cette étude le diagnostic de LH a été retenu sur des prélèvements obtenus par :

- Biopsies ganglionnaires périphériques chez 33 patients soit 68,75%
- Biopsies ganglionnaires profondes scanno-guidées chez 4 patients
- Cervicotomie chez 2 patients
- Thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire chez un patient
- Intervention chirurgicale chez un patient
- Cœlioscopie chez un patient
- Non précisé chez 6 patients

b. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES :

Selon la classification de LUCKES et RYE le type histologique le plus fréquent est le type II sclérose nodulaire chez 23 patients soit 47,92%

Tableau 12 : données anatomopathologiques

Type histologique	Nombre	Pourcentage
LH classique	35	72,92%
Type 1 : Forme diffuse à prédominance lymphocytaire	3	6,25%
Type 2 : Sclérose nodulaire	23	47,92%
Type 3 : Cellularité mixte	9	18,75%
Type 4 : Déplétion lymphocytaire	0	0
LH nodulaire à prédominance lymphocytaire	2	4,17%
Non précisé	11	22,91%

3. IMMUNOHISTOCHEMIE :

Dans cette étude, l'expression de CD30 et CD15 est notée chez 7 patients soit 14,58%

V. BILAN PRETHERAPEUTIQUE :

1. BILAN D'EXTENSION :

Le bilan d'extension contient :

- **BIOPSIE OSTEO MEDULLAIRE/BOM:**

La BOM est pratiquée chez 10 patients soit 20,83% a objectivé une hypoplasie médullaire dans un seul cas 2,08%, alors qu'elle est normale dans 9 cas soit 18,75%

- **BIOPSIE MAMMAIRE :**

Pratiquée chez une patiente, a objectivé une localisation mammaire d'un LH dans 2,08%

- **ECHOGRAPHIE ABDOMINALE :**

Réalisée chez 2 patients soit 4,17% , revenue normale dans un cas , et dans l'autre cas a objectivé multiples ADP abdominales

- **ECHOCARDIOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE ETT:**

Pratiquée chez 3 patients revenue normale soit 6,25%

2. BILAN DU TERRAIN :

Dans ce travail, la majorité des patients ont bénéficié d'un bilan de terrain comprend : albuminémie, CRP, LDH, bilan hépatique, bilan rénal, ionogramme, B2microglobuline,3BK crachats , sérologies, bilan d'hémostase

Tableau 13 : Données biologiques

Anomalie biologique	Nombre	Pourcentage
Hypo albuminémie	2	4,17%
CRP élevée	13	27,08%
CRP normale	2	4,17%
LDH élevé	1	2,08%
LDH normal	11	22,92%
Bilan hépatique perturbé	1	2,08%
Bilan hépatique normal	7	14,58%
Bilan rénal perturbé	0	
Bilan rénal normal	17	35,42%
B2microglobuline élevée	3	6,25%
B2microglobuline normale	2	4,17%
3BK crachats négatifs	3	6,25%
Sérologies HB HC VIH CMV SYPHILIS négatives	15	31,25%
Sérologies CMV , SYPHILIS positives	2	4,17%
TP bas	1	2,08%
TP normal	9	18,75%

3. CLASSIFICATION :

- Classification d'Ann Arbor avec modification de costwolds :

Dans notre série, nous avons pu préciser le stade chez 44 patients soit 91,67% :

38 cas (79,17%) étaient des stades localisés et 6 cas (12,5 %) étaient des stades avancés

Et chez 4 patients , le stade n'est pas précisé

Tableau 14 : Classification d'Ann Arbor avec modification de costwolds

STADES	NOMBRE	POURCENTAGE
I	4	8,34%
II	34	70,83%
III	0	0
IV	6	12,5%
A	17	35,42%
B	12	25%
X	6	12,5%
E	6	12,5%

- Répartition de l'atteinte viscérale :

Tableau 15 : Répartition des patients selon l'atteinte viscérale

Atteinte	Nombre	Pourcentage
Pulmonaire	3	6,25%
Mammaire	1	2,08%
Osseuse	1	2,08%
Paroi thoracique	1	2,08%
Total	6	12,5%

VI. FACTEURS PRONOSTIQUES :

1. Facteurs liés à l'hôte :

- Le sexe masculin ainsi que l'âge avancé représentent un pronostic grave :
- Le sexe masculin est noté chez 18 patients, soit 37,5% sont considérés comme un groupe défavorable
- Age \geq 45 ans est noté chez 8 patients soit 16,67%

2. Le type histologique :

Le type histologique sclérose nodulaire est considéré comme un pronostic plus sévère, il est noté chez 23 patients 47,92%

3. Classification pronostique :

Nous avons utilisé, dans ce travail les critères EORTC pour les stades localisés (I et II) sus diaphragmatiques et le score pronostique international (IPS) pour les stades avancés (III et IV) :

Tableau 16 : Classification EORTC

Stades	Groupe pronostique	Nombre	Pourcentage
I	Favorable	3	6,25%
	Défavorable	1	2,08%
II	Favorable	15	31,25%
	Défavorable	16	33,33%

Dans notre étude, nous avons éliminé les stades sous diaphragmatiques qui sont au nombre de 3

Tableau 17 : Score pronostique international :

Stades	Groupe pronostique	Nombre	Pourcentage
III	0		
IV	Favorable	0	
	Défavorable	6	12,5%

VII. TRAITEMENT :

1. MOYENS THERAPEUTIQUES :

Dans ce travail tous nos patients ont eu un traitement de référence comporte une chimiothérapie par ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine), suivie d'une radiothérapie en fonction du stade initial, la présence de masse bulky et la réponse à la chimiothérapie.

Le schéma adopté chez nos patients :

- Stades localisés : I et II
 - Groupe favorable : 4 cures de CTH + RTH
 - Groupe défavorable : 6 cures de CTH + RTH
- Stades avancés :
 - 8 cures de CTH + RTH si masse bulky et/ou résidu tumoral.

A. CHIMIOOTHERAPIE

1. Chimiothérapie de première ligne

a. Protocoles :

Le protocole le plus utilisé était l'ABVD (adriamycine ; bléomycine ; vinblastine, dacarbazine) est administré chez 34 patients soit 70,83%

Alors que chez 8 patients ont eu BEACOPP en 1ère intention soit 16,67%

Nous avons noté aussi un cas d'OEPA /COP-DAC chez un patient de 18 ans et 5 patients ont eu une chimiothérapie dont le protocole est non précisé soit 10,42%

Tableau 18 : répartition des patients selon le protocole de chimiothérapie utilisé

Protocole	Nombre	Pourcentage
ABVD	34	70,83%
BEACOPP	8	16,67%
OEPA/COP-DAC	1	2,08%
Non précisé	5	10,42%
TOTAL	48	100%

b. NOMBRE DE CURES :

Le nombre de cure administré, varie entre 4 et 8 cures selon le stade et le groupe pronostique :

- 16 patients ont eu 4 cures de chimiothérapie
- 4 patients ont eu 5 cures de chimiothérapie
- 16 patients ont eu 6 cures de chimiothérapie
- 2 patients ont eu 7 cures de chimiothérapie
- 8 patients ont eu 8 cures de chimiothérapie

Tableau 19 : nombre de cures administré chez nos patients

Nombre de cures	Nombre	Pourcentage
4cures	16	33,33%
5cures	4	8,33%
6cures	16	33,33%
7cures	2	4,17%
8cures	8	16,67%
Non précise	2	4,17%
Total	48	100%

2. Chimiothérapie de 2eme ligne :

Une chimiothérapie de 2eme ligne est notée chez 6 patients soit 12,5%

Le protocole utilisé était : 3 cas de BEACOPP, un cas de DHAP, un cas d'ABVD et un cas de DHAOX.

Une chimiothérapie de 3 et 4eme ligne est notée chez 2 patients :

3eme ligne : un cas de GEMOX et un cas de ICE

4eme ligne : un cas de DHAP et un cas d'ESHAP

Parmi les patients ayant eu de chimiothérapie de 2eme ligne : 5 patients étaient en RP et un en RC.

B. RADIOTHERAPIE :

1. Dose :

Dans ce travail, nous avons pu préciser les doses appliquées chez 47 patients

Tableau 22 : Doses de radiothérapie

Dose	Nombre	Pourcentage
< 30Gy	3	6,25%
30-40Gy	44	91,67%
Non précisé	1	2,08%
Total	48	100%

2. Volumes cibles :

Dans ce travail, les volumes cibles ont été précisé chez 27 patients soit 56,25% :

- L'irradiation des aires ganglionnaires initialement envahis est notée chez 21 patients soit 43,75%,
- Masse bulky est notée chez 3 patients soit 6,25%
- Masse résiduelle splénique chez 1 cas, Au niveau D10 chez 1 cas, médiastinale dans 1 cas,

Par ailleurs les volumes cibles sont non précisés chez 21 patients soit 43,75%

3. Étalement – Fractionnement :

La durée d'irradiation chez nos patients était presque 1 mois, avec un fractionnement de 1,8–2gy par séance

2. RESULTATS THERAPEUTIQUES :

Dans notre étude, tous nos patients ont eu une surveillance post thérapeutique qui a objectivé :

Résultat thérapeutique	Nombre	Pourcentage
Rémission complète	41	85,42%
Rémission partielle	1	2,08%
Rechute	4	8,33%
Perdus de vue	2	4,17%
Total	48	100

Décès :

Nous avons noté deux cas de décès soit 4,17%, un cas dans la même année et un cas un an après la fin du traitement par radiothérapie (2015,2016 respectivement)

VIII. SURVIE GLOBALE :

Dans ce travail, nous avons pu savoir la survie chez 46 patients 95,83%,

La survie à un an après la fin de radiothérapie était de 93,75%, la survie à Trois ans était 91,67%

Une survie sans rechute à trois ans est notée chez 40 patients 83,33%

IX. COMPLICATIONS DU TRAITEMENT :

1. Complications aiguës :

Dans ce travail, nous avons noté les toxicités aiguës survenues au cours de l'irradiation ou 3 mois après l'irradiation :

- Mucite grade I chez 5 patients
- Hyposialie chez un patient
- Xérostomie chez 2 patients
- Agueusie chez un patient
- Radiodermite chez 6 patients
- Dysphagie chez 5 patients
- Asthénie chez 4 patients

Tableau 26 : Les complications aiguës chez nos patients

Complications aiguës	Nombre	Pourcentage
Mucite grade I	5	10,42%
Hyposialie et xérostomie	3	6,25%
Radiodermite grade I	6	12,5%
Dysphagie	4	8,33%
Agueusie	1	2,08%
Asthénie	4	8,33%

2. Complications tardives :

Nous n'avons pas trouvé dans ce travail des complications tardives

X. SURVEILLANCE :

Post-Traitement :

La surveillance post traitement était effectuée chez tous nos patients à l'aide d'un examen clinique, une biologie qui comporte NFS et VS ainsi qu'une imagerie par une TDM CTAP le plus souvent, une échographie et un PET scan.

- Examen clinique :

- En général la surveillance par examen clinique était normale chez 31 patients soit 64,58%

Tandis qu'elle a révélé des complications chez 17 patients soit 35,42%

- Biologie :

La surveillance biologique était faite chez 18 patients soit 37,5%

- Imagerie :

- Une radiographie du thorax chez un patient
- Une échographie (thoracique , cervicale , abdomino-pelvienne , mammaire) chez 6 patients
- PET scan chez 12 patients soit 25%
- Une TDM CTAP chez 38 patients soit 79,17%

DISCUSSION

A. GENERALITES SUR LE LYMPHOME DE HODGKIN :

La maladie de Hodgkin est une tumeur maligne relativement rare, Elle représente 1 % de l'ensemble des tumeurs malignes. Elle est caractérisée par un pic dans la 3e décade chez la femme, alors que sa fréquence est globalement constante chez l'homme. Son diagnostic demeure basé sur la reconnaissance de la cellule de Reed Sternberg (RS) dans un environnement cellulaire particulier. Elle s'agit d'une maladie curable, dont le traitement est basé sur des protocoles bien définis tenant compte du stade localisé ou étendu de la maladie [6].

Depuis la première description de la maladie par Thomas Hodgkin en 1832, de nombreux progrès dans la connaissance des aspects cliniques, histopathologiques et biologiques de la maladie de Hodgkin ont été réalisés [7,8,9,10].

Dans la nouvelle classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), elle est appelée lymphome hodgkinien (LH) et est le plus souvent considérée comme un lymphome B particulier par la pauvreté en cellules tumorales et avec une importante réaction cellulaire autour de ces cellules tumorales [11].

I. PHYSIOPATHOLOGIE :

Le lymphome de Hodgkin (LH) est une hémopathie lymphoïde caractérisée par une infiltration, le plus souvent ganglionnaire, par des cellules tumorales de Hodgkin et de Reed-Sternberg (RS) minoritaires au sein d'un fond inflammatoire non tumoral réactionnel, riche en lymphocytes, plasmocytes, histiocytes et éosinophiles [12].

Si l'origine de la cellule de HRS a récemment été déterminée, les mécanismes de la lymphomagenèse de la MH restent incertains. En effet, seules les études les plus récentes sur la pathogénie des cellules tumorales ont permis d'individualiser des mécanismes physiopathologiques potentiels, d'abord par des approches méthodologiques ciblées, puis dernièrement grâce aux techniques puissantes de « micro-arrays » permettant l'étude simultanée de plusieurs centaines ou milliers de

gènes à partir d'un même prélèvement [13,14,15].

La rareté des cellules malignes (CRS et cellules de Hodgkin) dans un infiltrat polymorphe réactionnel a rendu difficile et longue la démonstration de son origine lymphoïde, qui est aujourd'hui incontestable [16].

1. Origine de la Cellule de Reed–Sternberg :

Les cellules HRS représentent le contingent tumoral malin de la maladie de Hodgkin. Cependant, contrairement à la richesse en cellules tumorales de la plupart des lymphomes, les cellules de HRS sont très minoritaires au sein d'une population de cellules réactionnelles majoritaire (le granulome hodgkinien) et ne représentent, en moyenne, qu'environ 1 % de la population cellulaire dans la MH [17].

L'origine de la cellule de Reed–Sternberg a fait l'objet de nombreuses controverses. Celles-ci sont en grande partie liées à la difficulté d'étudier ces cellules tumorales qui sont dispersées, peu nombreuses, au sein d'une population cellulaire réactionnelle abondante. La plupart des études immunohistochimiques ont suggéré une origine lymphoïde activée, du fait de la détection sur les cellules de Hodgkin et de Reed–Sternberg d'antigènes d'activation comme le récepteur pour l'interleukine 2 (p55/CD25), l'antigène CD30 appartenant à la superfamille des récepteurs au TNF /NGF, le récepteur à la transferrine (CD71) et les antigènes HLA de classe II.

Les résultats convergents d'études phénotypiques et surtout moléculaires par amplification génique (PCR) sur cellules RS isolées obtenues par microdissection plaident en faveur de la nature lymphoïde B clonale de la cellule RS [18–24].

En effet, l'expression d'antigènes spécifiques des lymphocytes B (CD20, CD79a) par les cellules RS est rapportée dans environ 30 % des maladies de Hodgkin classiques même s'il s'agit souvent, au contraire des paragrulomes de Poppema (la maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire), d'une expression faible et hétérogène [8, 25].

Elles expriment également Pax-5, facteur de transcription essentiel au développement des lymphocytes B. En outre, des réarrangements clonaux des gènes des immunoglobulines (Ig) ont été mis en évidence dans la plupart des études génotypiques réalisées sur les cellules RS isolées par microdissection. Ces études montrent un taux élevé de mutations somatiques des régions variables des gènes d'Ig, cependant, ces réarrangements n'aboutissent pas à une synthèse des chaînes légères et des chaînes lourdes d'Ig, ni de leurs transcrits, comme en témoignent les résultats des techniques immunohistochimiques et d'hybridation in situ. Cette absence de production d'Ig est imputable à la présence de mutations somatiques non fonctionnelles conduisant à des codons « stops » (« crippling mutations ») dans certains cas [18, 19, 21, 23, 24], le plus souvent à l'absence d'expression des facteurs de transcription Oct-2, BOB.1/OBF.1 et PU.1 [26-29].

La présence de ces facteurs, qui est requise pour l'expression des gènes d'Ig et d'autres gènes essentiels au développement des cellules B, n'est en effet pas retrouvée au niveau de l'ARNm (northern blot et RT-PCR) ni au niveau protéique (western blot, immunohistochimie) dans des lignées de maladie de Hodgkin ainsi que dans de nombreux cas de maladies de Hodgkin [26-29].

Le gène réarrangé des immunoglobulines (IgH, IgK) n'est pas transcrit et les études sur lignées cellulaires de MH, L428 et KM-H2 d'une part, et sur cellules HRS isolées par microdissection d'autre part, ont montré que la cellule HRS est incapable de produire des ARNs codant pour les immunoglobulines [30,31 ,32].

Les mécanismes à l'origine de l'absence de transcription des gènes des immunoglobulines pourraient correspondre soit à l'absence d'expression, soit à l'hyporégulation, du promoteur Oct-2 du gène des immunoglobulines et de son co-activateur BOB.1/OBF 1 [33,34 ,35].

Les protéines Oct-1 et Oct-2 sont des facteurs de transcription de la famille POU qui se lient au site octamérique ATGCAAAT des gènes des immunoglobulines. Ce site, retrouvé au niveau des gènes codant pour les immunoglobulines, apparaît nécessaire à leur fonctionnement et à leur expression. Afin de développer une activité maximale, ces facteurs se lient à plusieurs coactivateurs, dont l'un, BOB .1 / OBF.1, a été cloné [36].

Les cellules B du centre germinatif, lorsqu'elles sont dépourvues de récepteur Ig ou expriment un récepteur de faible affinité, ne sont pas sélectionnées et meurent rapidement par apoptose. Par analogie, la cellule RS pourrait dériver d'une cellule Centro folliculaire préapoptotique, qu'un mécanisme moléculaire transformant permet de protéger de l'apoptose (figure 14) [21].

Le même type d'analyse moléculaire sur cellules RS isolées par microdissection a montré la présence de mutations du gène *bcl-6*, fournissant un argument supplémentaire en faveur d'une origine à partir d'une cellule ayant transité dans le centre germinatif. Toutefois, il convient de noter que ces mutations ne s'accompagnent généralement pas d'expression de la protéine *bcl-6*, indiquant que les mutations de *bcl-6* ne jouent probablement pas de rôle dans la pathogénie de la maladie de Hodgkin classique [37-39].

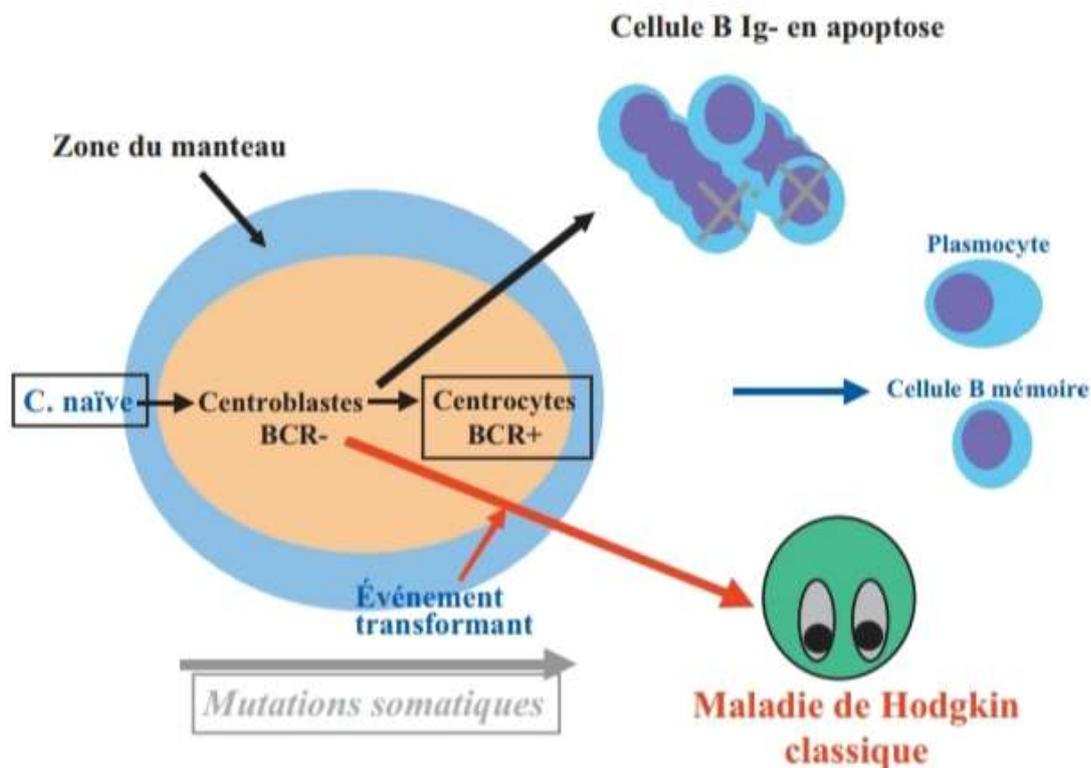


Figure 14 : Représentation schématique du centre germinatif : les cellules B du centre germinatif, lorsqu'elles sont dépourvues d'immunoglobulines, meurent rapidement par apoptose. La cellule RS dériverait d'une cellule Centro folliculaire pré-apoptotique, qu'un mécanisme moléculaire transformant — possiblement l'EBV ou un autre facteur — permet de protéger de l'apoptose [21].

L'expression des protéines Oct-2, BOB.1 et Oct-1, n'apparaît pas liée au niveau de transcription de leur gène respectif. En effet, la protéine Oct-2 est détectée par Western blot et immunohistochimie alors que le gène est hyporégulé [34,40] ; ainsi que les protéines Oct-1 et BOB. 1/OBFI sont détectées par immunohistochimie dans la maladie de Hodgkin « classique », notamment dans les variantes scléro-nodulaire et « à cellularité mixte » [40]. Ceci probablement en raison d'une demi-vie de la protéine assez longue ou de la labilité des ARNs. En effet, Saéz et al., dans leur étude immunohistochimique à la recherche des antigènes Oct-1, Oct-2 et BOB.1 sur plusieurs types de MH, retrouvent une expression, souvent faible, des protéines Oct-2 et BOB.1

par les cellules HRS dans 17 cas sur 24, quel que soit le sous-type histologique, et une expression faible de la protéine Oct-1 au niveau de 23 cas sur 24 [40].

Si l'hypothèse d'une origine lymphoïde B semble avoir l'agrément de la plupart des auteurs, il faut souligner que les données détaillées ci-dessus ne reposent que sur l'étude de quelques dizaines de cas sélectionnés, notamment pour l'expression de marqueurs B (CD20) et, le plus souvent, un sous-type scléro-nodulaire. En outre, des discordances dans les résultats de certaines études utilisant la même méthodologie ont été observées. Ainsi, selon les travaux les plus récents [26–28], les mutations non codantes des Ig ne sont retrouvées que dans 30 à 40 % des cas. Il convient aussi de souligner que la théorie basée sur l'absence d'expression des facteurs de transcription PU.1, oct2 et BOB.1 présuppose comme acquis que les cellules RS sont des cellules B. De plus, un profil non muté des gènes d'Ig a été récemment rapporté, dans un cas, suggérant la possibilité d'une origine à partir d'une cellule B naïve [41].

À côté des cellules B, les lymphocytes T, les histiocytes et les cellules folliculaires dendritiques ont été considérés tour à tour comme des précurseurs possibles des cellules RS. L'hypothèse lymphoïde T avait été suggérée sur l'observation d'une expression de CD3 et/ou de marqueurs cytotoxiques (TIA1, Granzyme B) par des cellules RS. En fait, les études moléculaires sur des cellules de RS microdisséquées de phénotype T retrouvent en règle générale un génotype de cellules B, une origine T étant retenue dans de rares cas présentant un réarrangement isolé des gènes des récepteurs T [42, 43].

L'hypothèse d'une origine folliculaire dendritique, proposée sur la base de ressemblances morphologiques et de l'expression commune d'antigènes tels que CD21 et la fascine, est contredite par les récentes données moléculaires [42].

Ainsi, les études phénotypiques et génotypiques récentes, de façon concordante, favorisent l'hypothèse que la maladie de Hodgkin « classique » s'intègre dans le spectre des proliférations lymphoïdes B clonales et dérive d'une cellule centro-folliculaire préapoptotique [43–45].

Cependant, les cellules RS sont caractérisées d'une part par une perte de nombreux marqueurs B (Ig, CD19, CD20, CD22, CD79a, facteurs de transcription et de signalisation B), d'autre part l'expression de marqueurs d'autres lignées hématopoïétiques comme l'antigène myéloïde CD15, la chémokine TARC caractéristique des cellules dendritiques ou, de marqueurs T ou NK comme granzyme B, leur conférant un phénotype qui ne ressemble à aucune cellule B normale [45, 46].

L'activation de Notch 1 dans les cellules RS — ou celle d'un autre gène « majeur » pourrait expliquer la dérégulation de la machinerie B et l'expression aberrante d'antigènes d'autres lignées [47].

Récemment, une cellule B de morphologie dendritique a été identifiée dans les territoires inter folliculaires des tissus lymphoïdes et a été proposée comme la contrepartie normale de la cellule RS [48].

2. Aspects Immunophénotypique de la maladie de Hodgkin classique :

L'immunophénotype des cellules tumorales est bien caractérisé : les cellules RS expriment les antigènes portés par les cellules lymphoïdes activées, notamment l'antigène CD30. L'expression membranaire de CD30, associé souvent à un marquage de la région du Golgi, est retrouvée dans la quasi-totalité des cas, après démasquage antigénique approprié [8].

Les cellules RS expriment dans environ 80 % des cas l'antigène CD15.

Cette expression est caractéristique, mais non spécifique, car elle peut être détectée dans des lymphomes non hodgkiniens B et T et même dans des tumeurs non lymphoïdes [8].

Elles n'expriment pas l'antigène commun leucocytaire CD45 et sont EMA négatives. Elles expriment la protéine de latence LMP-1 dans environ 40 % des cas, plus fréquemment dans les formes à cellularité mixte. Les cellules RS peuvent, dans environ 30 % des cas, exprimer CD20 et/ou CD79a, le plus souvent de façon hétérogène [8, 49, 25].

Il a été proposé que l'absence d'expression des facteurs de transcription Oct2, BOB.1 et PU.1, et la mise en évidence d'un phénotype MUM.1+, avec expression variable de Bcl-6 puissent être utiles au diagnostic de certains cas difficiles [8].

Les cellules tumorales sont entourées de lymphocytes T réactionnels CD3+, réalisant souvent un aspect de rosette. Certaines données phénotypiques pourraient avoir une valeur pronostique. Il a été ainsi proposé que l'expression de CD15, également celle de Bcl-2, p53, p21 et PCNA soient associées à une résistance au traitement et/ou une survie défavorable [8, 50, 51].

L'importance de la population T cytotoxique réactionnelle pourrait aussi être un facteur de mauvais pronostic [52]. La valeur pronostique de l'expression de LMP-1 n'est pas clairement établie [53, 54].

3. Aspect Génotypique :

Les études génotypiques, dont la plupart ont utilisé la technique du southern blot, n'ont mis en évidence un réarrangement clonal des gènes des Ig ou du récepteur T que dans 20% de cas de MDH [55,56-63]

En outre, dans les cas où un réarrangement clonal a pu être détecté, l'absence de corrélation entre l'intensité des bandes observées sur le southern blot et l'importance de la population tumorale suggèrent que les cellules porteuses du réarrangement sont les lymphocytes réactionnels et non les cellules RSH [61].

Une autre raison de l'absence de réarrangement détectable dans la MDH est le fait que les cellules RSH ne représentent que 1% de la population globale, ce qui est

inférieur au seuil de détection d'une population clonale par la technique de southern blot [63, 64] .

Certaines études en southern blot, réalisées sur des fractions enrichies en cellules RSH ou sur une sélection de MDH riches en cellules RSH, semblaient confirmer cette hypothèse puisqu'elles détectaient un réarrangement clonal, notamment du gène de la chaîne lourde des immunoglobulines, dans une proportion plus élevée de cas [57, 58] .Cependant, d'autres études utilisant la même méthodologie ou une technique plus sensible, la PCR, n'ont pas montré de réarrangement clonal [64].

Le problème de la clonalité des cellules RSH ne pourra donc être résolu que par l'amplification génomique des cellules RSH réalisée in situ. [65] .

Pour montrer l'origine lymphoïde de la MDH, certains auteurs ont recherché, par différentes techniques, la translocation chromosomique (14 ; 18) qui est caractéristique des LNH B, principalement de type folliculaire [66-70] , Cette translocation juxtapose le Prot oncogène bcl-2, situé sur le chromosome 18, au segment de jonction JH du gène de la chaîne lourde des immunoglobulines, situé sur le chromosome 14 [71, 72]. Il en résulte une hyperexpression du gène bcl-2 dont le produit prolonge la survie cellulaire en bloquant l'apoptose (mort cellulaire programmée) [71, 72].

Au niveau moléculaire, les études en southern blot n'ont pas mis en évidence de réarrangement bcl-2/JH, probablement à cause du manque de sensibilité de cette technique dans la MDH [66,67]. A l'inverse, l'analyse par PCR a pu détecter un réarrangement bcl-2/JH dans des proportions très variables mais pouvant aller jusqu'à 40% de cas de MDH dans certaines séries [66-69].

Cependant, les résultats obtenus par PCR ne constituent pas un argument en faveur de la nature lymphoïde des cellules RSH car le réarrangement bcl-2/JH pourrait être situé dans des lymphocytes B résiduels. Deux faits sont en faveur de cette hypothèse : d'une part, l'absence de corrélation entre le réarrangement bcl-2/JH et

l'expression de la protéine bcl-2 par les cellules RSH [69], d'autre part, la démonstration par PCR d'un réarrangement bcl-2/JH dans 30 à 50% de cas d'hyperplasie lymphoïde folliculaire [71, 72].

4. Aspect Cytogénétique :

À ce jour, il n'existe pas d'anomalie cytogénétique récurrente associée à la maladie de Hodgkin. Une des raisons en est la difficulté d'obtenir des cellules RS en mitose. Les anomalies cytogénétiques varient d'un cas à l'autre avec une fréquente variation intra clonale, suggérant une instabilité chromosomique. Il s'agit surtout d'anomalies de nombre (hyperdiploïdie) et de certaines anomalies de structure incluant des anomalies en 14q et des délétions en 6q25 [73,74].

Des gains chromosomiques dans les régions 2p et 9p sont retrouvés dans respectivement 50 % et 25 % des lymphomes hodgkiniens classiques. Ils sont associés à des amplifications des gènes REL (en 2p) et JAK2 (en 9p) qui joueraient un rôle important dans la pathogénie de la maladie [75, 76].

En revanche, il n'existe pas de translocation chromosomique. En particulier, l'absence de translocation t(14;18), anomalie caractéristique du lymphome folliculaire, est la règle [73].

5. Altérations de la voie NF-κB :

Le rôle d'altérations de la voie NF-κB dans la pathogénie de la maladie de Hodgkin classique a été documenté. NF-κB appartient à une famille de facteurs de transcription impliqués dans de nombreuses fonctions, dont l'apoptose et la prolifération. NF-κB est localisé dans le cytoplasme des cellules au repos, associé à la protéine inhibitrice IκB. Son activation conduit, via celle de la kinase IκK et la phosphorylation de IκB, à la libération de NF-κB qui va gagner le noyau et activer la transcription de gènes cibles (figure 15).

L'expression nucléaire de NF-κB est une caractéristique des cellules RS, qui traduit

l'activation constitutive de cette voie. Elle entraîne une augmentation de la survie et de la prolifération des cellules RS.

L'activation de NF- κ B dans la maladie de Hodgkin classique peut résulter de plusieurs mécanismes :

1. Activation des TRAF induite par les interactions cellulaires impliquant les antigènes CD40, CD30, le récepteur au TNF sur les cellules RS et leurs ligands exprimés sur les cellules de l'environnement,
2. Infection par l'EBV qui, via LMP-1, peut aussi activer NF- κ B,
3. Mutations somatiques du gène I κ B α codant pour les protéines inhibitrices de NF- κ B,
4. Activation constitutive des I κ B α kinases [77-78].

Quel que soit son mécanisme, des expériences sur des lignées RS montrent que l'activation de la voie NF- κ B joue un rôle essentiel dans la pathogénie de la maladie de Hodgkin en favorisant la prolifération cellulaire et en inhibant l'apoptose [77-79].

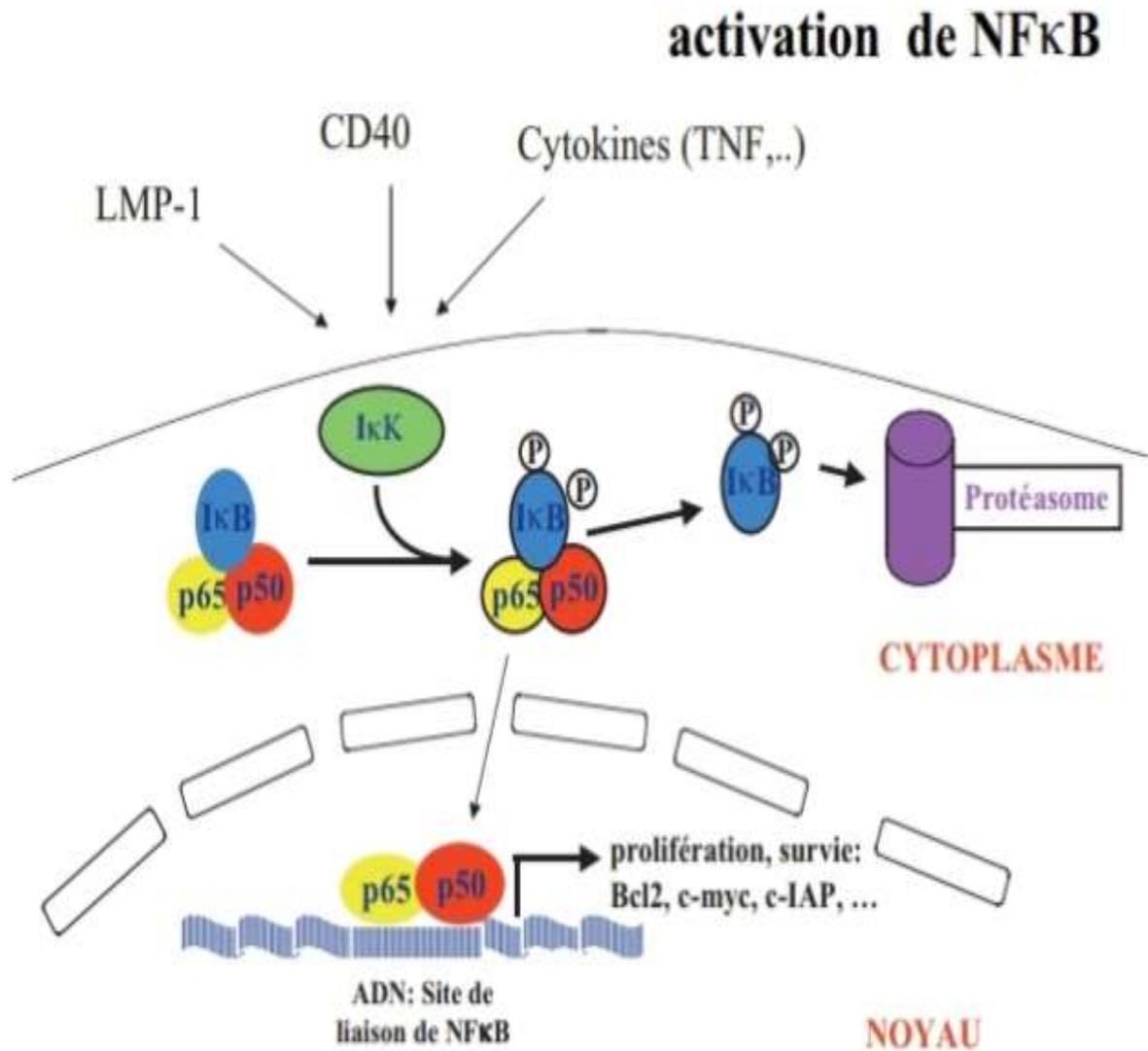


Figure 15 : Représentation schématique de l'implication des altérations de la voie NFκB dans la maladie de Hodgkin classique. NF-κB constitue un hétérodimère p50 et p60 qui est localisé dans le cytoplasme des cellules au repos, associé à la protéine inhibitrice IκB. Son activation conduit, via celle de la kinase IκK et la phosphorylation de IκB, à la libération de NF-κB qui va gagner le noyau et activer la transcription de gènes cibles, impliqués dans l'augmentation de la survie et de la prolifération des cellules RS. L'activation de NF-κB peut résulter d'interactions cellulaires impliquant CD40 ou CD30, de la mise en jeu de cytokines (TNF) libérées par les cellules de l'environnement, de l'infection par l'EBV (via LMP-1), de la présence de mutations du gène IκB ou de l'activation constitutive des IκBα kinases.

6. Sécrétion de Cytokines et chémokines

La MDH se distingue des LNH par la production inappropriée d'un grand nombre de cytokines produites à la fois par les cellules tumorales et les cellules réactionnelles [80].

Des études immunohistochimiques et d'hybridation in situ ont montré que les cellules RSH, aussi bien en culture qu'in vivo, expriment les cytokines suivantes: l'IL-1, l'IL-5, l'IL-6, l'IL-9, le TNF- α , le MCSF (macrophage-colonystimulating factor), le TGF β (transforming growth factor beta) ,De plus, ces cellules expriment les récepteurs pour les cytokines suivantes : l'IL-2, l'IL-6, et les TNF α et β [81].

Enfin, il faut noter que les antigènes CD30 et CD40 sont des récepteurs pour des ligands qui font partie de la superfamille du TNF [82, 83]. Certains signes cliniques de la MDH tels que la fièvre, l'amaigrissement et les sueurs nocturnes peuvent être expliqués par la sécrétion d'IL- 1, d'IL-6, de TNF- α par les cellules tumorales et/ou les cellules réactionnelles et d'IL-2 par les cellules réactionnelles [81].

Le TGF- β synthétisé par les cellules tumorales et les cellules réactionnelles pourrait participer à l'état d'immunodépression constaté au cours de la MDH car cette cytokine peut inhiber la prolifération des lymphocytes T, l'activation des macrophages et la cytotoxicité dépendante des cellules NK (natural killer) [84].

La réaction tissulaire, qui accompagne les cellules RSH, peut être expliquée par l'action de cytokines qu'elles produisent. Les cellules réactionnelles ainsi recrutées vont produire des cytokines qui participent également à la constitution de cette réaction tissulaire. L'infiltrat lymphocytaire T résulte de la sécrétion d'IL-1, d'IL-6, d'IL-9, et de TNF- α par les cellules tumorales, d'IL-2, d'IL-4 et d'IL-9 par les lymphocytes T réactionnels eux-mêmes, et d'IL- 1, d'IL-6 et de TNF- α par les macrophages [81].

La plasmocytose est secondaire à la production d'IL-6 par les cellules tumorales et les cellules réactionnelles [85]. La réaction à polynucléaires éosinophiles est

expliquée par l'action de l'IL-5 produite par les cellules tumorales [86]. La fibrose est secondaire à la synthèse de TGF- β par les cellules tumorales et les cellules réactionnelles [84].

La sécrétion d'IL-10 par les cellules tumorales infectées par l'EBV pourrait contribuer, par les effets immunosuppresseurs de cette cytokine, à la diminution de la réponse antitumorale [87]. Récemment, le rôle de l'IL-13, interleukine à activité pléiotrope jouant notamment un rôle dans la survie et la prolifération des cellules B, a pu être démontré. En effet, l'IL-13, qui est exprimé avec son récepteur (IL-13R α 1) par les cellules RS est responsable d'une boucle autocrine, influençant leur prolifération.

L'action in vivo de l'IL-13 est étayée par la mise en évidence, sur des lignées de cellules RS, d'une inhibition de la prolifération en présence d'anticorps neutralisants anti IL-13 [88-90].

Récemment, il a été montré que le rôle de l'IL-13 comme facteur autocrine était médié par l'activation constitutive du facteur de transcription STAT6 dont la forme activée phosphorylée est détectée par immunohistochimie dans les noyaux des cellules RS. STAT 6 joue un rôle dans la prolifération B et la sécrétion de chémokines Th2, notamment de TARC (Thymus-and activation regulated chemokine). L'expression de TARC par les cellules RS pourrait expliquer le recrutement de lymphocytes T CD4 qui forment des rosettes autour des cellules RS, ces lymphocytes T exprimant le ligand de TARC(CCR4) [91]. Il est intéressant de noter que l'amplification de JAK2 observée dans la maladie de Hodgkin pourrait refléter l'activation de la voie cytokinique IL-13 et de STAT6 [76, 91] (figure 16).

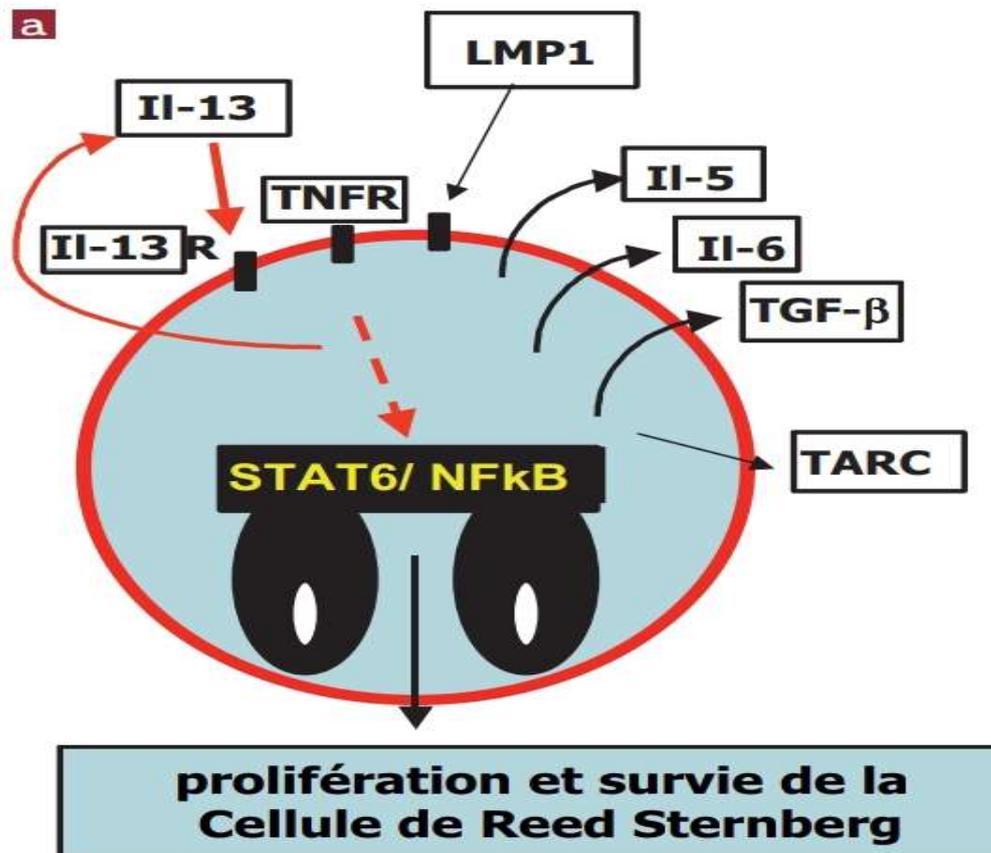


Figure 16 : Cytokines et maladie de Hodgkin : Parmi les cytokines sécrétées par la cellule RS (IL-5, IL-6, TGF- β ,...), l'IL-13 (a) joue un rôle autocrine, et est responsable de l'activation constitutive de STAT6 dont la forme phosphorylée (b) est retrouvée — par immunohistochimie— dans le noyau des cellules RS.

7. Virus Epstein-Barr :

De nombreuses études ont montré l'existence d'une association fréquente de la maladie de Hodgkin classique avec le virus d'Epstein-Barr (EBV). Cette association, qui avait été suggérée sur des données sérologiques et épidémiologiques, est confirmée par les études d'immunohistochimie et d'hybridation in situ [92-94].

Le génome viral est retrouvé dans les cellules RS de 30 à 40 % des maladies de Hodgkin « classique », par les techniques d'hybridation in situ avec les sondes reconnaissant les ARN EBER1 /2 (Epstein Barr Encoded RNA) [95, 92].

Plusieurs arguments suggèrent l'implication de l'EBV dans la pathogénie des maladies de Hodgkin EBV-positives. Outre la présence du virus dans les cellules tumorales, son intégration clonale dans le génome cellulaire a été démontrée. De plus, l'expression de protéines virales par les cellules RS montre que le virus n'est pas « silencieux ». Parmi ces protéines, la protéine de latence LMP-1 est particulièrement importante car elle est considérée comme oncogénique en raison de ses propriétés transformantes sur de nombreux types cellulaires. Comme nous l'avons vu plus haut, elle peut activer la voie NFκB et régule positivement l'expression de BCL-2. Le rôle de mutations ou de délétions du gène LMP-1, retrouvées dans certains cas, est loin d'être établi, ces anomalies étant également décrites dans d'autres pathologies comme la mononucléose infectieuse [93].

L'EBV pénètre surtout dans les lymphocytes B mais aussi dans les lymphocytes T, par l'intermédiaire du récepteur pour la fraction C3d du complément (molécule CD21). La pénétration de l'EBV dans les cellules épithéliales, qui n'ont pas de récepteur CD21, se fait soit par fusion avec des lymphocytes infectés, soit par l'intermédiaire d'IGA anti-EBV [96]. Les interactions entre l'EBV et la cellule-hôte sont de deux types : la réplication ou la latence. La réplication virale, qui n'a lieu que dans les cellules épithéliales, notamment de l'oropharynx, est responsable d'une lyse cellulaire qui libère de nouvelles particules virales. Pendant la phase de latence, le génome de l'EBV est maintenu sous une forme épisomique extra chromosomique et code pour des protéines de latence et des ARNs nucléaires non codants appelé EBERs (EBV encoded small RNAs) [97]. La protéine de latence membranaire (LMP) aurait un rôle fondamental dans l'immortalisation et la transformation Cellulaires [98].

Le mécanisme par lequel les cellules RS exprimant LMP-1, une des protéines cibles de la reconnaissance par les cellules T cytotoxiques anti-EBV, échappent au contrôle immunitaire est mal connu. Les protéines de la phase de réplication et de la

phase de transition vers la phase lytique (« switch ») sont exceptionnellement exprimées [94].

Ainsi, dans la maladie de Hodgkin « classique», le profil d'expression des protéines virales correspond à une latence de type 2 (EBNA-1+, LMP-1+, EBNA-2-) qui diffère de la latence de type 1 du lymphome de Burkitt et du carcinome du nasopharynx(EBNA-1+, LMP-1-, EBNA-2-) et de la latence de type 3 des lignées lymphoblastoïdes(EBNA-1+, LMP-1+, EBNA-2+). L'analyse de l'expression d'EBNA-2 peut être utile dans le diagnostic différentiel entre maladie de Hodgkin EBV+ et certains syndromes lymphoprolifératifs B EBV+ survenant généralement chez l'immunodéprimé qui peuvent comporter des cellules tumorales ressemblant à des cellules RS, mais ont en règle générale un profil LMP-1+/EBNA-2+.

Pour l'instant, l'association de la maladie de Hodgkin avec le virus Epstein-Barr n'a pas de signification clinique et pronostique clairement établie, comme le montrent les résultats d'études contradictoires [53, 54].

II. EPIDEMIOLOGIE :

1. Fréquence :

En se basant sur les statistiques récentes de L'OMS (GLOBOCAN) en 2018, le lymphome de hodgkin est une maladie relativement rare, se localise au vingt septième rang des cancers, avec 79990 nouveaux cas dont 46559 chez les hommes et 33431 chez les femmes (la proportion des hommes atteints est de 58,2 % contre 41,8 % des femmes) ont été enregistrés. Son incidence est estimée à 1,05 par an pour 100 000 habitants (soit 1,2 chez homme et 0,88 chez femme) [99].(Figure 17)

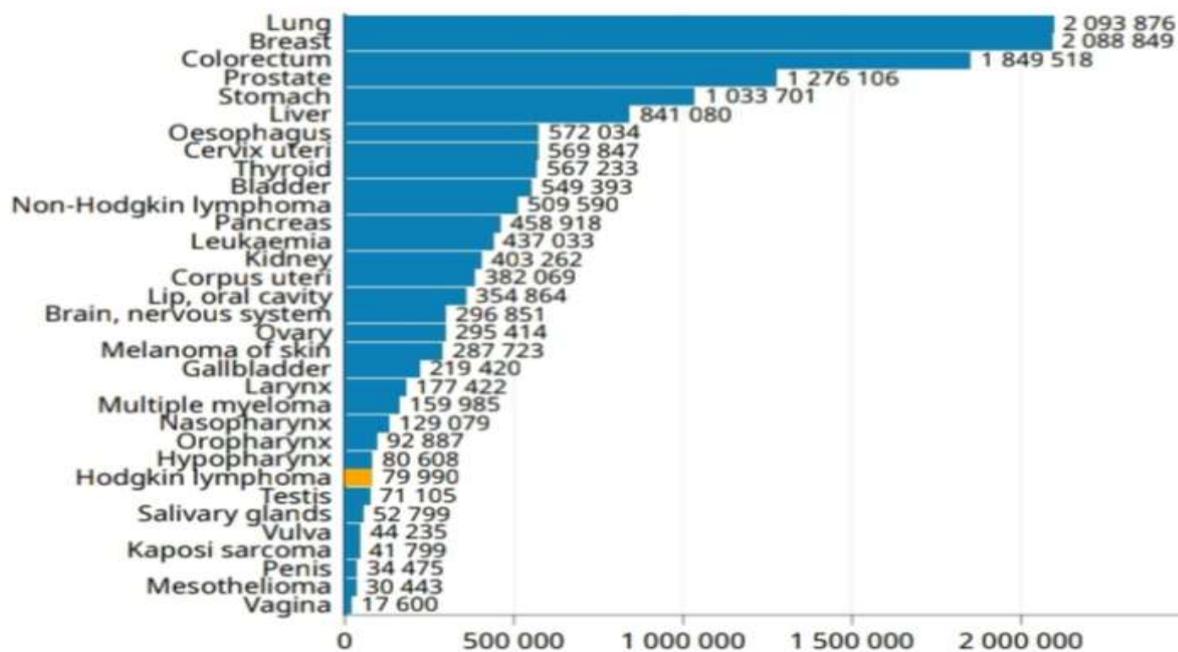


Figure 17 :Nombre des Nouveaux cas par an dans le monde (GLOBOCAN 2018)

Aux USA, enregistre 9295 nouveaux cas, tandis qu'au Canada rapporte que 883 nouveaux cas

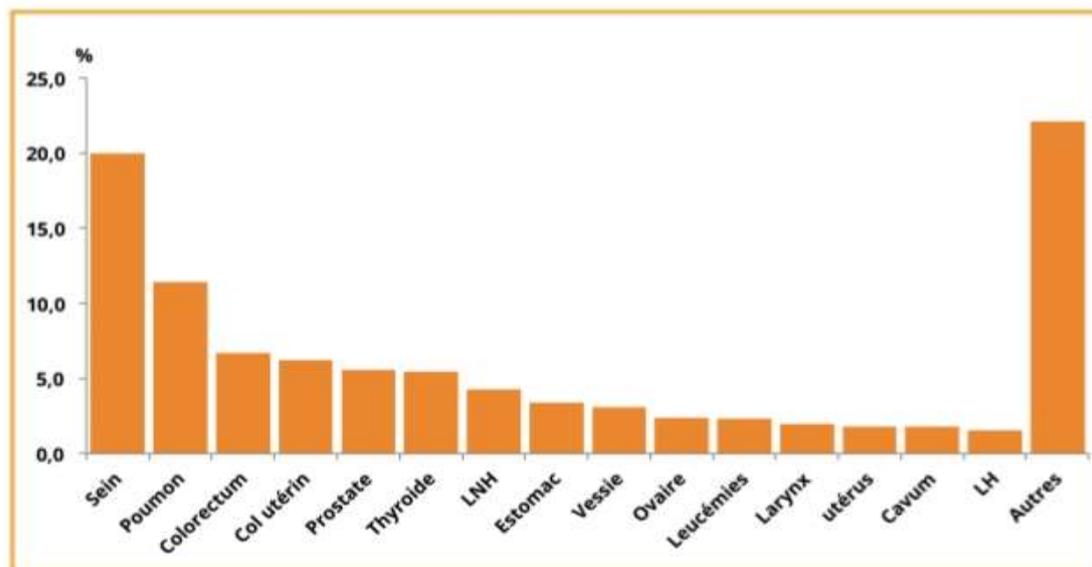
En Europe : prenant exemple la Russie rapporte 2969 Nouveaux cas, Allemand rapporte 2326 nouveaux cas, Italie rapporte aussi 2134 nouveaux cas et la France enregistre 1788 Nouveaux cas

Cette incidence a tendance à baisser dans certains pays, le registre d'Angleterre des cancers rapporte une incidence de LH de 2,9/100000 habitants en 1980 contre 2,4

en 2000 [94], mais d'augmenter dans d'autres régions en voie de développement, principalement du fait de l'amélioration des moyens diagnostiques et de collecte des données. [95], prenant exemple d'Algérie l'incidence moyenne est en progression puisqu'elle passe de 0,7/100000 habitants en 2006 à 1,8/100000 en 2012 ; [96], en 2018 elle augmente à 2/100000 habitants avec 832 nouveaux cas [99] .

Au MAROC : le LH est un cancer qui occupe le dix-septième rang des cancers, enregistre globalement 723 nouveaux cas par an en 2018, son incidence annuelle est de 2,02 pour 100000 habitants [99].

Selon le registre des cancers du grand Casablanca, Les lymphomes de Hodgkin représentaient 1,6% des cas enregistrés durant la période allant de 2008 à 2012. La proportion de femmes atteintes était pratiquement égale à celle des hommes (49,3% contre 50,7% des cas respectivement). Figure 18,19,20, et représente 26,9% de tous les lymphomes Figure 21[100].



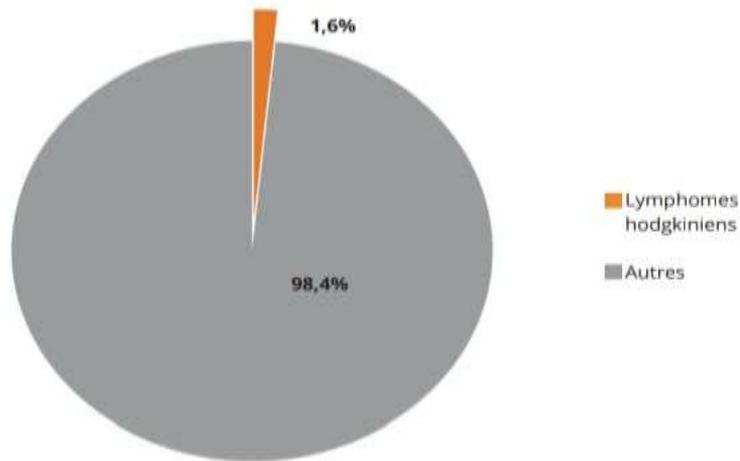
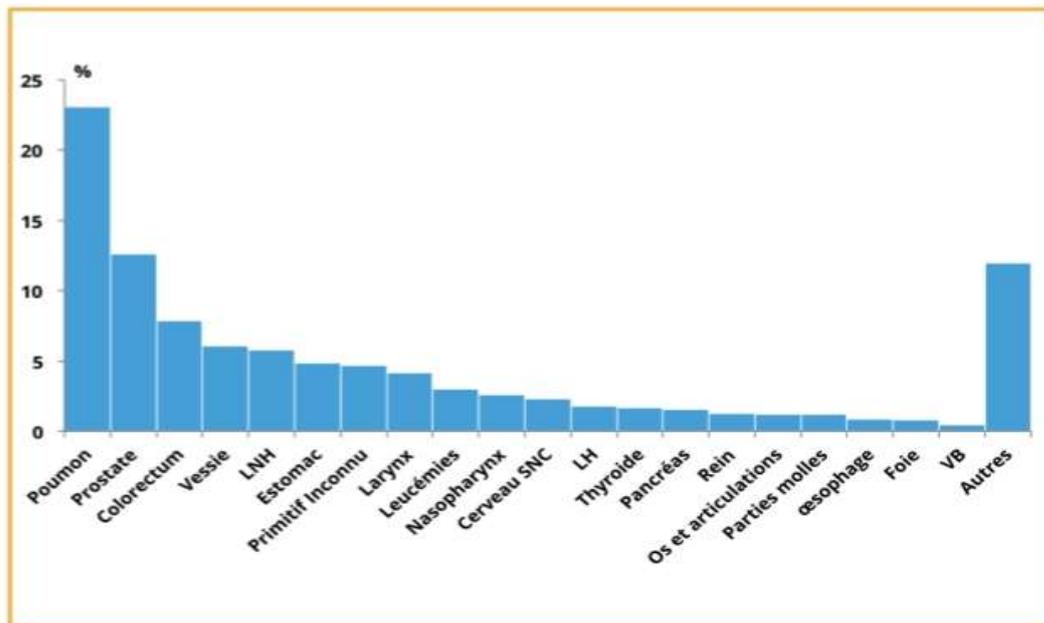


Figure 18 : PROPORTION DES LYMPHOMES DE HODGKIN PARMIS LES AUTRES TYPES DE CANCER TOUT SEXE CONFONDU, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012.



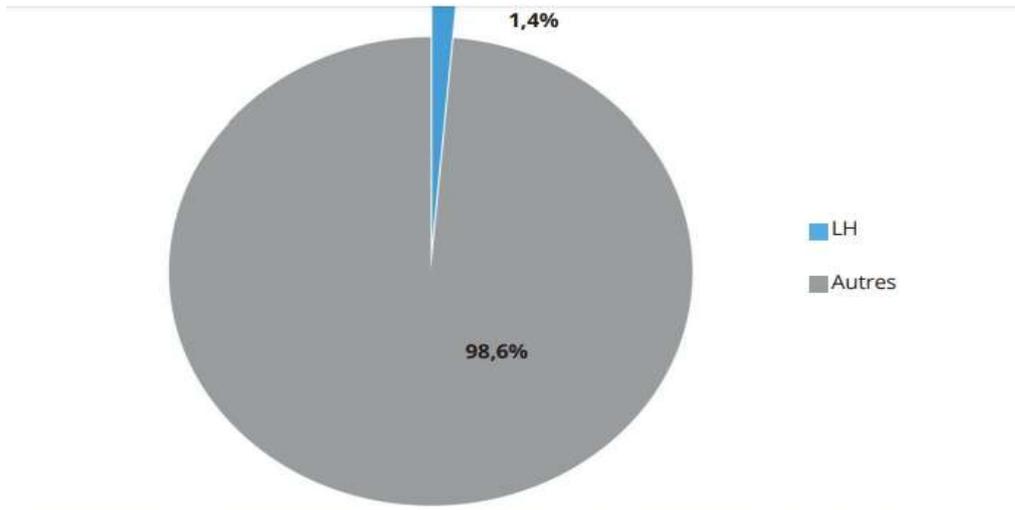
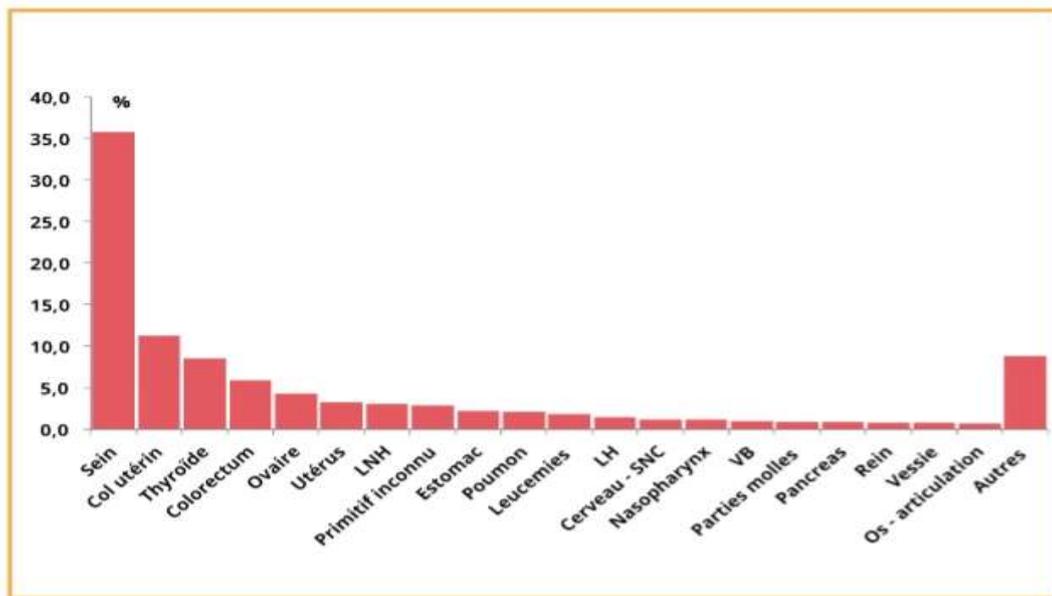


Figure 19 : PROPORTION DES LYMPHOMES DE HODGKIN PARMIS LES AUTRES TYPES DE CANCER CHEZ LES HOMMES, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012



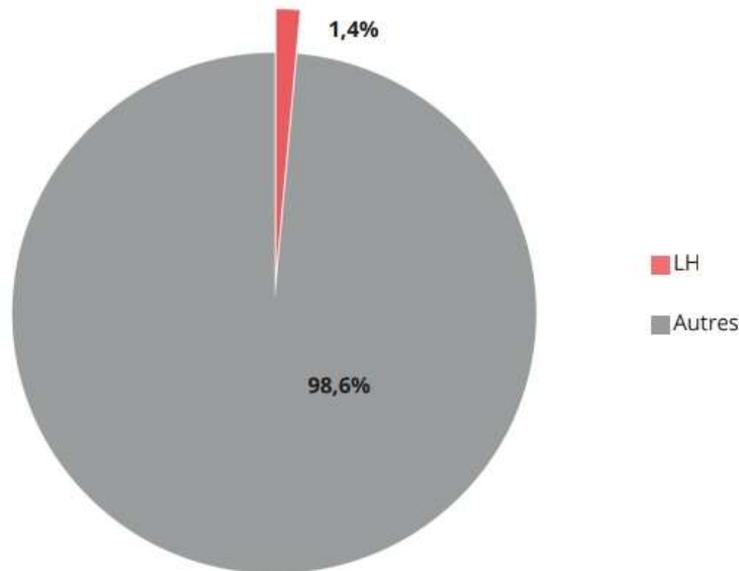


Figure 20 : PROPORTION DES LYMPHOMES DE HODGKIN PARMIS LES AUTRES TYPES DE CANCER CHEZ LES FEMMES, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012.

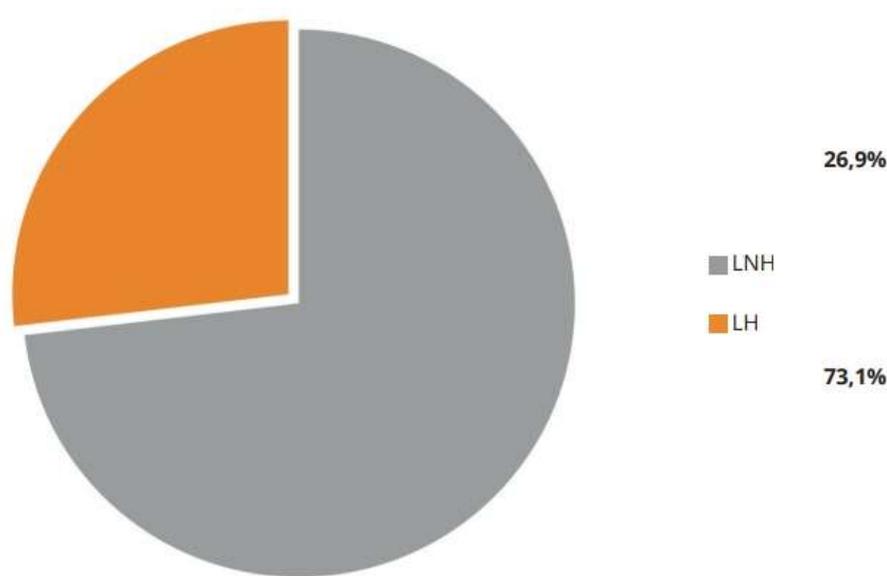


Figure 21 : Répartition des cas des lymphomes selon le type REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012

Un nombre total de 379 cas de lymphomes Hodgkiniens (192 chez femme et 187 chez homme)

a été enregistré entre 2008 et 2012. [97]. On note une augmentation par rapport au registre des cancers du grand Casablanca 2005–2007 par 31,39% (un nombre total est de 260 cas) [101].

Selon le registre des cancers de Rabat sur une période allant de 2009 à 2012, le LH représente 1,2% chez l'homme et 1,5% chez la femme des cancers enregistrés. Ainsi l'incidence brute était de 1,9 pour 100 000 habitants (chez l'homme 1,7 , chez la femme 2,1) et standardisée sur la population Mondiale de 1,8 (chez l'homme 1,7 et chez la femme 1,9) et Marocaine de 1,9 pour 100 000 habitants (chez l'homme 1,7 chez la femme 2,1) [102].

Une étude faite à Marrakech sur une période de 2005 à 2015 sur 88 cas soit une fréquence annuelle moyenne de 8 cas (2–14). Les stades avancés représentaient 54,5% des cas soit 48 cas contre 40 cas des stades localisés. Figure 22 [103].

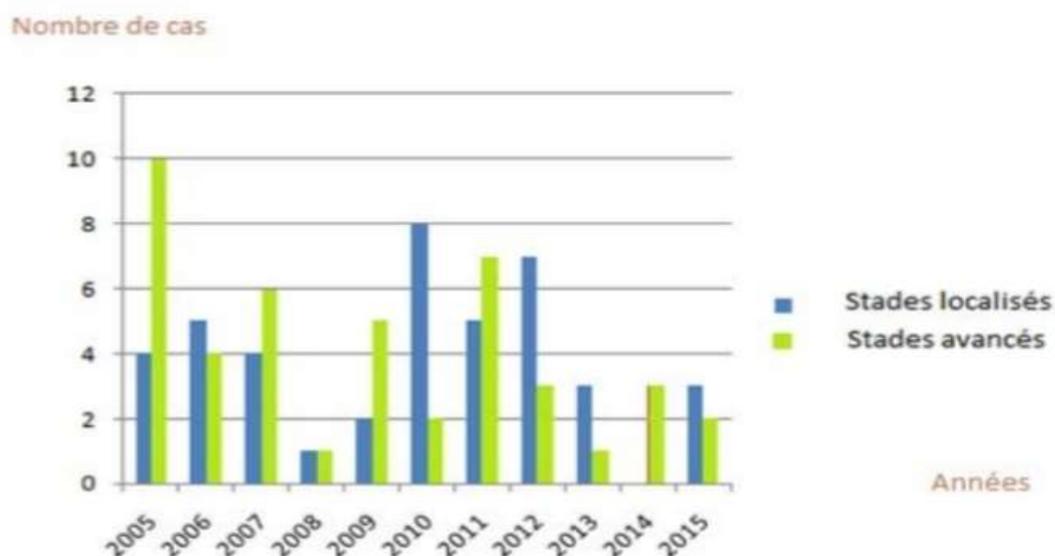


Figure 22 : Répartition annuelle des différents stades de LH

Dans notre série nous avons colligé 48 cas sur une période de 5 ans, soit 9 cas par an.

Tableau 27 : Comparaison de l'incidence du lymphome d'Hodgkin avec d'autres pays

PAYS	Incidence pour 100000
USA 2018 [99]	2,8
JAPAN 2018 [99]	1,3
CHINE 2018 [99]	0,3
INDE 2018 [99]	0,7
IRAN 2018 [99]	1,4
FRANCE 2018 [99]	2,7
ITALIE 2018 [99]	3,6
ALLEMAND 2018 [99]	2,8
DANEMARK 2018 [99]	2,4
BRESIL 2018 [99]	1,8
MEXIQUE 2018 [99]	1,8
ARGENTINE 2018 [99]	1,9
COLOMBIE 2018 [99]	1,5
ALGERIE 2018 [99]	1,9
TUNESIE 2018 [99]	2,1
EGYPTE 2018 [99]	1,6
MALI 2018 [99]	0,7
SENEGAL 2018 [99]	0,4
MAROC 2018 [99]	2
RABAT 2009–2012 [102]	1,9

Tableau 28 : La fréquence annuelle du Lymphome de hodgkin selon les auteurs :

Auteur	Fréquence cas/an	Extrêmes de fréquence
Etude Bezzari malhi [183]	8	-
Etude Abourazzek [103].	8	2 - 14
Notre série	9	7 - 16

2. AGE :

Le LH se caractérise par une prédominance chez le sujet jeune [104], a une distribution bimodale [105], selon le registre français son incidence augmente à partir de la puberté avec un pic entre 20 et 30 ans puis un second pic est décrit entre 70 et 80 ans. Dans les pays en voie de développement, l'incidence est plus faible et touche davantage une population plus jeune [106].

Toutes les études européennes ou nord-américaines retrouvent un âge moyen aux alentours de 30 ans. Cette maladie est exceptionnelle avant 10 ans, mais peut se voir chez l'enfant entre 10 et 18 ans. Elle est en revanche rare chez le sujet âgé de plus de 60 ans [104].

- Dans notre série , l'âge de nos patients variait entre 18 et 59 ans. Un âge moyen est de 31,75 ans et un âge médian est de 29 ans, Avec une prédominance de la tranche d'âge comprise entre 18-28 ans chez les deux sexes de 45,83%

Une étude en Amérique en 2017 trouve l'âge moyen de diagnostic est de 39 ans, ainsi que, le LH est le plus souvent observé dans le groupe des 20 ans à 34 ans [107]. D'après une étude rétrospective réalisée en Togo, portant sur 92 cas, l'âge moyen est de 26,2 ans. La Figure 23 [108].

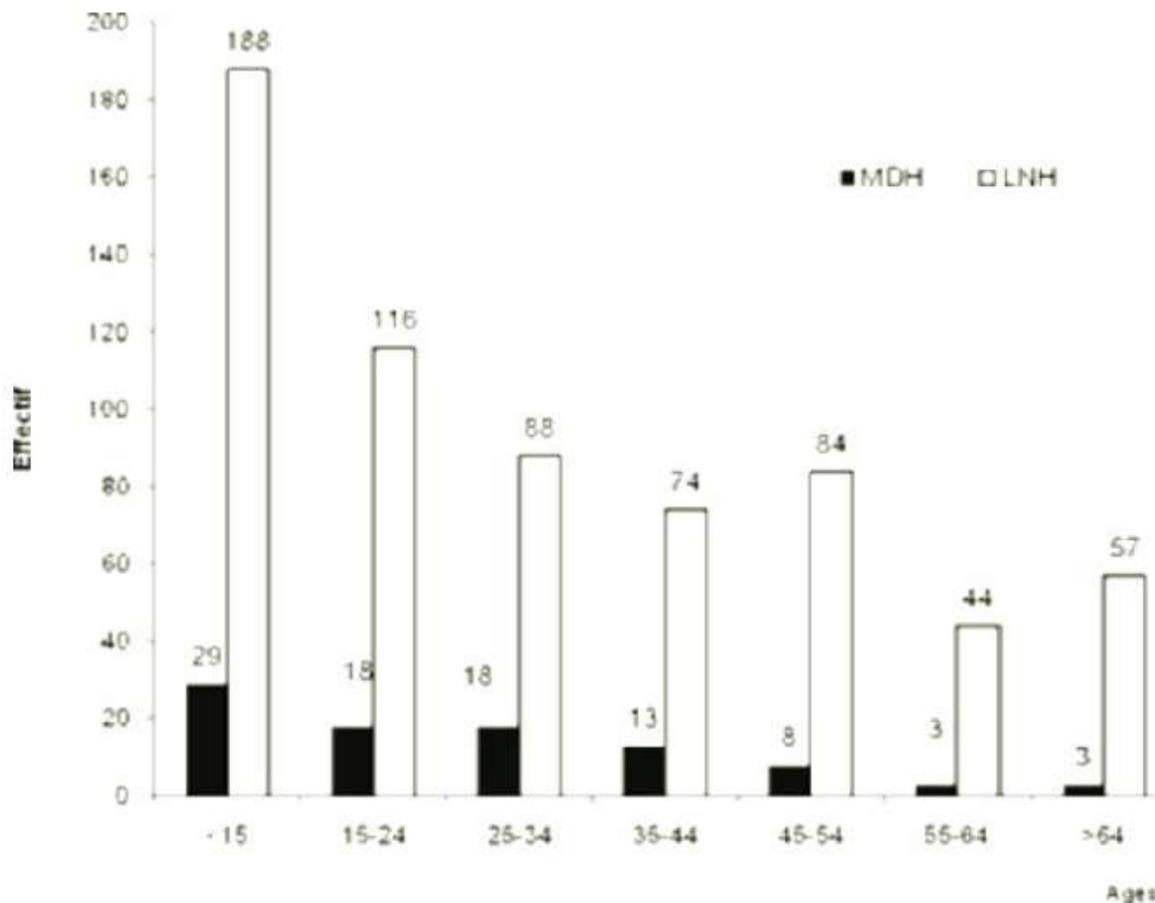


Figure 23 : la répartition de LH en fonction de l'âge.

En Algérie, une étude (2008- 2012) portant sur 2383 cas, rapporte que l'âge moyen au diagnostic est de 31,7 ans (16-99) ; hommes = 33,2 (16-99) ; femmes = 30,2 (16-88) [109].

Un pic de fréquence est observé entre 16 et 34 ans, cette première tranche d'âge est retrouvée dans pratiquement toutes les études de la littérature ; par contre elle a noté que pas de pic vers la 7ème décennie comme signalé dans les études internationales [110], cela est lié à la structure de la population qui est encore jeune [111].

Selon le registre des cancers du grand Casablanca 2005-2007, la moyenne d'âge chez la femme est de 39,2 ans versus 41,5 ans chez l'homme. A noter que les patients de plus de 60 ans ne représentent que 7,5% des cas [112].

Le RCRC sur la période 2008–2012 rapporte que chez le sexe féminin, les taux spécifiques les plus élevés étaient observés chez les sujets âgés de 75 et plus (4,1 pour 100 000) suivis de ceux ayant des âges appartenant aux classes comprises entre 25 et 29 ans et entre 15 et 19 ans, soit respectivement 3,2 et 3,1 pour 100 000. Chez le sexe masculin, les taux les plus élevés ont été enregistrés chez les sujets appartenant aux classes d'âge 55–59 et plus de 75 ans (soit respectivement 5,3 et 5,2 pour 100 000 habitants)[100].

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 24[100].

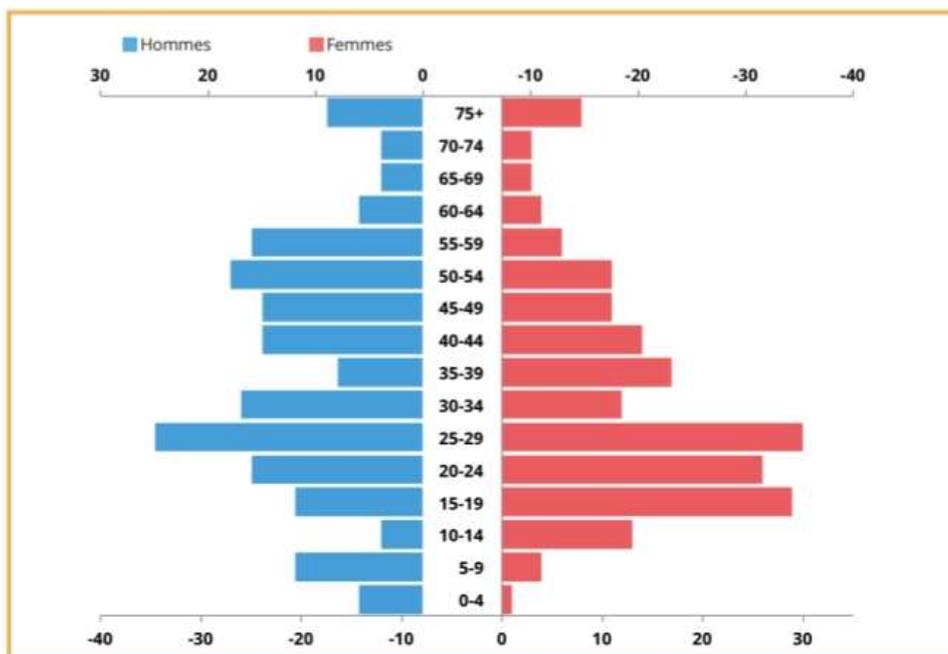


Figure 24 : RÉPARTITION DU NOMBRE DE CAS DE LYMPHOMES HODGKINIEN PAR CLASSES D'ÂGE ET PAR SEXE, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012

Tableau 29 : Age moyen des patients selon les auteurs

Auteur	Age moyen	Extrêmes d'âge
Etude Bezzari malhi [183]	33,8	14-70 ans
Etude Abourazzek [103].	33	16-66 ans
Notre série	31,75	18-59 ans

3. SEXE :

Le LH est une hémopathie plus fréquente chez l'homme avec un sexe-ratio H/F est de 1,4 dans le monde [99].

Selon le registre français Le LH est de 1,5 à 2 fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme [106].

Tandis que dans notre travail , le LH est à prédominance féminine avec un sexe ratio H/F = 0,6

Tableau 30 : Sexe ratio Homme/Femme : Comparaison entre différents pays

Pays	Sex-Ratio H/F
France [106].	1,5-2
Algérie [109].	0,99
Maroc (Marrakech) étude abourezak [103].	0,78
Maroc (Casablanca)2008-2012[100].	0,9
Notre Etude	0,6

4. La répartition géographique :

Au Maroc, Une étude faite à Marrakech 2005–2015 rapporte que l'origine géographique des patients a été précisée chez 73 patients. 43 patients (49%) résidaient dans un milieu urbain contre 30 cas (32%) sont issu d'un milieu rural. La moitié des patients soit 49,3% était de la région de Marrakech, 7 % d'Agadir, 7 % EL Kalaa, 5 % Essaouira, 15% d'autres régions du Maroc. (Figure 25) [103]

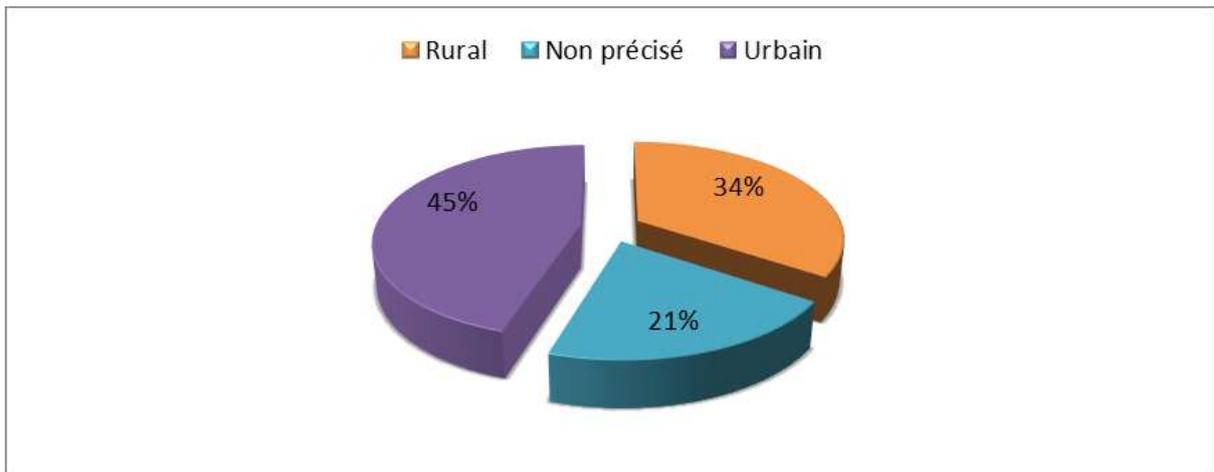


Figure 25: Répartition géographique des patients

En 2018, la répartition géographique du LH est inégale dans le monde.

Risque très élevé est retrouvé en Amérique du nord avec un taux d'incidence de 2,8, suivie par Europe (2,6) et Océanie (2,1). Un risque faible est observé en Afrique (0,8) ainsi que l'Asie (0,63). [99] Figure 26,27

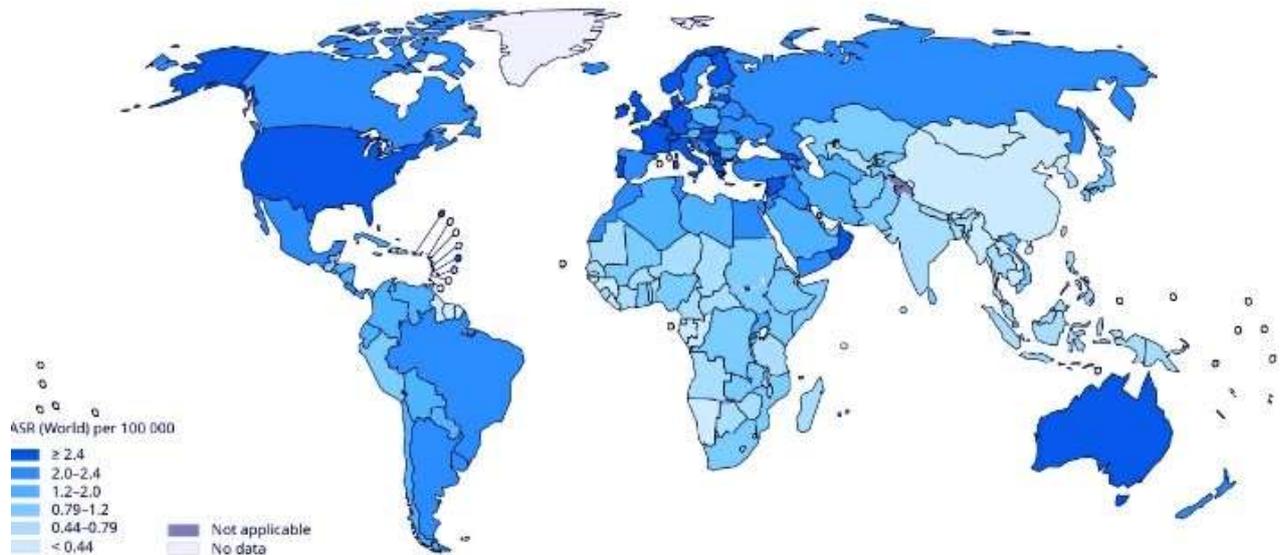


Figure 26 : Répartition du LH dans le monde chez le sexe masculin

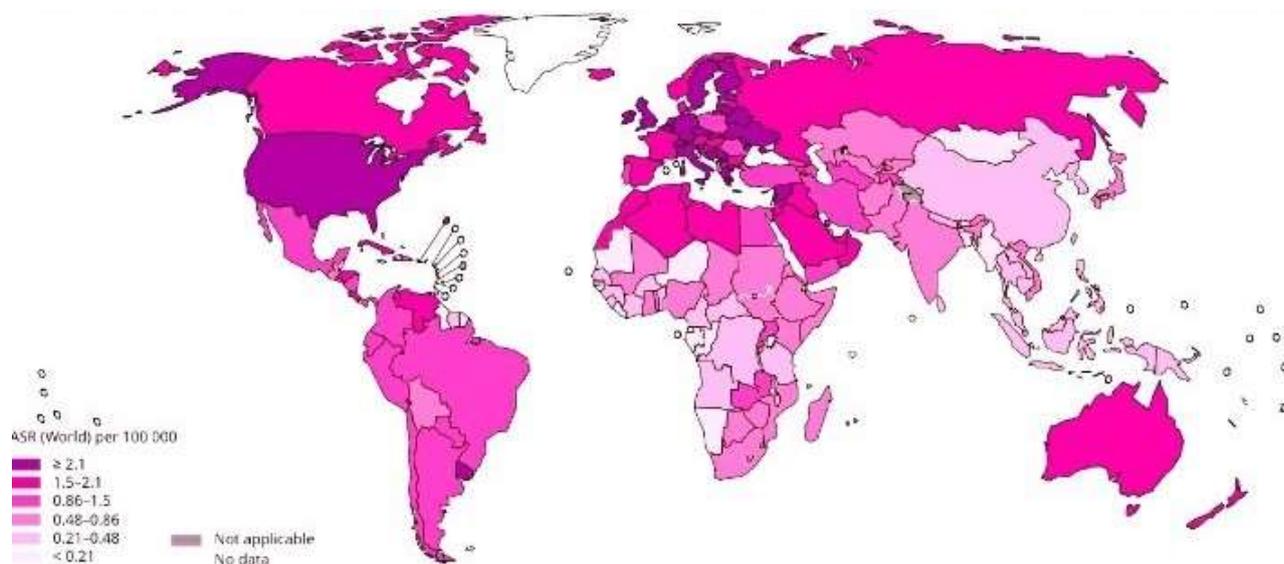


Figure 27 : Répartition du LH dans le monde chez le sexe féminin

Dans notre étude , origine géographique de nos patients a été précisé chez 18 patients 37,5% : 13 patients (27,08%) résidaient dans un milieu urbain contre 5 cas (10,42%) sont issus d'un milieu rural

5. Mortalité :

Le Lymphome de hodgkin est la 27 -ème cause de mortalité par cancer dans le Monde, en 2018, le nombre de décès par LH était estimé à 26167 (dont 15770 hommes et 10397 femmes) soit un taux de mortalité de 0,3 pour 100000 habitants par an [99].

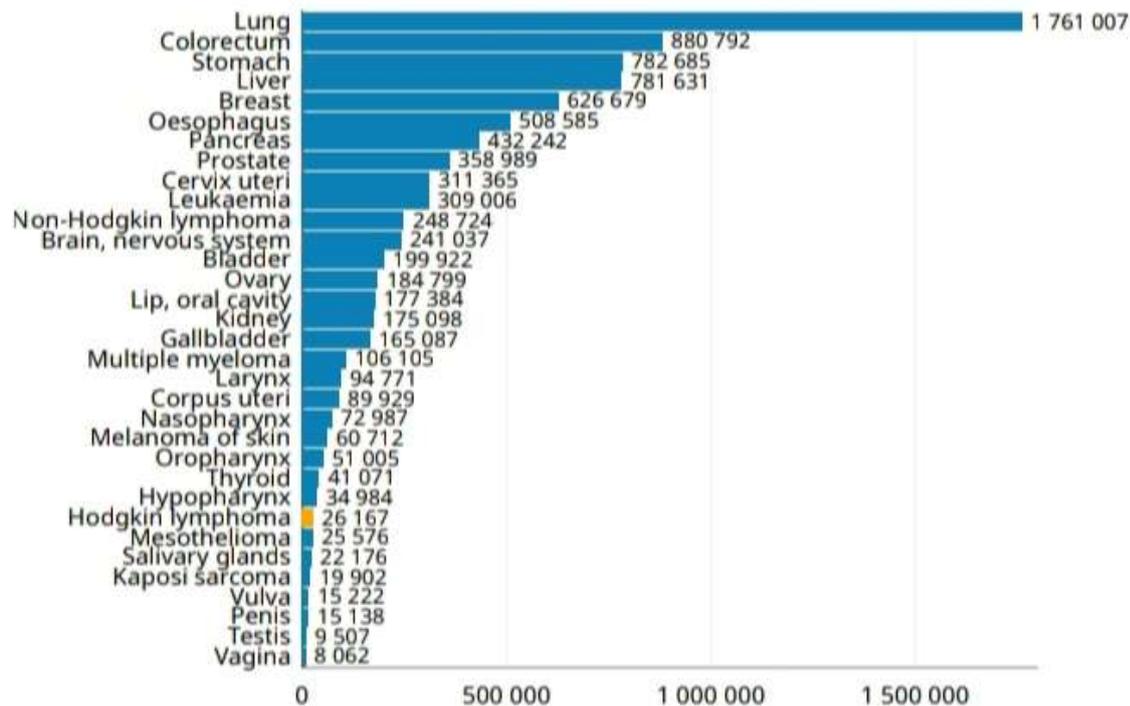


Figure 28 : Nombre des décès par LH dans le monde en 2018 (GLOBOCAN)

La mortalité est plus élevée en Asie, Europe et en Afrique par rapport à d'autres régions de faible mortalité : Amérique latine, Amérique du nord et Océanie [99].

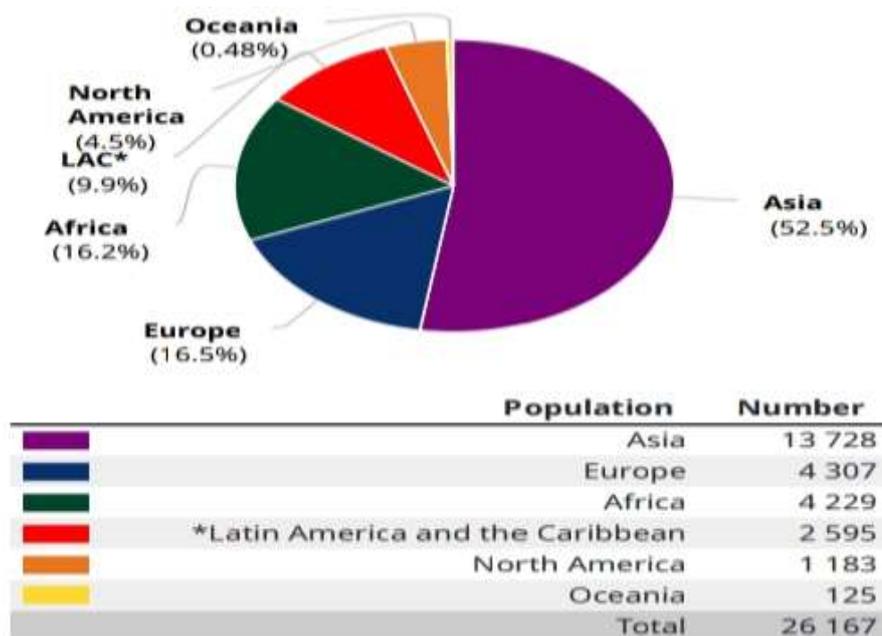


Figure 29 : Estimation de la mortalité dans le monde par LH

Aux USA, rapporte un nombre de décès 1057 soit un taux de mortalité de 0,3 pour 100000 habitants.

A la Chine, le nombre de décès est de 2736 avec un taux de mortalité de 0,19 pour 100000 habitants [99].

Au Maroc, selon les données de GLOBOCAN 2018, le LH est la 22eme cause de mortalité par cancer avec un nombre de décès 315 soit un taux de mortalité de 0,9 pour 100000 habitants par an [99].

La mortalité a reconnu une régression durant ces dernières années. Selon le registre anglais le taux de mortalité est passé de 1/100000 habitants en 1980 à 0,3/100000 habitants en 2000. Les mêmes résultats ont été obtenus en Europe, aux USA, et en Amérique latine. [113,114]

Tableau 31 : Taux de Mortalité : comparaison entre d'autres pays [99].

Pays	Nombre de Décès	Taux de Mortalité
USA	1057	0,3
CHINE	2736	0,19
Argentine	219	0,5
Iran	398	0,5
Mali	64	0,3
Italie	461	0,8
Maroc	315	0,9

Dans notre travail, le nombre de décès chez nos patients était de deux , soit 4,17% , un cas dans la même année et un cas un an après la fin du traitement par radiothérapie (2015,2016 respectivement)

Tableau 32 : nombre de décès selon les auteurs

Auteur	Nombre de décès	Pourcentage
Etude Bezzari malhi [183]	5	14%
Etude Abourazzek[103].	1	1,14%
Notre série	2	4,17%

III. FACTEURS PREDISPOSANTS :

Les causes de la maladie sont inconnues, néanmoins on retient comme facteur de risque l'antécédent d'infection par le virus Epstein-Barr [115, 116, 117, 118, 119, 120]. L'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) constitue un facteur environnemental prouvé, avec la détection de gènes prouvant une infection latente dans la moitié des cas de LH. D'autres agents existent sûrement pour expliquer l'apparition de LH EBV négatifs, mais ils ne sont pas identifiés [121].

Des arguments épidémiologiques impliquent des facteurs environnementaux tels que la fréquence du LH dans les familles réduites, mais aussi des facteurs génétiques: fréquence multipliée par 100 chez le jumeau monozygote d'un malade [106].

1. Le virus EPSTEIN-BARR :

Le virus Epstein-Barr (EBV ou herpes virus humain de type 4) appartient à la famille Herpesviridae (sous famille Herpesvirinae, genre Lymphocryptovirus), ce virus, mis en évidence en 1964 par Epstein, Achong et Barr. [122-131]. C'est un virus potentiellement oncogène [132].

Le site primaire de l'infection à EBV se trouve dans la muqueuse de l'oropharynx, où les cellules épithéliales et les lymphocytes B du tissu lymphoïde local sont infectés. La réplication dans ces cellules est à l'origine de l'excrétion des virions infectieux. Ce site initial de réplication explique la richesse de la salive en particules virales infectantes lors de la primo-infection [133].

Le mode de transmission du virus est essentiellement salivaire, ce qui explique la fréquence et la précocité de l'infection à EBV, Au cours de la primo-infection, aussi bien silencieuse que symptomatique, de nombreux virions sont produits au niveau de la cavité oropharyngée et excrétés dans la salive. Cette excrétion se poursuit épisodiquement toute la vie chez 15 % à 20 % des porteurs sains, beaucoup moins souvent, le virus peut être transmis par les transfusions sanguines, en particulier par

les culots cellulaires, mais aussi lors de greffes de moelle osseuse ou d'organe. Il ne paraît pas exister de transmission préférentielle chez le personnel de santé. La transmission materno-fœtale est rare et sans risque pour le fœtus[134].

La primo-infection (mononucléose infectieuse) est le plus souvent symptomatique chez les adultes et les adolescents et est la traduction clinique d'une activation lymphocytaire majeure de Lymphocytes TCD8+ dirigés contre l'EBV. Une primo-infection symptomatique à EBV est un facteur de risque de survenue de lymphome de Hodgkin [135].EBV augmente le risque de LH de 3 à 4 fois [136].

Des études épidémiologiques, sérologiques, et moléculaires, indépendantes les unes des autres, apportent des arguments en faveur de l'implication de l'EBV dans la genèse du LH [137]. LEBV est capable d'immortaliser des cellules lymphoïdes ; la transfection de son gène LMP dans une ligne lymphoblastoïde lui fait exprimer les caractères phénotypiques de cellules de Sternberg [138].

Le risque de développer un LH-EBV positif est significativement augmenté après un épisode de mononucléose infectieuse, avec une durée d'incubation médiane estimée à 4,1 ans. Cependant le risque absolu de développer un LH après une mononucléose infectieuse reste faible, à environ 1 sur 1000 [139].

Les études de séroprévalence (détection des anticorps antiviral capsidantigen [VCA]) montrent que le virus infecte au moins 95 % de la population mondiale. Si aucune région ni aucun pays ne sont épargnés, l'âge moyen auquel survient la primo-infection varie selon les conditions socioéconomiques. En effet, dans les pays en voie de développement, presque tous les enfants ont rencontré le virus très précocement, entre 1 et 4 ans. Au contraire, dans les pays industrialisés, moins de la moitié des enfants entre 5 et 10 ans ont des anticorps : l'infection primaire ne survient souvent qu'au moment de l'adolescence ou chez le jeune adulte [140].

Dans les pays développés, 30 % à 40 % des LH classiques contiennent le génome du virus Epstein-Barr (EBV) à l'état clonal dans les cellules RS. La fréquence de cette association à l'EBV dépend à la fois de l'âge de survenue et du type histologique de la tumeur. Le génome est presque toujours présent dans les LH de l'enfant et du sujet âgé alors qu'il est beaucoup moins souvent chez les patients entre 15 et 35 ans. De même, il est détecté plus souvent dans les formes à cellularité mixte (70%) et lymphodéplétées (90 %) que dans la forme scléronodulaire (10 % à 40 %), forme prédominante chez le sujet jeune. [141-143]

- Dans notre étude, la recherche d'EPV n'était pas réalisée chez nos patients

2. FACTEURS GENETIQUES :

Le LH familial représente 4,5% de tous les nouveaux cas diagnostiqués [144]. Il est plus fréquent chez les jumeaux vrais que chez les jumeaux dizygotes [145].

Le risque relatif de développement de LH augmente environ 100 fois chez les jumeaux monozygotes [146,147] et 7 fois chez les frères et sœurs de patients de moins de 45 ans [148].

En Europe du Nord, on a pu établir à partir de 1 283 047 sujets cancéreux que le LH occupait le 3ème rang (après les cancers de l'œil et du testicule, avant ceux de la thyroïde et loin devant les cancers du sein ou du côlon) parmi les cancers impliquant une susceptibilité familiale [149].

Les associations HLA ont été décrits dans le LH familial, y compris HLA A1, B5, B18, DPB1, DRB1, DQA1 et DQB1 [150,151]. Les phénotypes HLA pourraient déterminer la réponse immunitaire à l'EBV et pourraient être impliqués dans la pathogenèse de LH [152]. De toute évidence, les relations entre le LH et les agents infectieux sont complexes et dépendent, au moins dans une certaine mesure, de la génétique [146,147].

3. IMMUNODEPRESSION :

L'incidence des LH chez les patients infectés par le VIH est estimée autour de 50 cas par an en France. Sur le plan anatomopathologique, on distingue deux types plus fréquents qui sont le type à cellularité mixte et le type à déplétion lymphoïde (alors que chez le patient VIH-négatif, le type scléronodulaire est le plus fréquent) [153]. Les personnes infectées par le VIH (en particulier celles atteintes du SIDA) ont une augmentation jusqu'à 10 fois de l'incidence du LH [154-157].

Sur le plan physiopathologique, on impute un rôle important à l'EBV, avec 80 % à 100 % de détection in situ de l'EBV chez les patients VIH. L'immunodépression contribue à la survenue des LH en inhibant le contrôle des cellules infectées par l'EBV. On observe une augmentation de l'incidence des LH liés au VIH lors d'une immunodépression modérée. Selon une hypothèse discutée, il y aurait une intervention de l'environnement cellulaire dans le processus de prolifération tumorale, d'où la plus faible incidence de LH en cas d'immunodépression sévère [158].

Une incidence accrue de LH est également signalée dans d'autres immunodéficiences, y compris l'ataxie télangiectasie, syndrome Wiskott-Aldrich, syndrome de Bloom, lymphoproliférative auto-immune (Canale-Smith) [159]. Et, après transplantation, en tant que trouble lymphoprolifératif post-transplantation [160].

La maladie de Hodgkin représente 2,5 % des cancers post greffe dans le registre de Cincinatti [103] et 7 % des lymphomes post greffe dans le registre de l'USRDS (contre 13 % dans la population générale). En raison de sa faible incidence, les relations entre l'immunosuppression et la survenue d'une maladie de Hodgkin sont difficiles à déterminer. Il est possible que l'utilisation des immunosuppresseurs les plus puissants ne soit curieusement pas associée à un surrisque de lymphome hodgkinien. Cela a été souligné par certains auteurs au début de l'utilisation de la ciclosporine et plus récemment l'analyse des données de l'USRDS corrobore cette hypothèse

[161,162,163].

Après transplantation, la plupart des cas décrits sont EBV induits. Sur le plan histologique, le lymphome hodgkinien de cellularité mixte s'avère le plus fréquemment décrit après transplantation comme chez les patients infectés par le VIH, alors qu'il ne représente que 20 à 30 % des cas dans la population immunocompétente [164].

L'implication de l'EBV semble prépondérante dans les lymphomes hodgkiniens à cellularité mixte du

Sujet immunocompétent, ce qui pourrait expliquer que cette forme histologique prédomine chez les patients immunodéprimés exposés à une majoration de la réplication virale sous traitement antirejet. Le phénotype de latence de l'EBV décrit dans la maladie de Hodgkin est de type II comme dans le carcinome nasopharyngé [165]. La présence des cellules de Reed Sternberg marquant le CD15 et le CD30 et ne marquant pas les marqueurs B ni T permet de poser le diagnostic de maladie de Hodgkin et de les différencier des lymphomes post-transplantation Hodgkin-like (CD20+ et CD15-) [166,167].

Le risque de récurrence d'une maladie de Hodgkin diagnostiquée avant la greffe a été assez peu étudié [162,168-172]. Des séries plus conséquentes rapportent les données de registres américains (Israël Penn International Transplant Tumor, United Network for Organ Sharing [UNOS] et International Registry for Heart and Lung Transplantation [ISHLT]) [169-172]. Trente-huit patients ayant présenté une maladie de Hodgkin avant une greffe d'organe solide ont été identifiés. Le délai entre la rémission et la greffe a été de 146 mois en moyenne (avec des extrêmes allant de 0 à 95 mois). La maladie de Hodgkin a récidivé dans trois cas (9 %), avec un délai allant de deux à 22 mois après la greffe, et deux patients sont décédés de la progression de leur maladie. Il semblerait qu'un délai d'au moins deux ans et de préférence cinq ans entre la rémission complète et la greffe soit raisonnable. De même, un taux de récurrence

d'environ 10 % a été rapporté par Penn en 1993 et 1997 [171,172].

Dans notre travail, la recherche du VIH chez nos patients était négative

4. Maladies auto immunes :

L'incidence du LH a également augmenté chez les patients avec des antécédents de maladies auto-immunes, comme les rhumatoïdes arthrite (odds ratio [OR], 2,7), lupus érythémateux disséminé (OR, 5.8) et sarcoïdose (OR, 14.1) [173].

La survenue d'une MH chez les malades atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin reste un phénomène rare. En effet il est habituellement admis qu'au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le traitement par Azathioprine n'augmente pas ou peu le risque de survenue d'un lymphome et en particulier d'une MH [174,175-177].

La polyarthrite rhumatoïde (PR) représente elle aussi un facteur de risque de lymphome. Le risque est multiplié entre 1,5 et 8,7 fois par rapport à la population générale [178,179].

Même si le méthotrexate (MTX), traitement de fond de première ligne de la PR, a longtemps été incriminé comme inducteur de lymphomes, il est actuellement bien établi que c'est avant tout l'activité de la maladie, et non les traitements immunosuppresseurs, qui représente le principal facteur de risque. Ainsi, une étude de registre suédoise a comparé les données de 378 malades présentant une PR compliquée d'un lymphome, appariés à un groupe témoin de malades avec PR mais sans lymphome. Dans ce travail, il n'y a pas d'augmentation du risque sous MTX [180]. D'autres études corroborent l'absence d'augmentation d'incidence de lymphome non hodgkinien sous MTX, mais il pourrait pour certains auteurs exister une augmentation de l'incidence de la maladie de Hodgkin, avec une incidence multipliée jusqu'à 7 [181].

Les cancers associés à la polymyosite sont surtout les lymphomes hodgkiniens mais aussi les cancers du poumon et de la vessie [182].

Dans notre série , Nous n'avons pas noté des cas familiaux de LH ou d'autre hémopathie maligne , ainsi que l'absence des maladies auto-immunes .

Nous n'avons pas objectivé un facteur prédisposant la survenue du LH chez nos patients, par ailleurs nous pouvons accepter la notion de tabagisme chronique et l'irradiation parmi les FDR avec un pourcentage de 8,33% pour chacun.

IV. CLINIQUE :

1. DELAI DE CONSULTATION :

Dans notre série le délai écoulé entre les premières manifestations cliniques et la 1ère consultation était de 6 mois

Tableau 33 : Délai de consultation selon les auteurs

Auteurs	Délai de consultation	Extrême délai	Délai inf à 6mois
Etude Bezzari malhi [183].	9,6 mois	2jrs -12mois	
Etude Abourazzek [103].	10mois	1jr -48mois	43%
Notre Série	6mois	Qlq jours- 11 ans	20,84%

2. SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE :

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

Souvent, l'adénopathie est découverte par le patient lui-même. Sinon, c'est lors d'un examen médical systématique ou orienté (par exemple par une douleur locale ou plus rarement des signes de compression).[184].

Le LH est révélé dans 80 % des cas par une adénopathie périphérique (cervicale, sus-claviculaire le plus souvent), dans 10 % des cas par des adénopathies médiastinales, découvertes sur une radiographie thoracique systématique ou à l'occasion de signes de compression (toux, dyspnée, douleur), enfin dans

10 % à 20 % des cas par des signes généraux, tels que fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement et plus rarement prurit ou douleur à l'ingestion d'alcools. Les complications neurologiques sont rarement révélatrices [16].

a. Les adénopathies périphériques :

Les ganglions sont les organes qui drainent la lymphe d'un territoire anatomique. Une adénopathie est une augmentation de volume pathologique d'un ganglion lymphatique, consécutive à :

- Une réaction lymphocytaire et/ou macrophagique à une stimulation antigénique locorégionale ou générale, de nature infectieuse ou tumorale, filtrée par le ganglion ;
- Une prolifération tumorale primitive du tissu lymphoïde ;
- Un envahissement par des cellules malignes non lymphoïdes (métastase ganglionnaire).[184].

Sont la circonstance de découverte la plus fréquente, uniques ou multiples. Elles sont généralement de topographie cervicale (figure 30) et sus-claviculaire [185]. Médiastinale ou plus rarement axillaire [186].



Figure 30 : Adénopathie cervicale

b. Les signes généraux :

Sont inconstants et peuvent être isolés ou associés à des adénopathies.

- Une fièvre au long cours (fébricule vespérale), en l'absence d'infection concomitante.
- Une altération de l'état général, en particulier un amaigrissement.
- Des sueurs nocturnes, obligeant le patient à changer de linge, doivent être recherchées par
- L'interrogatoire.
- Un prurit, surtout s'il est isolé, doit de principe faire rechercher un LH.
- Les douleurs survenant après ingestion d'alcool au niveau d'une atteinte ganglionnaire sont classiques bien qu'inexpliquées.[185].

c. Des signes compressifs :

Peuvent parfois inaugurer la maladie et la sémiologie observée. Dans la majorité des cas, la compression est la conséquence de volumineux amas ganglionnaires profonds.

- Un syndrome cave supérieur, une toux sèche, une dyspnée, une dysphonie peuvent faire révéler l'existence d'adénopathies médiastinales.
- Des manifestations neurologiques peuvent également constituer une circonstance de découverte. Elles sont rares et témoignent d'une compression médullaire et/ou radiculaire par localisation spécifique rachidienne osseuse et/ou épidurale.
- Les adénopathies sous-diaphragmatiques (retro-péritonéales, mésentériques) sont rarement compressives.[185].

Dans l'étude de Bezzari malhi , dans 79,6% des cas, le motif de consultation était l'apparition d'une adénopathie (ADP) périphérique, et 10,2% des patients présentent des signes respiratoires isolés alors que les signes généraux présentent que 3,4% [183]

Dans l'étude d'Abourazek, dans 94 % des cas, le motif de consultation était l'apparition d'une adénopathie (ADP) périphérique. Elle était isolée dans 31 cas soit 34% des cas et associée à d'autres symptômes pour les autres patients, et 3,4% des patients présentent des signes respiratoires isolés alors que les signes généraux présentent que 2,2% [103].

Dans une étude algérienne le premier symptôme est précisé dans 1839 cas : Adénopathie superficielle : 78,5% ; Toux : 8,6% et les signes généraux : 5,7%

La localisation initiale des adénopathies a été précisée dans 1730 cas (71,6%) : cervicale (71%), médiastinale (13,4%), axillaire (6,8%), inguinale (5,2%), abdominale (3,1%), splénomégalie (0,3 %), masse sternale (0,2%) [109].

Dans notre étude nous avons noté la présence d'ADP chez 40 malades soit 83,33% , elle est isolée chez 21 malades soit 43,75% et associées à d'autres signes chez 19 malades soit 39,58%

Tableau 34 : Les signes cliniques de LH selon les auteurs

SIGNE CLINIQUE	Abourazek [103].	Notre Série
ADP PERIPHERIQUE ISOLEE	34%	43,75%
SIGNES GENERAUX ISOLEES	2,2%	2,08%
SIGNES COMPRESSIFS ISOLEES	3,4%	2,08%
AUTRES MANIFESTATIONS ISOLEES		2,08%

3. EXAMEN CLINIQUE :

L'examen clinique comporte notamment un examen soigneux de toutes les aires ganglionnaires superficielles, avec mesure des lésions accessibles, ainsi que la recherche d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie[187].

Ces adénopathies sont d'allure tumorale (indolores, non inflammatoires, fermes et douloureuses après ingestion d'alcool). Elles peuvent entraîner des tableaux d'urgence : syndrome cave supérieur, adénopathies abdominales compressives, compression médullaire, occlusion intestinale.

La forme classique du lymphome de Hodgkin touche préférentiellement les ganglions cervicaux (75%), suivi en fréquence par les ganglions médiastinaux, axillaires, et de la région para-aortique. Les ganglions des chaînes extra-axiales sont rarement touchés.[188].

a. Examen général :

➤ Score OMS :

Existe deux scores :

- INDEX DE KARNOFSKY
- Indice de performance OMS

Tableau 35 : Index de KARNOFSKY[189].

Définition	%	Critères
Capable de mener une activité normale et de travailler ; pas besoin de soins particuliers	100	Normal ; pas de plaintes ; pas d'évidence de maladie
	90	Capable d'une activité normale ; signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie
	80	Activité normale avec effort ; signes ou symptômes de la maladie
Incapable de travailler ; capable de vivre à domicile et de subvenir à la plupart de ses besoins	70	Capacité de subvenir à ses besoins ; incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active
	60	Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins
	50	Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents
Incapable de subvenir à ses besoins ; requiert un équivalent de soins institutionnels ou hospitaliers	40	Invalide ; requiert des soins et une assistance importante
	30	Sévèrement invalide ; hospitalisation indiquée bien que le décès ne soit pas imminent
	20	Extrêmement malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement actif de soutien nécessaire
	10	Mourant ; mort imminente
	0	Décédé

Tableau 36 : Indice de performance OMS [190].

Grade	Description
0	Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection).
1	Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage).
2	Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger).
3	Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée).
4	Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil).
5	Mort

➤ Poids actuel

➤ Signes généraux d'évolutivité

- Perte de poids
- Fièvre
- Sueurs nocturnes

b. Examen des aires ganglionnaires :

Il est clinique en présence d'une tuméfaction acquise (> 1 cm) dans l'un des territoires ganglionnaires superficiels : jugulocarotidien, sous-mandibulaire, occipital, sus-claviculaire, axillaire, épitrochléen ou inguinal.

Il faudra éliminer :

- Un lipome (tuméfaction souple ou molle, située sous la peau, stable, souvent en dehors d'un territoire ganglionnaire) ;
- Une tumeur parotidienne (au-dessus et en arrière de l'angle de la mâchoire) ;
- Une tumeur sous-maxillaire (dans la région sous-mandibulaire, en avant de l'angle et au-dessous du rebord inférieur de la mandibule, accessible à la palpation par voie externe et endobuccale) ;
- Une tumeur de la thyroïde (mobile avec la déglutition) ;
- Des kystes congénitaux au niveau du cou ;
- L'hydros adénite en zone sudoripare, en particulier axillaire : sensible, superficielle et adhérente à la peau ;
- Une masse vasculaire artérielle (pulsatile) ;
- Une hernie inguinale (impulsive à la toux).

Il faut préciser les caractères sémiologiques de l'adénopathie :

- La taille (exprimée en centimètres) ;
- La consistance :
 - molle, fluctuante (en faveur d'une suppuration) ;
 - dure, ligneuse, rocailleuse (en faveur d'un cancer) ;
 - ferme, élastique.
- La forme : régulière ou non, associée à une périadénite ;
- Le caractère douloureux : spontanément, à la palpation ou dans certaines circonstances comme la classique douleur à l'ingestion d'alcool retrouvée dans certains lymphomes de Hodgkin ;
- L'adhérence éventuelle aux plans superficiels et profonds ;
- L'état de la peau en regard : normale, rouge, inflammatoire voire ulcérée ou fistulisée ;
- On fera préciser la date et le mode de début (brutal ou progressif). Ces

caractères seront utiles au diagnostic étiologique, mais il faut insister sur le fait qu'il n'existe aucun signe sémiologique formel de bénignité d'une adénopathie [184].

c. Examen abdominal :

Palpation de l'abdomen à la recherche d'une organomégalie (hépatomégalie, splénomégalie) et/ou d'une masse intraabdominale

d. Examen ORL :

Examen ORL avec inspection des amygdales de l'anneau de Waldeyer[191].

e. Examen pleuropulmonaire :

Les localisations pulmonaires sont généralement muettes à l'examen physique et sont découvertes sur le scanner thoracique[185].

Tableau 37 : atteinte ganglionnaire périphérique selon les auteurs

Aires GG	Bezzari malhi [183].	Abourezak [103].	Notre série
Cervicale	76,4%	70,4%	75%
Sus claviculaire		31,8%	12,5%
Axillaire	7,8%	23,8%	8,33%
Inguinale	11,8%	2,3%	
Pas d'ADP		5,6%	16,67%

Dans notre étude, nous n'avons pas noté la présence d'une ADP inguinale chez nos patients

Tableau 38 : Atteinte extra ganglionnaire selon les auteurs

Siege de l'atteinte	Bezzari malhi [183].	Abourezak [103].	Notre Série
Atteinte pleuropulmonaire			
• Pleurésie	8,33%	11,3%	10,42%
• Syndrome cave supérieur	24,99%	1,2%	20,83%
• Masse para-sternale/sus sternale			2,08%
Atteinte abdominale			
• Splénomégalie (SPM)	20%	6,8%	2,08%
• Hépathomégalie (HPM)	12%	4,6%	2,08%
Epanchement péricardique			4,17%
Atteinte neurologique			
• Paraplégie/paraparésie flasque amyotrophique	3,33%	2,4%	
Hypertrophie amygdalienne			
Exophtalmie			

Dans notre étude , Nous n'avons pas noté la présence d'une atteinte neurologique ainsi que l'hypertrophie amygdalienne et l'exophtalmie

Tableau 39 : Signes généraux selon les auteurs

Signes généraux	Bezzari malhi [183].	Abourezak [103].	Notre série
Signes généraux présent :	76,7%	56,8%	41,67%
- Amaigrissement	65%	47,7%	15,58%
- Fièvre	59%	35%	25%
- Sueur nocturne	44%	34%	16,67%
- Prurit	24%	17%	
Signes généraux absents :		43,2%	54,17%

A noter que chez nos patients , nous n'avons pas trouvé le signe de prurit

4. Diagnostic différentiel

Le tableau clinique de MH révélé par une ADP superficielle fait discuter les autres causes d'ADPS superficielles, en particulier les autres lymphomes, les métastases ganglionnaires de cancer, les infections virales ou bactériennes (tuberculose) s'accompagnant d'adénomégalie, les maladies systémiques.

Après biopsie ganglionnaire , seules posent problème les formes frontières entre MH et lymphome dans les sous type 1 et 4 de la classification de Luckes Rye.[192].

La recherche étiologique sera essentielle, à partir de deux situations distinctes selon que l'adénopathie est localisée (un ou plusieurs ganglions dans le même territoire) ou multiple (polyadénopathie). [184].

1. DÉMARCHE ÉTIOLOGIQUE :

Préciser s'il s'agit d'une adénopathie unique ou d'une polyadénopathie :

a-1 DÉMARCHE ÉTIOLOGIQUE EN PRÉSENCE D'UNE ADÉNOPATHIE ISOLÉE

- Infection

Une infection sera d'autant plus suspectée qu'il existe une porte d'entrée, de la fièvre et un caractère inflammatoire de l'adénopathie. Les infections à staphylocoque ou streptocoque sont souvent en cause en présence d'une plaie ou d'une infection cutanée (panaris et ganglion axillaire, par exemple).

Parmi les autres causes infectieuses :

- La maladie des griffes du chat (lymphoréticulose bénigne d'inoculation), avec une adénopathie parfois volumineuse et une possible fistulisation ;
- La tularémie après contact avec du gibier ;
- Les maladies sexuellement transmissibles pour les adénopathies inguinales : syphilis, chancre mou, maladie de Nicolas et Favre ;
- La tuberculose, qui donne souvent une adénopathie « froide » sans signes inflammatoires et évoluant vers la fistulisation (« écrouelle ») ;
- La toxoplasmose, qui peut donner également une polyadénopathie.
- **Cancer**

La recherche d'un cancer dans le territoire de drainage doit être pratiquée en second lieu chaque fois qu'une cause infectieuse ne peut être affirmée. Des examens complémentaires spécifiques seront nécessaires : imagerie, biopsie.

La cytoponction ganglionnaire pourra être utile pour affirmer le caractère néoplasique quand le cancer primitif n'est pas encore connu ou pour affirmer une dissémination. Le tableau 40 résume les localisations les plus fréquentes.

- **Lymphome**

Le diagnostic de lymphome devra être systématiquement envisagé devant toute adénopathie isolée qui n'a pas fait sa preuve au bout de 3 semaines d'évolution. L'atteinte de l'état général (amaigrissement, sueurs ou fièvre) n'est pas systématique et l'hémogramme sera souvent normal, ou ne montrera que des signes indirects inflammatoires.

Tableau 40 : Territoires physiologiques de drainage lymphatique/métastases ganglionnaires de cancers selon ces territoires [184]

Siège de l'adénopathie	Territoire physiologique de drainage	Métastases ganglionnaires de cancers
Cervical	Cuir chevelu	
	Sphères ORL et stomatologique	Cancers ORL, langue
	Thyroïde	Cancer thyroïde
Sus-claviculaire	Médiastin, poumons	
	Tube digestif (sous diaphragmatique)	Cancer abdominal ou pelvien, cancer du sein
	Testicules	
Axillaire	Membres supérieurs	
	Seins	Cancer du sein
Inguinal	Périnée : anus, pénis, scrotum, vulve	Cancer des organes génitaux externes, canal anal
	Membres inférieurs	

a-2 DÉMARCHE ÉTIOLOGIQUE EN PRÉSENCE D'UNE POLYADÉNOPATHIE

- Leucémie aiguë
- Leucémie lymphoïde chronique (LLC)
- Une mononucléose infectieuse
- Maladie de Waldenström
- Virose (rubéole)
- Une infection VIH ou une toxoplasmose sans syndrome mononucléosique ;
- Une syphilis secondaire ;
- Une brucellose ;
- Une leishmaniose viscérale ;
-
- Une sarcoïdose ;
- Un lupus, une polyarthrite rhumatoïde ;
- Un médicament (hydantoïnes) ;
- Une histiocytose sinusale [184]

V. LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

A. Biologie

Avant toute biopsie d'un ganglion persistant, il est nécessaire d'effectuer les examens permettant d'identifier une cause locale ou infectieuse. Le contexte clinique reste le plus important dans la démarche, il n'y a pas d'examens biologiques spécifiques pour orienter le diagnostic du lymphome de Hodgkin ; on pratique habituellement :

Hémogramme : souvent normal ou polynucléose neutrophile, parfois hyperéosinophilie ;

VS : elle peut être accélérée.

Dans notre série le bilan biologique fait de NFS et VS est réalisé chez 43,75% pour

NFS et 22,92% pour VS

B. Imagerie initiale

Radiographie pulmonaire : elle est utilisée pour évaluer la taille d'une atteinte médiastinale éventuelle (le rapport médiastino-thoracique est un facteur pronostique);

Tomodensitométrie (TDM) cervico-thoraco-abdomino-pelvienne : elle est importante pour l'évaluation de l'atteinte initiale et indispensable pour le repérage en vue de la radiothérapie selon la technique « involvedfield » [182]

Dans notre série ,la radiographie du thorax est réalisée chez 95,83% tandis que la TDM CTAP est réalisée chez 47 patients soit 97,92%

Tableau 41 : les examens complémentaires selon les auteurs

Examens complémentaires	Bezzari malhi [183].	Abourezak [103].	Notre série
NFS	100%		43,75%
VS	100%		22,92%
Radiographie du thorax	91,67%		95,83%
TDM CTAP	95%	89,7%	97,92%

VI. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

1. Moyens de diagnostic :

Le diagnostic de lymphome de Hodgkin est histologique et repose sur une biopsie-exérèse ganglionnaire [191].

Tableau 42 : les moyens diagnostiques selon les auteurs

Moyens diagnostiques	Bezzari malhi [183].	Abourezak [103].	Notre série
Biopsie ganglionnaire	98,33%	100%	77,08%
Laparotomie			
Thoracotomie			2,08%
Cervicotomie			4,17%
Thyroidectomie			2,08%
Coelioscopie			2,08%

2. Données Anatomopathologique :

Le diagnostic positif repose sur l'examen histologique d'un ganglion biopsie chirurgicalement ou d'un tissu infiltré (biopsie ostéo-médullaire, biopsie pulmonaire, ponction biopsie hépatique) en l'absence d'adénopathie biopsiable.

Si l'abord chirurgical est anodin pour les adénopathies périphériques, la réalisation d'un geste chirurgical plus lourd pour l'abord des adénopathies profondes isolées ne se discute pas (mediastinoscopie, thoracotomie, mini-laparotomie).

Le tissu biopsie doit être en quantité suffisante pour permettre un diagnostic optimal. Le diagnostic est affirmé sur des données cytologiques, immunophénotypiques et architecturales.

Le diagnostic histologique de LH repose sur l'association de cellules de HRS à une destruction partielle ou totale de l'architecture ganglionnaire [185].

a. Les cellules tumorales : figure 31

❖ Les cellules de Reed–Sternberg :

Elles sont indispensables pour porter le diagnostic de maladie de Hodgkin .Les cellules de Reed–Sternberg sont de grande taille ; elles possèdent un cytoplasme abondant légèrement basophile et contiennent au moins deux noyaux ou deux lobes nucléaires. La membrane nucléaire est proéminente, par accolement de la chromatine qui est par ailleurs assez grossière et irrégulièrement répartie. Le noyau renferme un nucléole éosinophile proéminent dans chaque lobe nucléaire. Certaines cellules de Reed–Sternberg, engagées dans un processus d'apoptose, apparaissent « momifiées », avec un noyau condensé et rétracté.

❖ Les cellules de Hodgkin :

Le variant mononucléaire des cellules de Reed–Sternberg est appelé cellule de Hodgkin. Elles possèdent les mêmes caractéristiques nucléaires et cytoplasmiques que les cellules de Reed–Sternberg.

❖ Variantes de la cellule HRS :

Les cellules lacunaires s'observent surtout dans la maladie de Hodgkin de type scléronodulaire.

Elles sont ainsi dénommées en raison de la fréquente rétraction de leur cytoplasme qui réalise un espace entre elles et les cellules environnantes. Elles se distinguent des cellules de Reed–Sternberg par leur cytoplasme abondant et pâle et leur noyau mono ou polylobé renfermant des nucléoles de plus petite taille . Ces cellules ont tendance à se grouper en amas .

Les cellules tumorales très atypiques sont parfois qualifiées d'anaplasiques. Elles constituent la population prédominante de certaines formes de maladies de Hodgkin riches en cellules tumorales.[193].

Les cellules tumorales induisent des réactions cellulaires avec une population de cellules réactionnelles quantitativement très importante, dépassant largement le nombre de cellules tumorales, comportant lymphocytes, éosinophiles, plasmocytes, histiocytes et cellules épithélioïdes en nombre variable. Les réactions cellulaires sont la base de la description des différentes variétés morphologiques de la maladie de Hodgkin classique. Des petits foyers de nécrose sont possibles, autour desquels les cellules RS ont tendance à se regrouper [194].

Les cellules tumorales expriment CD30 et CD15. Elles expriment de façon hétérogène et inconstante CD20 et CD79a. Elles n'expriment pas le CD45, l'EMA et ALK1. Dans 40 % des cas, elles expriment la protéine LMP-1 et EBNA1 du virus EBV. [185].

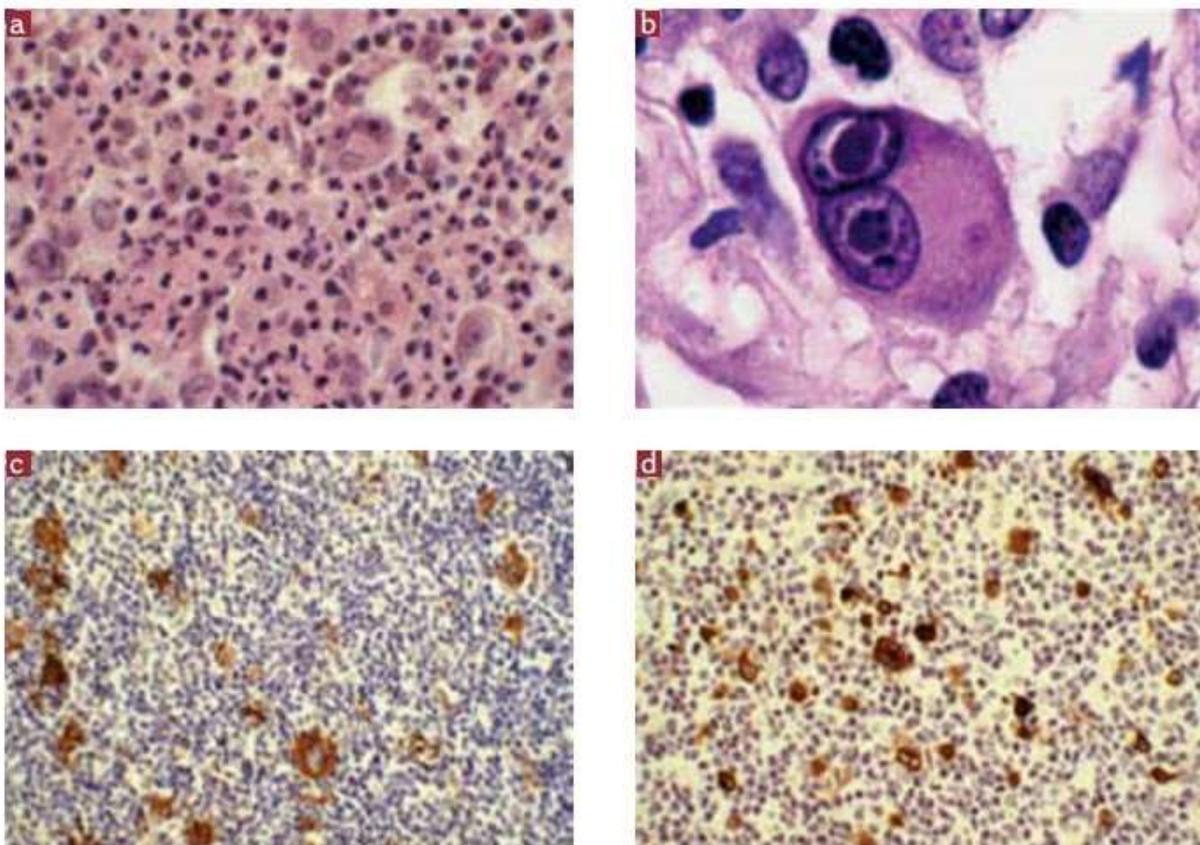


Figure 31 : Maladie de Hodgkin classique : présence de cellules anormales de type Hodgkin et Reed-Sternberg au sein d'un granulome inflammatoire (a et b) ; les cellules tumorales expriment CD30 (c) et LMP1 (d).

b. Classification histologique :

La classification OMS 2008 distingue deux types de lymphomes de Hodgkin :

- ✓ Le lymphome de Hodgkin classique (environ 95 % des cas) ;
- ✓ Le lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire ou paragranulome de Poppema (environ 5 % des cas).

La forme classique comporte 4 sous-types histologiques qui sont, du plus fréquent au plus rare :

- ✓ Scléro-nodulaire ;
- ✓ à cellularité mixte ;
- ✓ Riche en lymphocytes ;
- ✓ à déplétion lymphocytaire. [187].

➤ **Le lymphome de Hodgkin classique :**

❖ **Sclérose nodulaire :**

Elle est caractérisée par un épaississement fibreux de la capsule et un découpage du parenchyme ganglionnaire en nodules entourés par une fibrose plus ou moins importante. La composition cytologique des nodules est variable allant d'une prédominance lymphocytaire à la déplétion lymphoïde en passant par l'aspect de cellularité mixte. Les cellules tumorales peuvent avoir un aspect particulier avec un noyau lobé ou polylobé, moins nucléolé, et un cytoplasme très abondant responsable d'un aspect lacunaire sur les prélèvements fixés au formol ; elles ont tendance à se grouper en amas.

Certains (BNLI) ont proposé de sous-grader la forme scléro-nodulaire en fonction du nombre de cellules tumorales, du degré de l'infiltrat inflammatoire et de la quantité de fibrose. La valeur pronostique réelle de ce grading est controversée. Cette forme scléro-nodulaire est la plus fréquente (environ 70 %, avec des variations géographiques), survient le plus souvent chez le sujet jeune avec une présentation

cervico-médiastinale. Elle ne pose généralement pas de problème diagnostique.

Dans les cas riches en cellules tumorales, spécialement sur des petites biopsies médiastinales, le diagnostic peut néanmoins se poser avec le lymphome anaplasique à grandes cellules ou le lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin

Dans notre étude , Selon la classification de LUCKES et RYE le type histologique le plus fréquent est le type II sclérose nodulaire chez 23 patients soit 47,92%

❖ **Cellularité mixte :**

La prolifération cellulaire est ici diffuse, sans fibrose. La population cellulaire est polymorphe, constituée par une majorité de petits lymphocytes T, formant des rosettes autour des cellules tumorales, associées à des plasmocytes et des polynucléaires éosinophiles. Le nombre d'histiocytes est variable.

Des amas de cellules épithélioïdes peuvent être observés : l'ensemble de cette réaction cellulaire est parfois dénommé « réaction granulomateuse ». Cette forme représente 20 à 25 % des maladies de Hodgkin classiques. Elle est plus fréquemment associée au virus Epstein-Barr. Elle peut s'observer dans un contexte d'immunosuppression (VIH, voire post-transplantation). Elle peut poser des problèmes de diagnostic différentiel, parfois difficiles, notamment avec le lymphome diffus à grandes cellules B riche en lymphocytes T et/ou histiocytes, et le lymphome T angio-immunoblastique

Dans notre étude , nous avons trouvé que le type III est présent chez 18,75%

❖ **Riche en lymphocytes :**

Cette variété, de description récente, est caractérisée par une prolifération souvent nodulaire, constituée par une majorité de petits lymphocytes, de phénotype essentiellement B, et de cellules RS éparses. Elle ne comporte pas ou peu de réaction granulomateuse.

L'immunohistochimie est donc essentielle pour distinguer cette forme rare de la Maladie de Hodgkin Nodulaire à Prédominance Lymphocytaire, en montrant la présence de cellules RS CD30+, CD15+,

EMA-, parfois LMP1+ [7-9]. Il s'agit d'une forme rare (environ 5 %) qui semble associée à une survenue chez des patients plus âgés, une plus grande fréquence de formes localisées et d'atteinte sous-diaphragmatique et une rareté des signes généraux.

Dans Notre série , Nous avons noté la présence de type I chez 6,25%

❖ **Déplétion lymphocytaire :**

Cette variante, très rare (environ 1 % des MH), est de diagnostic difficile justifiant une étude immunohistochimique adaptée de façon à éliminer un lymphome non hodgkinien (anaplasique à grandes cellules, ou diffus à grandes cellules B), voire une tumeur non hématologique. Deux aspects peuvent être distingués, l'un dénommé variante fibro-histiocytaire comprenant une fibrose collagène diffuse, des cellules de RS et peu de lymphocytes ; cette variété est rarement observée sauf chez les patients après plusieurs années d'évolution de la maladie. Le deuxième aspect, anciennement dénommé Hodgkin-sarcome ou maladie de Hodgkin riche en cellules tumorales, contient de très nombreuses cellules tumorales: cette variété est très rare et pose le problème du diagnostic différentiel avec les lymphomes anaplasiques à grandes cellules. À part, les formes inter-folliculaires sont rares et de diagnostic parfois difficile. Elles pourraient correspondre à une forme débutante d'une forme scléro-nodulaire.

Malgré la présence de quelques différences dans la présentation clinique et certaines particularités biologiques, le sous-type histologique, dont la valeur pronostique est controversée, n'a pas actuellement d'implication thérapeutique [195], tous les sous-types de maladie de Hodgkin classique étant traités de la même façon [6].

Dans notre étude , Nous n'avons pas noté la présence de type IV chez nos patients

➤ **Le lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire :**

Il s'agit d'une forme rare, souvent localisée ayant les caractéristiques d'un lymphome B indolent. L'attitude thérapeutique, bien que discutée, diffère de celle appliquée dans les lymphomes hodgkiniens classiques, et peut ne comporter qu'une surveillance attentive dans les formes localisées (stade I). Elle partage morphologiquement avec la maladie de Hodgkin classique de comporter un faible nombre de cellules tumorales dispersées parmi de nombreuses cellules réactionnelles.

Elle peut poser un problème de diagnostic différentiel avec la maladie de Hodgkin classique ; dans les formes scléro-nodulaires débutantes et dans la rare variante riche en lymphocytes.

Les cellules tumorales ont un aspect caractéristique : grandes, avec un noyau volumineux, clair, polylobé (« pop-corn ») comportant plusieurs petits nucléoles. Des cellules ressemblant à des cellules de Sternberg peuvent être présentes. L'architecture est nodulaire, typiquement sans fibrose. Les polynucléaires éosinophiles et les plasmocytes sont absents. Il existe en fait une hyperplasie des follicules lymphoïdes, homogénéisés, dans lesquels sont dispersées les cellules tumorales [194].

Dans notre étude , le Lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire est présent chez 4,17%

Selon le registre des cancers de Casablanca 2005-2007, Le type histologique II scléro-nodulaire reste de loin le type le plus fréquent avec plus de 50% des cas[112].

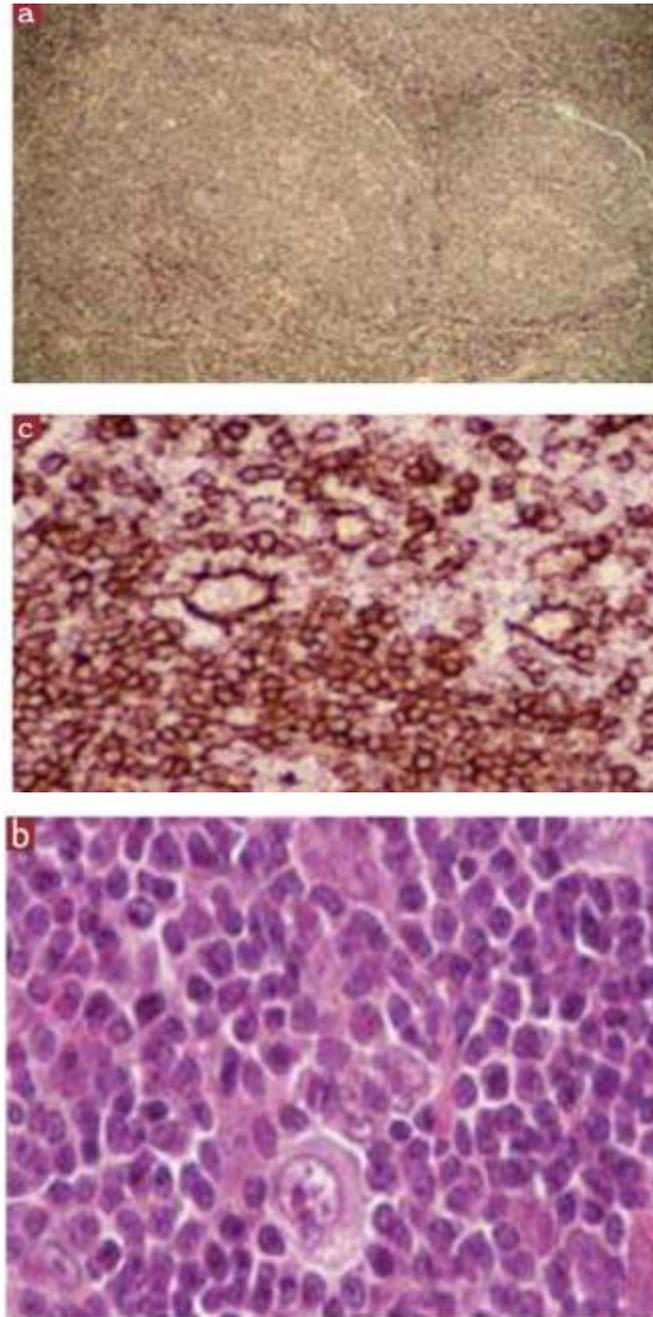


Figure 32 : Maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (ou paragranelome de Poppema et Lennert) : aspect au faible grossissement. Prolifération lymphoïde d'aspect nodulaire : nodules de grande taille et de taille inégale (a). Aspect au fort grossissement : présence de cellules lymphoïdes dispersées, de grande taille, au noyau de type « pop corn », au sein d'une population de petites cellules lymphoïdes à noyau arrondi (b). Immunohistochimie avec un anticorps anti-CD20 : les cellules de grande taille expriment le CD20, ainsi que la majorité des petites cellules lymphoïdes composant les nodules (c).

Tableau 43 : Types histologiques selon les auteurs

Type histologique	Bezzari malhi [183].	Abourezak [103].	Notre série
LH classique		94,4%	72,92%
Type 1 (PL)	0	1,2%	6,25%
Type 2 (SN)	46,66%	75%	47,92%
Type 3 (CM)	50%	18,2%	18,75%
Type 4 (DL)	3,33%	–	
Non précisé		5,8%	22,91%
LH nodulaire à prédominance lymphocytaire	0		4,17%

Dans notre étude , nous n'avons pas trouvé un cas de Type 4 (DL)

c. Immunohistochimie :

TABLEAU 44 : Principales caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques de la maladie de Hodgkin classique, de la maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire [194].

	Hodgkin classique	Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire
<ul style="list-style-type: none"> • Cellules tumorales • CD30 • CD15 • CD20, CD79a • Bcl-6, MUM-1 • EMA • Fond cellulaire • Cellules T réactionnelles 	<p>Cellules RS</p> <p>+</p> <p>+(-)</p> <p>-ou faible +</p> <p>Bcl-6- / MUM-1 +</p> <p>-</p> <p>Cellules T Nombreuses</p> <p>Rosettes CD3+, CD57- TIA+</p>	<p>Cellules L & H (pop-corn)</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>+</p> <p>Bcl-6+ / MUM-1-(+)</p> <p>+</p> <p>Cellules B +/- nombreuses disposées en nodules</p> <p>Rosettes CD3+, CD57+</p>

Dans notre étude, l'expression de CD30 et CD15 est notée chez 7 patients soit 14,58%

VII. BILAN PRETHERAPEUTIQUE :

1. Bilan d'extension :

Le bilan d'extension permettant le classement en stades et l'analyse des facteurs pronostiques est essentiel pour définir la stratégie thérapeutique, fondée sur les groupes pronostiques.

La qualité du bilan initial est une condition pour obtenir la guérison et réduire le risque de rechute. Ce bilan précise les territoires ganglionnaires et/ou viscéraux envahis, le volume tumoral, le retentissement général de la maladie [196]

Évaluation clinique :

L'examen clinique précise les territoires ganglionnaires atteints, la taille du foie et de la rate. La présence de signes généraux, tels que fièvre, sueurs profuses nocturnes, amaigrissement (supérieur à 10 % du poids du corps et récent) témoigne de l'évolutivité de la maladie, influence le pronostic et la stratégie thérapeutique.

Évaluation biologique :

- Vitesse de sédimentation (VS) ou *C-réactive protéine* (CRP) ;
- Albumine ;
- Hémoglobine ;
- Taux de leucocytes et lymphocytes ;
- Lactate déshydrogénase (LDH).

Les patients ont aussi un bilan hépatique, rénal et une sérologie VIH [186]

Le bilan biologique recherche des facteurs pronostiques : augmentation de la vitesse de sédimentation, anémie, hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, lymphopénie, hypoalbuminémie.

Imagerie

Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique de face et de profil reste indispensable.

L'importance de la masse ganglionnaire médiastinale est évaluée sur le cliché standard, par la mesure de la plus grande largeur du médiastin au niveau de la masse (M) tumorale rapportée à la largeur du thorax (T) mesurée dans l'espace T5-T6 (rapport M/T) (Fig. 33). La masse médiastinale est définie comme volumineuse lorsque ce rapport atteint 0,35 et très volumineuse pour un rapport supérieur ou égal à 0,45.

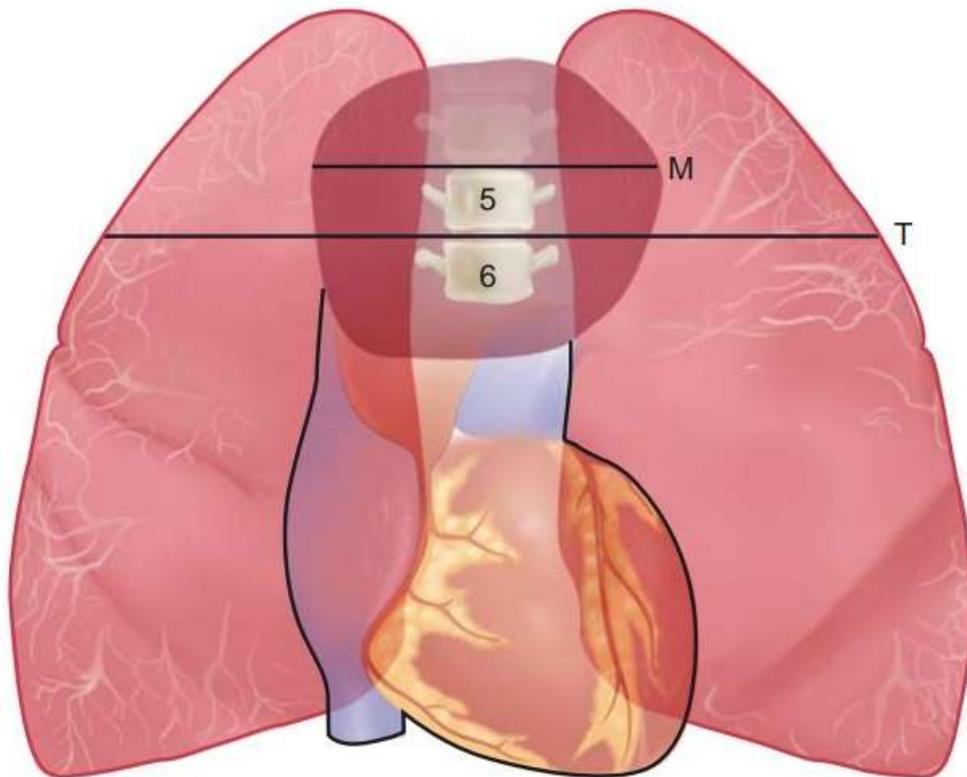


Figure 33 : Atteinte médiastinale volumineuse. Définition du rapport M/T : mesure maximale de la masse tumorale rapportée au diamètre thoracique au niveau de T5-T6. $M/T \geq 0,35$. Thorax face debout.

Examen tomодensitométrique du thorax

L'examen tomодensitométrique du thorax permet la recherche: des adénopathies du médiastin antérosupérieur, hilaires, sous-carinaires, des atteintes pulmonaires, pleurales, péricardiques et de la paroi thoracique.

Tomодensitométrie abdominopelvienne

La tomодensitométrie (TDM) abdominopelvienne permet d'identifier une atteinte ganglionnaire portale, mésentérique, rétropéritonéale haute et iliaque, précise la taille du foie, de la rate et évalue l'homogénéité de ces parenchymes après injection de contraste.

Tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose

La TEP-FDG a remplacé la scintigraphie au gallium 67. Elle est couplée, dans la plupart des cas, à une TDM, ce qui permet, après fusion des images TEP et TDM, une meilleure localisation anatomique des foyers hypermétaboliques. Le LH figure parmi les lymphomes avides pour le 18-FDG. Les performances diagnostiques de la TEP sont supérieures à celles de la TDM, avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 90% [196].

La tomographie par émission de positons après marquage au 18FDG (TEP) permet d'évaluer l'activité métabolique du corps entier et de dépister une hyperactivité métabolique au niveau d'un site tumoral (figures 34-35). Cependant des faux-positifs peuvent être dus à diverses causes comme une infection, une affection granulomateuse, la présence de graisse brune, ou un examen trop rapproché d'un traitement.

De faux-négatifs peuvent aussi se voir, notamment chez les patients hypoglycémiques.

La concordance entre la tomодensitométrie et la TEP-FDG dans le bilan d'extension du LH est de l'ordre de 60 à 80 %, moins que dans les autres lymphomes.

Mais, dans le LH, la sensibilité est supérieure et les faux-positifs sont plus rares. Cependant la détection d'une atteinte médullaire par TEP-FDG dans le LH n'est pas fiable et la biopsie médullaire continue à être nécessaire. Malgré une sensibilité plus importante par comparaison à la tomодensitometrie, la TEP-FDG entraîne peu de changements de stade et de traitement[185].



Figure 34 : Hyperactivité métabolique au niveau d'une adénopathie médiastinale supérieure droite.

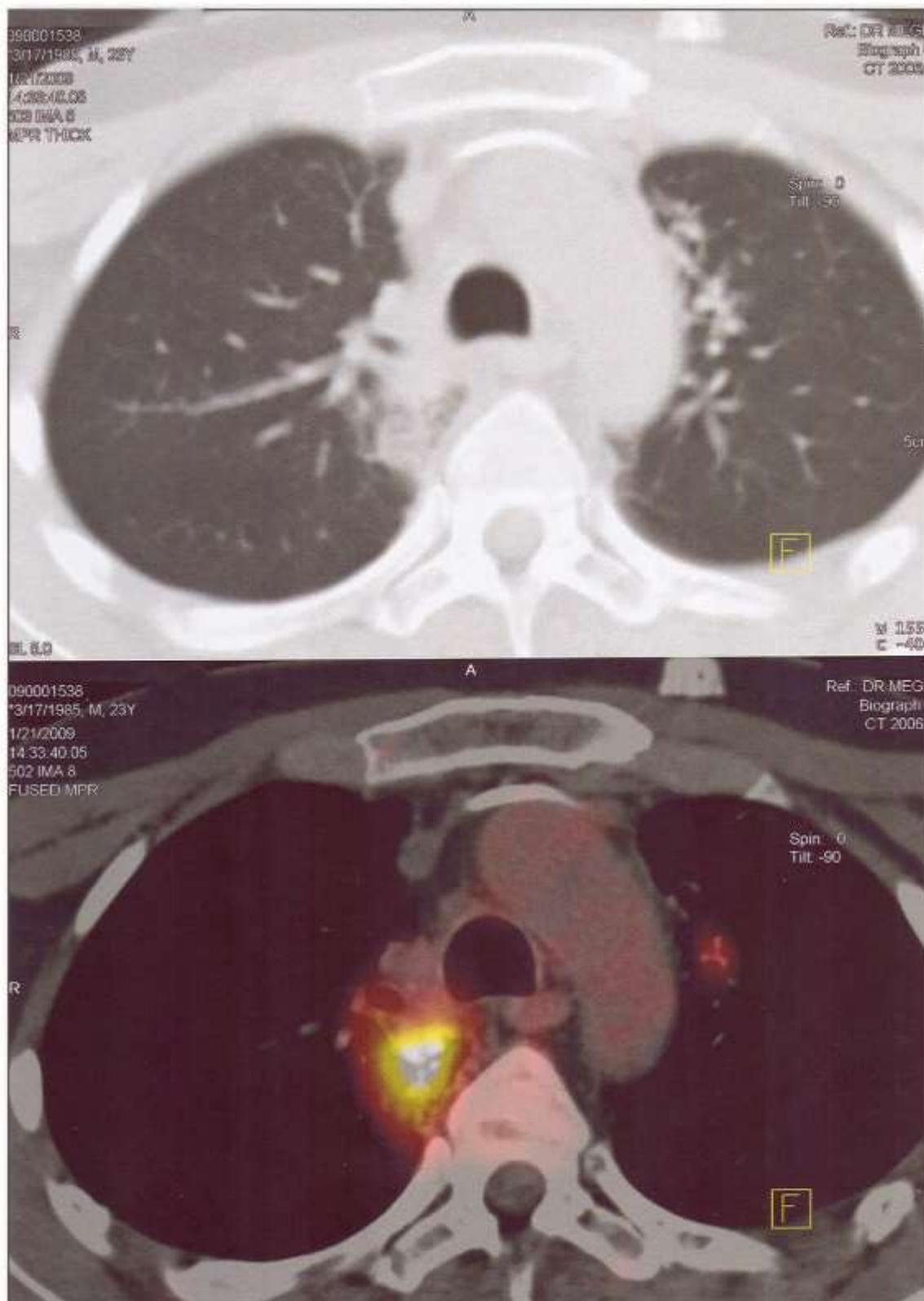


Figure 35 : Scanner thoracique montrant une adénopathie médiastinale postérieure droite (A) avec hyperactivité métabolique sur la TEP (B).

Dans notre étude aucun patient n'a bénéficié de PET scan parmi les bilans Pré thérapeutiques

Biopsie 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 toujours 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. Le myélogramme, insuffisant pour déceler une atteinte médullaire, est inutile dans le bilan initial.

Dans notre étude , La BOM est pratiquée chez 10 patients soit 20,83% a objectivé une hypoplasie médullaire dans un seul cas 2,08%, alors qu'elle est normale dans 9 cas soit 18,75%

Investigations optionnelles

L'échographie abdominale peut parfois contribuer à déceler des nodules spléniques au sein d'une rate de volume normal ou augmenté.

L'imagerie par résonance magnétique est contributive pour rechercher des localisations osseuses, épidurales, musculaires parfois suspectées en présence d'une symptomatologie douloureuse et/ou neurologique [16]

Dans notre étude l'échographie abdominale est réalisée chez 2 patients soit 4,17% , revenue normale dans un cas , et dans l'autre cas a objectivé multiples ADP abdominales, par ailleurs aucun patient n'a bénéficié d'une IRM

2. Bilan de terrain :

Le patient doit être informé :

Sur sa maladie, sur le programme thérapeutique et sur les effets secondaires du traitement, sur le retentissement du traitement sur son activité socio-professionnelle.

Un bilan général :

Est réalisé avant toute initiation de traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie (RTH) :

- Peser et mesurer le patient pour pouvoir calculer une surface corporelle nécessaire à la prescription des doses de chimiothérapie
- Bilan cardiaque comprenant examen physique, pouls et tension artérielle, électrocardiogramme,
- Une contraception doit être recommandée chez la femme en âge de procréer, pendant toute la durée du traitement et pour un délai minimum de deux ans après traitement [185]-

Biologie :***Examens systématiques :***

Hémogramme : pour documenter une anémie, une hyperleucocytose à polynucléaires neu-trophiles, une lymphopénie ;

Vitesse de sédimentation : facteur de risque pour les formes localisées sus-diaphragmatiques ;

Protéine C réactive ;

LDH et albuminémie : paramètres pronostiques des formes disséminées ;

Bilan hépatique ;

Ionogramme ;

Créatininémie ;

Sérologies hépatites B, C et VIH.

Examens à faire selon les cas :

TSH si une irradiation cervicale est prévue ;

Test de grossesse chez les femmes en âge de procréer.

D'autres examens biologiques peuvent être demandés selon les besoins, en fonction de l'âge, de l'état clinique et des comorbidités du patient.

Dans notre contexte , nos patients ont bénéficié d'un bilan de terrain fait de : NFS/VS/CRP/LDH/Albumine/Bilan hépatique /ionogramme / bilan rénal/serologies : VHB VHC VIH/TSH/ bilan de crase/3bk crachats/B2microglobuline

Marqueurs tumoraux

Il n'y a pas de marqueur tumoral du lymphome de Hodgkin.

Explorations fonctionnelles :

Évaluation de la fonction ventriculaire gauche, par échographie ou scintigraphie, avant un traitement par adriamycine.

Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) (incluant une DLCO6) si une chimiothérapie avec bléomycine est envisagée (toxicité pulmonaire).

Dans notre étude , ETT est Pratiquée chez 3 patients revenue normale soit 6,25%

Préservation de la fertilité :

Chez l'homme, du fait des signes généraux du lymphome de Hodgkin, on peut constater avant tout traitement une oligospermie ou une azoospermie. De plus, une stérilité due à la chimiothérapie peut survenir de façon transitoire ou définitive.

Pour le sujet jeune en particulier, une consultation dans une structure assurant la conservation des gamètes et tissus germinaux à usage autologue doit être proposée. Selon le souhait du patient, elle doit avoir lieu avant la mise en place du traitement, en vue d'une cryoconservation de sperme.

Pour les femmes en âge de procréer, le recours à une équipe spécialisée pour la mise en œuvre de mesures de préservation de la fertilité (éventuellement cryoconservation de tissu ovarien) peut être proposé dans certains cas, en fonction du traitement initial. Il le sera, de façon plus courante, avant un traitement de deuxième ligne en raison de l'intensification thérapeutique.

Dans notre étude , aucun patient n'a bénéficié de préservation de fertilité

Autres examens :

En cas d'infection par le VIH, le VHB ou le VHC, un avis spécialisé permet d'adapter la prise en charge du patient.

Si une irradiation des cavités ORL est prévue, un bilan dentaire est réalisé, incluant la réalisation d'un orthopantomogramme (OPT). La mise en place de gouttières dentaires fluorées sera prévue ultérieurement [187]–

Dans notre étude , aucun patient n'a bénéficié d'un orthopantomogramme (OPT).

3. Classification :

Tableau 45 : Classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) des néoplasies lymphoïdes (d'après [104]).

Classification histologique	Fréquence
LH nodulaire à prédominance lymphocytaire	3% à 5%
LH classique	> 95 %
– sclérose nodulaire (grades 1 et 2)	70 %
– LH classique riche en lymphocytes	< 2 %
– cellularité mixte	25 %
– déplétion lymphocytaire	< 2

Classification par stades cliniques :

La classification utilisée est la classification d'Ann Arbor modifiée selon Cotswolds avec prise en compte des signes généraux, de l'importance de l'atteinte ganglionnaire, d'un envahissement splénique et d'une atteinte viscérale. [187]

On définit quatre stades différents selon le nombre d'aires ganglionnaires

atteintes (I vs II et III) et leur localisation par rapport au diaphragme (I et II contre III), ainsi que par la présence ou non d'atteinte extra-ganglionnaires d'origine hémotogène(I-II-III vs IV). Le stade est complété par l'apposition de sigles, de définition clinico-biologique, correspondant à la présence (ou non) : de signes généraux d'évolution, d'une masse ganglionnaire bulky, d'une atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté, d'un syndrome inflammatoire [191]

Tableau 46 : Classification de Ann Arbor modifiée

Stade	Description
Stade I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde (médiastin = 1 ; cervical gauche = 1 ; rate = 1 ; anneau de Waldeyer = 1)
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les deux hiles sont considérés indépendamment du médiastin comme des « régions » ganglionnaires). Le nombre de territoires ganglionnaires est indiqué en indice (II _n)
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
III1	Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions coeliaques ou du tronc porte
III2	Atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III1
Stade IV	Atteinte extra-ganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse
A	Absence de signes généraux

B	Présence de fièvre, sueurs, ou amaigrissement
X	Importante masse tumorale : <ul style="list-style-type: none"> • masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral T5-T6 (sur un cliché thoracique de face) • masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm dans son diamètre maximum
E	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint

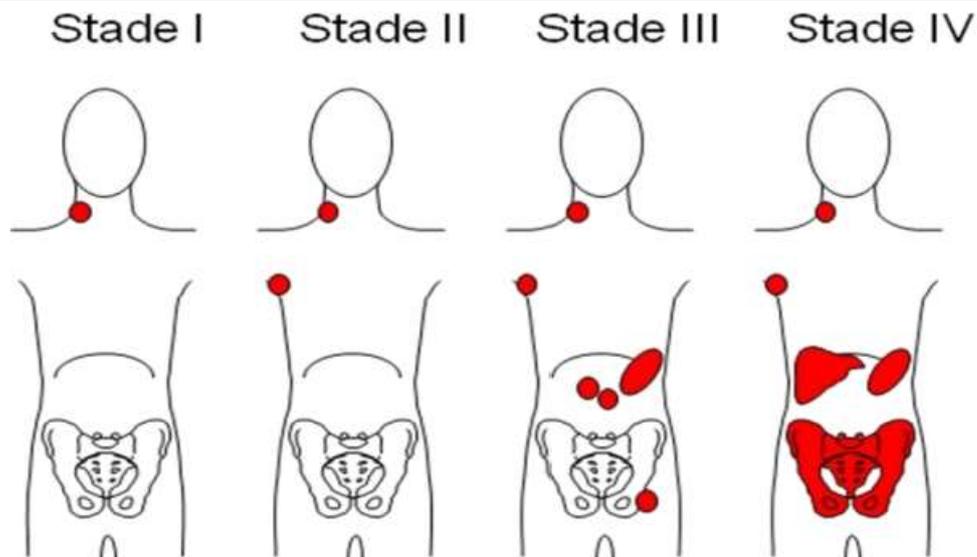


Figure 36 : classification d'ann arbor

Dans étude Abourezak 45,6% des patients était de stade localisé et 54,4% de stade avancé. Ceci peut être expliqué par un biais de recrutement et aussi par le retard diagnostique dû aux particularités de la région Marrakech : l'étendue du milieu rural, le niveau socio-économique et les difficultés d'accès aux centres diagnostiques.

Parmi les atteintes viscérales l'atteinte pulmonaire était la plus fréquente soit 44% suivie par l'atteinte hépatique dans 20% des cas alors que l'atteinte médullaire n'a été présente que dans 11,6% des cas.[103]

Tableau 47 : Répartition des cas selon la classification d'Ann Arbor

Stade	Bezzari malhi.[183]	Abourezak	Notre serie
I	3,33%	12,5 %	8,33%
II	16,67%	33%	70,83%
III	15%	28,4 %	
IV	60%	26 %	12,5%

Tableau 48 : Répartition de l'atteinte viscérale selon les auteurs

Atteinte viscerale	Abourezak	Notre serie
Pleuropulmonaire	44,1%	6,25%
Foie	20,9%	
Médullaire	11,6%	
Cardiaque	9,3%	
Rate	9,3%	
Os	4,6%	2,08%
Mammaire		2,08%

B. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

I. FACTEURS PRONOSTIQUES :

- **Facteurs liés à l'hôte**

Les facteurs pronostiques liés à l'hôte sont communs à tous les stades et figurent parmi les facteurs de risque des scores pronostiques. Le sexe masculin est associé à un pronostic plus grave tout comme l'âge avancé [197].

Dans notre étude le sexe masculin est noté chez 18 patients, soit 37,5% sont considérés comme un groupe défavorable et l'âge ≥ 45 ans est noté chez 8 patients soit 16,67%

- **Facteurs histologiques**

Le type histologique selon la classification de Rye n'est plus un facteur pronostique décisionnel, car la sclérose nodulaire représente jusqu'à 80 % des cas, et se répartit dans tous les stades. Une division du type sclérose nodulaire en grades 1 et 2 a été proposée par le British National Lymphoma Investigational Group

Dans notre étude Le type histologique sclérose nodulaire est considéré comme un pronostic plus sévère, il est noté chez 23 patients 47,92%

- **Facteurs cliniques**

Les *signes cliniques d'évolutivité* sont corrélés à l'extension de la maladie et à l'augmentation de la vitesse de sédimentation (VS). Leur présence est un facteur pronostique défavorable [197].

L'*extension de la maladie*, évaluée par le stade clinique, le nombre de territoires ganglionnaires et de viscères atteints, ainsi que le volume tumoral figurent dans la classification de Cotswolds [198]. L'atteinte médiastinale volumineuse, présente chez 15 % à 20 % des patients de stade I-II, est un acteur défavorable pour la survie sans rechute après association chimio-radiothérapie des stades localisés [197].

- **Les signes généraux d'évolutivité**

- Une fièvre inexpliquée avec température \geq à 38° évoluant depuis plus de 15 jours.
- Un amaigrissement $>$ 10% du poids du corps survenu dans les 6 derniers mois.
- Des sueurs nocturnes.

On utilise alors les lettres A ou B selon qu'il n'existe aucun signe (A) ou au moins un signe (B) d'évolutivité au diagnostic.

Un prurit inexpliqué ne constitue par un signe "B", ni une douleur à l'ingestion d'alcool ; il s'agit néanmoins de 2 signes classiquement décrits dans la sémiologie clinique d'un LH [185].

- **Facteurs biologiques**

L'augmentation de la *vitesse de sédimentation* reste le paramètre biologique courant le plus prédictif pour les stades localisés. Les essais successifs de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC), ont permis de combiner la VS et les signes généraux (VS supérieure à 50 mm à la première heure et absence de signes généraux ou VS supérieure à 30 mm et présence de signes généraux) pour définir un critère pronostique hautement significatif de la survie sans rechute [197]. Dans les stades disséminés, la valeur pronostique de l'*anémie* et d'une augmentation du taux des lactodéshydrogénases (LDH) sériques, de l'hyperleucocytose, de la lymphopénie, ainsi que d'une diminution du taux d'albumine sérique ont été démontrés [199].

- **Les signes biologiques d'évolutivité**

Certains paramètres biologiques reflètent classiquement le degré d'agressivité de la maladie :

- Vitesse de sédimentation > 40 mm à la 1ere heure
- Hyperfibrinogénémie > 5 g/l
- Hypoalbuminémie < 30 g/l
- Hyper α_2 globulinémie > 10 g/l
- Hyper γ globulinémie > 20 g/l
- Hyposidérémie < 9 μ moles/l
- Hyperleucocytose > 12.109/l.

L'évolutivité biologique est désignée par la lettre **A** (< 2 signes) ou **B** (\geq 2 signes).

[185]

- **Nouveaux facteurs pronostiques**

Plusieurs cytokines et formes solubles d'antigènes détectés dans le sérum des patients avant traitement semblent refléter le nombre total de cellules tumorales, en particulier le récepteur soluble de l'interleukine 2 (CD25), le CD8, l'interleukine 6, et le CD30 soluble, dont l'augmentation dans le sérum a été décrite comme un facteur défavorable [200, 201].

De nouveaux marqueurs biologiques et marqueurs d'expression du profil des gènes sont étudiés pour tenter de mieux identifier les formes graves. Le rôle du microenvironnement a également été rapporté [202–204].

Cependant, ces paramètres ne sont pas utilisés dans la pratique clinique courante.

- **Scores pronostiques et groupes pronostiques thérapeutiques :**

L'analyse des facteurs pronostiques avant traitement permet de classer les patients selon différents groupes pronostiques thérapeutiques, et de définir la stratégie thérapeutique adaptée aux facteurs de risque.

- **Facteurs pronostiques de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer**

Pour les stades I-II sus-diaphragmatiques, les facteurs pronostiques défavorables définis par le groupe Coopérateur Lymphome de l'EORTC chez des patients traités par radiothérapie ou association chimioradiothérapie sont : l'âge à partir de 50 ans, le nombre de territoires ganglionnaires atteints supérieur à 3, l'atteinte médiastinale volumineuse avec rapport M/T égal ou supérieur à 0,35, la présence de signes généraux et l'augmentation de la vitesse de sédimentation ($VS \geq 30$ avec signes B ou ≥ 50 sans signes B) [197]. Deux groupes pronostiques, favorable et défavorable, sont définis. Les stades localisés sous-diaphragmatiques n'entrent pas dans cette stratification. Le score pronostique des stades localisés susdiaphragmatiques de l'EORTC, est utilisé par de nombreuses équipes de l'intergroupe européen.

- **Score pronostique international**

Le score pronostique international (SPI) pour les lymphomes de Hodgkin disséminés résulte de l'analyse d'une base de données internationale comportant près de 5 000 patients atteints de stades disséminés, traités par chimiothérapie ou chimioradiothérapie. Le SPI est défini à partir de sept variables indépendantes : l'âge, le sexe masculin, le stade IV, l'hypoalbuminémie, l'anémie, l'hyperleucocytose, la lymphopénie [199]. Ce score a pris la place d'autres modèles pronostiques, en particulier celui du Memorial Sloan Kettering Cancer Center, comportant des variables de masse tumorale, basé sur six facteurs indépendants : l'âge supérieur à 45 ans, l'anémie, l'augmentation des LDH sériques, l'atteinte inguinale, une atteinte médiastinale très volumineuse (rapport M/T supérieur à 0,45), défavorables pour la survie et le taux de progression. L'envahissement médullaire n'est prédictif que pour le taux de progression. Au cours des dix dernières années, le SPI a été le score

pronostique le plus utilisé. Il permet une stratification des stades III-IV et un traitement adapté au risque, si l'on accepte les facteurs qui le composent. Cependant, son impact sur la stratégie de traitement n'a pas été univoque. Ce score n'a pas été utilisé par le groupe allemand German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG) qui l'a cependant décrit, car sa valeur prédictive est limitée par l'usage du protocole BEACOPP. Plus récemment, la réponse précoce à la chimiothérapie évaluée par la TEP dans les stades disséminés a été décrite comme un facteur indépendant du SPI pour la survie sans progression [205].

- **Critères du German Hodgkin Lymphoma Study Group**

Les facteurs de risque définis par le GHSG sont : l'atteinte médiastinale volumineuse, l'atteinte extraganglionnaire, la vitesse de sédimentation (≥ 50 en l'absence de signes généraux ou ≥ 30 en présence de signes généraux), le nombre d'aires ganglionnaires envahies égal ou supérieur à 3.

Ces critères s'appliquent à tous les stades et conduisent à individualiser :

- Les formes localisées I-II sans facteur de risque ;
- Les formes intermédiaires (stades I-II avec facteurs de risque, stades IIB avec VS élevée et/ou nombre d'aires ganglionnaires envahies égal ou supérieur à 3) ;
- Les formes avancées (stades IIB avec atteinte médiastinale volumineuse et/ou atteinte extraganglionnaire, stades III-IV) [206].

- **Scores pronostiques**

Les scores pronostiques permettant de définir une stratégie thérapeutique fondée sur les seuls facteurs de risque avant traitement sont reconsidérés en raison de l'évolution des traitements et des résultats d'une part [207], des progrès de l'imagerie fonctionnelle d'autre part. Une stratégie de traitement adaptée aux facteurs de risque [208], mais également à la réponse à la chimiothérapie initiale conduit à une évolution

logique des groupes pronostiques thérapeutiques, et rend nécessaire l'évaluation dans les essais thérapeutiques du rôle décisionnel de la TEP-FDG

- **Classification par facteurs de risque :**

Après la classification en stades, l'évaluation des facteurs de risque permet de définir des groupes pronostiques. Plusieurs classifications coexistent , en particulier :

- Les **critères de l'EORTC** et les **critères du GHSG**, utilisés préférentiellement pour les **stades localisés (I et II) sus-diaphragmatiques** , et qui permettent de distinguer 2 sous-groupes :
 - Groupe favorable : pas de facteur de risque,
 - Groupe défavorable : ≥ 1 facteur de risque ;
- Le **score pronostique international (IPS)** qui s'applique uniquement aux **stades disséminés (III et IV)** et permet également de différencier 2 sous-groupes. [187] .

Tableau 49 : Groupes pronostiques de l'EORTC pour les lymphomes de Hodgkin de stade I-II. EORTC prognostic groups for stage I- II HL [191] .

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

Dans notre étude , Nous avons utilisé, les critères EORTC pour les stades localisés (I et II) sus diaphragmatiques

- Pour le stade I : nous avons noté un groupe favorable chez 6,25% , et un groupe défavorable chez 2,08%
- Pour le stade II : nous avons noté un groupe favorable chez 31,25% , et un groupe défavorable chez 33,33%

Tableau 50 : la classification du groupe allemand GHSG [209]

I. Formes précoces
Stade I/II et <ul style="list-style-type: none"> _ <2 aires ganglionnaires _ VS <50 mm à la première heure _ Pas d'atteinte extranodale _ Pas de gros médiastin
II. Formes intermédiaires
Stade I/II et <ul style="list-style-type: none"> _ >2 aires ganglionnaires _ VS >50 mm à la première heure _ Atteinte extranodale _ Gros médiastin Stade IIB et <ul style="list-style-type: none"> _ >2 aires ganglionnaires _ VS >50 mm à la première heure
III. Formes avancées
Stade IIB et <ul style="list-style-type: none"> _ Atteinte extranodale _ Ou gros médiastin Stade III/IV

Tableau 51 : Score pronostique international (IPS) [187].

Facteurs de risque (FR)	Groupes pronostiques
Albuminémie <4 g/dL ²⁵	Favorable si ≤ 2 FR Défavorable si ≥ 3 FR
Hémoglobinémie <10,5 g/dL	
Sexe masculin	
Âge ≥ 45 ans	
Stade IV d'Ann Arbor	
Leucocytose ($\geq 15\ 000/\text{mm}^3$)	
Lymphocytopénie (<8 % et/ou <600/mm ³)	

Dans notre étude, nous avons utilisé, le score pronostique international (IPS) pour les stades avancés (III et IV) :

- Pour le stade IV : nous n'avons pas trouvé un groupe favorable ; par contre nous avons noté un groupe défavorable chez 12,5%

II. BUT :

Les stratégies thérapeutiques entrent dans le cadre de protocoles thérapeutiques et dépendent de l'extension initiale et de l'analyse des facteurs pronostiques [185]

Tous les patients avec un LH doivent recevoir une chimiothérapie +++, car toutes les études ont montré que, même dans des formes favorables, le traitement exclusif par radiothérapie entraîne trop de rechutes [210].

Le traitement doit se faire selon des protocoles précis adaptés aux facteurs pronostiques initiaux puis à la chimio sensibilité, le but étant de guérir un maximum de patients tout en limitant la toxicité tardive liée à ces mêmes traitements.

La radiothérapie n'est plus actuellement utilisée qu'en adjuvant d'une chimiothérapie efficace. L'utilisation de la radiothérapie après réponse à la

chimiothérapie permet de réduire à la fois les champs d'irradiation (sites initialement atteints ou sites volumineux ou sites résiduels) et la dose totale (20 à 36 grays) et ainsi de limiter la toxicité tardive observée dans les années 1980 après des irradiations étendues à 40/45 grays [211]. Cette irradiation se fait en général après réponse à l'ABVD, trois cures dans les stades favorables et quatre cures pour les autres [210].

Le but de la radiothérapie est d'irradier les cellules tumorales tout en minimisant les dommages dans les tissus sains pour se rapprocher d'un index thérapeutique optimal qui se traduirait par 100 % de contrôle local tumoral et 0 % de toxicité. Dans cet objectif, la radiothérapie bidimensionnelle/conventionnelle tend à être supplantée par des modalités d'irradiation conformationnelle optimisant la couverture des volumes cibles tumoraux en limitant l'irradiation des tissus sains, et notamment une irradiation conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI en français, ou IMRT en anglais) [212].

D'autres modalités d'irradiation externe sont de plus en plus utilisées en pratique courante : la radiothérapie stéréotaxique utilisée par exemple dans le cadre soit de réirradiations focalisées en cas de récurrence ou de deuxième primitif en terrain irradié, soit dans des situations de métastases en nombre limité (oligométastases) , soit encore en boost (complément de dose focalisé sur un volume tumoral défini en imagerie anatomique ou fonctionnelle, considéré comme à risque de récurrence après une irradiation plus large incluant des volumes cibles tumoraux irradiés à dose prophylactique [préventive] par exemple). Les différentes techniques d'irradiation ne seront pas pourvoyeuses du même type d'effets secondaires que les irradiations locorégionales avec prise en compte de volumes irradiés à dose prophylactique et ne seront pas abordées ici. [213].

❖ Rôle du volume irradié

La sévérité de l'atteinte d'un organe irradié est proportionnelle au volume d'organe traité pour les organes qui présentent un agencement dit « en parallèle » de leurs unités fonctionnelles . La situation est différente pour les organes agencés « en série » . Pour ces organes en série, dont chaque unité est strictement dépendante des unités situées en amont, l'irradiation même d'un très petit volume est susceptible d'entraîner des lésions graves.

❖ Rôle de l'étalement

L'« étalement » de l'irradiation (durée totale en jours) est un paramètre très important de l'efficacité et de la toxicité de l'irradiation. À dose égale, les tissus ou organes à renouvellement rapide, sont protégés par une augmentation de l'étalement (c'est-à-dire une augmentation de la durée totale de l'irradiation) par rapport aux tissus/organes à prolifération lente, car ces tissus ou organes à renouvellement rapide peuvent se repeupler pendant l'irradiation. De plus, ces organes/tissus sont capables d'accélérer leur prolifération en réaction à l'irradiation.

En revanche, la tolérance des tissus ou organes à prolifération lente (la plupart des tissus non compartimentaux) est peu modifiée lorsque l'étalement de l'irradiation augmente.

❖ Rôle du fractionnement

Le rapport alpha/bêta, issu du modèle linéaire quadratique des courbes de survie cellulaire, représente la sensibilité des tissus à la dose délivrée par séance (ou par fraction). Si le rapport est élevé (10-20 comme c'est le cas des tissus compartimentaux responsables d'effets précoces ou aigus et à prolifération rapide que sont l'épiderme et les muqueuses), cette sensibilité est « faible ». Si le rapport est bas (2-5), cette sensibilité est « élevée ». [213].

III. MOYENS THERAPEUTIQUES :

➤ Radiothérapie :

Dans les années 1960 puis 1970, la mise au point des premiers accélérateurs linéaires et des irradiations de haute énergie, par Henry Kaplan à Stanford, a permis de traiter les patients avec des doses plus élevées, jusqu'à 40-44 Gy [214]. L'irradiation lymphoïde totale ou subtotale est devenue le traitement de référence de ces maladies et consiste à irradier les chaînes ganglionnaires en continuité, par un champ dit « en mantelet » au niveau sus-diaphragmatique et par un champ dit « en Y inversé » au niveau sous-diaphragmatique (aires ganglionnaires abdominales, avec ou sans les aires pelviennes et inguinales) [214].

Les indications de la radiothérapie dans le lymphome de Hodgkin vont probablement devenir plus précises en raison de l'utilisation du FDG-PET en fin de chimiothérapie. Dans les cas où une irradiation serait nécessaire celle-ci devra être faite de façon extrêmement précise (chirurgie de précision photonique). Elle devrait permettre la diminution du risque de récurrence locale et de complications tardives (cancers secondaires et cardiovasculaires). Le scope de l'article ne permet pas de développer les indications de radiothérapie en fonction des résultats du FDG-PET. Néanmoins, à l'heure actuelle dans les études publiées chez des patients dont le traitement n'a pas été modifié par la réponse PET, les résultats sont les suivants. Lorsque le traitement comporte une radiothérapie post chimiothérapie, la valeur négative prédictive du PET en cours et/ou en fin de chimiothérapie est de l'ordre de 95 %. Cette valeur négative prédictive (VNP) décroît à 85 % en cas de chimiothérapie seule. Dans les prochaines années, les indications en fonction de la réponse PET en cours de chimiothérapie ou au décours seront précisées. à l'heure actuelle, les standards internationaux sont ceux d'une radiothérapie post chimiothérapie [215].

L'incorporation de la radiothérapie, traitement par définition locorégional, dans le traitement de la MH, s'explique par le fait que la radiothérapie existait déjà bien avant l'ère moderne des traitements systémiques et s'était révélée être une arme remarquablement efficace capable de guérir les patients. La question de sa place dans les schémas actuels de traitements alors que l'on dispose de protocoles de chimiothérapie comme l'ABVD qui sont, administrés de manière ambulatoire, simples, efficaces et très peu toxiques se pose donc de manière légitime dans les formes limitées. [216]

➤ **Chimiothérapie :**

La chimiothérapie de référence est la doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine (ABVD), utilisée depuis les années 1980 [217]. L'ABVD a été montré plus efficace que le méthylchloréthamine, vincristine, procarbazine et prednisone (MOPP) dans une étude randomisée et équivalent à la chimiothérapie hybride (MOPP/ABV) avec une moindre toxicité [218]. En particulier, le nombre de tumeurs secondaires (liées à la caryolysine) est plus faible. Tous les patients doivent donc recevoir une chimiothérapie de type ABVD dont le nombre de cycles (trois à huit) dépend des facteurs pronostiques initiaux et de la réponse à la chimiothérapie initiale. L'ABVD (J1J15) se fait tous les 14 jours en hôpital de jour et 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. La toxicité est surtout digestive et nécessite une prévention par des antiémétiques. Malgré de bons résultats avec l'ABVD, il reste 2 % à 10 % de patients réfractaires primaires ou rechutant en fin de traitement et ces patients sont ceux qui ont le plus de risques de décéder de leur maladie. De plus, sur le long terme, dans les stades disséminés il y a 25 % à 30 % de rechutes ; même si un certain nombre peuvent guérir avec des traitements intensifs, les patients se retrouvent plus exposés aux risques secondaires.

Dans certaines formes à haut risque (stades IIB à forte masse médiastinale et stades IIIB et IV), des protocoles plus proches de ceux des lymphomes non hodgkiniens (bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone [BEACOPP] escaladé) donnent des résultats intéressants en diminuant le nombre de patients chimioréfractaires et en augmentant la survie des patients sur une actualisation plus récente [219]. Ces résultats meilleurs s'accompagnent, comme souvent, d'une plus grande toxicité à la fois immédiate (neutropénies fébriles, transfusions, etc.) et tardive (infertilité et 2 % de leucémies secondaires). Une étude est en cours qui compare huit cures d'ABVD avec quatre cures de BEACOPP escaladé suivies de quatre cures de BEACOPP. La tendance actuelle va être de proposer le BEACOPP escaladé aux patients de mauvais risque et de moins de 60 ans mais en faisant moins de cures pour limiter la toxicité tardive.

Le concept de dose-intensité dès la chimiothérapie initiale a été développé par le groupe allemand avec le protocole BEACOPP renforcé dans les stades IIB avec atteinte médiastinale volumineuse et dans les stades disséminés [220]. Ce protocole comporte une intensité de dose pour le cyclophosphamide et l'étoposide et une intensité de temps. Il permet, dans les stades disséminés, une amélioration de la survie sans échec par rapport à la chimiothérapie à doses conventionnelles.

Le groupe allemand rapporte une toxicité aiguë importante du protocole BEACOPP renforcé, avec 98 % de neutropénies de grade 3-4, 70 % de thrombopénies de grade 3-4, 22 % d'infections de grade 3-4, et, à 10 ans, un taux cumulé d'incidence de leucémies secondaires ou de syndromes myélodysplasiques de 3,2 %, alors que le taux cumulé d'incidence de cancers secondaires rapporté n'est pas différent de celui de la chimiothérapie à doses conventionnelles [221]. Après BEACOPP, des anomalies du spermogramme ou une augmentation du taux de follicle stimulating hormone (FSH) sérique ont été observés dans 90 % à 100 % des cas [222] et le risque d'infertilité chez

la femme est plus important après BEACOPP renforcé qu'après chimiothérapie à doses conventionnelles [223].

Le protocole BEACOPP renforcé occupe une place croissante dans les essais cliniques récents et en cours, alors que le protocole BEACOPP standard n'a pratiquement plus d'indications, en raison d'un rapport bénéfice-risque en faveur de l'ABVD. La variante BEACOPP-14 a été développée dans des essais cliniques du groupe allemand [224]. Les protocoles hybrides MOPP/ABV ou COPP/ABV [225, 226] peuvent être utilisés chez certains patients âgés. Les autres protocoles de chimiothérapie ont des indications spécifiques limitées ou propres à certains groupes coopérateurs [227, 228].

Abord veineux :

En raison de la nature des chimiothérapies prescrites pour le lymphome de Hodgkin, une chambre implantable est généralement mise en place, parfois de façon différée en cas de gros médiastin (risque de thrombose).

Elle ne nécessite pas de soins particuliers en dehors des cures de chimiothérapie et ne limite pratiquement pas la réalisation des activités quotidiennes.

Dans notre étude, l'abord veineux chez nos patients n'est pas mentionné sur les dossiers.

Modalités :

Protocole ABVD : cures de 28 jours :

- Réalisé habituellement en ambulatoire ;
- Chaque cure comporte 2 perfusions identiques à J1 et J15 ;
- 2 à 4 cures pour les stades localisés, 6 à 8 pour les stades disséminés. [18].

Dans notre étude le protocole le plus utilisé était l'ABVD (adriamycine ; bléomycine ; vinblastine, dacarbazine) est administré chez 34 patients soit 70,83%

Protocole BEACOPP (plus rarement utilisé) : cures de 21 jours :

- Réalisé en partie en ambulatoire, avec un risque d'hospitalisation entre les cures pour surveillance d'aplasie fébrile. [187].

Dans note étude , le protocole BEACOPP est utilisé en 1ère intention chez 16,67%

Contraception

Compte tenu des risques tératogènes des traitements, une contraception efficace doit être proposée aux patients (hommes et femmes). [187].

➤ **Stratégie guidée par TEP:**

La TEP-TDM (tomographie par émission de positons couplée au scanner) au FDG (¹⁸-fluoro-désoxy-glucose) est devenue un standard dans la prise en charge des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin. Cet examen permet une détermination plus précise de l'extension de la maladie et une meilleure évaluation de la réponse au traitement que la TDM conventionnelle.

L'évaluation précoce de la réponse (dès 2 cycles) est un des facteurs pronostiques les plus forts pour prédire la survie sans progression. Des stratégies de traitement TEP-guidé par l'évaluation précoce de la réponse ont été validées dans des essais internationaux récents et modifient actuellement les pratiques cliniques. Le calcul du volume tumoral métabolique, estimation de la masse tumorale, apporte un complément de stratification pronostique complémentaire à l'évaluation à 2 cycles.

De nouvelles stratégies TEP-guidées personnalisées, combinant l'évaluation pronostique initiale et la réponse précoce à 2 cycles, constituent les prochains axes d'optimisation thérapeutique. [229].

➤ **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques :**

1. Prélèvement des cellules souches hématopoïétiques :

Première source : Le sang périphérique

Le pool de cellules souches circulantes peut être augmenté de façon significative par une stimulation précédant l'aphérèse de CSH. Cette stimulation est maintenant pratiquement toujours réalisée grâce à l'administration d'un facteur de croissance hématopoïétique, le G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor), le plus souvent utilisé au décours d'un cycle de chimiothérapie aplasante (cyclophosphamide seul ou associé à l'étoposide par exemple). La posologie est en général de 5µg/kg ou 150 µg/m² / 24 h, dès les premiers jours qui suivent la fin du cycle de chimiothérapie, et jusqu'à la fin de la phase d'aplasie. Il peut également être utilisé seul (« steady state »), sans chimiothérapie préalable. La posologie est alors doublée, pendant 5 jours au terme desquels le pic de cellules CD34⁺ est en règle atteint.

L'importance cumulée des traitements reçus par le malade avant le cycle de mobilisation est le facteur essentiel influençant le rendement du prélèvement de CSH sanguines. [230] Les CSH prélevées dans le sang par cytophérèse doivent être capables de reconstituer l'hématopoïèse chez un malade dont la moelle osseuse a été détruite par le conditionnement.

Deuxième source : La moelle osseuse

Le risque associé au prélèvement de moelle osseuse est faible et rejoint celui de l'anesthésie générale. Dans une analyse de plus de 1 500 prélèvements de moelle osseuse chez des donneurs sains, l'incidence des complications mettant en jeu la vie du donneur était inférieure à 0,5 %. [231] Le prélèvement consiste à aspirer, sous anesthésie générale, 800 à 1 200 ml de suc médullaire, par ponctions multiples des os iliaques et parfois du sternum. La moelle est recueillie dans des poches en plastique sur milieu enrichi comportant un anticoagulant.

La suspension de cellules médullaires est ensuite filtrée pour débarrasser le greffon des particules osseuses et graisseuses

- Des autogreffes sont réalisées dans cette indication 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 conditionnements, variables, font le plus souvent appel au BEAM, au CBV (cyclophosphamide, carmustine, étoposide) ou à l'association cyclophosphamide-irradiation corporelle totale. Bien entendu, cette dernière est contre-indiquée si le traitement antérieur a inclus une radiothérapie.

Les nouvelles molécules dans le traitement du LH :

Deux types de cibles :

La cellule tumorale :

Les cellules tumorales expriment l'antigène CD30, un membre de la superfamille du TNF. Le CD30 est un récepteur membranaire impliqué dans l'activation constitutive de la voie NF- κ B [232] exprimé sur toutes les cellules tumorales de LH. Par conséquent, le ciblage thérapeutique de CD30 paraît pertinent. Des anticorps « nus » anti-CD30 ont été développés mais sont peu efficaces à la différence de l'anticorps anti-CD30 couplé à la monométhyl auristatine E qui agit sur les microtubules (brentuximab vedotin : BV). Après liaison au CD30, le BV est internalisé dans un lysosome. Grâce à l'action des enzymes lysosomales sur le linker, la toxine MMAE est relarguée et peut exercer son action anti-micro-tubulaire entraînant la mort cellulaire. Cette « chimiothérapie ciblée via le CD30 » a aussi une activité de type immunothérapie par le relargage d'exosome recouverts de CD30 qui permettraient le recrutement de cellules immunitaires effectrices [233].

Le micro-environnement tumoral :

Une autre approche est de cibler les cellules du micro-environnement tumoral et en particulier les check points immunitaires. Parmi les mécanismes de régulation de la réponse cellulaire T, il a été décrit des récepteurs de surface inhibiteurs comme PD1 (programmed cell death 1 ou PDCD1 ou CD279), LAG3, CTLA4, Tim-3 ou CD160. PD1 est un membre de la famille des B7 récepteurs qui est engagé par deux ligands, PD-L1 et PD-L2 aussi nommé CD274 et PDCD1LG2 respectivement [234]. Ainsi, cet axe récepteur-ligand est une voie importante d'épuisement cellulaire T, état de dysfonctionnement de la réponse immune décrite dans les cancers et les infections chroniques et caractérisée par une corrélation entre l'expression tumorale de PD-L1 ou PD-L2 et la présence de cellules T PD1+. Dans le LH, qui est un modèle de cancer où le micro-environnement joue un rôle prédominant [235], l'altération du nombre de copies du gène 9p24.1 au sein des cellules de Reed-Sternberg, est associée à la surexpression de PDL1 ou PDL2 à leur surface et a un impact pronostique [236]. Ainsi sur 97 biopsies analysées, l'équipe de M. Shipp a retrouvé une corrélation inverse entre la SSP et le niveau d'expression génétique ou protéique de PDL1. Le blocage de l'interaction de PD-1 avec ses ligands pourrait permettre de réactiver la réponse immunitaire antitumorale des cellules T [237].

Dans ce travail tous nos patients ont eu un traitement de référence comporte une chimiothérapie par ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine), suivie d'une radiothérapie en fonction du stade initial, la présence de masse bulky et la réponse à la chimiothérapie

Aucun patient n'a bénéficié des autres armes thérapeutiques

IV.INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

Traitement de première ligne :

➤ **Stades localisés sus-diaphragmatiques sans facteur de risque :**

Dans les essais thérapeutiques européens récents et en cours, le traitement standard comporte trois cycles d'ABVD, suivis de l'irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy en cas de rémission complète.

Les résultats attendus sont un taux de survie sans rechute à 5 ans de l'ordre de 91 % à

95 % et un taux de survie de l'ordre de 95 % à 98 %. L'analyse finale de l'essai HD10 a conduit le GHSG à définir deux cycles d'ABVD suivis d'une irradiation des territoires initialement atteints à 20 Gy comme le nouveau traitement standard pour les stades I-II sans facteur de risque [285].

➤ **Stades localisés sus-diaphragmatiques avec facteurs de risque :**

Dans les essais thérapeutiques européens récents et en cours, le traitement standard comporte la chimiothérapie initiale de type ABVD, à raison de quatre cycles suivis de l'irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy en cas de rémission complète.

Les résultats attendus sont un taux de survie sans rechute à 10 ans de l'ordre de 90 % à 95 %, et des taux de survie de l'ordre de 85 % à 90 % [286, 287]. La dose de radiothérapie a été évaluée dans l'essai HD11 du groupe allemand, qui comparaît, après quatre cycles d'ABVD ou BEACOPP standard, 30 Gy versus 20 Gy sur les territoires initialement atteints.

Les résultats récents de l'analyse finale de l'essai HD11 conduisent à recommander une dose de 30 Gy après chimiothérapie ABVD [288]. Les stades localisés à haut risque avec atteinte médiastinale volumineuse et/ou un viscère atteint sont traités par le groupe allemand comme les stades avancés, et reçoivent une

chimiothérapie exclusive de type BEACOPP.

➤ **Stades I et II sous-diaphragmatiques :**

La stratégie ne peut être fondée sur des essais thérapeutiques, en raison des effectifs limités. En fonction des facteurs pronostiques défavorables (âge, signes généraux, extension sous-diaphragmatique, volume tumoral), les options possibles sont une chimiothérapie exclusive ou association chimiothérapie-radiothérapie [298]. Pour les rares stades cliniques IA inguino-fémoraux sans facteurs défavorables, une association chimiothérapie-irradiation du territoire atteint est désormais préférée à une irradiation exclusive (Y inversé et rate)

• **Stratégies guidées par la TEP :**

Une des avancées majeures dans la prise en charge des LH est basée sur le concept d'une stratégie thérapeutique guidée par l'évaluation précoce de la chimio-sensibilité, grâce à la TEP. Dans le cas des stades localisés, l'enjeu est une identification rapide des patients éligibles à un traitement par chimiothérapie exclusive. Le bras expérimental de l'essai H10 de l'EORTC/Lysa/FIL comparait, chez des patients avec un stade localisé, et de pronostic favorable ou défavorable, un traitement combiné avec radio-chimiothérapie pour les patients avec une TEP positive après deux cures d'ABVD (TEP2+) et la poursuite de l'ABVD seul pour les patients avec une TEP négative (TEP2).

L'analyse intermédiaire planifiée, au terme d'un suivi médian très court (un an), a conduit à l'interruption de l'étude pour futilité, devant un nombre de rechutes significativement plus important dans le bras expérimental avec chimiothérapie seule. La PFS à un an, dans les groupes de pronostic favorable comme défavorable, restait cependant de 94 % malgré l'absence de radiothérapie [292]. Ainsi, les résultats de l'essai RAPID, présentes au congrès de l'ASH, en 2012, n'ont pas montré de différence significative en termes de PFS à trois ans entre une attitude de surveillance et un traitement par radiothérapie (93,8 % et 90,7 % respectivement) en cas de TEP négative

après trois cures d'ABVD chez des patients avec des stades IA–IIA sans volumineuse masse. La question reste donc entière quant aux bénéfices et risques de ces stratégies, et d'autres essais sont actuellement en cours. [246]. Figure 37

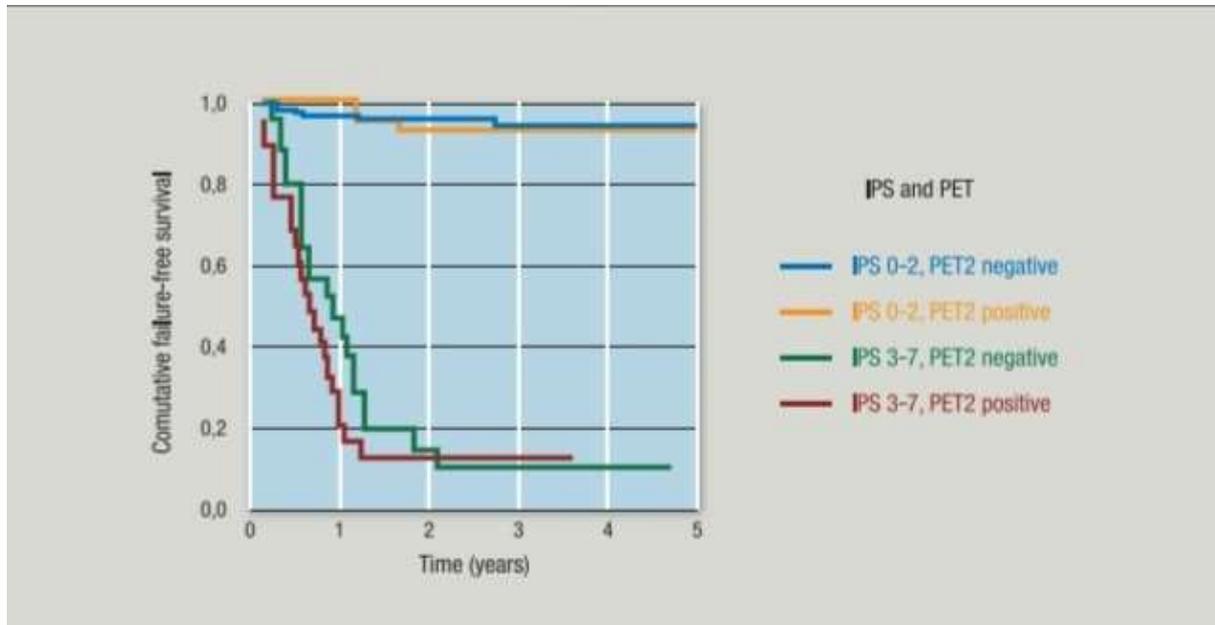


Figure 37 : Survie sans progression selon l'IPS et la TEP après 2 cycles de chimiothérapie.

- **Traitement des stades III et IV :**

Malgré une amélioration de la survie globale de l'ordre de 10 % à 15 % au cours des trente dernières années, dans une base de données internationale, seulement 40% à 60 % des stades IIIB et IV traités avant 1989 étaient en vie à 10 ans.

Pour améliorer les résultats, les efforts ont porté sur le développement de protocoles de quatrième génération, une meilleure identification des formes graves et le développement de stratégies adaptées aux facteurs de risque, en tenant compte également de la toxicité à long terme.

Recommandations :

La chimiothérapie exclusive à doses conventionnelles comportant la doxorubicine, selon le protocole ABVD, avec un total de huit cycles sous réserve d'obtention d'une réponse complète après six cycles, a été le traitement de référence des stades III et IV, dans les essais thérapeutiques récents.

La comparaison entre huit et six cycles n'a pas fait l'objet d'un essai contrôlé pour ce groupe de patients. Le nombre de cycles d'ABVD recommandé est actuellement de six à huit. L'évaluation intermédiaire de la réponse après quatre cycles de chimiothérapie est une étape primordiale pour identifier les patients en rémission complète dont le traitement planifié doit être poursuivi, et les patients en réponse partielle ou en échec primaire pour lesquels une modification du traitement doit être envisagée.

Les résultats du traitement. Après chimiothérapie à doses conventionnelles, 10 % à 20% des patients sont réfractaires et 30 % à 40 % des patients mis en rémission complète rechutent dans les 5 ans. Les protocoles de quatrième génération fondés sur l'intensité de temps, utilisant une chimiothérapie hebdomadaire, ont été développés pour tenter d'améliorer les résultats [243, 244].

Le protocole BEACOPP renforcé, fondé sur une intensité de temps et une intensité de dose de cyclophosphamide et d'étoposide dès la chimiothérapie initiale, permet une réduction du taux de progressions précoces, une amélioration de la survie sans échec et de la survie globale par rapport au protocole BEACOPP standard et COPP/ABVD [245].

- **Questions d'actualité dans les essais thérapeutiques :**

La stratification des patients selon les facteurs du SPI pour les lymphomes de Hodgkin disséminés, et l'identification de groupes pronostiques tend à être abandonnée dans les essais comportant le traitement BEACOPP renforcé initial et une évaluation précoce de la réponse par TEP-FDG après deux cycles.

Un traitement adapté à la réponse à la chimiothérapie initiale, évaluée par la TEP-FDG précoce après deux cycles de chimiothérapie, représente un point commun aux essais en cours et prochains. Le traitement guidé par la TEP-FDG précoce nécessite une évaluation prospective et une relecture centralisée des morpho-TEP.

Le choix de la chimiothérapie initiale, ABVD ou BEACOPP renforcé, en fonction des groupes pronostiques, de la réponse à la chimiothérapie initiale, et de la toxicité reste une question d'actualité et justifie les essais thérapeutiques récents et à venir.

Les résultats des essais récents du GHSG et l'essai en cours de l'intergroupe européen comparant huit cycles d'ABVD versus quatre cycles BEACOPP renforcé et quatre cycles BEACOPP standards devraient contribuer à définir le rapport bénéfice risque et la place du protocole BEACOPP renforcé.

Dans les essais thérapeutiques, les traitements expérimentaux fondés sur une évaluation précoce de la réponse après deux cycles comportent soit un traitement initial par BEACOPP renforcé, suivi d'une chimiothérapie standard ABVD en cas de réponse métabolique complète, soit un traitement initial par ABVD suivi d'une chimiothérapie renforcée (BEACOPP) en cas de réponse métabolique partielle.

Stratégies guidées par la TEP :

Il existe deux types d'approche dans le cas des stades avancés : l'escalade ou la désescalade thérapeutique, selon les résultats de la TEP réalisée précocement. La première stratégie a été évaluée par deux études récentes de phase III (l'étude américaine US S0816 et l'étude italienne GITIL-FIL HD0607) dont les résultats intermédiaires sont concordants. Elles évaluaient un renforcement du traitement par BEACOPPesc pour les patients avec TEP positive après deux cures d'ABVD(TEP2+), et la poursuite de l'ABVD pour les patients ayant une TEP négative (TEP2-). La PFS à deux ans était de 79 à 85 % dans le bras TEP2-, contre 61 % dans le groupe TEP2+ des deux études, malgré l'escalade de traitement par BEACOPP. Ces résultats mitigés

encouragent vers une approche qui se base à l'inverse sur la désescalade du traitement, sachant que la valeur prédictive négative de la TEP à deux cycles est bien meilleure que sa valeur prédictive positive (limitant le risque de sous-traiter certains patients). [246]

Dans notre étude Le schéma adopté chez nos patients :

- Stades localisés : I et II • Groupe favorable : 4 cures de CTH + RTH
 - Groupe défavorable : 6 cures de CTH + RTH
- Stades avancés : • 8 cures de CTH + RTH si masse bulky et/ou résidu tumoral.

➤ **Rechutes et formes réfractaires**

• **Rechutes avec facteurs de risque et formes réfractaires :**

La stratégie de traitement des formes résistantes au traitement initial et des rechutes avec facteur de risque comporte une chimiothérapie de réduction tumorale utilisant des médicaments sans résistance croisée avec la chimiothérapie initiale et utilisés avec intensité de doses, suivie, en cas de lymphome chimiosensible, par un conditionnement suivi d'autogreffe de CSP, chez les patients pouvant recevoir une intensification.

Deux études randomisées ont démontré la supériorité du traitement intensif sur la chimiothérapie à doses conventionnelles en termes de survie sans événement, mais sans différence en termes de survie globale [245, 246]. Différents protocoles de rattrapage sont utilisés avant le conditionnement myéloablatif.

En l'absence de supériorité démontrée, les médicaments qui les composent restent le principal critère de choix. Les protocoles « agressifs » Mini-BEAM (carmustine, étoposide, cytarabine, melphalan) [247] et dexta-BEAM (dexaméthasone, carmustine, étoposide, cytarabine, melphalan) [248] sont moins couramment utilisés que les protocoles à base de sels de platine comme le DHAP (méthylprednisolone, cytarabine, cisplatine) [249] ou les protocoles associant ifosfamide et étoposide tels que le MINE (méthylglyoxal, ifosfamide, vinorelbine, étoposide) [250] ou le protocole

ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide) [251]. Les protocoles comportant la gemcitabine sont de développement plus récent tels que GVD (gemcitabine, vinorelbine, doxorubicine liposomique) [252]. Le recueil du greffon de CSP est réalisé après mobilisation par l'un des protocoles de réduction tumorale.

Les patients dont le lymphome est chimiosensible peuvent recevoir une intensification thérapeutique comportant un conditionnement de chimiothérapie. Le protocole standard utilisé par la plupart des équipes est le BEAM (carmustine, étoposide, cytarabine, melphalan), suivi de la réinjection du greffon de CSP. Les patients dont le lymphome n'est pas chimiosensible après deux cycles de traitement de deuxième ligne peuvent recevoir en troisième ligne précoce un traitement de rattrapage différent de la deuxième ligne avant d'être définis comme non éligibles pour l'intensification thérapeutique.

Les résultats du traitement de rattrapage avec intensification et autogreffe sont différents selon les caractéristiques des patients. La survie globale à 5 ans est supérieure à 50 % pour les séries comportant des rechutes chimiosensibles [253], inférieur à 50 % pour les séries comportant des rechutes et des patients réfractaires primaires [254], et autour de 30 % pour les séries comportant des échecs primaires [255, 256].

La stratégie de traitement comportant une chimiothérapie de rattrapage suivie d'un conditionnement-autogreffe permet de contrôler la moitié des patients avec facteurs de risque, mais s'avère insuffisante pour les formes réfractaires primaires et certaines rechutes avec plusieurs facteurs de risque. Pour ces formes graves, les traitements développés pour améliorer les résultats ont comporté un renforcement du traitement précédant l'intensification autogreffe [257], un double conditionnement autogreffe [258, 259, 260], un conditionnement suivi d'une allogreffe géno-identique ou phéno-identique [261], une séquence de double intensification thérapeutique avec

autogreffe suivie d'un conditionnement allogreffe [262].

Les indications de ces traitements ne sont pas standardisées et sont discutées au cas par cas avec les équipes spécialisées, au même titre que la possibilité d'un traitement en évaluation dans le cadre d'un essai thérapeutique [263]. Chez les patients réfractaires primaires ou en rechute, contrôlés par le traitement de rattrapage, une amélioration possible de la survie sans progression par un traitement d'entretien est une question posée dans les essais thérapeutiques en cours évaluant de nouveaux agents thérapeutiques, en particulier un inhibiteur d'histone désacétylase [264] et un anticorps anti-CD30 [265] couplé à un agent cytotoxique.

- **Rechutes tardives sans facteur de risque :**

Les rechutes survenant plus de 12 mois après la fin du traitement initial, localisées, sans progression dans un territoire irradié, sans signes généraux, sans anémie, constituent un groupe de patients pour lesquels le bénéfice d'une intensification thérapeutique suivie d'autogreffe n'a pas été formellement démontré par rapport aux autres traitements : chimiothérapie à doses conventionnelles, seule ou associée à une radiothérapie, chimiothérapie avec intensité de doses sans recours à un conditionnement-autogreffe.

La chimiothérapie à doses conventionnelles permet, en cas de rechute tardive, des taux de survie à 5 ans de 37 % à 54 %. Le choix du protocole dépend du traitement initial et de la dose cumulée de doxorubicine. Le protocole BEACOPP renforcé est peu recommandé comme traitement de rattrapage, en raison de la dose cumulée de doxorubicine et de sa toxicité spécifique [266].

Les protocoles comportant la gemcitabine sont indiqués dans ces situations [252].

L'association de chimiothérapie à doses conventionnelles suivie d'une radiothérapie est un traitement possible pour les rechutes sans facteurs de risque, chez des patients dont le traitement initial a comporté une chimiothérapie exclusive ou associée à une irradiation limitée. Le volume irradié est défini pour chaque patient ; un volume mantelet délivré avec les techniques modernes d'irradiation reste indiqué pour permettre un contrôle tumoral optimal, le concept de radiothérapie des territoires initialement atteints étant plutôt adapté au traitement de première ligne des stades localisés.

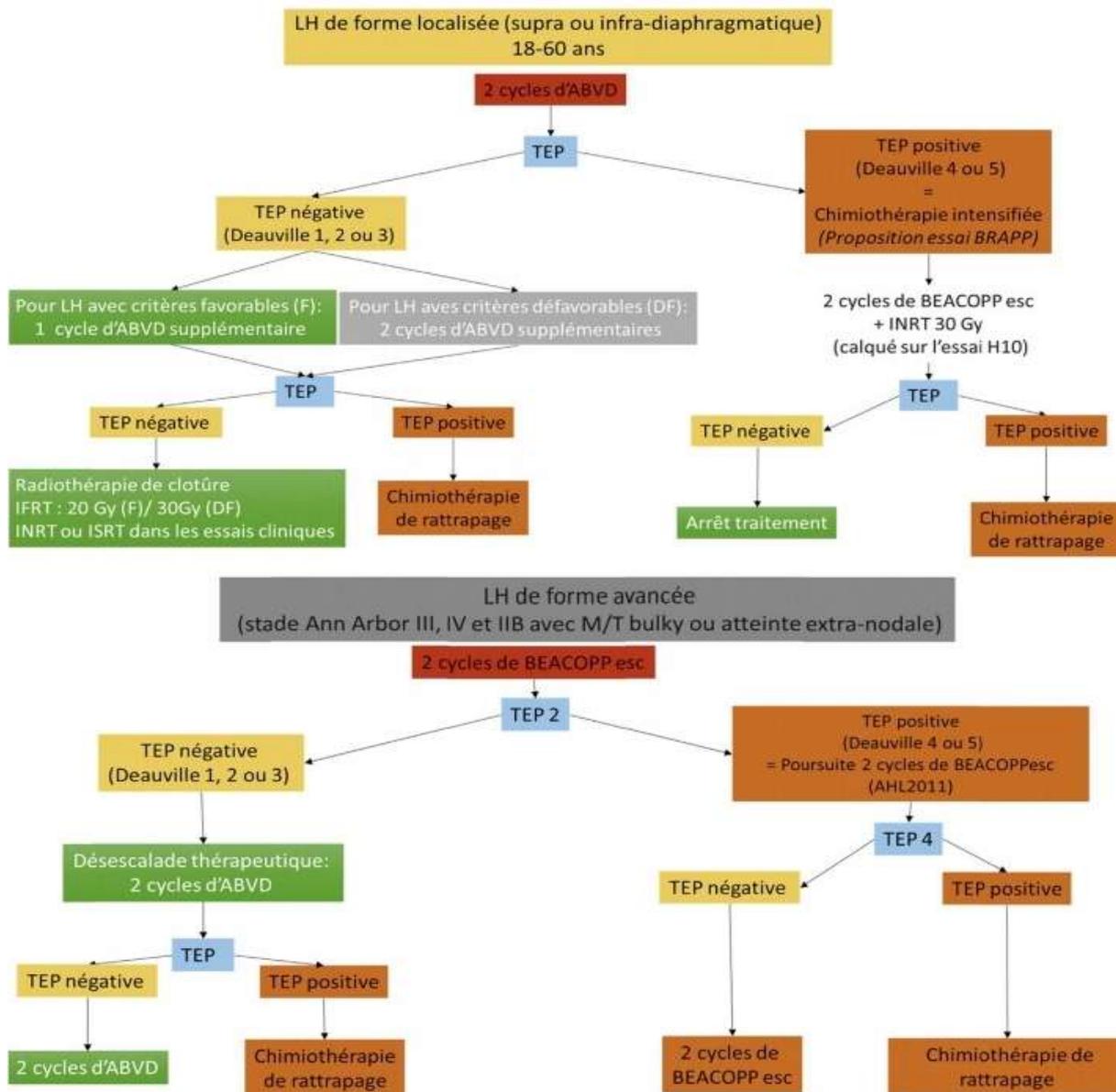


Figure 38 : Proposition d'algorithmes pour les patients présentant un LH de forme localisée (en haut) et avancée (en bas) en 1 re ligne de traitement

C. RADIOTHERAPIE DU LYMPHOME DE HODGKIN :

I. Principes de la radiothérapie

1. Techniques d'irradiation :

La radiothérapie dite « classique » consiste en une irradiation de balistique simple, bidimensionnelle, parfois par deux faisceaux latéraux opposés (« tunnel ») et un faisceau antérieur sus-claviculaire, avec adaptation des faisceaux et de l'énergie utilisés lorsque les doses limitantes ont été reçues à la moelle (de l'ordre de 40-45 Gy). [213]

2. Rayonnements utilisés :

Les photons x de haute énergie des accélérateurs linéaires ont remplacé les photons du cobalt 60 et présentent plusieurs avantages :

- Un rendement en profondeur excellent et un rayonnement diffusé latéral réduit, permettant une protection des tissus sains,
- Un sous-dosage des plans superficiels par rapport aux plans profonds,
- Une répartition de dose relativement homogène.

Les électrons produits par les accélérateurs peuvent être utilisés pour délivrer des suppléments de dose limités à des localisations superficielles, comme la paroi thoracique. [16]

L'énergie des photons utilisés dépend de la localisation du ou des volume (s) à traiter :

- Photons de 4 à 6 MV pour les régions anatomiques superficielles (territoires cervicaux et axillaires)
- De plus de 10 MV pour des régions anatomiques profondes (médiastin, territoires lombo-aortiques et pelviens).

La pondération pour la contribution à la dose totale entre le faisceau antérieur et le faisceau postérieur est variable, elle est en fonction elle aussi de la localisation et de la profondeur des masses ganglionnaires initiales. Pour la validation du plan de traitement, la dose à délivrer est calculée à mi-épaisseur dans l'axe des faisceaux. . [191]

Dans notre étude , les rayonnements utilisés chez nos patients étaient les photons , avec une énergie de 6mv chez 16,67% , et 18mv chez 10,42% et chez 72,91% non précisée

3. Position du patient pendant la simulation et en cours de traitement :

Le patient est positionné en décubitus dorsal strict sur la table de traitement et la position des bras dépend de la localisation du ou des volume (s) à traiter :

- En cas d'irradiation sus diaphragmatique, les bras sont placés en abduction complète (au-dessus de la tête) ou en abduction incomplète (avant-bras fléchis et mains croisées sur l'abdomen à hauteur de l'ombilic),
- Tandis qu'en cas d'irradiation sous-diaphragmatique, les bras sont placés le long du corps.

Les volumes à traiter sont irradiés par deux faisceaux de photons opposés, antéro-postérieurs, délivrés tous les deux le même jour sans changement de position du patient.

Le traitement des creux inguinaux constitue une exception car en effet pour ce faire, on utilise un faisceau direct antérieur d'électrons ou un mixage d'électrons et de photons. [191]

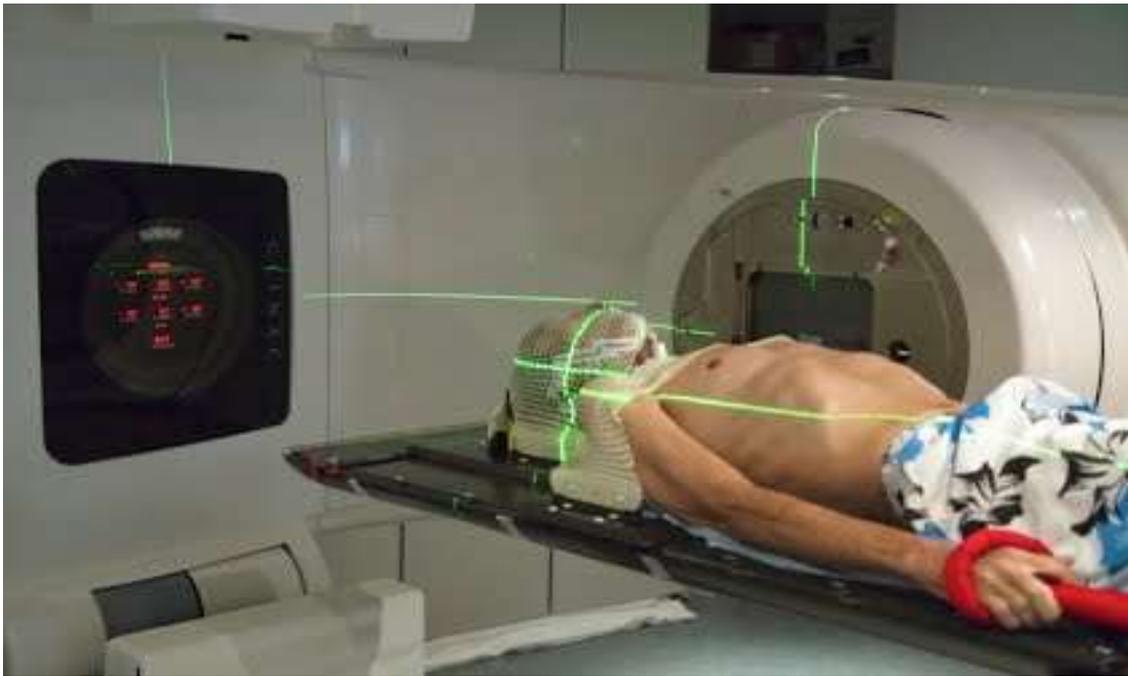


Figure 39 : position du patient au cours de l'irradiation

4. Volumes irradiés :

L'irradiation étendue sus-diaphragmatique en mantelet (incluant les deux régions cervico-sus-claviculaires et axillaires, le médiastin et les hiles pulmonaires), complétée par une irradiation de la rate et lomboaortique (irradiation lymphoïde subtotale) ou en Y inversé (irradiation lymphoïde totale), incluant en outre les chaînes ganglionnaires iliaques et les régions inguinales, est abandonnée, dans le traitement initial, depuis la fin des années 1990. Ces volumes étendus ont laissé place à l'irradiation des seuls territoires ganglionnaires initialement atteints : aires cervicale, axillaire, médiastinale, latéroaortique, iliaque et inguinocrurale. Cette irradiation involved-field est devenue le volume standard pour une association chimiothérapie-radiothérapie.

Une irradiation limitée aux ganglions initialement atteints (involved-node radiotherapy - INRT) est développée dans les essais thérapeutiques en cours [267]. La mise en œuvre de l'irradiation ganglionnaire nécessite l'utilisation d'une imagerie performante (scanner, FDG-PET initiale en position de traitement) dans la

détermination des nouveaux champs d'irradiation et des méthodes de fusion automatique des images.

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 hémis-cou 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 :

- Toute adénopathie cervicale et/ou du creux sus-claviculaire doit conduire à l'irradiation de l'hémis-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 médiastino-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 :**

Supérieure = ligne passant 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. A noter qu'en cas d'atteinte sus-claviculaire isolée, il est possible d'abaisser la limite supérieure du champ d'irradiation en regard de C2-C3 ou au niveau de l'os hyoïde, afin d'épargner les glandes parotides.

Limite inférieure = ligne horizontale passant 2 cm sous le pied de l'extrémité interne de la clavicule. Limite externe = 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 sus-claviculaire, 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.

❖ 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'en C2-C3, avec néanmoins une protection du rachis cervical haut et du larynx par une brique médiane qui descend jusqu'en C5-C6.

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 bord inférieur 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. Cette limite externe doit donc protéger la tête humérale.

Limites internes : — au niveau du thorax : ligne convexe en dehors qui suit la paroi thoracique, 1 cm en dedans du gril costal ; — au niveau cervical : elle dépend de l'atteinte ganglionnaire. En l'absence d'adénopathie sus-claviculaire, la limite interne cervicale du champ d'irradiation est une ligne verticale passant par le bord homolatéral du rachis. En cas d'adénopathie sus-claviculaire, la limite interne du champ d'irradiation passe par l'extrémité des apophyses transverses controlatérales pour englober la totalité des corps vertébraux du rachis. Néanmoins, il convient dans ce cas

de protéger le rachis cervical haut et le larynx par une brique médiane, qui descend jusqu'en C5–C6

❖ **Les limites de l'aire médiastino–sus–claviculaire**

Limite supérieure : ligne horizontale passant par C5–C6, au niveau du bord inférieur du cartilage thyroïde. A noter qu'en cas d'atteinte sus–claviculaire associée, la limite supérieure du champ doit être remontée jusqu'en C2–C3 avec néanmoins une protection du rachis cervical haut et du larynx par une brique médiane qui descend jusqu'en C5–C6.

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, on peut recommander deux à trois cm sous le niveau le plus bas de l'atteinte ganglionnaire initiale ou cinq cm sous le résidu après la 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.

❖ **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'éventuels résidus après la chimiothérapie.

❖ **Les limites du Y inversé (sans traitement des aires inguinales)**

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 ± 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) .

Dans ce travail, les volumes cibles sont précisés chez 27 patients soit 56,25% :

- L'irradiation des aires ganglionnaires initialement envahis est notée chez 21 patients soit 43,75%,
- Masse bulky est notée chez 3 patients soit 6,25%
- Masse résiduelle splénique chez 1 cas, Au niveau D10 chez 1 cas, médiastinale dans 1 cas,

5. Doses, étalement, fractionnement :

La radiothérapie est mise en œuvre environ un mois après la chimiothérapie et dure en général 3 à 4 semaines, à raison de 5 séances hebdomadaires.

L'irradiation des territoires initialement atteints est préconisée à la dose de 30 Gy.

Le principe actuel est d'irradier uniquement les territoires atteints initialement (technique « *in-volved field* ») et non plus l'ensemble des aires ganglionnaires. Les techniques actuelles (radiothérapie de conformation et radiothérapie en modulation

d'intensité) permettent de diminuer l'irradiation des tissus sains.

Pour les femmes, une contraception est indispensable compte tenu du risque inhérent aux rayonnements utilisés et au rayonnement diffusé. [187].

Dans les stades localisés sus-diaphragmatiques sans facteur de risque, après obtention d'une réponse complète induite par la chimiothérapie, une réduction possible de la dose à 20 Gy a été démontrée dans les essais thérapeutiques récents [269, 270]. Un étalement « classique » délivrant 9 à 10 Gy (en cinq séances) par semaine reste recommandé. Le rôle majeur de la dose par fraction dans la survenue des complications tardives de la radiothérapie étant démontré, les recommandations sont de ne dépasser en aucun cas 2 Gy par fraction.

Un complément d'irradiation (Boost) de 5 à 10 Gy peut-être délivré au niveau de la région correspondant à une masse bulky initiale, ou à un résidu hyper-métabolique sur la TEP à l'issue de la chimiothérapie d'induction.

Dans notre étude la dose entre 30 et 40 GY est appliquée chez 91,67% et la durée d'irradiation chez nos patients était presque 1 mois, avec un fractionnement de 1,8-2gy par séance.

6. Faisceaux et techniques modernes de l'irradiation :

Les volumes sont traités le même jour par deux faisceaux, antéropostérieur et postéroantérieur, sur un patient en décubitus dorsal. Les contrôles de dosimétrie et la réalisation de films de contrôle sous l'appareil doivent être systématiques. Les techniques modernes d'irradiation reposent sur la fusion des images TDM-TEP réalisée avant la chimiothérapie en position de traitement, l'irradiation de conformation et l'irradiation avec modulation d'intensité. Ces techniques sophistiquées permettent de délivrer une irradiation uniquement au niveau des ganglions initialement atteints (INRT) et non plus sur toute l'aire ganglionnaire (involved-field radiotherapy - IFRT). Elles augmentent la précision de l'irradiation tumorale et la protection des organes sains [269].

7. Contrôle de qualité :

Il est possible de distinguer trois aspects au contrôle de qualité en radiothérapie :

- **Le contrôle de qualité « physique »** vérification de la qualité des faisceaux, de l'appareillage, des systèmes de dosimétrie, etc.
- **Le contrôle de qualité « clinique »** Evaluation de la dose prescrite, de la définition des volumes-cibles, de la balistique adoptée, etc.
- **Le contrôle de qualité « technique »** Estimation de la reproductibilité de la mise en place, des moyens de contention, etc.

Si les contrôles physiques et techniques ne posent que peu de problèmes de référentiels, il en va tout autrement du contrôle de qualité clinique. En effet, dans l'absolu, il présuppose la connaissance des paramètres optimaux de la radiothérapie pour une tumeur donnée (doses, volumes, etc.). Une autre approche est de définir une attitude thérapeutique où l'ensemble des paramètres de l'irradiation est précisé, et de contrôler que le traitement correspond à ce protocole. C'est en particulier le cas pour les protocoles de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of

Cancer) dans la maladie de Hodgkin, où la définition des volumes cibles est clairement exposée, et où les doses à délivrer sont parfaitement définies.

Ce contrôle de qualité clinique a alors plusieurs objectifs :

- Détecter des déviations systématiques, qui doivent faire envisager une non-faisabilité d'une des recommandations du protocole ;
- Rechercher les << déviations accidentelles >>. Si leur nombre est important, cela peut inciter à remettre en cause la validité des conclusions de l'essai, surtout si dans un des bras le nombre de déviations est significativement supérieur à celui observé dans l'autre ;
- Essayer, après la fin de l'essai, d'établir une corrélation entre déviation protocolaire et rechutes, afin de valider a posteriori la technique d'irradiation prônée par le protocole.

IMPORTANCE DE LA QUALITE DE L'IRRADIATION DANS LA MALADIE DE HODGKIN :

L'influence des paramètres d'irradiation, en termes de qualité de traitement, sur la réussite du traitement n'a fait l'objet que de quelques études dans la littérature. En ce qui concerne la dose prescrite, son importance dans le contrôle tumoral de la maladie de Hodgkin a été initialement bien mise en évidence [271]. Mais, si une relation entre dose et contrôle tumoral est à peu près définie pour les patients traités par irradiation exclusive, les données sont bien moins précisées pour ceux recevant une chimiothérapie première, surtout si celle-ci a permis d'obtenir une rémission complète, et cela pour les stades disséminés ou localisés [272].

En revanche, l'importance de la qualité de l'irradiation en termes de volume est de plus en plus évidente. Dès 1983, dans le cadre des évaluations des prises en charge thérapeutiques des cancers aux Etats-Unis (patterns of care studies), 18 1 dossiers techniques de patients irradiés pour maladie de Hodgkin ont été revus par des experts : les modalités d'irradiation ont été considérés adéquates ou non adéquates en fonction

de la maladie initiale [273]. Une relation significative entre inadéquation de la balistique et rechute est clairement retrouvée (Tableau).

Récemment, dans le cadre d'un essai allemand incluant une irradiation étendue à la dose de 30 ou 40 Gy, un contrôle de qualité prospectif et rétrospectif a été réalisé : tous les dossiers techniques (141 patients) ont été revus par quatre experts indépendants [342]. Dans un tiers des cas, les experts ont jugé qu'il existait une violation protocolaire, le plus souvent du fait de marges de sécurité insuffisantes. Le taux de survie sans récurrence à 5 ans était de 82 % en l'absence de déviation protocolaire contre 70 % en cas de déviation protocolaire ($p = 0,0418$).

Tableau 52 : Influence de la qualité technique de l'irradiation Sur le contrôle de la maladie de Hodgkin. Etude rétrospective américaine [273].

Qualité technique de l'irradiation	Nombre de patients	Toutes rechutes %	Récidives locales %
Adéquate	115	15	8
Inadéquate	66	50	32

Récidives locales : rechutes dans le champ ou en bordure de champ.

II. RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE :



Figure 40 : radiothérapie conformationnelle en 3D

La radiothérapie conformationnelle est une technique d'irradiation qui prend de plus en plus d'importance et qui demande des moyens humains et matériels très supérieurs à ceux des techniques plus classiques.

C'est le début de la nouvelle radiothérapie assistée par ordinateur. Les scanners de stimulation dédiés remplacent progressivement les simulateurs et permettent des reconstructions en 3D du corps et de tous les organes. Les logiciels de « dosimétrie » et notamment la fonction beam eye view (vue depuis la cible) permettent de réaliser de façon virtuelle des plans de traitement en 3D « sur mesure » qui conforment (sculptent) les isodoses au plus près des contours des volumes cibles et des OAR. Les collimateurs multilames (CML) vont remplacer les « champs carrés » et les caches en plomb ou cerrobend.

« Forte dose dans petit volume » reste un modèle gagnant, sous réserve d'une parfaite exactitude du ciblage balistique. En 2000, la RC3D devient la technique de routine pour la grande majorité des irradiations notamment à visée curative (tumeurs cérébrales, ORL, poumon, pancréas, estomac, vessie, prostate, rectum). Le temps de la

planification du traitement devient encore plus capital (et « chronophage »).

Le scanner dédié au service de radiothérapie, la console de contourage et la station de planimétrie sont le cœur de cette nouvelle « simulation ». Avec cette RC3D, de nouvelles exigences techniques et opérationnelles apparaissent :

- Imagerie de haute qualité : elle est essentielle pour la bonne définition des divers volumes [275]. Pour améliorer cette définition, on utilise de plus en plus les fusions d'image entre scanner, IRM et PET-scan [276]. Les outils de segmentation ou contourage automatique ainsi que des atlas se développent. Les concepts de GTV, CTV, PTV et OAR prouvent définitivement leur utilité ;
- Logiciels de planimétrie en 3D (pencil beam, convolution de Kernel, code Monte Carlo, etc.) de plus en plus précis, conviviaux et rapides. Les HDV (histogramme dose volume) permettent une analyse quantitative et une optimisation rapide des tracés d'isodoses. La notion de dose de tolérance ou de contrainte aux OAR se précise. On utilise la notion de volume d'OAR ne devant pas recevoir une dose supérieure à un seuil [277, 278]. Pour le poumon par exemple, on écrit : $V_{20} < 35 \%$, ce qui signifie qu'une dose de 20 Gy ne doit pas être distribuée dans plus de 35 % du volume pulmonaire. Pour éviter les recopies fastidieuses et les erreurs, les services de radiothérapie s'équipent de réseaux informatiques reliant les données des images radiologiques au scanner de simulation, à la console de contourage et à celle de dosimétrie (planimétrie) et enfin aux divers appareils de radiothérapie (record and verify) ;
- Immobilisation du patient : l'exactitude balistique impose une rigueur sans cesse améliorée du positionnement du patient et de son immobilisation pendant la séance. Diverses techniques sont développées (masque, moule, empreinte buccale, cadre invasif ou repositionnable pour stéréotaxie, matelas

- de contention, etc.) . La vérification du positionnement avant ou pendant la séance utilise des techniques de complexité croissante (imagerie embarquée);
- Assurance qualité : c'est le garant incontournable de la sécurité face à la complexification des techniques. C'est une politique générale, pilotée et initiée au sommet de l'organigramme de l'institution. Gestion du risque, programme d'assurance qualité, audit externe, maintenance externe et interne régulière, comité de retour d'expérience, « reporting » régulier non punitif et anonyme. C'est toute une culture qui pénètre l'ensemble de l'équipe de radiothérapie pour éviter que se reproduisent des accidents graves comme celui d'Épinal.

Tous les maillons de cette longue chaîne du processus d'irradiation doivent être vérifiés, la dosimétrie in vivo vient compléter ces contrôles et le suivi clinique régulier et prolongé des patients est l'ultime et indispensable rempart pour remédier à d'éventuelles défaillances humaines ou organisationnelles [279].

Dans notre étude , tous nos patients sont traités par radiothérapie conformationnelle .

III. Les techniques modernes de l'irradiation :

Les nouvelles techniques de radiothérapie externe reposent sur l'utilisation des techniques d'imagerie médicale les plus modernes, de logiciels de calcul de la dose délivrée performants, et d'accessoires de contention sophistiqués. Elles ouvrent la voie à une meilleure adaptation de la dose d'irradiation au volume tumoral, à une limitation de l'exposition des organes sains et, à terme, à une augmentation de la dose tumorale

Les nouvelles techniques de radiothérapie, compte tenu de leurs potentialités, devraient permettre d'améliorer le contrôle tumoral et/ ou de diminuer la morbidité par rapport à des techniques d'irradiation « classiques » dans cette localisation.

1. Études de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité et de radiothérapie asservie à la respiration

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) et la radiothérapie asservie à la respiration (gating) ont montré une bénéfice en termes d'épargne des organes à risque par rapport à la radiothérapie tridimensionnelle. La modulation de l'intensité de chaque faisceau de rayonnement influence la distribution de la dose délivrée, pendant que l'asservissement à la respiration influence le volume des organes à risque irradié, notamment les poumons et le cœur. La combinaison des deux techniques peut améliorer l'indice thérapeutique.

Plusieurs études se sont intéressées à ce sujet. Une étude comparative entre la radiothérapie tridimensionnelle asservie à la respiration et la RCMI a montré une meilleure conformité de cette dernière, mais la même homogénéité. La dose moyenne délivrée au poumon était plus importante avec la RCMI, alors que la dose maximale de la moelle était diminuée par rapport au gating [280].

Petersen et al., dans une étude de 22 cas, ont comparé une irradiation en inspiration bloquée à une irradiation en respiration libre pour un traitement de type nodal [281]. Pour 19 patients les résultats dosimétriques étaient en faveur de

l'inspiration bloquée, qui permet en moyenne de réduire de 2 Gy la dose moyenne dans les poumons et de 1,4 Gy la dose moyenne délivrée au cœur. Le gain était plus important pour les atteintes médiastinales inférieures. Pour 12 patients, le traitement a combiné l'inspiration bloquée et la modulation d'intensité. Dans cette étude, il n'y avait pas de différence significative en termes de dose reçue par les glandes mammaires.

Paumier et al., dans leur étude sur 28 patients traités selon le concept d'involved nodes radiotherapy, ont démontré également l'intérêt de l'inspiration bloquée : les doses moyennes administrées aux artères coronaires, au cœur et aux poumons ont été significativement réduites de 15 % à 20 % et le volume recevant 20 Gy pulmonaire a été diminué de presque un tiers [282].

Charpentier et al. ont réalisé une étude comparative sur 47 patients ayant reçu un traitement de type involved field radiation therapy en inspiration bloquée modérée ou respiration libre [283]. Un avantage a été démontré pour l'inspiration bloquée modérée, avec un gain en dose moyenne au niveau pulmonaire de 1,5 Gy et une réduction de 6 % du volume pulmonaire recevant 20 Gy ainsi qu'une réduction de la dose moyenne au niveau cardiaque d'environ 2,6 Gy. L'inconvénient était une dose légèrement plus élevée pour les seins (+0,6 Gy). 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 [280,284-290].

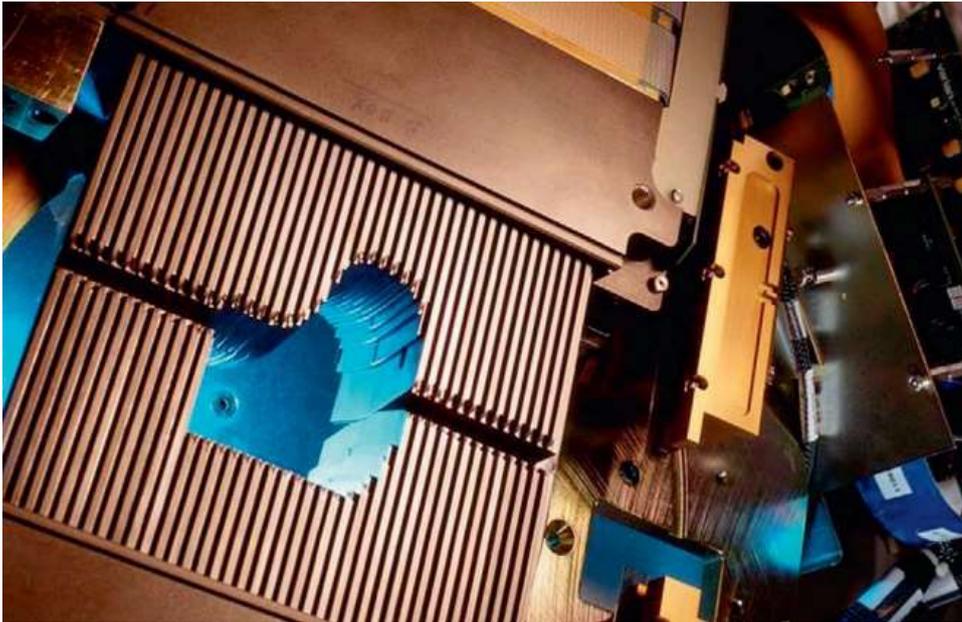


Figure 41 : Collimateur multilames (Varian medical system)

Arcthérapie dynamique :

L'arcthérapie dynamique est une nouvelle technique de RCMI qui permet de délivrer une radiothérapie modulée rotationnelle et volumétrique à la différence de la RCMI « classique » qui utilise plusieurs séries de faisceaux fixes. En faisant varier la vitesse de la rotation du bras de l'accélérateur, la vitesse de déplacement des lames du collimateur et la fluence (débit de dose), les techniques d'arcthérapie dynamique actuellement disponibles (RapidArc de Varian Medical System et VMAT d'Elekta) permettent de délivrer l'irradiation en moins d'unités moniteurs et en moins de temps total de traitement que la RCMI classique .

En termes de dose intégrale, bien que Vanetti et al. ont retrouvé une dose intégrale plus faible en VMAT comparé à la RCMI dynamique avec 7 faisceaux, la plupart des études ont observé un volume de tissus sains recevant de faibles doses plus important avec le VMAT sans que l'on puisse évaluer les conséquences de cette constatation [291, 292].

2. Radiothérapie stéréotaxique :

C'est l'ensemble des techniques d'irradiation externe qui permettent d'irradier le « volume cible » à l'aide d'un grand nombre de faisceaux le plus souvent non coplanaires, orientés dans tous les plans de l'espace avec une précision millimétrique. Il est ainsi possible de réaliser une radiothérapie hautement conformationnelle du volume cible mais en « diluant » la dose aux tissus sains dans les « 4 pi » de l'espace, diminuant ainsi encore plus que dans les RC3D « coplanaires » la dose aux OAR. C'est au niveau de la tête que cette technique s'est d'abord développée grâce à sa forme sphérique et à la facilité de parfaite immobilisation indispensable dans ces balistiques à très grande exactitude

Cette technique a été adaptée pour les accélérateurs linéaires soit en dose unique, soit en dose fractionnée en utilisant des cadres repositionnables. L'évolution actuelle se fait vers la radiothérapie stéréotaxique corps entier. Des appareils (Cyberknife® [18], Novalis®) sont particulièrement conçus pour cette approche. Les accélérateurs linéaires grâce à l'IGRT et à des tables robotisées ayant six degrés de liberté permettent de s'approcher de ces techniques stéréotaxiques corps entier. L'une des conséquences de cette radiothérapie stéréotaxique de très haute précision est de permettre un renouveau des irradiations hypofractionnées à intention curative (trois à six séances en une à deux semaines)



Figure 42 : Cyberknife (Institut Antoine Lacassagne, Nice).

3. Tomothérapie hélicoïdale :

La tomothérapie hélicoïdale (TH) a été développée par un groupe de recherche mené par Mackie à l'université du Wisconsin aux États-Unis, puis commercialisée par la société Tomotherapy Inc. (Madison, États-Unis). Le principe de la tomothérapie consiste à embarquer sur un statif de scanner un petit accélérateur d'électrons pour la production des faisceaux de photons de moyenne énergie (6 MV) . Le faisceau est mis en forme par un système de collimation permettant une irradiation sur 40 cm de largeur par 1 à 5 cm d'épaisseur couvrant ainsi une «tranche» (d'où le terme «tomothérapie»).

Chaque «tranche» est découpée en minifaisceaux qui peuvent être interrompus à volonté au cours de la rotation par un système obturateur du type collimateur multilames à haute vitesse permettant de moduler l'intensité du faisceau de façon sélective pour réaliser la distribution de dose voulue. Pendant l'irradiation, comme pour un scanner de radiodiagnostic, la table se déplace longitudinalement. Le mouvement global est donc celui d'un scanner fonctionnant en mode hélicoïdal balayant jusqu'à 160 cm de longueur de traitement en continu. Ce système permet également de faire

de l'imagerie temps réel en position de traitement pour la validation de la mise en place puisqu'un détecteur opposé au tube accélérateur permet d'obtenir une image 3D tomodensitométrique.

Le plan de traitement est directement obtenu par planification inverse (comme en RCMI avec des accélérateurs linéaires classiques) avec l'avantage de ne pas avoir à choisir l'orientation des faisceaux. Ainsi, la tomothérapie regroupe en un seul appareil un système original d'irradiation conformationnelle continue avec modulation d'intensité et un dispositif intégré de contrôle scanographique des champs d'irradiation [294]. En raison du développement clinique récent de cette technique, peu de résultats cliniques sont décrits dans la littérature [291, 294, 295]. La majorité des études publiées concerne les avantages dosimétriques théoriques de cette nouvelle technique d'irradiation.



Figure 43 : Patient repositionné avec un masque personnalisé thermoformé renforcé à 5 points d'ancrage avant une séance de tomothérapie (Institut Curie, Paris).

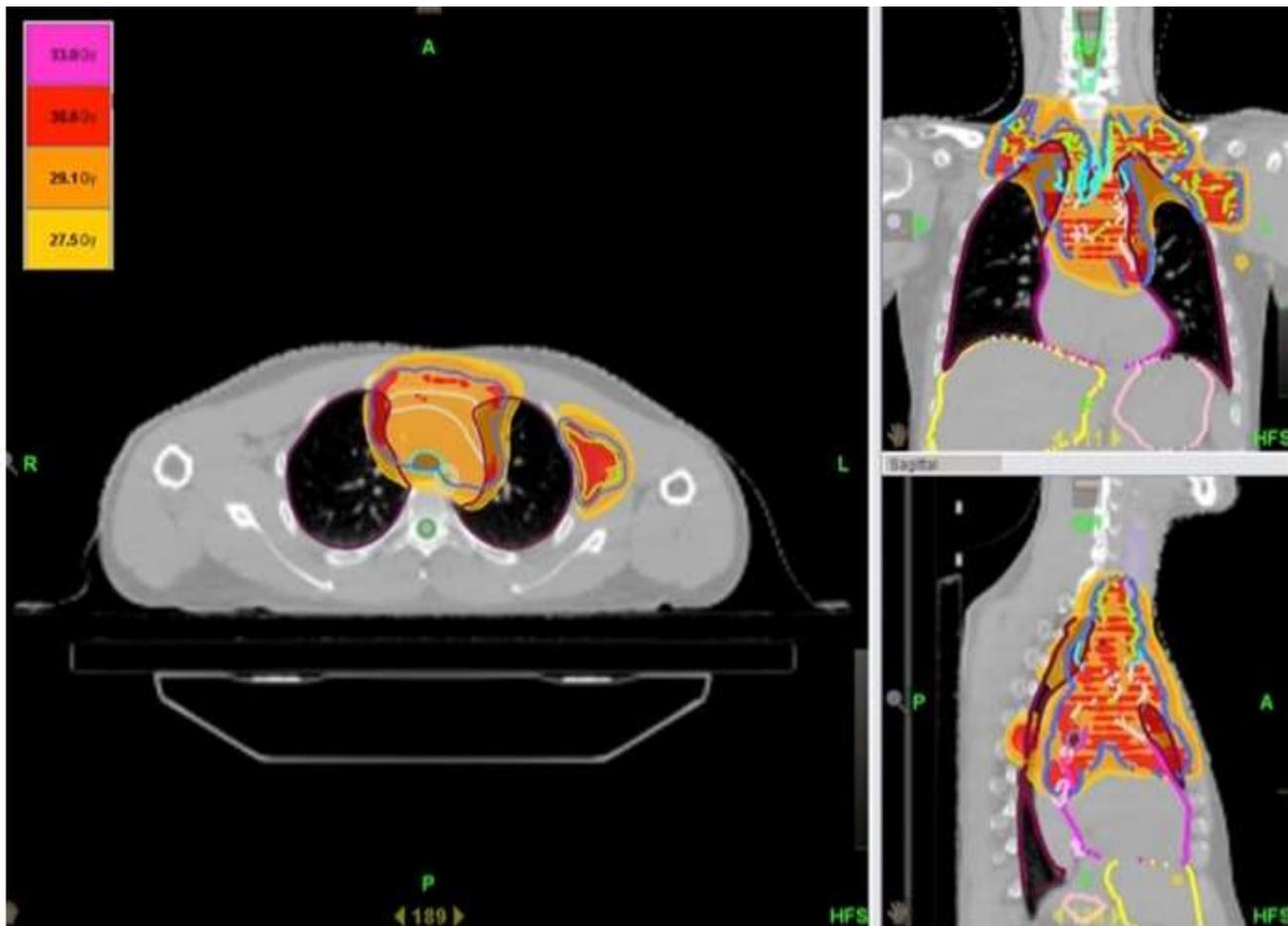


Figure 44 : Tomothérapie chez un patient atteint de lymphome de Hodgkin, avec atteinte médiastinale, sus-claviculaire bilatérale et axillaire gauche, prise en charge selon le concept de l'involved-node radiotherapy. Représentation des isodoses 90 % (27,5 Gy) à 107 % (33 Gy) conformées au volume à irradier (volume cible prévisionnel en bleu) pour une dose prescrite de 30,6 Gy. À noter : l'absence de 107 % dans le volume à irradier

4. Hadrons :

Le terme «Hadronthérapie» inclut une large panoplie de particules utilisées, ou potentiellement applicables à la radiothérapie, incluant les protons, des ions légers (hélium, oxygène, carbone) et des ions lourds (néon, argon). Les protons sont actuellement les particules les plus utilisées dans le monde. Par rapport aux photons X des accélérateurs linéaires classiques, les protons sont caractérisés par un dépôt de dose élevé sur une très courte distance en fin de parcours (appelé «pic de Bragg»).

Cette propriété physique spécifique limite l'irradiation aux tissus sains en arrière du volume cible et facilite ainsi le traitement de tumeurs très proches d'organes sains très radiosensibles.

Des nouveautés se préparent en particulier par l'évolution vers une compacité plus grande des cyclotrons amenant à moyen terme à une plus grande diffusion et à une meilleure intégration de la protonthérapie dans les plateaux techniques traditionnels.

Études de protonthérapie :

Pour le lymphome de Hodgkin les études dosimétriques ou les résultats cliniques publiés concernaient une protonthérapie de type passive scattering, excepté les publications de Maraldo et al., Cella et al., et Toltz et al., qui ont évalué une technique de pencil beam scanning [296,297-304]. Ces études ont montré une réduction de doses aux organes à risque, alors que les objectifs de couverture du volume cible prévisionnel restaient atteints

L'étude de Li et al., a porté sur dix patients atteints d'un lymphome médiastinal traité par protons entre juillet 2007 et février 2009, avec une radiothérapie de type involved site radiation therapy [300]. Comparée à une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, elle a permis de réduire la dose pulmonaire moyenne de 9,5 à 6,2 Gy, la dose moyenne au cœur de 17,7 à 8,8 Gy, de même pour l'œsophage de 22,3 Gy à 9,5 Gy. En ce qui concerne l'irradiation du cœur, la réduction de dose la plus significative concernait les artères coronaire et interventriculaire gauches. Pour ces trois organes à risque, la réduction de dose concernait les différents niveaux de dose : V5 à V30 Gy (VxGy : volume recevant x Gy). En revanche, il n'y avait pas de différence pour la dose moyenne délivrée aux glandes mammaires.

Hoppe et al., ont confirmé l'intérêt dosimétrique de la protonthérapie en termes de doses délivrées aux différentes structures cardiaques pour 13 patients pris en

charge par involved nodes radiotherapy comparée à une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et une RCMI [297]. La réduction de dose est plus élevée pour la comparaison radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et protons. Si l'on s'intéresse aux faibles doses, cette étude a montré un V4 Gy pour le sein respectivement de 27 % pour la RCMI, 23 % pour la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et 21 % pour la protonthérapie.

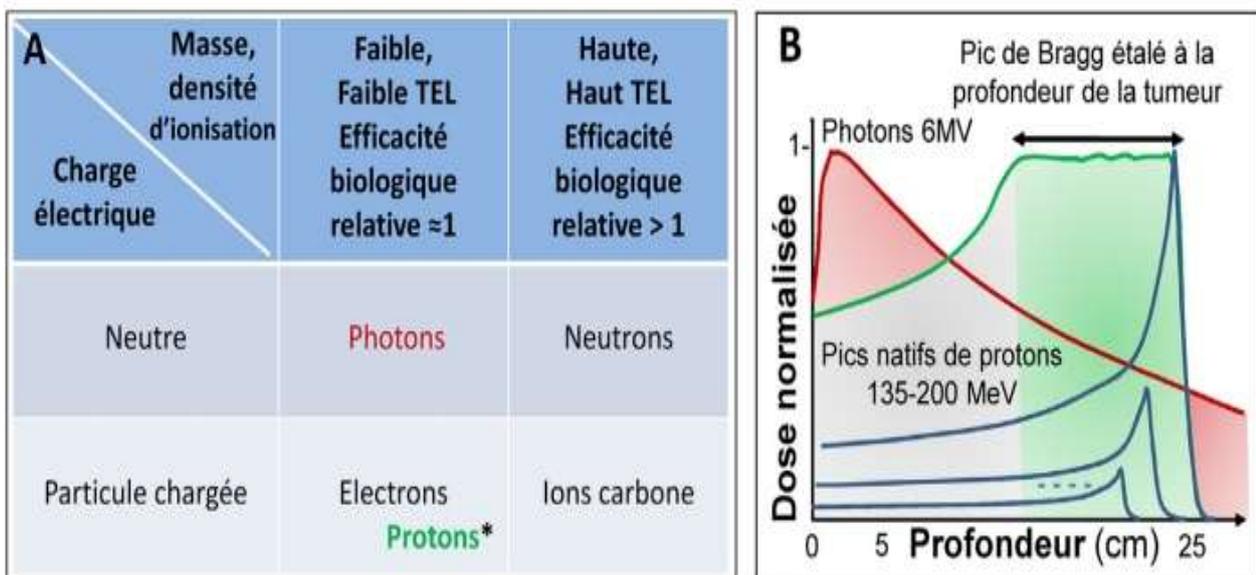


Figure 45 : Caractéristiques des différents types de particules utilisées en radiothérapie en fonction de leur charge et de leur densité d'ionisation. * Efficacité biologique relative (EBR) par rapport aux photons, schématiquement considérée à 1.

B. Distribution de dose en profondeur des protons (et son pendant en photons)

D. EVOLUTION – COMPLICATIONS :

I. SURVEILLANCE :

➤ OBJECTIFS :

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. [16]

Suivre les facteurs de risque et le respect des règles d'hygiène de vie en raison des toxicités tardives et déceler et organiser la prise en charge d'une éventuelle rechute et les soins de support nécessaires et permettre un accompagnement psychologique, social et une aide à la réinsertion professionnelle. [187]

➤ ORGANISATION :

Dans tous les cas, le suivi doit être adapté à la situation individuelle de chaque patient, en tenant compte notamment de son pronostic initial, du traitement reçu, de son âge et de ses comorbidités.

La surveillance cible :

- ✓ Dans un premier temps le contrôle de la rémission et la détection d'une éventuelle rechute, notamment dans les formes de pronostic plus défavorable
- ✓ Puis, sur le plus long terme (> 5 ans), la détection précoce des toxicités tardives des traitements. Pour chaque type de complications identifiées, les risques peuvent différer en fonction des traitements reçus.

➤ **Modalités du suivi du lymphome de Hodgkin :**

Le suivi est principalement clinique et biologique, complété éventuellement par l'imagerie. Compte tenu du peu de données de haut niveau de preuve disponibles dans la littérature, les protocoles de surveillance proposés sont fondés sur des avis d'experts.

1. Interrogatoire et examen clinique :

L'interrogatoire et l'examen clinique, comprenant notamment :

- La palpation des aires ganglionnaires
- Recherchent les signes d'une récurrence (adénopathies, signes généraux)
- Évaluent l'apparition ou l'évolution d'effets indésirables liés au traitement.
- Un temps est réservé à un échange sur la réinsertion socioprofessionnelle et la qualité de vie du patient.

➡ Dans notre étude En général la surveillance par un examen clinique chez nos patients était normale chez 31 patients soit 64,58% tandis qu'elle a révélé des complications chez 17 patients soit 35,42%

Tout élément clinique inhabituel et persistant doit faire évoquer et rechercher une récurrence, notamment dans les formes de pronostic plus défavorable. Le patient doit être informé des signes cliniques faisant suspecter une évolution de la maladie et devant l'amener à consulter.

Le rythme de suivi est généralement le suivant : tous les 3 mois pendant 2 ans ; puis tous les 6 mois les 3 années suivantes ; puis annuellement jusqu'à la 10^{ème} année; puis tous les 2 ans.

La prise en charge globale du patient (contrôle de la rémission et surveillance des effets du traitement à long terme) justifie une surveillance clinique prolongée.

La chambre implantable peut être laissée en place longtemps.

2. Biologie :

Les bilans biologiques sont réalisés à chaque consultation :

Hémogramme ;

VS.

Dans notre étude , la surveillance biologique (NFS et VS) était faite chez 18 patients soit 37,5%

3. Imagerie

Le choix et la fréquence des examens d'imagerie reposent sur la topographie de l'atteinte initiale (thoracique ou disséminée) et l'existence d'une masse résiduelle après traitement.

Le bénéfice d'une imagerie systématique n'est pas démontré. Le risque d'irradiation supplémentaire ne doit pas être méconnu. L'indication d'une imagerie doit tenir compte des bénéfices et risques individuels attendus. [187]

La surveillance par TEP n'est pas validée en raison d'un fort taux de faux positifs.

Le suivi repose sur : une radiographie de thorax (face et profil) avec ou sans échographie

Abdomino-pelvienne tous les 4 mois la première année, puis tous les 6 mois. Des examens tomodensitométriques peuvent être pratiqués les 3 premières années, avec un rythme de 6 mois ou 1 an selon les facteurs pronostiques initiaux. Après 5 ans de rémission, il est possible de parler de guérison [305].

Dans notre étude la surveillance par imagerie était faite essentiellement par :

- Une TDM CTAP chez 38 patients soit 79,17%, ainsi par Une radiographie du thorax chez un patient
- Une échographie (thoracique , cervicale , abdomino-pelvienne , mammaire) chez 6 patients
- PET scan chez 12 patients soit 25%

II. COMPLICATIONS THERAPEUTIQUES :

On entend généralement par complications (radiques) les effets secondaires de la radiothérapie externe. Il est possible de distinguer les toxicités aiguës, survenant en cours de l'irradiation ou au décours immédiat (dans les 3 mois), résolutive dans l'immense majorité des cas en moins de 6 mois, des toxicités tardives, survenant par définition après 6 mois de la fin de l'irradiation et jusqu'à plusieurs dizaines d'années après.

Les toxicités aiguës et tardives sont classiquement indépendantes et la sévérité des toxicités tardives n'est pas prédite par celle des toxicités aiguës. Cependant, exceptionnellement, lorsque l'ensemble du compartiment souche a été irradié, elles peuvent être directement consécutives à des réactions précoces très sévères (*consequential effects* en anglais), comme c'est le cas d'exceptionnelles nécroses précoces étendues aboutissant à une fibrose tardive radio-induite sévère.

Les toxicités tardives s'accompagnent assez fréquemment de séquelles. Plusieurs échelles (*Radiation Therapy Oncology Group* : RTOG, *National cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* : CTC versions v3 puis v4, OMS [WHO en anglais], SOMALENT) sont utilisées pour évaluer les toxicités aiguës et tardives. Les grades 1-2 sont le plus souvent assimilés à des toxicités minimales à modérées et les grades 3-4 à des toxicités sévères ; le grade 5 correspond au décès et 0 à l'absence de toxicité. On désignera, selon la terminologie de ce rapport de la SFORL, par complications des toxicités aiguës à court (jusqu'à 3 mois) ou moyen terme (3-6 mois) et par séquelles des toxicités tardives des effets secondaires survenant à plus de 6 mois.

Nous aborderons ici les effets secondaires à court - moyen terme de la radiothérapie externe sur la maladie locorégionale et de ses associations médicamenteuses éventuelles (chimiothérapies ou thérapies ciblées). [213].

a. COMPLICATIONS PRECOCES :**➤ Effets indésirables liés à la radiothérapie :****❖ MUCITE aigue :**

La radiothérapie cause une mucite aiguë dans environ 60 % des cas après radiothérapie standard et chez quasiment tous les patients traités par radiothérapie hyperfractionnée/accélérée ou traitements combinés (avec chimiothérapie ou thérapie ciblée concomitante) [306]. Une mucite sévère (grade 3-4) survient chez 34 % sous radiothérapie standard et plus de 56 % des patients traités par irradiation «intensifiée» [307] notamment en cas de chimiothérapie associée. Les facteurs favorisant une mucite en rapport avec la tumeur sont en fait directement intriqués avec la taille tumorale et ainsi corrélés aux volumes irradiés. D'autres facteurs tels que la dose par fraction, la durée d'irradiation et la dose cumulée modifient les profils de toxicité [308]. Les radiochimiothérapies sont responsables de mucites plus sévères par rapport à une irradiation exclusive [309]. L'âge, un déficit immunitaire, le statut nutritionnel, un diabète, une insuffisance rénale, la flore buccale, certains facteurs génétiques et la consommation d'alcool et de tabac et l'hygiène parodontale pourraient influencer la sévérité d'une mucite [312]. L'échelle de l'OMS (tableau 53) prend en compte des modifications muqueuses, la douleur et le retentissement fonctionnel. L'échelle du National Cancer Institute CTC et le groupe de radiothérapie Américain RTOG (tableau 54) prennent en compte l'examen et le retentissement fonctionnel (fig. 46) [310, 311].

Tableau 53 : Échelle des mucites de l'OMS

Grade	Critères
0	Pas de mucite
1	Érythème, sensation désagréable (douleur).
2	Érythème, ulcères, alimentation solide possible
3	Ulcères, alimentation liquide uniquement possible
4	Alimentation per os impossible ; alimentation entérale (par sonde) ou parentérale obligatoire

Tableau 54 : Échelle des mucites du NCI-CTC (et du RTOG).

Grade	Critères
0	Pas de mucite
1	Érythème de la muqueuse
2	Plaques pseudo-membraneuses < 1,5 cm et non confluentes
3	Plaques pseudo-membraneuses confluentes > 1,5 cm
4	Ulcération avec nécrose
5	Décès en relation avec la toxicité

Une mucite radio-induite se manifeste généralement dans les 2-3 semaines du début de l'irradiation par un inconfort, une sécheresse buccale et un érythème muqueux. En 5ème semaine, il peut apparaître un érythème franc, une ulcération et des pseudomembranes. Ces signes peuvent être associés à des douleurs buccales et une odynophagie, et peuvent avoir pour conséquence une diminution ou une modification des apports alimentaires, aggravant à leur tour la mucite par défaut de cicatrisation, ce qui nécessite parfois une supplémentation orale ou parentérale. Après

irradiation, ces symptômes durent encore 2–3 semaines avant d'évoluer vers une résolution plus lente souvent complète en 6 semaines. L'utilisation d'une RCMI peut permettre de réduire la xérostomie mais son bénéfice en aigu sur la mucite n'est pas démontré d'autant que la technique multiplie les points d'entrée (5–9 faisceaux) et tend ainsi à «dispenser les faibles doses» [313]. Cette RCMI peut être adaptée pour diminuer les volumes irradiés de cavité buccale si cela est compatible avec un bon contrôle carcinologique.



Figure 46 : Mucite de grade 1 (A) et mucite sévère fissuraire (B).

Dans notre étude nous avons retrouvé une mucite grade I chez 10,42%

❖ **Hypo salivation et xérostomie :**

Une diminution de la salive augmente le risque de déminéralisation dentaire, de caries et d'infections buccales telles qu'une candidose, et peut conduire à une mucite chronique, des fissures linguales, une dysgueusie, des difficultés d'élocution, une halite, des douleurs buccales, une impossibilité de porter un appareil dentaire, toutes conditions concourant à une dégradation de la qualité de vie [314]. La xérostomie est un symptôme subjectif de bouche sèche qui reflète habituellement une raréfaction de la salive [315]. L'hyposalivation est mesurée objectivement par le flux salivaire stimulé

et non stimulé et la sécrétion des glandes salivaires majeures. Elle n'est pas forcément corrélée avec une perception de bouche sèche. Une xérostomie ou une hyposalivation radio-induite, la dose incriminée dans la survenue de dommages irréversibles des glandes salivaires est de l'ordre de 30 Gy [316].

Dans notre étude , nous avons noté la présence d' hyposalivation et xérostomie chez 6,25%

❖ **Sécrétions muqueuses/ hypersialorrhée :**

Après irradiation, une salive épaisse et collante (fig. 47), des sécrétions collantes difficiles à expectorer, en particulier le matin, sont parfois rapportées pendant quelques mois après irradiation. Elles peuvent être favorisées par une fibrose post-chirurgicale qui perturbe la déglutition. Des manœuvres positionnelles nocturnes et une humidification avec de l'air chaud favorisent les expectorations ; des traitements médicamenteux peuvent être utilisés dans les cas extrêmes.



Figure 47 : Hypersialorrhée épaisse précoce en cours d'irradiation avec mucite

Dans notre étude , nous n'avons pas noté un cas d'hypersialorrhée chez nos patients

❖ **Dysgueusie et troubles de l'odorat :**

Une hyposalivation postradique peut induire une diminution du goût par insuffisance d'apport des ligands vers leurs récepteurs. Des altérations dentaires, buccales, oropharyngées, une nécrose tissulaire, une surinfection ou une atteinte des nerfs crâniens peuvent aussi retentir sur le goût. Par ailleurs, une altération de l'odorat peut aussi altérer le goût. De plus, la chimiothérapie et les thérapies ciblées concomitantes à l'irradiation peuvent altérer le goût de façon directe par stimulation directe des récepteurs, se traduisant le plus souvent par un goût métallique ou chimique. Ces altérations peuvent persister plusieurs semaines après la fin du traitement. La radiothérapie altère le goût dans 75 à 100 % des cas, avec une sévérité corrélée aux champs d'irradiation [317].

Des radioprotecteurs comme l'amifostine semblent aussi pouvoir contribuer à la préservation du goût. Une supplémentation en zinc (45 mg 3 fois/jour) améliorerait la conservation du goût contre placebo pendant la radiothérapie, mais le niveau de preuve basé sur un essai randomisé n'a pas induit l'application de cette pratique en routine clinique

Dans notre étude, nous avons retrouvé l'agueusie chez 2,08%

❖ **Infections buccales :**

Candidose oropharyngée Fréquente et cause majeure de morbidité en cours d'irradiation chez les patients, une candidose oropharyngée peut se manifester par une douleur, une dysgueusie, une anorexie, une malnutrition, voire une candidose œsophagienne avec dysphagie. Des traitements locaux sont recommandés en première intention. Candida albicans est le plus souvent incriminé mais Candida krusei, Cronobacter dublinensis, de prévalence croissante sont résistants au fluconazole. Des

infections virales par réactivation d'une infection à Herpes virus, latent dans les glandes salivaires ou ganglions locorégionaux, peuvent survenir sous chimiothérapie, le rôle favorisant d'une irradiation locale est beaucoup plus controversé.

Dans notre étude , nous n'avons pas trouvé des cas d'infections buccales

❖ Radiodermite :

Le premier effet de la radiothérapie est sur les cellules proliférantes basales dont la déplétion conduit à une altération du turnover des cellules de la peau. Cet effet se répercute sur les différentes couches fonctionnelles et induit un amincissement cutané, et une diminution de la production de lipides et de kératine, nécessaires au maintien de la barrière cutanée et à celui de l'état d'hydratation. Une radiodermite, toxicité cutanée secondaire à une irradiation externe, survient chez environ 95 % des patients irradiés à des degrés divers selon la présence de facteurs de risque. Les facteurs de risque pour une radiodermatite peuvent être liés au patient ou au traitement : type/ qualité des faisceaux, dose totale et fractionnement, site et taille des champs, zones de recoupe de champs, utilisation concomitante de traitements radiopotentialisants éventuels (radiochimiothérapie) [318]. En général, le risque de radiodermite est proportionnel au degré d'exposition cutanée à l'irradiation. Un fractionnement délivrant de plus petites doses quotidiennes réduirait le risque. Les facteurs liés au patient incluent l'obésité, un état nutritionnel précaire, un statut tabagique actif, un eczéma chronique, une exposition aux ultraviolets, une radiosensibilité individuelle telle qu'une ataxie-télangiectasie et des maladies autoimmunes (sclérodermie, lupus érythémateux disséminé, et polyarthrite rhumatoïde) qui doivent, de principe, faire discuter l'indication d'irradiation compte tenu du risque d'effets secondaires graves. Cette radiodermite peut être aiguë ou chronique, et s'exprimer comme un continuum passant par un érythème localisé, une dépilation, une ulcération, et exceptionnellement jusqu'à une nécrose, et par ailleurs peut comporter un œdème, une fibrose. Cette radiodermite

peut être douloureuse et/ou gênante et altérer la qualité de vie. De plus, une radiodermite sévère peut nécessiter des modifications ou retards de traitement, susceptibles d'obérer l'efficacité de la radiothérapie. Une radiodermite aiguë survient dans les 90 jours de l'initiation de la radiothérapie.

- Une desquamation sèche est habituellement résolutive en 1-2 semaines. Une desquamation exsudative, se manifestant par un derme rouge exposé et un suintement séreux, survient après 4-5 semaines et des doses cumulatives de 45-60 Gy au niveau des cellules souches basales. Une radiodermite exsudative est habituellement résolutive en 3-4 semaines [319]. Des effets tardifs en rapport avec des dommages irréversibles du derme peuvent être observés de 6 mois à plusieurs années après l'irradiation.

Ces effets radiques cutanés tardifs consistent en une atrophie cutanée, une fibrose, des télangiectasies, et des changements de pigmentation. Ces effets sont dus notamment à une destruction des fibroblastes du derme, avec réabsorption du collagène et atrophie tissulaire, mais également à la stimulation de fibroblastes atypiques avec production d'un tissu fibreux dense. La radiothérapie endommage aussi la vasculature dermique où les vaisseaux deviennent proéminents, dilatés et amincis, formant des télangiectasies. Une destruction des mélanocytes dermiques peut aussi aboutir à une hypopigmentation, ou induire une production excessive de mélanine, responsable d'une hyperpigmentation

Dans notre étude, nous avons noté une radiodermite grade I chez 12,5%

❖ Œdème :

L'apparition d'un œdème radique dans les semaines ou mois qui suivent le début de l'irradiation est un phénomène fréquent. Sa prévalence exacte chez les patients irradiés est cependant difficile à estimer. Le retentissement fonctionnel est mieux évalué au niveau laryngé qu'au niveau d'autres régions anatomiques. Des contraintes

de dose peuvent être appliquées pour limiter le risque d'œdème laryngé postradique (30–35 Gy) [320, 321]. Plus récemment, il a été mis en évidence qu'une dysphagie aiguë en cours d'irradiation était multifactorielle en rapport avec une irradiation des constricteurs du pharynx, une mucite douloureuse, une xérostomie ou une hypersialorrhée, mais aussi un œdème des tissus mous. Une autre expression d'œdème postradique, très fréquente, est l'apparition d'un œdème sous-mentonnier, autrement appelé jabot. Cet effet secondaire sans gravité est néanmoins gênant à double titre : il peut faire craindre des adénopathies et il est disgracieux (fig. 48).



Figure 48 : Jabot sous-mentonnier après irradiation cervicale.

❖ Syndrome algique :

Jusqu'à 85 % des patients rapportent des douleurs buccales au diagnostic par effet de masse, ulcération, inflammation, ou envahissement tumoral. Des douleurs peuvent aussi survenir en cours de traitement précocement ou tardivement. Les douleurs postopératoires sont caractérisées par des douleurs nociceptives persistant 1 à 2 mois avec une amélioration progressive [322]

La cause de douleur la plus fréquente en cours de radiothérapie est liée à une mucite. La radiochimiothérapie concomitante augmente la fréquence, la sévérité et la durée de la mucite [323]. Ces douleurs sont mixtes, nociceptives et neuropathiques.

❖ Atteinte des phanères :

Une trichomégalie (se traduisant par une élongation des cils qui sont par ailleurs frisés/incurvés), une hypertrichose parfois sous forme d'un hirsutisme facial, une folliculite et des cheveux cassants ou une alopécie peuvent être observés. L'alopécie survient le plus souvent lors de traitements prolongés au bout de 2-3 mois et donc plus volontiers dans un contexte métastatique, d'abord sous forme d'alopécie frontale ou en patch, puis diffuse. Cette alopécie est généralement résolutive à l'arrêt du traitement, avec une qualité de cheveu très variable à la repousse. Il n'existe pas de traitement préventif. Le minoxidil est efficace dans la population générale mais peu évalué dans des populations traitées par anti-EGFR. Une alopécie définitive peut être observée en cas de lésions inflammatoires extensives et diffuses (tronc, scalp, dos) notamment et, dans ces cas particuliers, peut justifier un traitement topique ou par shampoings contenant des corticoïdes, voire un traitement antibiotique. L'hirsutisme et la trichomégalie apparaissent à 1-2 mois et persistent. (fig. 49).

Dans notre étude , nous n'avons pas noté un cas d'atteinte des phanères



Figure 49 : Alopécie postérieure

❖ **Dysphagie :**

Une dysphagie préexistante au traitement est fréquente et préjuge souvent d'une dysphagie après traitement. La prévalence de la dysphagie varie entre 28 et 51 % selon les études et selon le site anatomique et le stade de l'atteinte tumorale. La sévérité de la dysphagie après radiochimiothérapie dépend de la dose totale, du fractionnement, des volumes cibles, de la technique d'irradiation, d'une chimiothérapie associée, de facteurs de prédisposition individuels, d'une nutrition parentérale et du statut tabagique [324]. Elle peut être associée à une odynophagie et responsable de pneumopathies de déglutition. Elle est favorisée par une mucite, une xérostomie et une dysgueusie, qui sont des facteurs aggravants.

Dans notre étude nous avons noté , une dysphagie chez 8,33%

❖ Complications dentaires :

Déminéralisation dentaire et caries radiques La majorité des complications dentaires peuvent être attribuées à des modifications qualitatives et quantitatives de la salive. Une déminéralisation est observée en cas d'altération du pouvoir tampon de la salive, la raréfaction de substrats de l'émail (calcium et phosphate), une modification de la flore buccale au profit d'organismes cariogènes (*Streptococcus mutans* et *Lactobacillus* en particulier), et de modifications alimentaires [315]. Cette déminéralisation progresse vers un stade de caries insidieuses avec maladie parodontale et ostéoradionécrose (ORN). Des mesures préventives visent à minimiser les effets dentaires à long terme. Les facteurs de risque préexistants à l'irradiation doivent être pris en compte

Dans notre étude nous n'avons pas noté un cas de complications dentaires

❖ Hypoacousie :

Malgré leur retentissement fonctionnel, les conséquences otologiques de la radiothérapie sont très peu rapportées. Toutes les structures impliquées dans l'audition (transmission et/ou perception) peuvent être impliquées. Or, il est estimé que jusqu'à 40 % des patients auraient des effets secondaires aigus au niveau de l'oreille en particulier sous forme d'une otite séreuse réactionnelle et qu'un tiers des patients présente une perte neurosensorielle à moyen long terme [325].

Dans notre étude nous n'avons pas noté un cas d'hypoacousie

❖ Asthénie ou « fatigue» :

Le niveau d'asthénie augmentait en cours d'irradiation avec un maximum à 6 semaines avec ensuite une lente décroissance. Le niveau d'asthénie basal, l'association à une chimiothérapie en induction ou concomitant,

Dans notre étude , nous avons noté une asthénie chez 8,33%

➤ **Effets indésirables liés à la chimiothérapie :**

La chimiothérapie par BEACOPP entraîne une toxicité hématologique beaucoup plus sévère que celle par ABVD.

Tableau 55 : Effets indésirables aigus les plus fréquents de la chimiothérapie [182].

Effets indésirables	Conduite à tenir
Nausées Vomissements, constipation (plus fréquente que les diarrhées)	Prescription systématique d'antiémétiques. Conseils alimentaires, laxatifs
Anémie Neutropénie fébrile (à partir de J9-J10 après BEACOPP) Thrombopénie (surtout après BEACOPP)	<ul style="list-style-type: none"> • Prescription de facteurs de croissance à discuter par l'équipe spécialisée • Si T° > 38,5 °C : recherche d'un foyer infectieux, hémogramme et prescription d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre si PNN < 0,5 G/l. Hospitalisation à discuter au cas par cas avec l'équipe spécialisée
Douleurs osseuses sous G-CSF	Prescription de paracétamol, d'AINS
Alopécie	Prescription d'une prothèse capillaire
Anorexie	Conseils diététiques, compléments nutritifs oraux
Pigmentation cutanée (bléomycine)	Éviter l'exposition solaire (préventif)
Asthénie	Maintien d'une activité physique adaptée.
Mucite (sous BEACOPP)	Soins locaux, antalgiques, nutrition

Dans notre étude , nous n'avons pas noté aucun effet indésirable de la chimiothérapie a part une asthénie et mucite .

a. COMPLICATIONS TARDIVES :

Bien que le taux de guérison des patients atteints de LH, tous stades confondus, soit proche de 80 %, l'excès de mortalité observé au-delà de 15 ans est lié essentiellement à l'apparition de seconds cancers et aux complications cardiaques [326].

❖ Complications non malignes :

✓ Les complications cardiovasculaires :

Figurent parmi les complications non malignes les plus fréquentes. Le risque de décès par infarctus du myocarde a été multiplié par un facteur de trois à dix chez les patients traités avant 1990. L'irradiation du médiastin et du coeur augmente le risque d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et d'anomalies valvulaires [327]. L'utilisation des anthracyclines augmente le risque d'insuffisance cardiaque et d'anomalies valvulaires. Cependant, le rôle respectif de la dose totale délivrée au médiastin, de la dose par fraction et des autres facteurs de risque n'est pas univoque

✓ Les complications pulmonaires :

Ont vu leur incidence et leur gravité régresser. Après irradiation médiastinale, des modifications fonctionnelles précoces sont habituellement observées de façon transitoire. La fibrose médiastinale et pulmonaire, habituellement asymptomatique, a une traduction radiologique chez environ 20 % des patients. Les altérations fonctionnelles à long terme sont très modérées et rares après un recul de 15 à 20 ans. L'utilisation courante de deux médicaments radiosensibilisants comme la doxorubicine et surtout la bléomycine justifie, chez certains patients, une surveillance systématique.

✓ **Les complications infectieuses :**

Sévères les plus fréquentes sont les pneumonies, les bactériémies, les infections cutanées, les méningites. Les germes le plus souvent isolés sont *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *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.

✓ **Sur le plan endocrinien :**

Des signes cliniques ou biologiques de dysfonctionnement thyroïdien sont observés après irradiation cervicale ; le taux d'incidence cumulé à 20 ans peut atteindre 50 % [328]. L'hypothyroïdie biologique est la plus fréquente et dépend de la dose d'irradiation, de l'âge au moment du traitement et de la surcharge en iode, liée aux examens d'imagerie avec produit de contraste. L'hyperthyroïdie, une thyroïdite auto-immune, la survenue de nodules thyroïdiens justifient également une surveillance prolongée. Les *conséquences sur la fertilité* sont dominées par le risque d'infertilité, et résultent essentiellement des chimiothérapies contenant des alkylants [329]. Chez l'homme, après ABVD, le taux d'infertilité est de 0 % à 8 % et la toxicité gonadique du protocole BEACOPP renforcé conduit à définir ses indications en fonction du bénéfice-risque [330]. Chez la femme, le risque d'infertilité est lié à l'âge (plus de 30 ans), au stade de la maladie et au type de chimiothérapie avec un risque moindre après ABVD qu'après BEACOPP renforcé [331]. Les conséquences de la radiothérapie sur la fertilité sont désormais limitées par la réduction des indications de l'irradiation sous-diaphragmatique. En pratique, chez l'homme, l'évaluation de la fertilité avant traitement [332] et le recours à une autoconservation de sperme doivent être proposés dès le diagnostic de lymphome de Hodgkin. Chez la femme, le recours à une équipe

spécialisée pour envisager des mesures de préservation de la fertilité, est fonction du type de traitement initial ou d'une rechute et de chaque patiente [333].

✓ **Les complications digestives :**

Tardives graves, favorisées par la chirurgie abdominale et des doses par fractions supérieures à 2 Gy, ne devraient plus être observées.

❖ **Complications malignes :**

Les données des registres nord-américains et européens portant sur des patients traités de 1973 à 2000 ont montré que les seconds cancers sont la principale cause de décès 15–20 ans après le diagnostic de LH et sont responsables de 22 % de la mortalité des patients après LH. L'excès de risque absolu (ERA) correspond à cinq patients sur 100 patients suivis pendant 10 ans (ERA = 49/10 000 personnes année). L'incidence cumulée de seconds cancers calculée sur 25 ans est de 16,1 % [334]. Chez les patients traités avant l'âge de 20 ans, le risque relatif de développer un cancer est le plus important : plus de huit fois celui de la population générale. En revanche, l'excès de risque absolu est plus élevé chez les patients âgés de 40 à 59 ans au diagnostic de LH [334].

✓ **Les leucémies aiguës et les myélodysplasies**

Ont une incidence cumulée, calculée sur 15 ans, comprise entre 1,4 % et 4,1 % [335]. Dans l'étude de Dores et al., les leucémies représentaient plus de 15 % de l'excès de risque de seconds cancers après lymphome hodgkinien. Le risque relatif associé à la survenue d'une leucémie aiguë myéloïde s'élève à 18,59. Le risque est maximal entre 4 et 8 ans après le traitement et diminue dans les intervalles de suivi 10–14 ans et 15–19 ans [334]. Le risque a été essentiellement rapporté à la chimiothérapie MOPP et dérivés [335]. En revanche, il serait négligeable après ABVD seul ou après irradiation seule. Le risque de leucémies secondaires est majoré par les traitements prolongés ou itératifs, mais le rôle d'une irradiation étendue reste controversé. Les leucémies

secondaires sont souvent précédées d'une phase de myélodysplasie et sont habituellement chimiorésistantes.

✓ **Les lymphomes non hodgkiniens**

Après LH sont observés avec une fréquence accrue. L'incidence cumulée sur 15 ans est comprise entre 1,2 et 2,1 % [334]. L'augmentation du risque est comprise entre 9,2 et 14 cas pour 10 000 habitants et par an [334]. Un âge avancé, le sexe masculin, la dépression immunitaire induite par le traitement, les anomalies de la fonction immunitaire liées au LH sont décrits comme des facteurs de risque.

✓ **Les tumeurs solides secondaires**

Représentent, à long terme, la menace la plus grave pour les patients guéris de leur maladie. Le taux cumulé d'incidence est compris entre 7,5 % et 13 % à 15 ans, entre 8 % et 13,6 % à 20 ans [336, 337], et atteint 27 % à 30 ans chez les patients traités durant l'enfance [338]. Les localisations les plus fréquentes sont le poumon [339], le sein chez la femme [340, 341], l'estomac, la thyroïde, l'os, le mélanome, mais également les glandes salivaires, l'intestin et le côlon chez l'homme, la plèvre. L'étendue de l'irradiation, la nature de la chimiothérapie, la splénectomie ne semblent pas les seuls facteurs de risque. Les caractéristiques biologiques de l'hôte pourraient influencer le développement d'un second cancer. Le risque de second cancer doit être pris en compte dans la stratégie initiale et justifie, pour les patients potentiellement guéris, une surveillance régulière au-delà de 10 ans.

1. Cancer thyroïdien :

Il existe également un risque beaucoup plus rare de cancer de la thyroïde à partir de 10 ans après le diagnostic

2. Cancer du sein :

Il est recommandé de débiter une surveillance sénologique 8 ans après la fin du traitement ou dès l'âge de 30 ans.

Le choix de l'examen doit prendre en compte l'âge de la patiente au moment de l'examen et sa densité mammaire. Les examens pouvant être discutés sont l'IRM, la mammographie et l'échographie (en cas de seins denses). Il est rappelé qu'un suivi mammographique expose la patiente aux risques liés à l'irradiation.

3. Cancer du poumon

Le rôle nocif du tabac dans la survenue d'un cancer du poumon justifie de lutter activement contre le tabagisme.

Il n'y a pas de stratégie spécifique pour la détection d'un cancer bronchique dans cette population. [182]

Dans notre étude , nous n'avons pas trouvé des complications tardives chez nos patients

Tableau 56 : Facteurs de risque des principales complications tardives du lymphome de Hodgkin

HYPOTHYROÏDIE	
• Évolution du risque	• Évolution continue : pic à 3–5 ans • Environ 50 % des patients dans les 10–20 premières années, dont la moitié avant la 5e année
• Facteurs de risque	• Radiothérapie incluant la loge thyroïdienne ou cervicale
COMPLICATIONS CARDIAQUES (coronaropathies et insuffisance cardiaque)	
• Évolution du risque	• Augmentation du risque à partir de 5–10 ans
• Facteurs de risque	• Radiothérapie médiastinale (dose-dépendant) • Anthracycline (dose cumulative - adriamycine : > 200–300 mg/m ²) • Exposition aux facteurs de risque cardio-vasculaire habituels
CANCER DU SEIN	
• Évolution du risque	• Risque accru à partir de 10 ans
• Facteurs de risque	• Sexe féminin • Jeune âge au moment du traitement (< 25–30 ans) • Radiothérapie (dose-dépendant, volume-dépendant [EF-RT <i>versus</i> IF-RT]) • Chimiothérapie seule (rôle vraisemblablement variable selon la molécule)
• Facteur protecteur	• Ménopause précoce liée au traitement (agent alkylant : cyclophosphamide, procarbazine)
CANCER DU POUMON	
• Évolution du risque	• Risque d'autant plus précoce que le patient est âgé au moment du traitement
• Facteurs de risque	• Radiothérapie thoracique (dose-dépendant) • Agent alkylant (dose-dépendant) • Tabagisme

III. RESULTATS THERAPEUTIQUES :

Une évaluation à mi-parcours et en fin de traitement est réalisée et permet de distinguer différentes réponses thérapeutiques : [187]

- ✓ Rémission complète ;
- ✓ Rémission partielle ;
- ✓ Echec
- ✓ Rechute

1. Rémission complète :

La rémission est affirmée par un bilan clinique et d'imagerie des localisations initiales. Le but du traitement est d'obtenir une rémission complète (RC), c'est-à-dire une disparition de toutes les lésions initiales (ou des adénopathies inférieures à 15 mm) [126]

Dans notre étude , une rémission complète était chez 85,42%

Tableau 57 : Rémission complète selon les auteurs

Auteurs	Rémission complète après Traitement
Bezzari malhi[180]	72%
Abourezak[99]	66%
Notre Serie	85,42%

2. Rémission partielle :

Dans notre série une rémission partielle était chez 2,08%

Tableau 58 : Rémission partielle selon les auteurs

Auteurs	Remission partielle
Bezzari malhi [180]	
Abourezak [99]	34%
Notre série	2,08%

3. Rechute :

Après traitement initial et obtention d'une rémission complète, 10 % à 30 % des patients rechutent (5 % à 10 % dans les stades localisés sans facteurs de risque, 15 % à 20 % dans les stades localisés avec facteurs de risque, et 20 % à 30 % dans les stades disséminés) . Les formes réfractaires sont caractérisées par l'absence de réponse à la chimiothérapie initiale comportant la doxorubicine (quatre à six cycles), une progression pendant le traitement initial ou dans un délai de 3 mois après la fin du traitement initial. Ces formes résistantes au traitement représentent 2 % à 5 % des stades I-II et 5 % à 10 % des stades III-IV après chimiothérapie à doses conventionnelles.

Le taux d'échecs primaires est réduit à moins de 5 % après traitement par BEACOPP renforcé [16].

Tableau 60 : Taux de rechute selon les auteurs

Auteurs	Rechute
BEzzari malhi [180]	14%
Abourezak [99]	15,9%
Notre série	8,33%

IV.SURVIE :

Dans ce travail, nous avons pu savoir la survie chez 46 patients 95,83%,

La survie à un an après la fin de radiothérapie était de 93,75%, la survie à Trois ans était 91,67%

Une survie sans rechute à trois ans est notée chez 40 patients 83,33%

Dans l'étude Abourezak la survie sans rechute a conclu à 91,5% à 1 an, 80,3% à 2 ans et 75% à 5ans. La survie sans rechute a été de 83,3% pour un âge inférieur à 40 ans versus 86,7% pour un âge supérieur ou égal à 40 ans. Le taux de survie sans rechute pour les types histologiques scléro-nodulaire et à cellularité mixte a été respectivement de 83,6% et 86,7%. Le taux de survie sans rechute à 3 ans en cas d'atteinte bulky a été de 90% contre 80,7% en son absence[99]

CONCLUSION

Dans notre étude, nous avons pu constater quelques points essentiels à propos l'intérêt de l'association de la chimio-radiothérapie dans la prise en charge du Lymphome de hodgkin chez l'adulte :

- Le traitement de référence du lymphome de Hodgkin repose sur l'association d'une combinaison de chimiothérapie suivie de la radiothérapie pour les lymphomes de Hodgkin localisés
- Dans le traitement des lymphomes de Hodgkin évolués, la place de la radiothérapie est plus discutée . En cas de maladie résiduelle après une chimiothérapie escaladé, ainsi qu'en cas d'une maladie « bulky » initialement (masse tumorale de plus de 5 cm) ou de reliquat fixant sur la tomographie par émission de positons (TEP), une indication de la radiothérapie peut se discuter
- Le protocole de chimiotherapie le plus utilisé en 1ère ligne est ABVD
- La radiothérapie type conformationnelle adjuvante à la chimiothérapie reste le traitement standard
- La rémission complète après traitement dépend du stade de la maladie
- Le taux de rechute dans le LH reste faible de 8,33%
- Les complications post chimio-radiothérapie plutôt aiguës que tardives
- Nos résultats se rapprochent de ceux retrouvés dans la littérature

RESUMES

RESUME

La maladie de Hodgkin (MH) est une affection maligne du tissu lymphatique relativement rare, se localise au vingt septième rang des cancers, avec 79990 nouveaux cas par an dans le monde , de prédominance masculine , Les causes de la maladie sont inconnues, néanmoins on retient comme facteur de risque l'antécédent d'infection par le virus-Epstein-Barr. Depuis plus de 20 ans, la radiothérapie et les chimiothérapies antimétaboliques ont bouleversé son pronostic et la MH est devenue actuellement un cancer très fréquemment curable .

Nous exposons à travers ce travail, les caractères épidémiologiques, cliniques et les aspects thérapeutiques de cette Pathologie.

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur 48 patients, traités au service de radiothérapie du CHU Hassan II de FES , étalée sur une période de 5ans allant de janvier 2013 à aout 2017, dont l'objectif est d'évaluer l'apport de la radio-chimiothérapie dans le traitement du lymphome Hodgkinien de l'adulte.

Un âge moyen de découverte était de 31,75 ans et un âge médian était de 29 ans, avec une nette prédominance féminine (un sexe -ratio Homme/Femme est de 0,6)

Le motif le plus fréquent de consultation de presque de la majorité de nos patients était une ADP périphérique (83,33%) ,elle est isolé chez 43,75% et associées à d'autres signes chez 39,58% , Le délai de consultation était après 6mois chez 62,5%

Le diagnostic de LH a été confirmé par une biopsie exérèse ganglionnaire chez 77,08%

Selon la classification de LUCKES et RYE le type histologique le plus fréquent est le type II sclérose nodulaire chez 23 patients soit 47,92%

Après bilan d'extension, 38 cas (79,17%) étaient des stades localisés (I et II) et 6 cas (12,5 %) étaient des stades avancés IV dont l'atteinte la plus fréquente était pulmonaire chez 6,25%

Sur le plan thérapeutique, dans ce travail tous nos patients ont eu un traitement de référence comporte une chimiothérapie par ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine), suivie d'une radiothérapie sur les territoires initialement envahis chez 43,75% et sur la masse bulky chez 6,25%

La survie globale à un an après la fin de la radiothérapie était de 93,75%

L'association de chimiothérapie et de radiothérapie permet de contrôler la maladie et reste le traitement de référence majeur qui permet de guérir les patients porteurs du LH

Abstrat

Hodgkin's disease (HD) is a malignant disorder of lymphatic tissue relatively rare, is located in the twenty-seventh rank of cancers, with 79,990 new cases per year in the world, predominantly male, The causes of the disease are unknown, nevertheless we retain as a risk factor the antecedent of infection by the virus -Epstein-Barr. For more than 20 years, radiotherapy and antimitotic chemotherapy have changed his prognosis and HD has now become a cancer that is very frequently curable.

We expose through this work, the epidemiological, clinical and therapeutic aspects of this Pathology.

This is a retrospective study, involving 48 patients, treated in the radiotherapy department of CHU Hassan II in FES, spread over a period of 5 years from January 2013 to August 2017, the objective of which is to assess the contribution of radiochemotherapy in the treatment of adult Hodgkin lymphoma.

An average age of discovery was 31.75 years and a median age was 29 years, with a clear predominance of women (a male / female sex ratio is 0.6)

The most frequent reason for consultation of almost the majority of our patients was peripheral PAD (83.33%), it is isolated in 43.75% and associated with other signs in 39.58%. consultation was after 6 months at 62.5%

The diagnosis of LH was confirmed by a lymph node excision biopsy in 77.08%

According to the classification of LUCKES and RYE, the most frequent histological type is type II nodular sclerosis in 23 patients, i.e. 47.92%

After extension assessment, 38 cases (79.17%) were localized stages (I and II) and 6 cases (12.5%) were advanced stages IV, the most frequent involvement of which was pulmonary in 6.25 %

On the therapeutic level, in this work all our patients had a reference treatment comprising chemotherapy with ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine), followed by radiotherapy on the territories initially invaded in 43.75% and on the mase bulky at 6.25%

One-year overall survival after the end of radiotherapy was 93.75%

The combination of chemotherapy and radiotherapy helps control the disease and remains the major gold standard treatment for curing patients with LH

ملخص

مرض هودجكين هو اضطراب خبيث في الأنسجة اللمفاوية نسيباً نادر يقع في المرتبة السابعة والعشرين من السرطانات ، مع 79990 حالة جديدة سنوياً في العالم، يغلب عليها الذكور ، وأسباب المرض غير معروفة ، ومع ذلك يتم الاحتفاظ بسابق الإصابة بالفيروس ابشتاين بار كعامل خطر. لأكثر من 20 عامًا ، غيّر العلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي المضاد من تشخيصه وأصبح مرض هودجكين الآن سرطاناً يمكن علاجه. تكشف من خلال هذا العمل الجوانب الوبائية والسريية والعلاجية لهذا المرض.

هذه دراسة بأثر رجعي ، شملت 48 مريضاً ، عولجوا في قسم العلاج الإشعاعي في المستشفى الجامعي الحسن الثاني في فاس ، موزعة على فترة 5 سنوات من يناير 2013 إلى أغسطس 2017 ، والهدف منها هو تقييم مساهمة العلاج الكيميائي الإشعاعي في علاج سرطان الغدد اللمفاوية هودجكين عند البالغين.

كان متوسط عمر الاكتشاف هو 31.75 عامًا ومتوسط العمر هو 29 عامًا ، مع غلبة واضحة للإناث (نسبة الجنس للذكور / الإناث 0.6)

كان السبب الأكثر شيوعاً للاستشارة في غالبية مرضانا تقريباً هو تضخم العقد اللمفاوية المحيطة (83.33%) ، معزول عند 43.75% ومرتبطة بعلامات أخرى في 39.58%. كانت الاستشارة بعد 6 أشهر بنسبة 62.5%.

تم تأكيد تشخيص مرض هودجكين بواسطة خزعة استئصال العقدة اللمفاوية في 77.08%.

وفقاً لتصنيف LUCKES و RYE ، فإن النوع النسيجي الأكثر شيوعاً هو النوع الثاني من التصلب العقدي في 23 مريضاً ، أي 47.92%.

بعد تقييم الامتداد ، كانت 38 حالة (79.17%) عبارة عن مراحل موضعية (1 و 2) و 6 حالات (12.5%) كانت مراحل متقدمة في المرحلة الرابعة ، وكان أكثرها إصابة رئوية في 6.25%

على المستوى العلاجي ، في هذا العمل ، تلقى جميع مرضانا علاجاً مرجعياً يشمل العلاج الكيميائي باستخدام (دوكسوروبيسين ، بليوميسين ، فينبلاستين ، داكاربازين) ، يليه العلاج الإشعاعي في المناطق التي تم غزوها في البداية بنسبة 43.75% وعلى كتلة ضخمة بنسبة 6.25%.

بلغ معدل البقاء على قيد الحياة بعد عام واحد من نهاية العلاج الإشعاعي 93.75%.

يساعد الجمع بين العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي في السيطرة على المرض ويظل العلاج القياسي الذهبي الرئيسي لعلاج مرضى هودجكين.

ANNEXES

ANNEXE I : FICHE D'EXPLOITATION :**I-IDENTITE :**

Date de consultation

IP :

Nom et prénom :

Age :

Sexe :

Profession :

Origine :

Résidence :

Etat marital :

Couverture sanitaire :

II- CLINIQUE :**1- Motif de Consultation :**

➤ Adénopathies périphériques :	oui	non
➤ Fièvre :	oui	non
➤ Difficulté respiratoire :	oui	non
➤ Une toux :	oui	non
➤ Amaigrissement :	oui	non
➤ Sueurs :	oui	non
➤ Asthénie :	oui	non
➤ Anorexie :	oui	non
➤ Prurit :	oui	non
➤ Autres	oui	non

2- Antécédents Pathologiques :Antécédents personnels :

➤ Médicaux :

HTA :	oui	non
Diabète :	oui	non
ATCD de mononucléose infectieuse (EBV) :	oui	non
Tuberculose :	oui	non
ADP Traitée comme Tuberculose ganglionnaire :	oui	non
Contage tuberculeux :	oui	non
Infection au VIH :	oui	non
Maladies auto immune :	oui	non
Prise médicamenteuse :	oui	non

➤ Toxiques :

Tabagisme :	oui	non
Alcool :	oui	non
Chimiothérapie :	oui	non
Exposition aux radiations :	oui	non

➤ Chirurgicaux :

Antécédents Familiaux :

Cas similaires :	oui	non
Autre cancer :	oui	non

3-Histoire de la maladie :

Date du début :

Mode de début :

Symptomatologie :

Consultation :	oui	non
----------------	-----	-----

Indolore :	oui	non
Consistance : Molle :	oui	non
Dure :	oui	non
Ferme, élastique :	oui	non
Adhérence au plan superficiel /profond :	oui	non
Signe inflammatoire : rougeur	oui	non
Ulcération :	oui	non
Fistulisation :	oui	non
Adénopathies profondes :		
Médiastinales :	oui	non
Sous diaphragmatique :	oui	non
Compressive :	oui	non
Indolore :	oui	no
➤ <u>Examen abdominale :</u>		
Splénomégalie :	oui	non
Hépatomégalie :	oui	non
Masse abdominale palpable :	oui	non
➤ <u>Examen ORL :</u>		
Hypertrophie amygdalienne :	oui	non
Formations lymphoïdes :	oui	non
➤ <u>Le reste d'examen somatique :</u>		
Normal :	oui	non
Pathologique :	oui	non

5-Examens Paracliniques :➤ Bilan de confirmation :❖ Biopsie ganglionnaire :

Siège :

Type histologique

Classification histologique : (sous type de LUKES-RYE) :

- | | | |
|---|-----|-----|
| • Type 1 : Forme diffuse à prédominance lymphocytaire : | oui | non |
| • Type 2 : Sclérose nodulaire : | oui | non |
| • Type 3 : Cellularité mixte : | oui | non |
| • Type 4 : Déplétion lymphocytaire : | oui | non |

Autre biopsie :	oui	non
-----------------	-----	-----

Siège :

Type histologique :

❖ Ponction ganglionnaire :❖ Cytologie :

Identification morphologique :

❖ Immunohistochimie :

Faite :			oui	non
• CD15:	Positive	Négative		Non fait
• CD30:	Positive	Négative		Non fait
• CD20:	Positive	Négative		Non fait

III-BILAN D'EXTENSION :

1-Biologique :

NFS :

Bilan inflammatoire : VS CPR

Bilan d'hémostase : TP = TCA =

LDH

Albuminémie =

Hyper- α_2 - globuline :

Bilan hépatique : GOT = GPT = PAL = GGT = BT = BD =

Bilan rénal : urée = créatininémie =

Sérologies :

- VHB : Ag HBS : Positive Négative Non fait
- AC anti HBS : Positive Négative Non fait
- AC Anti HBC : Positive Négative Non fait
- VHC : AC anti HVC : Positive Négative Non fait
- VIH : HIV 1+2 : Positive Négative Non fait

2-Imagerie :

❖ Radio du thorax : normale oui non

Pathologique oui non

• Poumon :

• Plèvre :

• Médiastin : Adénopathie : oui non

Si oui siège :

Taille :

Unilatérale

bilatérale

Symétrique

asymétrique

- Péricarde :

Index médiastino- -thoracique : inférieur à 0,45 : oui non

Sup à 0,45 : oui non

❖ Echographie abdominale : Normale : oui non

Pathologique : oui non

Splénomégalie : oui non

Si oui homogénéité

Taille :

Hépatomégalie : oui non

Si oui homogénéité :

Taille :

Adénopathie : oui non

Si oui siège :

Nombre :

Taille :

❖ TDM CTAP : Injection de produit de contraste : oui non

✓ Cou : Normal : oui non

Pathologique : oui non

Si oui :

✓ Thorax : Normal : oui non

Pathologique : oui non

Si oui

▪ Atteinte pulmonaire : oui non

Préciser :

▪ Atteinte pleurale : oui non

❖ PET-SCAN OU TEP-FDG :

- | | | |
|------------------|-----|-----|
| • Fait : | oui | non |
| • Normal : | oui | non |
| • Pathologique : | oui | non |
| Préciser : | | |

❖ Echographie cardiaque :

- | | | |
|------------------|-----|-----|
| • Faite : | oui | non |
| • Normale : | oui | non |
| • Pathologique : | oui | non |

Préciser :

❖ AUTRE BILAN :

oui non

Préciser :

3-Stade de la maladie (Ann-Arbor) :

- Stade I :
- Stade II :
- Stade III :
- Stade IV :

A :

B :

IV-TRAITEMENT :

1-Facteurs pronostics :

- | | | |
|--|-----|-----|
| ➤ Stades précoces : | oui | non |
| • Stades I/II sans facteurs suivants : | | |

- > 2 aires ganglionnaires
- VS > 50 mm
- Atteinte extra nodale

- gros médiastin
 - Stades intermédiaires : oui non
 - tades I/IIA avec un des facteurs suivants :
 - > 2 aires ganglionnaires : oui non
 - VS > 50 mm : oui non
 - Atteinte extra nodale : oui non
 - gros médiastin : oui non
 - Stades IIB avec un des facteurs suivants :
 - > 2 aires ganglionnaires : oui non
 - VS > 50 mm : oui non
 - Stades avancés :
 - Stades III/IV : oui non
 - Stades IIB avec :
 - Atteinte extra nodale : oui non
 - ou gros médiastin : oui non
- 2-Traitement de 1ere ligne :
- Chimiothérapie : oui non
 - Si oui préciser :
 - Protocole :
 - Radiothérapie : oui non
 - Si oui préciser :
 - Dose :
 - Durée d'irradiation :
- 3-Traitement de 2eme ligne :
- Chimiothérapie : oui non

Si oui préciser :

- Protocole :

➤ Radiothérapie : oui non

Si oui préciser :

- Dose :

- Durée d'irradiation :

4-Évaluation thérapeutique :

Rémission complète : oui non

Rémission partielle : oui non

Rechute : oui non

Echec thérapeutique : oui non

Décès précoce : oui non

5-Toxicité et Complications du traitement :

➤ Cancers secondaires : oui non

Préciser :

➤ Risques cardio-pulmonaires : oui non

Préciser :

➤ Risques de stérilité : oui non

6-Surveillance à long terme :

Clinique : oui non

Radiologique : oui non

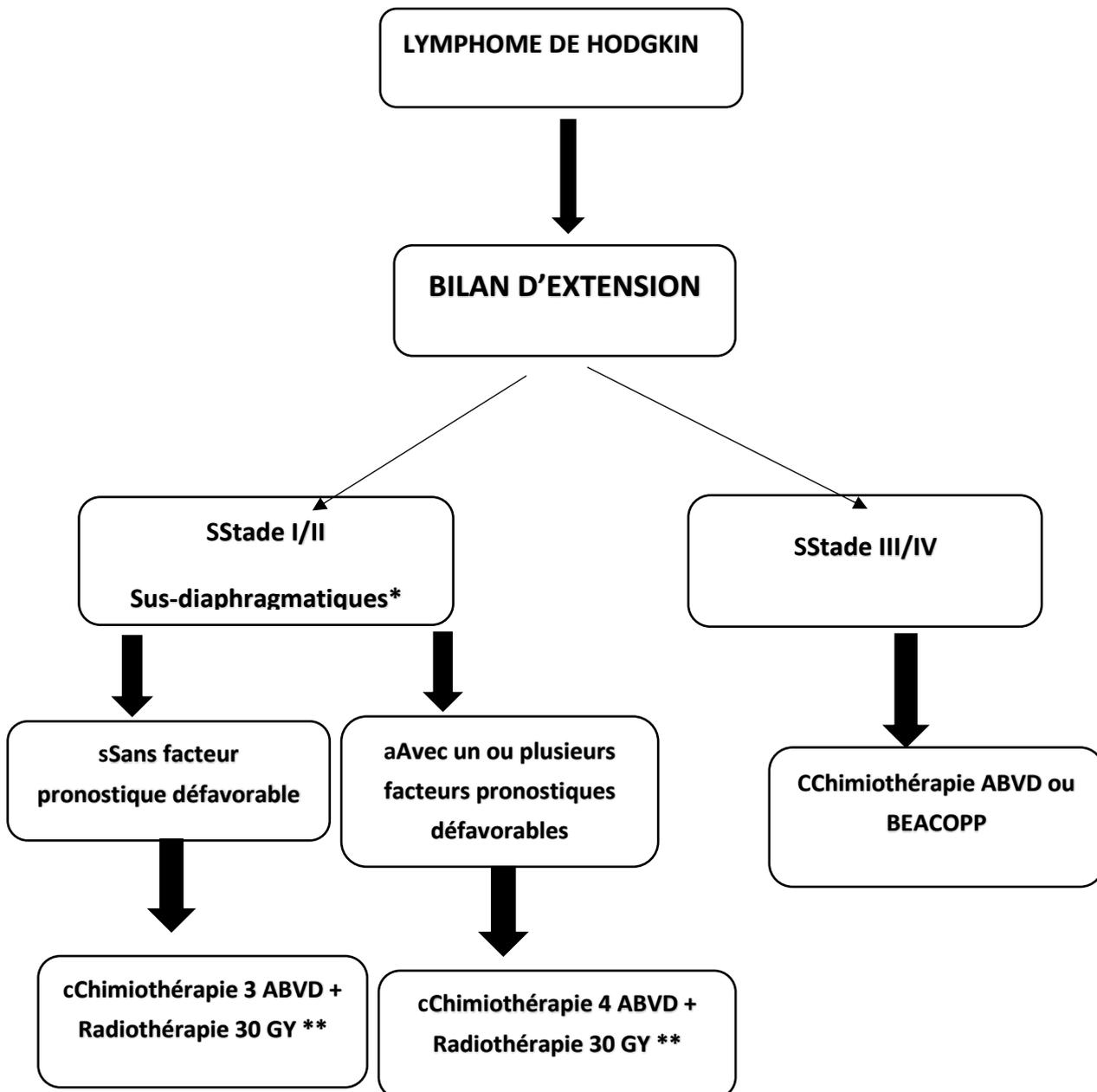
Préciser :

Récidives : oui non

Décès : oui non

ANNEXE II :

Stratégies thérapeutiques en fonction du stade du lymphome de Hodgkin selon les critères de l'EORTC



* La stratégie pour les stades I/II sous-diaphragmatiques est adaptée au cas par cas.

** Sur les territoires initialement atteints

ANNEXE III :**Protocoles de chimiothérapie :****Protocole ABVD :** tous les 28 jours

<u>Protocole</u>	<u>Dose</u>	<u>Durée</u>
ADRIBLASTINE (Doxorubicine)	25 mg/m ²	J1-J15 IV
BLEOMYCINE (Bléomycine)	10 mg/m ²	J1-J15 IV
VELBE (Vinblastine)	6 mg/m ²	J1-J15 IV
DETICENE (Dacarbazine)	375 mg/m ²	J1-J15 IV

Protocole BEACOPP : escaladé tous les 21 jours

<u>Protocole</u>	BEACOPP standard mg/m²	BEACOPP renforcé mg/m²	Durée
Bléomycine	10	10	IV J8
Etoposide	100	200	IV J1 à J3
Adriamycine	25	35	IV J1
Cyclophosphamide	650	1200	IV J1
Oncovin	1,4	1,4	IV max 2 mg J8
Procarbazine	100	100	PO J1 à J7
Prednisone	40	40	PO J1 à J14

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. MEMOIRE DE L'INTERNAT Dr.B .Benzerdjeb–Tlemcen Année universitaire: 2013/2014 université abou bekr belkaid
- [2]. LA RADIOTHÉRAPIE Du radium aux accélérateurs linéaires et ions lourds dans le traitement du cancer: apport de l'UCL par André Wambersie (1930 – professeur émérite 1995)
- [3]. Jennifer S. Yu, Martin Brown, John H. Suh : Radiobiology of Radiotherapy and Radiosurgery. Youmans and Winn Neurological Surgery, 262, 2144–2154.e2
- [4]. C. Hennequin, C. Coujou : Les volumes–cibles en radiothérapie La Lettre du Cancérologue – volume VII – n° 5 – octobre 1998
- [5]. principes et indications de la chimiothérapie , service d'oncologie médicale ,institute national d'oncologie ,Rabat I.El ghissassi , Y Bensouda , Y sbitti , K Slimani , H mrabti , S boutayeb , H errihani
Manuel de cancérologie /Société marocaine de cancérologie 2013
- [6]. Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2003 ; 361 : 943–51.
- [7]. Diebold J, Jungman P, Molina T, Audouin J. Recent advances in Hodgkin's disease: an overview and review of the literature. *Curr Diagn Pathol* 1995 ; 2 :153–62.
- [8]. Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, Sabattini E, Zinzani PL, Piccaluga PP et al. Hodgkin's lymphoma : the pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol* 2002 ; 55 : 162–7.
- [9]. Delsol G, Al Saati T, Lamant L, Brousset P. Biologie de la cellule de Reed–Sternberg. In : Solal–Céligny Ph, Brousse N, Fermé Ch, Gisselbrecht Ch, Reyes F,Coiffier B, eds. Lymphomes. Lymphomes non hodgkiniens. Maladie de Hodgkin. Paris : Frison–Roche, 1997
- [10]. Gaulard P, Brousse N. Lymphomes hodgkiniens etformes frontières. *Hématologie* 2002 ; 8 : 61–73.

- [11]. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J. The WHO classification of hematological malignancies, report of the clinical advisory committee meeting. *Mod Pathol* 2000;13:193–207.
- [12]. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds). World Health Organization classification of tumours Vol 2. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press. 2008.
- [13]. GARCIA J, CAMACHO F, MORENTE M, FRAGA M, MONTALBAN C, ALVARO T, BELLAS C, CASTANO A, DIEZ A, FLORES T, MARTIN C, MARTINEZ M, MAZORRA F, MENARGUEZ J, MESTRE M, MOLLEJO M, SAEZ A, SANCHEZ L, PIRIS M Hodgkin and Reed–Sternberg cells harbor alterations in the major tumor suppressor pathways and cell–cycle checkpoints : analyses using tissue microarrays *Blood* , 2003; 101: 681–689.
- [14]. KUPPERS R, KLEIN U, SCHWERING I, DISTLER V, BRAUNINGER A, CATTORETTI G, TU Y, STOLOVITZKY G, CALIFANO A, HANSMANN ML, DALLA–FAVERA R Identification of Hodgkin and Reed–Sternberg cell–specific genes by gene expression Profiling *J Clin Invest*, 2003; 112: 529–537
- [15]. SCHWERING I, BRAUNINGER A, KLEIN U, JUNGnickel B, TINGUELY M, DIEHL V, HANSMANN ML, DALLA–FAVERA R, RAJEWSKY K, KUPPERS R Loss of the B–lineage–specific gene expression program in Hodgkin and ReedSternberg cells of Hodgkin lymphoma *Blood*, 2003 ; 101:1505–1512
- [16]. *Lymphome de Hodgkin de l'adulte* : 2011 Elsevier Masson SAS , 13–016–A–05
- [17]. KANZLER H, KUPPERS R, HANSMANN ML, RAJEWSKY K Hodgkin and Reed – Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells *J Exp Med*, 1996

;184 :1495–1505

- [18]. Kuppers R, Rajewsky K, Zhao M, Simons G, Laumann R, Fischer R et al. Hodgkin and Reed Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 10962–6.
- [19]. Kanzler H, Kuppers R, Hansmann ML, Rajewsky K. Hodgkin and Reed–Sternberg cells in Hodgkin’s disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. *J Exp Med* 1996; 184 : 1495–1505.
- [20]. Hummel M, Ziemann K, Lammert H, Pileri S, Sabattini E, Stein H. Hodgkin’s disease with monoclonal and polyclonal populations of Reed–Sternberg cells. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 901–6.
- [21]. Kuppers R, Klein U, Hansmann ML, Rajewsky K. Cellular origin of human B–cell neoplasms. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1520–9.
- [22]. Marafioti T, Hummel M, Foss HD, Laumen H, Korbjuhn P, Anagnostopoulos I et al. Hodgkin and Reed–Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B–cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. *Blood* 2000 ; 95 : 1443–50.
- [23]. Staudt ML. The molecular and cellular origins of Hodgkin’s disease. *J Exp Med* 2000 ; 191 : 207–12.
- [24]. Bräuninger A, Hansmann ML, Strickler JG, Dummer R, Burg G, Rajewsky K et al. Identification of common germinal–center B–cell precursors in two patients with both Hodgkin’s disease and non–Hodgkin’s lymphoma. *N Engl J Med* 1999; 340 : 1239–47.

- [25]. Watanabe K, Yamashita Y, Nakayama A, Hasegawa Y, Kojima H, Nagasawa T et al. Varied B-cell immunophenotypes of Hodgkin/Reed-Sternberg cells in classic Hodgkin's disease. *Histopathology* 2000 ; 36 : 353-61.
- [26]. Re D, Muschen M, Ahmadi T, Wickenhauser C, Staratschek-Jox A, Holtick U et al. Oct-2 and Bob-1 deficiency in Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 2080-4.
- [27]. Stein H, Marafioti T, Foss HD, 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 :496-501.
- [28]. Theil J, Laumen H, Marafioti T, Hummel M, Lenz G, Wirth T et al. Defective octamer-dependent transcription is responsible for silenced immunoglobulin transcription in Reed-Sternberg cells. *Blood* 2001 ;97 : 3191-6.
- [29]. Jundt F, Kley K, Anagnostopoulos I, Schulze Probsting K, Greiner A, Mathas S et al. Loss of PU.1 expression is associated with defective immunoglobulin transcription in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin disease. *Blood* 2002 ; 99 : 3060-2
- [30]. JOX A, ZANDER T, KUPPERS R, IRSCH J, KANZLER H, KORNACKER M, BOHLEN H, DIEHL V, WOLF J
Somatic mutations within the untranslated regions of rearranged Ig genes in a case of classical Hodgkin's disease as a potential cause for the absence of immunoglobulin in th lymphoma cells *Blood*, 1999; 93: 3964-3972

- [31]. KANZLER H, KUPPERS R, HANSMANN ML, RAJEWSKY K
Hodgkin and Reed -Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells
J Exp Med, 1996 ;184 :1495-1505
- [32]. KUPPERS R, KLEIN U, HANSMANN ML, RAJEWSKY K
Cellular origin of human B-cell lymphomas N Engl J Med, 1999; 34 1: 1520-1529
- [33]. HERTEL C, ZHOU X, HAMILTON-DUTOIT S, JUNKER S
Loss of B cell identity correlates with loss of B cell-specific transcription factors in Hodgkin/Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin lymphoma
Oncogene, 2002; 21:4908-4920
- [34]. RE D, MUSCHEN M, AHMADI T, WICKENHAUSER C, STARATSCHEK-JOX A, HOLTICK U, DIEHL V, WOLF J Oct-2 and Bob-1 deficiency in Hodgkin and Reed-Sternberg cells Cancer Res, 2001;61:2080- 2084
- [35]. STEIN H, MARAFIOTI T, FOSS ID, LAUMEN H, HUMMEL M, ANAGNOSTOPOULOS I, WIRTH T, DEMEL G, FALINI B 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 ;97:496-501
- [36]. LUO Y, FUJII H, GESTER T, ROEDER RG
A novel B-cell-derived coactivator potentiates the activation of immunoglobulin promoters by octamer-binding transcription factors Cell, 1992;71:231-241

- [37]. Seitz V, Hummel M, Anagnostopoulos I, Stein H. Analysis of bcl-6 mutations in classic Hodgkin disease of the B- and T-cell type. *Blood* 2001 ; 97 : 2401-5.
- [38]. Falini B, Bigerna B, Pasqualucci L, Fizzotti M, Martelli MF, Pileri S et al. Distinctive expression pattern of the BCL-6 protein in nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Blood* 1996 ; 87 : 465-71.
- [39]. Wlodarska I, Nooyen P, Maes B, Martin-Subero JI, Siebert R, Pauwels P et al. Frequent occurrence of BCL6 rearrangements in nodular lymphocyte predominance Hodgkin lymphoma but not in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003 ; 101 : 706-10
- [40]. SAEZ AI, ARTIGA MJ, SANCHEZ-BEATO M, SANCHEZ-VERDE L, GARCIA JF, CAMACHO FI, FRANCO R, PIRIS M Analysis of Octamer-binding transcription factors Oct2 and Oct 1 and their coactivator BOB.1 / OBF.1 in lymphomas *Mod Pathol*, 2002; 15(3): 211-220
- [41]. Muschen M, Kuppers R, Spieker T, Brauninger A, Rajewsky K, Hansmann ML. Molecular single-cell analysis of Hodgkin- and Reed-Sternberg cells harboring unmutated immunoglobulin variable region genes. *Lab Invest* 2001 ; 81 : 289-95
- [42]. Daus H, Trumper L, Roth J, von Bonin F, Möller P, Gause A et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cells do not carry T-cell receptor gamma gene rearrangements : evidence from single-cell polymerase chain reaction examination. *Blood* 1995 ; 85 : 1590-5.
- [43]. Seitz V, Hummel M, Marafioti T, Anagnostopoulos I, Assaf C, Stein H. Detection of clonal T-cell receptor gamma-chain gene rearrangements in Reed

- Sternberg cells of classical Hodgkin disease. *Blood* 2000 ; 95: 3020–4.
- [44]. Delsol G, Meggetto F, Brousset P, Cohen-Knafo E, Al Saati T, Rochaix P et al. Relation of follicular dendritic reticulum cells to Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease with emphasis of the expression of CD21 antigen. *Am J Pathol* 1993 ; 142 : 1729–38.
- [45]. Kuppers R, Klein U, Schwering I, Distler V, Brauning A, Cattoretti G et al. Identification of Hodgkin and Reed-Sternberg cell-specific genes by gene expression profiling. *J Clin Invest* 2003 ; 111 : 529–37.
- [46]. Papadaki T, Stamatopoulos K. Hodgkin disease immunopathogenesis : long-standing questions, recent answers, further directions. *TRENDS in Immunology* 2003; 24 : 508–12.
- [47]. Jundt F, Anagnostopoulos I, Forster R, Mathas S, Stein H, Dorken B. Activated Notch1 signaling promotes tumor cell proliferation and survival in Hodgkin and anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2002 ; 99 : 3398–403.
- [48]. Marafioti T, Pozzobon M, Hansmann ML, Delsol G, Pileri SA, Mason DY. Expression of intracellular signaling molecules in classical and lymphocyte predominance Hodgkin disease. *Blood* 2004 ; 103 :188–93.
- [49]. Korkolopoulou P, Cordell J, Jones M, Kaklamanis L, Tsenga A, Gatter KC et al. The expression of the Bcell marker mb-1 (CD79a) in Hodgkin's disease. *Histopathology* 1994 ; 24 : 511–5.

- [50]. Devilard E, Bertucci F, Trempat P, Bouabdallah R, Loriod B, Giaconia A et al. Gene expression profiling defines molecular subtypes of classical Hodgkin's disease. *Oncogene* 2002 ; 21 : 3095-102
- [51]. Rassidakis GZ, Medeiros LJ, Vassilakopoulos TP, Viviani S, Bonfante V, Nadali G et al. BCL-2 expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin disease predicts a poorer prognosis in patients treated with ABVD or equivalent regimens. *Blood* 2002 ; 100 : 3935-41.
- [52]. Oudejans JJ, Jiwa NM, Kummer JA, Ossenkuppele GJ, van Heerde P, Baars JW et al. Activated cytotoxic T cells as prognostic marker in Hodgkin's disease. *Blood* 1997 ; 89 : 1376-82.
- [53]. Vestlev P M, Pallesen G, Sandvej K, Hamilton- Dutoit SJ, Bentzen SM. Prognosis of Hodgkin's disease is not influenced by EBV latent membrane protein. *Int J Cancer* 1992 ; 51 : 1-3.
- [54]. Montalban C, Abaira V, Morente M, Acevedo A, Aguilera B, Bellas C et al. Epstein-Barr virus-latent membrane protein 1 expression has a favorable influence in the outcome of patients with Hodgkin's disease treated with chemotherapy. *Leuk Lymph* 2000 ; 39 : 563-72.
- [55]. Herbst H, Tippelmann G, Anagnostopoulos I et al. Immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in Hodgkin's disease and Ki-1 positive anaplastic large cell lymphoma: Dissociation between phenotype and genotype. *Leuk Res* 1989;13 103-16
- [56]. Angel CA, Pringle JH, Naylor J, West KP, Lauder I. Analysis of antigen receptor genes in Hodgkin's disease. *J Clin Pathol* 1993;46:337-40
- [57]. Brinker MGL, Poppema S, Buys CHCM, Timens W, Osinga J, Visser L. Clonal Immunoglobulin gene rearrangements in tissues involved by Hodgkin's disease. *Blood* 1987;70: 186-90

- [58]. Hu EHL, Ellison D, Zovich D, Nichols P, Pattengale P. Molecular analysis of Hodgkin's disease with abundant Reed-Sternberg. Hematol Pathol 1990;4:27-35
- [59]. Sundeen J, Lipford E, Uppenkamk M, Sussman E, Wahl L, Raffeld M, Cosman J. Rearranged antigen receptor genes in Hodgkin's disease. Blood 1987;70:96-103
- [60]. Raghavachar A, Binder T, Bartram CR. Immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in Hodgkin's disease. Cancer Res 1988;48:3591-4
- [61]. Knowles DM, Neri A, Pelicci PG et al. Immunoglobulin and T-cell receptor B-chain gene rearrangement analysis of Hodgkin's disease: implications for lineage determination and differential diagnosis. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:7942-6
- [62]. Kodura PRK, Offit K, Filippa DA, Lieberman PH, Jhanwar SC. Cytogenetic and molecular genetic analysis of abnormal cells in Hodgkin's disease. Cancer Genet Cytogenet 1989;43: 109- 18
- [63]. Banks RE, Gledhill S, Ross FM, Krajewski A, Dewar AE, Weir-Thomson EM. Karyotypic abnormalities and immunoglobulin gene rearrangements in Hodgkin's disease. Cancer Genet Cytogenet 1991;51:103-11
- [64]. Angel CA, Pringle JH, Primrose L, Lauder I. Detection of immunoglobulin heavy chain gene rearrangements in Hodgkin's disease using PCR. J Clin Pathol 1993;46:940-2
- [65]. Maladie de Hodgkin Données histologiques et biologiques récentes Rev Med Interne (1995) 16, 336-343 Elsevier, Paris

- [66]. Athan E, Chadburn A, Knowles DM. The bcl-2 gene translocation is undetectable in Hodgkin's disease by Southern blot hybridization and polymerase chain reaction. *Am J Pathol* 1992;141:193-201
- [67]. Louie DC, Kant JA, Brook JJ, Reed JC. Absence of t (14-18) major and minor breakpoints and of bcl-2 protein overproduction in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1991;139:1231-7
- [68]. Stetler-Stevenson M, Crush-Stanton S, Cossman J. Involvement of the bcl-2 gene in Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:855-8
- [69]. Baghat SK, Medeiros LJ, Weiss LM, Wang J, Raffeld M, Stetler-Stevenson M. bcl-2 expression in Hodgkin's disease. Correlation with the t (14; 18) translocation and Epstein-Barr virus. *Am J Clin Pathol* 1993;99:604-8
- [70]. Poppema S, Kaleta J, Hepperle B. Chromosomal abnormalities in patients with Hodgkin's disease: evidence for frequent involvement of the 14q chromosomal region but infrequent bcl-2 rearrangement in Reed-Sternberg cells. *JNCI* 1992;84: 1789-93
- [71]. Limpens J, de Jong D, van Kricken JHJM et al. Bcl 2/JH rearrangements in benign lymphoid tissues with follicular hyperplasia. *Oncogene* 1991;6:2271-6
- [72]. Aster JC, Kobayashi Y, Shiota M, Mori S, Sklar J. Detection of the t(14; 18) at similar frequencies in hyperplastic lymphoid tissues from American and Japanese patients. *Am J Pathol* 1992;141:291-9

- [73]. Weber-Matthiesen K, Deerberg J, Poetsch M, Grote W, Schlegelberger B. Numerical chromosome aberrations are present within the CD30 + Hodgkin and Reed-Sternberg cells in 100% of analyzed cases of Hodgkin's disease. *Blood* 1995 ; 86 :1464-8.
- [74]. Re D, Starostik P, Massoudi N, Staratschek-Jox A, Dries V, Thomas RK et al. Allelic losses on chromosome 6q25 in Hodgkin and Reed Sternberg cells. *Cancer Res* 2003 ; 63 : 2606-9.
- [75]. Barth TF, Martin-Subero JI, Joos S, Menz CK, Hasel C, Mechtersheimer G et al. Gains of 2p involving the REL locus correlate with nuclear c-Rel protein accumulation in neoplastic cells of classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 101 : 3681-6.
- [76]. Joos S, Kupper M, Ohl S, von Bonin F, Mechtersheimer G, Bentz M et al. Genomic imbalances including amplification of the tyrosine kinase gene JAK2 in CD30+ Hodgkin cells. *Cancer Res* 2000 ; 60 : 549-52.
- [77]. Jungnickel B, Staratschek-Jox A, Bräuninger A, Spieker T, Wolf J, Diehl V et al. Clonal deleterious mutations in the I κ B α gene in the malignant cells in Hodgkin's lymphoma. *J Exp Med* 2000 ; 191 : 395-401.
- [78]. Annunziata CM, Safiran YJ, Irving SG, Kasid UN, Cossman J. Hodgkin disease: pharmacologic intervention of the CD40-NF kappa B pathway by a protease inhibitor. *Blood* 2000 ; 96 : 2841-8.
- [79]. Skinnider BF, Mak TW. The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2002 ; 99 : 4283-97
- [80]. Wolf J, Bogedain C, Schwarzmann F. Epstein-Barr virus and its interaction with the host. *Intervirology* 1993;35:26-39

- [81]. Hsu SM, Waldron JW, Hsu PL, Hough AJ. Cytokines in malignant lymphomas: Review and prospective evaluation. *Hum Pathol* 1993;24: 1040–57
- [82]. O'Grady JT, Stewart S, Lowrey J, Howie SEM, Krajewski AS. CD40 expression in Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1994;144:21–6
- [83]. Smith CA, Gruss HJ, Davis T et al. CD30 antigen, a marker for Hodgkin's lymphoma, is a receptor whose ligand defines an emerging family of cytokines with homology to TNF. *Cell* 1993;73: 1349–60
- [84]. Hsu SM, Lin J, Xie SS, Hsu PL, Rich S. Abundant expression of transforming growth factor- β 1 and- β 2 by Hodgkin's Reed-Sternberg cells and by reactive T lymphocytes in Hodgkin's disease. *Hum Pathol* 1993,24:249–55
- [85]. Hsu SM, Xie SS, Hsu PL, Waldron JW. Interleukin-6, but not interleukin-4, is expressed by Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease with or without histologic features of Castleman's disease. *Am J Pathol* 1992;141:129–38
- [86]. Samoszuk M, Nansen L. Detection of interleukin-5 messenger RNA in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease with eosinophilia. *Blood* 1990;75: 13–6
- [87]. Herbst H, Foss HD, Samol J, Araujo I, Klotzbach H, Krause H et al. Frequent expression of Interleukin-10 by Epstein-Barr virus-harboring tumor cells of Hodgkin's disease. *Blood* 1996 ; 87 : 2918–29.
- [88]. Kapp U, Yeh WC, Patterson B, Elia AJ, Kagi D, Ho A et al. Interleukin 13 is secreted by and stimulates the growth of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *J Exp Med* 1999 ; 189 :1939–46.

- [89]. Skinnider BF, Elia AJ, Gascoyne RD, Trumper LH, von Bonin F, Kapp U et al. Interleukin 13 and interleukin 13 receptor are frequently expressed by Hodgkin and Reed–Sternberg cells of Hodgkin lymphoma .Blood 2001 ; 97 : 250–5.
- [90]. Ohshima K, Akaiwa M, Umeshita R, Suzumiya J, Izuhara K, Kikuchi M. Interleukin–13 and interleukin– 13 receptor in Hodgkin’s disease : possible autocrine mechanism and involvement in fibrosis. Histopathology 2001 ; 38 : 368–75.
- [91]. Skinnider BF, Mak TW. The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. Blood 2002 ; 99 : 4283–97.
- [92]. Weiss LM, Movahed LA, Warnke RA, Slar J. Detection of Epstein–Barr viral genomes in Reed–Sternberg cells of Hodgkin’s disease. N Engl J Med 1989 ; 320 :502–6.
- [93]. Knecht H, Bachmann E, Brousset P, Sandvej K, Nadal D, Bachmann F et al. Deletions within the LMP–1 oncogene of Epstein–Barr virus are clustered in Hodgkin’s disease and identical to those observed in nasopharyngeal carcinoma. Blood 1993 ; 82 : 2937–42.
- [94]. Brousset P, Knecht H, Rubin B, Drouet E, Chittal S, Meggetto F et al. Demonstration of Epstein–Barr virus replication in Reed–Sternberg cells of Hodgkin’s disease. Blood 1993 ; 82 : 872–6.
- [95]. Delsol G, Al Saati T, Lamant L, Brousset P. Biologie de la cellule de Reed–Sternberg. In : Solal–Céligny Ph, Brousse N, Fermé Ch, Gisselbrecht Ch, Reyes F,Coiffier B, eds. Lymphomes. Lymphomes non hodgkiniens. Maladie de Hodgkin. Paris : Frison–Roche, 1997

- [96]. Wolf J, Bogedain C, Schwarzmans F. Epstein-Barr virus and its interaction with the host. *Intervirology* 1993;35:26-39
- [97]. Weiss LM, Chen YY, Liu XF, Shibata D. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease. A correlative in situ hybridization and polymerase chain reaction study. *Am J Pathol* 1991;139: 1259-65
- [98]. Wang D, Liebowitz D, Kieff E. An EBV membrane protein expressed in immortalized lymphocytes transforms established rodent cells. *Cell* 1985;43:831-40
- [99]. Global cancer Observatory : Organisation mondiale de la sante
- [100]. Le registre des cancers du grand Casablanca 2008-2012
- [101]. Registre des cancers du grand casa 2005-2007
- [102]. Le registre des cancers de Rabat 2009-2012
- [103]. Hassan ABOURAZZEK Thèse N° 183 , Année 2016 : Apport de la radiothérapie dans le traitement du lymphome hodgkinien chez l'adulte : Étude rétrospective à propos de 88 cas
- [104]. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J. The WHO classification of hematological malignancies, report of the clinical advisory committee meeting. *Mod Pathol* 2000;13:193-207.
- [105]. Glaser SL, Jarrett RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. *Baillieres Clin Haematol.* 1996;9(3):401-416.
- [106]. Mack MM, Cozen W, Shibata DK, Weiss LM, Nathwani BN, Hernandez AM, et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med* 1995;332:413-8.

- [107]. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2014. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017. seer.cancer.gov/csr/1975_2014/
- [108]. Profil histoépidémiologique des lymphomes au Togo : à propos de 755 cas observés au CHU Tokoin de Lomé (J. Afr. Cancer (2010) 2:235–239 DOI 10.1007/s12558-010-0121-1)
- [109]. Revue Algérienne d'hématologie Sous l'égide de la Société Algérienne d'Hématologie et de Transfusion Sanguine N° 10 –11, Décembre 2015 Dépôt légal : 2345–2009N°ISSN : 2170–0729
- [110]. A. Mohnereau , X. Troussard, M. Maynadie. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1988 et 2012. Revue de l'Institut National du Cancer, Septembre 2013.
- [111]. Abad M.T et al. Epidémiologie de la maladie de Hodgk in en Algérie. Première journée d'hématologie de Blida, 2006.
- [112]. Registre des cancers du grand casa 2005–2007
- [113]. Forman D., Bray F., Brewster D.H., Gombe Mbalawa C., Kohler B., Piñeros M., et al:
Cancer Incidence in Five Continents. Lyon: IARC Scientific Publications, 2014)
- [114]. Levi F., Lucchini F., Negri E., Boyle P., and Vecchia C.L.:
Trends in mortality from Hodgkin's disease in western and eastern Europe. Br. J. Cancer 2002; 87: pp. 291–293
- [115]. Ambinder RF. Epstein–barr virus and hodgkin lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007:204–9.

- [116]. Caporaso NE, Goldin LR, Anderson WF, Landgren O. Current insight on trends, causes, and mechanisms of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009;15:117-23
- [117]. Depil S, Moralès O, Auriault C. Maladie de Hodgkin et virus d'Epstein-Barr : physiopathologie et perspectives thérapeutiques. *Ann Biol Clin* 2004;62:639-48.
- [118]. Meyer RM, Ambinder RF, Stroobants S. Hodgkin's lymphoma: evolving concepts with implications for practice. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:184-202.
- [119]. Thomas RK, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13 (Suppl 4):147-52.
- [120]. Tsang RW, Hodgson DC, Crump M. Hodgkin's lymphoma. *Curr Probl Cancer* 2006;30:107-58.
- [121]. Niedobitek G, Kremmer E, Hebst H, Whitehead L, Dawson CW, Niedobitek E, et al. Immunohistochemical detection of the Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein 2A in Hodgkin's disease and infectious mononucleosis. *Blood* 1997;90:1664-72.
- [122]. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's Lymphoma. *Lancet* 1964;1:702-3.
- [123]. Henle G, Henle W. Immunofluorescence in cells derived from Burkitt's lymphoma. *J Bacteriol* 1966;91:1248-56.
- [124]. Henle G, Henle W, Diehl V. Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968;59:94-101.
- [125]. Evans AS, Niederman JC, McCollum RW. Seroepidemiologic studies of infectious mononucleosis with EB virus. *N Engl J Med* 1968;79:1121-7.

- [126]. Pope JH, Horne MK, Scott W. Transformation of foetal human leukocytes in vitro by filtrates of a human leukaemic cell line containing herpes-like virus. *Int J Cancer* 1968;3:857-66.
- [127]. Chang RS, Golden HD. Transformation of human leukocytes by throat washing from infectious mononucleosis patients. *Nature* 1971;234: 359-60.
- [128]. zur Hausen H, Schulte-Holthausen H, Klein G, Henle W, Henle G, Clifford P, et al. EBV DNA in biopsies of Burkitt tumours and anaplastic carcinomas of the nasopharynx. *Nature* 1970;228:1056-8.
- [129]. Reedman BM, Klein G. Cellular localization of an Epstein-Barr virus (EBV)-associated complement-fixing antigen in producer and nonproducer lymphoblastoid cell lines. *Int J Cancer* 1973;11:499-520.
- [130]. de-Thé G, Geser A, Day NE, Tukei PM, Williams EH, Beri DP, et al. Epidemiological evidence for causal relationship between Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma from Ugandan prospective study. *Nature* 1978;274:756-61.
- [131]. Baer R, Bankier AT, Biggin MD, Deininger PL, Farrell PJ, Gibson TJ, et al. DNA sequence and expression of the B95-8 Epstein-Barr virus genome. *Nature* 1984;310:207-11.
- [132]. Mueller NE, Grufferman S (1999) The epidemiology of Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM, eds. *Hodgkin's disease*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p 61-77
- [133]. Kalla M, Schmeinck A, Bergbauer M, Pich D, Hammerschmidt W. AP-1 homolog BZLF1 of Epstein-Barr virus has two essential functions dependent on the epigenetic state of the viral genome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:850-5.

- [134]. Crawford DH, Macsween KF, Higgins CD, Thomas R, McAulay K, Williams H, et al. A cohort study among university students: identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis. *Clin Infect Dis* 2006;43:276-82.
- [135]. Geng L, Wang X. Epstein-Barr Virus-associated lymphoproliferative disorders: experimental clinical developments. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(9):14656-71.
- [136]. Cartwright RA, Watkins G. Epidemiology of Hodgkin's disease: a review. *Hematol Oncol* 2004; 22:11-26.
- [137]. Ambider RF (2007) Epstein-Barr virus and Hodgkin Lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007: 204-209
- [138]. Kim SH, Shin YK, Lee IS *et al.* (2000) Viral latent membrane protein 1 (LMP-1)-induced CD99 down-regulation in B cells leads to the generation of cells with Hodgkin's and Reed-Sternberg phenotype. *Blood* 95: 294-300
- [139]. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1324-1332.
- [140]. Buisson M, Morand P, Peoc'h M, Bouchard O, Bourgeat MJ, Seigneurin JM. Development of an Epstein-Barr virus type 2 (EBV-2)- associated hepatic B cell non-Hodgkin's lymphoma in an HIV-1 infected patient following a change in the EBV dominant type. *Leukemia* 1999;13:298-301
- [141]. Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer* 2009;9:15-27.
- [142]. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zangh JS, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2003;349:1324-32.

- [143]. Besson C, Amiel C, Le-Pendeven C, Plancoulaine S, Bonnardel C, Ranque B, et al. Strong correlations of anti-viral capsid antigen antibody levels in first-degree relatives from families with Epstein-Barr virus-related lymphomas. *J Infect Dis* 2009;199:1121-7.
- [144]. Kerzin-Storrar L, Faed MJ, MacGillivray JB, et al. Incidence of familial Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 1983; 47:707-12.
- [145]. Mack TM, Cozen W, Shibata DK *et al.* (1995) Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the youngadult form of the disease. *New Engl J Med* 332: 413-418
- [146]. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, 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; 332:413-8.
- [147]. Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G, et al. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer* 2004; 100:1902-8.
- [148]. Grufferman S, Cole P, Smith PG, et al. Hodgkin's disease in siblings. *N Engl JMed* 1977; 296:248-50.
- [149]. Eklund B, Ekfund G (2001) Analysis of hereditary component of cancer by use of a familial index by site. *Lancet* 358: 1696-1698
- [150]. Hors J, Dausset J. HLA and susceptibility to Hodgkin's disease. *Immunol Rev* 1983; 70:167-92.
- [151]. Harty LC, Lin AY, Goldstein AM, et al. HLA-DR, HLA-DQ, and TAP genes in familial Hodgkin disease. *Blood* 2002; 99:690-3.
- [152]. Diepstra A, Niens M, Vellenga E, et al. Association with HLA class I in Epstein-Barr-virus-positive and with HLA class III in Epstein-Barr-virus-negative Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2005; 365:2216-24.

- [153]. Mounier N, Spina M, Spano JP. Hodgkin lymphoma in HIV positive patients. *Curr HIV Res* 2010;8:141–6.
- [154]. Thompson LD, Fisher SI, Chu WS, et al. HIV-associated Hodgkin lymphoma: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 45 cases. *Am J Clin Pathol* 2004; 121:727–38.
- [155]. Spina M, Berretta M, Tirelli U. Hodgkin's disease in HIV. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17:843–58.
- [156]. Pantanowitz L, Schlecht HP, Dezube BJ. The growing problem of non-AIDSdefining malignancies in HIV. *Curr Opin Oncol* 2006; 18:469–78.
- [157]. Bellas C, Santon A, Manzanal A, et al. Pathological, immunological, and molecular features of Hodgkin's disease associated with HIV infection. Comparison with ordinary hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1520–4.
- [158]. Guiguet M, Boué F, Cadranet J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D. Clinical Epidemiology Group of the FHDH-ANRS CO4 cohort. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009;10:1152–9.
- [159]. Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood* 2001; 98:194–200.
- [160]. Rowlings PA, Curtis RE, Passweg JR, et al. Increased incidence of Hodgkin's disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1999; 17:3122–7.

- [161]. Caillard S, Agodoa LY, Bohlen EM, Abbott KC, Myeloma. Hodgkin disease, and lymphoid leukemia after renal transplantation: characteristics, risk factors and prognosis. *Transplantation* 2006;81:888–95.
- [162]. Bedrossian J, Metivier F, Jaccard A, Binet I, Pruna A, Idatte JM. Hodgkin's disease and cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc* 1995;27:1783–4.
- [163]. Garnier JL, Lebranchu Y, Dantal J, Bedrossian J, Cahen R, Assouline D, et al. Hodgkin's disease after transplantation. *Transplantation* 1996;61:71–6.
- [164]. Ree HJ, Strauchen JA, Khan AA, Gold JE, Crowley JP, Kahn H, et al. Human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. Clinicopathologic studies of 24 cases and preponderance of mixed cellularity type characterized by the occurrence of fibrohistiocytoid stromal cells. *Cancer* 1991; 67:1614–21.
- [165]. Anagnostopoulos I, Hummel M. Epstein-Barr virus in tumours. *Histopathology* 1996;29:297–315.
- [166]. Ranganathan S, Webber S, Ahuja S, Jaffe R. Hodgkin-like posttransplant lymphoproliferative disorder in children: does it differ from posttransplant Hodgkin lymphoma? *Pediatr Dev Pathol* 2004;7:348–60.
- [167]. Ranganathan S, Jaffe R. Is there a difference between Hodgkin's disease and a Hodgkin's-like post-transplant lymphoproliferative disorder, and why should that be of any interest? *Pediatr Transplant* 2004;8:6–8.
- [168]. Stock S, Hilton D, Barnes AD. Cadaveric renal transplantation in two patients with preexisting Hodgkin's lymphoma. *Transplant Proc* 1984;16:1362–3.
- [169]. Taylor DO, Farhoud HH, Kfoury G, Pham SM, Pigula FA, Kormos RL, et al. Cardiac transplantation in survivors of lymphoma: a multi-institutional survey. *Transplantation* 2000;69:2112–5.

- [170]. Trofe J, Buell JF, Woodle ES, Beebe TM, Hanaway MJ, First MR, et al. Recurrence risk after organ transplantation in patients with a history of Hodgkin disease or non-Hodgkin lymphoma. *Transplantation* 2004;78:972-7.
- [171]. Penn I. The effect of immunosuppression on preexisting cancers. *Transplantation* 1993;55:742-7.
- [172]. Penn I. Evaluation of transplant candidates with preexisting malignancies. *Ann Transplant* 1997;2:14-7.
- [173]. Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based casecontrol study in Scandinavia. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1321-1330.
- [174]. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;343:1249-52
- [175]. Aithal GP, Mansfield JC. Review article: the risk of lymphoma associated with inflammatory bowel disease and immunosuppressive treatment. *Aliment pharmacol Ther* 2001;15:1101-8
- [176]. Lémann M, Bonhomme P, Bitoun A, Messing B, Modigliani R, Rambaud JC. Traitement de la maladie de crohn par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine. Etude retrospective chez 126 malades. *Gastroenterol clin Biol* 1990;14:548-5
- [177]. Lewis JD, Sanford Schwartz J, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2000;118:1018-24
- [178]. Gridley G, McLaughlin JK, Ekobom A, Klareskog L, Adami HO, Hacker DG, et

- al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:307-11.
- [179]. Prior P. Cancer and rheumatoid arthritis: epidemiologic considerations. *Am J Med* 1985;78:15-21.
- [180]. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:692-701.
- [181]. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002;99:3909-15.
- [182]. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjær L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001;357:96-100.
- [183]. Thèse N° / 054 10 LA MALADIE DE HODGKIN (A propos de 60 cas) M. BEZZARI MALHI ALAE
- [184]. Item 291 : Adénopathie superficielle Date de création du document 2010-2011 – © Université Médicale Virtuelle Francophone
- [185]. N°45 – 2010 – CAHIER DE FORMATION BIOFORMA – LES LYMPHOMES
- [186]. Maladie de Hodgkin ou lymphoma hodgkinien P. Brice 2011 Elsevier Masson SAS. 4-0170
- [187]. HAS / Les parcours des soins / Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades – INCa / Département Diffusion des bonnes pratiques et information des malades – Juillet 2013

- [188]. UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ – LILLE 2
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2015
THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE Par Romain DUBOIS
- [189]. Karnofsky D. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. Columbia University Press, New-York 1949 :191-205
- [190]. (en) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Carbone PP *et al.*, « Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group », *Am J Clin Oncol*, vol. 5, n° 6, 1982, p. 649-
55. ([PMID 7165009](#), [DOI 10.1097/00000421-198212000-00014](#))
- [191]. Lymphome de Hodgkin
Hodgkin's Lymphoma
F. Droueta, X. Cahub, Y. Pointreauc, F. Denisd, M.A. Mahéa* 2010 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS , F. Drouet et al./ *Cancer/Radiothérapie* 14 Suppl. 1 (2010) S198-S209
- [192]. MH : diagnostic , classification internationale à visée pronostique , evolution et principes du traitement ; Pr Gilles Salles . service d hematologie centre hospitalier Lyon-sud 69494 pierre-benitale cedex
- [193]. FACULTE DE MEDECINE DE NANCY 2003 THESE présenté par Anne-Elisabeth MARRIE épouse MAS
- [194]. Gaulard P, Brousse N. Maladie de Hodgkin classique : biologie et formes frontières. *Ann Pathol* 2004 ; 24 :330-48.

- [195]. von Wasielewski S, Franklin J, Fischer R, Hubner K, Hansmann ML, Diehl V et al. Nodular sclerosing Hodgkin disease : new grading predicts prognosis in intermediate and advanced stages. *Blood* 2003 ; 101 : 4063–9
- [196]. Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood* 2008;111:504–16.
- [197]. Tubiana M, Henry–Amar M, Carde P, Burgers JM, Hayat M, Van der Schueren E, et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964– 1987. *Blood* 1989;73:47–56.
- [198]. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630–6.
- [199]. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339:1506–14.
- [200]. Casasnovas RO, Mounier N, Brice P, Diviné M, Morschhauser F, Gabarre J, et al. Plasma cytokine and soluble receptor signature predicts outcome of patients with classical hodgkin's lymphoma: a study from the Groupe d'étude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25:1732–40.
- [201]. Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer* 2009;9:15–27.

- [202]. Cattaruzza L, Gloghini A, Olivo K, Di Francia R, Lorenzon D, De Filippi R, et al. Functional coexpression of interleukin (IL)-7 and its receptor (IL-7R) on Hodgkin and Reed-Sternberg cells: involvement of IL-7 in tumor cell growth and microenvironmental interactions of Hodgkin's lymphoma. *Int J Cancer* 2009;**125**:1092-101.
- [203]. Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;**362**:875-85.
- [204]. Aldinucci D, Gloghini A, Pinto A, De Filippi R, Carbone A. The classical Hodgkin's lymphoma microenvironment and its role in promoting tumour growth and immune escape. *J Pathol* 2010;**22**: 248-63.
- [205]. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I, et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006;**91**:475-81
- [206]. Sieber M, Engert A, Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2000;**11**(suppl1):81-5.
- [207]. Hasenclever D. The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;**13**(suppl1):75-8.
- [208]. Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group.. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;**21**(suppl5): v168-v171.

- [209]. 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* 2007 ; 25 : 3746-52.
- [210]. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH. Chemotherapy plus involved-field radiation in early stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357: 1916-27.
- [211]. Dühmke E, Franklin J, Pfreundschuh M. Low dose radiation therapy is sufficient for the non-involved extended-field treatment in favorable early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2001;19:2905-14.
- [212]. Thariat J, Guevara N, Marcy PY, Bensadoun RJ, Bardet E, Giraud P. Conservation of salivary function and new external head and neck radiation techniques. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2010 ; 127 : 197-203.
- [213]. Complications et séquelles de la radiothérapie P. Giraud, J. Thariat
- [214]. Carmel RJ, Kaplan HS. Mantle irradiation in Hodgkin's disease. An analysis of technique, tumor eradication, and complications. *Cancer* 1976;37:2813-25
- [215]. La radiothérapie moderne dans le lymphome de Hodgkin Horizons Hémato // Avril / Mai / Juin 2013 // Volume 03 // Numéro 02
- [216]. *Oncologie* (2006) 8: 337-343
© Springer 2006 Lymphome de Hodgkin (LH) : avancées et perspectives récentes
DOI 10.1007/s10269-006-0388-0
- [217]. Bonadonna G, Zucali R, Delonna M. Combination chemotherapy (MOPP or ABVD) radiotherapy approach in advanced Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep* 1977;61:769.

- [218]. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL. 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.
- [219]. 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;348:2386-95.
- [220]. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. German Hodgkin Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:238-95.
- [221]. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig WD, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advancedstage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009;27:4548-54.
- [222]. Sieniawski M, Reineke T, Nogova L. Fertility in male patients with advanced hodgkin lymphoma treated with beacopp: a report of the german hodgkin study group (ghsg). *Blood* 2008;111:71-6.
- [223]. Behringer K, Breuer K, Reineke T. Secondary amenorrhea after hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the german hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2005;23:7555-64.

- [224]. Sieber M, Bredenfeld H, Josting A, Reineke T, Rueffer U, Koch T, et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. 14-day variant of the bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone regimen in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:1734-9.
- [225]. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, et al. A 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.
- [226]. Klimo P, Connors JM. An update on the Vancouver experience in the management of advanced Hodgkin's disease treated with the MOPP/ABV hybrid program. *Semin Hematol* 1988;25(suppl2):34-40.
- [227]. Viviani S, Bonadonna G, Santoro A, Bonfante V, Zaninbi M, Devizzi L, et al. Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combination in advanced Hodgkin's disease: ten-years results. *J Clin Oncol* 1996;14: 1421-30.
- [228]. Radford JA, Rohatiner AZ, Ryder WD, Deakin DP, Barbui T, Lucie NP, et al. ChIVPP/EVA hybrid versus the weekly VAPEC-B regimen for previously untreated Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2002;20: 2988-94
- [229]. <https://www.edimark.fr/correspondances-onco-hematologie/utilisations-tep-lymphome-hodgkin>
- [230]. Herve P, Bordigoni P, Plouvier E. Chemotherapy versus allogeneic or autologous bone marrow transplantation in second complete remission of acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1992;6(suppl4):59-61.
- [231]. Buckner C, Petersen F, Bolonesi B. Bone-marrow donors. In: Forman SJ, Blume KG, Thomad ED, editors. *Bone marrow transplantation*. Boston:

Blackwell Scientific Publications; 1994. p. 259–69

- [232]. Liu Y, Sattarzadeh A, Diepstra A, Visser L, van den Berg A. The microenvironment in classical Hodgkin lymphoma: an actively shaped and essential tumor component. *Semin Cancer Biol* 2014;24:15–22
- [233]. Hansen HP, Trad A, Dams M, Zigrino P, Moss M, Tator M, et al. CD30 on extracellular vesicles from malignant Hodgkin cells supports damaging of CD30 ligand-expressing bystander cells with brentuximab-vedotin, in vitro. *Oncotarget* 2016.
- [234]. Bachy E, Coiffier B. Anti-PD1 antibody: a new approach to treatment of lymphomas. *Lancet Oncol* 2014;15(1):7–8 [Internet, cited 2015 May 14].
- [235]. Mathas S, Hartmann S, Küppers R. Hodgkin lymphoma: pathology and biology. *Semin Hematol* 2016;53(3):139–47 [Internet, cited 2016 Aug 12].
- [236]. Roemer MGM, Advani RH, Ligon AH, Natkunam Y, Redd RA, Homer H, et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2690–7 [Internet, cited 2016 Aug 12].
- [237]. Araki K, Youngblood B, Ahmed R. Programmed cell death 1-directed immunotherapy for enhancing T-cell function. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2013;78(0):239–47 [Internet, cited 2015 May 14].
- [238]. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363:640–52.
- [239]. 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;357:1916–27.

- [240]. Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavourable Hodgkin's Lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3601-8.
- [241]. Eich HT, Diehl V, Görge H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4199-206
- [242]. Kaufman D, Longo DL. Hodgkin's disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 1992;13:135-87.
- [243]. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, Bartlett NL, Brown BW, Rosenberg SA. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:630-7.
- [244]. Radford JA, Rohatiner AZ, Ryder WD, Deakin DP, Barbui T, Lucie NP, et al. ChIVPP/EVA hybrid versus the weekly VAPEC-B regimen for previously untreated Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2002;20: 2988-94.
- [245]. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. German Hodgkin Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:238-95

- [246]. Le lymphome hodgkinien Antoine Bonnet¹ , Sophie Bernard² ¹ Service d'hématologie clinique, CHU 1 Place Alexis Ricordeau 44093 Nantes Cedex 1 ² Service d'hématologie oncologie adulte, Assistance publique–Hopitaux de Paris, ^ hopital Saint–Louis, ^ 1, avenue Claude Vellefaux 75010 Paris. Universite Paris VII Copyright © 2019 John Libbey Eurotext. Downloaded by BIB INTER DE SANTE POLE on 16/12/2019.
- [247]. 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;341:1051–4
- [248]. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Aggressive conventional chemotherapy compared with high–dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem–cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2065–71.
- [249]. Josting A, Müller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Döhner H, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:5074–80.
- [250]. 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;6:543–9.
- [251]. Moskowitz CH, Bertino J, Glassman J. Ifosfamide, carboplatin and etoposide: ICE, a highly effective cytoreduction and peripheral blood progenitor cell mobilization regimen for transplant–eligible patients with non–hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;12:3776–85.

- [252]. 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;18:1071–9
- [253]. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, et al. A2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001;97:616–23.
- [254]. Popat U, Hosing C, Saliba RM, Anderlini P, Van Besien K, Przepiorka D, et al. Prognostic factors for disease progression after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1015–23.
- [255]. Sweetenham JW, Carella AM, Taghipour G, Cunningham D, Marcus R, Della Volpe A, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: results in 175 patients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lymphoma Working Party. *J Clin Oncol* 1999;17:3101–9
- [256]. Fermé C, Mounier N, Diviné M, Brice P, Stamatoullas A, Reman O, et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Études des Lymphomes de l'Adulte H89 trial. *J Clin Oncol* 2002;20:467–75.

- [257]. Josting A, Rudolph C, Mapara M, Glossmann JP, Sienawski M, Sieber M, et al. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2005;16:116–23
- [258]. Morschhauser F, Brice P, Fermé C, Diviné M, Salles G, Bouabdallah R, et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol* 2008;26:5980–7.
- [259]. Fung HC, Stiff P, Schriber J, Toor A, Smith E, Rodriguez T, et al. Tandem autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory or poor risk recurrent Hodgkin lymphoma. *Biol Bone Marrow Transplant* 2007;13:594–600.
- [260]. Castagna L, Magagnoli M, Balzarotti M, Sarina B, Siracusano L, Nozza A, et al. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in refractory/relapsed Hodgkin's lymphoma: a monocenter prospective study. *Am J Haematol* 2007;82:122–7.
- [261]. Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory hodgkin's lymphoma: an analysis from the lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008;26:455–62.

- [262]. Carella AM, Cavaliere M, Lema E, Ferrara R, Tedeschi L, Romanelli A, et al. Autografting followed by non-myeloablative immunosuppressive chemotherapy and allogeneic peripheral-blood hematopoietic stem cell transplantation as treatment of resistant Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18:3918-24
- [263]. Younes A. Novel treatment strategies for patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2009:507-19.
- [264]. Copeland A, Buglio D, Younes A. Histone deacetylase inhibitors in lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2010;22:431-6.
- [265]. Gerber HP. Emerging immunotherapies targeting CD30 in Hodgkin's lymphoma. *Biochem Pharmacol* 2010;79:1544-52
- [266]. Eichenauer DA, Engert A. Is there a role for BEACOPP (bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone)
- [267]. 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
- [268]. Eghbali H, Brice P, Creemers GY, Van Marwijk Kooij M, Carde P, Van't Veer MB, et al. Comparison of three radiation dose levels after EBVP regimen in favorable supradiaphragmatic clinical stages (CS) I-II Hodgkin's lymphoma (HL): Preliminary results of the EORTC-GELA H9-F Trial. Proceedings of the Forty-seventh Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, Georgia. December 10-13, 2005. *Blood* 2005;106:240a [abstract 814].

- [269]. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363:640-52.
- [270]. Pommier P, Dussart S, Girinsky T, Chabaud S, Lagrange JL, Nguyen TD, et al. Impact of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography on treatment strategy and radiotherapy planning for stage I-II Hodgkin disease: a prospective multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;May7.[Epub ahead of print].
- [271]. Kaplan HS. Evidence for a tumoricidal dose in the radiotherapy of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966 ; 26 : 1221-4.
- [272]. Kinzie JJ, Hanks GE, MacLean CJ, Kramer S. Patterns of care study: Hodgkin's disease relapse rates and adequacy of portals. *Cancer* 1983 ; 52 : 2223-6.
- [273]. Loeffler M, Diehl V, Pfeundsich M, Rlihl U, Hasenclever D, Nisters-Backes H, et al. Dose-response relationship of complementary radiotherapy following four cycles of combination chemotherapy in intermediate-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2275-87.
- [274]. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas : first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 48 : 7-16.
- [275]. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 1458-64.

- [276]. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer : update of the Memorial Sloan Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 64 : 57-62.
- [277]. Lee N, Xia P, Fischbein NJ, Akazawa C, Quivey JM. Intensitymodulated radiation therapy for head-and-neck cancer : the UCSF experience focusing on target volume delineation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 57 : 49-60.
- [278]. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS, Leung LH, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma : initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 66 : 981-91.
- [279]. Fogliata A, Bolsi A, Cozzi L, Bernier J. Comparative dosimetric evaluation of the simultaneous integrated boost with photon intensity modulation in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol* 2003 ; 69 : 267-75
- [280]. Kriz J, Spickermann M, Lehrich P, Schmidberger H, Reinartz G, Eich H, et al. Breath-hold technique in conventional APPA or intensity-modulated radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: comparison of ILROG IS-RT and the GHSG IF-RT. *Strahlenther Onkol* 2015;191:717-25.
- [281]. Petersen PM, Aznar MC, Berthelsen AK, Loft A, Schut DA, Maraldo M, et al. Prospective phase II trial of image-guided radiotherapy in Hodgkin lymphoma: benefit of deep inspiration breath-hold. *Acta Oncol* 2015;54:60-6.

- [282]. Paumier A, Ghalibafian M, Gilmore J, Beaudre A, Blanchard P, El Nemr M, et al. Dosimetric benefits of intensity-modulated radiotherapy combined with the deep-inspiration breath-hold technique in patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1522-7.
- [283]. Charpentier AM, Conrad T, Sykes J, Ng A, Zhou R, Parent A, et al. Active breathing control for patients receiving mediastinal radiation therapy for lymphoma: impact on normal tissue dose. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:174-80.
- [284]. 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.
- [285]. Paumier A, Ghalibafian M, Beaudre A, Ferreira I, Pichenot C, Messai T, et al. Involved-node radiotherapy and modern radiation treatment techniques in patients with Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:199-205.
- [286]. Goodman KA, Toner S, Hunt M, Wu EJ, Yahalom J. Intensity-modulated radiotherapy for lymphoma involving the mediastinum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:198-206.
- [287]. Filippi AR, Ciammella P, Piva C, Ragona R, Botto B, Gavarotti P, et al. Involvedsite image-guided intensity modulated versus 3d conformal radiation therapy in early stage supradiaphragmatic Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:370-5.

- [288]. Koeck J, Abo-Madyan Y, Lohr F, Stieler F, Kriz J, Mueller RP, et al. Radiotherapy for early mediastinal hodgkin lymphoma according to the German Hodgkin Study Group (GHSG): the roles of intensity-modulated radiotherapy and involved node radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:268–76.
- [289]. Fiandra C, Filippi A, Catuzzo P, Botticella A, Ciammella P, Franco P, et al. Different IMRT solutions vs. 3D-Conformal Radiotherapy in early stage Hodgkin's lymphoma: dosimetric comparison and clinical considerations. *Radiat Oncol* 2012;7:186.
- [290]. 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.
- [291]. Rao M, Yang W, Chen F, Sheng K, Ye J, Mehta V, et al. Comparison of Elekta VMAT with helical tomotherapy and fixed field IMRT : plan quality, delivery efficiency and accuracy. *Med Phys* 2010; 37 : 1350–9.
- [292]. Vanetti E, Clivio A, Nicolini G, Fogliata A, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP, et al. Volumetric modulated arc radiotherapy for carcinomas of the oro-pharynx, hypo-pharynx and larynx : a treatment planning comparison with fixed field IMRT. *Radiother Oncol* 2009 ; 92 : 111–7
- [293]. Mackie TR. History of tomotherapy. *Phys Med Biol* 2006; 51 : 427–53.
- [294]. Chen AM, Jennelle RL, Sreeraman R, Yang CC, Liu T, Vijayakumar S, et al. Initial clinical experience with helical tomotherapy for head and neck cancer. *Head Neck* 2009 ; 31 : 1571–8.

- [295]. Giraud P, Kantor G, Yassa M, Zefkili S, Dejean C, Lisbona A, et al. Twoyear clinical experience with Tomotherapy : the French National Cancer Institute project on implementing new Technology. *Cancer Invest* 2011 ; 29 : 557-63.
- [296]. Hoppe BS, Flampouri S, Zaiden R, Slayton W, Sandler E, Ozdemir S, et al. Involved-node proton therapy in combined modality therapy for hodgkin lymphoma: results of a phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89: 1053-9.
- [297]. HoppeBS, Flampouri S, SuZ, Latif N, Dang NH, LynchJ, et al. Effective dose reduction to cardiac structures using protons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:449-55.
- [298]. Horn S, Fournier-Bidoz N, Pernin V, Peurien D, Vaillant M, Dendale R, et al. Comparison of passive-beam proton therapy, helical tomotherapy and 3D conformal radiation therapy in Hodgkin's lymphoma female patients receiving involved-field or involved site radiation therapy. *Cancer Radiother* 2016;20:98-103
- [299]. Chera BS, Rodriguez C, Morris CG, Louis D, Yeung D, Li Z, et al. Dosimetric comparison of three different involved nodal irradiation techniques for stage II Hodgkin's lymphoma patients: conventional radiotherapy, intensitymodulated radiotherapy, and three-dimensional proton radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1173-80.
- [300]. Li J, Dabaja B, Reed V, Allen PK, Cai H, Amin MV, et al. Rationale for and preliminary results of proton beam therapy for mediastinal lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:167-74.

- [301]. Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, Morris CG, Latif N, Dang NH, et al. Consolidative involved-node proton therapy for stage IA–IIIB mediastinal hodgkin lymphoma: preliminary dosimetric outcomes from a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:260–7.
- [302]. Maraldo MV, Brodin NP, Aznar MC, Vogelius IR, Munck af Rosenschöld P, Petersen PM, et al. Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2013;24:2113–8
- [303]. Cella L, Conson M, Pressello MC, Molinelli S, Schneider U, Donato V, et al. Hodgkin's lymphoma emerging radiation treatment techniques: trade-offs between late radio-induced toxicities and secondary malignant neoplasms. *Radiat Oncol* 2013;8:22.
- [304]. Toltz A, Shin N, Mitrou E, Laude C, Freeman CR, Seuntjens J, et al. Late radiation toxicity in Hodgkin lymphoma patients: proton therapy's potential. *J Appl Clin Med Phys* 2015;16:167–78
- [305]. Brice P. Guéri d'une maladie de Hodgkin. *Bull Cancer* 2002;89: 666–7
- [306]. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 68 : 1110–20.
- [307]. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy : a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003 ; 66 : 253–62
- [308]. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer* 2006; 106 : 329–36.

- [309]. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer : a meta-analysis. *Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and neck (MARCH) Collaborative Group. Lancet* 2006 ; 368 : 843-54
- [310]. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0 : development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003 ; 13 : 176-81
- [311]. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 31 : 1341-6
- [312]. Dodd MJ, Miaskowski C, Shiba GH, Dibble SL, Greenspan D, MacPhail L, et al. Risk factors for chemotherapy-induced oral mucositis : dental appliances, oral hygiene, previous oral lesions, and history of smoking. *Cancer Invest* 1999 ; 17 : 278-84.
- [313]. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004 ; 100 : 2026-46.
- [314]. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy : From cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012 ; 62 : 400-22.
- [315]. Meirovitz A, Murdoch-Kinch CA, Schipper M, Pan C, Eisbruch A. Grading xerostomia by physicians or by patients after intensitymodulated radiotherapy of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 66 : 445-53

- [316]. Toledano I, Graff P, Serre A, Boisselier P, Bensadoun RJ, Ortholan C, et al. Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer : results of the prospective study GORTEC 2004-03. *Radiother Oncol* 2012 ; 103 : 57-6
- [317]. Holscher T, Seibt A, Appold S, Dorr W, Herrmann T, Huttenbrink KB, et al. Effects of radiotherapy on olfactory function. *Radiother Oncol* 2005 ; 77 : 157-63
- [318]. Bernier J, Russi EG, Homey B, Merlano MC, Mesia R, Peyrade F, et al. Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 2191-200.
- [319]. McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy. *Semin Oncol Nurs* 2006 ; 22 : 163-73.
- [320]. Debelleix C, Pointreau Y, Lafond C, Denis F, Calais G, Bourhis JH. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy : larynx and pharynx. *Cancer Radiother* 2010 ; 14 : 301-6.
- [321]. Rancati T, Fiorino C, Sanguineti G. NTCP modeling of subacute/ late laryngeal edema scored by fiberoptic examination. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 ; 75 : 915-23.
- [322]. Hammerlid E, Silander E, Hornestam L, Sullivan M. Health-related quality of life three years after diagnosis of head and neck cancer - a longitudinal study. *Head Neck* 2001 ; 23 : 113-2
- [323]. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1945-52.

- [324]. Meyer F, Fortin A, Wang CS, Liu G, Bairati I. Predictors of severe acute and late toxicities in patients with localized head-and-neck cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 82
- [325]. Jereczek-Fossa BA, Zarowski A, Milani F, Orecchia R. Radiotherapy-induced ear toxicity. *Cancer Treat Rev* 2003 ; 29 : 417-30.: 1454-62.
- [326]. Favier O, Heutte N, Stamatoullas-Bastard A, Carde P, Van't Veer MB, Aleman BM, et al. Survival after Hodgkin lymphoma: causes of death and excess mortality in patients treated in 8 consecutive trials. *Cancer* 2009;115:1680-91.
- [327]. Aleman BM, Van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, Van't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;109:1878-86.
- [328]. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid disease after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991;325:599-605.
- [329]. Van der Kaaij MA, Heutte N, Le Stang N, Raemaekers JM, Simons AH, Carde P, et al. Gonadal function in males after chemotherapy for early stage Hodgkin's lymphoma treated in four subsequent trials by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC Lymphoma Group and the Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007;25:2825-32.
- [330]. Sieniawski M, Reineke T, Nogova L, Josting A, Pfistner B, Diehl V. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2008;111:71-6.

- [331]. Behringer K, Breuer K, Reineke T. Secondary amenorrhea after hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the german hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2005;23:7555-64
- [332]. Van der Kaaij MA, Heutte N, Van Echten-Arends J, Raemaekers JM, Carde P, Noordijk EM, et al. Sperm quality before treatment in patients with early stage Hodgkin's lymphoma enrolled in EORTC-GELA Lymphoma Group trials. *Haematologica* 2009;94:1691-7.
- [333]. Poirot C, Martelli H, Lichtblau I, Dhedin N, Abirached F, Faraguet C, et al. Femal fertility preservation before sterilizing treatment: contribution of ovarian tissue cryopreservation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2002;31:717-23
- [334]. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002;20:3484-94.
- [335]. Scholz M, Engert A, Franklin J, Josting A, Diehl V, Hasenclever D, et al. Impact of first- and second-line treatment for Hodgkin's lymphoma on the incidence of AML/MDS and NHL--experience of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group analyzed by a parametric model of carcinogenesis. *Ann Oncol* 2010;Aug18.[Epub ahead of print].
- [336]. Franklin J, Pluetschow A, Paus M, Specht L, Anselmo AP, Aviles A, et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol* 2006; 17:1749-60.

- [337]. Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, Schonfeld SJ, Lynch CF, Storm H, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:1489-97.
- [338]. Bhatia S, Yasui Y, Robison L, Birch JM, Bogue MK, Diller L, et al. High-risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease. Report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 2002;21:4386-94.
- [339]. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, Clarke EA, Andersson M, Glimelius B, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002;94: 182-92
- [340]. Milano MT, Li H, Gail MH, Constine LS, Travis LB. Long-term survival among patients with Hodgkin's lymphoma who developed breast cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2010;28: 5088-96.
- [341]. Dores GM, Anderson WF, Beane Freeman LE, Fraumeni Jr. JF, Curtis RE. Risk of breast cancer according to clinicopathologic features among long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated with radiotherapy. *Br J Cancer* 2010;103:1081-4.
- [342]. Diihmke E, Diehl V, Loeffler M, Mueller RP, Ruehl U, Willich N, et al. Randomized trial with early-stage Hodgkin's disease testing 30 Gy vs. 40 Gy extended field radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ; 36 : 305 IO.