



Année 2022

Thèse N° 016/22

LA PRISE EN CHARGE DES FORMES LOCALISÉES DE LA MALADIE DE HODGKIN

au service d'Hématologie clinique de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès
(à propos de 33 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06/01/2022

PAR

Mlle. Sofia BAAKI

Née le 19 Mai 1995 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Maladie de Hodgkin – Forme localisée – ABVD – BEACOPP

JURY

- M. ZINEBI ALI** PRÉSIDENT
Professeur agrégé de médecine interne
- M. EDDOU HICHAM**..... RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'hématologie clinique
- M. SINAA MOHAMED**.....
Professeur agrégé d'Anatomo-pathologie
- M. BAZINE AZIZ**.....
Professeur agrégé d'oncologie médicale
- M. MAHTAT MEHDI**..... MEMBRE ASSOCIÉ
Professeur assistant d'hématologie clinique
- } JUGES

PLAN

LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES GRAPHES	10
LISTE DES TABLEAUX	11
ABREVIATIONS	12
INTRODUCTION	14
GENERALITES	16
I. RAPPEL HISTORIQUE	17
II. PHYSIOPATHOLOGIE	19
1. La cellule HRS	19
2. Pathogénèse moléculaire du LH	21
2.1. L'épigénétique des cellules HRS	21
2.2. Les voies de signalisation	22
2.2.1. La voie NF-Kb	22
2.2.2. La voie JAK/STAT	24
2.2.3. La voie PI3K et MEK	25
2.3. Rôle des cytokines et chémokines dans le LH	25
2.4. Interaction entre le microenvironnement et les cellules HRS	26
3. Etiopathogénie	29
3.1. Le rôle du virus EBV	29
3.2. VIH	30
3.3. Lymphomes de Hodgkin familiaux et secondaires	31
3.4. Facteurs environnementaux	31
4. Mode d'extension	32
MATERIELS ET METHODES	33
I. Type d'étude	34
II. Objectif de l'étude	34
III. Critères d'inclusion	34
IV. Critères d'exclusion	34
V. Collecte de données	34

VI. L'évaluation pronostic	35
VII. L'analyse des données	35
RESULTATS	36
I. Epidémiologie	37
1. Age	37
2. Sexe.....	38
II. Clinique	39
1. Délai de consultation	39
2. Motif de consultation	40
3. L'examen clinique	41
3.1. ADP superficiel	41
3.2. Signes généraux	42
III. Diagnostic positif	43
IV. Bilan d'extension	44
1. Radio de thorax	44
2. TDM TAP	45
3. PET SCANNER	45
4. Biopsie ostéomédullaire	45
V. Signes d'évolutivité biologique	46
VI. Stadification	47
1. Classification anatomo-clinique d'Ann Arbor	47
2. Classification pronostic	48
VII. Traitement	49
1. Moyens thérapeutiques	49
2. Protocoles de chimiothérapie	50
VIII. Evaluation	51
1. Evaluation intermédiaire (2-4 cures)	51
2. Evaluation après fin de traitement	52
IX. Evolution	53

1. Rechute	53
2. Décès	53
3. Toxicité	53
DISCUSSION	54
I. Définition	55
II. Epidémiologie	55
1. Incidence globale	55
2. L'incidence du LH varie dans le temps	56
3. L'incidence du LH varie selon le sexe	56
4. L'incidence du LH subit des variations géographiques :	58
5. L'incidence du LH varie selon l'âge	60
6. Lymphome Hodgkinien et ethnicité :	62
7. La Mortalité	62
8. Facteurs favorisants	63
9. Autres facteurs de risques	64
III. Présentation clinique	66
1. Circonstances de découverte	66
2. Signes physiques	66
2.1. Adénopathies périphériques	66
2.2. Adénopathies profondes	67
2.3. La rate	68
2.4. Signes généraux	68
IV. Diagnostic positif	69
1. Sièges de la biopsie	69
2. La cellule de Reed Sternberg et ses variantes	70
2.1. Les cellules de Reed Sternberg (HRS)	70
2.2. Cellules de Hodgkin	72
2.3. Cellules lacunaires	73
3. Classification histologique	73

4. Aspect morphologique	74
4.1. Maladie de Hodgkin classique	74
4.2. Maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (MHNPL) ou paragranulome de Poppema et Lennert	79
5. Données immuno-histochimiques	80
V. Bilan d'extension	83
1. Evaluation clinique	83
2. Evaluation biologique	84
3. Evaluation radiologique	86
3.1. Radiographie thoracique	86
3.2. TDM	89
3.2.1. TDM thoracique	89
3.2.2. TDM abdomino-pelvienne	90
3.3. Echographie abdominale	90
3.4. La tomographie par émission de positrons au fluoro-désoxyglucose	91
4. Biopsie ostéo-médullaire	93
VI. Classification de la maladie	94
VII. Facteurs pronostiques et notion de groupes pronostiques	96
1. Les facteurs pronostiques	96
1.1. Facteurs liés à l'hôte	96
1.1.1. Âge	96
1.1.2. Sexe	96
1.2. Facteurs liés à la maladie	96
1.2.1. L'extension de la maladie	96
1.2.2. La masse tumorale	96
1.3. Facteurs biologiques	97
1.4. Facteurs phénotypiques	97
1.5. Facteurs radiologiques	97

2. Scores pronostiques et groupes pronostiques-thérapeutiques des formes localisées	99
VIII. Traitement des formes localisées	102
1. Moyens thérapeutiques	102
1.1. Chimiothérapie :.....	102
1.2. Radiothérapie	104
1.2.1. Rayonnements utilisés	105
1.2.2. Volumes irradiés	105
1.2.3. Dose, étalement, fractionnement	106
1.2.4. Faisceaux et techniques modernes de l'irradiation	106
1.2.5. Organes à risque et contraintes de dose	107
1.3. Autogreffes de cellules souches	108
1.4. Nouvelles molécules en développement dans le traitement du LH	108
1.4.1. L'Utilité du brentuximab vedotin (SGN-35) dans le LH	108
1.4.2. L'utilité des Inhibiteurs de désacétylase d'histone	111
1.4.3. L'utilité de la Bendamustine	112
1.4.4. L'utilité du Lénalidomide	112
1.4.5. Les autres traitements.....	114
1.5. Nouvelles perspectives thérapeutiques : place de l'immunothérapie : ...	114
2. Stratégie thérapeutique	116
2.1. Stades localisés sus-diaphragmatiques	116
2.2. Stades localisés sous- diaphragmatiques	117
2.3. Recommandations thérapeutiques pour les sujets âgés	117
2.4. Recommandations actuelles	118
3. Evaluation thérapeutique	119
4. Traitement des rechutes	121
4.1. Principe de chimiothérapie de rattrapage et place de l'intensification thérapeutique avec autogreffe Pour les patients réfractaires ou en rechute....	121

4.2. Traitement des rechutes ultérieures et place de l'allogreffe pour les patients rechutant après autogreffe	123
5. Complications thérapeutiques	125
5.1. Complications malignes	125
5.1.1. Les leucémies aiguës et les myélodysplasies	126
5.1.2. Les lymphomes non hodgkiniens	127
5.1.3. Les tumeurs solides secondaires	128
5.2. Complications non malignes	128
5.2.1. Les complications cardiovasculaires	128
5.2.2. Les complications pulmonaires	130
5.2.3. Les complications infectieuses	131
5.2.4. Les complications endocriniennes	131
6. Surveillance après traitement	132
CONCLUSION	134
RESUME	136
ANNEXES	142
BIBLIOGRAPHIE.....	150

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Voies de signalisation dans le lymphome de Hodgkin.

Figure 2 : l'interaction des cellules HRS avec les cellules du microenvironnement.

Figure 3 : L'incidence mondiale du lymphome hodgkinien en 2002, par sexe et par région.

Figure 4 : la répartition des cas du lymphome de Hodgkin selon l'âge et le sexe dans la région du grand Casablanca, entre les années 2005–2007.

Figure 5 : l'incidence spécifique du lymphome de Hodgkin selon l'âge et le sexe dans la région du grand Casablanca, entre les années 2005–2007.

Figure 6 : Ganglion sus-claviculaire gauche (suspicion de LH).

Figure 7 : image microscopique montrant l'aspect de noyaux en miroir qui caractérise la cellule RS.

Figure 8 : Aspect microscopique de la cellule RS (fort grossissement).

Figure 9 : Aspect macroscopique de la cellule de Hodgkin.

Figure 10 : Aspect morphologique de la cellule lacunaire typique (HE × 400).

Figure 11 : Présence de septas fibreux disséquant le parenchyme ganglionnaire du Lymphome de Hodgkin scléronodulaire.

Figure 12 : LHC–CN la flèche indique une cellule lacunaire.

Figure 13 : Présence de cellules de Reed–Sternberg en miroir et des cellules de Hodgkin, au sein d'un infiltrat réactionnel dans la forme à cellularité mixte du LH.

Figure 14 : aspect macroscopique du Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes.

Figure 15 : aspect macroscopique du Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes.

Figure 16 : Cellules de Reed Sternberg et immunohistochimie.

Figure 17 : Atteinte médiastinale volumineuse.

Figure 18 : Radiographie thoracique montrant une atteinte médiastinale avec une importante masse tumorale. Service d'hématologie clinique de l'hôpital Militaire de Meknès.

Figure 19 : TDM thoracique montrant ADP médiastinale. Service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire de Meknès.

Figure 20 : Examen tomодensitométrique abdominal révélant des adénopathies gastrohépatiques, hilaires spléniques et cœliaques.

Figure 21 : tomographie par émission de positron chez un patient atteint de LH avec une grosse masse médiastinale. Service d'Hématologie Clinique, Hôpital Moulay Ismail, Meknès.

Figure 22 : Mécanisme d'action de SGN-35.

Figure 23 : Le mécanisme d'action du Lénalidomide.

Figure 24 : Proposition d'algorithmes pour les patients présentant un LH de forme localisée en 1^{ère} ligne de traitement.

Figure 25 : comparaison de l'efficacité de plusieurs molécules dans le traitement des patients rechutant après autogreffe.

LISTE DES GRAPHES

- Graphique 1: Répartition selon les tranches d'âge
- Graphique 2: Répartition des patients selon le sexe
- Graphique 3: Répartition des patients en fonction du délai de consultation
- Graphique 4: Répartition des principaux motifs de consultation
- Graphique 5: Répartition des ADPS périphériques
- Graphique 6: Répartition des patients selon la présence de signes généraux
- Graphique 7: Type histologique
- Graphique 8: Répartition selon l'atteinte médiastinale
- Graphique 9: Répartition selon la présence des signes d'évolution biologique
- Graphique 10: Répartition des stades cliniques selon la classification d'Ann Arbor
- Graphique 11: Classification pronostic
- Graphique 12: Moyens thérapeutiques
- Graphique 13: Protocoles de chimiothérapie utilisés
- Graphique 14: Répartition de nombre de cures reçues
- Graphique 15: Résultats de l'évaluation après 4 cures
- Graphique 16: Résultats de l'évaluation après fin de traitement

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Tableau récapitulatif montrant la prédominance masculine selon plusieurs études

Tableau 2: Répartition des données de l'incidence et de la mortalité estimées du lymphome Hodgkinien au Maroc, en fonction du sexe, GLOBOCAN 2002

Tableau 3: Classification d'Ann Arbor – modifiée selon Costwolds

Tableau 4: Échelle de Deauville

Tableau 5: Classification en groupes pronostiques du LH.

Tableau 6: Comparaison avec les résultats d'autres centres

ABREVIATIONS

LH	: Lymphome Hodgkinien
LHC	: Lymphome de Hodgkin classique
LNH	: Lymphome non hodgkinien
HRS	: cellule de Hodgkin/Reed–Sternberg
EBV	: Epstein Barr Virus
MHNPL	: Maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire
Ig	: Immunoglobuline
TCR	: récepteur des cellules T
NFkB	: Nuclear factor–kappa B
JAK	: Janus Kinase
STAT	: Signal Transducers and Activators of Transcription
LMP	: protéine membranaire latente
REL	: gène REL codant pour la protéine Proto–oncogène c–Rel
IL	: Interleukines
VIH	: virus d’immunodéficience humain
BOM	: Biopsie ostéomédullaire
VS	: Vitesse de sédimentation
SARS–CoV–2	: coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
ADPs	: Adénopathies
L&H	: lymphohistiocytaire
GHSG	: Le groupe allemand d’étude de Hodgkin
LDH	: lacticoxydohydrogénase
TDM	: Tomodensitométrie.
TEP	: Tomographie par émission de positrons.

- TEP FDG** : Tomographie par émission de positons au FDG (fluoro-désoxyglucose).
- EORTC** : European Organization for Research and Treatment of Cancer
- ABVD** : Adriamycine-Bléomycine-vinblastine-dacarbazine
- BEACOPP** : Bléomycine, Etoposide, Adriamycine, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisone.
- BEACOPP esc** : BEACOPP escaladé
- GELA** : Groupe d'Etude des lymphomes de l'adulte
- PD-1** : Programmed cell death 1
- PD-L1** : Programmed death-ligand 1
- RC** : rémission complète
- RP** : rémission partielle
- INRT** : Involved Node Radiotherapy
- IFRT** : Involved Field Radiotherapy
- SSP** : Survie sans progression
- OMS** : Organisation mondiale de santé
- ORL** : Oto-rhino-laryngologie
- BV** : brentuximab vedotin
- AMM** : autorisation de mise sur le marché
- LYSA** : Lymphoma Study Association
- CTH** : chimiothérapie
- RTH** : radiothérapie
- PL** : prédominance lymphocytaire

INTRODUCTION

La maladie de Hodgkin est une hémopathie lymphoïde maligne caractérisée par la prolifération de cellules de grande taille dites « cellules de Reed Sternberg » au sein d'un environnement particulier, fait de lymphocytes et parfois d'un granulome inflammatoire, associé à un degré variable de fibrose.

La maladie de Hodgkin est relativement rare. 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 80ans. Elle affecte le plus souvent les adultes jeunes de sexe masculin et représente 1% de l'ensemble des tumeurs malignes.

Même si des facteurs étiologiques infectieux, environnementaux, génétiques ont été incriminés, l'origine de la maladie de Hodgkin reste encore inconnue.

Elle se manifeste habituellement par un syndrome tumoral (ganglionnaire le plus souvent) associé parfois à des signes généraux (fièvre, sueurs, amaigrissement et prurit). Le diagnostic de certitude est anatomopathologique et repose sur une biopsie ganglionnaire afin de préciser le type de lymphome.

Les progrès thérapeutiques ont permis d'améliorer le pronostic des malades. Le lymphome de Hodgkin présente une grande sensibilité aux traitements chimio-radiothérapeutiques permettant une guérison dans 90% des formes localisées.

Notre travail consistera en une étude rétrospective sur 33 patients suivis pour une maladie de Hodgkin localisée et prise en charge au service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire de Moulay Ismail Meknès.

L'objectif de cette étude étant d'évaluer le profil clinique, biologique, et thérapeutiques ainsi que l'évolution de ces patients atteints de cette hémopathie.

GENERALITES

I. RAPPEL HISTORIQUE :[1]

La maladie de Hodgkin a été décrite pour la première fois par Thomas Hodgkin en 1832, où il a décrit les résultats de l'autopsie de sept patients atteints de cette hémopathie. Ces patients sont 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.

En 1856, 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.

La maladie de Hodgkin a été établie dans son originalité après que les anatomopathologistes du XIXe siècle comme Virchow aient progressivement distingué les leucémies des lymphomes. Les Viennois Paltauf et son élève Sternberg (1898), ainsi que Dorothy Reed (1902) sont crédités de l'identification des cellules caractéristiques.

Sternberg et Reed considéraient l'affection comme étant de nature inflammatoire. Aussi, pendant la première moitié du siècle dernier, 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.

La connaissance de la maladie de Hodgkin 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.

Le traitement de la maladie de Hodgkin est devenu efficace par approximations successives. Les pionniers de la radiothérapie furent Gilbert (à Genève) et Chevallier (à Paris) avant la Seconde Guerre mondiale.

Les premiers essais fructueux de chimiothérapie remontent à 1946 avec l'usage de la méchloréthamine par Jacobson et Goodman aux États-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.

II. PHYSIOPATHOLOGIE :

Depuis la description par Thomas Hodgkin en 1832, le LH a connu de nombreuses hypothèses étiopathogéniques. Ce n'est que récemment, au cours des 10 dernières années, que de nombreuses avancées ont permis de mieux décrire la nature de la cellule de Hodgkin/Reed–Sternberg (HRS), les lésions oncogénétiques récurrentes présentes et le rôle pathogène de l'EBV. [2]

Le lymphome de Hodgkin (LH) est caractérisé par la présence de cellules HRS au sein d'un ganglion dont l'architecture est profondément remaniée. Ces cellules, en règle en faible quantité (moins de 1 %), sont associées à une réaction tissulaire inflammatoire intense et polymorphe comprenant des lymphocytes T et B ainsi que de nombreuses autres cellules. Cette réaction tissulaire (présence de fibrose notamment) et cellulaire est à l'origine des différents types histopathologiques décrits. En 1994 la classification REAL puis WHO a évolué et conclu à la subdivision du LH en 2 types principaux : le LH classique et le LH nodulaire à prédominance lymphocytaire (NLPHL) correspondant à 5–10 % des cas [3]

1. La cellule HRS :

Si la cellule de Reed Sternberg a été décrite voilà plus de 100 ans (en 1898 par Carl Sternberg et en 1902 par Dorothy Reed), ce n'est que récemment que l'origine lymphoïde B a été identifiée dans la majorité des LH. Les études anciennes basées sur le phénotype des cellules HRS avaient conduit à l'hypothèse que les cellules dendritiques ou les macrophages voire les granulocytes étaient à l'origine des cellules HRS. Ce sont principalement les travaux de Kuppers et al. Qui ont conduit à la conclusion que les cellules HRS dérivait de cellules lymphoïdes B issues des centres germinatifs ganglionnaires [4]

L'utilisation des techniques de vidéo-microdissection permettant l'analyse par PCR de cellules HRS isolées a permis de démontrer que les cellules HRS étaient clonales et qu'elles présentaient les caractéristiques de cellules lymphocytaires B en cours de maturation.

En effet, l'analyse de plusieurs cellules HRS issues d'un ganglion pathologique montre la présence d'un réarrangement clonal de la portion hypervariable des gènes (V) des chaînes légères ou lourdes des immunoglobulines (Ig). Les cellules HRS sont porteuses de mutations somatiques des gènes IgV. Ces mutations sont associées dans les lymphocytes B normaux à la phase de prolifération puis d'apoptose des cellules B dans les centres germinatifs ganglionnaires [2]

Bien que cela est vrai dans la plupart des cas, il existe dans de rares observations de LH de phénotype T porteur de réarrangement du récepteur des cellules T (TCR) et ne représentant pas de réarrangement IgV, ce qui indique l'existence d'une sous-population (1-2 %) de LH originaire des cellules T. [5,6]

Dans environ 25 % des cas où les réarrangements de gènes Ig clonales ont été identifiés dans les cellules HRS, les mutations non-sens ou de délétions ont modifié le cadre de lecture rendant ainsi les gènes Ig non fonctionnels. Dans le développement des cellules B normales, les cellules avec ces protéines non fonctionnelles seraient détruites par le mécanisme d'apoptose en raison du manque de signaux de survie du récepteur de cellule B intacte. Les cellules HRS ont acquis des moyens pour remédier à ces signaux d'apoptose tel que l'activation du NF- κ B, JAK /STAT ou l'expression de la protéine membranaire latente (LMP) dans les cellules infectées par le virus d'Epstein-Barr (EBV). [7]

Le phénotype des cellules HRS est très éloigné d'un lymphocyte B « normal » traduisant une « reprogrammation » de la cellule. Ces cellules ne présentent pas d'immunoglobuline de surface fonctionnelle et ont globalement perdu l'expression de nombreux gènes associés au phénotype B.

Toutefois, les HRS gardent la capacité d'interagir avec les lymphocytes T, en particulier avec l'expression commune du CD30, du CD40 ou du CD80. [2]

2. Pathogénèse moléculaire du LH :

2.1. L'épigénétique des cellules HRS :

Plusieurs mécanismes génétiques et épigénétiques des cellules HRS sont à l'origine de la perte du phénotype des cellules B, l'expression de plusieurs immunophénotypes hématologiques ainsi que l'acquisition d'un phénotype malin.

Dans les cas EBV positifs, les protéines liées à l'EBV sont connues pour leur rôle dans les anomalies de signal de transcription. Dans les autres cas, les mutations génétiques ainsi que l'interaction des cellules HRS avec leur microenvironnement conduisent à des voies de signalisation dérégulées et de lymphomagénèse.

Les facteurs de transcription spécifiques des cellules B, PU.1, Oct-2, et BOB.1, qui activent normalement l'expression de divers gènes de cellules B, y compris le gène Ig, ne sont pas détectables dans les cellules HRS [8].

La baisse de la régulation ainsi que l'anomalie fonctionnelle d'autres gènes liés aux cellules B, comme E2A (également connu sous le nom de TCF3) et le facteur de cellule B précoce (EBF) sont suggérés pour contribuer à la perte du phénotype des cellules B et de l'expression d'autres marqueurs de lignage [9,10]

Au contraire, l'IRF4, un marqueur des cellules plasmocytaires est fréquemment exprimé dans les cellules HRS et favorise également leurs proliférations. De nombreuses études suggèrent que cela résulte de l'activation de la voie NF- κ B. [11,12]

Les cellules HRS expriment également des facteurs de différenciation des cellules T et NK, tels que NOTCH1 et ID2. NOTCH1 favorise le développement des cellules T et inhibe le développement des cellules B dans les précurseurs lymphoïdes normaux par la dérégulation de E2A et EBF, et l'expression du facteur de cellule B activée (ABF) 1 [13]. Il est activé de manière constitutive dans les cellules HRS par son ligand Jagged1, qui est exprimé dans les cellules du microenvironnement de LH ainsi que dans les cellules HRS elles-mêmes [14]. L'activation de la voie de signalisation NOTCH joue également un rôle dans l'activation de la voie NF- κ B [15]. ID2, un facteur de transcription normalement exprimé dans les cellules NK et les cellules dendritiques, inhibe également E2A, ce qui réduit le phénotype des cellules B [16].

2.2. Les voies de signalisation :

Les voies de signalisation sont fréquemment dérégulées dans les cellules HRS. Les mécanismes conduisant à cette dérégulation ne sont pas entièrement connus mais ils incluent des boucles d'autorégulation paracrine et autocrine.

Ces anomalies de régulation ont été étudiées majoritairement sur des lignées cellulaires, mais ces lignées ont probablement perdu leur dépendance aux cellules constituant leur microenvironnement tumoral et il est nécessaire d'étudier aussi ces anomalies sur des cellules primaires.

2.2.1. La voie NF- κ B :

L'activation constitutive de la voie NF- κ B joue un rôle central parmi les voies de signalisation dans les cellules HRS (Fig. 1) [17].

Le NF- κ B est un homo-ou hétéro dimère formé à partir de 5 sous unités : p50, p52, p65, RelB et c-Rel. À l'état inactif, le complexe NF- κ B est inhibé par I κ B qui le séquestre dans le cytoplasme. Une fois dans le noyau, le complexe NF- κ B régule la transcription de divers gènes cibles, y compris une variété de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs anti-apoptotiques (Bcl-xL, cIAP2, FLIP). L'activation des

facteurs de transcription de NF- κ B est stimulée par deux voies : la voie canonique classique et la voie alternative dite non canonique.[18]

Le mécanisme le plus fréquemment trouvé dans l'activation de la voie NF- κ B est l'activation constante du complexe I κ B kinase (IKK) par le facteur TRAF (TNF alpha receptor-associated factor), le CD30 ou le CD40. Une fois activé, le complexe IKK phosphoryle I κ B libérant ainsi l'hétéro dimère p65/p50 et permettant son transfert dans le noyau.[19]

D'autres mécanismes anormaux dans l'activation du complexe IKK sont identifiés dans le lymphome de Hodgkin. Ainsi des mutations dans les gènes des inhibiteurs de la voie NF- κ B : I κ B α et ϵ (encodés respectivement par NFKBIA et NFKBIE) ont été identifiées dans 10-20 % des cas alors que des gains génomiques de Rel sont présents dans environ 30 % des cas. [20,21]

Le gène TNFAIP3 qui encode le A20 (un inhibiteur de l'activité NF- κ B) est inactivé dans 40 % des cas de LH classique. Plus intéressant, la mutation de TNFAIP3 est presque mutuellement exclusive dans les cas infectés par EBV, ce qui suggère que l'inactivation de TNFAIP3 et l'infection EBV se complètent dans la pathogenèse du LH. [20,21]

Une autre mutation connue conduisant à l'activation de la voie NF- κ B est le gain de NIK (NF- κ B inducing kinase), observé dans 25 % des cas. NIK est un régulateur positif de la voie alternative, et son activation consécutive conduit à soutenir la signalisation de Rel B dans le LH. [20,21]

Dans des cas rares, d'autres régulateurs de la voie NF- κ B, comme l'expression de BCL3, CYLD et TRAF3, subissent aussi des mutations. [20,21]

2.2.2. La voie JAK/STAT :

La voie JAK/STAT joue un rôle très important dans la pathogénèse des cellules HRS. Le génome humain code pour quatre protéines JAK et sept protéines STAT qui assurent la médiation de la signalisation par le biais de récepteurs cytokines.

La stimulation des cytokines active les JAK, ce qui entraîne la phosphorylation des STAT. Les STATs phosphorylés sont dimérisés, se transloquent vers le noyau et induisent l'expression de gènes cibles. [22]

Les études moléculaires récentes ont montré que la voie de signalisation JAK/STAT était dérégulée dans certaines lignées de lymphome de Hodgkin donnant un signal de prolifération et un signal anti-apoptotique aux cellules tumorales. [23]

Les cellules de Hodgkin comportent une activation de STAT3, STAT5, STAT6, médiée par des cytokines comme IL13 ou IL21. Ces cytokines sont produites par les cellules tumorales elles-mêmes ou par le microenvironnement, suggérant une stimulation autocrine. [24]

JAK 2 est une protéine à activité tyrosine kinase, jouant le rôle de médiateur dans la signalisation des cytokines. L'activation de JAK2 active les protéines STAT qui régulent l'expression des gènes cibles de la survie cellulaire, de la prolifération et de la différenciation cellulaire, comme SOCS, BCL-XL, CDKN1A, CCND1 et MYC. [25]

Dans les cellules de Hodgkin, de nombreuses anomalies génétiques touchant cette voie ont été identifiées.

Les gains chromosomiques de JAK2 sont observés dans environ 20 % des cas de LH avec de rares cas de translocation [26,27]

Des altérations de régulateurs négatifs de la voie JAK/STAT comme SOCS1 et PTPN2 ont été décrites. SOCS-1 codant pour un inhibiteur de la voie JAK/STAT est inactivé par mutation dans environ 40 % des lymphomes de Hodgkin classiques. [20]

Hao et al ont montré récemment in vitro et in vivo que l'inhibiteur de JAK2 (fedratinib) ralentissait la prolifération des cellules de Hodgkin. De plus, l'effet du fedratinib était dépendant du nombre de copies de la région 9p24.1 contenant le gène JAK2. [28]

2.2.3. La voie PI3K et MEK : [2]

L'activation de la voie PI3K se fait par des signaux transmis par le biais de CD40, CD30, RANK et du récepteur à l'activité tyrosine kinase (TRKs). L'activation de la voie MAPK/ERK régule l'apoptose, la prolifération et le déclenchement des signaux de différenciation.

Son rôle dans la pathogenèse du LH a été démontré par :

- La phosphorylation de l'AKT et la présence de plusieurs protéines cibles dans la plupart des cas de LH.
- L'inhibition de l'AKT dans les formes nodulaires du LH conduit à l'apoptose cellulaire, ce qui suggère que la voie PI3K/ AKT a un rôle essentiel dans la croissance et la survie des cellules HRS.

2.3. Rôle des cytokines et chémokines dans le LH :

Les altérations génétiques ne sont pas la seule cause de l'activité constitutive des voies de signalisation. Les cytokines et chémokines produites par les cellules HRS ainsi que les cellules du microenvironnement stimulent l'activation des signaux de transcription dérégulés dans LH et contribuent à la prolifération des cellules HRS, d'une manière paracrine et/ou autocrine.[29]

Par exemple :

- IL13 agit de manière autocrine/paracrine pour réguler l'expression /l'activation de STAT6.
- La sécrétion des facteurs BAFF (B-cellactivating factor) et APRIL (a proliferation-inducing ligand) par les cellules HRS via les récepteurs BCMA et TACI entraine l'activation de la voie NF-kb.

Plusieurs autres cytokines telles que : l'IL-1.2.3.4.5.6.7.8.9.10.12, RANKL, CD30L, CD40L, et des chémokines : RANTES (CCL5), Eotaxin, TARC(CCL17), MIP-3 α (CCL20) influencent sur la survie des cellules HRS et le maintien d'un microenvironnement favorable. [20]

Par conséquent, les cytokines jouent un rôle très important dans le LH pour la prolifération des cellules HRS et le maintien d'un microenvironnement favorable à la survie des cellules HRS. [29,30]

2.4. Interaction entre le microenvironnement et les cellules HRS :

Le microenvironnement tumoral de LH joue un rôle important dans sa pathogenèse par la sécrétion des cytokines et des chémokines qui fournissent aux cellules HRS leur phénotype antiapoptotique et de prolifération ainsi que des mécanismes d'échappement immunologique (Fig. 2).[30]

Environ 98-99 % des tissus malins comprennent des cellules non malignes réactionnelles telles des lymphocytes B, les cellules T, les mastocytes, les macrophages, les éosinophiles, les neutrophiles, les cellules plasmiques, les cellules épithélioïdes, les fibroblastes et le collagène.

La principale composante du microenvironnement sont les cellules T. La majorité d'entre eux sont des cellules T CD4-positive (T auxiliaires 2 [Th2] et les T régulatrices). Les cellules HRS expriment les chémokines telles que RANTES, TARC, CCL20 et CCL22 qui attirent ces cellules.

L'interaction entre les cellules accumulées et les cellules HRS se fait par le biais de CD80 et CD40L fournissant à celle-ci des signaux de survie et de protection contre la surveillance immunitaire.

Diverses autres cellules dans le microenvironnement interagissent également avec les cellules HRS pour maintenir son microenvironnement pathologique. [20]

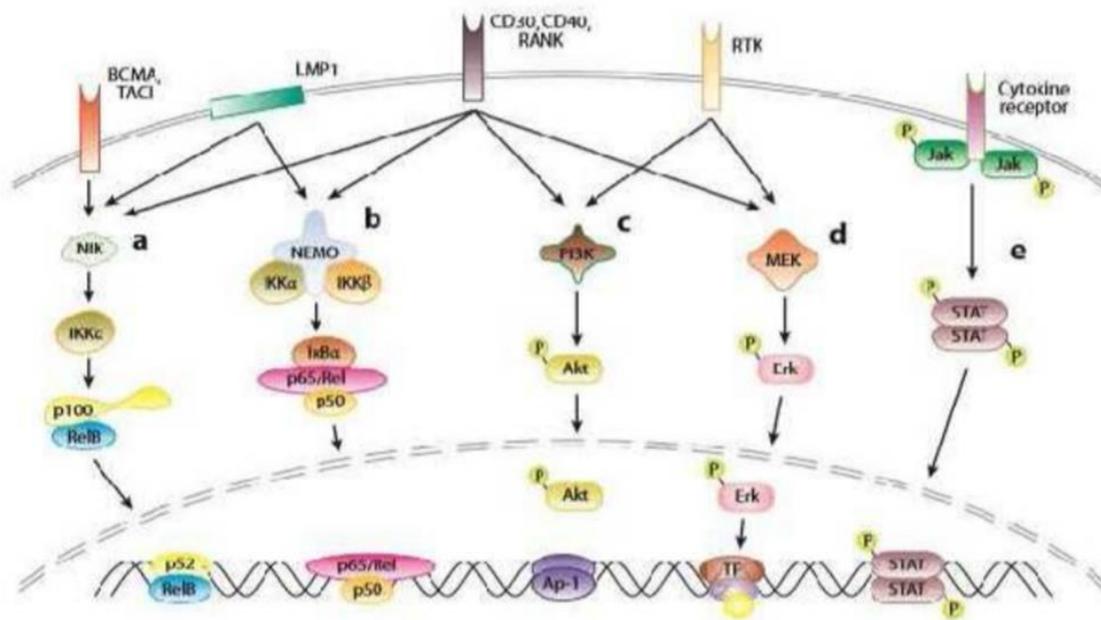


Figure 1 : Voies de signalisation dans le lymphome de Hodgkin.

La voie « a » représente la voie alternative de NF-κB, la voie « b » représente la voie canonique de NF-κB, « c » représente la voie PI3K, « d » représente la voie MEK, « e » représente la voie JAK/STAT. [24]

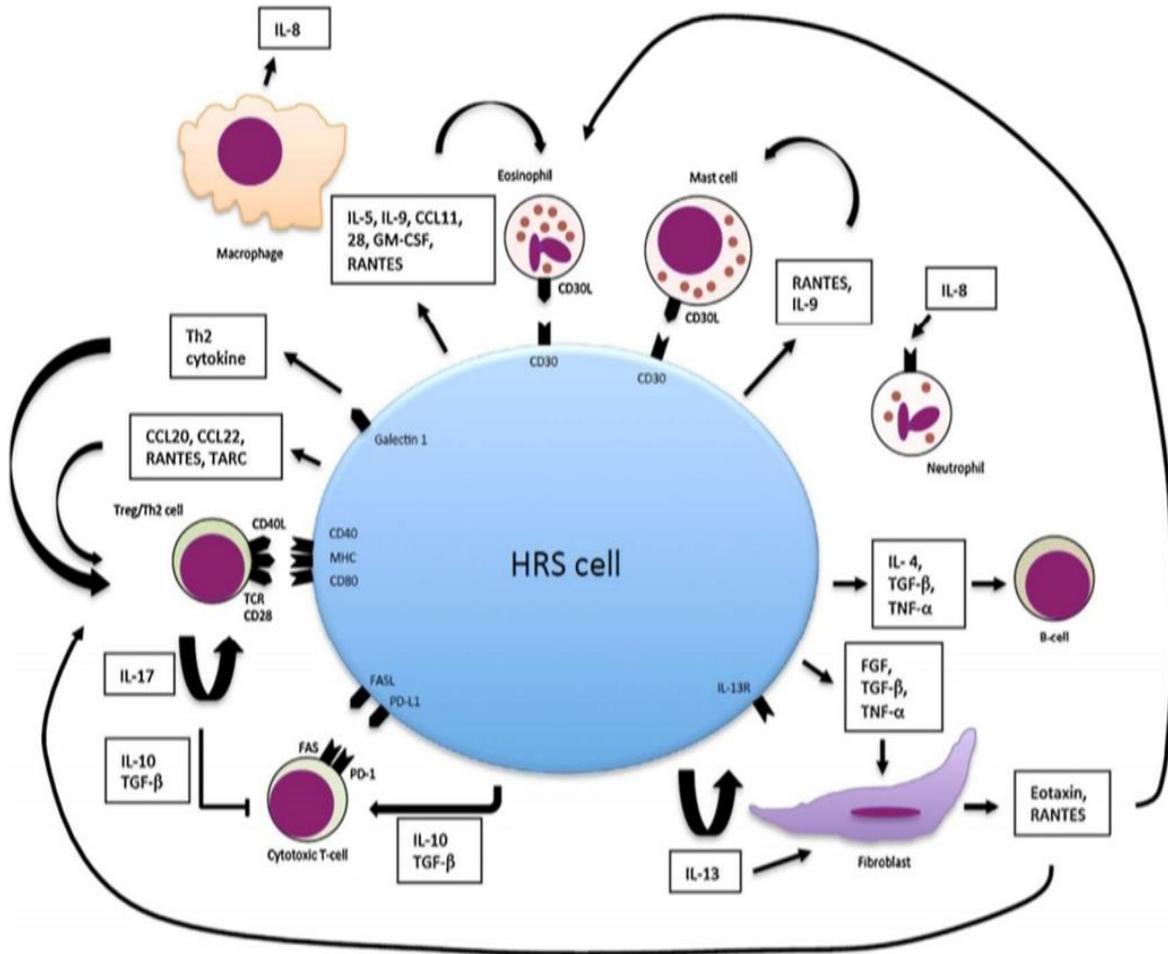


Figure 2 : L'Interaction complexe des cellules HRS avec les cellules du microenvironnement. [20]

3. Etiopathogénie :

3.1. Le rôle du virus EBV :

L'EBV est présent chez plus de 95% de la population adulte. Il appartient à la famille des herpes viridae dont les membres ont la particularité de persister à l'état latent dans l'organisme après la primo-infection.

Dans les pays en développement, ce sont habituellement les enfants qui sont infectés, alors que dans les pays développés, les adolescents sont plus souvent atteints ; dans près de 30 % de nouveaux cas, l'infection se manifeste par une mononucléose infectieuse. Les antécédents de cette maladie augmentent de trois fois la probabilité de développement d'un Lymphome Hodgkinien. [31]

Le système immunitaire contrôle de manière efficace l'infection par EBV, ce qui explique l'absence de pathogénicité du virus chez la plupart des individus.

L'EBV est un virus oncogène. Plusieurs tumeurs sont associées à ce virus : Lymphome de Hodgkin, les lymphomes de Burkitt, lymphome T/NK et les syndromes lymphoprolifératifs de l'immunodéprimé, certains adénocarcinomes gastriques, carcinome indifférencié du nasopharynx.

Trente à 50 % des LH de Hodgkin expriment les gènes de latence de type II du virus EBV : LMP1, LMP2, EBNA1 et BamH1A. Les études épidémiologiques puis biologiques ont suspecté le rôle du virus EBV dans le développement du LH. Une étude récente a permis de confirmer ce lien en montrant l'existence d'un risque $\times 4$ de développer un lymphome de Hodgkin EBV+ dans les 5 ans suivant une mononucléose infectieuse.[32]

In vitro et in vivo les principaux arguments en faveur du rôle pathogène de l'EBV sont multiples [33] :

1. Intégration du génome EBV dans les cellules HRS est clonale montrant que celle-ci survient préalablement au développement de la maladie ;
2. Expression stable du gène LMP1 dans les cellules lymphoïdes reproduit le phénotype des HRS et active de nombreux signaux de survie cellulaire ;
3. Expression de LMP2 dans les souris transgéniques modifie l'expression de nombreux gènes spécifiques de la lignée B ;
4. Un modèle de cellules B issues des centres germinatifs ganglionnaires confirme que le virus EBV permet à ces cellules BCR négative d'échapper à l'apoptose ;
5. Les LH présentant des mutations somatiques non fonctionnelles des Ig V sont plus fréquemment EBV+.

L'hypothèse d'un autre virus a l'origine des formes EBV négatives est souvent discutée dans la littérature mais n'a pas été confirmée à ce jour.

3.2. VIH :

De nombreuses études épidémiologiques ont trouvé un risque accru de maladie de Hodgkin au cours de l'infection par le VIH, allant d'un facteur 5 à 50. [32]

Plusieurs spécificités des formes de LH associées à l'infection VIH :

- Stades cliniques avancés.
- Une fréquence accrue des formes disséminées avec atteinte viscérale et de l'envahissement médullaire.
- Une prédominance de sous types histologiques cellularité mixte et déplétion lymphoïde.
- Une réponse thérapeutique faible et une association quasi-constante avec le virus epstein-barr.

- L'incidence de la mortalité et de la morbidité liée au LH, est nettement supérieure ($\times 10-30$) chez les patients infectés par le VIH que dans population générale.

3.3. Lymphomes de Hodgkin familiaux et secondaires :

Les pathologies favorisant le développement de la maladie de Hodgkin sont connues et restent exceptionnelles. Il s'agit principalement des déficits immunitaires constitutionnels tels que : l'ataxie télangiectasie, les syndromes lymphoprolifératifs liés à l'X, les déficits immunitaires combinés et les syndromes récemment identifiés liés aux anomalies des voies d'apoptose. Des déficits immunitaires acquis après leucémies aiguës, transplantations médullaires ou transplantations d'organes et après traitement prolongé par immunosuppresseurs ont également été rapportés à l'origine du développement de LH.

Enfin les formes familiales sont connues depuis la fin des années 1970, il existe un risque multiplié par 3 à 7 chez les sujets apparentés, et un risque relatif élevé chez les jumeaux homozygotes. L'hypothèse d'un (ou plusieurs) gènes de susceptibilité est fortement suspectée. [34]

3.4. Facteurs environnementaux :

Quelques études ont mis en évidence une augmentation significative du risque de la maladie de Hodgkin lié aux activités agricoles et à l'exposition aux produits phytosanitaires (pesticides). Dans tous les cas, les risques étaient multipliés par un facteur de 2 à 7, par rapport à des témoins non exposés.[35]

4. Mode d'extension :

Le concept d'un début ganglionnaire, uni focal du LH, et d'une extension de proche en proche aux territoires ganglionnaires adjacents par voies lymphatiques se fonde sur les études menées par Kaplan et Rosenberg à l'université de Stanford et Teillet à l'hôpital Saint-Louis, Paris.

Le site initial est, par ordre de fréquence : intra-thoracique, cervical haut ou moyen, inguino-crural ou lombaire et axillaire.

L'extension lymphoïde se fait à partir :

- Des territoires intra-thoraciques vers les creux sus-claviculaires et les aisselles.
- D'un site initial cervical vers les creux sus-claviculaires et les aisselles.
- Des territoires sous-diaphragmatiques vers les creux sus-claviculaires, surtout à gauche par l'intermédiaire du canal thoracique, en respectant le plus souvent le médiastin.
- Du territoire axillaire vers le territoire sus-claviculaire homolatéral.

Aussi la localisation sus-claviculaire, notamment gauche, constitue plus un carrefour de diffusion qu'un site initial.

La diffusion hémotogène est le second mode d'extension expliquant l'atteinte splénique, osseuse, médullaire, pulmonaire et hépatique. Cette dernière peut aussi résulter d'une extension lymphoïde à partir des ganglions lombo-aortiques et de la rate.

Une atteinte par contiguïté, à partir d'un ganglion envahi, explique l'atteinte du péricarde, de la paroi thoracique ou d'une vertèbre isolée.

Les atteintes cutanées, thyroïdiennes, digestives, cardiaques, cérébro-méningées, rénales, gonadiques sont exceptionnelles. [36]

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective sur 33 patients suivis pour une maladie de Hodgkin localisée et pris en charge au service d'hématologie clinique de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès entre Janvier 2014 et décembre 2020.

II. Objectif de l'étude :

- Déterminer le profil épidémiologique et la fréquence de survenue du LH.
- Evaluer le profil clinique, biologique et thérapeutique du LH.
- Evaluer l'évolution des patients atteints de cette hémopathie.

III. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans cette étude tous les patients adultes admis pour prise en charge d'un LH avec un stade localisé (stade I et II d'ANN ARBOR).

IV. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de cette étude :

- Les formes avancées du LH.
- Les formes pédiatriques.
- Les patients perdus de vue avant de commencer le traitement.

V. Collecte de données :

Les données recueillies ont été extraites des dossiers des patients suivis au service d'hématologie clinique.

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient (cf ; annexe) comprenant :

- Les données épidémiologiques générales : l'identité, l'âge, le sexe, la profession, l'origine et le niveau socio-économique.
- Les antécédents : personnels et familiaux.

- Les données cliniques : motif de consultation, délai entre l'apparition du premier symptôme et la consultation, signes physiques.
- Les moyens diagnostiques.
- Le bilan d'extension.
- Le bilan pronostique.
- Le bilan pré-thérapeutique.
- La prise en charge thérapeutique.
- Evaluation et évolution.

VI. L'évaluation pronostic :

Dans notre étude, l'évaluation pronostique dépend des critères de l'EORTC et des critères du GHSG.

VII. L'analyse des données :

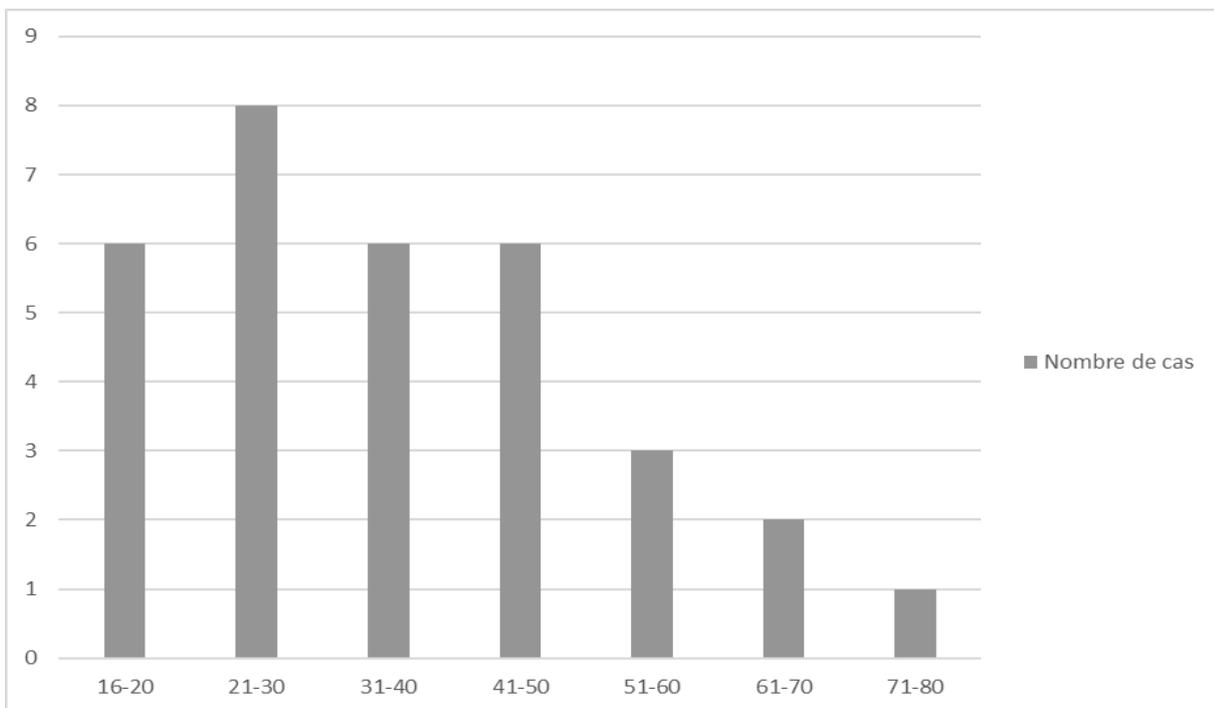
Les variables qualitatives sont décrites en pourcentage. Les variables quantitatives sont décrites en moyenne, et médiane. Tous les résultats ont été produits avec Excel.

RESULTATS

I. Epidémiologie :

1. Age :

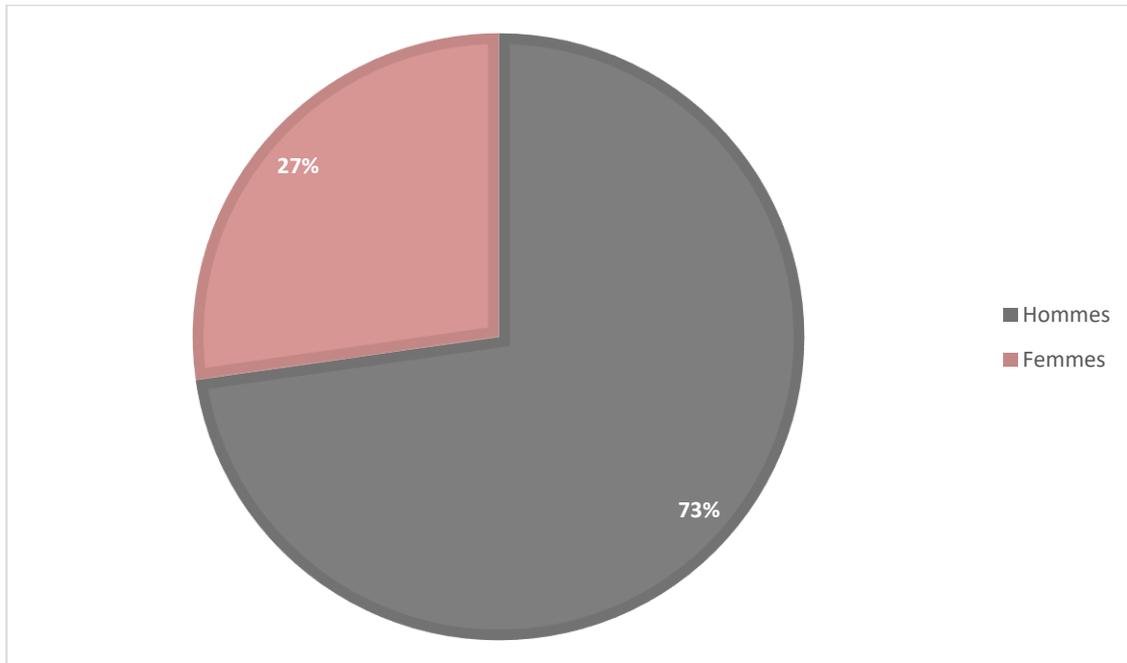
L'âge moyen de nos patients était de 35,8 ans avec des extrêmes allant de 16,5 à 79 ans. On note un pic d'incidence entre 21 et 30 ans.



Graphique 1 : Répartition selon les tranches d'âge

2. Sexe:

Notre étude comporte 24 hommes (73%) contre 9 femmes (27%) soit un sex-ratio H/F de 2,66.



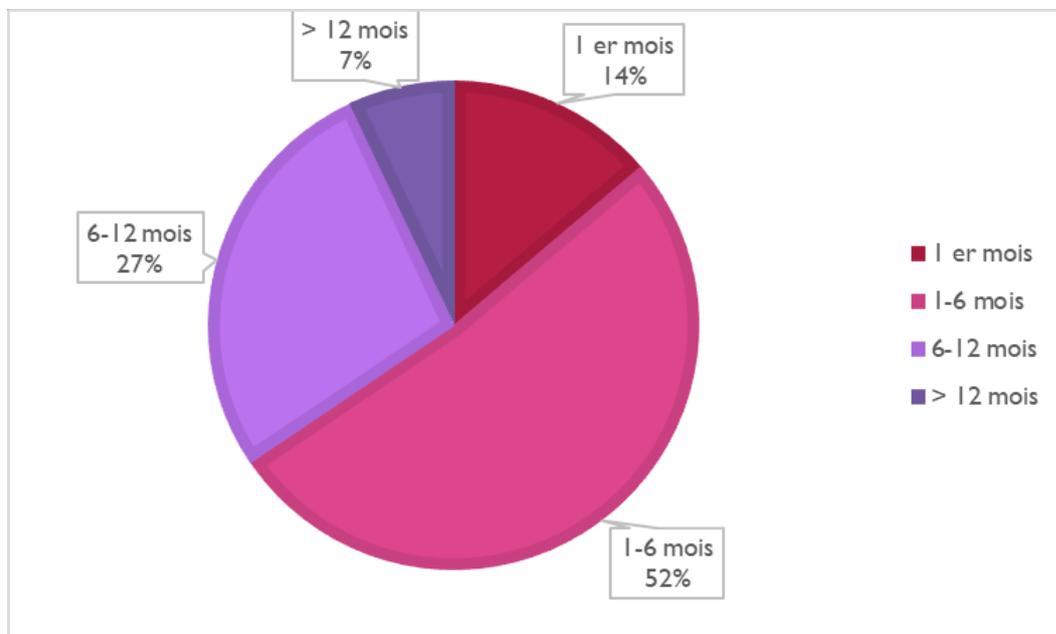
Graphique 2 : Répartition des patients selon le sexe

II. Clinique :

1. Délai de consultation :

C'est le délai entre les premiers symptômes et la consultation spécialisée. Le délai moyen a été de 5,86 mois avec des extrêmes de 1-24 mois :

- ❖ 14% des patients ont consulté au cours du 1^{er} mois
- ❖ 52% des patients ont consulté dans un délai entre 1-6mois
- ❖ 27% des patients ont consulté dans un délai entre 6-12mois
- ❖ 7% des patients ont consulté au-delà de 12 mois



Graphique 3 : Répartition des patients en fonction du délai de consultation

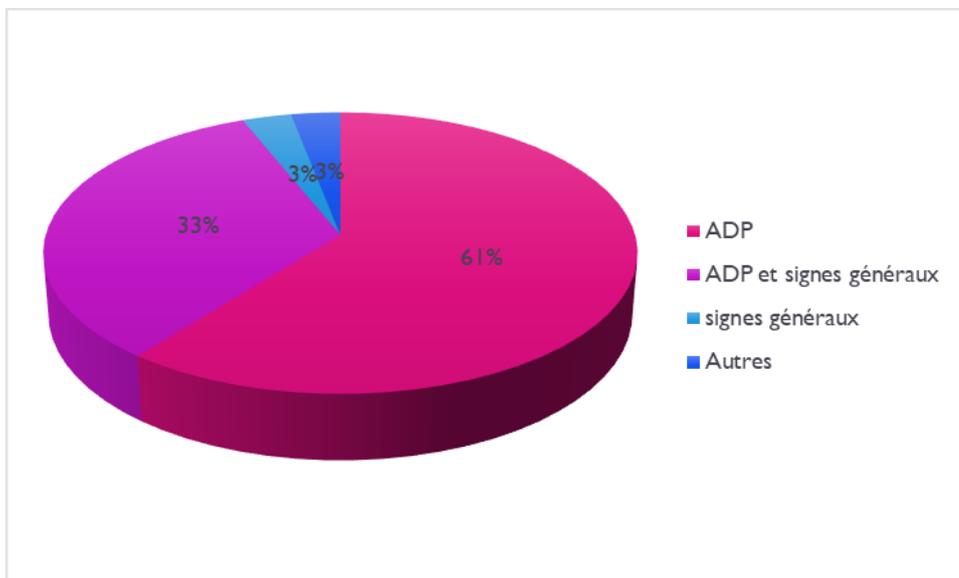
2. Motif de consultation :

Les adénopathies périphériques sont le principal motif de consultation retrouvées dans 61% des cas .

Les ADP associées à des signes généraux ont constitué le motif de consultation dans 33 % des cas .

D'autres motifs de consultation tels que :

- Les signes généraux retrouvés dans 3% des cas
- Toux sèche et dyspnée d'effort retrouvés dans 3% des cas



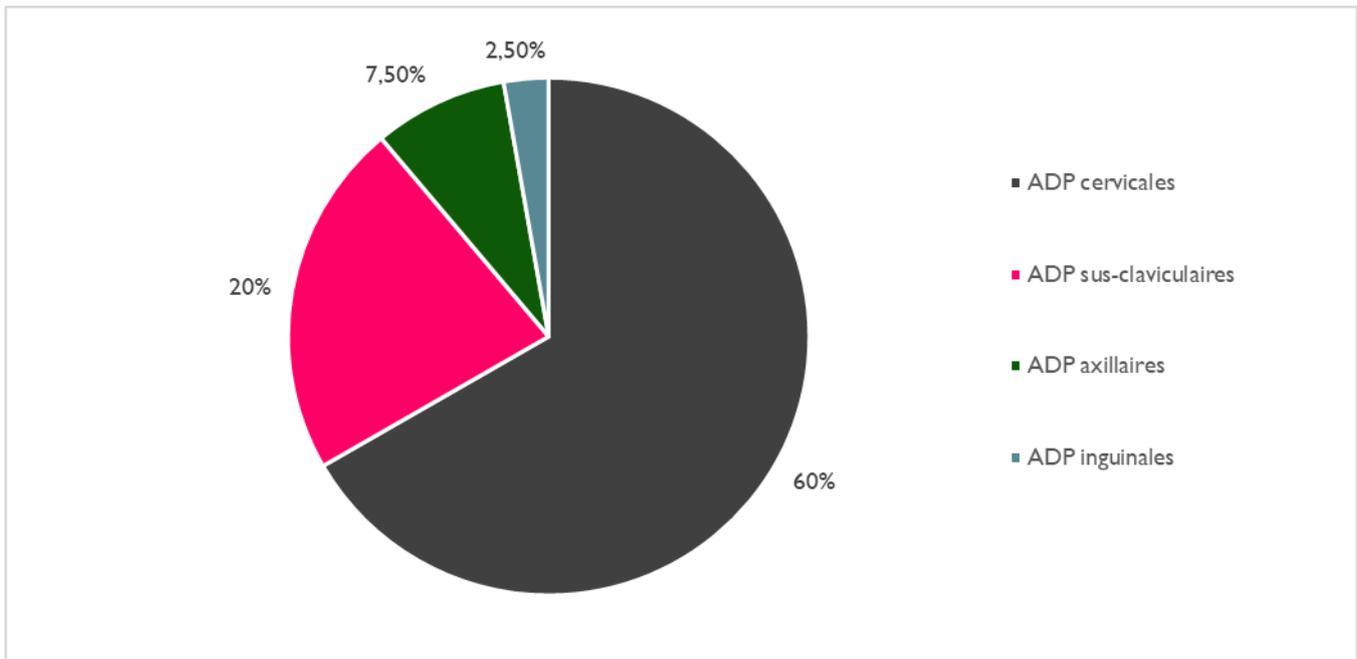
Graphique 4 : Répartition des principaux motifs de consultation

3. L'examen clinique :

3.1. ADP superficiel :

Les Adénopathies superficielles constituent le principal signe retrouvé dans 90 % des cas dont :

- 60% des patients avaient des adénopathies cervicales.
- 20% des patients avaient des adénopathies sus-claviculaires.
- 7,5% des patients avaient des adénopathies axillaires.
- 2,5% des patients avaient des adénopathies inguinales.

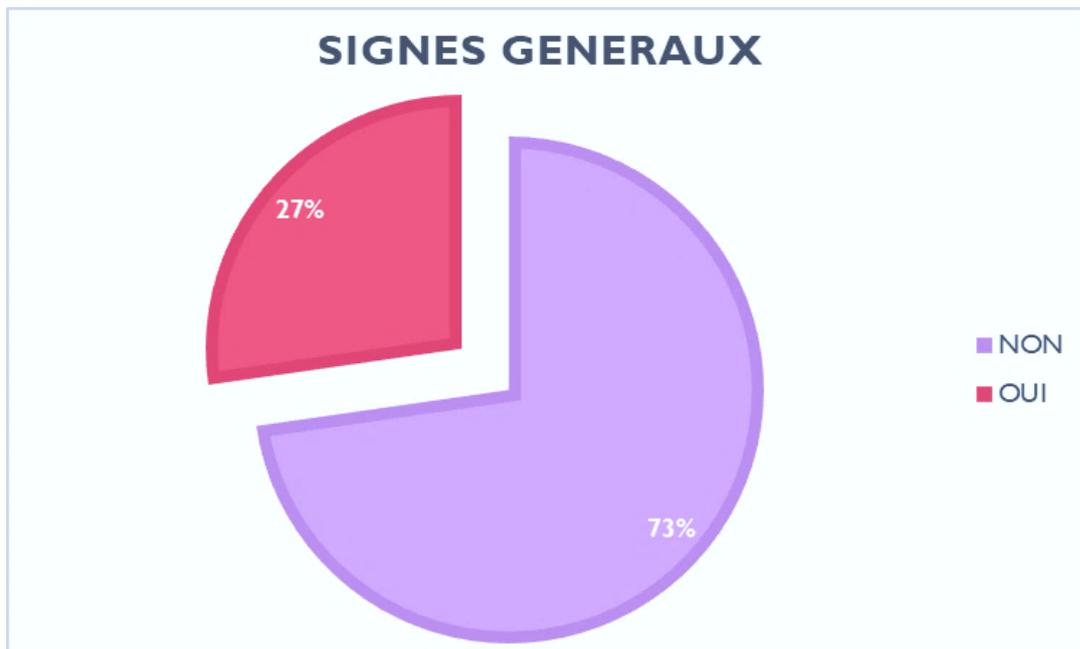


Graphique 5 : Répartition des ADPS périphériques

3.2. Signes généraux :

Les signes généraux pris en considération dans la classification d'Ann-Arbor Sont : la fièvre, les sueurs nocturnes et l'amaigrissement, leur présence témoigne de l'évolutivité de la maladie et influence le pronostic et la stratégie Thérapeutique.

Dans notre étude, seulement 9 patients (27% des cas) ont présenté des Signes généraux. La majorité des patients (73%) n'ont présenté aucun signe.



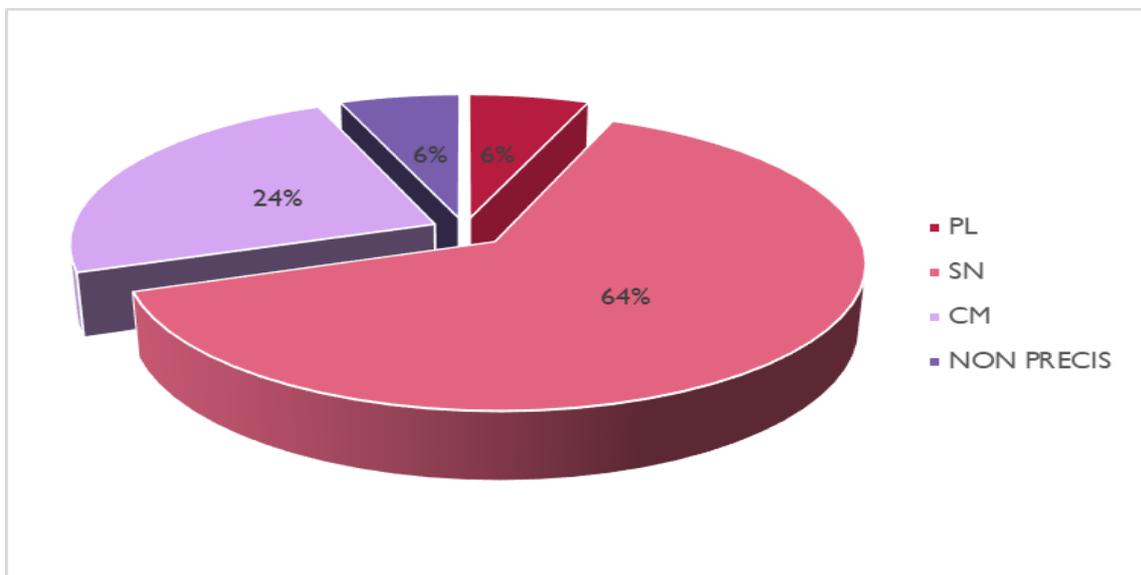
Graphique 6 : Répartition des patients selon la présence de signes généraux

III. Diagnostic positif :

Dans tous les cas, le diagnostic de la maladie de Hodgkin est Anatomopathologique. La biopsie ganglionnaire avec étude immuno-histologique (comportant au moins l'anti-CD15 et l'anti-CD30) a été réalisée chez tous les patients montrant la présence de la cellule de Reed Sternberg.

Les formes histologiques retrouvées sont réparties comme suit :

- La forme Sclérosante nodulaire est le type histologique le plus fréquent (21 cas soit 64%)
- La forme à cellularité mixte (8 cas soit 24%)
- La forme à prédominance lymphocytaire (2 cas soit 6%)
- La forme à déplétion lymphocytaire n'est jamais détectée
- La forme histologique n'a pas été précisé dans (2 cas soit 6%)

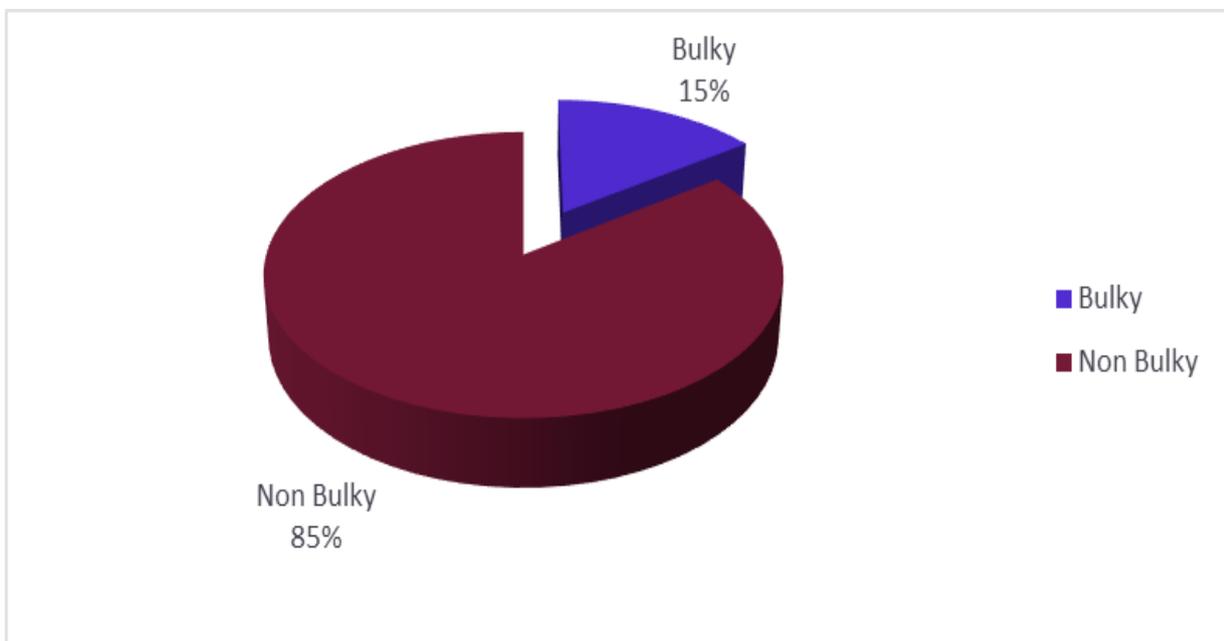


Graphique 7 : Type histologique

IV. Bilan d'extension :

1. Radio de thorax :

- La radiographie thoracique est réalisée systématiquement chez tous les patients.
- L'index médiastino-thoracique (IMT) a été calculé chez tous nos patients dont 5 (soit 15% des cas) avaient un médiastin Bulky
- Un seul patient avait une pleurésie bilatérale



Graphique 8 : Répartition selon l'atteinte médiastinale

2. TDM TAP :

Une TDM TAP est réalisée systématiquement chez tous nos patients.

Elle a objectivé la présence :

- Des ADP médiastinales chez 14 patients soit 42%
- Les ADP abdominales sont présentes chez un seul patient

3. PET SCANNER :

Un Pet scanner a été réalisé chez tous nos patients.

Dans tous les cas on notait un hypermétabolisme ganglionnaire pathologique sus-diaphragmatique.

4. Biopsie ostéomédullaire :

La BOM a été réalisée chez 22 patients.

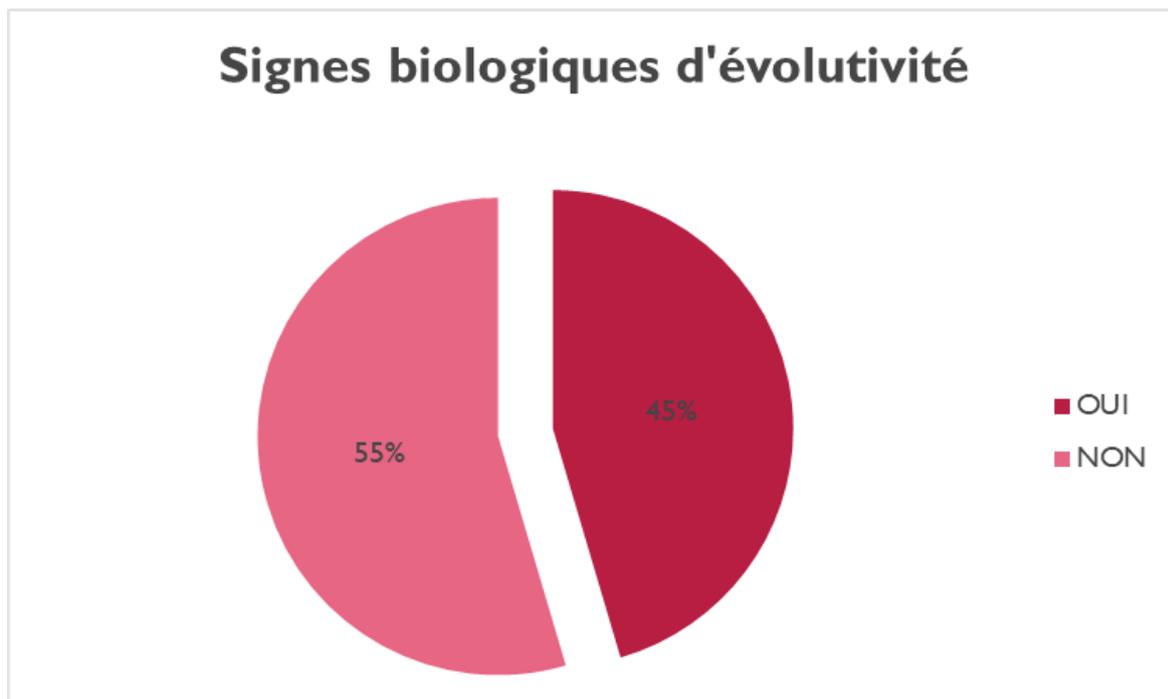
Le résultat de la Biopsie s'est avéré normal sur l'ensemble de nos patients.

V. Signes d'évolutivité biologique :

Le bilan biologique d'évolutivité comprend :

1. L'hémogramme
2. La vitesse de sédimentation (VS)
3. L'albuminémie
4. La sidérémie
5. La fibrinémie
6. L'électrophorèse de protéine

Les signes d'évolutivité biologique (présence d'au moins 2 marqueurs biologiques) étaient retrouvés dans 45% des cas, soit 15 patients.



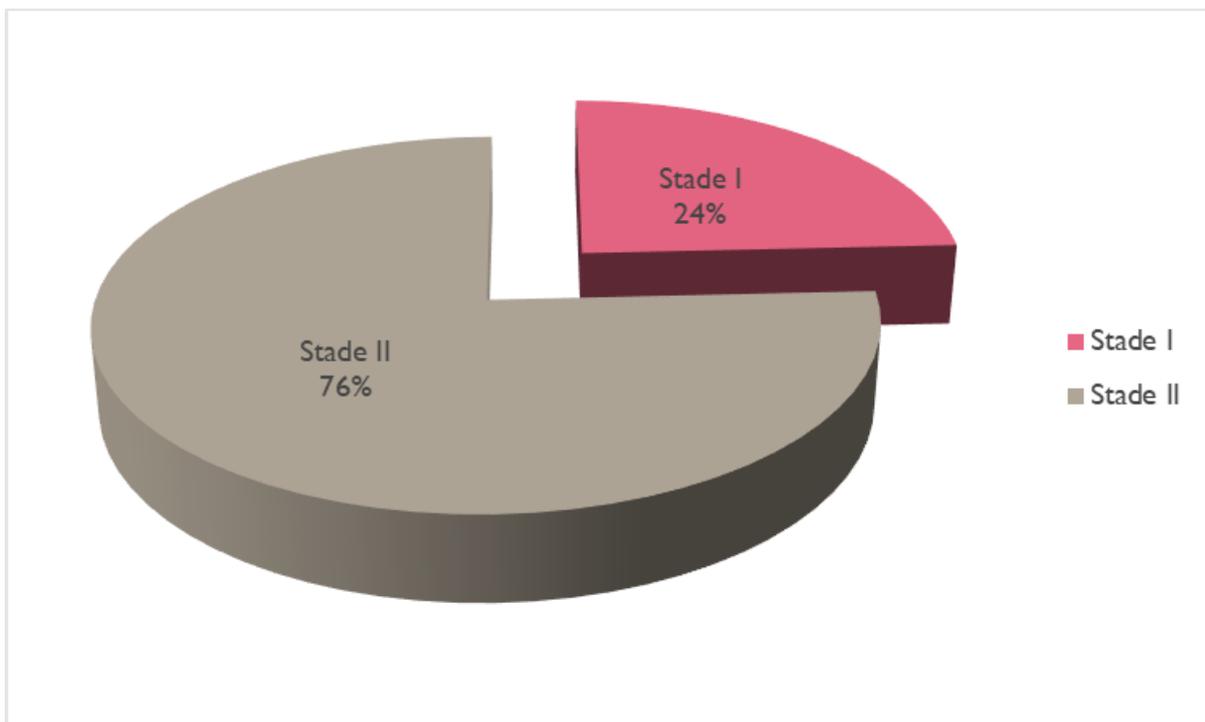
Graphique 9 : Répartition selon la présence des signes d'évolution biologique

VI. Stadification :

1. Classification anatomo-clinique d'Ann Arbor :

Dans notre série on a inclus que les formes localisées et donc les stades I et II selon la classification d'Ann Arbor :

- 8 cas sont de stade I soit 24% (dont 2 avaient des signes cliniques d'évolutivité)
- 25 cas sont de stade II soit 76% (dont 7 avaient des signes cliniques d'évolutivité)

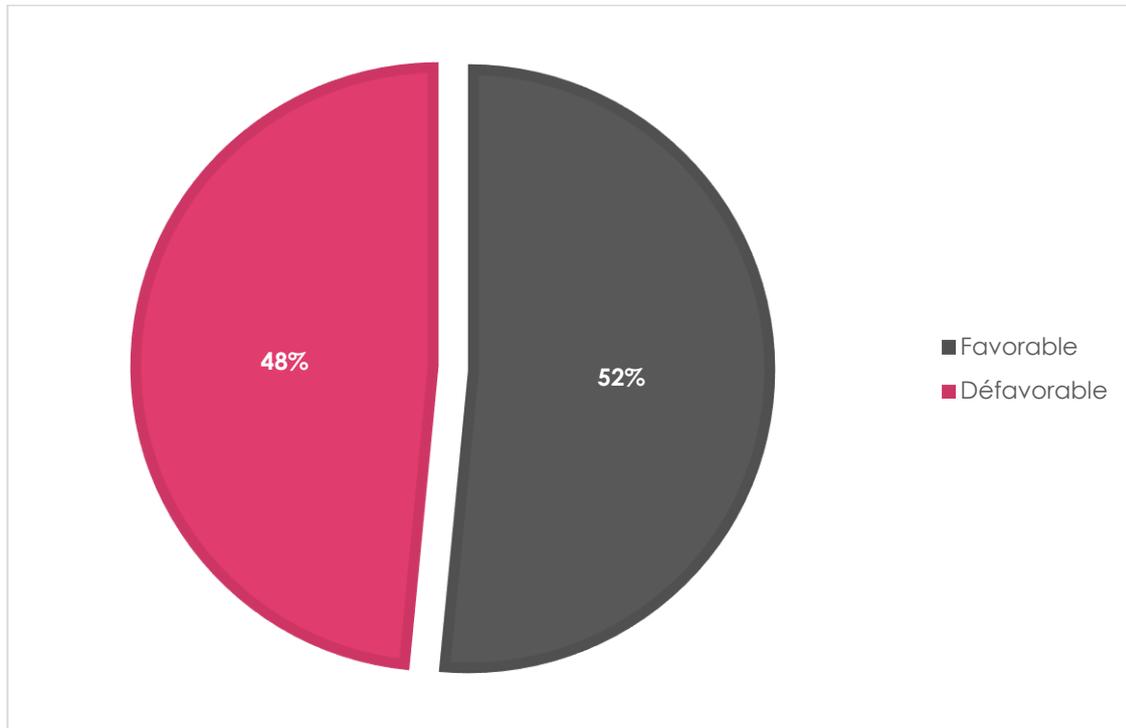


Graphique 10 : Répartition des stades cliniques selon la classification d'Ann Arbor

2. Classification pronostic :

Selon le score pronostique de l'EORTC :

- 17 patients sont de groupe favorable soit 52% des cas.
- 16 patients sont de groupe défavorable soit 48% des cas.



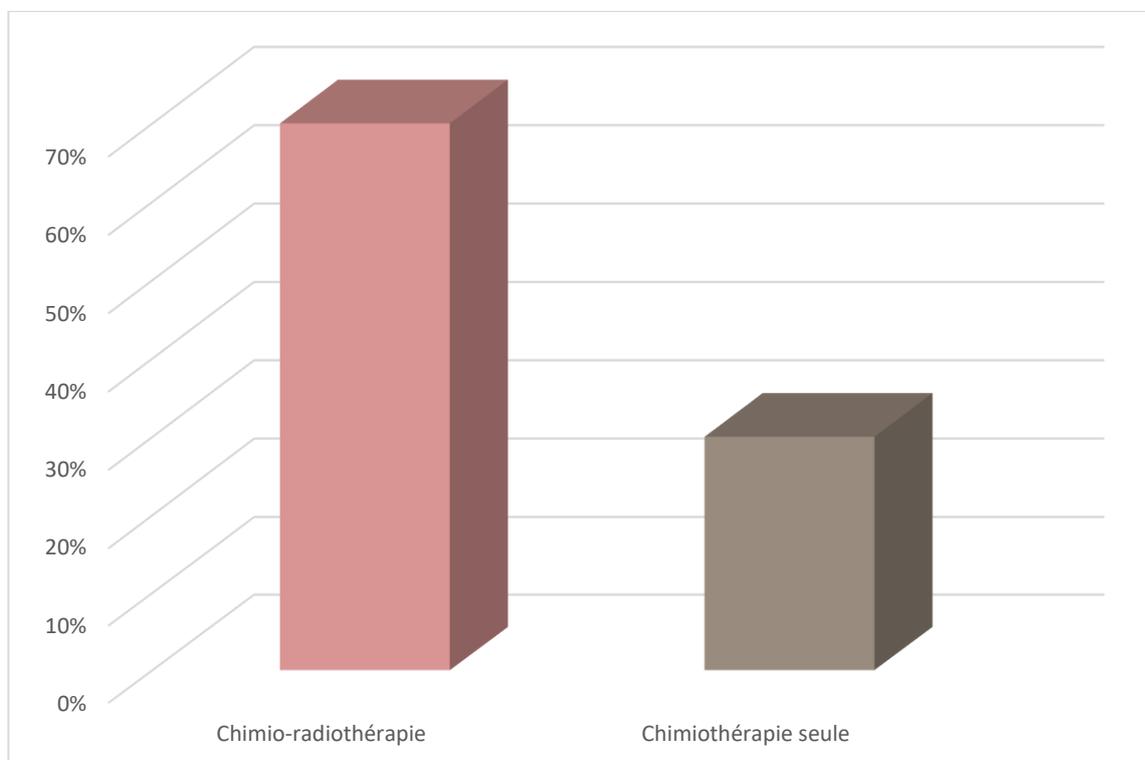
Graphique 11 : Classification pronostic

VII. Traitement :

1. Moyens thérapeutiques :

Dans notre série le traitement de la MH fait appel à deux moyens thérapeutiques : la chimiothérapie et la radiothérapie.

- Un traitement combiné chimio-radiothérapie a été réalisé chez 23 patients (70% des cas).
- Un traitement à base de chimiothérapie seule réalisé chez 10 patients (30% des cas).

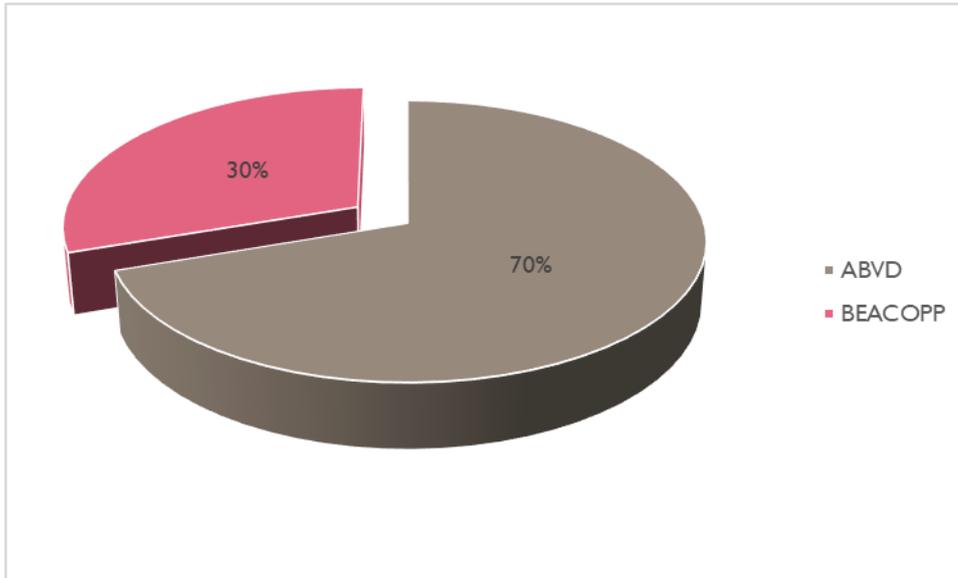


Graphique 12 : Moyens thérapeutiques

2. Protocoles de chimiothérapie :

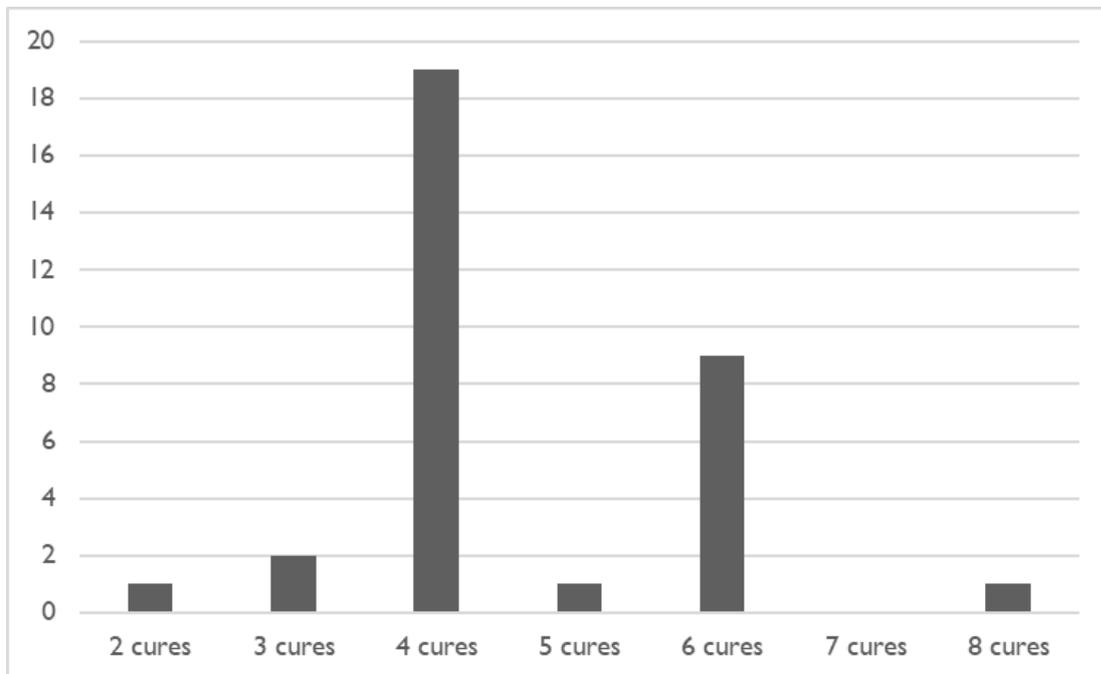
Dans notre série deux protocoles sont utilisés ABVD ou BEACOPP :

- 23 patients traités selon le protocole ABVD soit 70%.
- 10 patients traités selon le protocole BEACOPP soit 30%.



Graphique 13 : Protocoles de chimiothérapie utilisés

Le nombre de cures reçues varie de 2 à 8 cures avec une moyenne de 4,57.



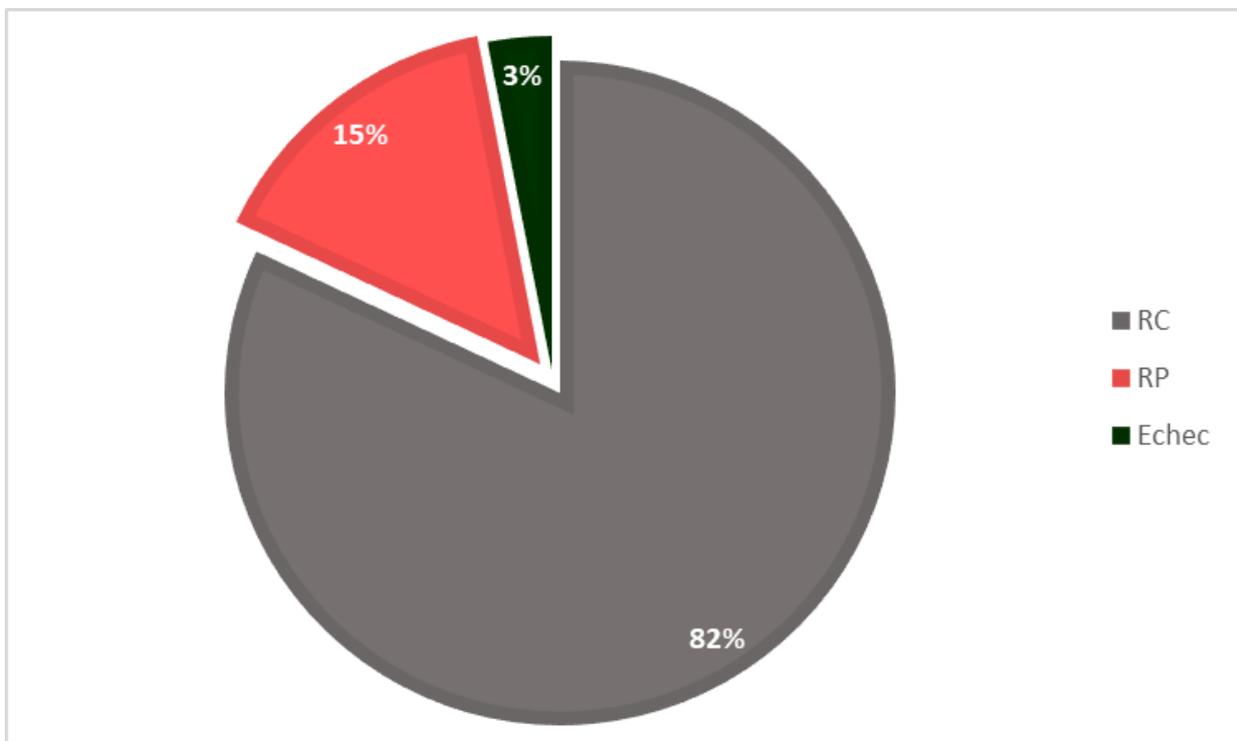
Graphique 14 : Répartition de nombre de cures reçues

VIII. Evaluation :

1. Evaluation intermédiaire (2-4 cures) :

Tous nos patients ont bénéficié d'une évaluation intermédiaire (60% par un TEP scanner et 40% par une TDM). Les résultats sont comme suit :

- Une rémission complète chez 82% des cas.
- Une rémission partielle : 15% des cas.
- Echec thérapeutique : 3% des cas.

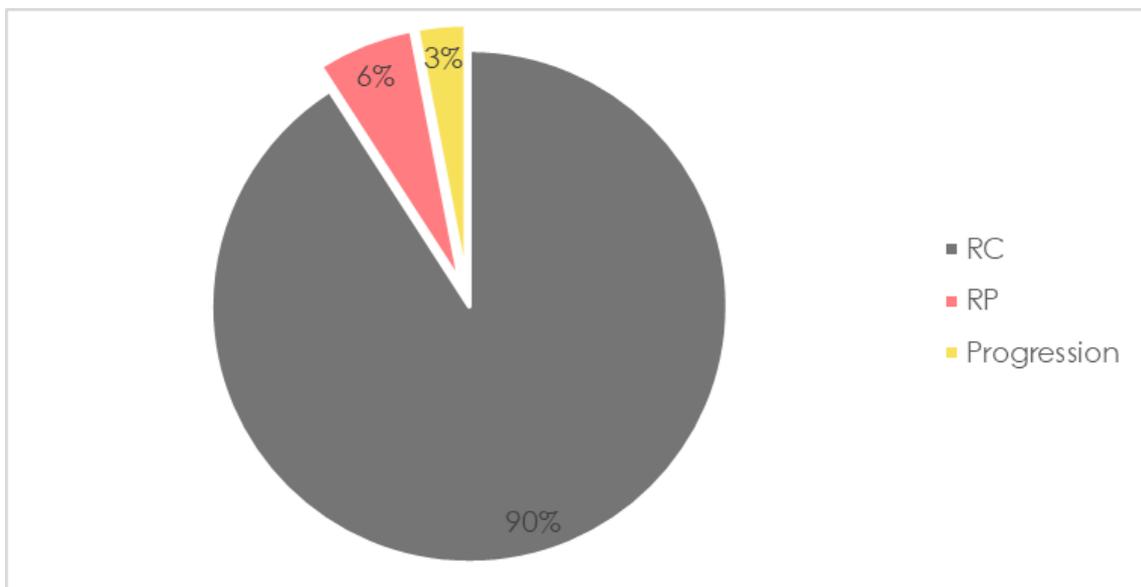


Graphique 15 : Résultats de l'évaluation après 4 cures

2. Evaluation après fin de traitement :

L'évaluation a fait appel dans la plupart des cas à un PET scanner. Les résultats sont comme suit :

- Une rémission complète : 90% des patients.
- Une rémission partielle : 6% des patients.
- Progression : 3% des patients.



Graphique 16 : Résultats de l'évaluation après fin de traitement

IX. Evolution :

1. Rechute :

Après un suivi médian de 4 ans, la survie sans progression est de 90%. On a constaté 2 rechutes dans un délai de 9 mois et de 18 mois.

2. Décès :

Dans notre série 2 cas de décès ont été enregistrés liés à la progression de la maladie.

3. Toxicité :

Sur les 33 patients évaluables sur le plan thérapeutiques les complications hématologiques du traitement surtout les neutropénies (grades > 3) ont été observés chez tous les patients traités par du BEACOPP et 30% des patients traité par ABVD. Les complications d'ordre infectieux (à type de neutropénie fébrile) sont survenues chez la moitié des patients traités par du BEACOPP et 2 patients traités par de l'ABVD. Aucune complication maligne n'a été noté dans notre série.

DISCUSSION

I. Définition :

Le lymphome de Hodgkin est aujourd'hui considéré comme un lymphome B d'un type particulier. C'est une hémopathie maligne caractérisée par la présence de cellules de Reed-Sternberg (CRS) [37]. Cette cellule est à la base du diagnostic du LH.

Les classifications REAL et OMS distinguent d'une part le lymphome de Hodgkin « classique » (LHC), et d'autre part le lymphome Hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL), encore appelée « paragranulome de Poppema et Lennert ». Cette entité, rare, puisque ne représentant que 3 à 5 % des cas de LH, possède des profils cliniques, histopathologiques et phénotypiques distincts la rapprochant des syndromes lymphoprolifératifs B indolents.

II. Epidémiologie :

1. Incidence globale :

Dans les pays occidentaux, le LH est une pathologie peu fréquente avec une incidence annuelle estimée entre 20 et 30 nouveaux cas par million d'habitants.

Au Maroc, selon le registre du cancer de Rabat, l'incidence annuelle brute du LH est estimée en 2005 à 1,2 pour 100 000 habitants. Elle représenterait 10,4 % de l'ensemble des hémopathies malignes [38].

Selon les résultats du registre du cancer du grand Casablanca rapportant les données de 3 années d'études (2005 à 2007) le LH représente 2,5 % de tous les cancers [39].

L'incidence de la maladie est globalement stable. En 2011 en France, il a été diagnostiqué 1840 nouveaux cas de lymphome de Hodgkin, représentant seulement 0,5% de l'ensemble des cancers [40,41].

2. L'incidence du LH varie dans le temps :

Dans beaucoup d'études, on constate une décroissance progressive de l'incidence du LH au fil des années. À titre d'exemple, une estimation faite à partir des résultats des registres français a montré que le taux d'incidence du LH est passé de 2,9 pour 100 000 habitants par an en 1980 à 2,2 pour 100 000 habitants par an en 2000. [42]

On a constaté la même chose aux États-Unis, avec -12 % de cas incidents entre 1973 et 1991. [43]

La standardisation du taux d'incidence sur la population mondiale a montré qu'on est passé de 2,9/100 000 en 1980 à 2,0/100 000 en 2000 chez l'homme (taux annuel moyen=-1,37) et de 2,1/100 000 à 2,0/100 000 chez la femme (taux annuel moyen=-0,50). [42]

3. L'incidence du LH varie selon le sexe :

Partout dans le monde, on retrouve une différence d'incidence de la maladie entre hommes et femmes, avec une incidence plus élevée chez les hommes que chez les femmes. C'est ce qui a été retrouvé dans notre série.

- Aux États-Unis, l'incidence du lymphome de Hodgkin est d'environ 2,3 à 3,1 pour 100.000 hommes et de 1,6 à 2,3 pour 100 000 femmes. [39,44]
- En grande Bretagne, une étude épidémiologique multicentrique au niveau de plusieurs régions (Angleterre, Écosse, pays de Galles), a objectivé un taux d'incidence pour 100 000 habitants variable entre les deux sexes, avec 2,65 pour les hommes et 1,81 pour les femmes. [45]
- En France, l'incidence du LH chez l'homme et la femme est respectivement de 2,5 et 1,3 pour 100 000. [46]

- L'Italie constitue l'exception puisqu'on y constate une forte prédominance féminine de la maladie [47].

Dans les pays en voie de développement comme le nôtre, il n'y a pas d'études à grande échelle pour illustrer cette constatation, mais on peut citer des études réalisées au niveau de centres hospitaliers, qui permettent elles-aussi, de confirmer la prédominance masculine.

Les données de ces résultats sont représentées sur le tableau suivant :

Tableau 1 : Tableau récapitulatif montrant la prédominance masculine selon plusieurs études.

Pays	Nombre de cas	Hommes	Femmes	Sex-ratio(H/F)
Maroc (casa) [48]	119	75	44	1,7
Tunisie [49]	251	140	111	1,3
Algérie [50]	140	78	62	1,3
Mali [51]	35	25	10	2,5
Cote d'ivoire [52]	62	45	17	2,6
Kuwait [53]	140	83	57	1,5
Notre étude	33	24	9	2,66

Au niveau du Maroc, une étude rétrospective réalisée à Casablanca incluant 119 patients, a objectivé un sex-ratio de 1,7 [48].

Chez nos voisins tunisiens et algériens, les résultats sont assez proches. En Tunisie, une étude multicentrique prospective incluant 6 centres entre 2002 et 2006 a objectivé un sex-ratio de 1,3 [49].

Dans l'ouest algérien, une étude incluant 140 patients a montré une différence d'atteinte des deux sexes estimés à 1,3 [50].

En Afrique, la prédominance masculine paraît plus nette et le sex-ratio dépasse en général 2 ; deux études en Côte d'Ivoire et au Mali ont montré des ratios de 2,6 et 2,5 respectivement [52,51].

Par contre, dans les pays développés, le sex-ratio est aux alentours de 1,5.

Notre étude rejoint ces résultats en montrant aussi une prédominance masculine avec un sex ratio de 2,6.

4. L'incidence du LH subit des variations géographiques :

L'incidence du lymphome de Hodgkin varie considérablement entre les pays occidentalisés et ceux économiquement défavorisés (figure 3). Les taux sont ainsi plus élevés aux États-Unis, au Canada, en Suisse et au nord de l'Europe. Ils sont intermédiaires dans le sud et l'est de l'Europe, alors qu'ils sont faibles dans l'est de l'Asie. [31]

Dans le même pays, il existe aussi une différence d'incidence entre les régions, comme c'est le cas aux États-Unis où on trouve des zones de faible incidence (0,5/100 000) et d'autres à plus forte incidence atteignant 4/100 000 habitants. [43]

Cette variabilité a conduit Correa et O'Conor à proposer trois modèles épidémiologiques dans le début des années 1970 : [54]

- **Type I** : dans les pays en développement (avec une prédominance histopathologique des sous-types à cellularité mixte et à déplétion lymphocytaire).
- **Type II** : dans les zones rurales des pays développés (un modèle intermédiaire).
- **Type III** : dans les pays développés (avec prédominance histopathologique du sous-type sclérose nodulaire).

Au Maroc, on ne retrouve pas de différence géographique puisque les résultats de trois CHU du royaume montrent qu'il existe un taux de recrutement semblable entre ces trois CHU, tout en sachant que chacun d'eux draine une région géographique distincte de notre pays.[55]

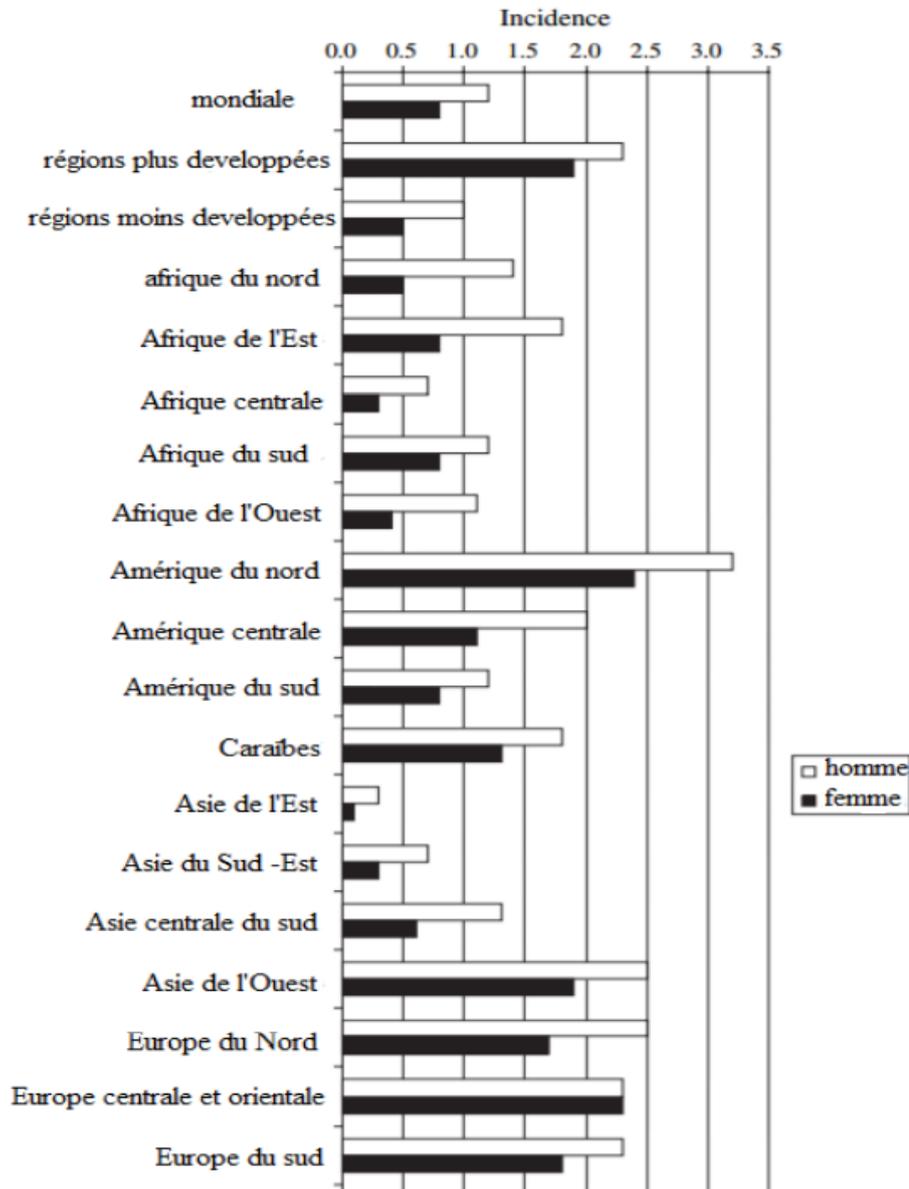


Figure 3 : L'incidence mondiale du lymphome hodgkinien en 2002, par sexe et par région.

Taux Normalisés selon l'âge pour 100.000 personnes-années (population mondiale de 2000).[56]

5. L'incidence du LH varie selon l'âge :

La courbe d'incidence en fonction de l'âge est bimodale, avec un premier pic de fréquence pour les adolescents et les adultes jeunes et un deuxième pour des sujets plus âgés. Cette description faisant longtemps l'unanimité des auteurs est de plus en plus reconsidérée puisque cette distribution bimodale tend à s'estomper progressivement. [43,46]

En fait, on a observé lors des dernières décennies une diminution de l'incidence du Lymphome Hodgkinien chez les personnes âgées en Europe et aux Etats Unis. En Amérique du Nord, cette baisse s'est accompagnée d'une augmentation de l'incidence du lymphome Hodgkinien chez les jeunes adultes. Il existe peu de preuves d'un semblable phénomène en Europe. [57]

Dans les pays en voie de développement, la maladie touche d'avantage une population plus jeune. [36]

Au Maroc, selon le registre de cancer de la région du grand Casablanca, Le Lymphome Hodgkinien touche la femme à un âge plus jeune que l'homme : 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 (Figure 4,5). [39]

Dans notre étude l'âge moyen des patients au diagnostic est de 35,8ans, avec des extrêmes allant de 16,5 à 79 ans, nos résultats sont proches de l'étude casablancaise qui a montré un âge moyen de 34 ans [48].la série de Benlakhhal [49] en Tunisie a objectivé une moyenne d'âge de 30 ans (15-75 ans).

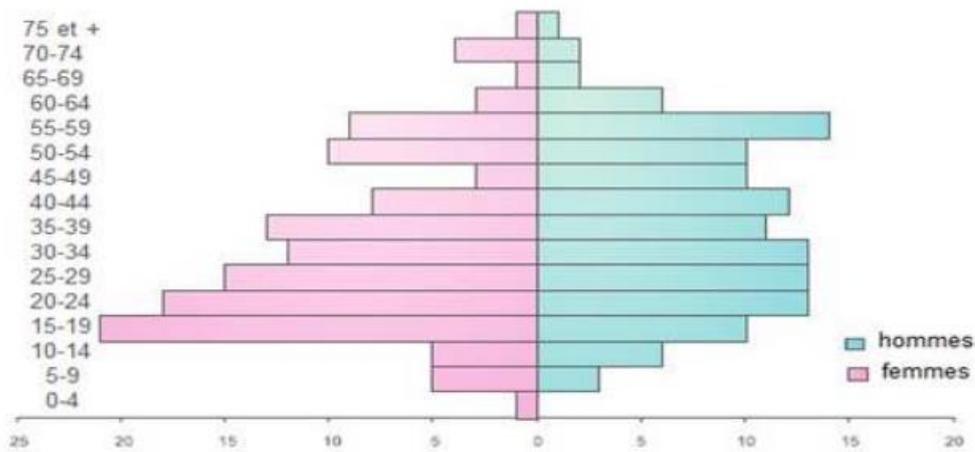


Figure 4 : La répartition des cas du lymphome de Hodgkin selon l'âge et le sexe dans la région du grand Casablanca, entre les années 2005-2007. [39]

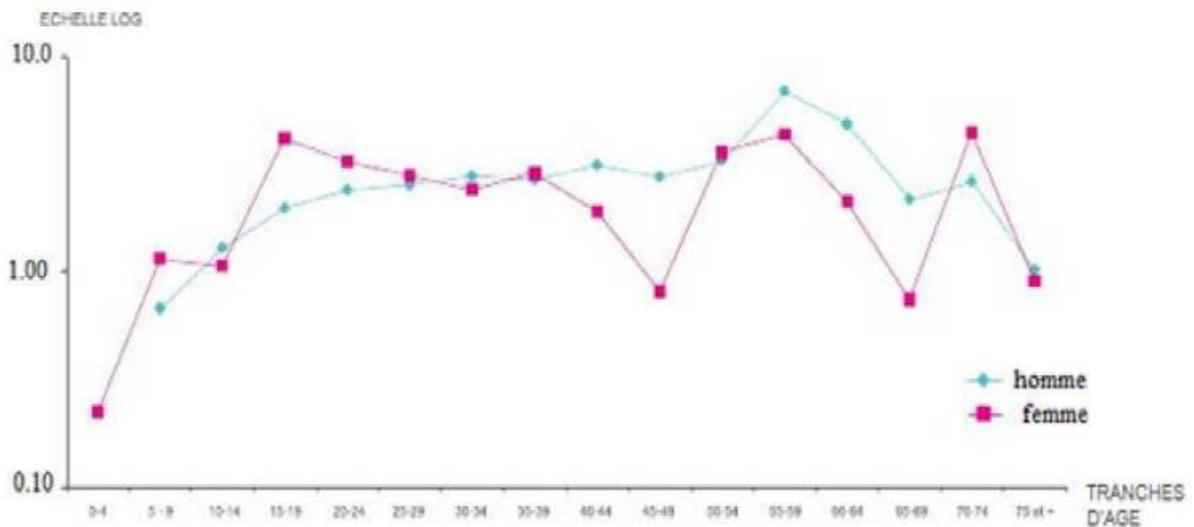


Figure 5 : L'incidence spécifique du lymphome de Hodgkin selon l'âge et le sexe dans la région du grand Casablanca, entre les années 2005-2007. [39]

6. Lymphome Hodgkinien et ethnicité :

L'incidence du LH serait différente d'un groupe ethnique à un autre. Une étude canadienne récente a prouvé que l'incidence du LH était significativement plus élevée chez les citoyens canadiens provenant de l'Amérique du Nord par rapport à ceux originaires de l'Europe. [58]

Aussi, aux États-Unis, une étude sur l'incidence du Lymphome Hodgkinien en Californie a trouvé que la maladie touche plus fréquemment les sujets blancs, suivi des Hispaniques et Africains tandis que la plus faible incidence a été observée chez les personnes d'origine asiatique. [59]

Une grande partie de la différence d'incidence entre Blancs et Noirs en Amérique du Nord peut être attribuée à une incidence plus élevée dans les classes socioéconomiques supérieures. [31]

7. La Mortalité :

En France, cette maladie se situe au 23e rang des décès par cancer et représente 0,1 % de l'ensemble des décès par cancer.

La mortalité diminue régulièrement chez l'homme et la femme, cette baisse correspond à un taux annuel moyen d'évolution de 5,08 % chez l'homme et de 4,66 % chez la femme. Les progrès thérapeutiques liés à la mise en place d'une stratégie adaptée à l'extension initiale de la maladie et combinant la radiothérapie et la chimiothérapie expliquent probablement cette baisse des taux de mortalité.

D'après les données de la cohorte 1992–1994 d'Eurocare, le taux de survie à 5 ans, tous stades confondus, pour les huit pays retenus est de 83,7 %. [42]

Au Maroc, selon GLOBOCAN 2002, le taux de mortalité standardisé est de 1,1 / 100 000 hommes/an chez le sexe masculin, versus 0,5 / 100 000 femmes/an chez le sexe féminin (tableau3). [60]

Tableau 2 : Répartition des données de l'incidence et de la mortalité estimées du lymphome Hodgkinien au Maroc, en fonction du sexe, GLOBOCAN 2002.[60]

	Incidence		Mortalité	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Nombre de cas	273	145	146	76
Taux brut (pour 100 000 personnes)	1,8	0,9	0,9	0,5
TSA	1,9	1,0	1,1	0,5

TSA : Taux standardisé sur l'âge (population mondiale référence).

8. Facteurs favorisants :

Les pathologies favorisant le développement du LH sont mal connues. Il s'agit principalement des déficits immunitaires constitutionnels tels que : l'ataxie télangiectasie, les syndromes lymphoprolifératifs liés à l'X, les déficits immunitaires combinés et les syndromes récemment identifiés liés aux anomalies des voies d'apoptose.

Des déficits immunitaires acquis après les leucémies aiguës, les transplantations d'organes ou après traitement prolongé par immunosuppresseurs ont également été rapportés à l'origine du développement du LH. Au cours de l'évolution de l'infection à VIH, le risque de développer un LH est augmenté, dans ce cadre le LH est EBV+ dans 100 % des cas. [2]

Le syndrome sarcoïdose-lymphome est une entité qui a été décrite dans plusieurs séries de cas. Tous les types de lymphomes ont été décrits lors du syndrome mais le LH prédomine. Ce syndrome implique en général des patients avec une sarcoïdose active chronique diagnostiquée depuis quelques années et à un âge plus avancé que ce qui est attendu habituellement. [61,62]

La contribution génétique à l'étiologie du lymphome hodgkinien provient d'études montrant que le LH est presque 100 fois plus susceptible de se développer chez le jumeau monozygote d'une personne atteinte qu'entre des jumeaux dizygotes. Des parents au premier degré d'une personne atteinte de la maladie ont un risque cinq fois plus élevé de développer le lymphome. Il est possible que des individus génétiquement prédisposés réagissent différemment à l'EBV, ce qui augmenterait le risque de développer un néoplasme lymphoïde. [31]

De plus, en se basant sur des études cliniques, des facteurs environnementaux sont mis en évidence dans le développement du LH. Une étude de PRESSON et coll, a détecté une augmentation significative du risque de la maladie chez les menuisiers et les bûcherons exposés aux bois frais et aux produits phytosanitaires (pesticides). Dans tous les cas, les risques étaient multipliés par un facteur de 2 à 7 par rapport à des témoins non exposés. [63]

9. Autres facteurs de risques :

Le virus Epstein Barr (EBV) est l'agent principalement incriminé, notamment du fait de sa mise en évidence dans les cellules tumorales de 40% des malades [64].

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.[65]

D'autres études de recherches épidémiologiques amènent à suspecter des facteurs génétiques, le facteur âge, le tabac et l'obésité [66,67].

Le tabac favorise la survenue d'un LH en raison de son action immunosuppressive permettant une réactivation d'une infection virale (EBV) latente [68].

L'hypothèse est que l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait déclencher une réponse immunitaire anti-tumorale, comme cela a été décrit avec d'autres infections

dans le contexte d'une maladie non hodgkinienne de haut grade.[69]

Le mécanisme sous-jacent impliquerait une réactivité croisée des cellules T spécifiques de l'agent pathogène avec les anti-tumorales et l'activation des cellules tueuses naturelles par des cytokines produites en réponse à l'infection.

III. Présentation clinique :

1. Circonstances de découverte :

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'alcool. Les complications neurologiques sont rarement révélatrices.[36]

Dans notre série, les adénopathies superficielles ont été le principal motif de consultation avec un pourcentage de 90 % (associées dans le 1/3 des cas à des signes généraux).

2. Signes physiques :

2.1. Adénopathies périphériques :

L'étude clinique de ce symptôme est capitale pour plusieurs raisons. D'une part, ils révèlent la maladie dans la majorité des cas, et constituent son signe majeur à l'examen clinique, d'autre part, certaines de leurs caractéristiques ont des implications pronostiques certaines.

Présente dans 80 % des cas et peuvent être uniques ou multiples. Elles sont généralement indolores, mobiles, fermes à la palpation, de volume modéré, non inflammatoires et non suppuratives. Mais peuvent parfois augmenter rapidement de volume et s'accompagner alors de signes inflammatoires locaux ou de compression. Plus souvent elles peuvent avoir été stables pendant plusieurs mois avant d'attirer l'attention. On peut même observer, après une poussée une régression partielle des ADP en dehors de tout traitement.

Les territoires cervicaux représentent environ 70 % des cas, les axillaires ou inguinaux environ chacun 10 %. Dans le territoire cervical, les ADPs sus claviculaires plus fréquentes que les cervicales hautes. (Figure 6)

Les ganglions Hodgkiniens sont classiquement douloureux après ingestion d'alcool, un signe rare mais caractéristique.[70]



Figure 6 : Ganglion sus-claviculaire gauche (suspicion de LH). [71]

2.2. Adénopathies profondes :

Au niveau médiastinal, les adénopathies peuvent se manifester par une toux, une dyspnée, une dysphonie ou un syndrome cave supérieur [72]. Elles peuvent être de découverte fortuite, sur un cliché thoracique, révélant la maladie dans 10 % des cas [36].

Les ADPs sous-diaphragmatiques rétropéritonéales (iliaques, lombo-aortiques) ou intra abdominales (hile splénique, hépatique) peuvent contribuer à un gonflement abdominal, des troubles de défécation ou même une obstruction urétérale. [73]

2.3. La rate :

Assimilée à un territoire ganglionnaire, son atteinte se manifeste généralement par une splénomégalie qui doit être recherchée systématiquement, sa présence est en faveur d'une diffusion sous-diaphragmatique de la maladie. Tout en sachant qu'une rate de taille normale peut être envahie, et une splénomégalie n'est pas toujours synonyme d'envahissement hodgkinien. Elle est très fréquemment associée à une atteinte des groupes ganglionnaires inter-aortico-caves ou du hile splénique.

2.4. Signes généraux :

Ils sont à considérer en premier lieu, en raison de leur impact sur la classification clinique et le pronostic de la maladie. Ces symptômes signent l'évolutivité du lymphome. Ils regroupent : une altération de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement (>10 du poids corporel en 6 mois) [74], une fièvre au long cours en dehors d'une infection concomitante et évoluant depuis plus d'une semaine et des sueurs nocturnes profuses mouillant le linge [36,68].

IV. Diagnostic positif :

Le diagnostic du LH est histologique. Ainsi, il repose sur la mise en évidence de cellules de Reed Sternberg (CRS) ou de leurs variantes cytologiques au sein d'un environnement cellulaire particulier. Il peut être suspecté sur une ponction ganglionnaire et confirmé à l'examen histologique par une biopsie-exérèse préférable et nécessaire pour préciser le sous-type histologique. [75]

En histologie, le LH est caractérisé par la présence, au sein d'une réaction inflammatoire et sclérosante, de 0,1 à 3 % de cellules malignes (CRS) [76]. Ces cellules typiques sont nécessaires pour poser le diagnostic mais ne sont pas pathognomoniques du LH [77].

1. Sièges de la biopsie :

La biopsie ganglionnaire est indispensable au diagnostic, cette biopsie-exérèse ganglionnaire permet de prélever d'avantage de tissu ganglionnaire, autorisant ainsi l'étude de la structure du ganglion ainsi que de multiples études histologiques, immunologiques, voire même de biologie moléculaire. Il s'agit du prélèvement d'une adénopathie superficielle, ou d'adénopathie profonde : médiastinale prélevée par médiastinoscopie ou thoracotomie ou d'une adénopathie rétropéritonéale prélevée par biopsie dirigée transpariétale sous contrôle TDM, coelioscopique ou laparotomique.

Dans notre étude le diagnostic histologique de la maladie de Hodgkin était porté sur une biopsie ganglionnaire dans 100 % des cas. Ces données sont assez comparables avec celles retrouvées dans la littérature qui était de 96%.

2. La cellule de Reed Sternberg et ses variantes :[78]

2.1. Les cellules de Reed Sternberg (HRS) :

Les cellules HRS représentent moins de 5 % des cellules observées dans les ganglions hodgkiniens, elles sont indispensables pour porter le diagnostic du LH.

C'est une cellule géante (environ 50 μm) au noyau grossièrement symétrique (noyau en miroir) tantôt monlobé ou bilobé, tantôt polylobé donnant l'aspect d'une cellule multinuclée. Les noyaux contiennent un ou plusieurs nucléoles.

Souvent, le nucléole est très volumineux, pouvant atteindre la taille d'un lymphocyte ou éosinophile, avec des contours rectilignes en pans coupés et cerné par un halo clair. (Figure 7,8)

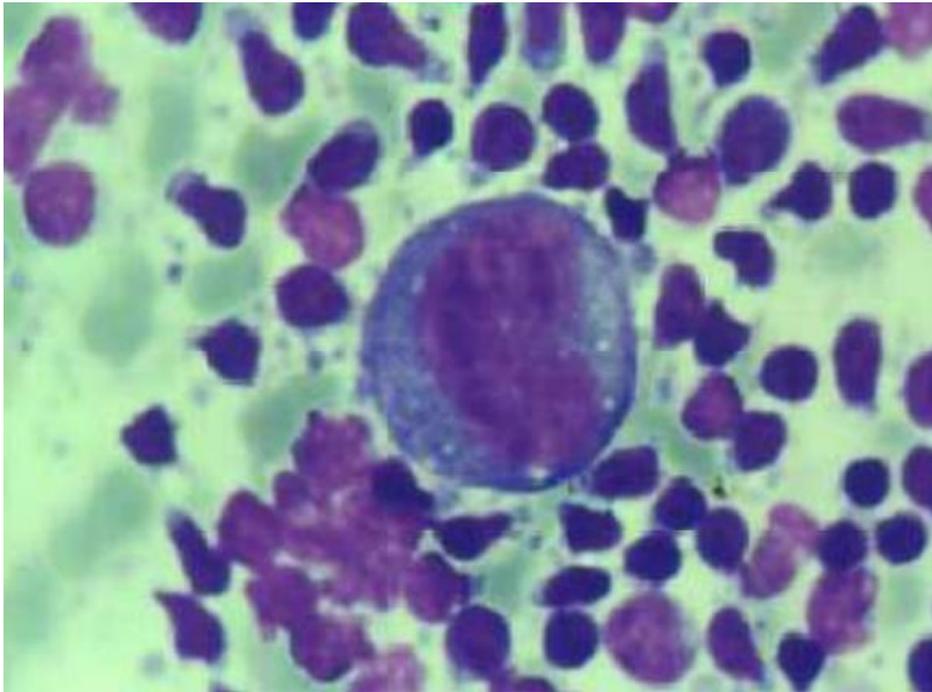


Figure 7 : Image microscopique (faible grossissement) montrant l'aspect de noyaux en miroir qui caractérise la cellule RS.[78]

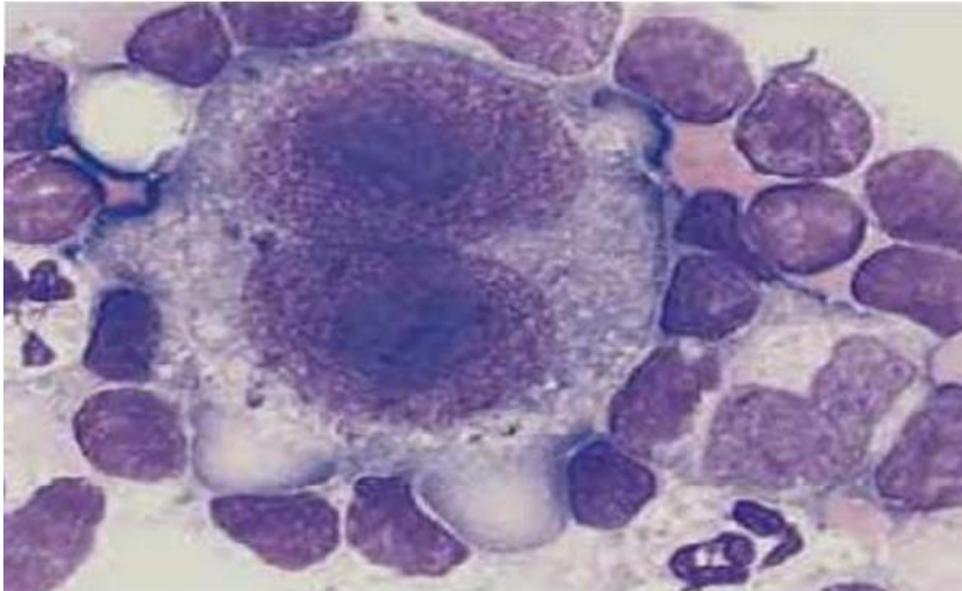


Figure 8 : Aspect microscopique de la cellule RS (fort grossissement).[78]

2.2. Cellules de Hodgkin :

Un autre type de cellules tumorales correspond aux cellules de Hodgkin, qui sont de grandes cellules mononuclées ressemblant à de grands immunoblastes avec des nucléoles volumineux et un cytoplasme basophile. (Figure 9)

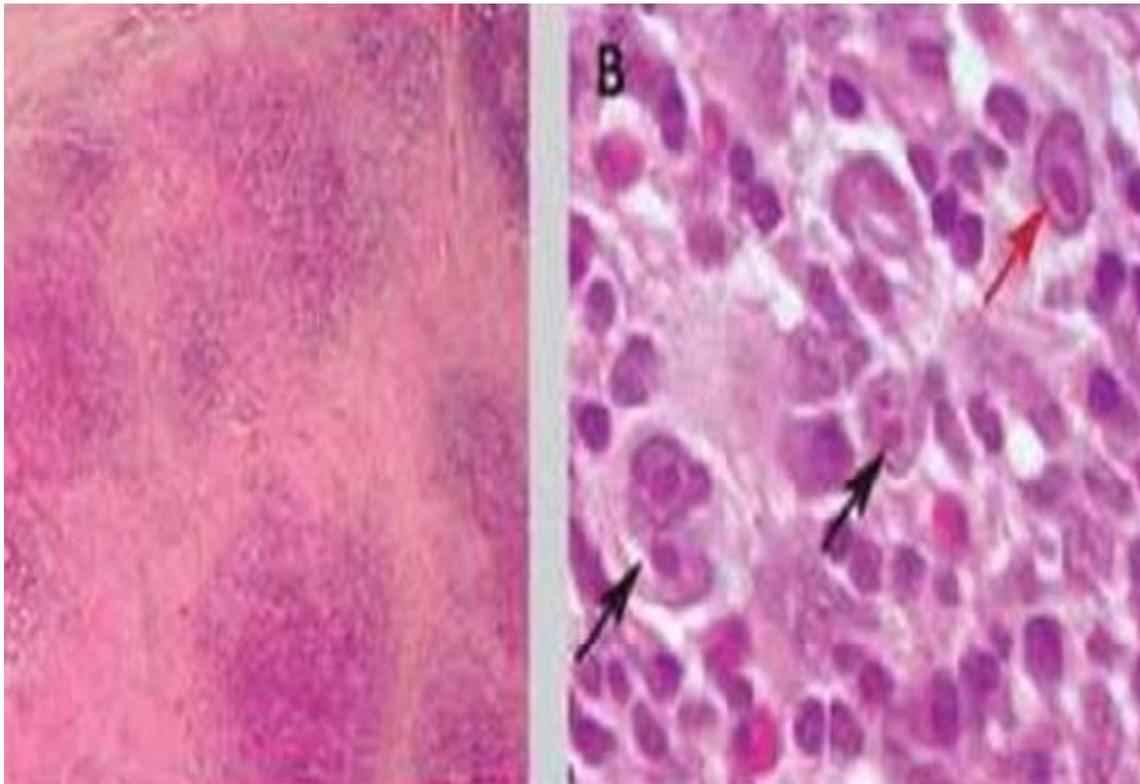


Figure 9 : Aspect macroscopique de la cellule de Hodgkin [78].

2.3. Cellules lacunaires :

Ces cellules tumorales ont un abondant cytoplasme vide, fragile, donnant l'impression que le noyau siège dans une lacune. (Figure 10)



Figure 10 : Aspect morphologique de la cellule lacunaire typique (HE \times 400).[78]

3. Classification histologique :

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2016 [79] définit deux entités clinicopathologiques du LH que sont :

- Le lymphome de Hodgkin classique (LHC). On en décrit 4 variétés :
 - Forme scléro-nodulaire.
 - Forme à cellularité mixte.
 - Forme riche en lymphocytes.
 - Forme à déplétion lymphocytaire
- Le lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire (MHNPL) ou paragranulome de Poppema et Lennert.

4. Aspect morphologique : [80, 61,81]

4.1. Maladie de Hodgkin classique :

L'histopathologie du LHC est caractérisée par :

- Une destruction totale ou partielle de l'architecture ganglionnaire.
- Une infiltration du tissu lymphoïde par de nombreuses cellules inflammatoires (granulome « hodgkinien ») : polynucléaires, éosinophiles et parfois neutrophiles, plasmocytes, histiocytes et cellules épithélioïdes.
- La présence de cellules tumorales peu nombreuses, dispersées au sein de l'infiltrat inflammatoire.
- Divers degrés de fibrose, en particulier sclérose annulaire, découpant des nodules dans le ganglion.

Selon l'histopathologie, quatre variétés de lymphome de Hodgkin classique sont individualisées :

- ❖ **La forme sclérosante nodulaire (LHC-CN)** : caractérisée par des bandes de fibrose découpant des nodules contenant des cellules tumorales de type lacunaire. (Figure 11)

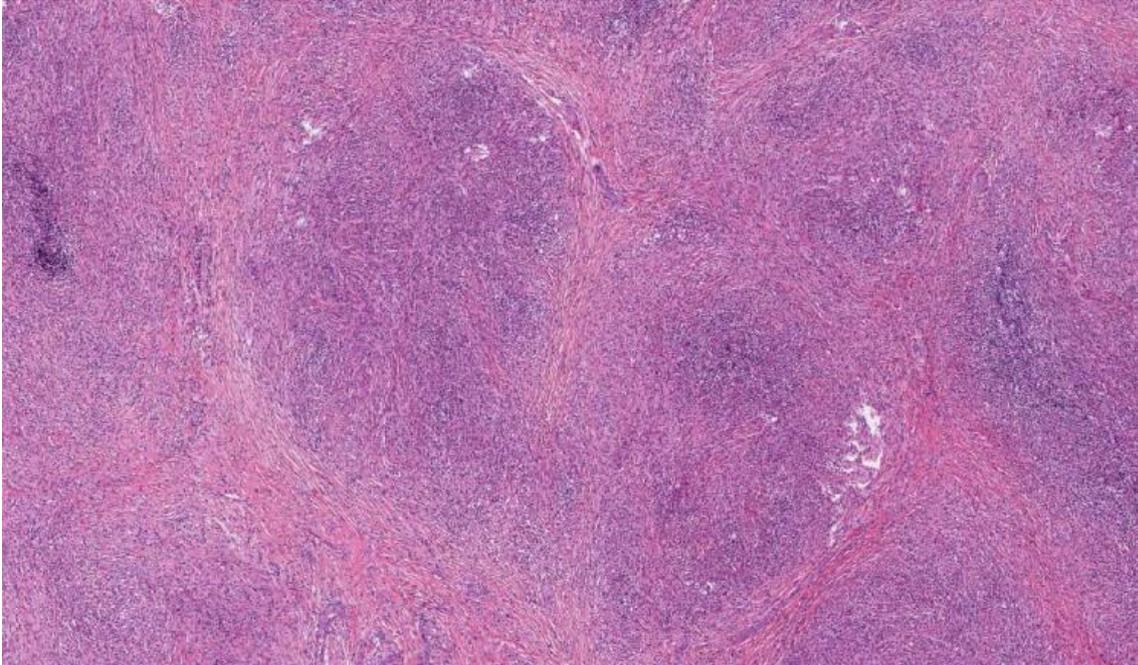


Figure 11 : Présence de septas fibreux disséquant le parenchyme ganglionnaire du Lymphome de Hodgkin scléronodulaire. [82]

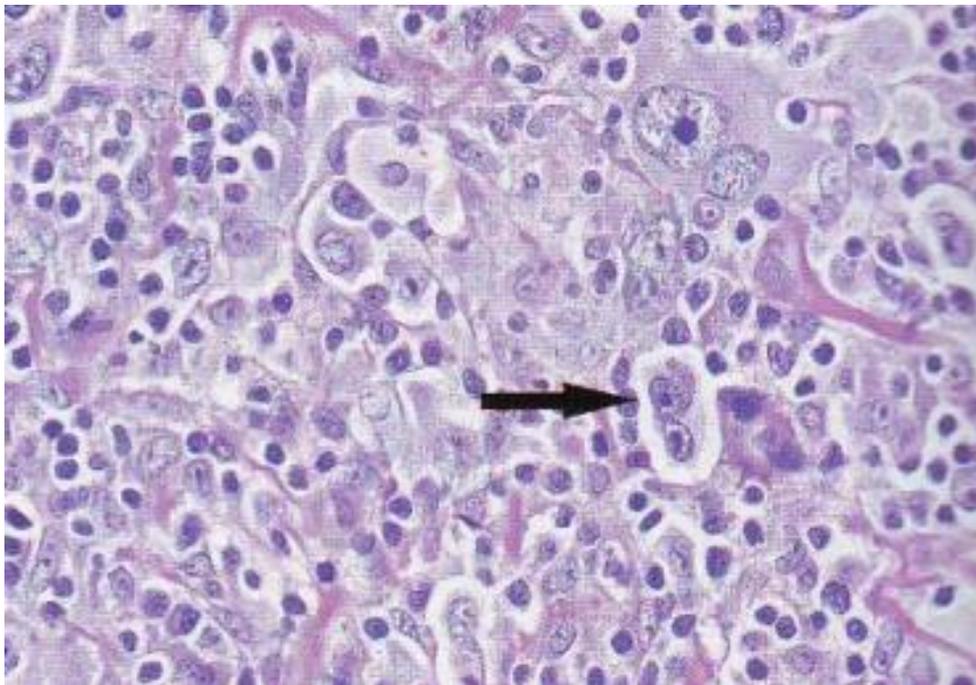


Figure 12 : LHC-CN la flèche indique une cellule lacunaire [83]

- ❖ **La forme dite à cellularité mixte (LHC-CM)** : sans fibrose annulaire, sans cellule de type lacunaire, mais avec des cellules RS typiques. La prolifération cellulaire est ici diffuse et la population cellulaire réactionnelle est polymorphe et abondante formée de cellules lymphoïdes, de plasmocytes, d'histiocytes, de polynucléaires avec des amas de cellules épithélioïdes, dont l'ensemble constitue un granulome (Figure 13)

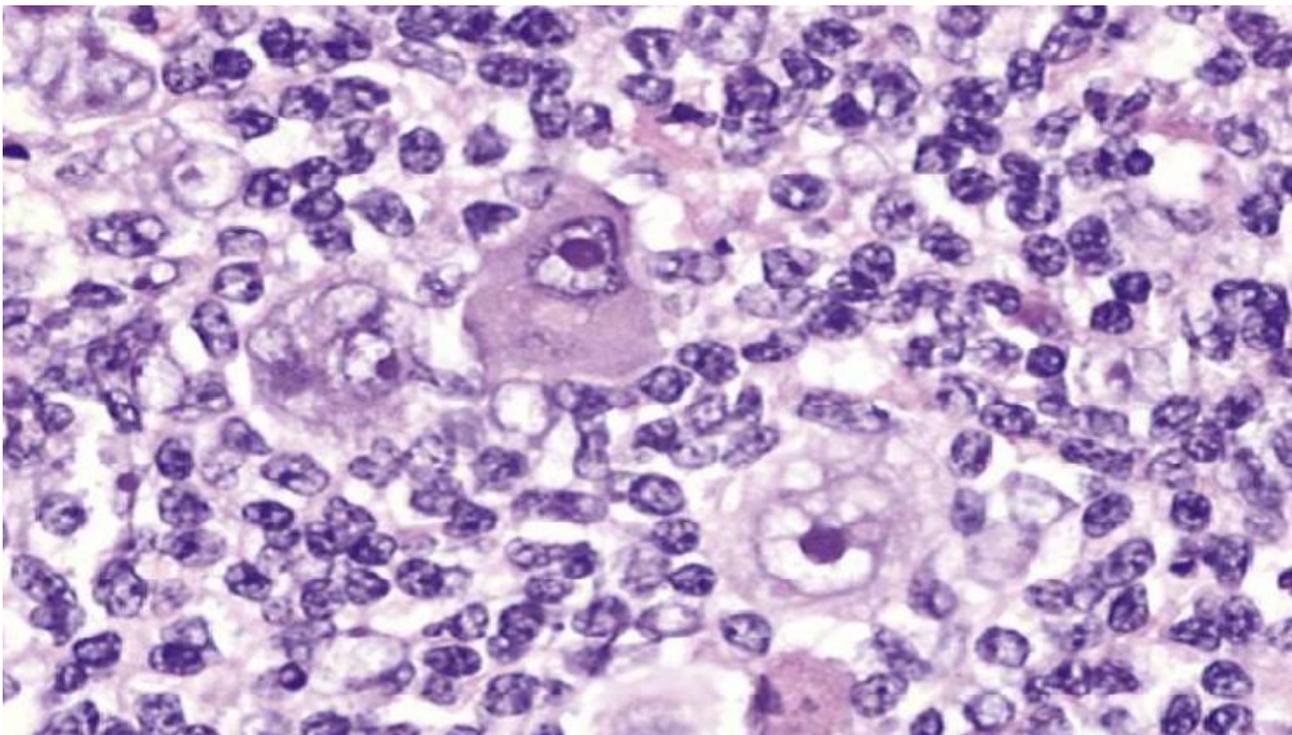


Figure 13 : Présence de cellules de Reed–Sternberg en miroir et des cellules de Hodgkin, au sein d'un infiltrat réactionnel dans la forme à cellularité mixte du LH.

[82]

- ❖ **La forme riche en lymphocytes** : Elle a été définie par la présence de cellules RS dispersées sur un fond de petits lymphocytes, sans polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles et sans sclérose. Il existe deux variantes, une nodulaire, la plus fréquente, et l'autre diffuse. Elle peut être confondue avec le paragranulome de Poppema mais avec des CRS typiques en immunohistochimie. (Figure 14)

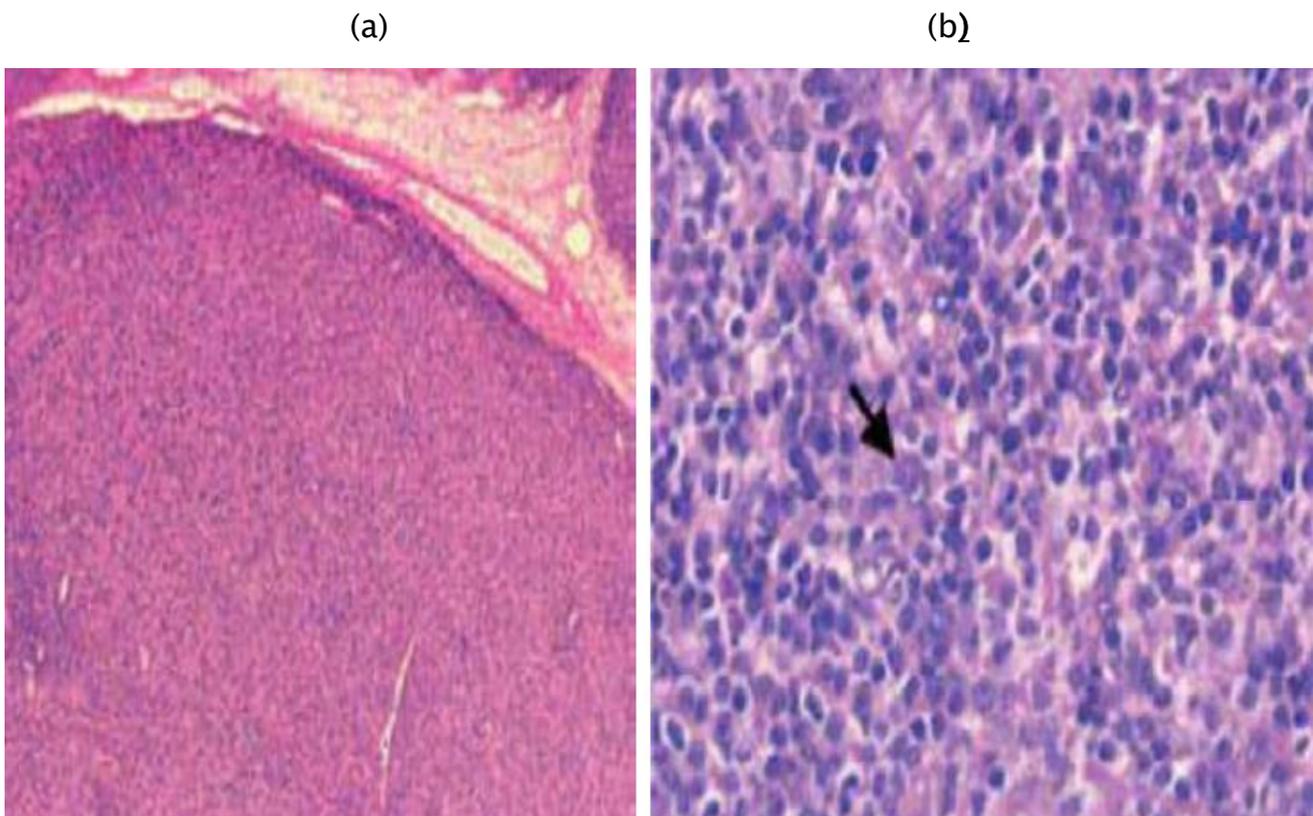


Figure 14 : Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes ; a) architecture diffuse (HES \times 50) ; b) cellules de Reed–Sternberg et de Hodgkin dispersées sur un fond de petits lymphocytes (HES \times 400). [84]

- ❖ **Forme à déplétion lymphocytaire** : forme la plus rare et de diagnostic difficile, longtemps confondue avec les lymphomes malins anaplasiques, composées d'une variante riche en CRS et d'une forme avec fibrose collagène diffuse et une déplétion des lymphocytes non tumoraux dénommée variante fibro-histiocytaire. (Figure15)

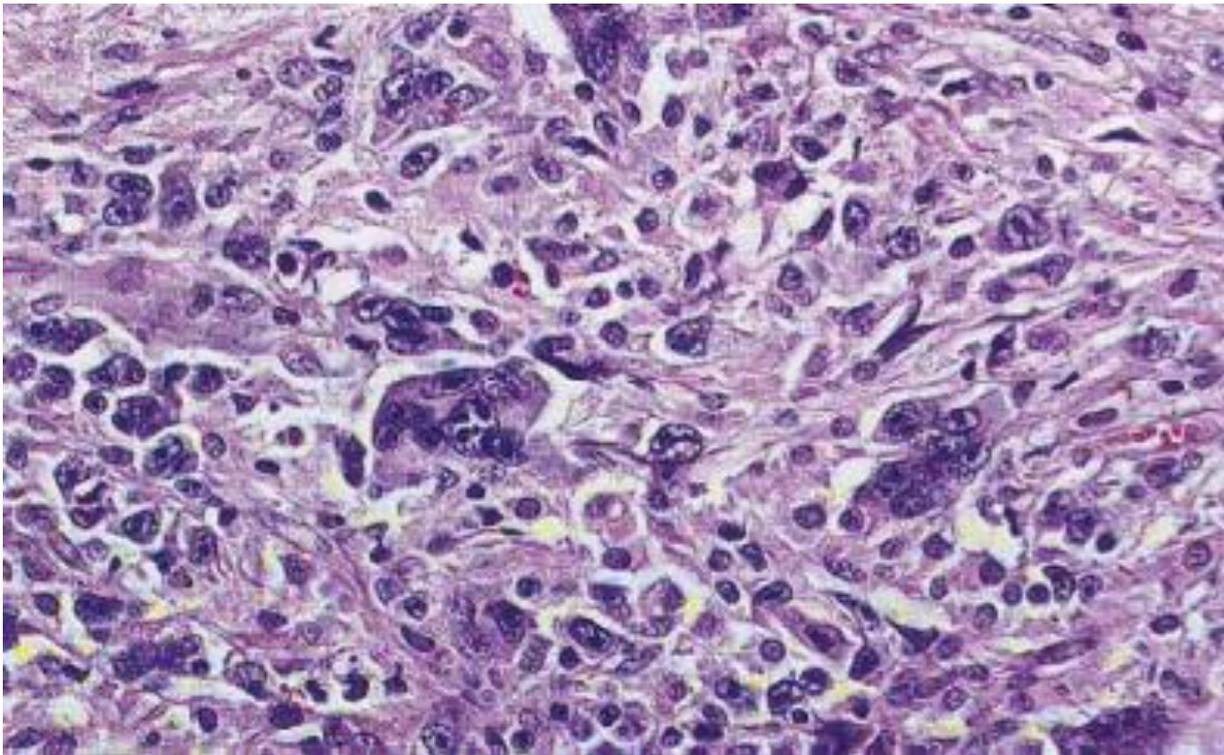


Figure 15 : LHC-DL avec prédominance des cellules tumorales polymorphes, parfois à noyaux allongés, dans un tissu fibreux pauvre en cellules inflammatoires réactionnelles [83]

Dans notre étude nous avons noté une prédominance du sous type scléronodulaire (64%) suivi du type « cellularité mixte » (24%), et du type « riche en lymphocytes. » (6%), résultats proches de l'étude tunisienne qui a objectivé le type SN dans 76% et le type CM dans 22% [85].

4.2. Maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (MHNPL) ou paragranulome de Poppema et Lennert :

Il s'agit d'une forme rare, souvent localisée, ayant les caractéristiques d'un lymphome B indolent. L'aspect histologique est différent de celui du lymphome de Hodgkin classique. L'architecture ganglionnaire normale est remplacée dans une proportion variable par un infiltrat nodulaire, ou nodulaire et diffus, composé de petits lymphocytes, mêlés à des histiocytes plus ou moins nombreux, dispersés ou regroupés en amas, au sein desquels se détachent des cellules tumorales de grande taille, dites cellules LP (anciennement dénommées « L&H ») ou cellules popcorn. Les cellules tumorales sont caractérisées par un noyau volumineux, souvent multilobé, à la chromatine fine, contenant plusieurs discrets nucléoles basophiles. Leur rapport nucléo-cytoplasmique est élevé, et le cytoplasme est abondant et pâle. Les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, ainsi que les plasmocytes sont généralement absents. Il n'est pas observé de nécrose. Une fibrose est rarement présente, mais peut être identifiée lors des rechutes de la maladie. Des territoires diffus peuvent accompagner les territoires nodulaires, plus caractéristiques. L'effacement de la totalité du ganglion par une prolifération d'architecture diffuse est beaucoup plus rare et doit faire discuter le diagnostic de lymphome diffus à grandes cellules B riche en cellules T/histiocytes. Une atteinte partielle du ganglion par le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire peut s'accompagner dans le parenchyme restant d'une hyperplasie folliculaire, et parfois d'une transformation progressive des centres germinatifs.

5. Données immuno-histochimiques :

En dehors de la forme SN où le critère morphologique est suffisant pour poser le diagnostic, l'immunohistochimie reste indispensable pour confirmer le diagnostic dans les autres cas où le critère morphologique ne permet pas, à lui seul, de trancher à propos de la nature de la tumeur.

Concernant le lymphome de Hodgkin classique, les cellules tumorales n'expriment pas le CD45, mais expriment habituellement le CD30 et le CD15, avec une fréquence un peu plus faible, variant de 75 % à 85 % des cas. En outre, l'expression du CD15 est hétérogène, pouvant se limiter à une minorité de cellules tumorales, contrairement au CD30, qui est exprimé de façon diffuse. Enfin, l'expression du CD15 peut parfois se limiter à une localisation golgienne, ou se révéler comme le CD30, membranaire avec un renforcement golgien. (Figure 16 (a))

Habituellement, les cellules RS n'expriment pas le CD20, et sont dispersées dans un fond riche en petits lymphocytes T matures (CD3+ ou CD5+), agencés en rosettes autour des cellules tumorales. (Figure 16 (b))

Dans un tiers des cas, une expression du CD20 est observée. Cependant, son expression par les cellules tumorales est toujours hétérogène et d'intensité plus faible que celle observée sur les lymphocytes B résiduels. L'immuno-marquage avec le CD79A est souvent plus hétérogène qu'avec le CD20. PAX5 est exprimé de façon diffuse par toutes les cellules tumorales avec une intensité modérée (plus faible que sur la composante lymphocytaire B à petites cellules résiduelle). Enfin, MUM1/IR est constamment exprimé par les cellules tumorales, alors que l'EMA ne l'est pas. De façon très inhabituelle, est observée une expression aberrante des marqueurs T par les cellules tumorales. Celle-ci est toujours hétérogène.

Enfin, les facteurs de transcription BOB1 et OCT2 ne sont généralement pas exprimés. Une infection par le virus EBV peut être objectivée par des techniques immuno- histochimiques, à l'aide des anticorps LMP1 et EBNA1, ou par hybridation in situ (détection d'ARN EBER), à des fréquences variables selon le variant morphologique.

Le profil d'expression antigénique du LHC est : CD30+, CD15+, CD20+/-CD45, EMA-. (Figure 16)

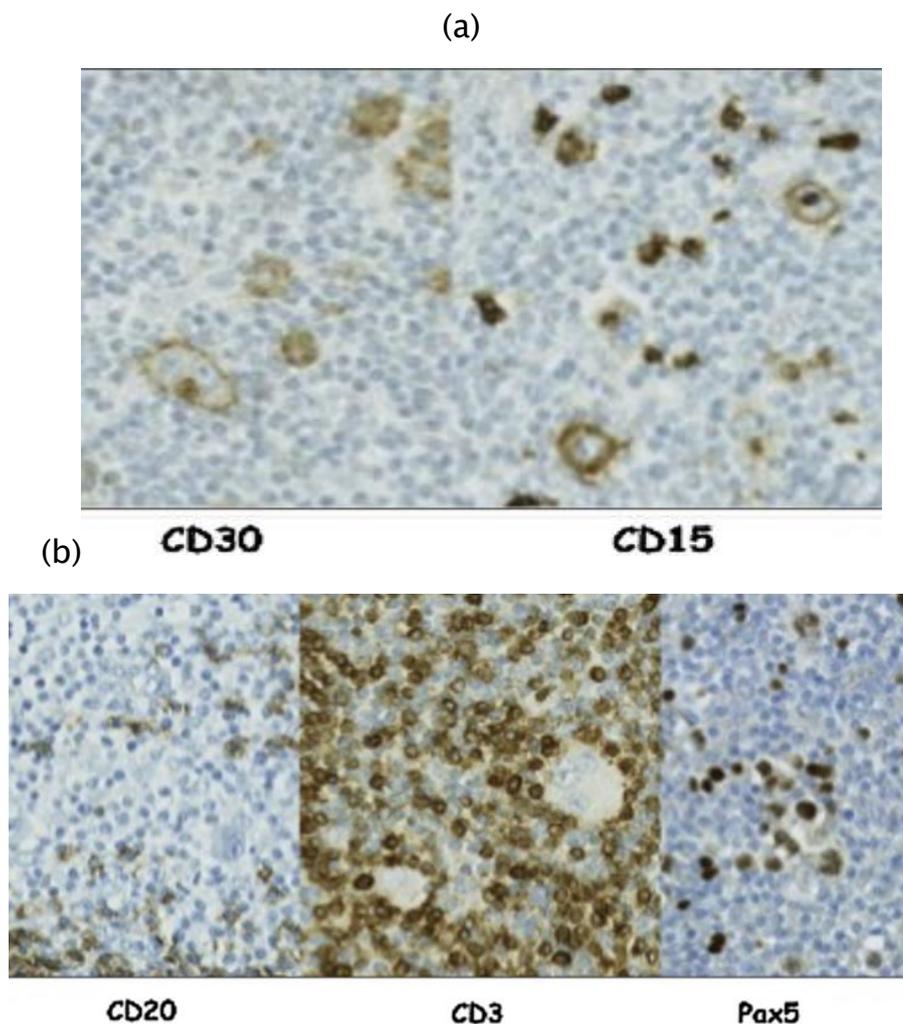


Figure 16 : Cellules de Reed Sternberg et immunohistochimie : (a) Marquage membranaire avec renforcement golgien (dot paranucléaire) (X40) (b) Pas d'expression du CD20 par les cellules RS dispersées dans un fond riche en petits lymphocytes T CD3+ agencées en rosette .Expression du Pax5 par les cellules RS avec une intensité plus faible que sur le contingent à petits lymphocytes B résiduels (X40)

L'examen immuno-histochimique est déterminant pour discriminer le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire et lymphome de Hodgkin classique. Dans le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire, les cellules tumorales expriment le CD45, ainsi que les marqueurs B : CD20, CD79a et PAX5, de façon diffuse et avec une forte intensité.

Elles sont bcl6+, MUM1-, et expriment l'EMA ou l'IgD dans environ 50 % et 30 % des cas, respectivement. Elles n'expriment habituellement pas le CD15, ni le CD30. Les cellules LP expriment les facteurs de transcription OCT-2, BOB-1, et AID. La présence du virus EBV, bien que rare, n'élimine pas le diagnostic.

Cependant, l'étude de Anagnostopoulos et al, qui mettait en évidence initialement 8 % de cellules tumorales CD30 +, montre après relecture plus précise que les cellules marquées sont plus petites que les cellules tumorales et correspondent en fait à des immunoblastes « activés » situés dans les zones interfolliculaires.

Six variants immuno-architecturaux ont été rapportés par Fan et al. [86]

- A : « classique » nodulaire, riche en cellules B
- B : nodulaire serpigneux ou interconnecté
- C : nodulaire avec prédominance de cellules LP extranodulaires
- D : nodulaire riche en cellules T
- E : forme proche d'un lymphome diffus à grandes cellules B riche en cellules T/histiocytes
- F : diffus et mité riche en cellules dont la valeur pronostique a été récemment démontrée dans une étude rétrospective du GHSG [87]

V. Bilan d'extension :

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

1. Evaluation clinique : [88]

Elle est basée sur l'interrogatoire ainsi que l'examen clinique.

L'examen clinique précise les territoires ganglionnaires atteints, la taille des ADP, du foie à la recherche d'une hépatomégalie et de la rate à la recherche d'une splénomégalie.

Concernant les adénopathies, le siège et la date d'apparition de la première adénopathie doivent être précisés. Le siège de chaque adénopathie sera noté et le nombre total de territoires ganglionnaires sera pris en considération.

Le siège précis des adénopathies cervicales est important à noter car il conditionne les caractéristiques des champs d'irradiation, si une radiothérapie est envisagée. Un examen ORL à la recherche d'une infiltration de l'anneau de Waldeyer est recommandé en cas d'adénopathie cervicale haute.

L'interrogatoire permet d'apprécier le retentissement de la maladie sur l'état général du patient. Il recherche aussi les signes généraux d'évolutivité :

- Fièvre supérieure à 38°C pendant au moins sept jours.
- Amaigrissement égal ou supérieur à 10 % du poids du corps dans les six derniers mois.
- Sueurs nocturnes profuses mouillant le linge.

La présence d'un de ces signes témoigne de l'évolutivité de la maladie et influence le pronostic et la stratégie thérapeutique.

2. Evaluation biologique :

Le bilan biologique initial comprend au minimum :

- **Un hémogramme**: recherche une hyperleucocytose, anémie, hyperplaquettose, éosinophilie, lymphopénie. Les cytopénies sont rares et sont le plus souvent consécutives à l'envahissement médullaire sévère ou plus rarement à des atteintes auto-immunes.
- **Un bilan hépatique** : une augmentation des phosphatases alcalines traduisant une atteinte hépatique, médullaire ou osseuse. Une choléstase peut être la conséquence d'une obstruction des voies biliaires par des adénopathies compressives, ou de localisations intrahépatiques massives.
- **Un bilan rénal** : dosage d'albumine.
- **Un bilan inflammatoire** : recherche une élévation de la VS et de la CRP, et du fibrinogène.
- **Le dosage des LDH** : dont l'augmentation, plus rare que dans les lymphomes non hodgkiniens, est le témoin d'une grande évolutivité.

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

- VS > 40 mm (1 h)
- Fibrine > 5 d/L
- Albumine < 30 g/L
- Alpha2 globulinémie > 10 g/L
- Gammaglobulinémie > 20 g/L
- Fer < 9 micromol/L
- Leucocytose > 12 G/L

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

[89]

Le dépistage d'une infection par les virus VIH, hépatite B et hépatite C doit être systématique.

Une évaluation de la fonction cardiaque (FEVG) en prévision de l'administration d'anthracyclines, et des explorations fonctionnelles respiratoires avec mesure de la diffusion libre du CO (DLCO) avant traitement par la bléomycine, sont nécessaires.

Une cryoconservation de spermatozoïdes ou d'ovocytes est à proposer systématiquement aux patient(e)s, dans le cadre d'une consultation spécialisée d'onco-fertilité.

3. Evaluation radiologique :

Le bilan d'extension radiologique a pour but :

- ❖ L'exploration du thorax et de l'abdomen.
- ❖ Définir les différents sites atteints.
- ❖ Déterminer ainsi une stadification de la maladie afin de décider la stratégie thérapeutique adéquate.
- ❖ L'évaluation de la réponse au traitement chimiothérapique et/ou radiothérapique.

3.1. Radiographie thoracique :

La radiographie du thorax a longtemps servi de référence dans le bilan d'extension, mais elle est de plus en plus supplantée par les nouvelles techniques. Elle reste utile dans les formes médiastinales du LH, car elle permet de calculer le rapport médiastino-thoracique M/T qui reste un facteur pronostique important.

Ce rapport se calcule en mesurant sur un cliché de thorax la largeur maximale du médiastin au niveau de la masse (M), que l'on divise par le diamètre interne du thorax (T) à la hauteur de la 6^e vertèbre thoracique (figure17). Si ce rapport est supérieur à 0,33 le médiastin est gros « bulky », ce qui représente un facteur pronostique défavorable.

Au cours du LH, l'aspect des radiographies standards varie entre un cliché normal et des clichés montrant une volumineuse masse médiastinale. Entre ces deux extrêmes, un aspect caractéristique est celui du médiastin « en cheminée ». Chacune des chaînes ganglionnaires peut déformer le bord médiastinal correspondant.

Rappelons que sur des clichés standards, on ne peut pas discerner de façon fiable une atteinte thymique d'une atteinte ganglionnaire médiastinale antérieure qui, toutes les deux, élargissent le médiastin et comblent l'espace clair rétrosternal sur le cliché de profil. Cette distinction ne change d'ailleurs pas le stade ni le traitement du LH.

Il faut aussi rechercher des lésions pulmonaires, pleurales ou osseuses qui peuvent cependant passer inaperçues si leur taille est minime.

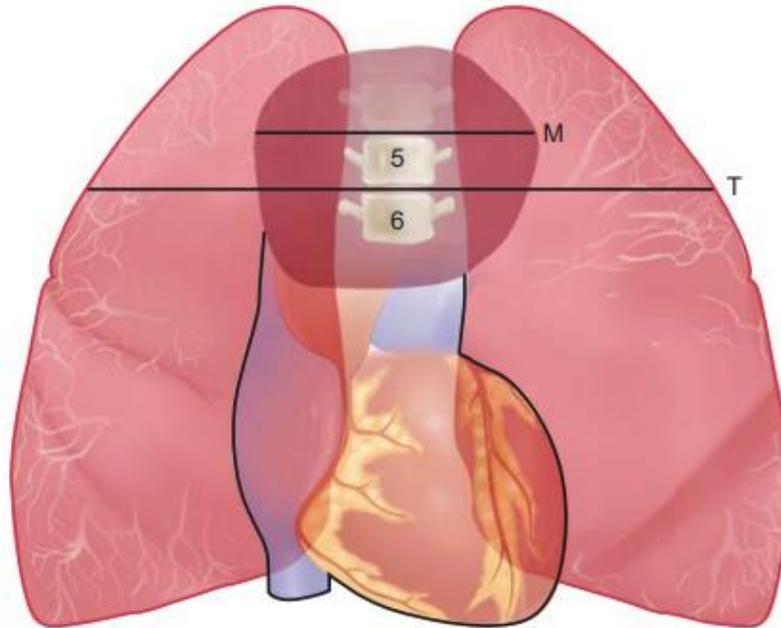


Figure 17 : Atteinte médiastinale volumineuse. Définition du rapport M/T : mesure maximale de la masse tumorale rapportée au diamètre thoracique au niveau de T5–T6. $M/T \geq 0,35$. Thorax face debout.[90]

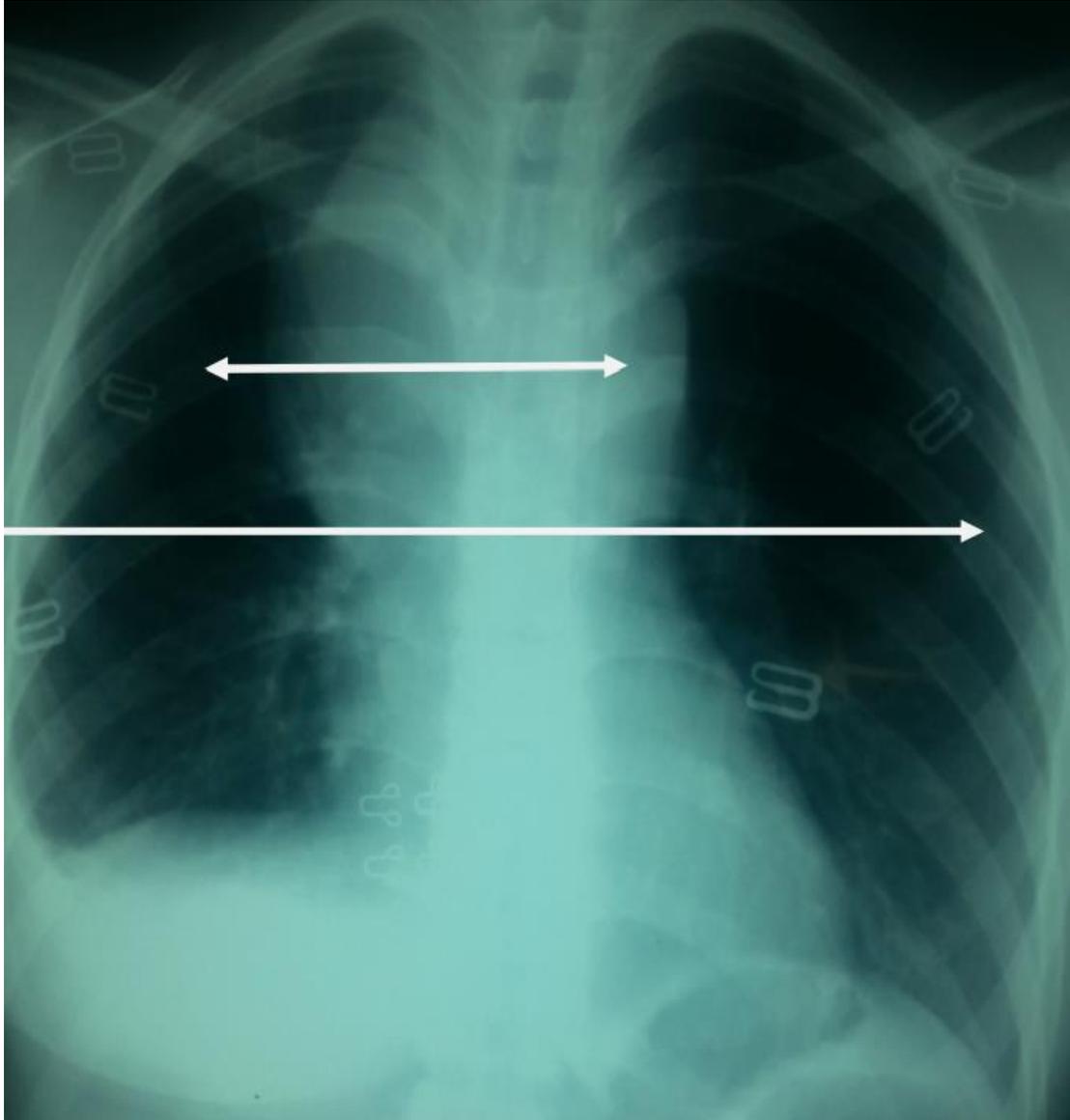


Figure 18 : Radiographie thoracique montrant une atteinte médiastinale avec une importante masse tumorale.

[Service d'hématologie clinique de l'hôpital Militaire de Meknès]

3.2. TDM :

3.2.1. TDM thoracique :[91]

Le scanner permet de visualiser les adénopathies médiastinales hautes, hilaires, la loge de Baretty, les chaînes sous-carinaires, mammaires internes et recherche les atteintes pulmonaires, pleurales, péricardiques et de la paroi thoracique.

Insistons également sur son intérêt pour explorer les régions rétropectorales et la partie supérieure du creux axillaire, où certains ganglions sont parfois inaccessibles à l'examen clinique.

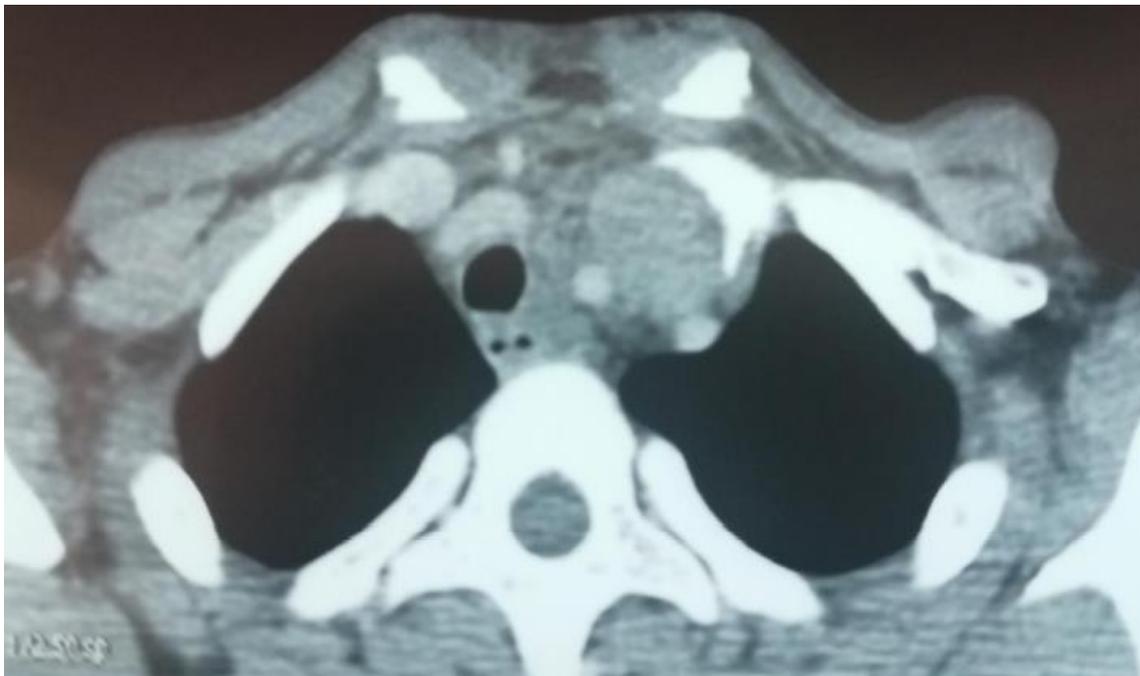


Figure 19 : TDM thoracique montrant ADP médiastinale.

(Service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire de Meknès.)

3.2.2. TDM abdomino-pelvienne :

Elle recherche les atteintes ganglionnaires, précise la taille du foie, de la rate et évalue l'homogénéité de leur parenchyme après injection de produit de contraste.

Les localisations ganglionnaires préférentielles sont les aires rétropéritonéales, latéro-aortiques, inter-aortico-caves ou iliaques, les hiles hépatiques et spléniques. Les territoires mésentériques sont rarement envahis. Les ganglions sont pathologiques si leur taille excède 10 à 15 mm de diamètre.

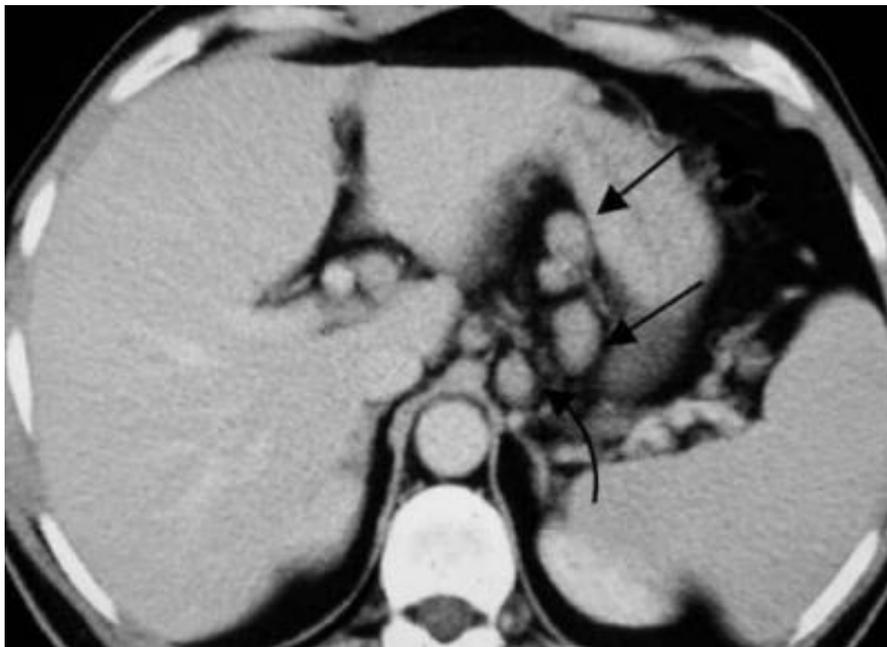


Figure 20 : Examen tomodensitométrique abdominal révélant des adénopathies gastrohépatiques, hilaire splénique et cœliaques.[92]

3.3. Echographie abdominale :

Elle permet une bonne exploration de la région hépato-splénique et de l'étage sus-mésocolique. Réalisée par un opérateur entraîné, elle est très contributive, y compris pour de petits ganglions. Leur taille est considérée comme pathologique au-delà de 1 cm. Elle peut parfois contribuer à déceler des nodules spléniques au sein d'une rate de volume normal ou augmenté.

Néanmoins, elle ne détecte pas les anomalies de structure. En cas de lésion nodulaire hépatique, une ponction biopsie guidée sous échographie permettra d'affirmer ou non le caractère spécifique de la lésion.

Une rate normale en imagerie n'élimine pas une atteinte Hodgkinienne splénique; de même, la signification de la splénomégalie n'est pas univoque, puisque 40 % des grosses rates dans le LH ne sont pas envahies.

3.4. La tomographie par émission de positrons au fluoro-désoxyglucose :

La tomographie par émission de positons (TEP) est une méthode d'imagerie fonctionnelle actuellement de plus en plus souvent couplée à l'imagerie TDM grâce aux machines hybrides TEP-TDM.

La TEP/TDM au FDG est formellement recommandée dans l'évaluation initiale de la maladie de Hodgkin ainsi que pour établir le statut de la maladie en fin de traitement. L'évaluation précoce de la réponse métabolique au traitement est susceptible de contribuer significativement à l'adaptation de l'attitude thérapeutique. .

Cependant, l'évaluation par TEP/TDM présente une sensibilité et une spécificité de plus de 95 % permettant des modifications du stade dans 10 à 20 % des cas, avec un impact majeur sur les stades TDM I/II.

L'examen TEP au FDG en fin de traitement est fondamental, puisqu'il permet une évaluation avec une exactitude de 80 à 90 %, largement supérieure à la TDM dont l'exactitude ne dépasse pas 40 %. La TEP au FDG permet en effet de distinguer le tissu viable du tissu cicatriciel des masses résiduelles souvent présentes chez des patients sans signes cliniques ou biologiques d'activité tumorale [91,93].

Le TEP-scanner est l'examen de référence pour le classement du stade de la maladie au diagnostic. [94]

En l'absence d'arguments en faveur d'une maladie disséminée, le TEP-scanner doit être idéalement planifié en coopération avec l'équipe de radiothérapie, après confection d'un masque de contention et en position de traitement, en vue de la réalisation d'une radiothérapie de type nodal.

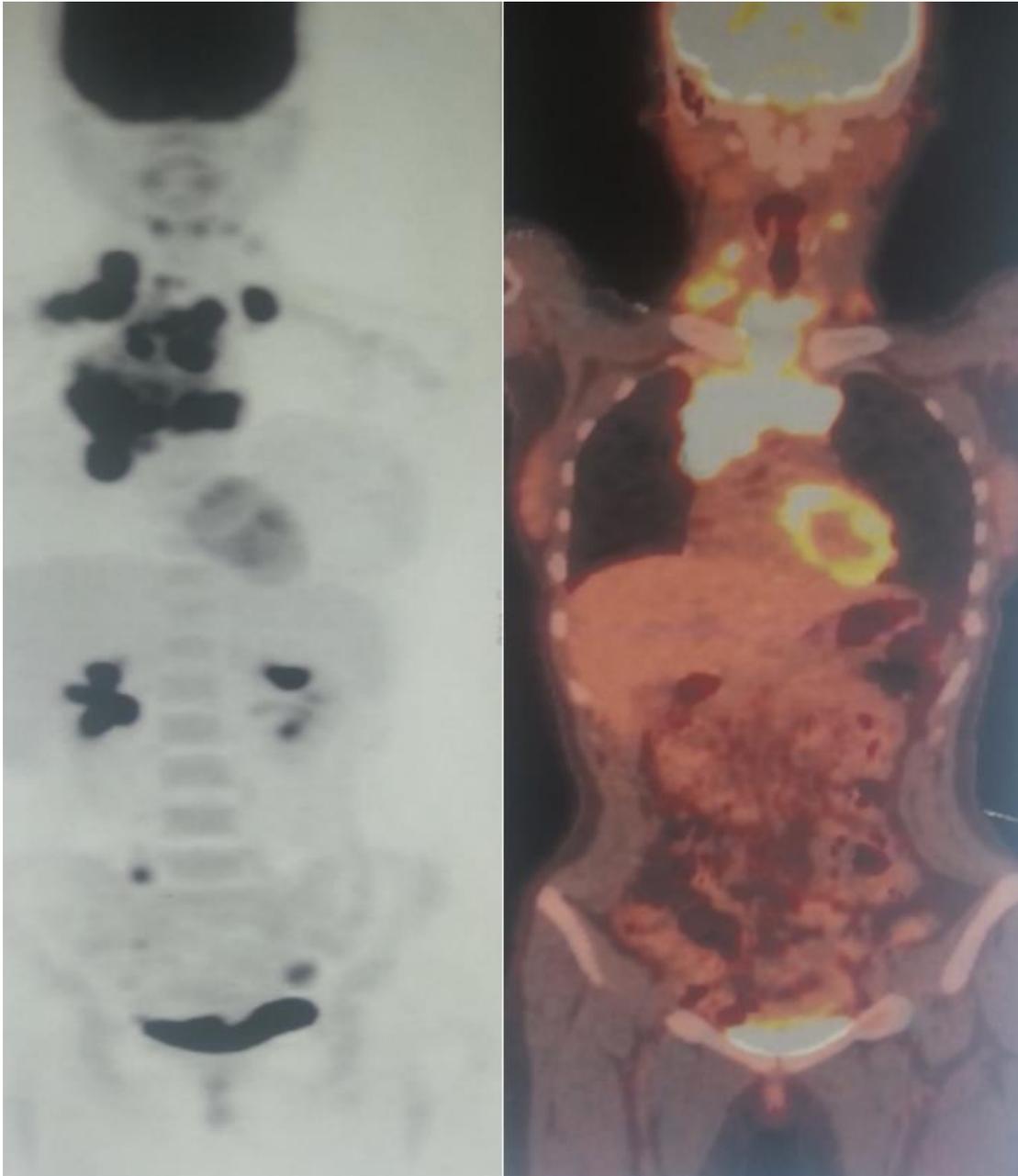


Figure 21 : Tomographie par émission de positron chez un patient atteint de LH avec une grosse masse médiastinale

(Service d'Hématologie Clinique, Hôpital Moulay Ismail, Meknès)

4. Biopsie ostéo-médullaire :[36]

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

L'envahissement médullaire est confirmé par la présence de cellules RS au sein d'un granulome inflammatoire.

Cependant, il a été montré récemment une excellente sensibilité et une spécificité plus importante du TEP-scanner pour la détection d'une infiltration médullaire ce qui rend inutile la réalisation d'une BOM dans la majorité des cas. Ceci à limiter les indications de la BOM au cas d'insuffisance médullaire avec TEP négatif.

VI. Classification de la maladie :

Au terme de ce bilan d'extension, les patients sont classés en stades cliniques selon la classification d'Ann–Arbor modifiée.

Ainsi 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) et par la présence ou non d'atteinte extra–ganglionnaires d'origine hématogène (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.

Tableau 3 : Classification d'Ann Arbor – modifiée selon Costwolds [95]

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

VII. Facteurs pronostiques et notion de groupes pronostiques :

1. Les facteurs pronostiques :

1.1. Facteurs liés à l'hôte :

1.1.1. Âge :

L'âge avancé, au-delà de 50 ans, constitue un facteur pronostic péjoratif pour les patients atteints de LH. [96]

1.1.2. Sexe :

Le sexe masculin est associé à un pronostic plus grave dans plusieurs études [97].

1.2. Facteurs liés à la maladie :

1.2.1. L'extension de la maladie :

Évalué par le stade clinique, le nombre de territoire ganglionnaires et de viscères atteints, ainsi que le volume tumoral figure dans la classification de cotswolds [95].

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

On distingue les formes dites localisées (stades I et II de Ann Arbor) et les formes dites disséminées ou étendues (stades III et IV de Ann Arbor).

1.2.2. La masse tumorale :

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

1.3. 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'« EORTC » ont permis de combiner la VS et les signes généraux (VS supérieure à 50 mm et absence de signes généraux ou VS supérieure à 30 mm et présence de signes généraux) pour définir un critère pronostique hautement significatif de la survie sans rechute des formes localisées [97].

1.4. Facteurs phénotypiques :

Plusieurs facteurs phénotypiques ont un rôle pronostique. Il a été proposé que la résistance au traitement et /ou la survie défavorable soient associées à l'expression de CD15, également celle de Bcl-2, p53, p21 et PCNA. L'importance de la population T cytotoxique réactionnelle pourrait aussi être un facteur de mauvais pronostic.

La valeur pronostique de l'expression de LMP-1 n'est pas clairement établie.[80]

1.5. Facteurs radiologiques :

L'atteinte médiastinale volumineuse, présente chez 15 à 20 % des patients de stade I-II, est un facteur défavorable pour la survie sans rechute après association de chimio-radiothérapie des stades localisés. [75]

Actuellement, l'imagerie TEP est devenue un outil important pour l'évaluation initiale et de la réponse à la fin du traitement chez les patients atteints de LH.

Dans une méta-analyse récente, la TEP a montré une forte sensibilité et spécificité lorsqu'elle est utilisée pour la stadification et la restadification des patients atteints de LH.

La positivité de la TEP-FDG en fin traitement est un facteur de risque défavorable significatif chez les patients en stade localisé.

Dans une étude sur 73 patients (dont la majorité était au stade I-IIA de la maladie), Sher et al ont rapporté que le taux de survie sans échec (FFS) à 2 ans était de:

- 95 % pour ceux qui avaient une TEP-FDG négative en fin de traitement par chimiothérapie.
- 69 % pour les groupes avec une TEP-FDG positive. [98]

Dans L'étude HD-15, la positivité de la TEP-FDG après la chimiothérapie avec BEACOPP était associée à un risque plus élevé d'échec du traitement ultérieur. La survie sans progression à 48 mois était de 92,6 % et 82,6 %, respectivement, pour les patients TEP-FDG positives et TEP négatives. [99]

En se basant sur des essais multicentriques internationaux, l'introduction d'une échelle pour l'interprétation de la TEP dans les phases intermédiaires et de fin de traitement a permis de mieux évaluer la réponse au traitement initial (Tableau5). [100]

Elle est fondée sur l'évaluation visuelle de l'absorption du FDG dans les sites concernés et permet de classer le résultat de la TEP en 5 stades, avec comme seuil de positivité le foie, c'est-à-dire une TEP positive en cas de score 4 ou 5.

Tableau 4 : Échelle de Deauville

Echelle de Deauville

1. Absence de captation;
 2. Captation inférieure ou égale à celle du médiastin ;
 3. Captation supérieure au médiastin mais inférieure ou égale à celle du foie ;
 4. Captation légèrement supérieure à la captation hépatique ;
 5. Captation nettement supérieure à la captation hépatique, et/ou nouveaux foyers de la maladie.
-

2. Scores pronostiques et groupes pronostiques-thérapeutiques des formes localisées :

L'analyse des facteurs pronostiques avant traitement conduit à classer les patients selon différents groupes pronostiques-thérapeutiques, pour permettre de définir la stratégie thérapeutique adaptée aux facteurs de risque. En Europe, l'attitude adoptée par de nombreuses équipes pour la stratification des patients comporte deux options :

La première option, suivie par le groupe Coopérateur Lymphome de l'Organisation Européenne de Recherche sur le Traitement du Cancer (EORTC) et le GELA (Groupe d'Etude des lymphomes de l'adulte) pour les essais européens récents et en cours, distingue, pour les stades localisés sus-diaphragmatiques, les groupes favorables et défavorables définis selon les critères de l'EORTC suivant :

- L'âge à partir de 50 ans.
- Le nombre de territoires ganglionnaires atteints supérieur à 3.
- Masse ganglionnaire volumineuse (> 10 cm ou rapport M/T $\geq 0,35$).
- La présence de signes généraux.
- L'augmentation de la Vitesse de sédimentation.

Les stades localisés sous-diaphragmatiques n'entrent pas dans cette stratification.

La seconde option est celle du groupe allemand (GHSG) : les critères pronostiques retenus par ce groupe diffèrent légèrement des critères du GELA/LySA et de l'EORTC.

Ces critères comprennent :

- Masse médiastinale volumineuse
- Atteinte extraganglionnaire
- Symptômes B et VS ≥ 30 mm ou absence de symptômes et VS ≥ 50

- Aires ganglionnaires envahies ≥ 3

Ces critères pronostiques s'appliquent à tous les stades et conduisent à individualiser des stades précoces (stades localisés sans facteur de risque) et des stades intermédiaires qui comprennent les stades IA, IB et IIA avec facteurs de risque, ainsi que les stades IIB sans masse médiastinale volumineuse ni atteinte extraganglionnaire. Les stades IIB avec masse médiastinale volumineuse et/ou atteinte extraganglionnaire sont classés avec les stades III/IV dans les stades avancés par le GHSG. Les stades IIB avec masse médiastinale volumineuse étaient également inclus dans le récent essai LySA AHL 2011, pour les stades avancés.

VIII. Traitement des formes localisées :

Le lymphome de Hodgkin (LH) classique est une hémopathie de bon pronostic, dont 80% à 90 % des patients guérissent. Cependant la question des effets secondaires à long terme de la chimiothérapie reste toujours d'actualité, ce qui est pris en compte dans les essais cliniques récents intégrant l'utilisation de la TEP (tomographie par émission de positrons) pour optimiser le rapport bénéfice risque des traitements.

En situation de progression ou de rechute, l'efficacité des traitements reste limitée. Pour ces patients, de nouveaux agents thérapeutiques sont disponibles tels que l'anticorps conjugué anti-CD30 (brentuximab vedotin) et les inhibiteurs dePD-1.

Dans ce chapitre, l'objectif est de décrire les stratégies de première ligne de traitement guidées par TEP dans les stades localisés du LH classique et d'aborder la place des nouvelles molécules.

1. Moyens thérapeutiques :

1.1. Chimiothérapie :

Le traitement doit se faire selon des protocoles précis adaptés aux facteurs pronostiques initiaux, puis à la chimiosensibilité appréciée le plus souvent après 2-4 cures, le but étant de guérir un maximum de patients tout en limitant la toxicité tardive liée à ces mêmes traitements.

La chimiothérapie est administrée en cycles. Chaque période de traitement est suivie d'une période de repos thérapeutique permettant la récupération des lignées cellulaires normales affectées par le ou les médicaments. Elle est généralement de 2 à 6 mois, selon les schémas thérapeutiques utilisés. Le protocole de traitement est défini à l'avance par le médecin responsable mais il peut être modifié en fonction de la réponse de la maladie.

La chimiothérapie de référence est l'ABVD (adriblastine, bléomycine, vinblastine et d'acicéne) utilisée depuis les années 1980. Le protocole ABVD s'est montré plus efficace que le MOPP (méchloréthamine, vincristine, procarbazine et prednisone) dans une étude randomisée, et équivalent à la chimiothérapie hybride (MOPP/ABV) avec une moindre toxicité [101].

L'ABVD (J1-J15), qui se fait tous les 14 jours en hôpital de jour, est une chimiothérapie bien tolérée sur le plan hématologique avec peu de risques de neutropénies fébriles et pas d'indication de facteurs de croissance en prophylaxie primaire. La toxicité est surtout digestive et nécessite une prévention par des antiémétiques. Par contre, l'ABVD contenant de la bléomycine peut être toxique au niveau pulmonaire, en particulier après 60 ans. Il faut alors limiter la dose cumulative de bléomycine ou d'utiliser le protocole PVAG (prednisone, vinblastine, adriamycine et gemcitabine). [102]

L'ABVD reste le protocole le moins toxique sur le plan gonadique, mais il présente un possible risque myocardique en combinaison avec la radiothérapie, ce qui conduit à ne pas dépasser les doses cumulatives de doxorubicine au-delà de huit cycles.

À l'inverse, chez l'enfant, en raison de la toxicité cardiaque de la doxorubicine, le protocole ABVD n'est pas utilisé et les enfants sont traités par le protocole OEPA (oncovine, étoposide, adriamycine et prednisone) seul ou suivi d'un traitement sans adriamycine, le COPDAC (cyclophosphamide, oncovine, dacarbazine et prednisone). [103]

L'enjeu actuel est d'améliorer les taux de guérison obtenus après ABVD-radiothérapie, tout en diminuant la toxicité.[104]

Pour cela, plusieurs essais ont proposé soit de surseoir à la radiothérapie si la TEP montrait une réponse complète (RC) métabolique [105,106], soit d'escalader pour un schéma plus intensif chez les patients non répondeurs à la TEP après deux cycles d'ABVD [107].

Pour répondre à l'objectif d'améliorer le profil de survie des patients non répondeurs à la TEP après deux cycles d'ABVD, l'essai H10 [107] a randomisé les patients entre une stratégie TEP-guidée avec traitement par deux cycles de BEACOPP escaladé (BEAesc) suivis d'une radiothérapie de type INRT (30 Gy) d'une part, et une poursuite de l'ABVD sans tenir compte de la TEP d'autre part. Les patients du bras BEAesc avaient une survie sans progression (SSP) significativement supérieure (SSP à 5 ans : 91 % vs 77 %, HR = 0,42 ; p = 0,002).

Ces résultats, suggèrent que les patients avec un LH localisé doivent bénéficier d'une stratégie thérapeutique guidée par la TEP et qu'en cas de TEP précoce toujours positive, l'escalade thérapeutique par BEAesc semble la meilleure option.

1.2. Radiothérapie :

Bien qu'elle ait permis de guérir les premiers patients atteints de LH, la radiothérapie n'est actuellement utilisée qu'en adjuvant d'une chimiothérapie efficace et surtout dans les formes localisées. 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 (30 à 36 Gy), ainsi de limiter la toxicité tardive observée dans les années 1980 après des irradiations étendues à 40/45 Gy [75,108].

1.2.1. Rayonnements utilisés :[75]

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 doses limités à des localisations superficielles, comme la paroi thoracique.

1.2.2. Volumes irradiés :[75]

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 lombo-aortique (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, latero-aortique, iliaque et inguino-crurale.

Cette irradiation INVOLVED-FIELD (IFRT) est devenue le volume standard pour une association chimiothérapie-radiothérapie.

La mise en œuvre de l'irradiation ganglionnaire (involved node INRT) nécessite l'utilisation d'une imagerie performante (scanner, FDG-PET) dans la détermination des nouveaux champs d'irradiation et des méthodes de fusion automatique des images.

1.2.3. Dose, étalement, fractionnement :

L'irradiation étant délivrée après la chimiothérapie, la dose délivrée sur les territoires initialement envahis est de 30GY.

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. [109,110]

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 20 GY par fraction. [75]

1.2.4. Faisceaux et techniques modernes de l'irradiation : [75]

Les volumes sont traités le même jour par deux faisceaux, antéropostérieur et postéro antérieur, 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.

1.2.5. Organes à risque et contraintes de dose : [111]

- **La moelle épinière** : la dose maximale (Dmax) doit être inférieure à 45 Gy, c'est-à-dire que moins de 2 % de la moelle épinière doivent recevoir une dose supérieure à 45 Gy.
- **Les glandes parotides** : la dose moyenne doit être inférieure à 30 Gy et le V26 (c'est-à-dire le volume qui reçoit plus de 26 Gy) doit être inférieur à 50 %, dans chacune des deux parotides.
- **La thyroïde** : lorsque la thyroïde est irradiée dans sa totalité, la Dmax doit être inférieure à 40 Gy, c'est-à-dire que moins de 2 % de la thyroïde doit recevoir une dose supérieure à 40 Gy.
- **Les poumons** : le V30 (c'est-à-dire le volume qui reçoit plus de 30 Gy) doit être inférieur à 20 %. Le V20 (c'est-à-dire le volume qui reçoit plus de 20 Gy) doit être inférieur à 35 %.
- **Le cœur** : lorsque le cœur est irradié dans sa totalité, la Dmax doit être inférieure à 30 Gy, c'est-à-dire que moins de 2 % du cœur doit recevoir une dose supérieure à 30 Gy. Lorsque le cœur n'est irradié que partiellement, il faut essayer de protéger au maximum le ventricule gauche et le V40 (c'est-à-dire le volume qui reçoit plus de 40 Gy) doit être le plus faible possible.
- **Les reins** : en l'absence d'insuffisance rénale, une dose maximale de 20 Gy peut être délivrée dans un volume cumulé équivalent à un rein entier.
- **Les ovaires** : la Dmax doit être inférieure à 5 Gy, c'est-à-dire que moins de 2 % d'un ovaire doit recevoir une dose supérieure à 5 Gy. Au besoin, il est possible d'organiser une transposition chirurgicale des ovaires avant la réalisation d'une irradiation pelvienne.
- **Les têtes humérales** : Lors d'une irradiation axillo-sus claviculaire ou d'un mantelet complet, les têtes humérales doivent être protégées par cache.

1.3. Autogreffes de cellules souches :

Des autogreffes sont réalisées dans le LH depuis le milieu des années 1980, dans trois situations principales : maladie réfractaire, en rechute, ou plus rarement ayant d'emblée des facteurs de mauvais pronostic.

Les cellules souches peuvent être recueillies de deux manières : La première solution consiste à recueillir les cellules souches présentes dans le sang périphérique ou bien si cette méthode ne parvient pas à donner suffisamment de cellules souches, il est possible d'aller les chercher directement dans la moelle osseuse. Les conditionnements, variables, font le plus souvent appel au BEAM, au CBV (cyclophosphamide, carmistine, éctoposide) [112,113].

1.4. Nouvelles molécules en développement dans le traitement du LH :

Compte tenu des taux de guérison dans le LH, peu d'études de nouvelles molécules ont été faites dans ce domaine.

Depuis les années 2000, les résultats thérapeutiques stagnent, difficile de guérir plus de 80 % des patients et il y a toujours de rares formes réfractaires. De plus, la survie à long terme montre toujours un excès de décès liés aux traitements.

La recherche de nouveaux médicaments va donc vers de nouvelles thérapies plus ciblées pour limiter les effets secondaires et pour améliorer les résultats des patients qui rechutent après autogreffe ou qui sont réfractaires primaires. [108]

1.4.1. L'Utilité du brentuximab vedotin (SGN-35) dans le LH :

La protéine CD30 est habituellement non détectée dans le tissu normal en dehors du système immunitaire (petite fraction de cellules B, T ou des éosinophiles) ce qui en fait une cible idéale pour un traitement avec des anticorps monoclonaux (moAb).

La surexpression de CD30 peut entraîner l'activation de la voie NF- κ B, indépendamment de son ligand. Elle peut également avoir un rôle dans le maintien de la mémoire Lymphocytes T CD4 + et dans la co-stimulation de l'interleukine-4 et CD28 au cours de l'activation des cellules T. [114] SGN-35 ou brentuximab vedotin est un anticorps (qui cible l'Ag CD30) conjugué avec un inhibiteur de microtubule antimitotique (mono méthyle auristatine E) qui peut avoir indication chez les patients atteints de LH chimio réfractaire, en rechute ou après une transplantation autologue, et qui ne sont pas des candidats à une chimiothérapie d'intensification.

Une fois libéré, le médicament actif MDAR se lie à la tubuline, une composante nécessaire à la formation de microtubules, entraînant l'interruption du cycle cellulaire (à la phase G2/M) et par conséquent l'apoptose (Figure 22).

La combinaison de la chimiothérapie avec le brentuximab vedotin montre également une action anti-tumorale dans des modèles précliniques. [114]

L'essai pivot en phase II du développement clinique [115] sur 102 patients en rechute ou réfractaires après une Greffe autologue de moelle osseuse, a objectivé un taux de réponse de 75 %, dont 34 % de réponses complètes et 41 % de réponses partielles. La réponse au traitement par Brentuximab était rapide (12 semaines en moyenne) avant d'atteindre une réponse complète à 20mois du traitement. Pour la survie sans progression, elle était de 5,6 mois alors que la survie globale était 22,4 mois.

L'Administration américaine (FDA) a décidé d'approuver le brentuximab vedotin en 19 août 2011 pour les patients avec un LH en rechute (après 2 lignes de chimiothérapie), et qui ne sont pas des candidats à une intensification ou après l'échec de cette dernière.

La FDA a également approuvé un essai clinique qui combine adriamycine, la vinblastine, dacarbazine/SNG-35 contre ABVD seul dans le traitement de 1^{ère} ligne (la bléomycine exclue de la première combinaison à cause de son risque élevé de toxicité pulmonaire). [114]

Les principaux effets secondaires de l'anti-CD30 sont hématologiques en plus de rare cas de leucoencéphalopathies causés par la réactivation du Virus JC (Papovavirus). [116,117]

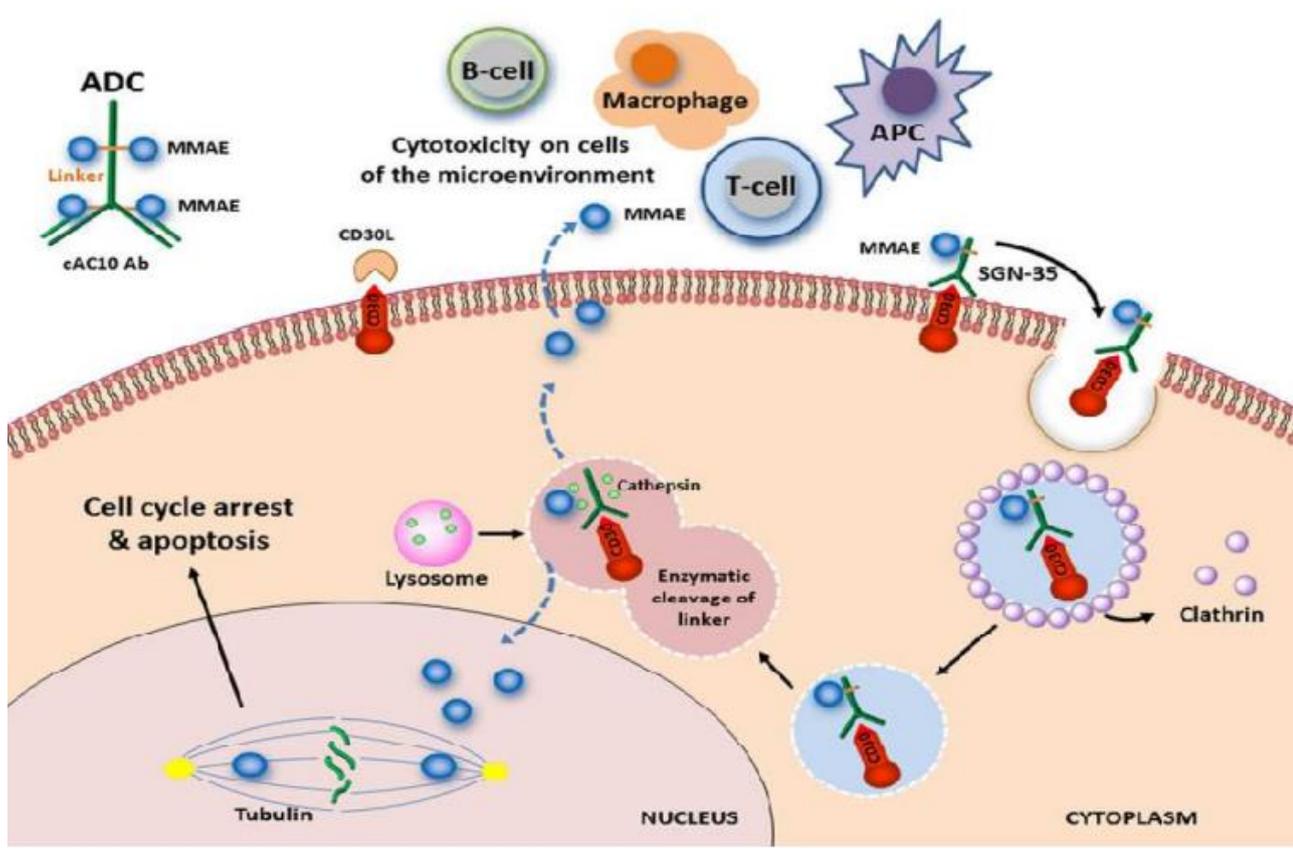


Figure 22 : Mécanisme d'action de SGN-35. Les anticorps se lient au médicament, conjugué à des molécules CD30 sur la surface des cellules HRS.

1.4.2. L'utilité des Inhibiteurs de désacétylase d'histone :

Les modifications post-transcriptionnelles des histones qui régulent la chromatine, et donc l'expression des gènes, sont fréquemment rencontrées dans de nombreuses hémopathies. Ces altérations sont connues comme « code histone » et affectent différents procédés biologiques tels que la régulation de l'expression génique ou de réparation d'ADN. L'un des plus connus et des plus pertinents de ces altérations est l'acétylation/désacétylation des histones réalisée respectivement par l'histone acétyltransférases (HAT) et des histones désacétylases (HDAC).

La conception de stratégies thérapeutiques visant à corriger les troubles du code des histones, principalement grâce à l'utilisation des inhibiteurs d'HDAC (HDACi) constitue une voie prometteuse pour améliorer le pronostic des patients avec des affections impliquant des perturbations épigénétiques. À cet égard, plusieurs essais comprenant des inhibiteurs des HDAC, tels le vorinostat, panobinostat et romidepsine ont été lancés dans le lymphome de Hodgkin.[114]

Pour le Panobinostat, qui a été évalué dans des essais cliniques en phase IA/II chez les patients atteints de LH, une réponse partielle a été obtenue chez 38 % patients avec une bonne tolérance au traitement en dehors d'une thrombocytopénie, de nausées et de diarrhées. [114]

Les résultats initiaux sur l'entinostat montrent que sur 23 patients qui ont pu être évalués, 65 % ont obtenu le contrôle de la maladie et 35 % ont progressé au cours du traitement. [118]

Plusieurs essais utilisent d'autres inhibiteurs des HDAC (tel mocetinostat) sont en cours. [119,120,121]

1.4.3. L'utilité de la Bendamustine :

Le bendamustine est un médicament classé comme agent alkylant. Il induit l'apoptose en raison de son activité d'alkylation p53-dépendante, avec un effet endommageant l'ADN. [114]

Une étude de phase II publiée en 2012, réalisée sur 36 patients atteints de LH en rechute ou chimio réfractaire et qui ne sont pas des candidats à la greffe autologue de moelle osseuse ou qui ont rechuté après ce traitement, montre que le taux de réponse global était de 53 %, dont 33 % des réponses complètes et 19 % partielles. La durée moyenne de la réponse était de 5 mois.

Le traitement consistait en une perfusion de 120 mg/m² pendant 30 minutes aux jours 1 et 2 tous les 28 jours. Les principaux effets secondaires observés sont d'ordre hématologique. [122]

Plus récemment, des auteurs travaillent sur la possibilité de combiner ce traitement avec d'autres agents qui pourraient maintenir la durée de la réponse. Une combinaison qui pourrait être prometteuse est brentuximab vedotin avec bendamustine, l'évérolimus, la lénalidomide ou gemcitabine, ce qui pourrait élargir les possibilités du traitement. [114,123]

1.4.4. L'utilité du Lénalidomide :

Le Lénalidomide, un dérivé de thalidomide, est considéré comme un agent immunomodulateur.

Diverses études ont montré son activité clinique dans divers types de lymphomes. Le Lénalidomide interagit avec le microenvironnement de la tumeur entraînant des actions : immunomodulatrices, anti-angiogéniques, et pro-apoptotiques (Figure23). [114]

Une étude de phase II sur 38 patients atteints de LH en rechute ou réfractaires dans laquelle l'effet du lénalidomide à des doses de 25 mg/jour pendant 21 jours dans des cycles de 28 jours fut évalué. Le taux de réponse était de 19 % et les niveaux de CCL17 et CCL22 détectables au début deviennent non détectables après le traitement.

Les toxicités communes de grade 3-4 observées sont : les neutropénies (47 %), les anémies (29 %) et les thrombopénies (18 %). [124]

La disparition des CCL17 et CCL22 avec le traitement indique qu'ils puissent être utilisés en tant que bio marqueurs de la réponse au traitement.

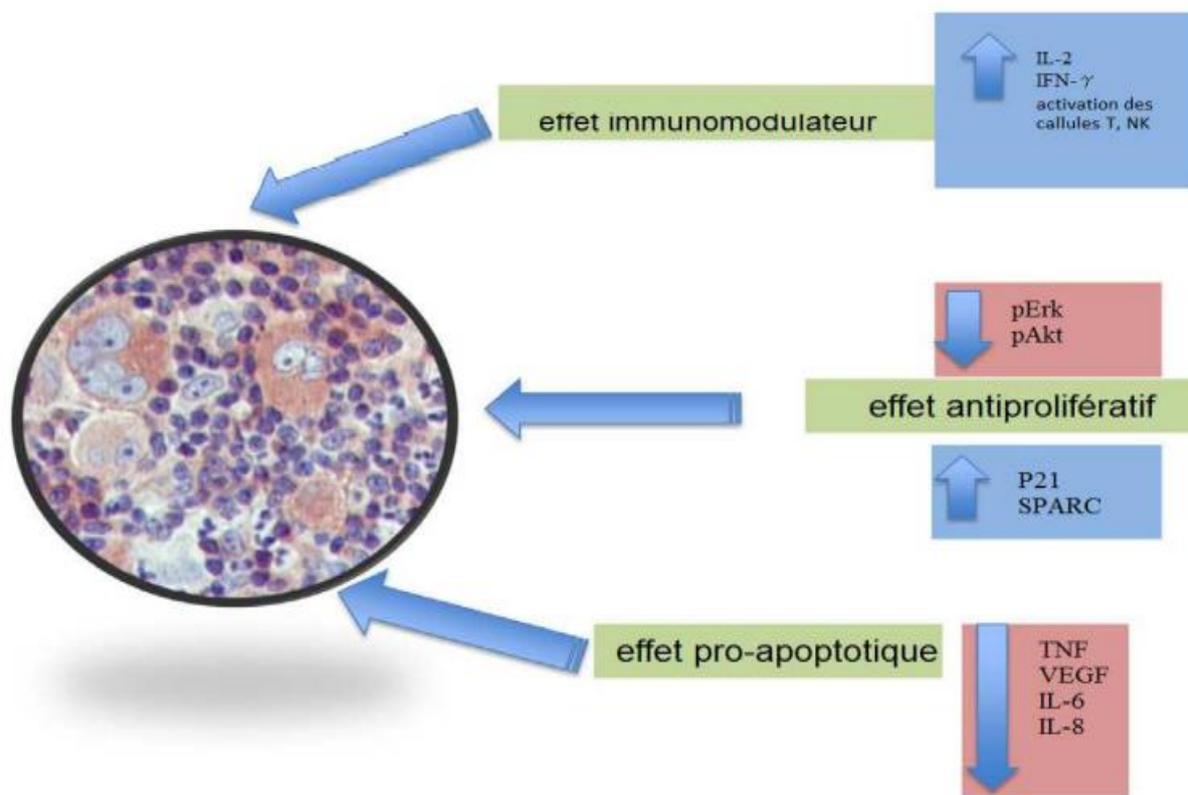


Figure 23 : Le mécanisme d'action du Lénalidomide.

1.4.5. Les autres traitements : [114]

L'avenir est ouvert à d'autres inhibiteurs de kinases qui pourront jouer un rôle dans le traitement des patients atteints de LH, la voie JAK /STAT est l'une des voies les plus fréquemment touchées dans LH.

Le Lestaurtinib est un inhibiteur de multiples kinases qu'inhibe la phosphorylation de JAK2, STAT5 et STAT3, ce qui provoque la réduction de l'expression de BclxL, ce qui explique son effet pro-apoptotique sur les cellules de Hodgkin. Un autre inhibiteur oral de JAK2 (pacritinib) a montré un effet clinique sur le lymphome de Hodgkin réfractaire dans un essai de phase I. [125]

1.5. Nouvelles perspectives thérapeutiques : place de l'immunothérapie :

L'interaction de PD1 avec ses ligands PD-L1 et PD-L2 joue un rôle clé dans l'inhibition de la réponse immune anti tumorale dans le lymphome de Hodgkin classique [126].

Celui-ci est lié au moins en partie à la fréquence dans cette maladie des remaniements de la région chromosomique 9p24.1, qui contient les gènes PD-L1 et PD-L2. Cette région contient par ailleurs le gène JAK2, dont la surexpression induit également, via la voie de signalisation JAK2/STAT, celle de PD-L1 et PD-L2 [127]. Enfin, le virus d'Epstein-Barr peut par lui-même induire l'expression de PD-L1 [128].

Les premiers résultats rapportés dès 2015 chez des patients atteints de lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire, lourdement traités au préalable étaient très encourageants, avec des taux de réponse compris entre 65 et 70%, pour le nivolumab comme pour le pembrolizumab [129]. La majorité des patients obtient finalement des réponses partielles, souvent de bonne qualité et surtout très prolongées puis que la médiane de survie sans progression n'est pas atteinte dans les essais publiés à ce jour.

Une évaluation précoce de la réponse au traitement par anti-PD1, à 12 semaines, semble discriminante pour identifier les patients qui vont ou non répondre. Au cours du traitement par anti-PD1, certains patients peuvent présenter des augmentations transitoires de la taille de certaines lésions, ou de leur métabolisme, ce qui a amené à modifier partiellement les critères internationaux d'évaluation des lymphomes, en introduisant le terme de undeterminate response [130].

Les anti-PD1 constituent donc une nouvelle classe thérapeutique dont les résultats semblent prometteurs chez des patients atteints de LHC en rechute, en particulier après autogreffe, situation dans laquelle il n'existait jusque-là que peu de possibilités thérapeutiques.

Ces résultats amènent de nouvelles questions, notamment celle de leur utilisation à des phases plus précoces du traitement, chez des patients à haut risque de rechute ou qui ne peuvent recevoir une chimiothérapie à doses conventionnelles, et celle des combinaisons thérapeutiques qui pourraient permettre de convertir des réponses partielles (qui sont la règle avec ces traitements) en réponses complètes. Des combinaisons d'immuno-chimiothérapies ou des associations type BV-ICE, BV-GVD ou encore BV-bendamustine sont en cours d'étude et pourraient constituer à l'avenir les futurs standards en première rechute [131].

Actuellement, les traitements par anti-PD-1 sont réservés, selon les libellés de leur AMM, tant pour le pembrolizumab que pour le nivolumab, aux patients en rechute ou réfractaire après autogreffe et/ou BV, ou bien sans autogreffe pour le pembrolizumab mais après échec d'un traitement par BV, pour les patients inéligibles car bien souvent réfractaires primaires. Dans ces situations, les taux de réponse observés sous anti-PD-1 sont élevés avec des réponses durables, un effet bénéfique sur la qualité de vie et un profil de tolérance favorable. Cependant le devenir à long terme après arrêt des anti-PD-1, suite à l'obtention d'une RC, reste inconnu.

2. Stratégie thérapeutique :

2.1. Stades localisés sus-diaphragmatiques:

Le traitement de référence comporte une chimiothérapie par ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine), suivie d'une radiothérapie [132,133].

Le schéma adopté par l'EORTC et le LySA comprend :

- Dans les formes sans facteurs de risque : 3 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie à la dose de 30 Gy.
- Dans les formes avec facteur(s) de risque : 4 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie à la dose de 30 Gy.

Le GHSG a montré dans les stades précoces qu'un traitement par 2 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie à la dose de 20 Gy sur les territoires initialement atteints (involved-field [IF]) était aussi efficace et moins toxique que 4 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie 30 Gy [110]. Ce traitement est donc devenu le nouveau standard du groupe allemand pour les stades précoces.

La radiothérapie reste donc un standard de traitement après chimiothérapie dans les formes localisées sus-diaphragmatiques. L'utilisation du brentuximab vedotin, un anticorps antiCD30, en association avec la chimiothérapie est en cours d'évaluation actuellement en première ligne thérapeutique, dans le cadre de l'essai LYSABREACH (clinicaltrial.gov identifier : NCT02292979). La combinaison retenue est le BV-AVD (sans bléomycine), les données de la phase I ayant montré une toxicité trop importante de l'association BV-ABVD, en particulier sur le plan pulmonaire [134]

2.2. Stades localisés sous- diaphragmatiques :

Il n'y a pas de véritable standard de traitement pour ces formes dont la présentation reste rare. Les options sont :

- Soit une chimiothérapie par ABVD x4 cycles, suivis d'une radiothérapie (inguinale et iliaque localisée).
- Soit une chimiothérapie seule par ABVD x6 cycles.

2.3. Recommandations thérapeutiques pour les sujets âgés :

Le stade de la maladie et les comorbidités sont 2 facteurs essentiels qui orientent le traitement des sujets âgés.

En l'absence de comorbidité avec stade localisé, on utiliserait une chimiothérapie courte (ABVD, 2-4cures) suivie d'une radiothérapie localisée.

Pour les sujets avec comorbidité, on utilise des chimiothérapies de faible dose, sinon une approche palliative dans le but de préserver une qualité de vie acceptable [135].

Pour limiter la toxicité de la chimiothérapie chez les sujets de plus de 60 ans, des stratégies sont développées combinant anti-PD1 et BV : un essai de phase II (NCT02758717) vient de débuter testant l'association nivolumab et BV chez des patients de tout stade Ann Arbor. [136]

2.4. Recommandations actuelles :

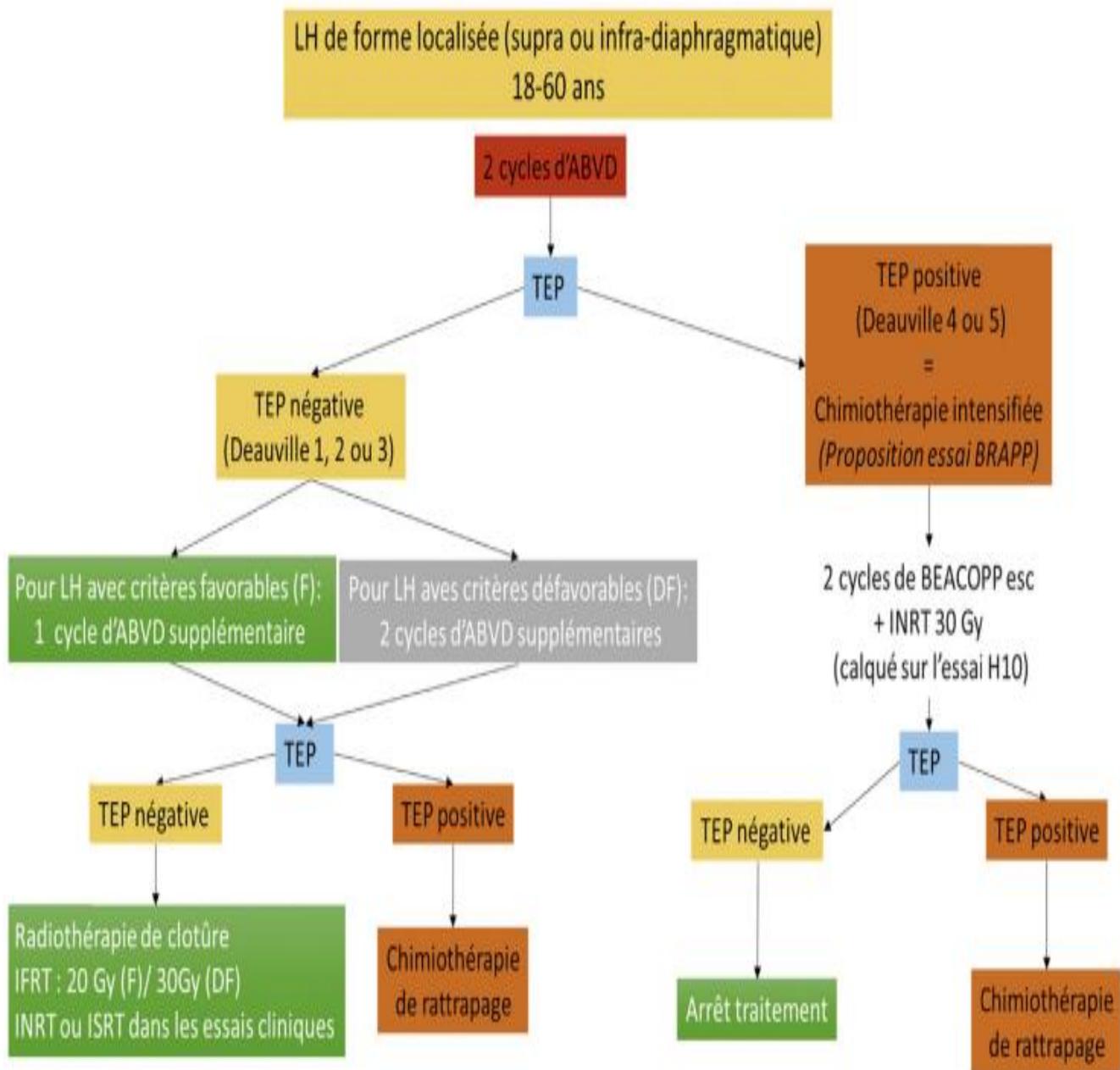


Figure 24 : Proposition d'algorithmes pour les patients présentant un LH de forme localisée en 1ère ligne de traitement. [136]

3. Evaluation thérapeutique :

L'objectif du traitement est l'obtention d'une rémission complète. Celle définit comme la normalisation de toutes les anomalies cliniques, biologiques et morphologiques présentes au diagnostic. Cette évaluation est basée sur l'examen clinique, la radiographie thoracique et la tomodensitométrie en fin du traitement qui sont habituellement suffisants pour définir une RC.

En cas de masse médiastinale persistante, la TDM est insuffisante pour distinguer une maladie résiduelle active d'un tissu cicatriciel. Des équipes ont montré l'intérêt de la TEP au 18-FDG dans l'évaluation de la réponse thérapeutique en fin de traitement et dans la caractérisation des masses résiduelles, et ont signalé la supériorité de la TEP au 18-FDG, en terme de sensibilité et de spécificité en comparaison avec la TDM [137,138,139]. Les masses résiduelles seraient observées dans plus de 40 % des cas après traitement complet bien conduit par les méthodes d'imagerie morphologique conventionnelle, mais 20 % seulement seraient en rapport avec une maladie résiduelle [139].

En plus, la TEP au 18-FDG est la base des nouveaux critères de réponse thérapeutique publiés en 2007 par Cheson et al [140], permettant une simplification de la classification de la réponse avec la disparition de la catégorie « réponse complète non confirmée ». Cette catégorie, correspondant à une diminution supérieure à 75 % du volume des lésions détectées par la TDM, est maintenant considérée comme une réponse complète si la TEP-FDG est totalement négative. [91]

La positivité d'une TEP au 18-FDG après traitement constitue un élément majeur prédictif de rechute, conduisant le clinicien à un complément d'explorations, un suivi rapproché et à adapter l'attitude thérapeutique [141].

Dans notre série, l'évaluation précoce à la 4^{ème} cure a objectivé les résultats suivants :

- Une rémission complète obtenue dans 82%.
- Une rémission partielle obtenue dans 15%.
- Un échec thérapeutique dans 3%.

En ce qui concerne l'évaluation en fin de traitement les résultats sont comme suit :

- Une rémission complète obtenue dans 90%.
- Une rémission partielle obtenue dans 6%.
- Aucun cas d'échec thérapeutique.
- Les décès représentent 6%.

Tableau 6 : Comparaison avec les résultats d'autres centres

	Nombre de patients	Protocole	Evaluation a la 4eme cure				Evaluation fin de traitement			
			RC	RP	Echec	Décès	RC	RP	Echec	Décès
Notre série	33	ABVD BEACOPP	82%	15%	3%	-	90%	6%	-	6%
Fès [142]	169	ABVP	-	-	-	-	62,9 %	37,1 %	-	-
Casa [48]	75	ABVP	-	-	-	-	82,5 %	-	10,5%	1,5%
Tunisie [49]	444	ABVD BEACOPP	83,2 %	12,1 %	3,5%	1,2%	92,1 %	3%	3,5%	1,5%
Algérie [143]	117	ABVD	-	-	-	-	87,1 %	-	12,8%	-

4. Traitement des rechutes :

4.1. Principe de chimiothérapie de rattrapage et place de l'intensification thérapeutique avec autogreffe Pour les patients réfractaires ou en rechute :

2 essais ont montré la supériorité d'un traitement comportant une intensification thérapeutique avec autogreffe chez les patients répondeurs après chimiothérapie de rattrapage, par rapport à un traitement conventionnel ne comportant pas d'intensification [144,112].

Le LYSA a publié en 2013 des recommandations [145] pour la prise en charge des patients atteints de LHC en rechute ou réfractaire à une première ligne de traitement. Trois groupes de risque sont définis : risques élevés, intermédiaire et standard. Les malades chimio-sensibles après traitement de rattrapage, reçoivent une ou deux intensifications thérapeutiques, en fonction de leurs facteurs de risque déterminés au moment de la rechute. Une radiothérapie complémentaire est également possible. Il ne semble pas y avoir pas de différence en termes de survie globale après la première rechute selon que les patients ont été traités par ABVD ou par BEACOPP. [146]

Le choix du traitement de rattrapage doit en revanche tenir compte des chimiothérapies reçues en 1^{re} ligne, afin de limiter les doses cumulées d'anthracyclines et d'éviter si possible les résistances [144,112].

Les deux principaux régimes utilisés sont le DHAP (dexaméthasone, aracytine haute dose et cisplatine) [147] et l'ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide) [148]. D'autres combinaisons sont également possibles, comme l'IVA75 (ifosfamide, étoposide et doxorubicine) [149], l'IGEV (ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine) [150], récemment modifié avec le remplacement de l'ifosfamide par de la bendamustine (BeGEV) [151].

Le GVD (gemcitabine, vinorelbine, doxorubicine liposomale pégylée), [152] peut aussi être proposé, mais plutôt après échec d'une première ligne de rattrapage avec intensité de dose. Le MINE (mitoguazone, ifosfamide, vinorelbine, étoposide) [153] n'est plus utilisé.

Les résultats à long terme du traitement de rattrapage avec intensification thérapeutique restent médiocres, en particulier chez les malades à haut risque, comme l'a montré l'actualisation récente de l'essai GELA H96 [154].

Avec un suivi médian de 10,3 ans, les taux de survie sans second échec et de survie globale à 10 ans sont respectivement de 64 % et 70 % pour le groupe de risque standard, mais de 41 % et 47 % pour le groupe de risque élevé. Ces patients sont par ailleurs particulièrement exposés au risque de seconds cancers, dont l'incidence cumulée à 15 ans dans cette étude était de 24 % pour le groupe de risque intermédiaire, après exclusion des patients ayant rechuté.

L'essai AETHERA a montré le bénéfice en termes de survie sans progression d'un traitement d'entretien par brentuximab vedotin administré en post autogreffe, chez des patients atteints de LHC réfractaires ou en rechute avec facteurs de risque (rechute à moins de 12 mois de la fin du traitement de 1^{re} ligne, ou atteinte extraganglionnaire à la rechute) [155].

Ceci a conduit à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication aux États-Unis en 2011, puis en Europe en 2012.

4.2. Traitement des rechutes ultérieures et place de l'allogreffe pour les patients rechutant après autogreffe :

Les options thérapeutiques sont plus limitées (**figure 25**). Le GVD peut être utilisé dans cette situation [152], mais pose souvent des problèmes de toxicité hématologique malgré les adaptations de doses préconisées. Le brentuximab vedotin a obtenu une AMM chez les patients en rechute après autogreffe, ou après au moins 2 lignes thérapeutiques pour ceux qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe. Les données actualisées à 5 ans de l'essai qui a permis l'obtention de cette AMM ont été publiées récemment [156].

Les taux de survie sans progression et de survie globale sont de 22 % et 41 % respectivement, mais sont meilleurs chez les patients qui obtiennent une RC (52 % et 64 % respectivement, médianes non atteintes au moment de la censure des données).

Plusieurs autres molécules ont été étudiées dans le cadre d'essais de phase I-II, avec des taux de réponse généralement limités et surtout peu durables. Parmi celles-ci, la bendamustine en monothérapie a montré un taux de réponse globale de 53 % chez des patients lourdement traités auparavant, dont 33 % de RC [157]. Son association avec le brentuximab vedotin semble en revanche prometteuse, avec un taux de réponse globale à 93 % dont 74 % de RC chez 53 patients traités dans le cadre d'un essai de phase I-II dont les résultats ont été rapportés à l'ASH en 2015.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec un conditionnement réduit peut être une option de traitement pour les rares patients en rechute post-autogreffe qui conservent une chimio-sensibilité. Dans un essai de phase II publié par le groupe espagnol et l'EBMT et qui avait inclus 92 patients greffés après un conditionnement atténué, à partir de donneurs géno-identiques ou de donneurs non apparentés avec au maximum 1 mismatch HLA, les taux de survie sans progression et de survie globale étaient de 48 % et de 71 % respectivement à 1 an, et de 24 % et 43 %

à 4 ans. Les rechutes constituaient l'essentiel des causes de mortalité [158].

Des données rétrospectives sur 26 patients greffés en haplo-identique et traités par cyclophosphamide en post-greffe ont également été publiées [159] : la survie globale à 3 ans était de 77 % dans cette étude, et la survie sans progression de 63 %, avec par ailleurs une incidence assez faible de GVH aiguë et chronique (24 % et 8 % respectivement).

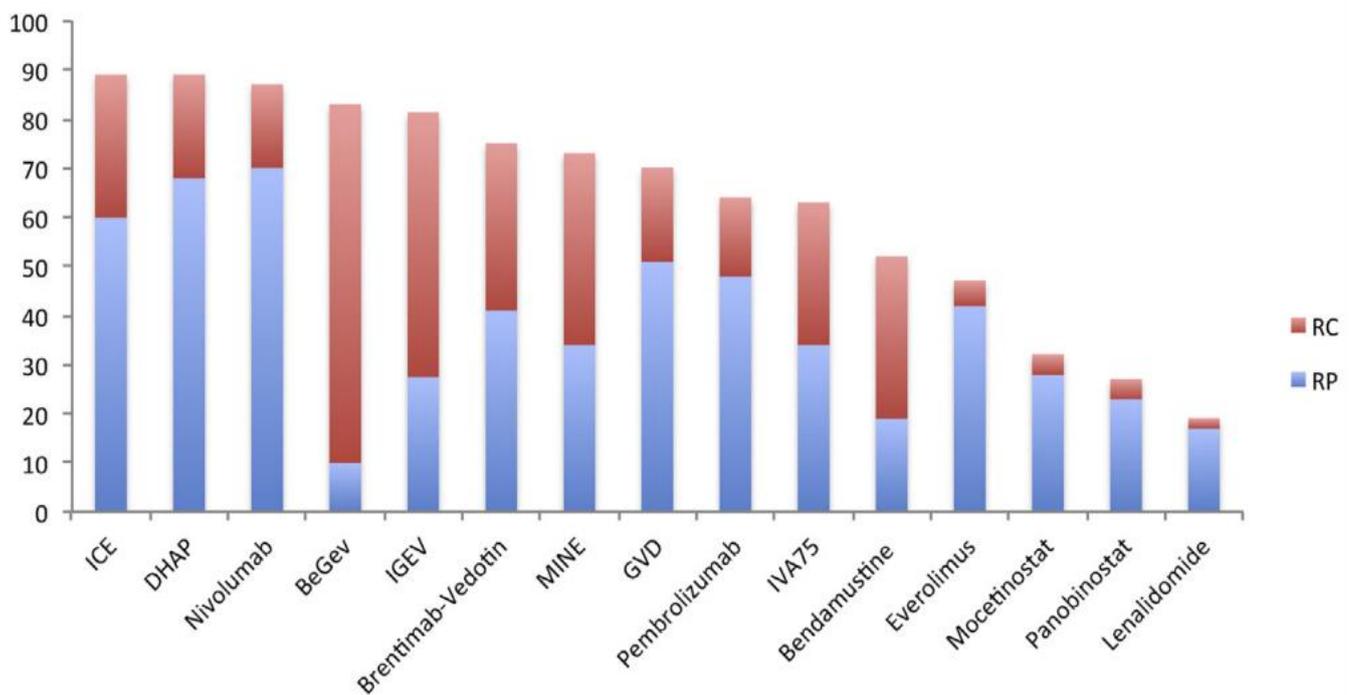


Figure 25 : Comparaison de l'efficacité de plusieurs molécules dans le traitement des patients rechutant après autogreffe. [160]

5. Complications thérapeutiques :

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. [75]

La dose de radiothérapie et les agents alkylants seraient les principaux facteurs de risque. La combinaison d'une radiothérapie étendue avec une chimiothérapie pourrait aussi jouer un rôle. Le risque semble diminuer avec l'ABVD, qui ne contient pas d'agent alkylant, mais il pourrait demeurer similaire avec les thérapies pouvant être utilisées en deuxième ligne [161].

Ces complications peuvent être répartis en deux types : malignes et non malignes.

5.1. Complications malignes :

Le suivi à long terme des patients traités pour un lymphome de Hodgkin a pu mettre en évidence une augmentation de l'incidence des cancers par rapport à la population générale, qui se traduit au final par un excès de mortalité par cancer. Vingt-cinq ans après la fin du traitement pour le lymphome de Hodgkin, l'incidence cumulée de second cancer atteint entre 10 et 30 % selon les séries.

Bien évidemment, de multiples facteurs liés au traitement lui-même concourent à la survenue d'un second cancer dont : le type et la dose de chimiothérapie associée à la radiothérapie, la taille des faisceaux d'irradiation, la localisation de l'irradiation, la dose d'irradiation... Mais, par ailleurs, il a pu être montré que certaines habitudes de vie chez les patients traités (tabagisme, exposition solaire, régime alimentaire...) pouvaient accroître encore plus le risque, et ce de manière plus importante que pour la population générale. [162]

Une Méta-analyse récente réalisée par Franklin et ses collègues a montré que le risque de développer des cancers secondaires était plus faible avec le traitement combiné de chimio-radiothérapie qu'avec une radiothérapie seule. [163]

Presque tous les types de cancer sont augmentés en incidence (sauf notamment les cancers de la prostate) mais par ordre de fréquence, les seconds cancers les plus fréquents chez les patients traités pour un lymphome de Hodgkin sont : [36]

5.1.1. Les leucémies aiguës et les myélodysplasies :

Ils ont un taux cumulé d'incidence à 15 ans compris entre 1,4 et 4,1 %. L'augmentation du risque par rapport à la population générale est comprise entre 9 et 30 cas pour 10 000 habitants et par an. Le risque est maximal entre 4 et 8 ans après le traitement.

Le risque augmente après chimiothérapie type MOPP, paraît lié à la dose totale de caryolysine avec une augmentation significative du risque pour une dose équivalente à trois cycles de MOPP.

En revanche, le risque serait négligeable après ABVD seul ou après irradiation seule. Le risque de leucémies secondaires est majoré par les traitements prolongés ou itératifs, et par la splénectomie, mais le rôle d'une irradiation étendue reste controversé.

Les leucémies secondaires sont souvent précédées d'une phase de myélodysplasie et sont habituellement chimiorésistantes.

5.1.2. Les lymphomes non hodgkiniens :

Les LNH faisant suite au traitement de LH surviennent moins fréquemment, l'incidence cumulative varie entre 1.2 et 2.1% et se développent 5 à 15 ans après le traitement. La base internationale de données montre un taux cumulatif d'incidence à 15 ans de 1.8%. Le GHSG, rapporte dans une étude réalisée chez 5520 patients atteints de LH une incidence d'apparition nettement diminuée de LNH de 0.9% uniquement.

Ces LNH sont pour la plupart des lymphomes B intermédiaires ou agressives, ils sont le plus souvent extra-ganglionnaires et se présentent habituellement sous forme de masses abdominales. Il semble que 50% de ces lymphomes soient curables par les traitements usuels.

Certains auteurs constatent que le risque de développement d'un LNH est similaire en cas de traitement par une RTH seule, une CTH seule ou une association CTH-RTH ; alors que d'autres auteurs ont noté un risque plus élevé lié au traitement combiné incluant des agents alkylants surtout le MOPP. Selon LINCH et al [164], le risque de LNH secondaire a été de 43.8 après traitement par CTH RTH vs 31.5 après RTH.

MEYER [165], sur une série de 399 patients de stade localisé a observé 3 cas de LNH, 1 cas après CTH seule et 2 cas après CTH-RTH.

Par ailleurs, le risque élevé de survenue d'un LNH après traitement de LH est associé à plusieurs facteurs qui sont : l'âge avancé, le sexe masculin, le déficit immunitaire lié au LH et/ou à son traitement, le stade clinique III, le type histologique à PL et l'irradiation splénique.

5.1.3. Les tumeurs solides secondaires :

Elles représentent à long terme la menace la plus grave pour les patients guéris de leur maladie.

Ces tumeurs se développent en général tardivement, 10 à 15 ans après le LH avec un risque qui atteint 16.8%, ce risque reste élevé même à 25 ans après la maladie et avoisine 22% [166].

MEYER, sur une série de 399 patients de stade localisé, a noté 8 cas de tumeurs solides dont 2 cas après traitement par CTH seule et 6 autres après association CTH-RTH [165]. De même, STRAUSS et al [167], ont constaté la survenue de tumeurs solides chez 8 patients parmi 152 de stade I-III dont 3 ont reçu une CTH seule et 5 ont été traités par CTH combinée à la RTH.

Il a été démontré que le risque de développement d'une tumeur solide dépend essentiellement de la dose et du volume d'irradiation. Ce risque s'élève surtout après traitement par une RTH exclusive à large champs et à dose atteignant 35-40 Gy. Alors que SWERDLOW et al, ont noté un risque relatif d'une tumeur solide similaire chez les patients traités par une CTH seule, une RTH étendue ou par une association CTH-RTH.

Les localisations les plus fréquentes sont le poumon, le sein chez la femme, l'estomac, la thyroïde, l'os, le mélanome, mais également les glandes salivaires, l'intestin et le côlon chez l'homme, la plèvre.

5.2. Complications non malignes :

5.2.1. Les complications cardiovasculaires :

Les complications cardiovasculaires figurent parmi les complications non malignes les plus fréquentes. Parmi les facteurs de risques dans la survenue de maladies cardiaques sont l'irradiation médiastinale et la chimiothérapie à base d'anthracycline.

La toxicité cardiaque induite par la radiothérapie est observée habituellement après 5 à 10 ans du traitement initial. Cependant, les symptômes cardiovasculaires peuvent émerger à tout âge.

Ces complications cardio-vasculaires sont représentées essentiellement par :

- Insuffisance cardiaque par cardiomyopathie.
- Infarctus du myocarde et/ou insuffisance cardiaque par coronaropathie.
- Péricardite constrictive.
- Valvulopathies.
- Troubles de conduction.
- Troubles du rythme cardiaque.

Par ailleurs, après irradiation cervicale, des cas de sténose carotidienne ont été décrits, certains s'étant compliqués d'accidents vasculaires cérébraux.

Les anomalies des artères coronaires, dues à l'atteinte ischémique causée par la RTH, atteints 15 % des patients dans les 5 premières années de traitement, leur incidence augmente significativement après 10 ans. [100]

Basé sur les données relatives à l'augmentation du risque à long terme des atteintes cardiaques, une surveillance annuelle par mesure de pression sanguine ainsi qu'une gestion minutieuse des facteurs cardio-vasculaires est recommandée.

5.2.2. Les complications pulmonaires :

Les complications pulmonaires n'affectent pas de façon significative la survie des malades contrairement aux atteintes cardiaques. Néanmoins, elles interfèrent avec leur qualité de vie. [162]

L'atteinte pulmonaire survenue essentiellement après irradiation médiastinale peut revêtir plusieurs aspects : des symptômes transitoires (toux, dyspnée) apparaissant dans le mois qui suit l'irradiation, fibrose médiastinopulmonaire, sclérose des apex, pneumothorax spontané et plus rarement la maladie veinoocclusive, alors que la pleurésie post radique a complètement disparu [162,168].

Ces complications sont aggravées par l'association d'une chimiothérapie contenant la bléomycine qui induit une toxicité pulmonaire chez environ 10 % des patients avec une atteinte fatale dans 1 % des cas, de plus l'effet de la bléomycine est dose dépendante : l'incidence de la fibrose interstitielle augmente régulièrement avec des doses cumulées supérieures à 450 mg [162]. Il survient plus fréquemment chez les sujets d'âge avancé et peut entraîner des dégâts très sévères quand elle s'associe à la gemcitabine.[169]

Martin et ses collègues ont rapporté que la toxicité pulmonaire induite par la bléomycine diminue de façon significative le taux de survie globale à 5 ans, en particulier chez les patients âgés de plus de 40 ans. Ils ont également montré que l'utilisation de facteur de stimulation des granulocytes (G-CSF) avec la chimiothérapie augmente de manière significative l'incidence de la BPT (26 % vs. 9 %). [170,171]

5.2.3. Les complications infectieuses : [75]

La maladie de Hodgkin est une maladie du système immunitaire, au cours de laquelle une altération de l'immunité cellulaire liée à la maladie est observée. Les différentes thérapeutiques mises en œuvre aggravent cette immunosuppression, et les patients présentent fréquemment des complications infectieuses pendant leur traitement ou au décours de celui-ci.

Les infections sévères les plus fréquentes sont les pneumonies, les bactériémies, les infections cutanées et les méningites ; les germes les plus souvent isolés sont le *Streptococcus pneumoniae*, le *Staphylococcus aureus*, le *Staphylococcus epidermidis*, plus rarement des bacilles à Gram négatif.

Les infections à virus herpès sont favorisées par l'impact des traitements sur les fonctions immunitaires des patients, elles sont assez fréquentes dans les deux ou trois ans qui suivent le traitement. Le risque d'infection pneumococcique peut être réduit par une vaccination antipneumococcique.

5.2.4. Les complications endocriniennes :[75]

Des signes cliniques ou biologiques de dysfonctionnement thyroïdien sont observés après irradiation cervicale ; le taux d'incidence cumulé à 20 ans peut atteindre 50 %. 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 de stérilité, et résultent essentiellement des chimiothérapies contenant des alkylants.

L'azoospermie est quasi constante et le plus souvent définitive après alkylants. Après ABVD, l'azoospermie survenant chez environ la moitié des patients est le plus souvent réversible.

Chez la femme âgée de plus de 25 ans, le MOPP entraîne une aménorrhée dans 80 % des cas et un taux élevé de ménopause précoce ; ce risque est moindre après ABVD.

Les conséquences de la radiothérapie sur la fertilité sont désormais limitées par la réduction des indications de l'irradiation sous-diaphragmatique.

6. Surveillance après traitement :

Les objectifs de la surveillance sont de contrôler le maintien de la rémission complète et de déceler de possibles complications liées au traitement.

L'évaluation de la qualité de vie des patients après traitement doit désormais s'intégrer dans la surveillance.

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

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

Au cours des cinq premières années, le risque de survenue d'une rechute justifie la réalisation d'examens systématiques (radiographie thoracique, numération-formule sanguine, VS) ; la TDM est utile chez les patients ayant des localisations thoraciques ou sous-diaphragmatiques et en cas de suspicion d'évolution. Au-delà de 5 ans, la surveillance est orientée vers la prévention et la détection de complications, en particulier cardiaques, thyroïdiennes, gonadiques et des secondes tumeurs. [75]

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

Les patients qui ont subi une radiothérapie de la tête ou du cou doivent suivre un programme strict de prophylaxie dentaire en raison des effets délétères d'une diminution de la sécrétion de salive, il faut également doser la thyroïdostimuline (TSH) chaque année en raison d'un risque de 50 % d'hypothyroïdie. [31]

La pratique régulière d'un examen gynécologique et d'une mammographie est recommandée chez la femme à partir de la dixième année qui suit le traitement initial.

CONCLUSION

Le lymphome de Hodgkin est une hémopathie maligne de bon pronostic, dans lequel les stratégies thérapeutiques actuelles ont permis d'obtenir des taux de guérison de plus de 80%, tous stades confondus.

En ce qui concerne les formes localisées du LH, le tableau clinique est dominé par l'atteinte nodulaire souvent sus-diaphragmatique. Le traitement combiné par chimiothérapie suivie d'une radiothérapie reste un standard dans notre contexte.

Plus récemment, ont été développées des stratégies thérapeutiques du LH intégrant la TEP dans les schémas thérapeutiques de 1^{ère} ligne et de rechute, et qui a permis un meilleur contrôle du volume tumoral, ainsi que le développement de nouvelles molécules qui ont pour but d'améliorer le contrôle de la maladie dans les situations d'échec et d'améliorer le taux de survie tout en diminuant les complications liées au traitement.

Notre travail portait sur une évaluation du profil clinique, biologique, et thérapeutique ainsi que l'évolution des patients suivis pour LH localisé à travers une étude rétrospective incluant 33 cas sur une durée de 6 ans.

Nous avons constaté, comme décrit dans la littérature, qu'une désescalade thérapeutique portant sur le volume et la dose d'irradiation ainsi que sur les nombres de cures de chimiothérapie permet de réduire la fréquence et la sévérité des complications à court et à long terme tout en gardant la même efficacité thérapeutique.

RESUME

RESUME

Introduction :

La maladie de Hodgkin est une hémopathie maligne caractérisée par la présence de la cellule de Reed Sternberg. Elle se manifeste habituellement par un syndrome tumoral (ganglionnaire le plus souvent) associé parfois à des signes généraux. Le diagnostic de certitude est anatomo-pathologique et le traitement de référence des formes localisées est une chimio-radiothérapie.

Matériel et méthode :

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une série de patients présentant une forme localisée du lymphome Hodgkinien recrutés au sein du service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès entre janvier 2014 et décembre 2020.

Résultats :

Au total 33 patients ont été inclus dont l'âge moyen était de 35,8 ans. Le sexe ratio H/F était de 2,66. Le délai moyen de consultation était de 5,86 mois. Selon la classification ANN ARBOR 76% des patients étaient de stade II, 24% de stade I. selon le score pronostic de l'EORTC, 52% de patients sont de groupe favorable. Sur le plan thérapeutique 70% de nos patients ont été traités selon le protocole ABVD et le reste par le protocole BEACOPP. Des complications surtout hématologiques du traitement ont été observés chez tous les patients traités par BEACOPP et chez 30% des patients traités par ABVD. A la fin du traitement, une rémission complète a été observé chez 90% des patients. Après un suivi médian de 48 mois, la survie globale est de 93,93% alors que la survie sans progression est de 90%.

Conclusion :

Notre étude vient confirmer le bon pronostic des patients atteint d'un lymphome de Hodgkin dans sa présentation localisée. Un suivi au long court reste nécessaire pour détecter les effets secondaires retardés ou d'éventuels rechutes tardives.

SUMMARY

Introduction :

Hodgkin's disease is a hematologic malignancy characterized by the presence of Reed Sternberg cells. It is usually manifested by a tumor syndrome (most often lymph nodes) sometimes associated with general signs. The diagnosis of certainty is anatomo-pathological and the reference treatment for localized forms is chemo-radiotherapy.

Material and method :

This is a retrospective study of a series of patients with a localized form of Hodgkin lymphoma recruited in the clinical hematology department of the Moulay Ismail military hospital in Meknes between January 2014 and December 2020.

Results :

A total of 33 patients were included with a mean age of 35.8 years. The sex ratio M/F was 2.66. The mean time to consultation was 5.86 months. According to the ANN ARBOR classification 76% of the patients were stage II, 24% stage I. According to the EORTC prognostic score, 52% of the patients were in the favorable group. Therapeutically, 70% of our patients were treated according to the ABVD protocol and the rest by the BEACOPP protocol. Complications, especially hematological, were observed in all patients treated with BEACOPP and in 30% of patients treated with ABVD. At the end of the treatment, a complete remission was observed in 90% of patients. After a median follow-up of 48 months, the overall survival was 93.93% and the progression-free survival was 90%.

Conclusion :

Our study confirms the good prognosis of patients with Hodgkin's lymphoma in its localized presentation. Long-term follow-up remains necessary to detect delayed side effects or possible late relapses.

ملخص

مقدمة:

مرض هودجكن هو عبارة عن سرطان دم يتميز بوجود خلية ريد ستيرنبرغ. تظهر عادة على أنها متلازمة ورمية (غالبًا عقدة ليمفاوية) مرتبطة أحيانًا بعلامات عامة. التشخيص النهائي هو تشريح مرضي والعلاج القياسي للأشكال الموضعية هو العلاج الإشعاعي الكيميائي.

المواد والأسلوب:

تعتبر دراسة بأثر رجعي لسلسلة من المرضى الذين يعانون من شكل موضعي من سرطان الغدد الليمفاوية هودجكين بقسم أمراض الدم السريرية في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس بين يناير 2014 وديسمبر 2020.

النتائج:

تم تضمين ما مجموعه 33 مريضاً بمتوسط عمر 35.8 سنة. وكانت نسبة الجنس M / F 2.66 . وكان متوسط وقت التشاور 5.86 شهرا . وفقاً لتصنيف ANN ARBOR، كان 76 ٪ من المرضى في المرحلة الثانية، و 24 ٪ في المرحلة الأولى. وفقاً لدرجة الإنذار EORTC، كان 52 ٪ من المرضى في المجموعة المفضلة. على المستوى العلاجي، تم علاج 70٪ من مرضانا وفقاً لبروتوكول ABVD والباقي بواسطة بروتوكول BEACOPP. لوحظت المضاعفات الدموية للعلاج بشكل رئيسي عند جميع المرضى الذين عولجوا بـ BEACOPP وعند 30 ٪ من المرضى الذين عولجوا بـ ABVD. في نهاية العلاج، لوحظ الشفاء الكامل عند 90 ٪ من المرضى. بعد متابعة متوسطة لمدة 48 شهراً، تبلغ نسبة البقاء الإجمالي على قيد الحياة 93.93٪ بينما تبلغ نسبة البقاء على قيد الحياة الخالية من التقدم 90٪.

الخلاصة

تؤكد دراستنا التشخيص الجيد لمرضى ليمفوما هودجكين في عرضه الموضعي . لا تزال المتابعة طويلة الأمد ضرورية لاكتشاف الآثار الجانبية المتأخرة أو الانتكاسات المتأخرة المحتملة.

ANNEXES

Fiche d'exploitation :

Identité :

- Nom et prénom :
- Age :
- Sexe : femme homme
- Profession :
- N° du dossier :
- N° du téléphone :
- Origine géographique :
- Ville de résidence :
- Statut marital :
- Niveau socioéconomique : Bas moyen élevé
- Assurance maladie :

Antécédents :

Personnels :

- ATCD de tuberculose ou de contagé : Oui Non
- ATCD de cancers : Oui Non
- ATCD toxique :
 - Tabagisme : Oui Non
 - Alcoolisme : Oui Non
 - Autre :
- Autre :

Familiaux :

- ATCDS de cancer : Oui Non
- Cas similaires : Oui Non

Diagnostic positif :

Biopsie

- Siège :
 - Ganglionnaire : Oui Non
 - Autre biopsie : siège de la biopsie :
- Date :
- Type histologique : PL SN CM DL Non précisé
- Etude immuno-histochimique : Faite Non Faite
 - CD15 : Positive Négative NF
 - CD30 : Positive Négative NF
 - CD20 : Positive Négative NF
 - LMP-1 : Positive Négative NF
 - EMA : Positive Négative NF
 - Autres :

Bilan d'extension :

- Radio de thorax :
 - Normal : Oui Non
 - Pathologique :
 - RM/T
 - Bulky Non Bulky
 - Poumon
 - Plèvre
 - Péricarde
- TDM TAP :
 - Thorax
 - Normal : Oui Non

Pathologique :

Médiastin

Poumon

Plèvre

Péricarde

Abdomen

Normal : Oui Non

Pathologique :

ADP

Foie

Rate

Pelvis

Normal : Oui Non

Pathologique :

• Echographie abdominale :

Normal : Oui Non

Pathologique :

Rate

Normale : Oui Non

Splénomégalie : Oui Non

Foie

Normal : Oui Non

Hépatomégalie : Oui Non

Adénopathie : Oui Non

- PET SCAN :
Normal : Oui Non
Pathologique :
- BOM :
Normale : Oui Non
Pathologique (si fibrose préciser) :

Classification:

ANN ARBOR:

I : A B

II : A B

Pronostic et bilan pre-thérapeutique :

- NFS :
PNN : LYM : PNE : Hb : Plq :

- Bilan rénal :
Urée : Créat :

- Bilan hépatique :
GOT: GPT: PAL:

• VS :

• CRP :

• LDH :

• EPP :

Protidémie : albuminémie : $\alpha 1$: $\alpha 2$: β :

• Fibrinémie :

• Glycémie :

- Sérologie :

Ag Hbs	: Positive	Négative	NF
Ac HVC	: Positive	Négative	NF
HIV 1+2	: Positive	Négative	NF

- Ionogramme sanguin :

- Classification pronostique :

Favorable

Intermédiaire

Défavorable

Traitement :

- Date de début du traitement :
- Protocole utilisé :

ABVD

Nombre de cure :

Nombre de cycle :

BEACOPP

Nombre de cure :

Nombre de cycle :

- Evaluation après la 2-4e cure :

Rémission complète

Rémission partielle

Progression

Stabilité

Décès

Perdu de vue

- Evaluation fin de traitement :

Date de fin du traitement :

Rémission complète

Rémission partielle

Progression

Stabilité

Décès

Perdu de vue

- Radiothérapie : Oui Non
- Rechute : Oui Non
- Rattrapage : Oui Non
- Décès : Oui Non

o Date :

o Cause :

- Date de dernière nouvelle :
- Statut de la maladie :
- Durée de suivi :

Toxicité :

- Hématologique :

Oui	Non	Grade :
-----	-----	---------
- Digestive : Oui Non
- Décès toxique : Oui Non
- Néoplasie secondaire : Oui Non
- Cardio-vasculaire : Oui Non
- Endocrinienne : Oui Non
- Stérilité : Oui Non
- Infection intercurrente : Oui Non

BIBLIOGRAPHIE

[1] J.M Andrieu, P. Colonne.

La maladie de Hodgkin.

ESTEM. 1991

[2] J. Landman–Parker, S. Gorde–Grosjean

Lymphome de Hodgkin : données physiopathologiques récentes.

Archives de Pédiatrie 2009 ; 16 :667–668.

[3] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al.

Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery.

Blood 2008 ;112 :4384–9

[4] Küppers R, Rajewsky K, Zhao M, et al.

Hodgkin disease: 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 994 ;91 :10962–6

[5] 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 classic Hodgkin disease.

Blood 2000 ;95 :3020–4.

[6] Muschen M, Rajewsky K, Brauninger A, Baur AS, Oudejans JJ, Roers A, et al.

Rare occurrence of classical Hodgkin’s disease as a T cell lymphoma.

J Exp Med 2000 ;191 :387–94.

[7] H. Herbst, F. Dallenbach, M. Hummel, N. Niedobitek, S. Pileri et al.

Epstein–Barr virus latent membrane protein expression in Hodgkin and Reed–Sternberg cells.

Proc Natl Acad Sci USA, 1991; 88: 4766–70.

- [8] 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.
- [9] Hertel CB, Zhou XG, Hamilton-Dutoit SJ, 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: 4908-20
- [10] Mathas S, Janz M, Hummel F, Hummel M, Wollert-Wulf B, Lusatis S, et al.
Intrinsic inhibition of transcription factor E2A by HLH proteins ABF-1 and Id2
mediates reprogramming of neoplastic B cells in Hodgkin lymphoma.
Nat Immunol 2006 ;7 :207-15.
- [11] D. Aldinucci, M. Celegato, C. Borghese, A. Colombatti, A. Carbone
IRF4 silencing inhibits Hodgkin lymphoma cell proliferation, survival and CCL5
secretion.
Br J Haematol 2011 ; 152 :182-90.
- [12] D. Aldinucci, B. Rapana, K. Olivo, D. Lorenzon, A. Gloghini, A. Colombatti et al.
IRF4 is modulated by CD40L and by apoptotic and anti-proliferative signals in
Hodgkin lymphoma.
Br J Haematol 2010; 148 :115-8.
- [13] Jundt F, Acikgoz O, Kwon SH, Schwarzer R, Anagnostopoulos I, Wiesner B, et al.
Aberrant expression of Notch1 interferes with the B-lymphoid
phenotype of neoplastic B cells in classical Hodgkin lymphoma.
Leukemia 2008 ;22 :1587-94

[14] 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.

[15] Schwarzer R, Dorken B, Jundt F.

Notch is an essential upstream regulator of NF- κ B and is relevant for survival of Hodgkin and Reed–Sternberg cells.

Leukemia 2012 ;26 :806–13.

[16] Renne C, Martin–Subero JI, Eickernjager M, Hansmann ML, Kuppers R, Siebert R, et al.

Aberrant expression of ID2, a suppressor of B–cell–specific gene expression, in Hodgkin’s lymphoma.

Am J Pathol 2006 ;169 :655–64

[17] Bargou RC, Emmerich F, Krappmann D, Bommert K, Mapara MY, Arnold W, et al.

Constitutive nuclear factor- κ B–RelA activation is required for proliferation and survival of Hodgkin’s disease tumor cells.

J Clin Investig 1997 ;100 :2961–9.

[18] Jost PJ, Ruland J.

Aberrant NF- κ B signaling in lymphoma: mechanisms, consequences, and therapeutic implications.

Blood 2007 ;109 :2700–7.

[19] Horie R, Watanabe T, Morishita Y, Ito K, Ishida T, Kanegae Y, et al.

Ligand–independent signaling by overexpressed CD30 drives NF- κ B activation in Hodgkin–Reed–Sternberg cells.

Oncogene 2002 ;21 :2493–503

[20] Eri Matsuki, Anas Younes

Lymphomagenesis in Hodgkin lymphoma.

Seminars in Cancer Biology 2015; 34: 14–21.

[21] R. Küppers.

New insights in the biology of Hodgkin lymphoma.

ASH Educ Program Book. 2012; 2012(1) :328–34.

[22] Vainchenker W, Constantinescu SN.

JAK/STAT signaling in hematologica malignancies.

Oncogene 2013 ;32 :2601–13

[23] R. Küppers.

The biology of Hodgkin's lymphoma.

Nat Rev Cancer. Janv 2009 ;9 (1) :15–27

[24] R. Schmitz, J. Stanelle, M–L. Hansmann, R. Küppers.

Pathogenesis of classical and lymphocyte–predominant Hodgkin lymphoma.

Annu Rev Pathol. 2009; 4 :151– 74

[25] JS. Rawlings, KM. Rosler, DA. Harrison.

The JAK/STAT signaling pathway.

J Cell Sci. 15 mars 2004 ;117(Pt 8) :1281–3.

[26] 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.

[27] Van Roosbroeck K, Cox L, Tousseyn T, Lahortiga I, Gielen O, Cauwelier B, et al.

JAK2 rearrangements, including the novel SEC31A–JAK2 fusion, are recurrent in classical Hodgkin lymphoma.

Blood 2011 ;117 :4056–64

[28] Y. Hao, B. Chapuy, S. Monti, HH. Sun, SJ. Rodig, MA. Shipp.

Selective JAK2 inhibition specifically decreases Hodgkin lymphoma and mediastinal large B cell lymphoma growth in vitro and in vivo.

Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 mai 2014; 20(10) :2674–83.

[29] C. Steidl, JM. Connors, RD. Gascoyne.

Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment.

J Clin Oncol 2011 ;29: 1812–26.

[30] Skinnider BF, Mak TW.

The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma.

Blood 2002 ;99 :4283–97

[31] Joseph M. Connors.

Lymphome de Hodgkin. Chapitre 192, extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, 24th edition.

[32] Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al.

Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis.

N Engl J Med 2003 ;349 :1324–32.

[33] Kapatai G, Murray P.

Contribution of the Epstein–Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma.

J Clin Pathol 2007 ;60 :1342–9.

[34] Pang D, Alston D, Eden TO, et al.

Cancer risks among relatives of children with Hodgkin and non Hodgkin lymphoma.

Int J Cancer 2008 ;123 :1407–10.

[35] Amiel C.

Cancer et VIH : comprendre et agir. Médecine et maladies infectieuses 2008 ; 38 : 625-641.

[36] C. Fermé, O. Reman.

Lymphome de Hodgkin de l'adulte.
EMC-Hématologie 2004; 1: 115-134.

[37] Neil E. Caporaso, MD, Lynn R. Goldin, PhD, William F. Anderson, MD et al.

Current Insight on Trends, Causes, and Mechanisms of Hodgkin's Lymphoma.
Cancer Journal 2009 ;15 : 117-123

[38] Mohammed Adnane Tazi et al.

Registre des cancers de Rabat : 2006-2008.
Ecaner 2013; 7: 338.

[39] A. Benider, M. Harif, A. Quessar, M. Karkouri, S. Sahraoui, S. Sqalli.

Registres des cancers de la région du Grand Casablanca, 2005-2006-2007.
Edition 2012.

[40] HAS.

Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique
Lymphome de Hodgkin classique de l'adulte. Guide de parcours de soin ; 2013.

[41] Institut national du Cancer.

Comprendre le lymphome hodgkinien [Internet]. 2015
[cité 28 mars 2015]. Disponible sur:
http://www.ecancer.fr/component/docman/doc_download/13187-comprendre-le-lymphome-hodgkinien

[42] L. Remontet, A. Buemi, M. Velten, A. Jouglu, J. Esteve.

Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000.
Editions INVS 2002; P: 217.

[43] R. Herbrecht.

Maladie de Hodgkin.

Université Louis Pasteur – Faculté de Médecine–2005/2006 – DCEM3 – Module
17–item 164 –

Maladies du Sang et Transfusion.

[44] LAG. Ries, D. Harkins, M. Krapcho et al.

SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003.

Bethesda, (MD): National Cancer Institute; (2006).

[45] RA. Cartwright, PA. McKinney, N. Barnes.

Epidemiology of the Lymphomas in the United Kingdom: Recent Developments.

Bailliere's Clinical Haematology Vol. 1, No. 1.

[46] J. Gabarre.

Maladie de Hodgkin. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS.

Encyclopédie Pratique de Médecine 1998 ; 4 : 0170.

[47] L. Remontet, A. Buemi, M. Velten, A. Jouglu, J. Esteve.

Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000.

Invs 2003

[48] A. Quessar et al.

Lymphomes Hodgkiniens de l'adulte : l'expérience Casablancaise.

1ères Journées Maghrébines d'Hématologie Djerba, 30 avril–2 mai 2004

[49] R. Benlakhhal.

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

[50] A. Boukerche et al.

La maladie de Hodgkin dans L'ouest algérien ; Service de radiothérapie, CHUO,
Oran, Algérie2009 ; P : 644–697

[51] DA. Diallo et al.

Epidémiologie actuelle des hémopathies malignes dans les services d'hématologie oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du Point G, Bamako, Mali ;
1 : service d'hématologie oncologie médicale ; 2 : service de médecine interne, hôpital du Point G, Bamako, Mali.

[52] KG. Koffi et al.

Résultats du traitement de 62 cas de maladie de Hodgkin en Côte d'Ivoire ; Bull Soc Pathol Exot, 2000, 93, 1, 55–57

[53] H. Salem. Al. Shemmari et al.

Hodgkin's disease: Kuwait Experience.
Med Princ Pract 2004; 13: 201–205.

[54] P. Correa, G. O'Connor.

Epidemiologie patterns of Hodgkin's disease.
Int J Cancer 1971; 8: 192–201.

[55] MA. Bezzari.

La maladie de Hodgkin (propos de 60 cas).
Thèse N°054 2010 Fès.

[56] Ola Landgren, MD, PhD, Neil E. Caporaso, MD.

New Aspects in Descriptive, Etiologic, and Molecular Epidemiology of Hodgkin's Lymphoma.
Hematol Oncol Clin N Am 2007 ; 21 : 825–840.

[57] H. Hjalgrim et al.

Incidence of Hodgkin's disease in Nordic countries.
Lancet 2001 ; 358 : 297–98.

[58] P. Pahwa et al.

Ethnicity and incidence of Hodgkin lymphoma in Canadian Population.

BMC Cancer 2009 ; 9 :141.

[59] CI. Perkins, CR. Morris, WE. Wright et al.

Cancer incidence and mortality in California by detailed race/ethnicity, 1988–1992.

Sacramento (CA): California Department of Health Services Surveillance Section; 1995.

[60] Ferlay J et al.

GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide.

International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon, France : IARCPress ; 2004.

[61] M. Setakhr, L. Monfort.

Sarcoïdose et réaction pseudo-sarcoïdosiq ue associées aux affections malignes.

Louvain médical, janvier 2005 ; 124 : 66–69.

[62] D. Laflamme, V. Leclerc, L. Lanthier, P. Charron.

Sarcoïdose et lymphome : lorsque les lymphocytes se dérèglent

Can J Gen Intern Med 2009; 4 :188–189.

[63] Rachid Hanafi.

Maladie de Hodgkin : Aspects morphologiques immunohistochimiques et histopronostiques

Thèse N°151 2003 Casa.

[64] Bollard CM, Cooper LJ, Heslop HE.

Immunotherapy targeting EBV-expressing lymphoproliferative diseases.

Best Pract Res Clin Haematol. 2008 Sep

[65] 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.

[66] Roullet MR, Bagg A.

Recent insights into the biology of Hodgkin lymphoma:

unraveling the mysteries of the Reed–Sternberg cell.

Expert Rev Mol Diagn. 2007 Nov

[67] Hjalgrim H, Engels EA.

Infectious a etiology of Hodgkin and non–Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiological evidence.

J Intern Med. 2008 Dec

[68] Engert A, Younes A.

Hodgkin Lymphoma A Comprehensive Overview.

Springer; 2015

[69] Buckner TW, Dunphy C, Fedoriw YD, van Deventer HW, Foster MC,

Richards KL, et al.

Complete spontaneous remission of diffuse large B-cell lymphoma of the maxillary sinus after concurrent infections.

Clinical Lymphoma, Myeloma &Leukemia. 2012 ;12 :455– 8

[70] R. Bouabdallah, J.A Gastaut

Maladie de Hodgkin PP :317–324)

[71] C. de Bazelaire, P. Bourrier, O. Mathieu, C. Farges, C. Sicard, E. de Kerviler, J. Frija.

Quand et comment biopsier un ganglion superficiel ?

Radiologie, Hôpital Saint–Louis, Paris.

[72] N. Boissel.

Maladie de Hodgkin.

Association Institut La Conférence Hippocrate 2003–2005 ; 1–10–164.

[73] W. Jonathan, M.D. Friedberg.

Hodgkin's Lymphoma: Diagnosis and Treatment, P 476.

[74] Colonna P, Andrieu J.

Maladie de Hodgkin.

Universités francophones ed : France ; ESTEM ; 1991.

[75] C fermé. O reman.

Lymphome de Hodgkin de l'adulte.

EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, Elsevier masson, 2011 ; 13–016–A–05.

[76] Diebold J, Audouin J.

[Hodgkin's disease. One or many diseases?].

Ann Pathol. 1989 ;9(2) :84–91

[77] Delsol G, Lamant L, al Saati T, Auvigne I, Brousset P.

[Hodgkin's disease and anaplastic large cell lymphoma in 1998].

Ann Pathol. 1998 ;18(4) :331–42.

[78] ELBnaissi Yassine.

LOCALISATION RÉNALE DE LA MALADIE DE HODGKIN (À propos d'un cas et revue de la littérature) THESE 2015

[79] Swerdlow SH et al.

The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms.

Blood 2016 ;127 : 2375–2390

[80] philippe gaulard, Nicole brousse

Maladie de Hodgkin classique : biologie et formes frontières.

Ann Pathol 2004 ; 24 : 330–48.

[81] H. Eghbali, P. Soubeyran, S. Cazorla.

Actualités des lymphomes.

Bulletin du Cancer. Synthèses, Janvier 2002 ; 89 (1) : 89–99.

[82] Fred F. Ferri, MD, FACP.

Ferri's Clinical Advisor 2016: Hodgkin's lymphoma, P: 631–636.

[83] Word Health Organization classification of tumours

Pathology and Genetics Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues Edited
by Elaine

S Jaffe Nancy Lee Harris HS Hodgkin lymphoma.

Chapitre 8 : 237–253

[84] A. Carbonnelle, R. Delarue, D. Canioni, N. Brousse.

La maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire et ses diagnostics
différentiels.

Ann Pathol, Avril 2004 ; 24 : 136–48.

[85] R. Benlakhhal.

Groupe d'étude du Lymphome Hodgkinien de l'adulte en Tunisie, protocole MDH
2008.

Journées nationales d'Hématologie 2014

[86] Goel A, Fan W, Patel AA, Devabhaktuni M, Grossbard ML.

Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: biology, diagnosis and
treatment.

Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2014 ;14(4) :261–70

[87] Hartmann S, Eichenauer DA, Plütschow A, Mottok A, Bob R, Koch K, et al.

The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte–predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSB).

Blood 2013 ;122 (26) :4246–52 [Quiz 4292].

[88] Khadija BOUHADI

Evaluation du protocole national du traitement de la maladie de Hodgkin expérience de service d'hématologie de CHU Med VI. THESE 2017.

[89] T. Coman, I. Karin

Cahier des ECN : hématologie oncohématologie

Elsevier septembre 2011, p : 219–224

[90] Lymphome de hodgkin. EMC 2015

[91] F. Montravers, C. de Bazelaire, K. Kerrou, C. Farges, et al

Imagerie radiologique et TEP scanner des lymphomes de l'adulte et de l'enfant ;

J Radiol 2008; 89: 371–86

[92] Vinnicombe SJ, Reznik RH.

Computerised tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 ; 30(suppl 1) : S42–S55).

[93] C. Bodet–Milina, T. Eugènea, T. Gastinne b, C. Baillya et al.

La place de la TEP au FDG dans l'évaluation des lymphomes en 2012.

J Radio Diagnostique et Interventionnelle (2013) 94, 164—174.

[94] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al.

Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non Hodgkin lymphoma: the Lugano classification.

J Clin Oncol 2014 ;32(27) :3059–68.

[95] 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.

[96] Glass C, MD, John Peter Smith Hospital, Fort Worth, Texas.

Role of the Primary Care Physician in Hodgkin Lymphoma.

American Family Physician 2008; 78 :616.

[97] By M. Tubiana, M. Henry–Amar, P. Carde, J.M.V. Burgers, M. Hayat, E. Van der Schueren, et Al.

Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages i and ii in hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group Controlled Clinical Trials: 1964–1987.

Blood. Vol 73. No 1 (January), 1989: pp 47–56

[98] DJ. Sher, M. Lepine, J. Verreault, F. Bernard.

Prognostic value of PET using 18–F–FDG in Hodgkin's disease for post treatment evaluation.

J Nucl Med 2003; 44: 1225–1231.

[99] A. Engert, H. Haverkamp, C. Kobe et al.

Reduced–intensity chemotherapy and PET–guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomized, open–label, phase 3 non–inferiority trial.

Lancet 2012; 379: 1791–9.

[100] Hodgkin Lymphoma.

National Comprehensive Cancer Network. Version 2.2015.

[101] DB. Duggan, GR. Petroni, JL. Johnson et al.

Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced

Hodgkin's disease: report of an intergroup trial.

J Clin Oncol 2003; 21: 607-14.

[102] B. Boll, H. Bredenfeld, H. Gorgen et al.

Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma.

Blood 2011; 118: 6292-8.

[103] C. Mauz-Korholz, D. Hasenclever, W. Dorfell et al.

Procarbazine- Free OEPA-COPDAC Chemotherapy in Boys and Standard OPPACOPP in Girls Have Comparable Effectiveness in Pediatric Hodgkin's Lymphoma: The GPOH-HD-2002 Study

J Clin Oncol 2010; 28: 3680-6.

[104] Bröckelmann PJ, Goergen H, Kohnhorst C, von Tresckow B, Moccia A, Markova J, et al.

Late relapse of classical Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin study group HD7 to HD12 trials.

J Clin Oncol 2017 ;35(13) :1444-50.

[105] Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al.

Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl

J Med 2015 ;372(17) :1598-607.

[106] Raemaekers JMM, André MPE, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, et al.

Omitting radiotherapy in early positron emission tomography negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial.

J Clin Oncol 2014 ;32(12) :118

[107] André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al.

Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial.

J Clin Oncol 2017 [JCO2016686394].

[108] P. Brice.

Actualités thérapeutiques dans le lymphome hodgkinien classique.

Bull Cancer 2014; 101: 68–74.

[109] H. Eghbali, P. Brice, GY. Creemers, M. Van Marwijk Kooij, P. Carde et al.

Comparison of three radiation dose levels after EBVP regimen in favorable supra diaphragmatic clinical stages (CS) I–II Hodgkin's lymphoma (HL): Preliminary results of the EORTC–GELA H9–F Trial.

Blood 2005; 106: 240a [abstract 814].

[110] A. Engert, A. Plütschow, HT. Eich, A. Lohri, B. Dörken, P. Borchmann et al.

Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma.

N Engl J Med 2010 ; 363 :640–52.

[111] Guide des procédures de radiothérapie externe 2007.

Cancer Radiother 2008; 12: 143–313.

[112] Norbert Schmitz, Beate Pfistner, Michael Sextro, Markus Sieber, Angelo M Carella, Matthias Haenel, et Al.

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

The Lancet, Vol 359, June 15, 2002.

[113] Séverine Lissandrea, Aline Tanguy-Schmidta, Marie-Pierre Molesa, Norbert Ifraha.

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

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

[114] M. Provencio, A Sánchez, M S-Beato.

New drugs and targeted treatments in Hodgkin's lymphoma.

Cancer Treatment Reviews, 2014; 40: 457-464.

[115] A. Younes, AK. Gopal, SE. Smith et al.

Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma.

J Clin Oncol 2012; 30 :2183-9.

[116] AK. Gopal, R. Ramchandren, OA. O'Connor et al.

Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogenic stem cell transplantation.

Blood 2012; 120 :560-8.

[117] US Food and Drug Administration.

FDA drug safety communication: new boxed warning and contraindication for Adcetris (brentuximab vedotin), janvier 2012.

[118] A. Younes, F. Hernandez, RG. Bociek et al.

ENGAGE-501: phase 2 study investigating the role of epigenetic therapy with entinostat (SNDX-275) in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma (HL), interim results. Blood ASH.

Ann Meet Abstr 2010; 116 :3959.

[119] M. Lemoine, E. Derenzini, D. Buglio et al.

The pan-deacetylase inhibitor Panobinostat induces cell death and synergizes with everolimus in Hodgkin lymphoma cell lines.

Blood 2012; 119 :4017-25.

[120] MH. Kirschbaum, BH. Goldman, JM. Zain et al.

A phase 2 study of vorinostat for treatment of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Study S0517.

Leuk Lymphoma 2012; 53 :259-62.

[121] A. Younes, Y. Oki, RG. Bociek et al.

Mocetinostat for relapsed classical Hodgkin's lymphoma: an open-label, single-arm, phase 2 trial.

Lancet Oncol 2011 ; 12 :1222-8.

[122] AJ. Moskowitz, PA. Hamlin, MA. Perales et al.

Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma.

J Clin Oncol 2012.

[123] G. Corazzelli, F. Angilli, A. D'Árco et al.

Efficacy and safety of bendamustine for the treatment of patients with recurring Hodgkin lymphoma.

Br J Haematol 2012.

[124] TA. Fehniger, S. Larson, K. Trinkaus et al.

A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma.

Blood 2011 ; 118 :5119-25.

[125] A. Younes, J. Romaguera, M. Fanale, P. McLaughlin, F. Hagemester et al.

Phase I study of a novel oral Janus kinase 2 inhibitor, SB1518, in patients with relapsed lymphoma: evidence of clinical and biologic activity in multiple lymphoma subtypes.

J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 Nov 2012 ; 30(33) :4161-7.

[126] Yamamoto R, Nishikori M, Kitawaki T, Sakai T, Hishizawa M, Tashima M, et al.

PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immuno-suppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma.

Blood 2008 ;111 (6) :3220-4.

[127] Green MR, Monti S, Rodig SJ, Juszczynski P, Currie T, O'Donnelle, et al.

Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 In nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-Cell lymphoma.

Blood2010 ;116(17) :3268-77.

[128] Green MR, Rodig S, Juszczynski P, Ouyang J, Sinha P, O' Donne IIE, et al.

Constitutive AP- 1 activity and EBV infection induce PD-L1 in Hodgkin Lymphomas and post transplant lymphoproliferative disorders: implications for targeted therapy.

ClinCancerRes2012 ;18 (6) :1611-8.

[129] Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al.

Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/
Refractory Classic Hodgkin Lymphoma.

J Clin Oncol 2017 ;35(19) :2125–32.

[130] Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, et al.

Refinement of the Lugano classification lymphoma response criteria in the era of
immuno-modulatory therapy.

Blood 2016; 128(21) :2489–96.

[131] Rossi C, Casasnovas RO.

New the rapyout looks in Hodgkin lymphoma.

Bull Cancer 2017 ;104(2) :182–94.

[132] Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al.

Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease.

N Engl J Med 2007 ;357(19) :1916–27.

[133] Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, Bohlius J, Brillant C, Schulz H, et al.

Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage
Hodgkin lymphoma.

Cochrane Database Syst Rev 2011;(2): CD007110.

[134] Younes A, Connors JM, Park SI, Fanale M, O'Meara MM, Hunder NN, et al.

Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly
diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study.

Lancet Oncol 2013 ;14(13) :1348–56.

[135] E. Brusamolino et al.

Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up; *Haematologica* 2009; 94 (4); 550–565

[136] Cédric Rossi, René-Olivier Casasnovas

Actualités thérapeutiques dans le lymphome de Hodgkin 2017

[137] N. Boisson et al.

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

[138] H. Dittmann, M. Sokler, C. Kollmannsberger, BM. Dohmen, C. Baumann, A. Kopp et al.

Comparison of 18FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma.
Oncol Rep 2001 ; 8 : 1393–1399

[139] D. de Verbizier, E. Barbotte, M. Baudard, F. Comte, M. Rossi, D. Mariano-Goulart

La tomographie par émission de positons au 18-FDG dans la caractérisation des masses résiduelles en fin de traitement dans les lymphomes : étude quantitative rétrospective ;
Médecine Nucléaire 31 (2007) 99–109

[140] BD. Cheson, B. Pfistner, ME. Juweid, RD. Gascoyne, L. Specht, SJ. Horning, et al.

Revised response criteria for malignant lymphoma.
J Clin Oncol 2007; 25: 579–86.

[141] MR. Weihrauch, D. Re, K. Scheidhauer, S. Ansen, M. Dietlein, S. Bischoff et al.

Thoracic positron emission tomography using (18) fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin's disease.

Blood 2001 ; 98 : 2930–2934

[142] Zerhouni s.

Place de la radiothérapie dans le lymphome de hodgkin de l'adulte

Thèse Doctorat Médecine Fès ; 2011 ; N° 159 ; 179 pages.

[143] HAMOUR, M.BENHALILOU, el al

Résultat du protocole ABVD Plat versus ABVD dans le traitement de la maladie de HODGKIN

Service d'hématologie Service de radiothérapie CHU.CONSTANTINE Algérie

[144] Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, Mc Millan A, et al.

Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomized trial.

Lancet 1993 ;341(8852) :1051–4.

[145] Van Den Neste E, Casasnovas O, André M, Touati M, Seneca ID, Edeline V, et al.

Classical Hodgkin's lymphoma: the Lymphoma Study Association guide lines for relapsed and refractory Adult patients eligible for transplant.

Haematologica 2013; 98(8) :1185–95.

[146] Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig W–D, et al.

Escalated dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of followup of the GHSG HD9 study.

J Clin Oncol 2009; 27(27): 4548–54.

[147] Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A.

Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: are port from the German Hodgkin Lymphoma Study Group.

Blood 2000; 96(4) :1280-6.

[148] Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, Taper J, Gottlieb D, Bradstock KF.

Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma.

Ann Oncol 2006 ;17(4) :25-30.

[149] Brice P, Divine M, Simon D, Coiffier B, Leblond V, Simon M, et al.

Feasibility of tandem autologous stem-cell transplantation (ASCT) in induction failure or very unfavorable (UF) relapse from Hodgkin's disease (HD). SFGM/GELA Study Group.

Ann Oncol 1999 ;10(12) :1485-8

[150] Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al.

Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma.

Haematologica 2007 ;92(1) :35-41.

[151] Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, Re A, Bonfichi M, Zilioli VR, et al.

Bendamustine in combination with gemcitabine and vinorelbine is an effective regimen as induction chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: final results of a multicenter phase II study.

J Clin Oncol 2016 ;34(27) :3293-9

[152] Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, van Besien K, et al.

Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804.

Ann Oncol 2007 ;18(6) :1071–9.

[153] Fermé C, Bastion Y, Lepage E, Berger F, Brice P, Morel P, et al.

The MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and refractory Hodgkin's disease.

Ann Oncol 1995 ;6(6) :543–9.

[154] Sibon D, Morschhauser F, Resche-Rigon M, Ghez D, Dupuis J, Marçais A, et al.

Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group.

Haematologica 2016 ;101(4) :474–81.

[155] Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al.

Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.

Lancet 2015 ;385 (9980) :1853–62.

[156] Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al.

Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma.

Blood 2016 ;128 (12) :1562–6.

[157] Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales MA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, et al.

Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma.

J Clin Oncol 2013 ;31(4) :456-60.

[158] Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, et al.

Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study—a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica 2012 ;97(2) :310-7

[159] Raiola A, Dominietto A, Varaldo R, Ghiso A, Galaverna F, Bramanti S, et al.

Unmanipulated haploidentical BMT following non myeloablative conditioning and post transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma.

Bone Marrow Transplant 2014 ;49(2) :190-4.

[160] Turpin A, et al.

Le lymphome de Hodgkin : stratégies thérapeutiques actuelles et futures.

Bull Cancer (2017)

[161] Andrea K.

Late effects of Hodgkin's disease and its treatment

Cancer J. 2009 Mar-Apr ; 15(2) :164-8

[162] F. Drouet, X. Cahu, Y. Pointreau, F. Denis, M.A. Mahé.

Lymphome de Hodgkin.

Cancer/Radiothérapie 14 Suppl. 1 (2010) S198-S209.

[163] J. Franklin, A. Pluetschow, M. Paus et al.

Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials.

Ann Oncol 2006; 17 :1749–1760.

[164] D C. Linch et al.

Hodgkin's Lymphoma: Choice of Therapy and Late Complications.

Hematology 2000.

[165] MEYER et al.

Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group.

J Clin Oncol. 2005 Jul 20; 23(21) :4634–42. Epub 2005 Apr 18.

[166] DORES GM, METAYER C, CURTIS RE, ET AL.

Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease.

J Clin Oncol. 2002 ; 20 : 3484–3494.

[167] D J. Straus, et al

Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA non bulky Hodgkin disease

Blood, 1 December 2004. Volume 104, number 12

[168] YW. Choi, RF. Munden, JJ. Erasmus.

Effects of radiation therapy of the lung.

Radio Graphics 2004; 24: 965–77.

[169] H. Bredenfeld, J. Franklin, L. Nogova.

Severe pulmonary toxicity in patients with advanced stage Hodgkin Disease treated with a modified BEACOPP regimen.

J Clin Oncol 2004; 22: 2424–9.

[170] V. Diehl, J. Franklin, M. Pfreundschuh et al.

Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPPABVD for advanced Hodgkin's disease.

N Engl J Med. 2003; 348: 2386–2395.

[171] WG. Martin, KM. Ristow, TM. Habermann et al.

Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma.

J Clin Oncol 2005 ; 23 :7614–7620



أطروحة رقم 22/016

سنة 2022

تغطية الأشكال المرضية لمرض هودجكين
بقسم أمراض الدم السريرية بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس
(بصدد 33 حالة)
الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/01/06

من طرف

الآنسة صفية بعكي
المزداة في 19 ماي 1995 بفاس
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

مرض هودجكين - شكل موضعي - ABVD - BEACOPP

اللجنة

السيد علي زينيبي الرئيس
أستاذ مبرز في الطب الباطني
السيد هشام الضو المشرف
أستاذ مبرز في علم الدم
السيد محمد سيناء أعضاء
أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي
السيد عزيز بازين
أستاذ مبرز في علم الأنكولوجيا الطبية
السيد مهدي مهطاط عضو مشارك
أستاذ مساعد في الطب الباطني