

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2010

Thèse N° 054/10

# LA MALADIE DE HODGKIN (A propos de 60 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/03/2010

PAR

M. BEZZARI MALHI ALAE

Né le 07 Juin 1983 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

## MOTS-CLES :

Hodgkin - Cellules de Reed-sternberg - Bilan d'extension  
Facteurs pronostiques - Chimiothérapie - Radiothérapie

## JURY

M. AMARTI RIFFI AFAF.....	PRESIDENT
Professeur d'Anatomie pathologique	
M. BONO WAFAA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. TIZNITI SIHAM.....	} JUGE
Professeur agrégé de Radiologie	
M. BAAJ MOHAMMED.....	
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. RABHI SAMIRA.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Médecine interne	

# PLAN

Introduction .....	4
Rappel historique .....	8
Physiopathologie .....	11
1. Aspects biologiques de la MH : .....	12
a) Origine des cellules HRS : .....	12
b) Mécanismes à l'origine du phénotype des cellules HRS : .....	13
2. Facteurs étiologiques : .....	16
a) Rôle du virus EBV : .....	16
b) Lymphomes de Hodgkin secondaires : .....	16
c) Facteurs environnementaux : .....	17
d) Formes familiales de la MH : .....	17
Matériel et méthodes .....	18
1. Type et population d'étude : .....	19
2. Données recueillies : .....	20
a- Données cliniques : .....	20
b- Données histologiques : .....	21
c- Données biologiques : .....	21
d- Evolution sous traitement : .....	22
3. Analyse statistique : .....	23
Résultats .....	24
A- Résultats descriptifs : .....	25
1- Données démographiques : .....	25
2- Données cliniques: .....	28
3- Diagnostic histologique : .....	36
4- Bilan d'extension : .....	40
5- Traitement : .....	62
B- Résultats analytiques : .....	69
1- Analyse des facteurs influençant le type histologique : .....	69
2- Relation entre le type histologique et l'expression du marqueur «EMA» .	71
3- Facteurs influençant le stade clinique de la maladie : .....	72
4- Analyse basée sur la recherche de facteurs pronostiques de mauvaise réponse primaire au traitement .....	75

Discussion .....	81
A. Données épidémiologiques : .....	82
B. Diagnostic positif : .....	87
1- Circonstances de découverte :.....	87
2- Diagnostic histologique : .....	88
C. Bilan d'extension : .....	109
1- Evaluation clinique :.....	109
2- Evaluation biologique :.....	114
3- Imagerie : .....	117
4- Biopsie ostéo-médullaire .....	121
5- Rôle de la TEP-FDG dans le bilan d'évaluation du LH: .....	121
6- Résultat du bilan d'extension :.....	123
D. Pronostic et modalités thérapeutiques de la MH: .....	136
Recommandations .....	153
Conclusion.....	155
Résumés .....	157
Annexes .....	161
Bibliographie.....	169

## ABREVIATIONS

MH :	Maladie de Hodgkin
CRS :	Cellule de Reed-Sternberg
HRS :	cellule de Hodgkin/Reed-Sternberg
OMS :	Organisation mondiale de la santé
MHC-SN :	Maladie de Hodgkin classique sclérosante nodulaire
MHC-CM :	Maladie de Hodgkin classique à cellularité mixte
MHC-RL :	Maladie de Hodgkin classique riche en lymphocytes
MHC-DL :	Maladie de Hodgkin classique à déplétion lymphoïde
MHNPL :	Maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire
EBV :	Epstein Barr Virus
ORL :	Oto-rhino-laryngologie
VS :	Vitesse de sédimentation
LDH :	Lactico-déshydrogénase
TEP au 18-FDG :	Tomographie par émission de positons au 18 fluorodésoxyglucose
L&H :	lymphohistiocytaire
Ag :	Antigène
EMA :	Antigène épithélial membranaire
Ig :	Immunoglobuline
LAGC :	Lymphome anaplasique à grande cellule
LAI :	Lymphome T de type angio-immunoblastique
MNI :	Mononucléose infectieuse
LMNH :	Lymphome malin non Hodgkinien
LH :	Lymphome Hodgkinien
VIH :	Virus d'immunodéficience humaine
RC :	Rémission complète
REAL :	Revised European American Lymphoma
GOT :	transaminase glutamique oxalo-acétique
GPT :	transaminase glutamique-pyruvique

# Introduction

La maladie de Hodgkin (MH) est une affection maligne du tissu lymphatique. Elle doit son nom à Thomas Hodgkin (voir figure 1), qui fut le premier à décrire la maladie en 1832 comme étant une atteinte primitivement ganglionnaire par opposition aux atteintes ganglionnaires secondaires aux infections ou aux cancers. Elle affecte le plus souvent des adultes jeunes, de sexe masculin plus souvent que féminin, et on l'observe dans tous les pays. Elle est initialement localisée à un ganglion ou un groupe ganglionnaire, puis elle s'étend par voie lymphatique et par voie sanguine aux ganglions contigus, et aux tissus non lymphoïdes voisins.

A la différence de la plupart des cancers, elle n'est pas histologiquement monomorphe; elle est en effet caractérisée par la présence très minoritaire de cellules malignes géantes, les cellules de Reed Sternberg (CRS), au sein d'un environnement de lymphocytes et parfois d'un granulome inflammatoire, associé à un degré variable de fibrose.

La démonstration de la nature lymphoïde, généralement B, de la CRS a conduit à inclure la MH dans les classifications récentes des lymphomes, et de proposer la dénomination « lymphome Hodgkinien ».

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

L'étiologie de la MH est encore inconnue. Cependant de nombreuses études ont montré l'existence d'une association fréquente de la MHC avec le virus d'Epstein-Barr (EBV).

Un bilan d'extension précisant les territoires ganglionnaires et/ou viscéraux envahis, le volume tumoral, et l'analyse des facteurs pronostiques sont les étapes essentielles pour définir la stratégie thérapeutique.

Depuis plus de 20 ans, la radiothérapie de haute énergie et les chimiothérapies antimétaboliques ont bouleversé son pronostic et la MH est devenue entre les mains de spécialistes avertis un cancer très fréquemment curable.

Objectifs du travail :

- Décrire le profil épidémiologique, clinique et les aspects thérapeutiques de 60 malades atteints de la MH de notre région, colligés au service de Médecine Interne du Centre Hospitalier Hassan II de Fès sur une période de sept ans, allant du janvier 2003 à décembre 2009;
- Comparer nos résultats à ceux de la littérature;
- Identifier des facteurs pronostiques de mauvaise réponse primaire chez nos patients;
- Essayer d'établir une corrélation anatomo-clinique;
- Etablir des recommandations de prise en charge;
- Apporter une revue générale des actualités diagnostiques, pronostiques, et thérapeutiques.

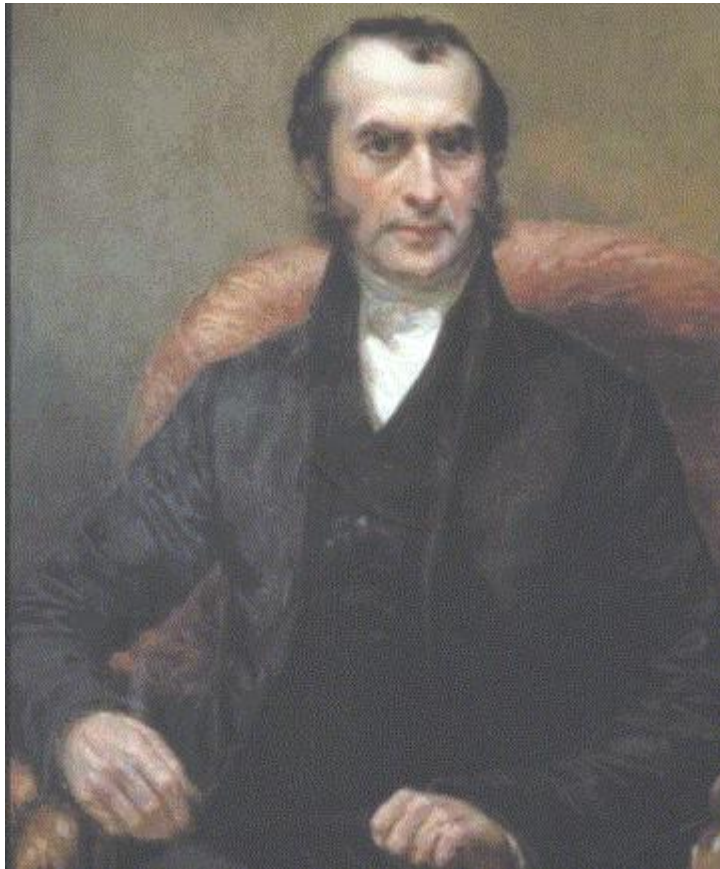


Figure 1: Thomas Hodgkin, 1798 - 1866



# Rappel historique

En 1832, Thomas Hodgkin, décrit au St. Guy's Hospital de Londres les observations autopsiques de sept patients atteints d'adénomégalies, associées dans six cas à une splénomégalie. Etablissant un lien entre les deux faits, il pensait qu'il pouvait s'agir d'une entité morbide originale, bien qu'un patient fût atteint de syphilis et un autre de tuberculose.

Près d'un quart de siècle plus tard, en 1856, dans le même hôpital, Samuel Wilks rapportait des cas similaires, retrouvait la communication de Thomas Hodgkin, définissait l'évolution de l'affection, la classait parmi les affections malignes, et y attachait le nom de son prédécesseur.

Non informés de ces observations, d'autres auteurs décrivaient les mêmes aspects sous d'autres noms, par exemple Trousseau en 1865 avec « l'adénite » dans ses Cliniques de « Hôtel-Dieu ».

La MH a été établie dans son originalité après que les anatomopathologistes du XIXe siècle, comme Virchow, aient progressivement distingué les leucémies des lymphomes. Ce sont Paltauf et son élève Sternberg (1898) qui sont crédités de l'identification des cellules caractéristiques, ainsi que Dorothy Reed (1902). En dépit de la précision de leurs descriptions, Sternberg et Reed considéraient l'affection comme étant de nature inflammatoire.

Aussi, pendant la première moitié du XXe siècle, a-t-on beaucoup cherché une étiologie infectieuse à la maladie, en incriminant tour à tour et sans succès des mycobactéries, des bactéries ou des virus. Mais parallèlement à ces controverses infructueuses, la connaissance de la MH a progressé d'une part grâce à la description de sous-types histologiques par Rosenthal (1936) et surtout Jackson et Parker (1947), d'autre part grâce au lien établi par Vera Peters au Canada (1950) entre l'extension de la maladie et son évolution après radiothérapie.

Le traitement de la MH 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 Etats-Unis. Les grandes innovations thérapeutiques sont cependant celles de la période 1950-1970, avec l'utilisation des hautes doses permises par la radiothérapie de haute énergie par Easson en Angleterre et surtout Kaplan aux États-Unis, et le développement d'associations de drogues par De Vita aux États-Unis et Jacquillat en France (1964). Après 1970, des traitements dits combinés, associant radio- et chimiothérapie, ont été essayés avec succès par différentes équipes.

# Physiopathologie

## 1. Aspects biologiques de la MH :

Décrite par Thomas Hodgkin en 1832, la MH a conduit à 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 [1].

### a) Origine des cellules HRS :

Si la CRS 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 Küppers et al. qui ont conduit à la conclusion que les cellules HRS dérivent de cellules lymphoïdes B issues des centres germinatifs ganglionnaires [2]. 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. Schématiquement les mutations observées dans les cellules HRS conduisent à faire l'hypothèse que ces cellules porteuses de réarrangements en règle

non fonctionnels, des IgV échappent néanmoins à l'apoptose par le biais de mécanismes oncogéniques complexes.

Si ces analyses ont permis d'élucider la nature des cellules HRS, il existe toutefois de rares observations de LH de phénotype T porteur de réarrangement du récepteur des cellules T (TCR) et ne présentant pas de réarrangement IgV [1].

#### b) Mécanismes à l'origine du phénotype des cellules HRS :

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 [1].

Plusieurs raisons à cette observation sont avancées: présence de mutations somatiques non fonctionnelles (« crippling mutations ») [3], mais également absence d'expression des facteurs de transcription Oct-2 et Bob-1 dans les cellules RS [4]. La présence de ces deux derniers facteurs, qui est requise pour l'expression des gènes d'Ig dans les cellules B, n'est en effet pas retrouvée au niveau de l'ARNm (Northern Blot et RT-PCR) ainsi qu'au niveau protéique (Western Blot, immunohistochimie) dans des lignées de MH. En outre, l'absence d'expression de ces facteurs a pu être secondairement documentée par les techniques d'immunohistochimie sur les coupes tissulaires tumorales des patients porteurs d'une MH [5].

Toutefois les cellules HRS gardent la capacité d'interagir avec les lymphocytes T avec en particulier l'expression commune du CD30, du CD40 et du CD80, et sécrètent de nombreuses chémokines et cytokines conduisant au recrutement des cellules inflammatoires probablement essentielles à leur survie [1].

La rareté des cellules HRS a longtemps limité l'identification des lésions géniques à l'origine de leur phénotype. De nombreuses anomalies cytogénétiques sont rapportées dans la littérature mais celles-ci sont très variables et semblent

aléatoires traduisant une instabilité chromosomique à ce jour mal expliquée. Toutefois des approches combinant les analyses du transcriptome des HRS, la cytogénétique moléculaire ainsi que l'analyse des lignées cellulaires permettent de montrer la présence de plusieurs mécanismes associés à la transformation de ces cellules [6].

Les mutations récurrentes des gènes de la voie de signalisation apoptotique Nf- $\alpha$ B (des mutations somatiques – amplifications ou délétions des gènes REL, TNF $\alpha$ -induce protein3, NFKBIA) surviennent dans 15 à 50 % des cas de LH classique. Plusieurs mutations peuvent coexister suggérant le rôle essentiel de l'activité anti-apoptotique de la voie Nf- $\alpha$ B dans la physiopathologie du LH. Les anomalies de la voie JAK-Stat sont également décrites dans 40 % des cas et conduisent à des signaux de survie cellulaire.

Contrairement aux autres lymphomes (à l'exception des lymphomes B médiastinaux), de nombreux récepteurs de tyrosines kinases sont exprimés par les cellules HRS par un phénomène paracrine et autocrine et contribuent à la survie et la prolifération cellulaire. Enfin, plus récemment, des délétions du gène TP53 dans 10 % des cas ont été décrites [1].

De nombreux autres mécanismes contribuant au phénotype du LH sont également rapportés notamment épigénétiques conduisant à la dérégulation des facteurs de transcription associés au développement des cellules B et à l'activation des signaux de survie des cellules HRS [7].

Enfin, les cellules HRS attirent beaucoup de cellules dans le tissu tumoral ce qui est responsable d'un microenvironnement inflammatoire. Cet environnement favorise la survie des cellules HRS et les aide à échapper à une attaque par des cellules T cytotoxiques ou des cellules NK [8].

Une meilleure compréhension des principales interactions cellulaires peut offrir des approches novatrices pour une thérapie ciblée de cette tumeur maligne.

Outre l'infiltrat réactionnel qui constitue la majorité de la prolifération dans la MH, le tableau clinique avec présence de signes généraux (fièvre, amaigrissement, syndrome biologique inflammatoire...) suggère l'intervention de cytokines dans la pathogénie de la MH. Etant donné la difficulté de réaliser des techniques de RT-PCR fiables sur des cellules isolées par microdissection, ce sont les techniques d'hybridation *in situ* qui se sont révélées les plus performantes et ont montré que les cellules RS étaient capables d'exprimer une variété de cytokines incluant l'Interleukine-2, l'II-5, l'II-9, l'II-10... [5]

Récemment, l'II-13, interleukine à activité pléotrope jouant notamment un rôle dans la survie et la prolifération des cellules B, doit être ajoutée à la liste des cytokines exprimées par les cellules RS. Ceci a été démontré par des techniques d'hybridation *in situ* utilisant des ribosondes II-13 couplées à un marqueur radioactif (P33).

L'examen de coupes sériées marquées au CD30 permet de localiser le signal au niveau des cellules RS. Par les mêmes techniques d'hybridation *in situ*, l'expression du récepteur à l'II-13 (II-13Ra1) a pu également être démontrée dans les cellules tumorales de la majorité des cas étudiés suggérant la possibilité d'une boucle autocrine impliquant l'II-13 et influençant la prolifération des cellules RS [9]. Cette possibilité est étayée par la mise en évidence, sur des lignées de cellules RS, d'une inhibition de la prolifération en présence d'anticorps neutralisants anti II-13.



## 2. Facteurs étiologiques :

### a) Rôle du virus EBV :

Trente à 50 % des LH 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 multiplié par 4 de développer un LH EBV+ dans les 5 ans suivant une mononucléose infectieuse [10].

*In vitro et in vivo* les principaux arguments en faveur du rôle pathogène de l'EBV sont multiples [11] : 1) l'intégration du génome EBV dans les cellules HRS est clonale montrant que celle-ci survient préalablement au développement de la maladie ; 2) l'expression stable du gène LMP-1 dans les cellules lymphoïdes reproduit le phénotype des cellules HRS et active de nombreux signaux de survie cellulaire ; 3) l'expression de LMP-2 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 négatives 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 à l'origine des formes EBV négatives est souvent discutée dans la littérature mais n'a pas été confirmée à ce jour.

### b) Lymphomes de Hodgkin secondaires :

Les pathologies favorisant le développement de la MH 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.

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 [1].

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 [12, 13].

#### c) Facteurs environnementaux :

Persson et Col, sur une étude concernant 31 cas de MH, ont mis en évidence une augmentation significative du risque de la maladie, d'une part chez les menuisiers et les bûcherons exposés aux bois frais, d'autre part lié 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 [14].

#### d) Formes familiales de la MH :

Les formes familiales de la MH 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 [15]. Cependant, la MH ne dépend pas uniquement de facteurs génétiques; l'hérédité semble, en effet, jouer un rôle mineur ou un rôle indirect dans l'étiologie de la MH [16].

En fait, l'incidence familiale serait le reflet d'un environnement similaire et la périodicité à laquelle apparaît la maladie démontre l'importance des agents infectieux.

# Matériel et méthodes

## 1. Type et population d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, analytique et descriptive effectuée au sein du service de Médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II à Fès, durant une période de sept ans allant de Janvier 2003 à Décembre 2009. Les critères d'inclusion étaient tout dossier de patient répondant au diagnostic de la MH. Les dossiers ont été recensés grâce au registre des hospitalisations mis en place au service.

Nous avons retenu 60 dossiers après en avoir éliminé 14 à cause, soit d'une perte liée à un problème d'archivage, soit de l'insuffisance des renseignements figurant sur ces dossiers pour être utilisé à ce travail.

On a inclus dans ce travail tous les cas ayant une MH dont le diagnostic a été posé sur l'examen anatomo-pathologique. Pour les cas douteux, c'est l'étude immunohistochimique qui a permis de poser le diagnostic. Le type histologique est déterminé selon la classification de l'OMS 2001 des hémopathies malignes (voir annexe).

## 2. Données recueillies :

Nous avons systématiquement colligé les données disponibles dans les dossiers : âge, sexe, antécédents personnels et familiaux, présentation clinique et biologique, traitements et évolution.

Tous les renseignements ont été consignés sur une fiche d'exploitation (voir annexe 1), puis transposés sur un tableau « Excel ».

Les items cliniques, biologiques et évolutifs étudiés dans les fiches étaient définis comme suit:

### a- Données cliniques :

- Age : au diagnostic de la maladie ;
- Origine et résidence : milieu urbain ou rural ;
- Motif de consultation : on a tenu compte du motif mentionné au niveau du dossier clinique du malade. Il faut souligner qu'on peut avoir chez un même patient une ou plusieurs plaintes au moment de sa consultation. On n'a tenu compte que de la principale doléance rapportée sur le dossier ;
- Fièvre et amaigrissement : au cours de la MH, on tient compte de la fièvre quand elle dépasse 38°C pendant au moins une semaine, en l'absence d'infection intercurrente. Pour l'amaigrissement, il est considéré présent quand il y a perte de poids estimée à 10 % ou plus du poids du corps au bout de 6 mois.
- Site ganglionnaire : les adénopathies périphériques ont été classées selon leur distribution. On a défini les différents sites ganglionnaires périphériques comme suit: cervical, sus-claviculaire, axillaire, inguinal, spinal et épitrochléen. (Voir la figure 2).

Ainsi a-t-on pu décrire le site primitif des adénopathies et le nombre de sites ganglionnaires atteints. Une atteinte bilatérale du même site ganglionnaire correspond à 2 sites envahis.

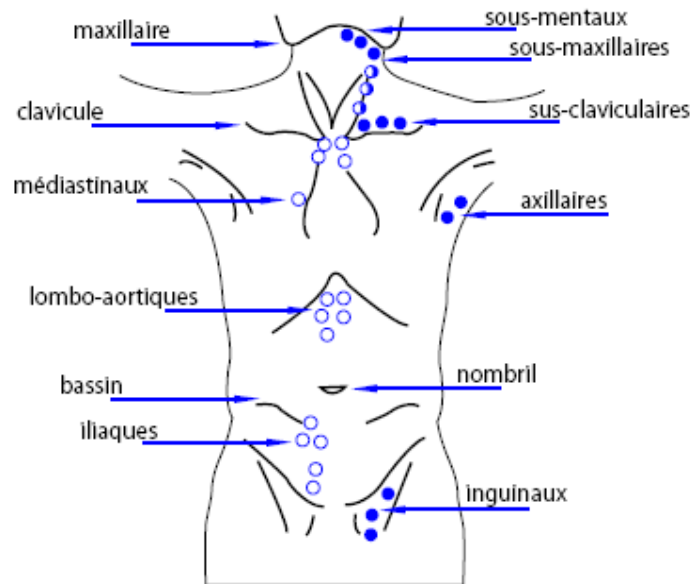


Figure 2: schéma des principaux sites ganglionnaires superficiels.

### b- Données histologiques :

On a utilisé la classification de l'OMS 2001 (voir annexe 2) pour définir les types histologiques chez nos patients, vu que notre série a débuté en 2003.

### c- Données biologiques :

- Vitesse de sédimentation: on n'a tenu compte que de la valeur de la première heure. On a utilisé comme valeur de référence celle identifiée dans les différents scores pronostiques qui est de 30 mm.

En plus, on a utilisé ce paramètre pour juger de l'évolutivité biologique de la maladie quand il dépasse 30 mm.

- Anémie : on a pris en considération une valeur d'Hb < 12 g/dl pour définir une anémie chez nos patients. En même temps, on s'est intéressé à la valeur d'Hb < 10,5 g/dl (valeur requise comme facteur de risque) dans notre étude des facteurs pronostiques.
- Hyperleucocytose : on a retenu dans notre étude une valeur > 15000 éléments/mm<sup>3</sup>, valeur retenue comme facteur de mauvais pronostic dans le Score Pronostique International pour les formes disséminées de la maladie ;
- Lymphopénie : pour la même raison que pour l'hyperleucocytose, on s'est intéressé à une valeur < 600 éléments/mm<sup>3</sup> des lymphocytes ;
- Le bilan hépatique : Les taux des marqueurs de cytolyse et des phosphatases alcalines ont été appréciés sur les bases suivantes: inférieur ou égal au maximum de la normale (N), inférieur ou égal à 1,5 fois la normale (1,5N), inférieur ou égal au maximum du double de la normale (2N), supérieur au maximum du double de la normale (> 2N).
- Le taux d'albumine : on s'est intéressé à une valeur d'albumine < 40 g/l.
- le médiastin est dit « bulky » lorsque le rapport médiastino-thoracique, qui correspond à la largeur de la masse médiastinale divisée par la largeur thoracique, dépasse 0,35.

#### d- Evolution sous traitement :

- Rémission complète : correspond à la disparition totale des anomalies cliniques, biologiques, histologiques et radiologiques retrouvées lors du bilan initial de la maladie ;
- Echec thérapeutique primaire : correspond à une réponse < 50 % après 4 cures, à une réponse < 75 % après 6 cures, ou à la survenue d'une progression de la maladie sous traitement de première ligne.
- Rechute : réapparition de signes en rapport avec la MH après un délai minimum de 3 mois d'une rémission complète.

### 3. Analyse statistique :

Dans un premier temps, une analyse descriptive des caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients a été effectuée. Nous avons calculé les moyennes pour les variables quantitatives, et les pourcentages pour les variables qualitatives.

Ensuite, une analyse univariée a été faite pour rechercher les associations entre les différents aspects cliniques, biologiques et histologiques de la maladie chez nos patients. Nous avons été guidés dans cette étude par les données rapportées dans la littérature concernant les paramètres analysés.

On a aussi recherché des facteurs pronostiques de mauvaise réponse au traitement de première ligne chez nos patients. Le critère « mauvaise réponse primaire » regroupe les échecs thérapeutiques primaires et les décès au cours du traitement de première ligne.

Lors de la comparaison des groupes, nous avons utilisé les tests paramétriques classiques : Test de Khi<sup>2</sup>, test de Student, ANOVA, en fonction de la nature des variables à comparer. Pour les variables à petit effectif, on a utilisé le test Fisher exact.

Pour chaque test statistique utilisé, le test était considéré comme significatif lorsque  $p$  (degré de signification) était inférieur à 0,05.

L'analyse statistique est effectuée en utilisant le logiciel Epi-info (version 3.3.2).

Cette étude a eu lieu au niveau du Laboratoire d'épidémiologie et de recherche clinique de la Faculté de Médecine de Fès dirigé par le Pr NEJJARI, avec l'aide de Dr. K. Bendahou, que nous remercions tous.



# Résultats

## A- Résultats descriptifs :

### 1- Données démographiques :

60 patients ont été recrutés selon les critères sus-cités, ce qui fait 8 à 9 nouveaux cas par an jusqu'en 2008 et 2009 où nous avons eu 11 et 12 nouveaux cas par an. La MH occupe 12,5 % de toutes les hospitalisations au service et 6,6 % des différentes pathologies recrutées. Elle représente également 18,8 % des motifs d'hospitalisation pour hémopathies et 12,3 % de toutes les hémopathies vues en médecine Interne au CHU Hassan II de Fès.

#### a- Age et sexe :

Notre série comprend 37 hommes (61,7 %) et 23 femmes (38,3 %), avec un sex-ratio homme/femme de 1,6.

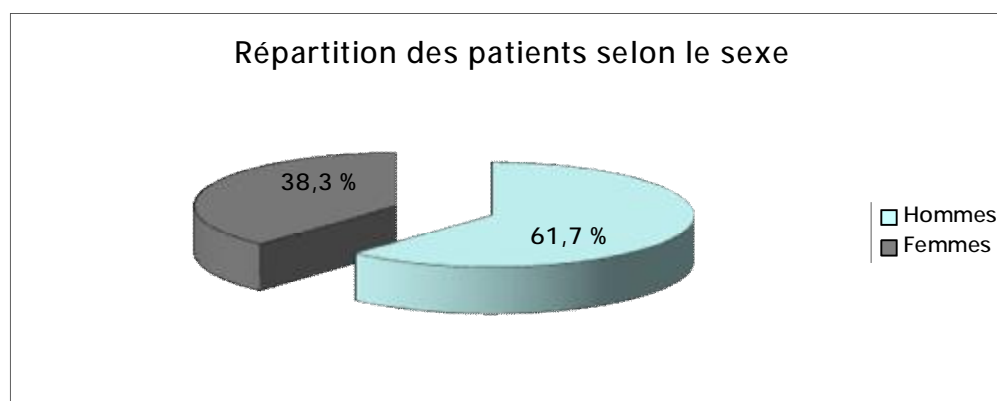


Figure 3: Répartition des patients selon le sexe.

L'âge moyen de nos patients était de 33,8 ans avec des extrêmes allant de 14 à 70 ans. L'âge moyen des hommes est de 34,5 et celui des femmes est de 32,7. Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 5 tranches d'âge.

Tableau 1: Répartition selon les tranches d'âge et le sexe

Age	Total	Hommes (%)	Femmes (%)	Pourcentages (%)
≤ 15 ans	4	2 (3,33)	2 (3,33)	6,66
[16-30]	27	17 (28,33)	10 (16,66)	45
[31-45]	14	9 (15)	5 (8,33)	23,33
[46-60]	12	8 (13,33)	4 (6,66)	20
>60	3	1 (1,66)	2 (3,33)	5

Notre série comporte 4 cas de MH à début pédiatrique (âge < 16 ans) : 2 enfants étant âgés de 14 ans et 2 autres de 15 ans.

La tranche d'âge de 16 à 30 ans est la plus représentée avec 27 patients, 17 d'entre eux sont des hommes et 10 sont des femmes. Seulement 3 patients avaient un âge > 60 ans.

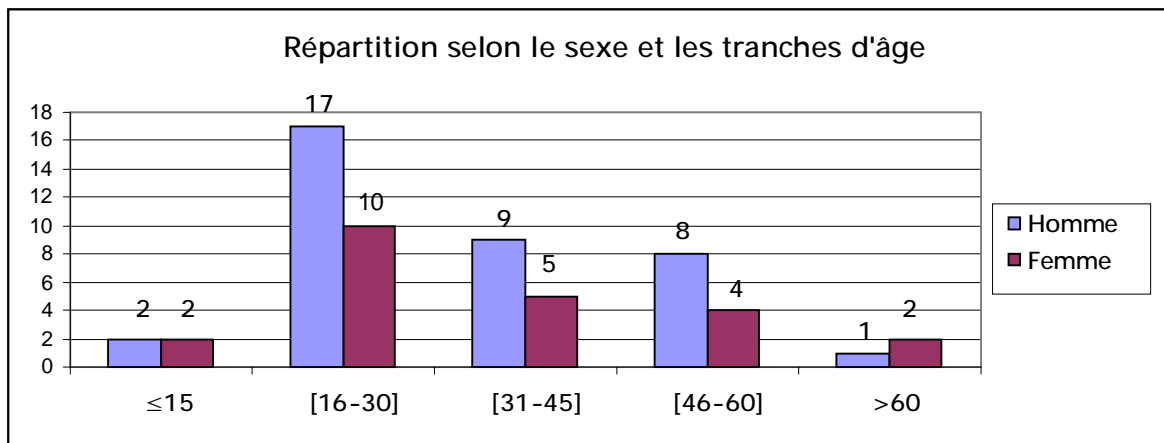


Figure 4: Répartition selon le sexe et les tranches d'âge

b- Répartition géographique :

Nous nous sommes intéressés au milieu d'origine et de résidence des patients de notre série afin de déterminer leur profil démographique.

Il est à noter que comme l'étude est rétrospective, certains dossiers ne comptaient pas cette information (3 dossiers).

Nous avons recensé une majorité de 59,6 % de cas originaires d'un milieu urbain (n=34), 40,4 % de nos patients étaient originaire de milieu rural (n=23).

Pour ce qui est du milieu de résidence, la différence est plus grande avec 41 patients résidants en milieu urbain et 16 en milieu rural, soit 71,9 % et 28,1 % respectivement.

Il est à noter que la majorité des patients proviennent des régions de l'Est et du nord-est du Maroc, vu que le CHU Hassan II draine les malades de ces régions.

#### c- Assurance maladie:

La couverture par une assurance maladie ne concernait que 4 patients de notre série.

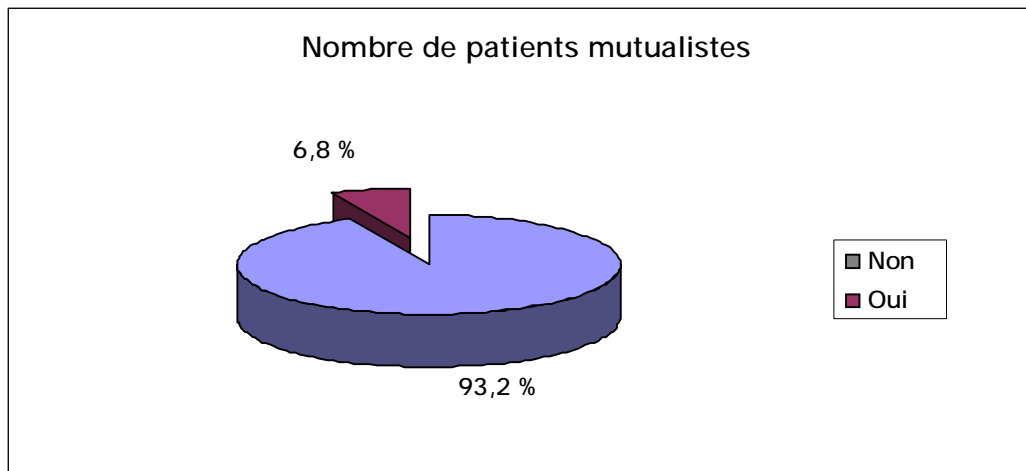


Figure 5: Taux d'assurance maladie

## 2- Données cliniques:

a- Les antécédents pathologiques des patients :

Les antécédents recherchés étaient essentiellement les habitudes toxiques à savoir le tabagisme et l'alcoolisme, ainsi que la tuberculose et l'existence d'un cancer familial. La notion de tabagisme actif est retrouvée chez 19 patients, tous de sexe masculin, soit 31,7 %. Six patients (10 % des cas) présentent un éthyisme régulier.

Un antécédent de tuberculose traitée et déclarée guérie est retrouvé chez 4 patients (6,7 %), tous des cas de tuberculose pulmonaire.

Chez 2 autres patients, le diagnostic de tuberculose ganglionnaire a été faussement retenu initialement sur l'étude histologique d'une adénopathie; le diagnostic a été redressé par la suite vue l'absence d'amélioration clinique sous traitement anti-bacillaire avec relecture des lames objectivant une MH.

Par ailleurs, nous avons recensé l'existence de 2 cas de cancer dans la famille. Il s'agissait d'un cas de cancer de tissu hématopoïétique et d'un autre cas de cancer du cavum. Néanmoins, on n'a pas pu obtenir plus d'informations quant au type exact du cancer, ni du degré de parenté avec le malade.

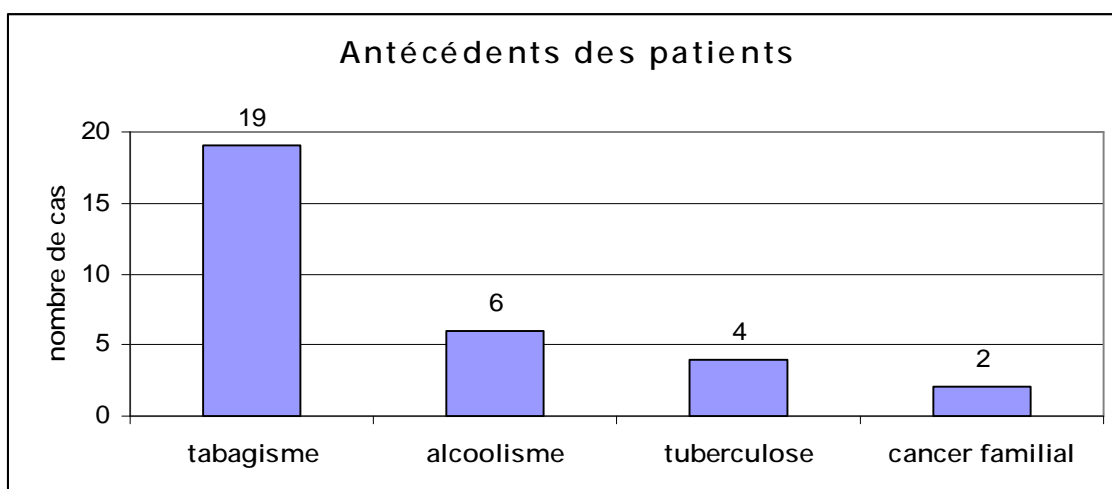


Figure 6: Antécédents pathologiques de nos patients

b- Délai de consultation :

Grâce aux renseignements fournis par l'entretien avec nos patients, on a pu calculer le délai moyen entre le début de la symptomatologie et le diagnostic de la maladie. Il est en moyenne de 9,6 mois.

Il existe une grande variabilité quant au délai de consultation de nos patients. En fait, pour certains, il a fallu deux ou trois ans de la date d'apparition des premiers signes de la maladie avant de consulter. Pour d'autres, au contraire, ils consultent dès les premiers mois de la symptomatologie. Seulement 17 patients (28,8 %) avaient consulté dans un délai de 3 mois. Par contre, 21 patients (35,6 %) n'avaient consulté qu'après un délai d'un an.

c- Circonstances de découverte:

La figure 7 montre les différents motifs de consultation des patients.

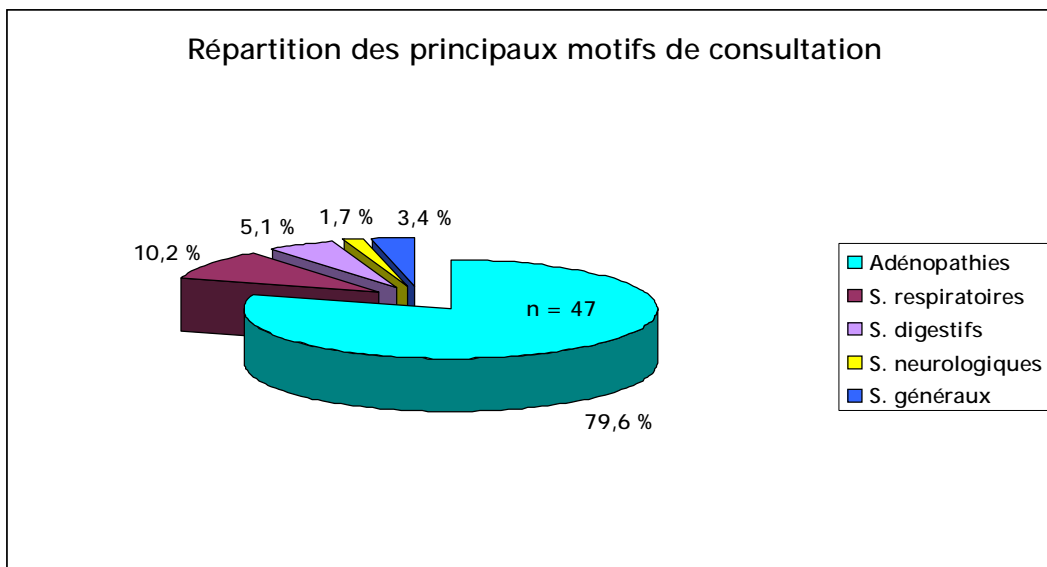


Figure 7: Répartition des principaux motifs de consultation

On remarque que les adénopathies périphériques, qu'elles soient unique ou multiples, révèlent la maladie dans la grande majorité des cas (47 cas, soit 79,6 %). Six patients avaient consulté pour une symptomatologie respiratoire, 5 d'entre eux pour une toux et un autre pour une dyspnée. Les signes digestifs étaient le principal

motif de consultation dans 3 cas : il s'agit de la douleur abdominale chez deux patients et un cas de diarrhée chronique.

Chez 2 patients, on retrouve des signes généraux comme la principale doléance : un patient avait consulté pour une fièvre au long cours et un autre pour une altération de l'état général.

Enfin, une patiente avait été admise initialement pour une paraparésie.

d- Les caractéristiques cliniques :

d.1- Les adénopathies périphériques :

Elles constituent le principal signe clinique retrouvé chez nos patients. Elles sont présentes chez 51 patients, soit 84,7 %. Elles sont en plus le principal motif de consultation (79,6 %).

Parmi ces patients, seulement 13 présentent une adénopathie unique. Dans ce cas, la localisation cervicale est prédominante avec 9 cas.

α- Site primitif des adénopathies superficielles :

On a étudié, chez les patients présentant des adénopathies superficielles (n=51), le site d'apparition de la première adénopathie. On a inclus la région sus-claviculaire dans la région cervicale.

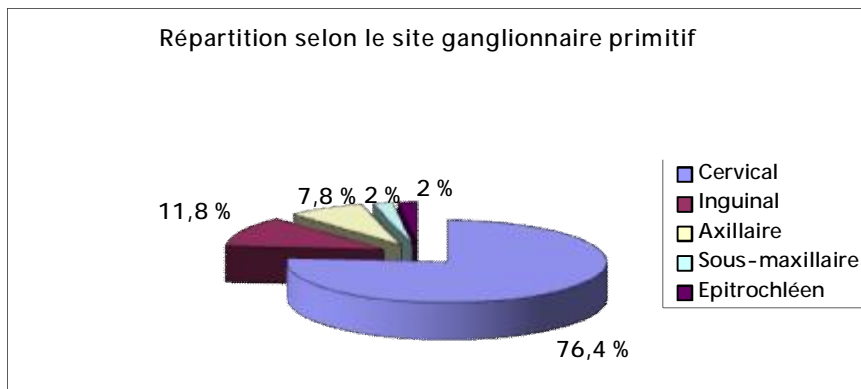


Figure 8: Répartition selon le site ganglionnaire primitif

Dans la grande majorité des cas (n=39), le site primitif de l'adénopathie est cervical. Chez 6 patients, l'adénopathie est apparue initialement au niveau inguinal. Le site ganglionnaire primitif était axillaire dans 4 cas. Pour les sites épitrochléen et sous-maxillaire, ils l'étaient dans un cas chacun.

β- Répartition de l'atteinte ganglionnaire en fonction des sites :

En plus du site primitif des adénopathies, on s'est aussi intéressé à la fréquence d'atteinte de chacun des sites ganglionnaires.

Il apparaît de façon évidente l'importance de la localisation cervicale chez nos patients par rapport aux autres localisations ganglionnaires.

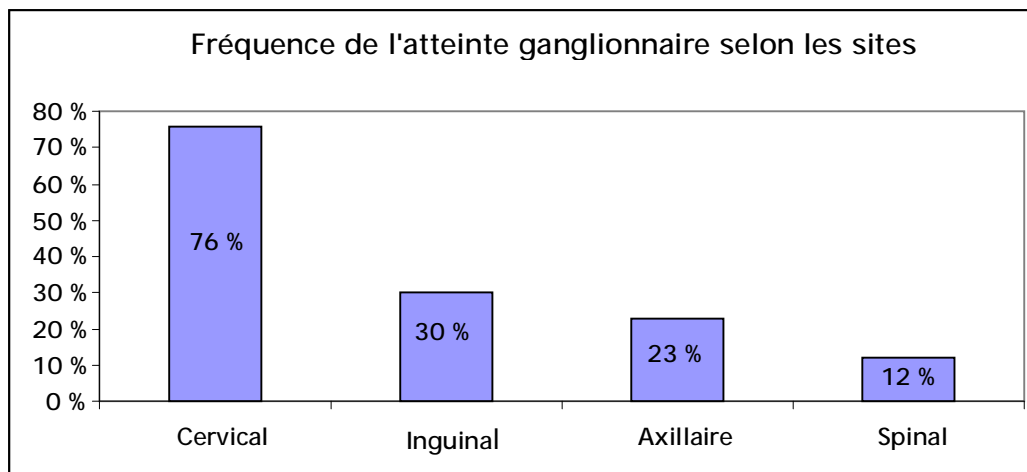


Figure 9: Fréquence de l'atteinte ganglionnaire selon les sites

γ- Nombre de sites ganglionnaires atteints :

On a étudié également le nombre de sites ganglionnaires envahis par la maladie et faisant apparaître des adénopathies.

On a défini au niveau cervical les sites suivants : sus-claviculaire, jugulo-carotidien, sous-mandibulaire, sous-mentonnier, pré-tragien, et rétro-auriculaire.

D'abord, on a calculé la moyenne tous sites confondus : elle est de 3 sites envahis ; avec une variation allant de 1 à 8 sites envahis.



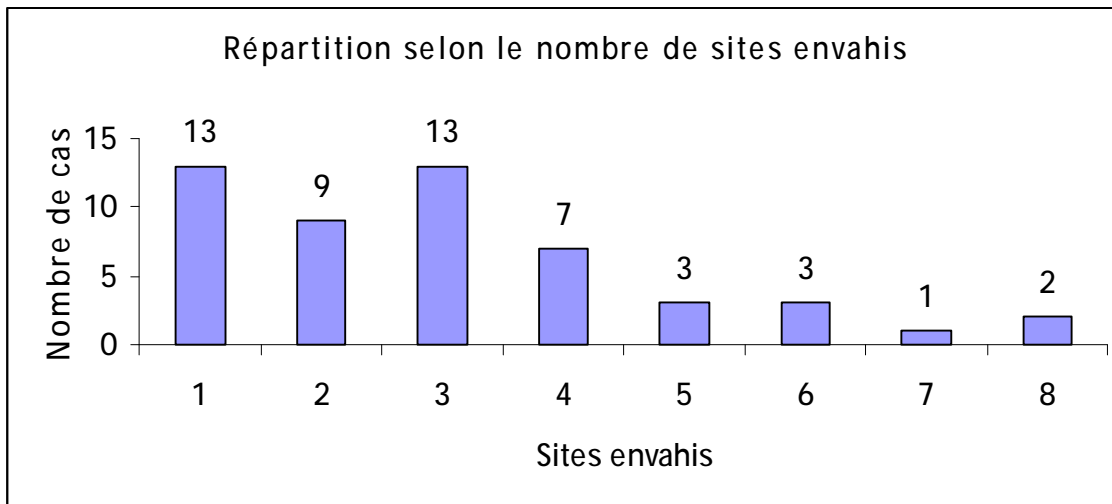


Figure 10: Répartition selon le nombre de sites ganglionnaires envahis

δ- Taille et retentissement ganglionnaire :

On s'est intéressé à un autre aspect de l'atteinte ganglionnaire qui est la taille des adénopathies appréciée cliniquement. On a recensé les données concernant le diamètre de la plus grande adénopathie. La taille ganglionnaire est variable avec des cas ne dépassant pas 1 cm et d'autres cas où on a eu de véritables masses ganglionnaires mesurant 15 cm.

Ces adénopathies n'étaient pas douloureuses, ni compressives. Mais dans la plupart des cas, elles étaient gênantes sur le plan esthétique surtout les cervicales, amenant les patients à les cacher par un foulard ou autre, ceci avait dans tous les cas un retentissement psychique certain, en plus du vécu d'une maladie chronique et cancéreuse.

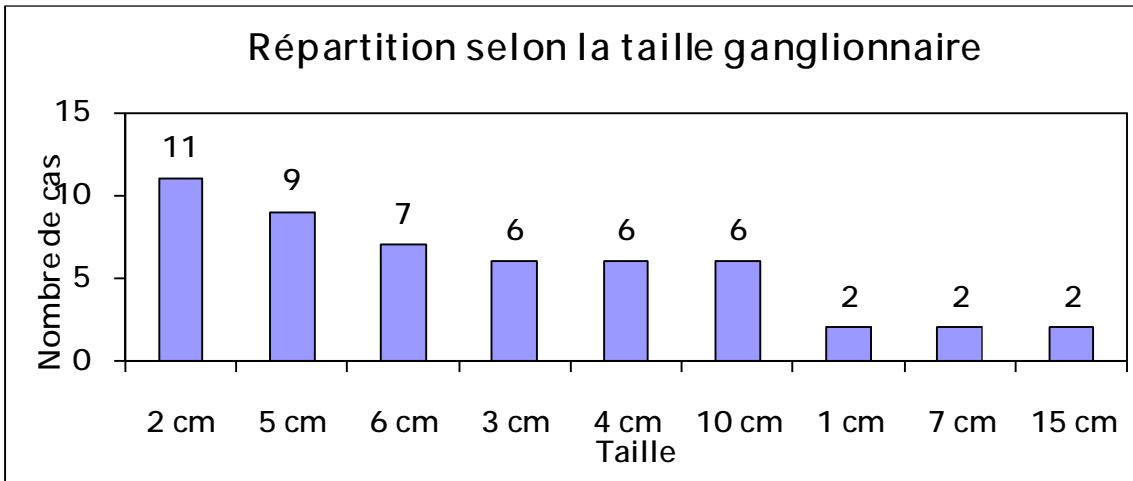


Figure 11: Répartition selon la taille ganglionnaire

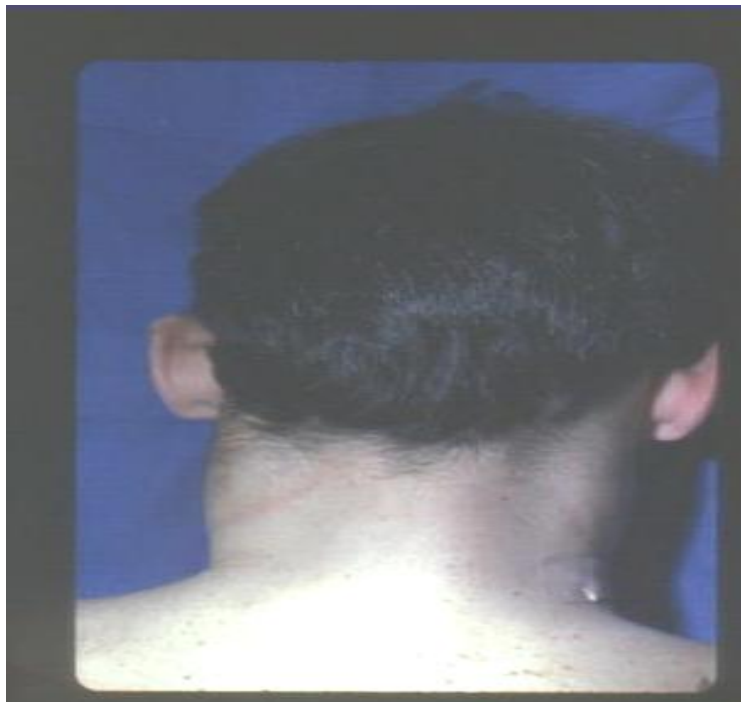


Figure 12 : Magmas d'adénopathies cervicales bilatérales [service de médecine interne, CHU Hassan II, Fès].

d.2- Autres signes cliniques :

a- Manifestations pleuro-pulmonaires :

Les signes respiratoires constituent la principale symptomatologie fonctionnelle rapportée par nos patients.

Le nombre de patients présentant une symptomatologie respiratoire (fonctionnelle et physique) est de 11 patients.

Il s'agit de trois signes fonctionnels : la toux, la dyspnée et la douleur thoracique. Comme on vient de le signaler, ces signes ont révélé la maladie chez six patients. La notion d'hémoptysie a été retrouvée chez 4 patients.

A l'examen physique, on a découvert un syndrome d'épanchement pleural liquidien chez 5 patients.

Tableau 2 : Répartition des signes respiratoires

Symptômes respiratoires	Nombre de cas (%)
Toux	8 (13,33)
Dyspnée	5 (8,33)
Douleur thoracique	2 (3,33)
Hémoptysie	4 (6,66)
Syndrome d'épanchement pleural	5 (8,33)

b- Signes digestifs :

Les signes digestifs n'ont pas été fréquemment rapportés par nos patients.

Il s'agit de trois symptômes : la douleur abdominale (n=3), la diarrhée chronique (n=2) et l'ictère (n=1). Ces signes digestifs ont été présents chez 4 patients : deux patients avaient une association de douleur abdominale avec diarrhée chronique, un autre avait une douleur abdominale sans autre manifestation clinique, et le quatrième avait un ictère associé à d'autres signes cliniques extra-digestifs.

c- Signes neurologiques :

Seulement deux patients avaient présenté des signes neurologiques. Il s'agit d'une paraparésie dans un cas et d'une névralgie cervico-brachiale chez un autre.

Dans les deux cas, l'atteinte neurologique est liée à un mécanisme de compression nerveuse (médullaire ou radiculaire).

d- Signes généraux :

Les signes généraux pris en considération dans la classification d'Ann-Arbor sont: la fièvre, les sueurs nocturnes et l'amaigrissement.

Chez deux patients, ils ont constitué le seul motif de consultation.

Quarante-huit de nos patients avaient au moins un seul de ces généraux, soit 76,7 %.

L'amaigrissement est le principal signe général avec une fréquence avoisinant 65 % (n=39). La fièvre est présente chez 35 de nos malades, soit 59 % des cas. Les sueurs sont moins fréquentes avec un pourcentage avoisinant 44 % (n=26).

La notion de prurit a été recensée chez 14 de nos patients, soit un pourcentage de 24 %. Très souvent, il s'agissait d'un prurit intense avec des lésions de grattage.

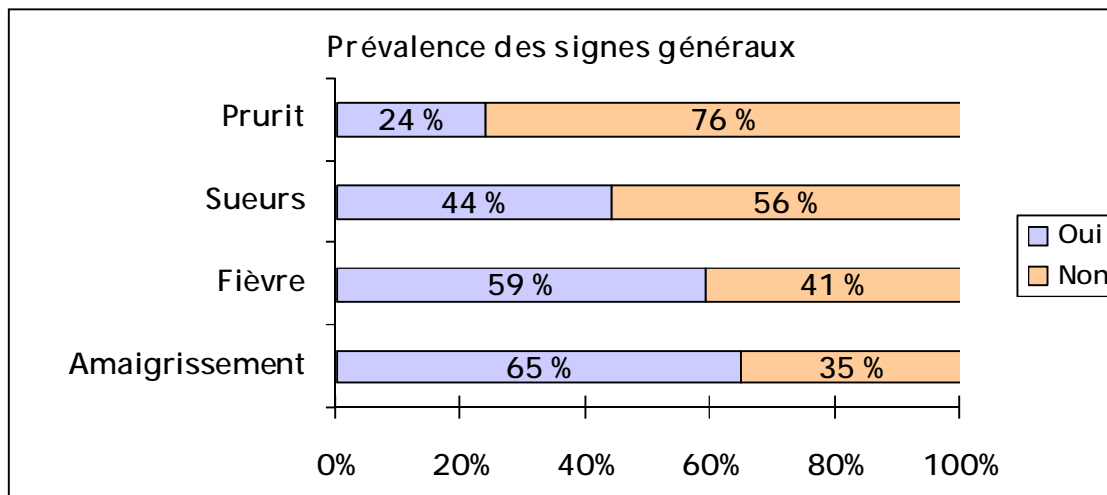


Figure 13: Prévalence des signes généraux

e- Splénomégalie et hépatomégalie :

Une splénomégalie a été objectivée lors de l'examen physique chez 12 patients. Ainsi la prévalence de la splénomégalie à l'examen clinique est de 20 %. Quant à l'hépatomégalie, elle a été retrouvée dans 7 cas, soit 12 % des cas.

f- Autres signes cliniques :

Des signes particuliers ont été rapportés par nos patients de façon isolée.

Un patient avait présenté un syndrome de compression médiastinal fait d'une dysphonie avec dysphagie. Un autre patient s'est plaint d'une lombalgie atroce résistante aux thérapeutiques antalgiques et qui s'est révélée par la suite en rapport avec une atteinte vertébrale secondaire à la maladie.

### 3- Diagnostic histologique :

L'étude anatomopathologique permet le diagnostic de la maladie et précise aussi son type histologique. Elle a été complétée par la technique d'immunohistochimie pour affirmer ou confirmer le diagnostic.

Dans la plupart des cas, les pièces d'adénectomie ont été analysées au laboratoire du centre hospitalier Hassan II. Quand l'analyse histologique se fait au niveau d'un autre laboratoire, la relecture des lames se fait s'il y a un doute.

a- Données histologiques :

α- Siège du prélèvement :

Ø La biopsie ganglionnaire :

Le diagnostic positif de la MH est posé sur une biopsie ganglionnaire dans 59 cas (98,33 %). Il s'agit d'un ganglion :

- Superficiel : chez 52 cas (86,66 %).
- Profond : chez 7 malades (11,66 %).

Ø Autres :

Pour un seul cas, le diagnostic a été posé sur l'analyse d'une masse pulmonaire dont la biopsie a été scannoguidée.

β- Techniques de prélèvement des adénopathies profondes :

Dans les 7 cas n'ayant pas d'adénopathies superficielles, le diagnostic a été permis grâce à la biopsie d'adénopathies profondes. On a prélevé chez 3 patients des adénopathies sous-diaphragmatiques (péritonéales (n=2) et inguinale), par voie chirurgicale. Dans les autres cas, on a prélevé des adénopathies médiastinales : par thoracotomie (3 cas), ou par biopsie scannoguidée (1 cas).

γ- Répartition globale des différents types histologiques :

Du point de vue histologique, le type à « cellularité mixte » (CM) est le plus fréquent, il est présent dans 30 cas (50 %) ; suivi par le type « scléronodulaire » (SN) retrouvé chez 28 malades. Le type à « déplétion lymphocytaire » (DL) n'a été présent que chez 2 malades. Nous n'avons retrouvé en aucun cas le type « riche en lymphocytes » (RL) de la MHC, ni le type nodulaire à prédominance lymphocytaire.

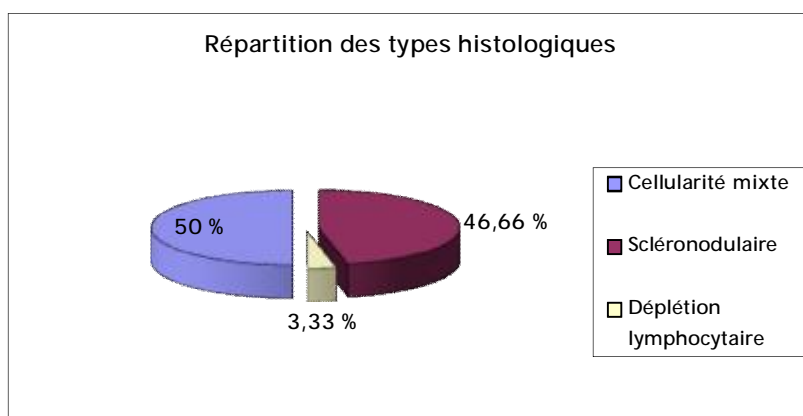


Figure 14: Répartition des types histologiques.

b- Données immunohistochimiques :

Parmi les 60 cas inclus dans notre étude, l'étude immunohistochimique est réalisée dans 41 cas, soit 68,33 % de la population étudiée. L'immunohistochimie n'a été utilisée en routine au laboratoire d'anatomopathologie du centre hospitalier Hassan II que depuis 2005, tout en sachant que la majorité des biopsies (75 %) sont analysées au niveau de ce service.

Les marqueurs étudiés sont :

- ü CD15 dans 39 cas ;
- ü CD30 dans 40 cas ;
- ü CD20 dans 28 cas ;
- ü EMA dans 23 cas ;
- ü CD3 dans 4 cas ;
- ü ALK1 dans 3 cas ;
- ü La cytokératine dans un seul cas ;

Il faut mentionner que le marqueur LMP-1 (qui correspond à l'antigène membranaire de latence de l'EBV) n'a pas été utilisé pour l'étude phénotypique de nos patients.

L'étude immunohistochimique est réalisée dans 16 cas de MH à « cellularité mixte » (MH-CM) (53,33 %), dans 23 cas (82,2 %) de la MH scléronodulaire (MH-SN), et dans les 2 cas de MH à « déplétion lymphocytaire » (MH-DL).

α- Les résultats individuels pour chaque marqueur sont :

- ü CD30 est exprimé par les cellules tumorales chez 39 malades (97,5 %) avec 1 seul cas négatif;
- ü CD15 est positif chez tous les patients ayant bénéficié de ce marquage ;
- ü CD20 est, soit focalement positif (3 cas; 10,7 %), soit négatif (25 cas; 89,3 %);
- ü EMA est exprimé chez 13 patients (56,5 %) et négatif chez 10 (43,5 %) ;
- ü CD3 est négatif dans les quatre cas ayant bénéficiés de ce marquage ;

ü ALK1 est étudié dans deux cas de MH-CM et un cas de MH-SN. Il est négatif dans ces trois cas.

Le profil immunohistochimique « CD30 + ; CD15 + » est prédominant, il est présent dans 38 cas, parmi 39 bénéficiant de ces deux marquages à la fois, soit 97,4 %. Un seul cas avait un profil « CD30 - ; CD15 + ».

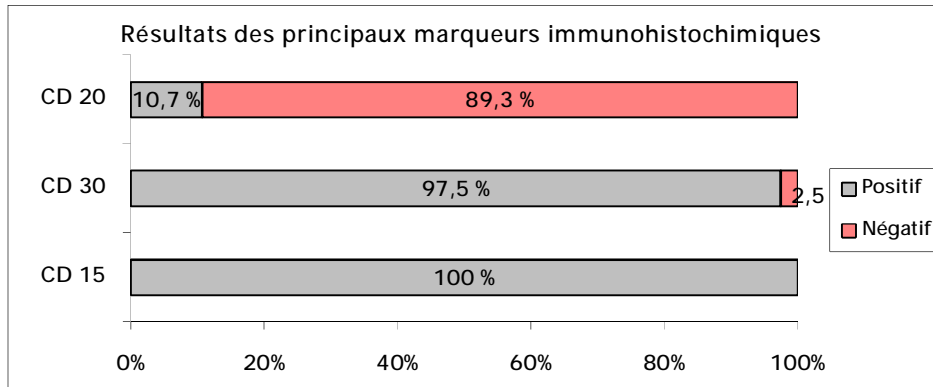


Figure 15: Résultats des principaux marqueurs immunohistochimiques

#### β- Résultats de l'IHC en fonction des types histologiques :

- Type histologique à « cellularité mixte » :

ü CD15 : + dans 100 % des cas (15 cas) ;

ü CD30 : + dans 14 cas, - dans 1 cas ;

ü CD20 : focalement + dans 2 cas, - dans 10 cas (négativité de 83,33 %) ;

ü EMA : + dans 4 cas, - dans 6 cas ; 40 % de positivité

- Type histologique « scléronodulaire » :

ü CD15 : + dans 22 cas, jamais - ;

ü CD30 : + dans les 23 cas étudiés ;

ü CD20 : + dans un seul cas, - dans 14 cas, soit une négativité de 93,33 % ;

ü EMA : + dans 8 cas, - dans 3 cas, 72,7 % de positivité ;



- Type histologique à « déplétion lymphocytaire » :

Les 2 cas retrouvés ont un profil immunologique : « CD15 + ; CD30 + ». Pour le marqueur EMA, il est positif dans un cas et négatif dans un autre. CD20 est négatif dans le seul cas étudié par ce marqueur.

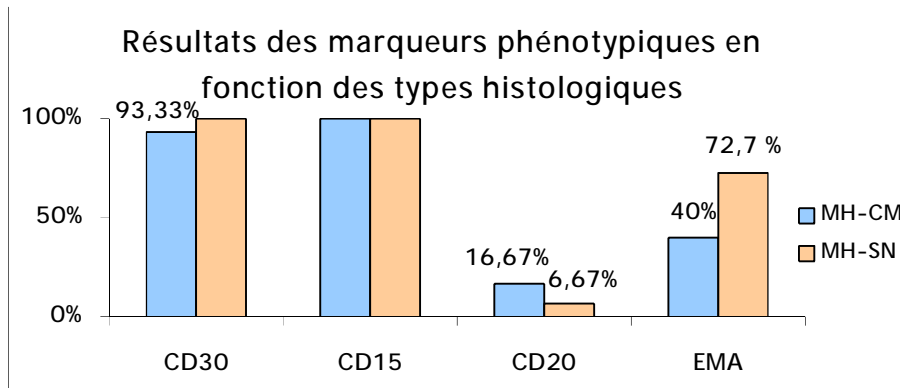


Figure 16: Résultats des marqueurs phénotypiques en fonction des types histologiques.

#### 4- Bilan d'extension :

Une fois le diagnostic retenu, les malades ont bénéficié d'un bilan d'extension, puis ils sont classés en stades cliniques selon la classification d'Ann-Arbor, avec précision du stade évolutif clinique et biologique.

##### α- Bilan biologique :

Le bilan biologique réalisé chez nos patients a comporté :

- ü Hémogramme ;
- ü Vitesse de sédimentation ;
- ü Bilan hépatique : cytolyse et cholestase
- ü Bilan rénal : urémie et créatininémie ;
- ü Protidémie avec électrophorèse des protéines plasmatiques ;
- ü Ionogramme sanguin : kaliémie, natrémie et calcémie ;

ü Sérologies : Ag Hbs, Ac HVC, VIH.

✚ Données de la numération sanguine :

Un hémogramme a été réalisé systématiquement chez tous les patients.

Les valeurs de l'hémoglobine varient entre 4,9 et 15,1 g/dl. Une anémie a été recensée chez 44 malades, soit 73,33 %. Chez 26 patients, la valeur de l'hémoglobine était < 10,5 g/dl (soit 43,33 % des cas).

Quant aux anomalies de la lignée blanche :

- Une hyperleucocytose > 15 000 éléments/mm<sup>3</sup> a été présente chez 18,3 % des patients (n=11) ;
- Un taux de lymphocytes < 600/mm<sup>3</sup> a été retrouvée chez 1 seul patient (1,9 %).

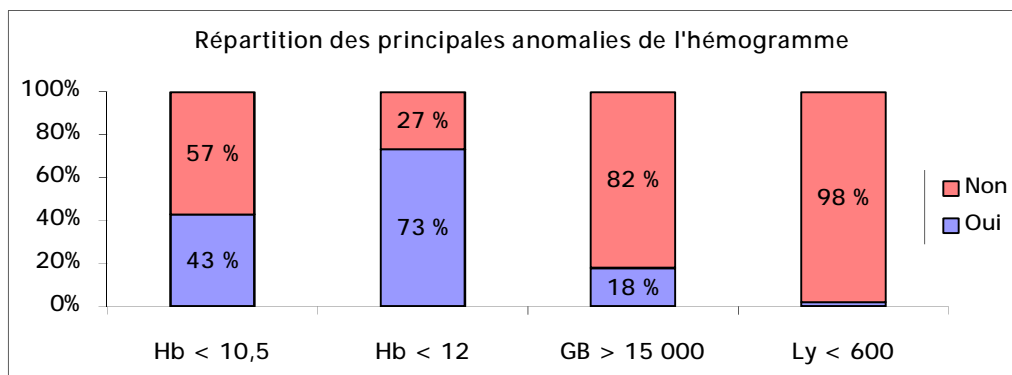


Figure 17: Répartition des principales anomalies de l'hémogramme

La thrombopénie (définie par une valeur de plaquettes < à 150 000 éléments/mm<sup>3</sup>) a été observée dans 6 cas avec une moyenne de 137 000 éléments/mm<sup>3</sup>. Un taux < 100 000 n'a été observé en aucun cas. A l'opposé, une thrombocytose a été retrouvée chez 10 patients, avec une moyenne de 668 000 éléments/mm<sup>3</sup>.

Tableau 3: Anomalies des taux de plaquettes

<i>Taux des plaquettes</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>Pourcentage %</i>
< à 150 000	6	10,2
> à 500 000	10	17
Taux normal	43	72,8

✚ Vitesse de sédimentation (VS):

Elle constitue un élément principal du bilan inflammatoire et sa réalisation a été systématique. La moyenne de la VS est de 66,7 mm.

Des valeurs de la VS  $\geq 30$ mm étaient observées chez 47 patients, soit 79,7 %.

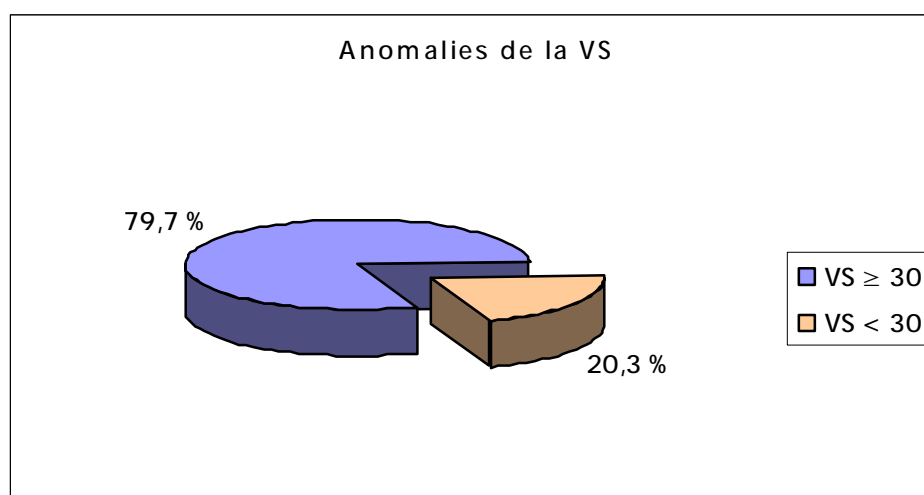


Figure 18: Anomalies de la VS

✚ Bilan hépatique :

Le bilan hépatique réalisé a comporté un bilan de cytolyse incluant les enzymes GOT et GPT, et un bilan de choléstase comportant les phosphatases alcalines et la bilirubine totale.

Il est perturbé chez 19 malades, soit 33 % des cas.

Le dosage des PAL a été fait chez 35 patients. Parmi ces cas, le taux des PAL a été perturbé chez 10 patients.

Le dosage de la bilirubine totale a été perturbé chez 2 patients parmi 30.

Le bilan de cytolyse est réalisé chez 58 patients. Il a été perturbé chez 13 patients (soit 22,4 %). Le taux des GOT est perturbé chez 11 malades, et celui des GPT chez 9 malades. Une perturbation concomitante des deux enzymes à la fois a été observée dans 7 cas.

Tableau 4: Répartition des anomalies du bilan hépatique.

Valeur	PAL (%)	BT (%)	GOT (%)	GPT (%)
N	25 (71,4)	28 (93,3)	47 (82)	49 (84)
1,5N	5 (14,3)	1 (3,3)	6 (10)	5 (9)
2N	1 (2,9)	0	3 (5)	1 (2)
> 2N	4 (11,4)	1 (3,3)	2 (3)	3 (5)

#### ✚ Dosage de la LDH :

Ce marqueur a été demandé chez presque tous nos patients (n=55).

On a tenu compte pour l'appréciation de sa valeur des valeurs référence fournies par le laboratoire. Ainsi, son taux est élevé chez 26 cas, soit un pourcentage de 47,3 %.

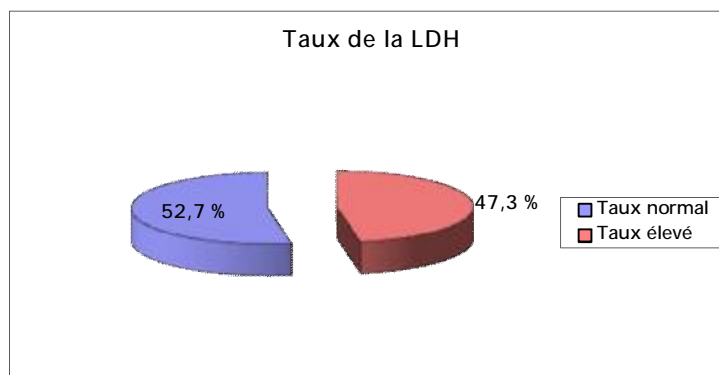


Figure 19: Taux de la LDH

#### ✚ Protidémie et électrophorèse des protéines plasmatiques :

Une valeur de la protidémie < 60g/l est observée uniquement chez 2 patients (parmi 22).

Par contre, l'électrophorèse des protéines plasmatiques n'a été faite que dans 12 dossiers, objectivant une hypoalbuminémie < 40 g/l chez 7 patients, soit 58,3 % des cas.

Chez 8 patients, on a eu un profil électrophorétique associant à la fois : une hyper- $\alpha$ 1, une hyper- $\alpha$ 2 et une hyper- $\gamma$ -globulinémie, soit 66,7 %.

Une hyper- $\beta$ -globulinémie a été retrouvée chez 5 malades parmi 11.

#### ✚ Sérologies :

De façon systématique ont été demandées les sérologies hépatitiques et VIH dans le cadre du bilan pré-thérapeutique de la maladie.

Ce bilan a objectivé une négativité pour tous les cas de sérologie de l'hépatite B et C (Ag Hbs et Ac anti-HVC) avec un seul cas séropositif à VIH.

#### $\beta$ - Bilan radiologique :

##### ✓ Radiographie thoracique :

Elle a été réalisée chez 55 de nos malades. On a recherché systématiquement la présence : d'un élargissement médiastinal, d'anomalies du parenchyme pulmonaire et d'une pleurésie.

La radiographie thoracique était pathologique dans 43,6 % (n=24). Un élargissement médiastinal est objectivé chez 18 cas (32,7 %) dont 12 sont des médiastins bulky (25,5 %). Un épanchement pleural liquidien a été identifié chez 10 patients. Par ailleurs, chez 8 cas, on a identifié une anomalie du parenchyme pulmonaire.

Tableau 5: présentation des anomalies objectivées à la radiographie thoracique.

Anomalies de la Radio	Nombre de cas	Pourcentage %
Radio pathologique	24	43,6
Elargissement médiastinal	18	32,7
Médiastin Bulky	12	25,5
Pleurésie	10	18,2
Anomalie parenchymateuse	8	14,5

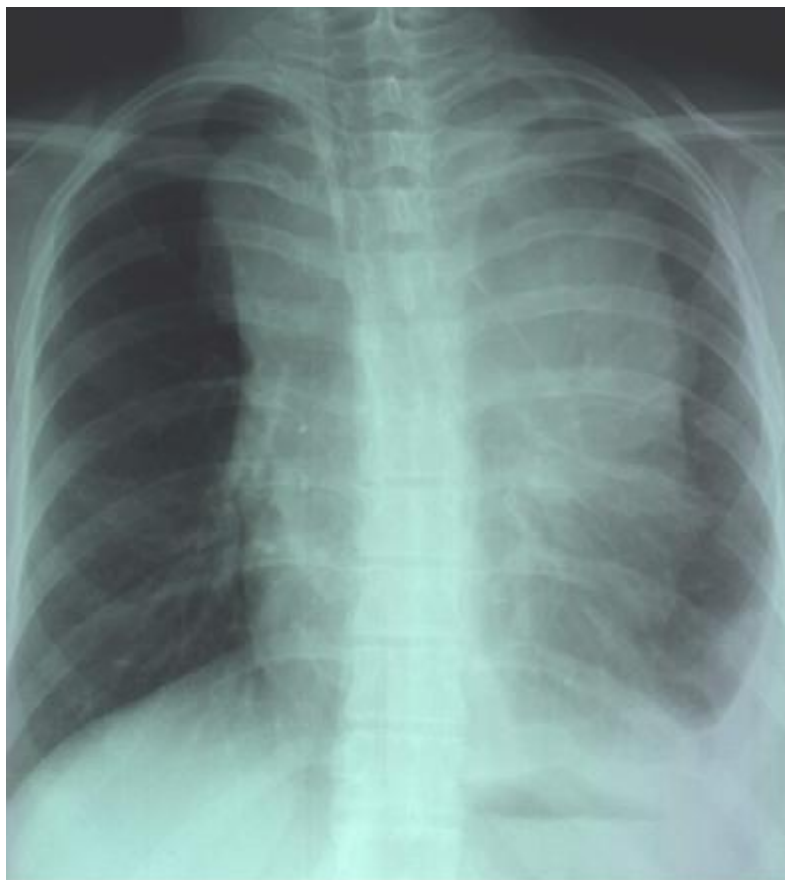


Figure 20: Radiographie thoracique montrant une atteinte médiastinale avec une importante masse tumorale [service de médecine interne, CHU Hassan II, Fès].

▼ Echographie abdomino-pelvienne :

On l'a réalisée chez 34 patients et elle s'est avérée pathologique dans 55,9 % des cas (n=19).

Les adénopathies ont été retrouvées dans 53 % (n=18), et elles sont de siège variable.

La splénomégalie est présente chez 10 malades (29,4 %), et on a retrouvé une rate nodulaire chez 7 patients (20,6 %). Parmi ces derniers, seulement 2 n'avaient pas une splénomégalie associée. A l'opposé, chez 5 malades, on note une splénomégalie sans lésion nodulaire de la rate.

Notre prévalence de l'atteinte splénique échographiquement est de 35,3 % (n=12).

Pour l'atteinte hépatique, on l'a objectivée chez 7 patients, soit une prévalence de 20,6 % ; et il s'agit dans ces cas d'une hépatomégalie. Des lésions nodulaires hépatiques n'ont été détectées en aucun cas.

L'ascite a été signalée chez 6 patients.

Tableau 6: Principales anomalies à l'étage abdominal objectivées par l'échographie

Echographie abdominale	Nombre	Pourcentage %
Adénopathies	18	53
Lésions spléniques :	12	35,5
Splénomégalie	10	29,4
Rate nodulaire	7	20,6
Hépatomégalie	7	20,6
Ascite	6	18,2

✓ TDM thoraco-abdomino-pelvienne:

Réalisée chez 57 malades, 3 de nos patients n'ont pas eu cet examen vu qu'en 2003, nous ne disposions pas encore de scanner.

- A l'étage thoracique :

La TDM a objectivé des anomalies à l'étage thoracique chez 44 malades, soit 77,2 %.

Des adénopathies médiastinales étaient présentes dans plus de la moitié des cas (63,2 % ; n=36).

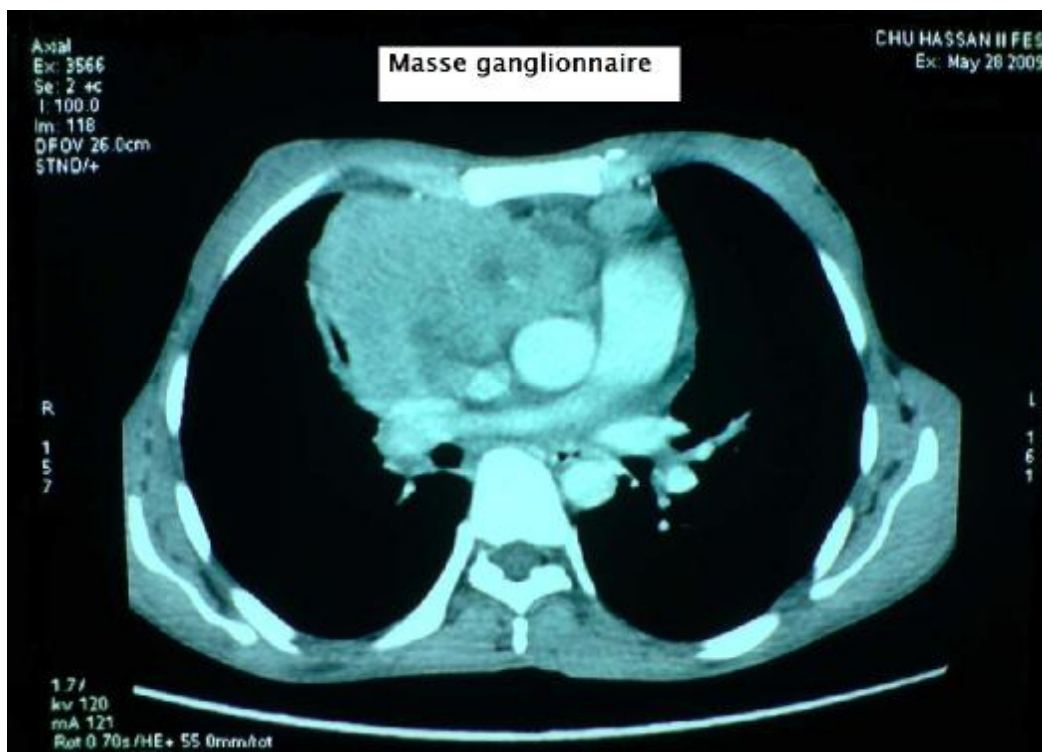


Figure 21: TDM thoracique en fenêtre médiastinale objectivant une masse ganglionnaire médiastinale.

La TDM a objectivé des lésions du parenchyme pulmonaire chez 24 malades (42,1 %). On a répertorié quatre types d'atteinte parenchymateuse pulmonaire :

- ü Lésions nodulaires et micronodulaires : chez 17 patients (29,8 %). Les lésions nodulo-micronodulaires représentent la principale lésion parenchymateuse pulmonaire avec un pourcentage de plus de 70 %.



- ü Envahissement parenchymateux par contigüité : retrouvé chez 3 patients, soit 5,3 % de tous les patients;
- ü Syndrome interstitiel : chez 2 malades, soit 3,5 %;
- ü Atélectasie : dans 2 cas.

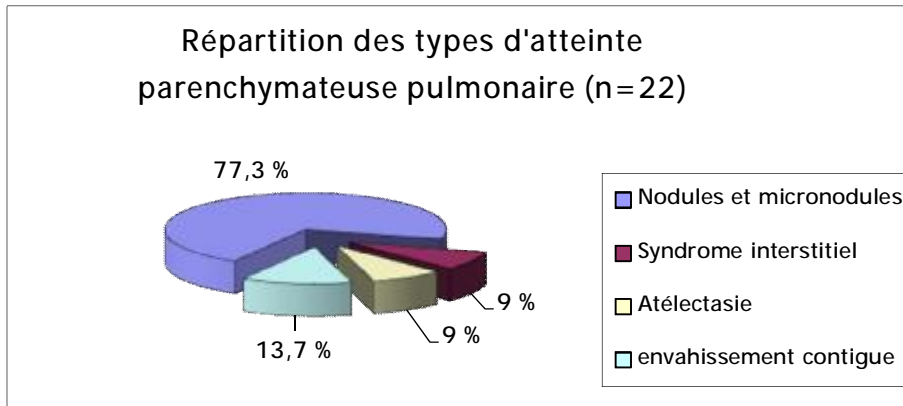


Figure 22: Répartition des types d'atteinte parenchymateuse pulmonaire



Figure 23 : TDM thoracique en fenêtre médiastinale objectivant la masse médiastinale ganglionnaire qui envahit le parenchyme pulmonaire adjacent.



Reformation coronale objectivant une masse ganglionnaire médiastinale envahissant le parenchyme pulmonaire adjacent

Figure 24 : Reformation coronale montrant la masse ganglionnaire médiastinale avec l’envahissement du parenchyme pulmonaire adjacent.



Présence d'un nodule lobaire moyen

Figure 25: TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse montrant la présence d’un nodule parenchymateux lobaire moyen.

On a retrouvé des lésions pleurales dans 29,8 % (n=17). Il existe deux types d'atteinte pleurale : la pleurésie et la pachypleurite.

La pleurésie est largement plus fréquente que la pachypleurite; la première étant observée chez 14 malades (24,6 %) tandis que la deuxième dans 4 cas seulement. Parmi ces cas de pachypleurite, seulement un seul avait une pleurésie associée.

La TDM thoracique a montré un épanchement péricardique dans 6 cas (10,5 %).

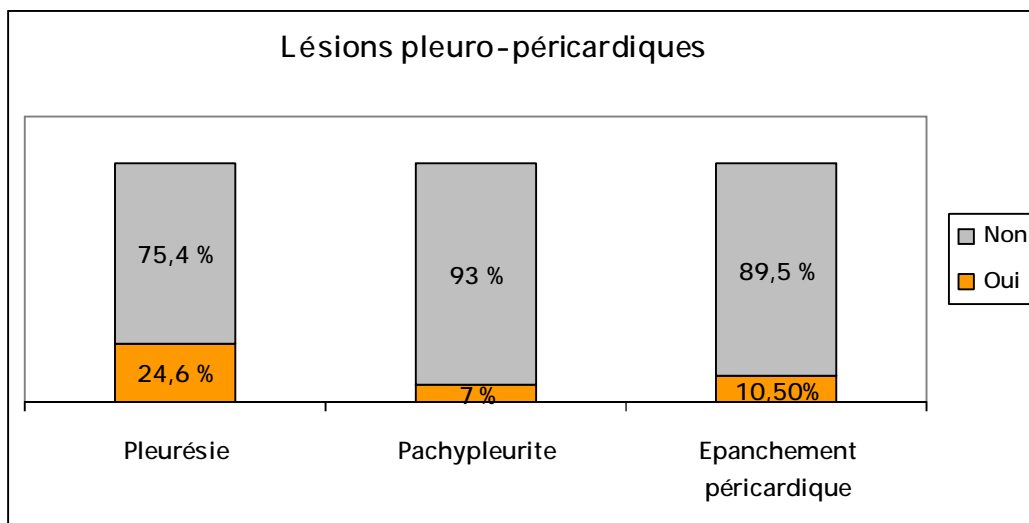


Figure 26: Lésions pleuro-péricardiques objectivées par TDM.



Figure 27: TDM thoracique objectivant la présence d'un épanchement pleural bilatéral.



Figure 28: TDM thoracique en fenêtre médiastinale montrant un épanchement péricardique.

Une atteinte osseuse a été également mise en évidence par la TDM, elle est présente chez 4 malades. La description des quatre cas est la suivante :

- ü Envahissement par contiguïté du corps vertébral de D1;
- ü Atteinte contiguë du rachis cervical ;
- ü Atteinte sternale contiguë à une masse ganglionnaire médiastinale ;
- ü Lésion costale.

Par ailleurs, on a objectivé chez un malade une masse thymique avec une infiltration de la graisse médiastinale.

- A l'étage abdominal :

La TDM s'est révélée pathologique à l'étage abdominal chez 36 patients parmi les 57 bénéficiant de cet examen, le pourcentage de l'atteinte abdominale objectivable par TDM est donc de 63,2 %.

Les lésions abdominales identifiées sont de quatre types :

- ü Hépatique : il s'agit de l'hépatomégalie et des lésions nodulaires hépatiques avec ou sans hépatomégalie ;
- ü Splénique : splénomégalie ou lésions nodulaires spléniques ;
- ü Adénopathies ;
- ü Ascite.

La TDM a montré une atteinte splénique chez 27 cas, soit 47,4 %.

On a objectivé une splénomégalie chez 17 patients (29,8 %), dont 14 avaient en plus un aspect nodulaire de la rate associé.

Un aspect nodulaire de la rate sans splénomégalie est présent chez 10 malades.

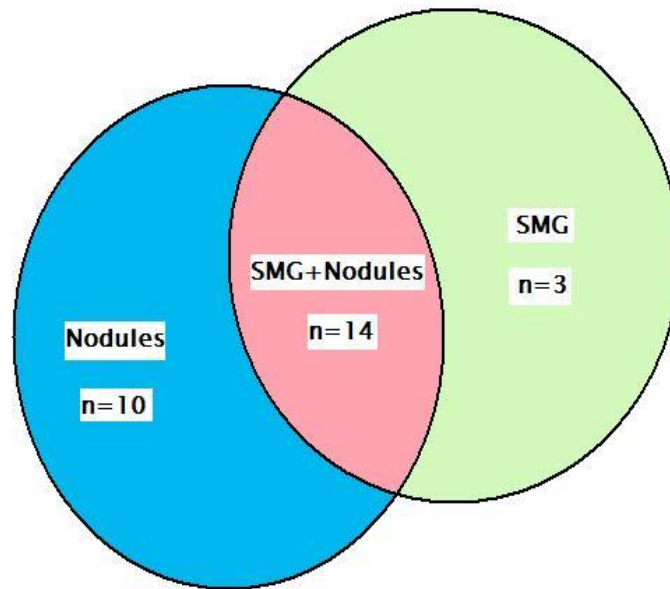


Figure 29: Anomalies spléniques objectivées par la TDM abdominale.

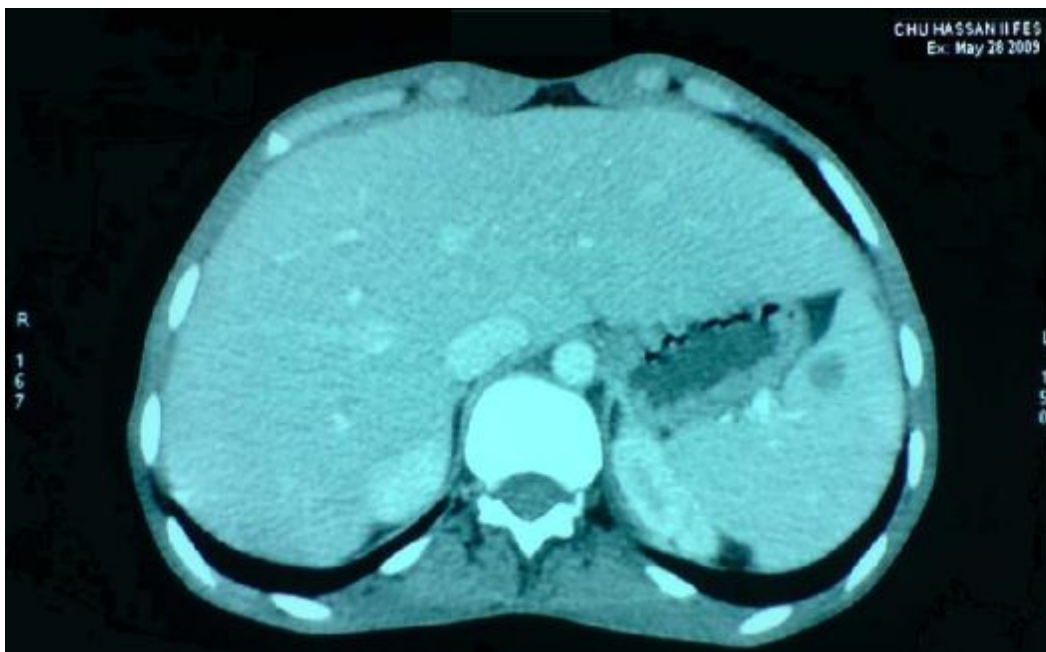


Figure 30: TDM abdominale en « C+ » objectivant un nodule splénique unique.



Figure 31 : TDM abdominale objectivant une splénomégalie hétérogène avec hépatomégalie homogène.

Le foie était pathologique chez 8 patients, avec hépatomégalie chez 5 patients et aspect nodulaire chez les 3 autres. L'association des deux types de lésions n'a pas été objectivée chez un même patient.

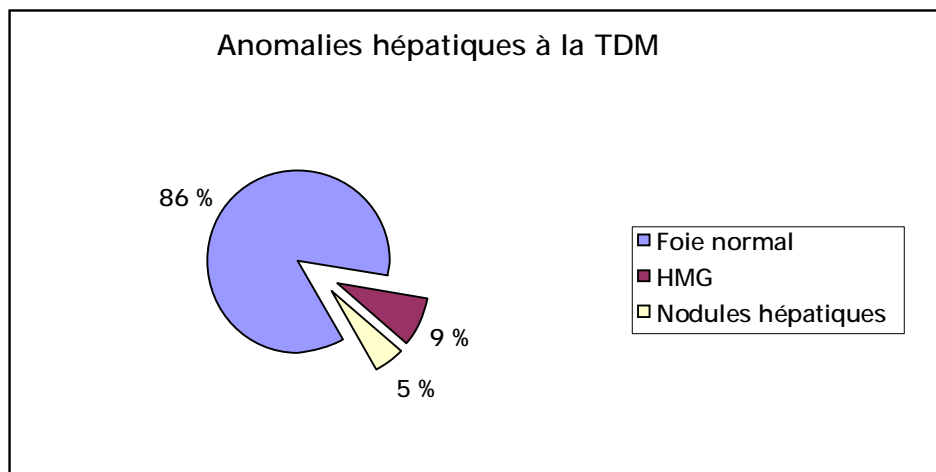


Figure 32: Anomalies hépatiques objectivées par la TDM

Quant aux adénopathies abdominales, elles sont présentes dans presque la moitié de nos cas (44 %, n=25). Ces adénopathies siègent préférentiellement au niveau des régions rétro-péritonéales, latéro-aortiques, inter-aortico-caves ou iliaques, les hiles hépatiques et spléniques, et dans les territoires mésentériques.



Figure 33: TDM abdominale montrant la présence de multiples adénopathies abdominales

L'ascite est relativement plus rare que les autres lésions, on ne l'a retrouvée que chez 4 malades (7 %).

- A l'étage pelvien :

La seule anomalie retrouvée à ce niveau est de nature ganglionnaire. C'est le cas de 9 patients. Ils avaient tous des anomalies abdominales associées, sauf dans un seul cas.



Tableau 7: Tableau récapitulatif des lésions thoraciques et abdominales objectivées par TDM.

	Types de lésions	Nombre (n=57)	Pourcentage %
Etage thoracique	Adénopathies médiastinales :	36	63,2
	Lésions parenchymateuses :	24	42,1
	Nodules et micronodules	17	29,8
	Syndrome interstitiel	2	3,5
	Envahissement contigu	3	5,3
	Atélectasie	2	3,5
	Lésions pleurales :	17	29,8
	Pleurésie	14	24,6
	Pleurite	4	7
	Epanchement péricardique :	6	10,5
	Atteinte osseuse :	4	7
Etage abdominal	Adénopathies abdominales :	25	44
	Lésions spléniques :	27	47,4
	Splénomégalie	17	29,8
	Nodules spléniques	24	42,1
	Lésions hépatiques :	8	14
	Hépatomégalie	5	9
	Nodules hépatiques	3	5
	Ascite	4	7

▼ Comparaison des résultats à l'étage abdominal selon le moyen d'exploration (Echographie ou TDM) :

Au niveau abdominal, nos patients ont bénéficié de deux moyens d'exploration : la TDM et l'échographie. La comparaison des résultats révèlent des différences considérables concernant les lésions identifiées selon le moyen d'imagerie utilisé. Le tableau suivant résume les résultats du bilan lésionnel identifiés par la TDM et l'échographie.

Tableau 8 : comparaison des résultats objectivés à l'étage abdominal selon les moyens d'exploration

	Echographie (%) (n=34)	TDM (%) (n=57)
Lésions abdominales	60	63,2
Adénopathies	53	44
Lésions spléniques :	35,5	47,4
Splénomégalie	29,4	29,8
Nodules spléniques	20,6	42,4
Lésions hépatiques :	20,6	14
Hépatomégalie	20,6	9
Nodules hépatiques	0	5
Ascite	18,2	7

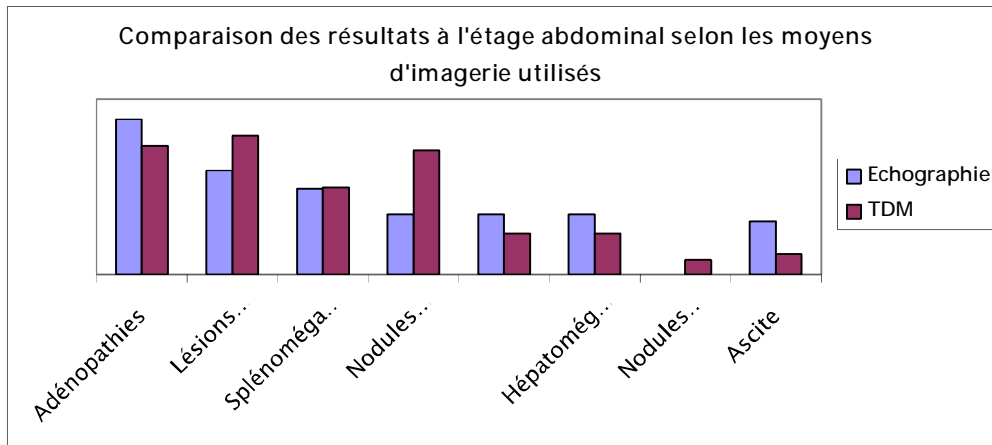


Figure 34: Comparaison des résultats à l'étage abdominal selon les moyens d'imagerie utilisés

γ- Bilan histologique :

- Biopsie ostéo-médullaire (BOM) :

Elle complète le bilan d'extension et recherche un envahissement médullaire.

Parmi les 47 malades ayant bénéficié d'une BOM, elle a été pathologique chez 8 cas (soit 17 %), objectivant une infiltration médullaire par la maladie, sans qu'elle ne soit associée à une myélofibrose.

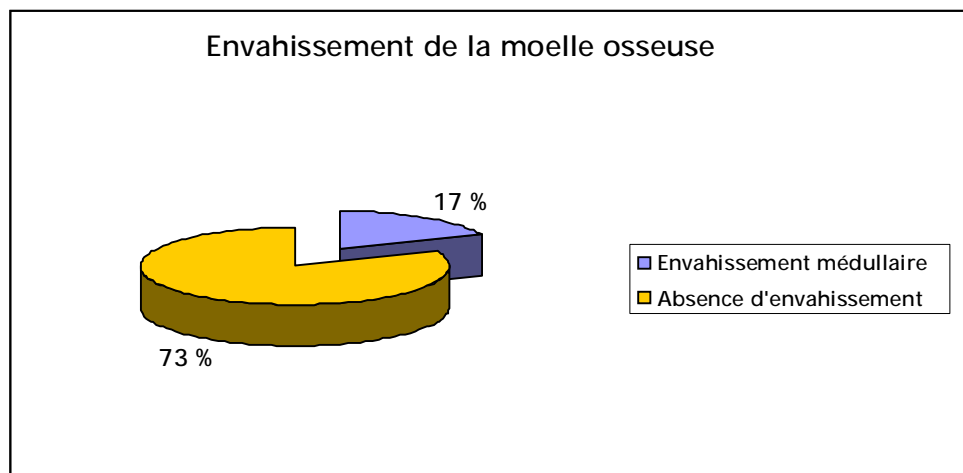


Figure 35: Envahissement de la moelle osseuse

L'infiltration médullaire concerne 4 femmes et 4 hommes.

L'âge moyen des patients ayant une atteinte médullaire est de 32,4 %.

On remarque que 7 de ces patients ont en plus une autre atteinte viscérale associée : hépatique, pleurale, pulmonaire ou osseuse.

Le type histologique prédominant dans le cas d'atteinte médullaire est celui « à cellularité mixte » retrouvé chez 5 patients, soit 62,5 %. Le type « scléronodulaire » est retrouvé chez les cas restants.

Tous les patients avec infiltration médullaire ont des signes d'évolutivité clinique et biologique.

- Autres biopsies :

D'autres biopsies ont été effectuées chez nos malades. Ces biopsies ont été orientées selon les signes d'appel et le contexte clinique.

La biopsie pleurale est la plus pratiquée, elle a été réalisée chez 8 patients, souvent pour écarter la présence d'une tuberculose associée vu le contexte épidémiologique dans notre pays.

Le tableau suivant résume les différentes biopsies réalisées ainsi que leurs résultats.

Tableau 9: Différentes biopsies réalisées ainsi que leurs résultats

Biopsie	Résultats	Nombre de cas
Pleurale	Infiltration lymphomateuse	1
	Tuberculose	2
	Non spécifique	2
	Résultat manquant	3
Bronchique	Infiltration lymphomateuse	1
	Non spécifique	1
Hépatique	Infiltration lymphomateuse	1
Jéjunale	Non spécifique	1
Cutanée	Gale	1

### δ- Classification d'Ann Arbor :

Au terme du bilan d'extension, nos malades sont classés selon la classification d'Ann-Arbor en 4 stades.

#### ✚ Stades cliniques :

La détermination du stade clinique est possible pour 57 patients, dont la répartition est la suivante :

§ Stade I : 2 cas.

§ Stade II : 10 cas.

§ Stade III : 9 cas.

§ Stade IV : 36 cas.

Ainsi parmi les 57 patients stadifiés, 12 patients appartiennent aux stades localisés regroupant les stades I et II, et 45 patients appartiennent aux stades disséminés III et IV.

§ Stades localisés (I, II): 12 cas (21 %).

§ Stades disséminés (III, IV): 45 cas (79 %).

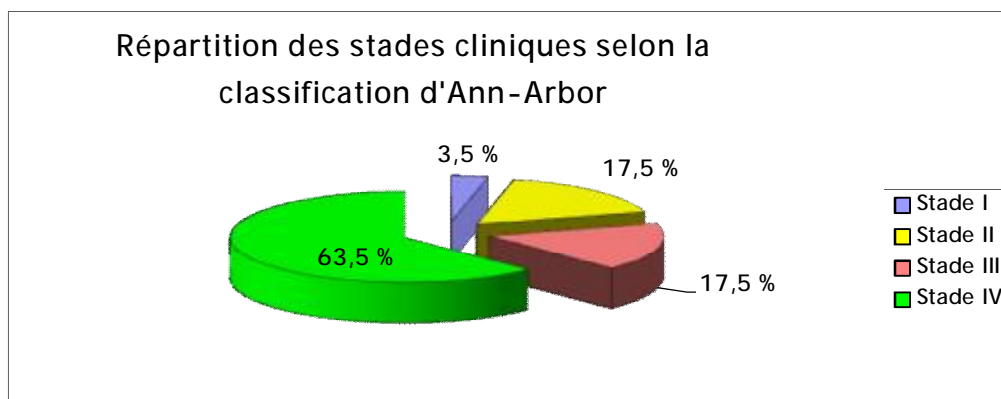


Figure 36: Répartition des stades cliniques selon la classification d'Ann-Arbor

✚ Signes d'évolutivité cliniques et biologiques (Bb):

Parmi les 60 cas étudiés, on a :

- ü 48 patients présentant des signes d'évolutivité cliniques (80 %) ;
- ü 52 patients présentant une évolutivité biologique (86,66 %) ;
- ü 43 patients présentant des signes d'évolutivité clinique et biologique (Bb) (71,66 %) ;
- ü Seulement 5 patients sont classés « Aa ».

✚ Répartition selon les stades cliniques et les signes d'évolutivité :

On a récapitulé l'ensemble des données sur le tableau suivant :

Tableau 10: Répartition des signes « B » et « b » selon les stades cliniques

Stades	Evolutivité clinique	Evolutivité biologique	Nombre de cas	Pourcentage
Stade I	A	a	1	1,75
		b	0	-
	B	a	0	-
		b	1	1,75
Stade II	A	a	3	5,26
		b	0	-
	B	a	0	-
		b	7	12,3
Stade III	A	a	1	1,75
		b	2	3,5
	B	a	1	1,75
		b	5	8,77
Stade IV	A	a	0	-
		b	3	5,26
	B	a	3	5,26
		b	30	52,63

## 5- Traitement :

Le traitement de la MH dans notre série a fait appel aux deux moyens thérapeutiques classiques de cette affection: chimiothérapie et radiothérapie. Il s'agit, soit d'un traitement combiné chimio-radiothérapique, soit d'un traitement à base de chimiothérapie seule.

Les patients ont reçu leurs cures de chimiothérapie au sein du service de « Médecine Interne », du centre hospitalier Hassan II. Néanmoins, les patients ont été transférés à l'Institut National d'Oncologie (INO) de Rabat pour bénéficier des séances de radiothérapie, quand cela était nécessaire.

Les décisions thérapeutiques, concernant l'association ou non de séances de radiothérapie, se font en collaboration avec le service de radiothérapie de l'INO.

a- Présentation des moyens thérapeutiques utilisés pour nos patients :

### α- Chimiothérapie :

Les protocoles de polychimiothérapie utilisés pour le traitement de nos patients peuvent être divisés en deux groupes : d'une part, les polychimiothérapies de première ligne, utilisées au diagnostic de la maladie, qui sont : ABVD, ABVP, BEACOPP, et le protocole hybride COPP/ABV (voir annexe). D'autre part, les polychimiothérapies de deuxième ligne, ou de rattrapage, proposées après échec d'une chimiothérapie initiale : BEACOPP renforcé, VIN et le COPP/ABV (voir annexe).

N.B : Le protocole ABVP est une variante de l'ABVD dans lequel le Dacarbazine (Deticene®) a été remplacé par du Prednisone (40 mg/m<sup>2</sup>) PO de J1 à J14.

Le protocole ABVD a été préféré à l'ABVP à chaque fois que le patient peut se procurer du Dacarbazine (Deticene®).

### ▼ Traitement adjuvant :

Il a consisté en une réanimation anti-infectieuse, hydro-électrolytique et hématologique. Des mesures générales d'hygiène et de prévention ont été prises,

notamment l'isolement en chambre individuelle en cas de neutropénie importante, antibiothérapie conditionnée par un bilan infectieux et un antibiogramme, couplée à une décontamination digestive.

Des transfusions de culots globulaires en cas d'anémie sévère iso-groupe, iso-rhésus, de culots plaquettaires en cas de thrombopénie avec risque imminent de saignement ont été réalisées.

Certains patients ont bénéficié de facteurs de croissance hématopoïétiques permettant de faire respecter la compliance thérapeutique.

#### β- Radiothérapie :

Pour le traitement de nos patients, le service de médecine interne a été en collaboration direct avec le service de radiothérapie de l'INO de Rabat.

On va se limiter dans notre étude à signaler la réalisation ou non du complément de radiothérapie. Les autres détails concernant les champs irradiés, doses, étalement, fractionnement et techniques d'irradiation ne figurent pas au niveau des mises à jour des dossiers de nos patients.

#### b- Conduite du traitement :

Chaque cure de chimiothérapie dure en moyenne 28 jours avec 14 jours de traitement et 14 jours de repos obligatoire pour une régénération médullaire, sauf pour le BEACOPP où la durée de traitement est de 3 semaines avec repos d'une semaine pour chaque cure.

Le choix de la modalité thérapeutique (chimiothérapie seule ou traitement combiné chimio-radiothérapique) et celui du protocole de chimiothérapie utilisé ont été conditionnés par deux principaux facteurs :

- ü Le stade de la maladie : localisé ou avancé ;
- ü La présence ou non de facteurs de mauvais pronostic.



c- Les traitements utilisés pour nos patients :

Avant de décrire nos résultats thérapeutiques, nous avons exclu 23 patients de cette étude sur le traitement, ceci pour différentes raisons :

- § 12 patients sont perdus de vue avant tout traitement ;
- § 3 patients ayant reçu leur traitement dans un autre centre pour des raisons personnelles.
- § 5 patients perdus de vue en cours de traitement, avant le bilan d'évaluation.
- § 3 patients, dont le traitement est en cours.

Finalement, l'étude des résultats thérapeutiques portera sur 37 patients.

- Les traitements de première ligne utilisés pour nos patients :

La majorité de nos patients ont bénéficié d'un traitement à base de chimiothérapie exclusive, un traitement par radiothérapie a été proposé chez 11 patients seulement, et c'était toujours en association à une chimiothérapie.

Pour les stades localisés, la radiothérapie a été associée à la radiothérapie dans environ la moitié des cas. Par contre, dans les stades disséminés, son usage a été moins fréquent (25 %). Dans tous les cas, elle est utilisée en complément à la chimiothérapie.

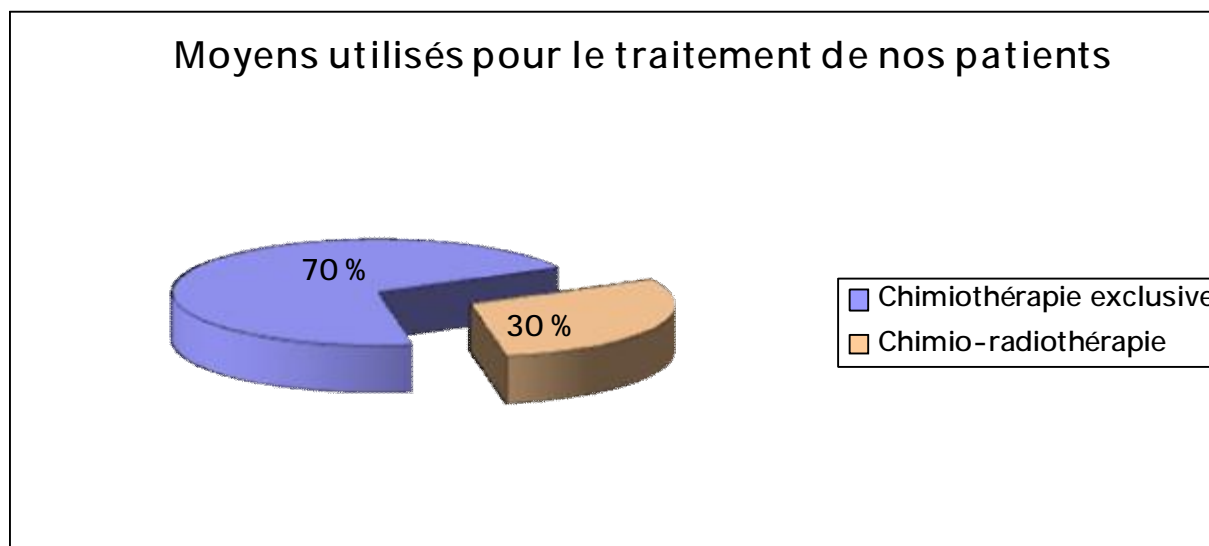


Figure 37: Moyens utilisés pour le traitement de nos patients.

Tableau 11: Répartition des moyens thérapeutiques pour chaque stade

Stades	Chimiothérapie exclusive	Chimio-radiothérapie	Total
Stade I	1	1	2
Stade II	4	3	7
Stade III	3	2	5
Stade IV	18	5	23
Total	26	11	37

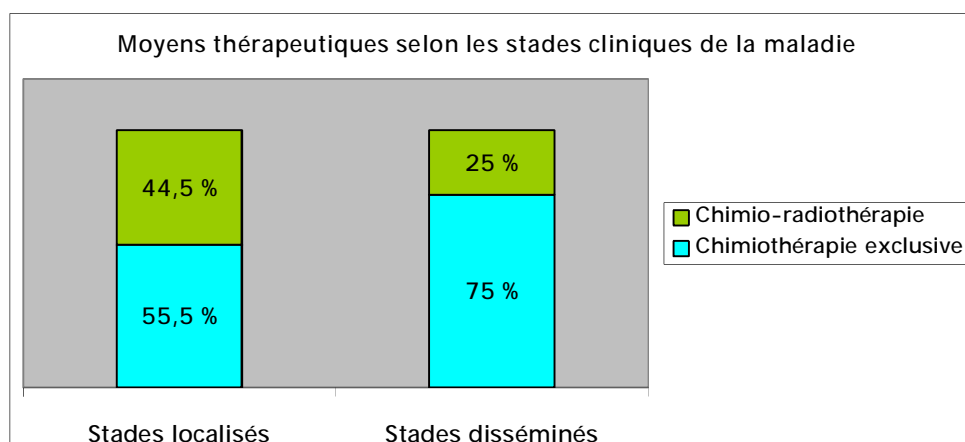


Figure 38: répartition des moyens thérapeutiques selon les stades (localisé ou disséminé)

- Protocoles de chimiothérapie utilisés :

Le protocole ABVP a été le plus utilisé chez les patients de notre série, il a été utilisé chez plus de la moitié des patients (70,3 %). Les autres protocoles l'étaient moins.

Tableau 12: Protocoles de chimiothérapie utilisés

Protocole	ABVP	ABVD	COPP/ABV	BEACOPP
Nombre de cas	26	3	5	3
Pourcentages (%)	70,3	8,1	13,5	8,1

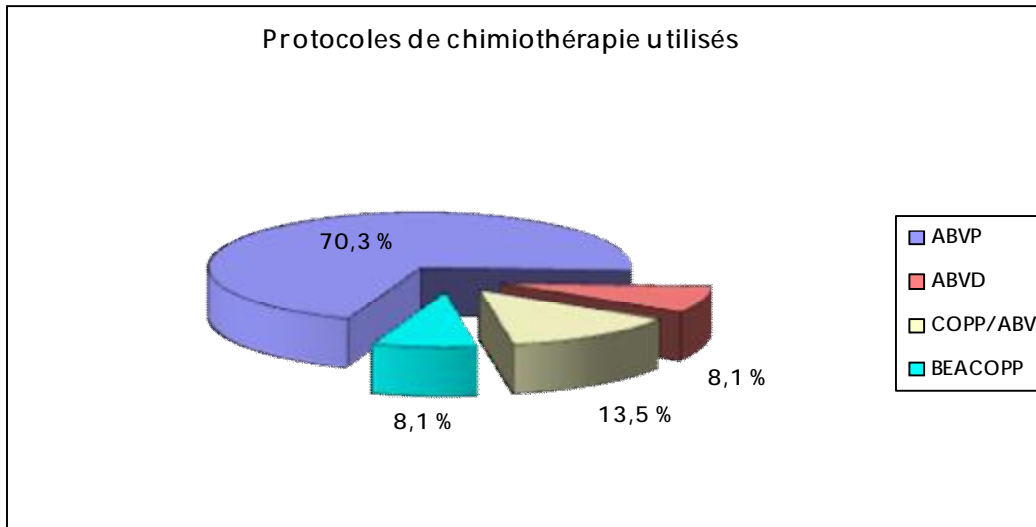


Figure 39: Protocoles de chimiothérapie utilisés

Le nombre de cures utilisées était variable, et il est conditionné par la réponse des patients à la chimiothérapie. En moyenne, on a administré 5,75 cures, avec un nombre de cures variant de 4 à 10 cures.

d- Résultats du traitement initial :

Les résultats du traitement de première intention de nos patients sont les suivants :

- Ø Rémission complète : 25 patients (soit 67,6 %);
- Ø Echec thérapeutique primaire : 9 patients (24,3 %). Ces patients ont bénéficié d'un changement de protocole thérapeutique.
- Ø Décès : 3 patients (8,1 %).

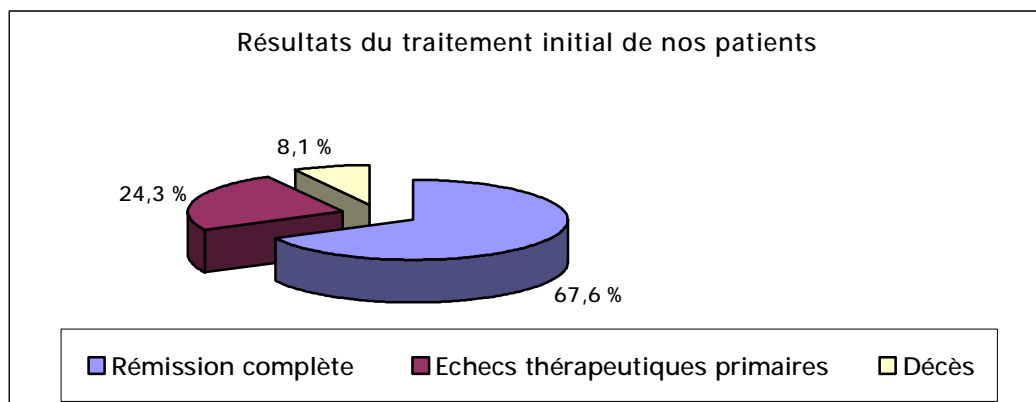


Figure 40: Résultats du traitement de première ligne de nos patients

Nos résultats thérapeutiques sont influencés par l'extension de la maladie (stades cliniques). Ils sont meilleurs dans les stades localisés par rapport aux stades disséminés. Les 3 décès survenus au cours du traitement de première ligne appartiennent tous à des stades disséminés (III ou IV).

Pour les causes de décès, il s'agit :

- d'un choc cardiogénique, dans un cas ;
- d'un choc septique à point de départ pulmonaire, dans un autre cas ;
- et d'un arrêt cardiaque d'origine indéterminée dans le dernier cas.

Tableau 12bis: résultats thérapeutiques selon les stades cliniques (les chiffres représentent le nombre de patients).

	Rémission complète	Echec thérapeutique primaire	Décès	Total
Stade I	2	-	-	2
Stade II	5	1	-	6
Stade III	4	-	1	5
Stade IV	14	8	2	24
Total	25	9	3	37

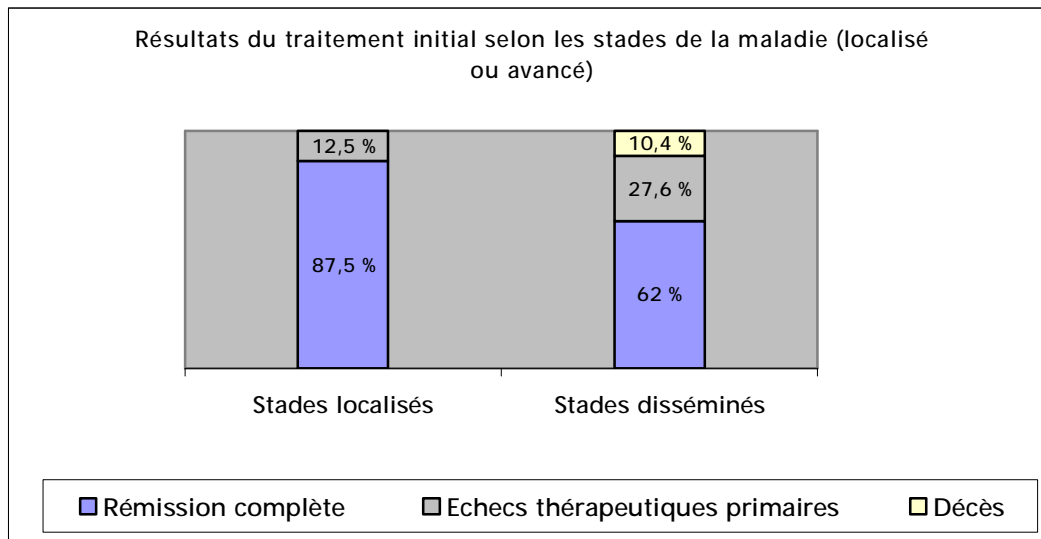


Figure 41: résultats du traitement de première ligne selon les stades cliniques (localisés ou avancés).

e- Le devenir de nos patients:

- Pour les patients en RC: ils sont en cours de surveillance à travers des consultations régulières. Deux de ces patients sont décédés après une rechute.
- Pour les patients en échec thérapeutique : Ces patients ont bénéficié d'un traitement de deuxième ligne. Ce traitement est basé sur :
  - Ø COPP/ABV : dans 2 cas ;
  - Ø BEACOPP dans : 4 cas ;
  - Ø VIN dans : 3 cas.

Ce traitement nous a permis d'obtenir une RC chez 3 patients ; 5 patients sont en cours du traitement de deuxième ligne ; et le dernier patient a présenté un deuxième échec thérapeutique et il est actuellement sous une chimiothérapie de troisième ligne à type de VIN.

f- Bilan final :

Rémission complète : 26 patients, soit 72 %.

Décès : 5 patients, soit 14 %.

Patients en cours de traitement : 5 patients (14 %).

## B- Résultats analytiques :

Notre objectif principal à travers cette analyse statistique est de rechercher des facteurs pronostiques prédictifs d'une mauvaise réponse thérapeutique primaire chez nos patients, cette dernière étant définie par :

- Un échec thérapeutique primaire; ou
- La survenue d'un décès en cours de traitement.

Secondairement, nous nous sommes proposés d'analyser certaines associations cliniques et histologiques de la maladie dans notre série à la lumière des données de la littérature.

### 1- Analyse des facteurs influençant le type histologique :

b) Age :

La moyenne d'âge pour chaque type histologique est la suivante :

- Ø A cellularité mixte : L'âge moyen des patients est de 35 ans ;
- Ø Scléronodulaire : la moyenne d'âge est de 31 ans ;
- Ø A déplétion lymphocytaire : il s'agit de 2 patients dont l'un est âgé de 26 ans (homme) et l'autre de 70 ans (femme).

L'analyse statistique de la relation entre l'âge des patients et les types histologiques n'a pas objectivé une relation significative ( $p = 0,267$ ). Néanmoins, on peut dire que la forme scléronodulaire touche une population plus jeune (31 ans de moyenne) par rapport à la forme cellulaire mixte dont l'âge moyen est de 35 ans.

Pour l'analyse en fonction des tranches d'âge, on a trouvé que :

- Dans la tranche d'âge  $\leq 15$  ans : il existe une prédominance du type « scléronodulaire » avec 3 cas, et un seul cas à « cellularité mixte ».
- Dans la tranche d'âge entre 16 et 30 ans : il existe 15 cas ayant un type histologique à « cellularité mixte » et 13 cas avec un type « scléronodulaire ».

- Dans la tranche d'âge entre 31 et 45 ans : il existe une répartition équitable pour ces deux types histologiques avec 7 cas pour chacun.
- Dans la tranche d'âge entre 46 et 60 ans : il existe une prédominance du type à « cellularité mixte » par rapport au type « scléronodulaire » (8 vs 4).

Le tableau suivant résume toutes ces données.

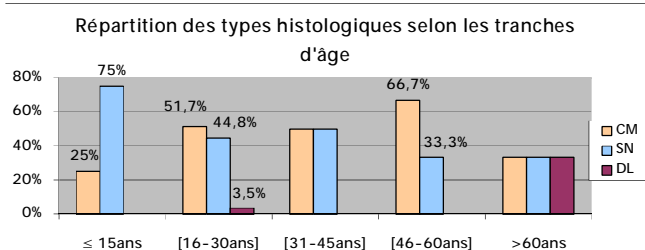


Figure 42: Répartition des types histologiques selon les tranches d'âge.

b) Sexe :

L'analyse de nos résultats montre une prédominance masculine pour les deux types scléronodulaire et à cellularité mixte, mais cette prédominance est beaucoup plus nette pour le deuxième.

Tableau 13: Relation entre le sexe et les types histologiques.

	MH-CM	MH-SN	MH-DL	Valeur <i>p</i>
Masculin	20	16	1	0,713
Féminin	10	12	1	
Sex-ratio H/F	2	1,33	1	

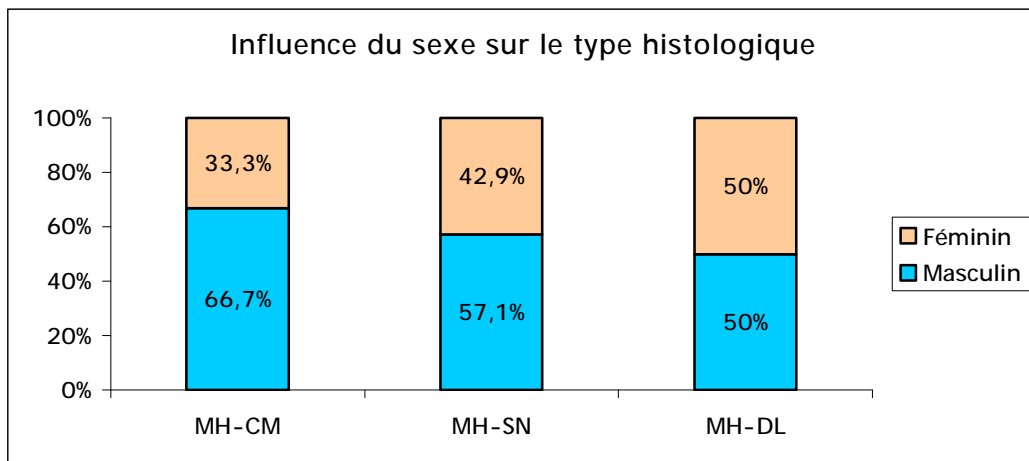


Figure 43: Relation entre le sexe et les types histologiques.

## 2- Relation entre le type histologique et l'expression du marqueur

### « EMA » :

On a aussi remarqué que le marqueur EMA est plus fréquent dans la forme histologique scléronodulaire par rapport à la forme à cellularité mixte, puisqu'il est positif dans plus de 72 % pour la première forme contre seulement 40 % pour la deuxième. Cette corrélation n'est pas valide statistiquement avec une valeur de  $p$  de 0,313.

Tableau 14: Relation entre les types histologiques et l'expression du marqueur « EMA ».

	EMA		Valeur de $p$
	Négatif (%)	Positif (%)	
Cellularité mixte	6 (60)	4 (40)	0,313
Scléronodulaire	3 (27,3)	8 (72,7)	



### 3- Facteurs influençant le stade clinique de la maladie :

#### a) Age :

On constate que les tranches d'âge jeunes sont associées à une extension plus importante de la maladie.

Tableau 15: influence de l'âge sur l'extension de la maladie

Age	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
≤ 15 ans	0	1	0	3
[16-30]	0	6	5	14
[31-45]	0	1	1	12
[46-60]	2	0	3	6
>60	0	2	0	1
Total	2	10	9	36

#### b) Sexe:

On ne constate pas une influence du sexe sur l'extension de la maladie, étant donné que le nombre d'hommes dépasse toujours celui des femmes dans tous stades de la maladie.

Tableau 16: Influence du sexe sur l'extension de la maladie.

Sexe	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Masculin	2 (100 %)	6 (60 %)	5 (56 %)	21 (58 %)
Féminin	0	4 (40 %)	4 (44 %)	15 (42 %)

c) Signes d'évolutivité cliniques et biologiques:

On constate qu'il existe une proportionnalité entre la fréquence des signes d'évolutivité de la maladie et son extension clinique. Cependant, cette tendance n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,102$ ).

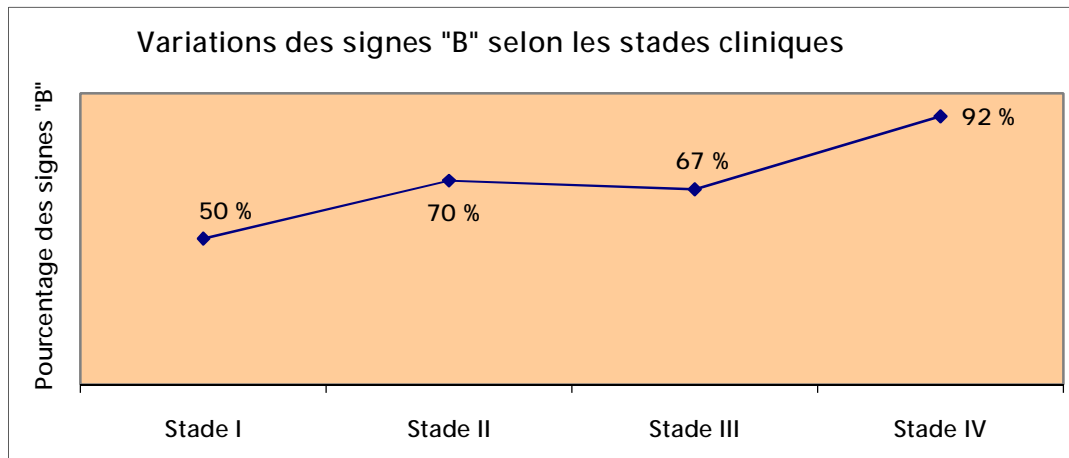


Figure 44: Variations des signes « B » selon les stades cliniques.

Tableau 17: influence des signes d'évolutivité cliniques sur l'extension de la maladie.

	Signes « B »		Valeur de $p$
	Non	Oui	
Stade I	1 (50 %)	1 (50 %)	0,102
Stade II	3 (30 %)	7 (70 %)	
Stade III	3 (33 %)	6 (67 %)	
Stade IV	3 (8 %)	33 (92 %)	

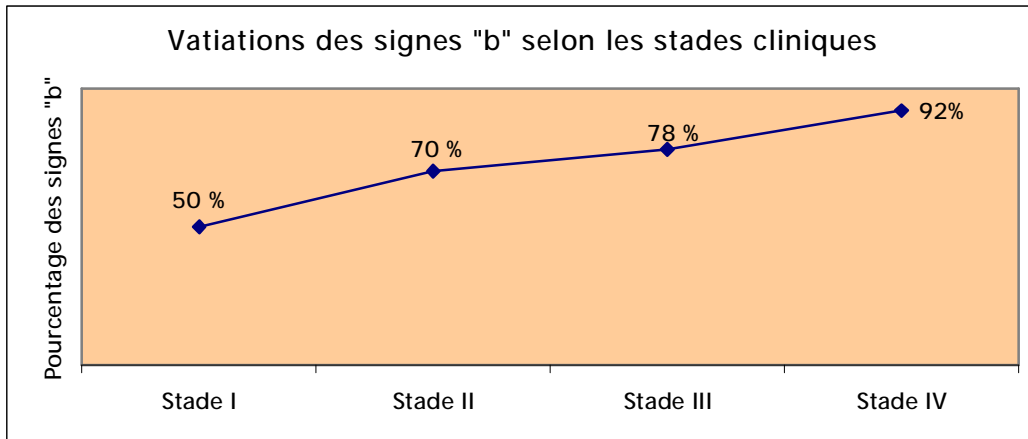


Figure 45: Variations des signes « b » selon les stades cliniques.

d) Types histologiques:

L'analyse de l'impact des types histologiques sur l'extension de la maladie ne permet pas d'objectiver une différence entre nos 2 principaux types histologiques (CM et SN) et l'extension de la maladie. Néanmoins, les 2 patients ayant le type à déplétion lymphoïde sont de stade IV.

Tableau 18: Influence des types histologiques sur l'extension de la maladie

Type histologique	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV	Valeur de $p$
Cellularité mixte	1	6	7	13	0,385
Scléronodulaire	1	4	2	21	
Déplétion lymphocytaire	0	0	0	2	

e) Répartition des signes d'évolutivité selon le type histologique:

Le type à déplétion lymphoïde semble le plus associé à la présence de signes d'évolutivité de la maladie, suivi par le type scléronodulaire, et le type à cellularité mixte vient en troisième lieu.

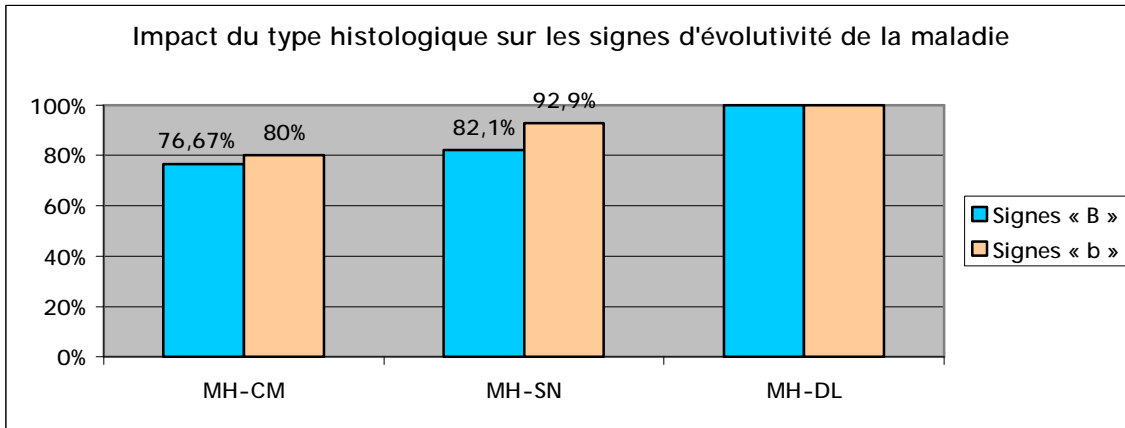


Figure 46: Impact des types histologiques sur la présence de signes d'évolutivité de la maladie.

#### 4- Analyse basée sur la recherche de facteurs pronostiques de mauvaise réponse primaire au traitement:

##### a) Analyse individuelle des facteurs :

Dans cette analyse, on a essayé d'étudier toutes les variables possibles, cliniques, biologiques et histologiques par rapport à notre variable dépendante qui correspond à la mauvaise réponse thérapeutique primaire.

ü Paramètres cliniques :

Tableau 19 : analyse des facteurs cliniques de mauvaise réponse primaire

	Mauvaise réponse primaire		Valeur de <i>p</i>
	Oui (%)	Non (%)	
Age < 40 ans			
Oui	41,4	58,6	0,036
Non	0	100	
Sexe			
Homme	36,4	63,6	0,400
Femme	26,7	73,3	
Signes « B »			
Oui	36,7	63,3	0,253
Non	14,3	85,7	
Fièvre			
Oui	33,3	66,7	0,589
Non	31,3	68,7	
Amaigrissement			
Oui	43,5	56,5	0,067
Non	14,3	87,5	
Sueurs nocturnes			
Oui	27,8	72,2	0,406
Non	36,8	63,2	
Prurit			
Oui	50	50	0,160
Non	25,9	74,1	
Evolution des symptômes			
> 6 mois	22,7	77,3	0,181
< 6 mois	42,9	57,1	
≥ 3 sites envahis			
Oui	29,4	70,6	0,555
Non	33,3	66,7	
Adénopathies axillaires			
Oui	37,5	62,5	0,350
Non	23,1	76,9	
Adénopathies inguinales			
Oui	28,6	71,4	0,614
Non	25,9	74,1	
Médiastin « bulky »			
Oui	55,6	44,4	0,078

Non	21,7	78,3	
Lésions pleurales (TDM)			
Oui	54,5	45,5	0,070
Non	23,1	76,9	
Hépatomégalie (TDM)			
Oui	50	50	0,390
Non	30,3	69,7	
Stade III-IV			
Oui	35,7	64,3	0,375
Non	22,2	77,8	

ü Paramètres biologiques :

Tableau 20 : analyse de l'influence des paramètres biologiques sur la réponse primaire

	Mauvaise réponse primaire		Valeur de <i>p</i>
	Oui (%)	Non (%)	
GB > 15 000/mm <sup>3</sup>			
Oui	85,7	14,3	0,002
Non	20	80	
Lymphocytes ≤ 600			
Oui	100	0	0,314
Non	29,4	70,6	
VS			
≥ 30 mm	37	63	0,428
< 30 mm	25	75	
VS			
≥ 50 mm	38,5	61,5	0,324
< 50 mm	22,2	77,8	
LDH			
Normal	36,4	63,6	0,390
Elevée	25	75	
VS/B			
Oui	37	63	0,428
Non	25	75	

L'analyse du taux d'hémoglobine en tant que variable quantitative a objectivé une relation significative entre la présence d'une anémie et la mauvaise réponse primaire chez nos patients.

Tableau 21: influence du taux d'hémoglobine sur la réponse primaire

	Mauvaise réponse primaire		Valeur de <i>p</i>
	Oui	Non	
Moyennes	8,890	11,325	0,0063
Ecart-type	2,371	2,255	
Minimum	4,900	7,400	
Maximum	11,700	15,100	

ü Paramètres histologiques :

Tableau 22: analyse de l'influence des paramètres histologiques sur la réponse primaire

	Mauvaise réponse primaire		Valeur de <i>p</i>
	Oui (%)	Non (%)	
Types histologiques			0,420
Cellularité mixte	25	75	
Scléronodulaire	39,1	60,9	
Déplétion lymphoïde	0	100	
CD20			0,404
Négatif	40	60	
Positif	0	100	
EMA			0,293
Négatif	20	80	
Positif	50	50	
Infiltration de la moelle osseuse			0,189
Oui	0	100	
Non	37,5	62,5	

b) Analyse basée sur les scores pronostiques:

Pour réaliser cette analyse, on a utilisé :

- Les critères de l'EORTC pour les stades localisés I et II, qui définissent deux groupes pronostiques « favorable » et « défavorable » ;
- les critères du Score Pronostique International pour les stades III et IV, qui définissent un groupe de « risque standard » et un autre de « haut risque » (voir chapitre « pronostic »).

On constate pour les stades localisés que les résultats thérapeutiques de nos patients ne sont pas influencés par l'existence de facteurs de mauvais pronostic, vu que, dans la grande majorité des cas, les résultats thérapeutiques sont bons.

Tableau 23: résultats thérapeutiques pour les stades localisés selon les groupes pronostiques de l'EORTC chez nos patients (les chiffres représentent le nombre de patients).

		Mauvaise réponse primaire	
		Oui	Non
Stades I et II	Favorable	1	2
	Défavorable	1	5



Pour les stades disséminés III-IV, on constate que la réponse thérapeutique chez nos patients est excellente pour le groupe de risque standard, par contre, il y a eu beaucoup de cas de mauvaise réponse primaire dans le groupe de haut risque. Cette relation est statistiquement significative ( $p=0,005$ ).

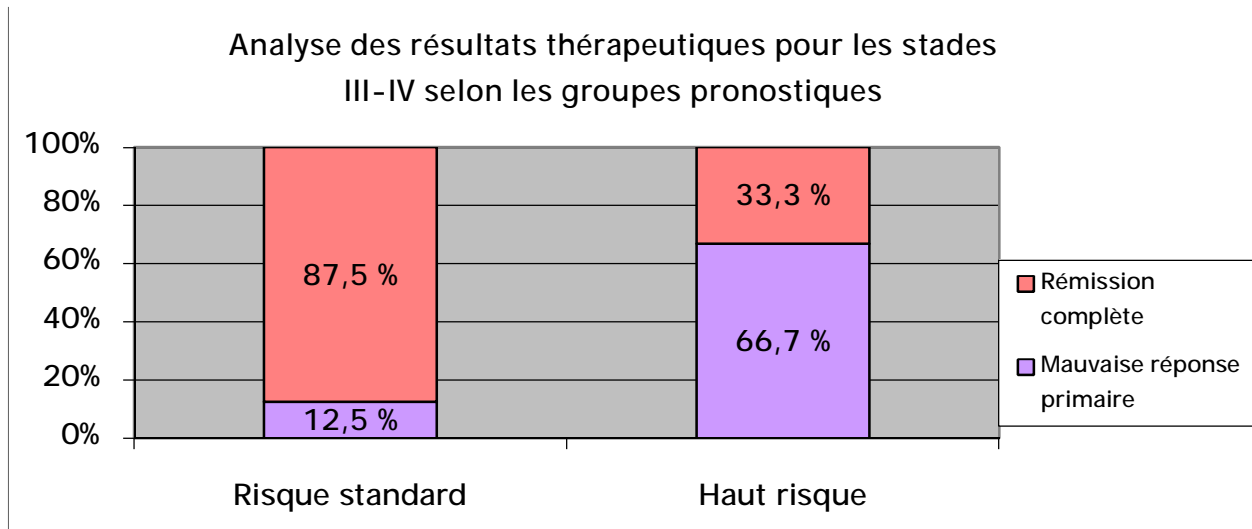


Figure 47: Analyse des résultats thérapeutiques pour les stades III-IV selon les groupes pronostiques

# Discussion

## A. Données épidémiologiques :

Au Maroc, selon le registre des cancers de Rabat, l'incidence brute de la MH est estimée en 2005 à 1,2 pour 100 000 habitants. Elle représenterait 10,4 % de l'ensemble des hémopathies malignes [17]. Selon les résultats du registre des hémopathies malignes du grand Casablanca et régions présentés lors du XXIVème Congrès National de la Société Marocaine d'Hématologie en Novembre 2005, la MH représente 14,8 % de toutes les hémopathies malignes.

Au niveau local, la MH occupe 12,5 % de toutes les hospitalisations au service et 6,6 % des différentes pathologies recrutées. Elle représente également 18,8 % des motifs d'hospitalisation pour hémopathies et 12,3 % de toutes les hémopathies vues en médecine Interne au CHU Hassan II de Fès.

Au niveau international, les études épidémiologiques élaborées au fil des années ont permis de conclure que :

### Ø L'incidence de la MH varie dans le temps :

Dans beaucoup d'études, on constate une décroissance progressive de l'incidence de la MH au fil des années. A 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 [18]. On a constaté la même chose aux Etats-Unis, avec -12 % de cas incidents entre 1973 et 1991 [19].

La standardisation du taux d'incidence sur la population mondiale a montrée 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) [18].

Pour notre expérience, nous constatons une augmentation du nombre de nouveaux cas par an, mais cela est peut-être lié à un biais de recrutement puisque celui-ci est globalement en augmentation dans notre CHU.

Ø L'incidence de la MH 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.

En grande Bretagne, une étude épidémiologique multicentrique au niveau de plusieurs régions (Angleterre, Ecosse, 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 [20].

En France, l'incidence de la MH chez l'homme et la femme est respectivement de 2,5 et 1,3 pour 100 000, ce qui correspond à environ 1100 nouveaux cas par an [21].

L'Italie constitue l'exception puisqu'on y constate une forte prédominance féminine de la maladie [18].

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 représentés sur le tableau suivant.

Tableau 24 : Tableau récapitulatif montrant la prédominance masculine selon plusieurs études.

Pays	Nombre de cas	Hommes	Femmes	Sex-ratio (H/F)
Maroc (Casa) [22]	119	75	44	1,7
Tunisie [23]	251	140	111	1,3
Algérie [24]	140	78	62	1,3
Mali [25]	35	25	10	2,5
Côte d'ivoire [26]	62	45	17	2,6
Kuwait [27]	140	83	57	1,5
Notre série	60	37	23	1,6

Au niveau du Maroc, une étude rétrospective réalisée à Casablanca incluant 119 patients, a objectivé un sex-ratio de 1,7 [22].

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 [23].

Dans l'ouest algérien, une étude incluant 140 patients a montré une différence d'atteinte des deux sexes estimée à 1,3 [24].

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 2,5 et 2,6 respectivement [26, 25].

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

Ø L'incidence de la MH subit des variations géographiques :

Dans les pays en voie de développement, l'incidence de la maladie est plus faible et touche davantage une population plus jeune [28].

Il existe aussi une différence d'incidence entre les régions d'un même pays : aux Etats-Unis, on a des zones de faible incidence (0,5/100 000) et d'autres à plus forte incidence atteignant 4/100 000 habitants. [19]

Ce constat peut être mieux illustré par la « figure 48 » qui montre les variations d'incidence de la maladie dans différents pays européens. On y observe également la différence d'incidence selon le sexe.

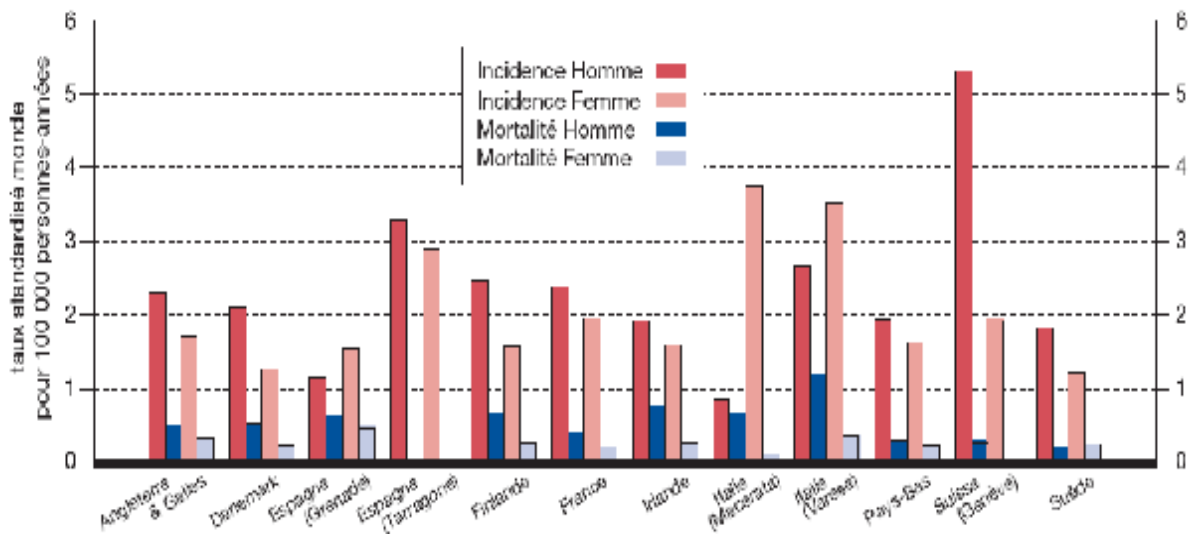


Figure 48: Comparaison de l'incidence au niveau européen (1995) [18]

Au Maroc, on ne retrouve pas de différence géographique puisque les résultats sus-cités 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.

Ø L'incidence de la maladie 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 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 [19, 21].

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 [29].

Dans les pays en voie de développement, la maladie touche davantage une population plus jeune [30].

Notre série a objectivé un âge moyen des patients au diagnostic avoisinant 33,8 ans, avec des extrêmes allant de 14 à 70 ans. En plus, plus de la moitié de nos patients sont âgés de moins de 30 ans (52 %).

L'étude casablancaise a montré un âge moyen de 34 ans [22].

Nos résultats sont proches de ceux de nos voisins tunisiens dont la série de Benlakhal [23] a objectivé une moyenne d'âge de 31 ans (15-70 ans).

Par contre, dans d'autres régions, l'atteinte paraît survenir plus précocement, particulièrement en Algérie (26 ans) [23], en Kuwait (29 ans) [27] et en côte d'ivoire (28 ans) [26].

#### Ø Maladie de Hodgkin et ethnicité :

L'incidence de la MH serait différente d'un groupe ethnique à un autre. Une étude canadienne récente a prouvé que l'incidence de la MH était significativement plus élevée chez les citoyens canadiens provenant de l'Amérique du nord par rapport à ceux originaires de l'Europe [31].

#### Ø Mortalité : [18]

En France, cette maladie se situe au 23<sup>e</sup> 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 radiothérapie et 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 %.

## B. Diagnostic positif :

### 1- Circonstances de découverte :

Les manifestations révélatrices de la MH sont stéréotypées et la maladie est révélée 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. [30, 32, 33]

Notre série reprend ces caractéristiques de façon quasi-similaire : les adénopathies périphériques ont révélé la maladie chez 79,6 % de nos patients, et la symptomatologie respiratoire représente 10,2 % des motifs de consultations.

Notre étude est particulière par la présence des signes digestifs (5,2 %) et la rareté des cas où les signes généraux révèlent la maladie par rapport aux données de la littérature.

Des complications neurologiques peuvent révéler la maladie [30], c'est le cas d'un de nos patients ayant consulté pour une paraparésie.

Enfin, le LH peut être découvert par la biopsie d'une adénopathie chez un sujet porteur du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

On peut expliquer les particularités de nos résultats (rareté des signes généraux parmi les motifs de consultation, et la présence de complications inaugurales) par le retard de consultation de nos patients, ceci pourrait être en rapport avec deux faits : le caractère non douloureux et insidieux de la symptomatologie, et les difficultés d'accès aux soins dans notre contexte.

Le délai entre le début de la symptomatologie et la consultation dans notre série est de 9,6 mois en moyenne, il est plus grand par rapport à l'étude casablancaise [22] et algérienne [24] qui ont recensé des délais de 8 et de 5,5 mois respectivement.



## 2- Diagnostic histologique :

Le diagnostic de la MH est histologique. Ainsi, il repose sur la mise en évidence de cellules de Reed Sternberg (RS) ou de leurs variantes cytologiques au sein d'un environnement cellulaire particulier. Il peut être suspecté sur une ponction ganglionnaire et confirmé par l'examen histologique par une biopsie-exérèse préférable et nécessaire pour préciser le sous-type histologique [28, 30].

### 1- Sièges de la biopsie :

Le diagnostic est souvent posé sur une biopsie ganglionnaire [28, 30, 34]. Dans notre série, c'était le cas chez 59 patients (98,33 %).

Une biopsie-exérèse ganglionnaire permet de prélever davantage de tissu ganglionnaire, autorisant ainsi l'étude de la structure du ganglion ainsi que de multiples études histologiques, immunologiques, voire même de biologie moléculaire. Le choix du ganglion à prélever est important, la préférence devant être donnée au plus volumineux. Il vaut mieux prélever un ganglion cervical qu'un ganglion axillaire, l'un et l'autre étant préférables aux ganglions inguinaux [34]. En plus, il faut prélever un ganglion de taille suffisante, qui évolue depuis suffisamment longtemps (un mois au moins) pour que les lésions y soient facilement identifiables [35, 36].

Dans notre série, les modalités de prélèvements des adénopathies profondes étaient basées essentiellement sur la chirurgie classique: laparotomie ou thoracotomie. Néanmoins, l'usage d'une technique mini-invasive, correspondant à une biopsie scanno-guidée n'a été réalisée que dans un cas.

En l'absence d'adénopathie valable pour la biopsie, le diagnostic repose sur l'examen histologique d'un tissu infiltré tel le nasopharynx, biopsie ostéoméduleuse (BOM), biopsie pulmonaire, splénectomie, ou une ponction biopsie hépatique (PBF).

Dans notre série, il s'agit d'un seul cas où nous avons été obligé de réaliser une biopsie pulmonaire scanno-guidée.

Il convient de rappeler que le LH est une maladie dont le traitement n'est jamais chirurgical, et qu'il n'apparaît donc pas légitime de proposer des biopsies chirurgicales en première intention pour les adénopathies profondes. Les sites ganglionnaires sont pratiquement tous accessibles avec un guidage tomodensitométrique ou échographique. Le vieux dogme selon lequel l'exérèse d'un ganglion entier est nécessaire au diagnostic de lymphome a vécu. [37]

Les progrès réalisés, aussi bien dans les techniques de guidage, les pistolets à biopsie ou les techniques immunohistochimiques, font que les biopsies à l'aiguille guidées permettent de poser le diagnostic dans la grande majorité des cas, si l'on prend soin d'optimiser la technique de prélèvement [28, 35]. Il est indispensable d'obtenir de multiples carottes biopsiques. Ceci est largement facilité par l'utilisation d'un système coaxial, qui permet de ne réaliser qu'un seul trajet de ponction. Les aiguilles utilisées sont de gros calibre, afin d'obtenir le plus possible d'informations sur l'architecture du ganglion [37].

Nous saisissons cette occasion pour se concerter sur la meilleure méthode de prélèvement selon les moyens offerts par notre plateau technique radiologique et anatomo-pathologique.

Une fois le prélèvement réalisé, une partie est fixée, l'autre congelée. Les fixateurs à privilégier en hémato-pathologie sont l'AFA (Acide acétique-Formol-Alcool) ou le formol ; le liquide de Bouin est à proscrire [37].

## 2- Classification histologique :

Contrairement aux lymphomes malins non Hodgkiniens (LMNH), les variantes histologiques de la MH sont peu nombreuses. De ce fait, les classifications histologiques de cette affection n'ont connu que peu de changements et son diagnostic repose toujours sur la mise en évidence de la cellule RS ou de ses variantes.

La classification historique de Lukes-Rye (1966) [38] reconnaissait 4 entités de la MH selon l'architecture et l'aspect cytologique. Cette classification a été utilisée pendant 30 ans car elle permettait une bonne reproductibilité et une bonne corrélation clinique [7, 8].

Classification de Lukes-Rye (1966)
Type 1 : à prédominance lymphocytaire
Type 2 : scléronodulaire
Type 3 : à cellularité mixte
Type 4 : à déplétion lymphoïde

Figure 49: Classification de Lukes-Rye de la MH (1966). [30]

La démonstration de la nature lymphoïde, généralement B, de la cellule RS a conduit à inclure la MH dans les classifications récentes des lymphomes, et à proposer la dénomination « lymphome Hodgkinien » (LH). Ainsi, la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2008 [41] définit deux entités clinico-pathologiques du LH que sont :

- ü Le lymphome de Hodgkin classique (LHC);
- ü Le lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire (MHNPL) ou paragranelome de Poppema et Lennert.

Cette récente classification reprenait, en les complétant, la « *REAL* classification » [42] et la classification de l'OMS de 2001 [35]. Elle représente un consensus entre anatomopathologistes, hématologistes, biologistes et cliniciens.

La MHNPL, antérieurement appelée paragranelome de Poppema et Lennert, est une entité rare, actuellement reconnue comme distincte de la MHC. Elle correspond à un lymphome B indolent dérivé d'une cellule B du centre germinatif, et possède des profils cliniques, histo-pathologiques et phénotypiques distincts de la MHC. [39, 40]

Dans le lymphome de Hodgkin classique, quatre variétés histologiques sont décrites :

Classification de l'OMS (2008)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Maladie de Hodgkin à prédominance lymphocytaire</li><li>• Maladie de Hodgkin classique :<ul style="list-style-type: none"><li>ü Forme scléronodulaire</li><li>ü Forme à cellularité mixte</li><li>ü Forme riche en lymphocytes</li><li>ü Forme à déplétion lymphoïde</li></ul></li></ul>

Figure 50: Classification de l'OMS (2008) de la MH (2008).

La mise à jour de la classification de l'OMS en 2008 n'a rien changé dans l'entité « maladie de Hodgkin classique », la seule modification a concerné la dénomination des cellules atypiques de la forme à prédominance lymphocytaire. Ces cellules, initialement désignées variante lympho-histiocytaire des cellules RS (cellules L&H) ou « popcorn cells » sont maintenant appelées cellules LP pour « lymphocytic predominant cells (LP cells) » [41].

### 3- Aspects morphologiques : [35, 40, 43, 12, 45, 46]

#### a) Maladie de Hodgkin classique :

L'histopathologie de la MHC 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, parfois cellules épithélioïdes ;
- la présence de cellules tumorales peu nombreuses, dispersées au sein de l'infiltrat inflammatoire ;

- divers types de fibrose, en particulier sclérose annulaire, découpant des nodules dans le ganglion.

La cellule tumorale la plus évocatrice, appelée cellule de Reed-Sternberg (RS), est une cellule géante au noyau tantôt monlobé ou bilobé, tantôt polylobé donnant l'aspect d'une cellule multinucléée. Les noyaux contiennent un ou plusieurs nucléoles. Souvent le nucléole est très volumineux, pouvant atteindre la taille d'un lymphocyte, éosinophile, avec des contours rectilignes en pans coupés et cerné par un halo clair.

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

Certaines cellules tumorales ont un abondant cytoplasme vide, fragile, donnant l'impression que le noyau siège dans une lacune, ce sont les « cellules lacunaires ».

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

- la forme sclérosante nodulaire : caractérisée par des bandes de fibrose découpant des nodules contenant des cellules tumorales de type lacunaire.

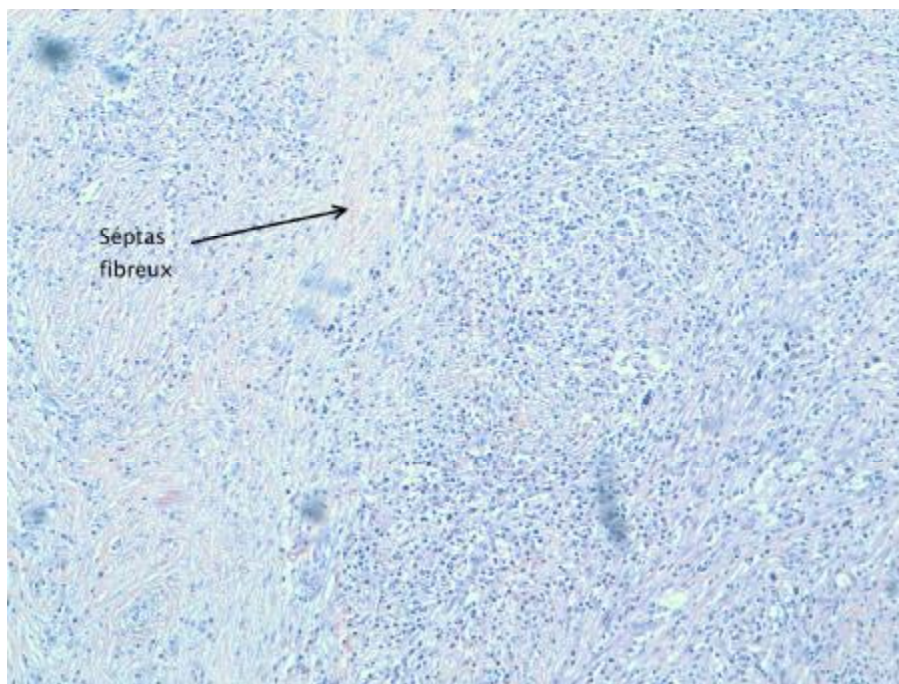


Figure 51: Forme scléronodulaire (HES 200).

Commentaire : Présence de septas fibreux disséquant le parenchyme ganglionnaire [Laboratoire d'anatomo-pathologie, CHU Hassan II, Fès]

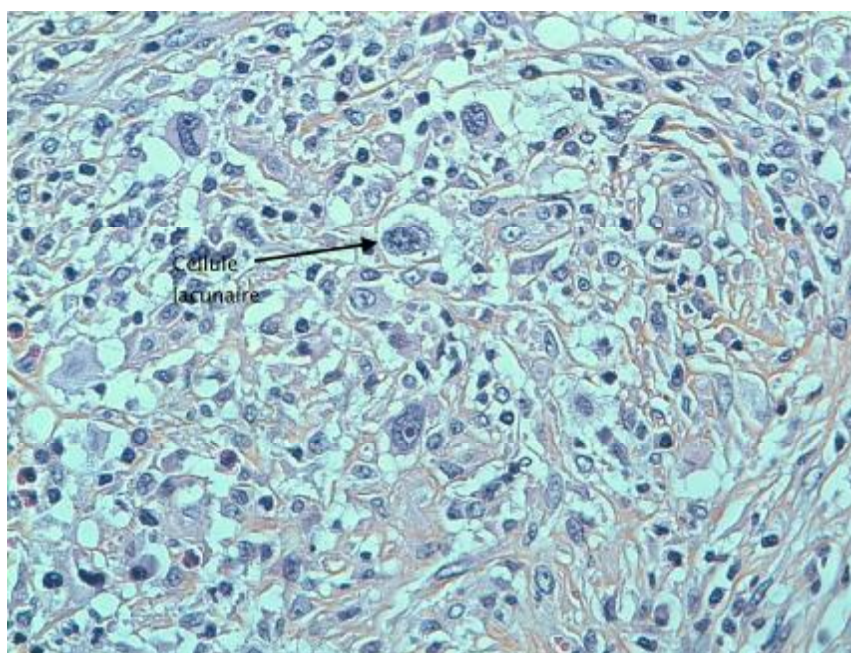


Figure 52: Forme scléronodulaire (HES 400).

Commentaire : présence de cellules lacunaires à cytoplasme clair microvacuolaire, baignant dans un tissu inflammatoire réactionnel fait de polynucléaires éosinophiles, de phagocytes et de lymphocytes. [Laboratoire d'anatomo-pathologie, CHU Hassan II, Fès]

- la forme dite à cellularité mixte, 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;

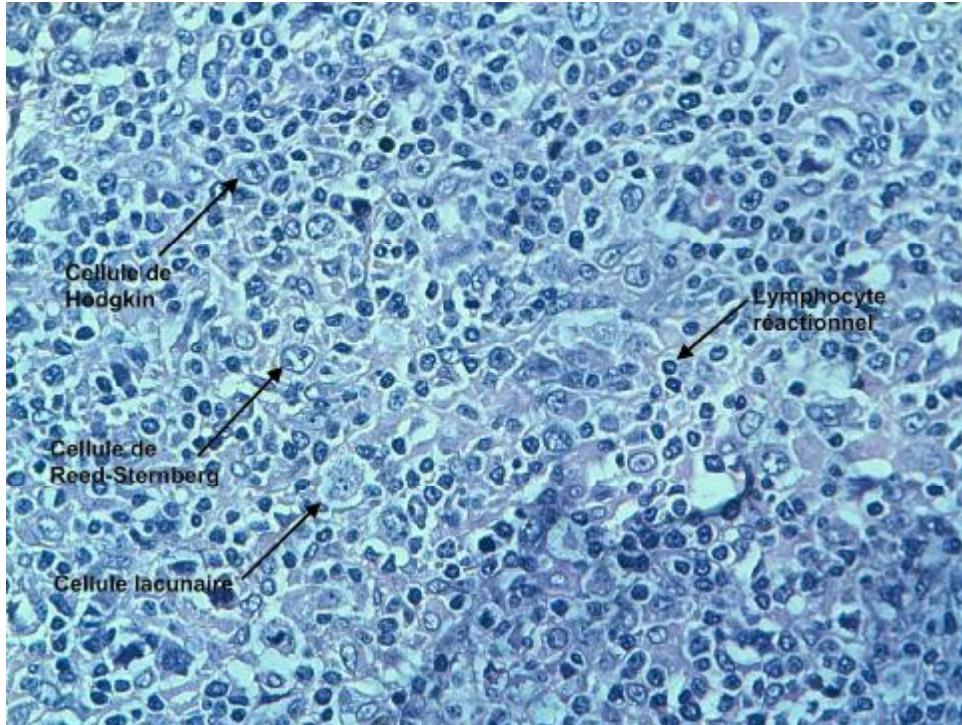


Figure 53: Forme à cellularité mixte (HES 400).

Commentaire: Présence de cellules de Reed-Sternberg en miroir et des cellules de Hodgkin, au sein d'un infiltrat réactionnel. [Laboratoire d'anatomo-pathologie, CHU Hassan II, Fès]

- la forme riche en lymphocytes : c'est une variété de lymphome Hodgkinien récemment introduite. 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. On peut voir des cellules épithélioïdes dans les nodules rappelant la MHNPL, ce qui fait de l'immunohistochimie un élément clef du diagnostic.

- la forme avec déplétion lymphoïde : cette variante est de diagnostic difficile.  
Deux aspects peuvent être distingués :
  - § L'un dénommé variante fibro-histiocytaire comprenant une fibrose collagène diffuse, des cellules RS et peu de lymphocytes ;
  - § Le deuxième aspect, anciennement dénommé « Hodgkin sarcome » ou « maladie de Hodgkin riche en cellules tumorales », contient de très nombreuses cellules tumorales.

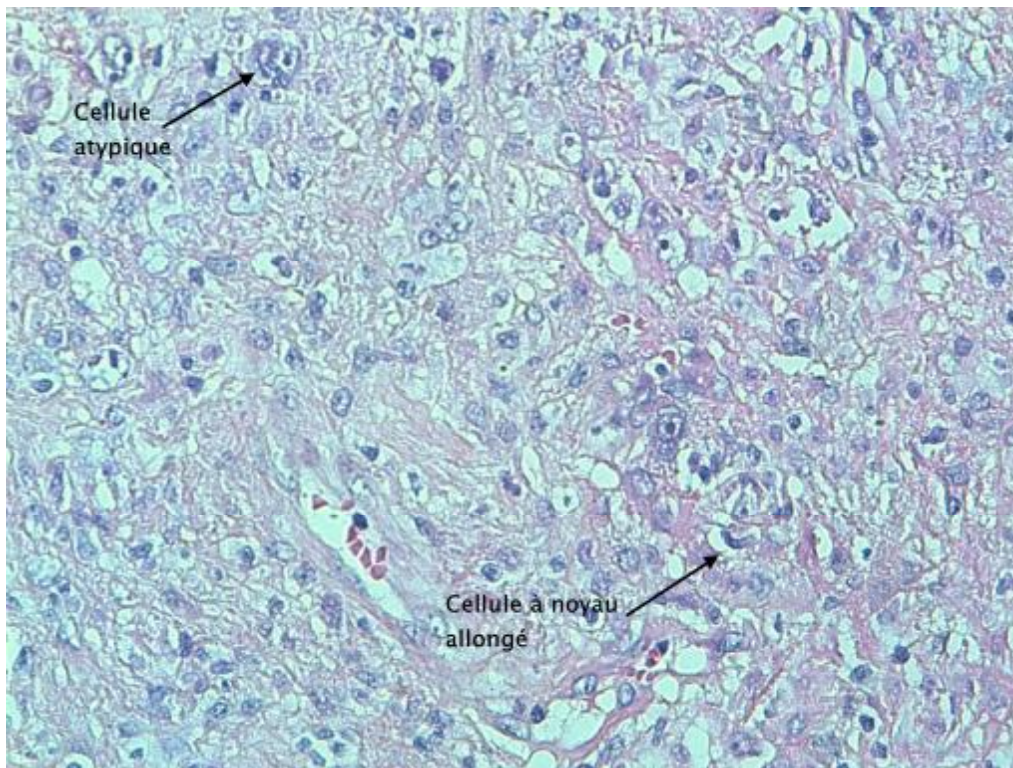


Figure 54: Forme à déplétion lymphoïde (HES 400).

Commentaire : prédominance des cellules tumorales polymorphes, parfois à noyaux allongés, dans un tissu fibreux pauvre en cellules inflammatoires réactionnelles [Laboratoire d'anatomo-pathologie, CHU Hassan II, Fès]



Les cellules RS sont nécessaires pour proposer le diagnostic de LHC. Toutefois, elles ne sont pas absolument spécifiques de ce type de lymphome. Elles peuvent s'observer dans divers lymphomes surtout NK/T, en particulier anaplasiques à grandes cellules, voire de certains lymphomes B (LLC-B, lymphome folliculaire, lymphome à grandes cellules B, maladie des chaînes lourdes alpha). Surtout, elles sont fréquentes dans les infections dues à EBV, soit mononucléose infectieuse, soit réactivation par exemple, dans le cadre de syndromes lymphoprolifératifs associées à EBV observés dans divers états de déficit immunitaire (greffes d'organes ou de moelle osseuse, chimiothérapie, etc.).

La découverte de cellules de type RS dans les sinus ganglionnaires doit faire discuter essentiellement un lymphome NK/T à grandes cellules anaplasiques ou un lymphome de Hodgkin classique.

L'analyse du contexte cellulaire et tissulaire, l'immunohistochimie et la confrontation avec les données cliniques permettent d'aboutir à une interprétation exacte et à la reconnaissance d'un diagnostic précis.

b) Maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire :

L'aspect histologique de la MHNPL est différent de celui des lymphomes de Hodgkin classique. Il existe un nombre variable de follicules devenant homogènes et expansifs par accumulation de lymphocytes B provenant du manteau et exprimant IgD, au milieu desquels se reconnaissent de grandes cellules tumorales présentant un noyau polylobé ressemblant à un grain de pop-corn avec de multiples nucléoles moyens et un cytoplasme peu abondant.

#### 4- Données immunohistochimiques :

##### a) Marqueurs phénotypiques usuels :

Plusieurs affections, souvent confondues dans le passé avec une MHC, peuvent lui ressembler. Il s'agit essentiellement de la MHNPL, du lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC), des rares lymphomes B à grandes cellules riches en lymphocytes T (LBGCT), des lymphomes T périphériques de type angio-immunoblastique (LAI), et de pathologies liées à l'EBV telles que mononucléose infectieuse (MNI) et syndromes lymphoprolifératifs survenant essentiellement chez l'immunodéprimé [45].

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 [45].

Les cellules de Hodgkin et les cellules RS expriment de nombreux antigènes. Aucun d'entre eux, pris isolément, n'est spécifique de la maladie de Hodgkin, mais certains sont très utiles au diagnostic, réalisant un profil immunophénotypique spécifique ou très évocateur, selon les cas.

Dans la MHC, l'expression de CD30 est retrouvée dans la quasi-totalité des cas; les cellules RS expriment dans environ 80 % des cas l'antigène CD15; cette expression est caractéristique, mais non spécifique, car elle peut être détectée dans des LMNH B et T et même dans des tumeurs non lymphoïdes. Elles n'expriment pas le CD45 et rarement l'antigène EMA. Elles expriment la protéine de latence LMP-1 dans environ 40 % des cas, plus fréquemment dans les formes à cellularité mixte. Les cellules RS peuvent, dans environ 30 % des cas, exprimer CD20 et/ou CD79a, le plus souvent de façon hétérogène. Les cellules tumorales sont entourées de lymphocytes T réactionnels CD3+, réalisant souvent un aspect de rosette.

Le profil d'expression antigénique de la MHC : CD30+, CD15+, CD20+/-,  
CD45-, EMA-.

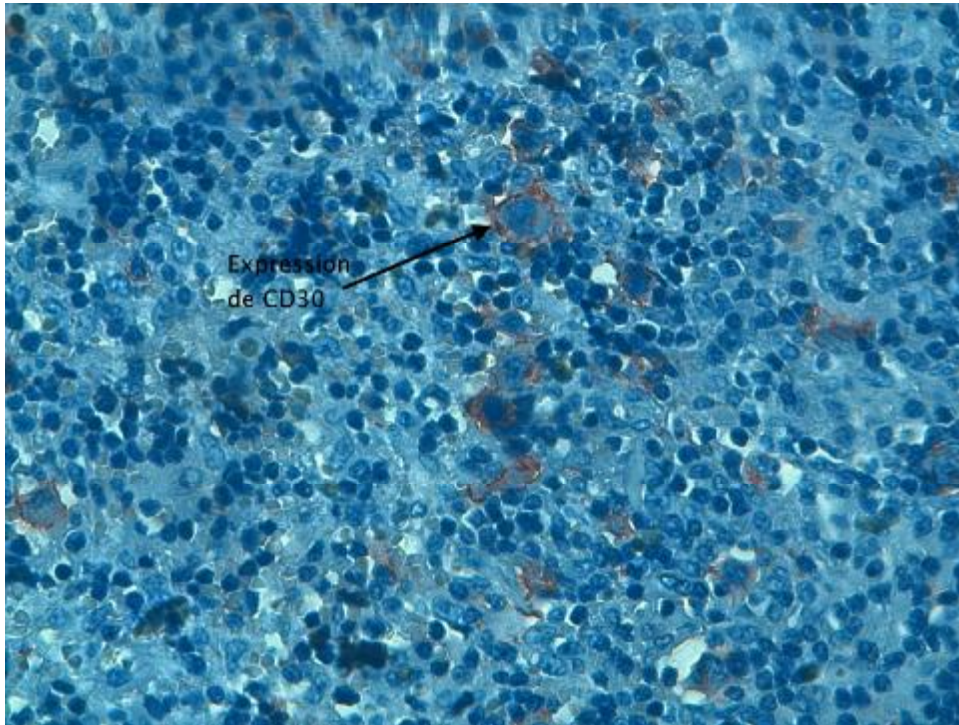


Figure 55: Marquage immunohistochimique, expression de CD30, type CM.

Commentaire : expression membranaire et cytoplasmique de CD30 par les cellules tumorales [Laboratoire d'anatomo-pathologie, CHU Hassan II, Fès]

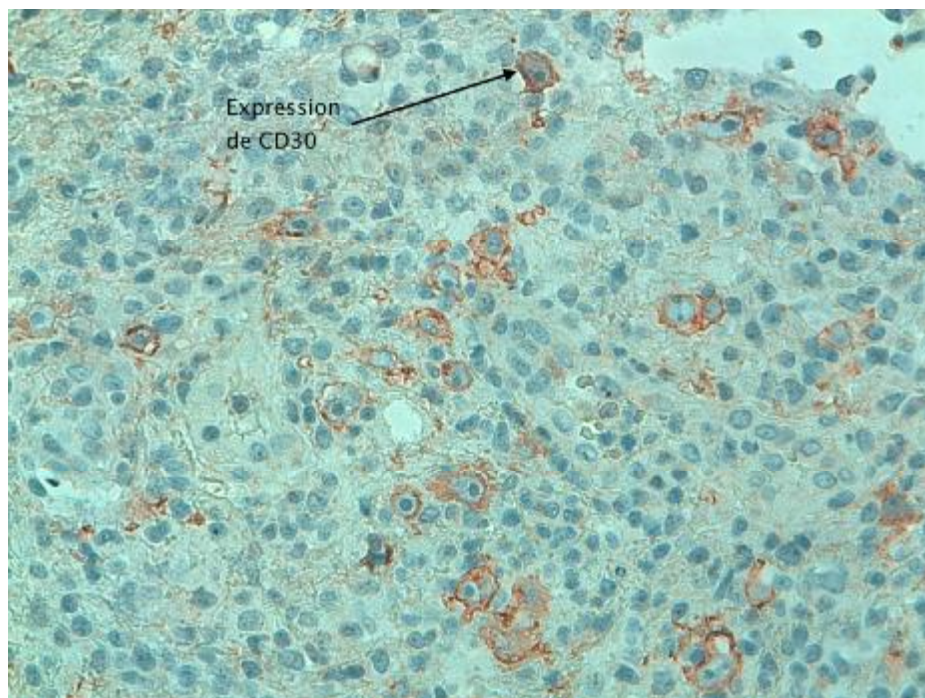


Figure 56: Marquage immunohistochimique, expression de CD30, type SN.

Commentaire : expression cytoplasmique et golgienne de CD30 par les cellules tumorales [laboratoire d'anatomo-pathologie, CHU Hassan II, Fès]

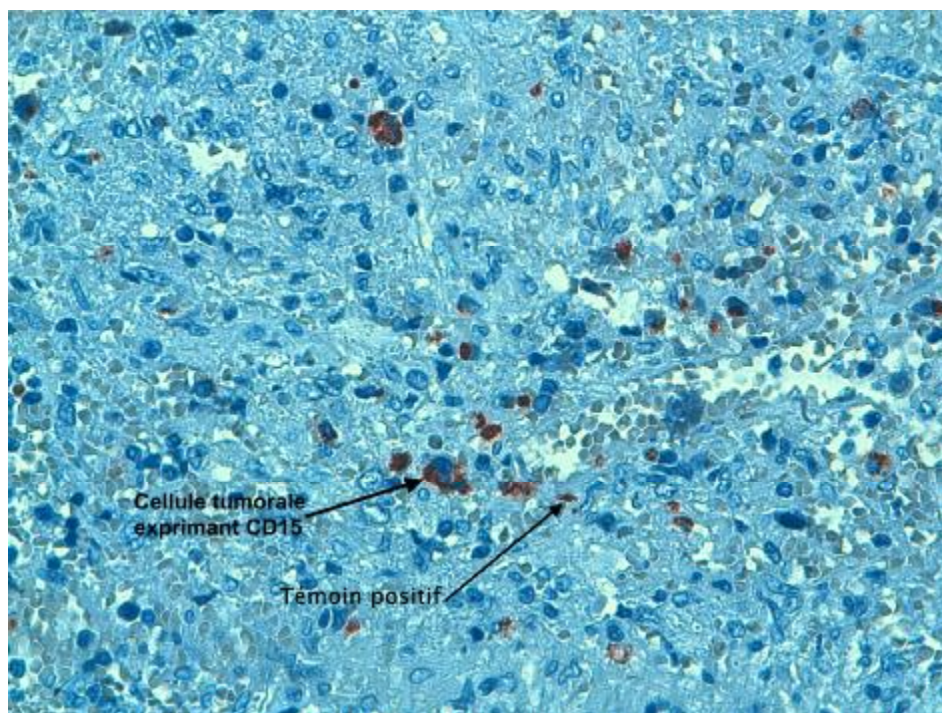


Figure 57: Marquage immunohistochimique, expression de CD15, type CM.

Commentaire : expression cytoplasmique et golgienne de CD15 avec présence de témoin interne positif (polynucléaire) [Laboratoire d'anatomo-pathologie, CHU Hassan II, Fès]

Les cellules tumorales de la MHNPL ont un profil immunohistochimique caractéristique qui les différencie de la MHC. Elles expriment habituellement le CD45 et les marqueurs B : CD20 (98 %) et CD79a (80 %). Elles expriment Bcl6. L'EMA est exprimé dans 50 % des cas. Elles n'expriment pas le CD15 ni le CD30 excepté dans de rares cas, où il existe une expression de CD30 par quelques cellules. 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.

Les résultats de notre étude et ceux des de la littérature confirment les données phénotypiques sus-citées.

En fait, Montalban et al. en Espagne [47] ont objectivé une positivité de 99,6 % pour CD30 et de 76,4 % pour CD15 ; le CD20 a été positif uniquement dans 18,4 % des cas. L'EMA s'est avéré positif dans environ 31 % des cas.

Benlakhhal et al. en Tunisie ont trouvé une positivité de 86 % pour CD15 et seulement de 4 % pour CD20 [23]. Isaacson, dans une série de 63 cas de MH a retrouvé l'expression des antigènes pan B : CD20 dans 49 % des cas, CD79a dans 48 % des cas, alors que l'antigène pan T CD3 n'était pas retrouvé [48].

Pour Delsol, les cellules tumorales expriment l'antigène pan B CD20 dans environ 30 % des cas, mais contrairement aux lymphomes B habituels, il s'agit toujours d'une positivité hétérogène, certaines cellules étant très positives, d'autres faiblement marquées ou négatives [49]. Dans une autre étude consacrée à l'expression de CD20, Donnely et al. avaient trouvé une expression d'environ 9 % [50].

Dans notre série, CD30 et CD15 ont été très fréquemment exprimés par les cellules tumorales, avec 97,5 et 100 % respectivement. Pour CD20, il est exprimé dans seulement 10,7 % des cas, ce résultat est assez proche à celui de Donnely.

La recherche de la protéine ALK par l'Ac ALK1 sert à éliminer le LAGC qui prête à confusion avec la forme à DL de la MHC. Ce marqueur a été utilisé chez deux de nos malades et sa négativité dans les deux cas a permis de confirmer le diagnostic de la MH dans sa forme à DL.

Nous avons remarqué que le marqueur EMA est plus fréquemment positif dans la forme SN de la maladie par rapport à la forme CM chez nos malades.

Tableau 25: Récapitulation des résultats immunohistochimiques des principaux marqueurs selon les études.

Références	CD30 (%)	CD15 (%)	CD20 (%)	CD79 (%)	EMA (%)	CD3 (%)
Montalban et al.	99,6	76,4	18,4	18,1	30,9	-
Isaacson et al.	-	-	49	48	-	0
Delsol et al.	-	-	30	-	-	-
Benlakhhal et al.	-	86,4	4	-	-	-
Rassidakis [51]	-	-	22	-	-	-
Donnelly et al.	-	-	9	-	-	-
Notre étude	97,5	100	10,7	-	56,5	0

Enfin, le diagnostic phénotypique de la MH doit être basé sur l'utilisation d'un panel de marqueurs dont le résultat permet d'évoquer le diagnostic de MH et d'éliminer les autres diagnostics différentiels.

Tableau 26: Principaux caractères morphologiques et immunohistochimiques différenciant la maladie de Hodgkin des LBGCRT/H et des LAGC.

	MHC	MHNPL	LBRTH	LAGC
Cellules tumorales	Cellules RS	LP cells	Blastes mononuclées	Cellules « anaplasiques »
CD30	+	-	-	+
CD15	+ (-)	-	-	-
CD20, CD79a	- (ou faiblement +)	+	+	-
EMA	- (+)	+	-	+
LMP-1	+/-	-	-	-
ALK	-	-	-	+ (-)
Fond cellulaire	Cellules T nombreuses	Cellules B nombreuses	Cellules T, histiocytes	Variable
Cellules T Réactionnelles	CD3+ (rosettes)	CD3+ (rosettes)	CD3+ (pas de rosettes)	

+ (-) : positif, rarement négatif ; - (+) : négatif, rarement positif ; +/- : peut être positif ou négatif

b- Les nouveaux marqueurs :

De nouveaux marqueurs, actuellement non utilisés en routine, pourraient être utiles dans l'avenir pour différencier la MHC des formes dites « frontières », citées dans le tableau 26. Il s'agit essentiellement des facteurs de transcription Oct2, BOB.1, PU.1, BSAP, IRF4 (le produit du gène MUM-1) ainsi que le proto-oncogène Bcl-6.

Dans la MHC, on a une absence d'expression des facteurs de transcription

Oct2, BOB.1 et PU.1, avec un phénotype MUM.1+, BSAP+ et expression variable de Bcl-6.

Dans la MHNPL, les cellules tumorales expriment Oct2, BOB1, PU-1 et BSAP, mais n'expriment pas ou faiblement pour un petit nombre d'entre elles IRF4. Dans le LBGCRT/H, les cellules tumorales expriment les facteurs de transcription BSAP, Oct2 et BOB1, mais n'expriment pas PU-1 [45].

#### 5- Particularités spécifiques à chaque type histologique :

Il est certain que les types histologiques scléronodulaire et à cellularité mixte sont les plus fréquents. Cependant, le type histologique prédominant d'entre eux varie selon les pays.

Dans les pays occidentaux le type scléronodulaire est prédominant avec une fréquence dépassant les 60 % [30, 28, 40, 45]. A titre d'exemple, en Italie et aux Etats-Unis, il correspond à 75-80 % de tous les cas de LH, mais son incidence varie considérablement entre les différentes zones géographiques [44].

Néanmoins, dans les autres pays, les résultats sont variables.

En fait, le type scléronodulaire a été le plus fréquent dans des études réalisées au Maroc (Casablanca) [22], en Algérie [24], en Tunisie [23] et en Kuwait [27]. D'autres études ont montré une prédominance de la forme à cellularité mixte : c'est le cas d'une étude à Rabat [52] et d'une autre en Côte d'Ivoire [26].

Le type histologique semble lié au niveau socioéconomique et à l'urbanisation de la population. Une étude menée en Algérie a montré le passage en 20 ans d'une prédominance des formes à cellularité mixte à une prédominance des formes scléronodulaire avec un doublement de la population urbanisée [53].

Dans notre étude, la fréquence des deux types est assez égale avec une légère prédominance du type à cellularité mixte qui est présent chez 30 cas (50 %) ; tandis que le type « scléronodulaire » a été retrouvé chez 28 malades (46,6 %). On peut expliquer nos résultats par le fait qu'on serait dans une phase de transition, c'est-à-dire qu'on est en train de passer de la forme à cellularité mixte, caractéristique des populations à faible niveau d'urbanisation, à la forme scléronodulaire prédominante dans les pays développés.

Une étude menée en Corée a ressorti des résultats proches des notre : 41 % pour le type scléronodulaire et 40 % pour le type à cellularité mixte [54].



Le type scléronodulaire atteint surtout l'adolescent et l'adulte jeune avec une prépondérance féminine, tandis que le type à cellularité mixte atteint plutôt l'adulte, avec une prédominance masculine [45].

Dans notre série, 46,6 % des patients de la MH-CM ont un âge  $\geq$  à 35 ans, avec une moyenne d'âge de 35 ans, tandis que seulement 32 % des patients avec le type SN ont un âge dépassant 35 ans, et leur moyenne d'âge est de 31 ans. Ainsi perçoit-on que la forme SN touche avec prédilection des sujets plus jeunes que la forme à CM, mais cette tendance n'a pas été validée statistiquement chez nos patients.

Pour ce qui est du lien entre le sexe des patients et le type histologique, la prédominance masculine pour le type à CM est remarquable dans notre série avec un sex-ratio H/F de 2, contre un sex-ratio de 1,2 pour la forme SN.

Les types histologiques riche en lymphocytes et à déplétion lymphocytaire sont rares, avec 1 à 5 % des cas suivant les séries pour le premier et moins de 1 % pour le deuxième. [44, 45]

Dans une étude récente en Espagne [47], les deux types représentent 5,8 et 2,3 % respectivement.

Dans l'étude Coréenne, le type à déplétion lymphocytaire est plus fréquent et représente 7 %. [54]

Par contre, une étude française multicentrique a retrouvé une fréquence beaucoup plus basse à 1,5 %. Dans cette étude, on n'a pas mentionné des cas de la forme riche en lymphocytes [55].

Ces deux variétés sont de diagnostic histologique difficile rendant le recours à l'étude immunohistochimique indispensable.

Dans notre série, le type à déplétion lymphocytaire n'a été présent que chez 2 malades (3,3 %). On n'a pas trouvé, en aucun cas, le type « riche en lymphocytes ». Nos résultats rejoignent ceux de l'étude française.

Les deux patients avec la forme à déplétion lymphocytaire ont bénéficié de l'étude immunohistochimique pour confirmer le diagnostic.

En fait, l'incidence de la MHC-DL paraît beaucoup plus basse qu'auparavant, avec un grand nombre de ces cas reclassés comme LMNH [56]. Ceci pourrait expliquer les différences des résultats observées dans les différentes études.

Le type à DL constitue un véritable problème de diagnostic différentiel de la MH. Une des difficultés rencontrées est de différencier sa forme riche en cellules tumorales d'un lymphome anaplasique à grandes cellules. L'étude immunohistochimique avec mise en évidence de la protéine ALK qui est caractéristique de ce type de lymphome, peut être déterminante dans ce cas.

Ce problème diagnostique pourrait expliquer les différences de résultats entre les différentes études à propos de ce type.

La forme RL semble associée à une survenue chez des patients plus âgés [45]. Un travail à l'échelle européenne recensant les cas de MH-RL a montré une moyenne d'âge d'environ 46 ans avec 33 % des patients qui sont âgés de plus de 50 ans [57]. Une autre étude multicentrique incluant plus de 16 centres d'Europe et des Etats-Unis a confirmé que cette constatation est significative statistiquement [58bis]. En plus, l'atteinte est généralement sus-diaphragmatique, touchant essentiellement les ganglions périphériques, réalisant un stade I ou II. L'atteinte extra-ganglionnaire est peu fréquente et les signes d'évolutivité cliniques et biologiques sont rares.

Toute cette présentation est proche de celle de la MHNPL dont elle partage l'excellent pronostic.

Pour la MHNPL, La fréquence est rare (5 % des lymphomes Hodgkiniens). Les hommes sont plus souvent atteints que les femmes et l'âge moyen de survenue est de 30-50 ans.

Dans une étude menée au sein du CHU de Fès portant sur 37 cas de MH, incluant les services de médecine interne, de pédiatrie et d'anatomopathologie, on a

objectivé un seul cas de MHNPL chez un seul patient de sexe masculin, dont le profil phénotypique est : CD15-, CD30-, CD20 intensément +, et CD3- [58].

Dans la presque totalité des cas, l'atteinte est ganglionnaire périphérique, de siège cervical, axillaire ou inguinal, réalisant un stade I ou II, sans autre signe clinique et sans signe biologique d'activité. Les adénopathies peuvent être très volumineuses. L'atteinte médiastinale est peu fréquente contrairement aux différents types de MHC. La rate, la moelle osseuse et le foie sont rarement atteints. L'évolution est lente. Deux aspects sont particuliers : la fréquence des récurrences après exérèse et la possibilité de transformation ultérieure en lymphome à grandes cellules B.

Le risque de récurrence, souvent dans le même territoire, est de 20 % et est corrélé au stade initial. La MHNPL a été pendant longtemps traitée comme une maladie de Hodgkin classique par des traitements associant radiothérapie et/ou chimiothérapie. Les récurrences surviennent aussi bien chez les patients non traités que chez les patients ayant reçu ces traitements agressifs, certains préconisent une surveillance seule, sans traitement complémentaire, après exérèse dans les formes localisées. Le risque de transformation en lymphome de haut grade de malignité est faible mais plus élevé que dans les maladies de Hodgkin classiques (3 à 5 % des cas). Le taux de survie est variable selon le stade mais est en moyenne très bon (80 % de survie à 10 ans).

#### 6- valeur pronostique de l'histologie dans la MH :

La valeur pronostique des données histo-morphologiques dans la MH ont été largement débattues dans la littérature. Mais il n'y a, jusqu'à nos jours, aucun consensus international sur l'implication de ces données dans la détermination du pronostic des malades.

Parmi les études intéressantes à citer dans ce cadre est celle du « British National Lymphoma Investigation» (BNLI). Ce dernier a établi un grading histo-

pronostic de la forme SN de la MH, avec grade 1 de bon pronostic et grade 2 de mauvais pronostic. Cette distinction permettait de mettre en évidence des différences de survie et de réponse au traitement entre les formes de bas grade et de haut grade [59bis].

Néanmoins, la valeur pronostique de ce grading est controversée pour de multiples raisons :

- le groupe allemand d'étude pour les lymphomes a montré que la valeur de ce grading n'est significative que pour les stades avancés de la maladie ;
- malgré qu'il existe beaucoup d'études qui soutiennent ce système de classement britannique, d'autres n'ont pas trouvé une réelle valeur pronostique sur la survie des malades ;
- les critères de notation du système BNLI semblent être compliqués, imprécis, et souvent pas facile à remplir [59].

D'autres facteurs histologiques de description récente peuvent avoir un intérêt naissant, en particulier l'hyperéosinophilie tissulaire témoin d'un pronostic défavorable. L'analyse pronostique multivariée stratifiée sur le stade place l'hyperéosinophilie tissulaire comme le facteur prédictif le plus puissant pour la rémission ( $p < 0,001$ ) et la survie globale ( $p < 0,001$ ). Cette différence apparaît exclusivement pour les formes scléronodulaires, mais il est vrai que la plupart des cas de MH sont de ce type. [43, 60]

Von Wasielewski et al. ont proposé un nouveau grading pour le type SN basé sur 3 critères qui sont : la éosinophilie, les atypies cellulaires et la déplétion lymphoïde. Les cas ne possédant aucun de ces critères sont de bas grade, et ceux avec un ou plusieurs de ces critères sont de haut grade. Les avantages de ce nouveau système sont :

- sa facilité d'application ;

- il inclut l'hyperéosinophilie tissulaire qui est un facteur faisant l'unanimité parmi les spécialistes de la MH ;
- sa valeur pronostique est très significative pour la survie globale et la survie sans progression des stades intermédiaire et avancé, ce qui correspond à environ 80 % des patients atteint de la MH de type SN [59].

Certaines données phénotypiques pourraient avoir une valeur pronostique. Il a été ainsi proposé que l'expression de CD15, également celle de Bcl-2, p53, p21 et PCNA soient associées à une résistance au traitement et/ou une survie défavorable [45].

En résumé, malgré toutes ces avancées prometteuses et la présence de quelques différences dans la présentation clinique et certaines particularités biologiques, le sous-type histologique n'a pas actuellement d'implication thérapeutique, tous les sous-types de MHC étant traités de la même façon [45].

C'est aussi le cas de notre étude qui n'a pas objectivé une influence des types histologiques sur la réponse thérapeutique ( $p=0,402$ ) ou sur l'extension de la maladie. Mais ceci pourrait changer au cours des prochaines années.

## C. Bilan d'extension :

Le diagnostic de la MH 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 :

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

Le siège et la date d'apparition de la première adénopathie seront notés.

Le siège précis des adénopathies cervicales est important à noter car il conditionne les caractéristiques des champs d'irradiation, si une radiothérapie est envisagée.

L'examen clinique précise les autres territoires ganglionnaires atteints.

Un examen ORL à la recherche d'une infiltration de l'anneau de Waldeyer est recommandé en cas d'adénopathie cervicale haute.

Le siège de chaque adénopathie sera noté et le nombre total de territoires ganglionnaires sera pris en considération.

Seront aussi notées l'existence d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie.

La présence de signes généraux, témoigne de l'évolutivité de la maladie, et influence le pronostic et la stratégie thérapeutique envisageable.

a- Signes généraux :

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

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

La présence d'un de ces signes classe le patient en stade d'évolutivité B.

80 % de nos patients ont présentés au moins un des signes cliniques d'évolutivité, et sont donc classés « B ».

La lecture des études disponibles à ce sujet permet de remarquer qu'il existe des variations considérables de la fréquence des signes « B ».

Au niveau national, l'étude casablancaise [22] a retrouvé une fréquence de 70 % ; tandis que nos voisins maghrébins ont objectivé une fréquence de 50 % et de 69 % dans les études algérienne et tunisienne respectivement.

En Europe, cette fréquence est plus basse, ne dépassant jamais la moitié des patients ; en fait, l'étude multicentrique française avait recensé une fréquence d'environ 42 %, alors qu'en Espagne, cela avoisine les 34 %.

Tableau 27: Fréquence des signes généraux selon plusieurs études.

Auteurs	Pays	Pourcentage %
Quessar et al. [22]	Maroc (casa)	70
Boukerche et al. [24]	Algérie	50
Benlakhhal et al. [23]	Tunisie	69
Chetaille et al. [55]	France	42
Montalban et al. [47]	Espagne	34
Koffi et al. [26]	Côte d'Ivoire	87
Cheong et al. [54]	Corée	30
Notre étude	Maroc (Fès)	80

Si on prend ces signes généraux séparément, on constate que l'amaigrissement est le principal signe général avec une fréquence avoisinant 65 % (n=39). La fièvre est présente chez 35 de nos malades, soit 59 % des cas. Les sueurs sont moins fréquentes avec une fréquence avoisinant 44 % (n=26).

Nos résultats sont assez similaires de ceux obtenus à l'hôpital Ibn Sina de Rabat [52] avec 63 %, 50,5 % et 48,5 % respectivement.

Tableau 28: comparaison de la fréquence des signes généraux avec une étude réalisée à Rabat.

	Amaigrissement (%)	Fièvre (%)	Sueurs (%)
Notre étude	65	59	44
El Ftouh et al. [52]	63	50,5	48,5

Les signes cliniques d'évolutivité sont corrélés à l'extension de la maladie et à un pronostic plus péjoratif. Dans notre étude, la figure 47 montre qu'il y a une augmentation progressive des signes « B » en passant du stade I au stade IV. En plus, la grande majorité de nos patients ne présentant pas de signes généraux (86 %) ont bien répondu aux traitements de première ligne, mais le contraire n'est pas vrai ( $p = 0,253$ ).

D'autres symptômes généraux sont dénués de valeur pronostique et ne sont pas pris en compte pour le classement en stades. Ainsi le prurit est fréquent; il peut exister d'emblée, il est habituellement généralisé.

On a objectivé ce symptôme dans 24 % des cas.

Lartigue avait objectivé une fréquence d'environ 12 % dans une série composée de 82 cas de MH de novo. Dans la même étude, on n'a pas mis en évidence une différence de survie ou de taux de rechutes entre les patients avec ou sans prurit [61].



Un autre symptôme curieux et peu fréquent est la douleur provoquée dans les secondes qui suivent l'ingestion de boissons alcoolisées (même de faible titre) dans les masses ganglionnaires; ce signe est hautement suggestif pour le diagnostic [35].

b- Signes physiques :

i. 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.

Des adénopathies périphériques sont retrouvées dans environ 85 % de nos patients. Ce chiffre est relativement proche de celui de l'étude coréenne [54] qui objective une fréquence de 89 % des adénopathies périphériques.

✚ Caractères sémiologiques :

Les adénopathies périphériques sont généralement indolores, non adhérentes, ni au plans superficiels, ni aux plans profonds et sans zones ramollies, ni indurées initialement. Leur caractère persistant et évolutif attire l'attention. Elles tendent à se généraliser, mais elles prédominent dans le territoire où elles ont commencé, ce qui leur confère un caractère asymétrique. Dans chaque territoire envahi, elles sont multiples, mais de volume très inégal, constituant des paquets ganglionnaires où chacune garde son individualité et sa mobilité. Il est admis que la taille ganglionnaire représente un facteur pronostique.

Leur nombre est aussi variable, constituant, lui aussi, un facteur pronostique.

Enfin, sauf cas très exceptionnels, elles n'ont aucune tendance à la suppuration ni à la fistulisation; si celle-ci se produit, on doit évoquer une surinfection, tuberculeuse en particulier.

#### ✚ Localisations des adénopathies :

L'examen clinique doit préciser les aires ganglionnaires atteintes et les adénopathies pathologiques sont notées sur un schéma daté avec leur diamètre maximal mesuré en centimètre. Les adénopathies de siège cervical sont plus fréquentes que les autres localisations, puis viennent les sites axillaire et inguinal.

La comparaison de notre étude à celle coréenne montre que le site cervical est le plus atteint dans les deux études avec des fréquences superposables, alors que les localisations axillaire et inguinale sont variables : d'abord, notre fréquence d'atteinte de ces deux sites ganglionnaires est largement plus élevée, en plus, dans notre étude le site inguinal vient en deuxième position au lieu de la troisième position objectivée en Corée.

Tableau 29: Principales localisations ganglionnaires superficielles.

	Cervical (%)	Axillaire (%)	Inguinal (%)
Cheong et al. (Corée)	75,2	4,8	2,9
Chetaille et al. (France)	-	-	9,3
Notre étude	76	23	30

D'autres localisations plus rares doivent être recherchées: épitrochléenne, poplitée, occipitale, spinale et sous-angulo-maxillaire.

La localisation inguinale est corrélée à un plus mauvais pronostic. La prévalence de cette localisation est importante dans notre étude, mais elle semble sans impact pronostique ( $p=0,614$ ), malgré que 74 % des patients ne présentant pas d'adénopathies à ce niveau ont bien répondu à notre traitement de première ligne. Cela est peut-être lié à la faiblesse de l'échantillon.

i. Autres signes physiques :

Seront vus en détail dans le chapitre « Résultats du bilan d'extension ».

2- Evaluation biologique :

Le bilan biologique recherche des signes inflammatoires : augmentation de la VS, hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, hyper-fibrinémie, hyper $\alpha$ 2globulinémie, augmentation des plaquettes, et des signes d'évolutivité de la maladie : anémie, lymphopénie, augmentation des LDH sériques. D'autres anomalies ne sont pas spécifiques : une hyper-éosinophilie, une cytopénie traduisant soit un envahissement médullaire, soit, exceptionnellement, une hémolyse ou une thrombopénie auto-immune, une augmentation des phosphatases alcalines traduisant une atteinte hépatique, médullaire ou osseuse. Une choléstase peut être la conséquence d'une obstruction des voies biliaires par des adénopathies compressives, ou de localisations intra-hépatiques massives.

a) Vitesse de sédimentation :

Elle permet de juger de l'évolutivité de la maladie et elle est le paramètre biologique courant le plus prédictif pour les stades localisés [28].

Les essais successifs de l'« EORTC » ont permis de combiner la VS et les signes généraux (VS supérieure à 50 mm et absence de signes généraux ou VS supérieure à 30 mm et présence de signes généraux) pour définir un critère pronostique hautement significatif de la survie sans rechute des formes localisés [62]. Ce même critère a été retenu par le « GHSG » dans sa stratification des facteurs de risque pour les différents stades [63].

On n'a pas trouvé d'impact pronostique de la VS, ni du facteur associant la VS et les signes généraux dans notre étude.

b) Numération formule sanguine :

L'hémogramme est un examen de routine qui reste indispensable pour l'évaluation des malades. Il permet de renseigner sur la présence d'une anémie, d'une hyperleucocytose, d'une lymphopénie et d'une éosinophilie.

Ainsi, pour la MH, on retrouve une anémie au diagnostic chez 32 % des patients dans une étude récente [64]. Notre série est caractérisée par un taux élevé d'anémie avoisinant 73 %.

Les facteurs biologiques ont une valeur pronostique prouvée dans la MH.

Le Score Pronostique Internationale (SPI), qui est modèle le plus largement accepté et utilisé sur le plan international pour définir la stratégie thérapeutique des stades disséminés, a identifié l'anémie, l'hyperleucocytose et la lymphopénie parmi les variables utilisées dans son score comme facteurs de risque indépendants [65].

Dans notre série, l'analyse univariée a montré que le taux d'Hb et une hyperleucocytose  $> 15\ 000/\text{mm}^3$  sont associés à une mauvaise réponse thérapeutique chez nos patients, avec des valeurs de  $p$  de 0,006 et 0,002 respectivement. En plus, le seul patient chez qui on a trouvé une lymphopénie  $< 600$  est décédé après 3 cycles du traitement de première ligne.

L'hyper-éosinophilie sanguine, quoiqu'elle ne figure pas parmi les facteurs pronostiques des différentes équipes, constitue un élément pronostique péjoratif [66].

c) Taux de LDH :

Ce marqueur, utilisé initialement pour l'évaluation de la masse tumorale au cours des LMNH, constitue aussi un facteur pronostique prouvé de survie sans rechute et de survie globale des stades disséminés. Il est même retenu parmi les critères utilisés dans le modèle pronostique des stades « IIIB-IV » proposé par Straus au Memorial Sloan Kettering Cancer Center à New York. [67]

d) Bilan hépatique :

L'augmentation des phosphatases alcalines traduit une atteinte hépatique, médullaire ou osseuse.

Une cholestase d'origine hépatique peut être la conséquence d'une obstruction des voies biliaires par des ADP compressives, ou de localisations intrahépatiques massives [28].

Une autre cause exceptionnelle est la cholestase anictérique par ductopénie paranéoplasique. Les observations à son sujet sont rares, nous citons deux observations où le caractère paranéoplasique a été retenu sur la négativité du bilan étiologique (absence d'adénopathies compressives et d'infiltration hépatique par le lymphome) et la régression de la cholestase après traitement du lymphome par chimiothérapie [68, 69].

En cas d'atteinte hépatique Hodgkinienne, elle est le plus souvent anictérique, sans cytolyse et la cholestase biologique est constante [70].

Dans notre série, on a eu un seul patient qui s'est présenté avec un ictère lors de la présentation initiale de la maladie. Il avait un bilan de cytolyse perturbé avec un bilan de cytolyse normal. Radiologiquement, on a mis en évidence une hépatomégalie modérée sans nodules. La réalisation d'une biopsie hépatique a permis de conclure à une atteinte hodgkinienne spécifique. Sous traitement, l'évolution a été marquée par la disparition de l'ictère, des anomalies biologiques et radiologiques hépatiques, ainsi que des autres lésions associées, notamment ganglionnaire.

e) Protidémie et électrophorèse des protéines plasmatiques :

Il est important d'avoir une idée sur les taux de protéines plasmatiques avant de débiter les traitements spécifiques de la maladie.

Un taux d'albuminémie < 40 g/l est corrélé à un plus mauvais pronostic dans les stades avancés du SPI.

Une hyper- $\alpha_2$ -globulinémie accompagne souvent un syndrome inflammatoire.

### 3- Imagerie :

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

L'uniformisation des techniques tomodensitométriques, l'intérêt des mesures objectives réalisées selon un protocole validé par l'ensemble des équipes, l'exploration analytique systématique des différents sites ganglionnaires autorisent une prise en charge efficace des patients atteints de cette maladie. Le bilan radiologique comporte une exploration sus- et sous-diaphragmatique :

#### a) A l'étage sus- diaphragmatique :

##### i. La radiographie de thorax : [71]

La radiographie de thorax a longtemps servi de référence dans le bilan d'extension, mais est de plus en plus supplantée par les nouvelles techniques. Elle reste utile dans les formes médiastinales de la MH, 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 hauteur de la 6<sup>e</sup> vertèbre thoracique. Si ce rapport est supérieur à 0,33, le médiastin est gros (« bulky »), ce qui représente un facteur pronostique défavorable.

Au cours de la MH, 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 rétro-sternal sur le cliché de profil. Cette distinction ne change d'ailleurs pas le stade ni le traitement de la MH.

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

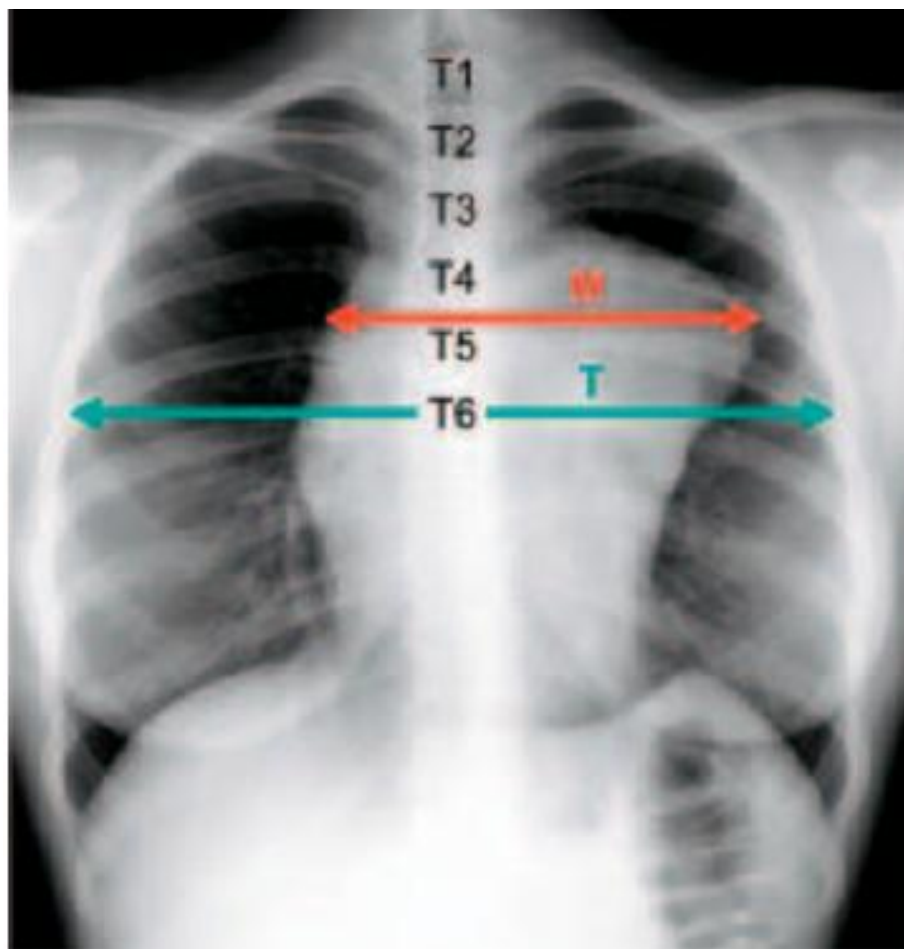


Figure 58 : Méthode de calcul de l'index médiastino-thoracique. Dans ce cas, le rapport  $M/T = 0,57$  ce qui correspond à un médiastin « bulky ». [37]

ii. TDM thoracique : [71, 72, 73]

Elle est devenue systématique pour juger de l'extension ganglionnaire et viscérale de la maladie. Elle doit être réalisée selon une technique standardisée, de

préférence avec injection depuis l'orifice supérieur du thorax. Afin de faciliter le suivi, il est recommandé d'utiliser une épaisseur de coupes reconstruites de 5 mm, qui est devenu un standard pour toutes les évaluations. L'exploration de la région cervicale, en l'absence de lésion ORL, n'est pas systématique, les aires ganglionnaires périphériques cervicales étant en général bien accessibles à la palpation. Lorsque la fonction rénale ne permet pas l'injection, le scanner peut être réalisé sans injection, les principales lésions recherchées étant ganglionnaires, faciles à identifier, même sur un scanner non injecté.

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

b) A l'étage sous-diaphragmatique :

i. TDM abdomino-pelvienne : [71, 72, 73]

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. Il a supplanté la laparotomie actuellement abandonnée malgré sa grande fiabilité.

Afin de ne pas irradier inutilement ces patients souvent jeunes, porteurs d'une maladie potentiellement curable et qui vont avoir un suivi longitudinal par de nouveaux scanners, il est d'usage dans cette indication de ne réaliser qu'une seule acquisition, au temps portal et il n'y a donc pas lieu de réaliser un passage sans injection sur le foie. En effet, lorsqu'il existe une atteinte hépatique, elle prend habituellement la forme de nodules hypodenses multiples très bien visibles au temps portal. À l'inverse, une acquisition trop précoce (temps artériel) peut méconnaître



des lésions hépatiques et gênera considérablement l'étude de la rate, en créant de fausses images de nodules ou en masquant d'authentiques lésions.

Les localisations ganglionnaires préférentielles sont les aires rétro-péritonéales, 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. Dans tous les cas, il s'agit de masses ganglionnaires, homogènes, de densité tissulaire, se rehaussant modérément après injection intraveineuse de produit de contraste.

ii. Echographie abdominale :

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

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 la MH ne sont pas envahies.

c) Autres investigations optionnelles : [30]

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

*La scintigraphie au Gallium* peut être proposée dans les atteintes médiastinales massives vue sa grande spécificité et sensibilité.

*La lymphographie bi-pédieuse* est devenue de réalisation exceptionnelle en raison des contraintes techniques de l'examen, du développement de la TDM et des indications désormais limitées de la radiothérapie sous-diaphragmatique.

#### 4- Biopsie ostéo-médullaire : [28]

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.

#### 5- Rôle de la TEP-FDG couplée au scanner dans le bilan d'évaluation du

##### LH:

Actuellement, par rapport à ces techniques antérieures relativement invasives, la TEP apporte en un seul examen une réponse plus performante dans le dépistage de localisations nodales et extra-nodales [74].

C'est Partridge et al. [75] qui a rapporté l'intérêt de la TEP dans le bilan initial du LH, en montrant les modifications de stade: 18 surévaluations et 3 sous évaluations sur 44 patients. Les modifications thérapeutiques n'ont concerné que 10/18 et 1/3 des patients dont la stadification avait été modifiée. Hultenschmidt et al. [76] et Elstrom et al. [77] sur respectivement 25 et 47 patients comparant les bilans avec les imageries conventionnelles avec une analyse patient par patient, et vérification par histologie, ont montré la positivité de la TEP dans respectivement 96

et 98 % des cas. Une méta-analyse publiée en 2005 et portant sur 14 études, a montré une sensibilité médiane de 93,2 % pour la MH [77].

Plus récemment, le service de médecine nucléaire de Clermont-Ferrand a publié une étude montrant un changement de stade dans 35 % des cas en utilisant la TEP, avec détection de plus de sites lésionnels par rapport à la TDM dans 67 % des cas [78]. Cependant, indépendamment des données scientifiques disponibles, il est généralement recommandé d'associer une TDM diagnostique contraste à la TEP [79].

Selon les recommandations de la Société Italienne d'Hématologie (ISH), le bilan initial d'un LH comporte :

- Des investigations obligatoires qui doivent être effectuées chez tous les patients : évaluation des signes systémiques, numération formule sanguine, albumine sérique, LDH sérique, vitesse de sédimentation, sérologies (VHB, VHC et VIH), radiographies pulmonaires standards, avec mesure de l'index médiastino-thoracique, TDM cervical, thoracique, abdominal et pelvien, évaluation écho-cardiographique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, test de grossesse chez les femmes en âge de procréer.
- La biopsie ostéo-médullaire doit être réalisée chez les patients présentant des symptômes B et/ou de stade III/IV de la maladie et/ou présentant des anomalies de la formule sanguine.
- La TEP-FDG corps entier ou TEP-TDM est recommandée.
- Les soins dentaires et l'évaluation de la fonction thyroïdienne (FT3, FT4, TSH) devraient être réalisés chez les patients candidats à l'irradiation cervicale.
- un conseil en matière de reproduction doit être offert à tous les patients en âge de procréer.

## 6- Résultat du bilan d'extension :

Au terme de ces explorations, le bilan d'extension du lymphome est établi, et les lésions cibles sont identifiées. L'analyse doit comporter une liste de tous les territoires ganglionnaires atteints et des lésions viscérales éventuelles.

### A- Atteinte thoracique :

L'atteinte thoracique initiale lors de la MH est fréquente. Elle correspond dans notre série à 77 %.

La détermination des lésions se fait par le cliché radiographique et le scanner thoracique. La sensibilité de ce dernier est bien meilleure : par rapport aux données du cliché standard, le scanner modifie le staging dans 12 % des cas en montrant soit des adénopathies, soit des atteintes pulmonaires non contiguës, et modifie le choix du traitement dans 15 % des cas. En plus, de 8 à 24 % des patients présentant une radiographie de thorax normale ont un scanner thoracique anormal [71]. Cette situation est beaucoup plus fréquente dans notre contexte puisqu'elle correspond à 42 %.

Les lésions thoraciques peuvent être classées selon qu'il s'agisse d'un envahissement ganglionnaire médiastinal ou hilare, d'une atteinte du parenchyme pulmonaire, d'une atteinte pleurale ou d'une atteinte bronchique.

#### 1- Envahissement ganglionnaire médiastinal ou hilare :

L'atteinte ganglionnaire médiastinale est fréquente et existe chez 61 % des patients d'une série incluant 659 cas [80]. Pour Filly, elle est retrouvée dans 67 % des patients avec une MH [81], tandis que pour Urquahrt et Berg, elle correspond à 65 % des cas. Castellino a retrouvé une atteinte médiastinale chez 84 % des patients [82]. Dans notre série, elle est de 63,2 %.

Une masse médiastinale importante type « Bulky » constitue un critère pronostique péjoratif indépendant faisant l'unanimité des auteurs [80, 83-85].

En plus, Ces gros médiastins comportent un risque accru d'épanchement péricardique, pleural ou d'atteinte pariétale associée [72].

Lorsqu'une atteinte ganglionnaire thoracique est mise en évidence, elle intéresse respectivement les chaînes médiastinales supérieures dans 84 % des cas, hilaires dans 28 %, intertrachéo-bronchiques dans 22 %, péricardiques dans 5 %, mammaires internes dans 5 % [86].

## 2- Atteinte du parenchyme pulmonaire :

Elle peut survenir par atteinte de contiguïté avec une adénopathie médiastinale, ou par extension lymphatique, voire par diffusion hémotogène. Elle intéresse 8 % [87] à 14 % [88] des malades, selon les séries, qui sont déjà anciennes, voire 20 % pour des séries plus récentes [89, 90]. L'atteinte pulmonaire est beaucoup plus importante dans notre série. Elle est de 38,6 %. Les différences des résultats entre les séries anciennes et récentes peuvent s'expliquer par l'amélioration de la résolution spatiale et en contraste des nouvelles générations de scanner. D'un autre côté, la différence remarquable de l'atteinte pulmonaire entre notre série et les autres séries citées peut être liée à la composition de notre population d'étude qui est constituée dans sa majorité par des malades de stade avancé.

Chez 37 malades, avec un envahissement pulmonaire, Diederich a mis en évidence des nodules sur 88 % des TDM du thorax [91]. Dans cette série, les nodules n'avaient pas de distribution particulière, ni de calcification, et quelquefois étaient excavés. Un infiltrat était moins fréquent (17 % des cas) et il n'était associé qu'une fois sur quatre à des nodules.

Dans une autre série de 39 malades, Mewly a mis en évidence des nodules dans 95 % des cas, et un infiltrat dans 27 % des cas [92].

Les nodules représentent dans notre série, comme dans les séries qu'on vient de citer, la principale atteinte pulmonaire (78 %). Pour ce qui est de l'infiltrat, on l'a objectivé dans 9 % des cas seulement.

Les lésions pulmonaires hodgkiniennes initiales sont pratiquement toujours associées à des adénopathies hilaires et/ou médiastinales [71, 30]. Mewly, dans sa série, n'a trouvé aucun cas ayant des lésions pulmonaires sans qu'il y ait des adénopathies médiastinales associées. La revue la plus importante de LH pulmonaires isolées sans adénopathies médiastinales associées étant celle de Radin avec 60 malades [93], ce qui en fait un événement rare.

Parmi nos 22 patients ayant des lésions pulmonaires, 5 n'avaient pas d'adénopathies médiastinales, ce qui fait, peut-être une particularité intéressante de notre série.

Cette extension extra-ganglionnaire a un pronostic plus grave qu'une extension pulmonaire par contiguïté et doit donc être affirmée car sa présence modifie profondément la prise en charge.

Lors des rechutes, la fréquence des localisations pulmonaires thoraciques est plus importante et serait de 39 à 47 % [94].

### 3- Atteinte bronchique :

Une atélectasie était mise en évidence chez 8 % des patients dans les séries, soit par une compression du fait d'une hypertrophie ganglionnaire soit par atteinte endo-bronchique. Cette dernière situation étant exceptionnelle. Nous avons trouvé deux observations à ce sujet dont l'une a été publiée par le service des maladies respiratoires du CHU Ibn Rochd à Casablanca [95, 96]. Dans notre série, 2 patients avaient une atélectasie (9 %), dont l'un d'eux avait une localisation bronchique spécifique et son diagnostic a été posé grâce à la réalisation d'une endoscopie bronchique.

L'atteinte trachéo-bronchique peut mettre en jeu le pronostic vital. Cette manifestation est décrite en l'absence d'atteinte parenchymateuse associée et peut être quelquefois révélatrice de la maladie [86].

#### 4- Atteinte pleurale :

Elle peut être de deux types : soit sous forme d'un épanchement pleural, soit sous forme d'une coulée tumorale prenant son origine au contact d'une masse médiastinale volumineuse.

Un épanchement pleural était noté chez 18 % des malades de la série de Diederich, chiffre proche de celui de Castellino qui retrouvait également 13 % d'épanchement pleuraux dans sa série. Quant à nous, la pleurésie est plus fréquente avec 24,6 % de fréquence. Un épaissement pleural a été retrouvé chez 4 patients (7 %).

Un épanchement pleural est difficile à interpréter : il est souvent d'origine mécanique par compression, mais une atteinte spécifique reste possible.

La localisation pleurale de la MH est rare, elle constitue moins de 3 % des localisations thoraciques [97]. Elle représente 9 % des atteintes thoraciques dans notre série.

#### 5- Atteinte péricardique :

Il ne traduit pas toujours un envahissement péricardique mais une stase en amont de l'obstacle créé par la masse tumorale. Les seuls critères pour parler d'atteinte péricardique tumorale sont soit un bourgeonnement de la masse hodgkinienne dans la cavité péricardique, soit la mise en évidence de masses tumorales péricardiques [72].

Dans notre série, il a été retrouvé dans 10,5 % de la totalité des patients et représente 13 % des localisations thoraciques.

#### 6- Commentaires :

L'atteinte thoracique est la forme commune de la maladie. Elle n'a pas toujours une traduction clinique, comme le prouve la faible fréquence des manifestations respiratoires chez nos malades (18 %, n=11), contre une fréquence importante des localisations thoraciques atteignant environ 74 %.

L'atteinte thoracique est souvent discrète à l'examen physique. A titre d'exemple, parmi 13 patients ayant un épanchement pleural au scanner, un syndrome d'épanchement liquidien n'a été retrouvé que chez 5 patients, soit une sensibilité seulement de 38 % (de l'examen physique par rapport au scanner).

L'histologie des LH thoraciques est le plus souvent scléronodulaire. Cette constatation est fréquemment rapportée par les auteurs [86, 91].

En plus, dans une observation publiée par le service de pneumologie du CHU Ibn Rochd, incluant 10 patients dont la MH a été révélée par une atteinte thoracique, tous les malades avaient un type scléronodulaire à l'étude histologique [87]. On n'a pas remarqué une telle tendance dans notre série.

B- Atteinte abdomino-pelvienne :

1- Atteinte ganglionnaire :

Comme au niveau du thorax, c'est l'atteinte ganglionnaire qui prédomine, avec des localisations préférentielles au niveau des ganglions rétro-péritonéaux (aortiques et iliaques), ainsi qu'au niveau des hiles hépatique et splénique.

Dans notre étude, les adénopathies constituent la principale lésion mise en évidence au niveau abdominal, avec une fréquence variable selon le moyen d'exploration pris en considération : elle est de 53 % en utilisant l'échographie et de seulement 44 % en TDM.

Dans l'étude de Urquhart et Berg, l'extension ganglionnaire abdominale se voit dans 20 % des cas de la MH.

2- Atteinte splénique :

L'atteinte splénique est fréquente dans la MH justifiant la pratique, longtemps systématique, d'une laparotomie exploratrice. Actuellement l'atteinte splénique est souvent attestée par l'examen TDM ou l'échographie.



Il s'agit le plus souvent d'une splénomégalie homogène, parfois, la rate est le siège de lacunes tissulaires se rehaussant moins que le reste du parenchyme. Ces lacunes de taille variable peuvent être uniques ou multiples.

La mensuration splénique est un élément important de surveillance [71, 72].

L'exploration de la rate dans notre série confirme que l'atteinte splénique est fréquente, avec une atteinte avoisinant 35 % et 47 %, selon qu'il s'agit de l'échographie ou de la TDM, respectivement. La splénomégalie avoisine les 30 %, et la sensibilité des deux examens à cette anomalie est identique.

Mais, le constat, un peu étonnant, est l'importance des lésions nodulaires spléniques, particulièrement en TDM, retrouvées chez presque la moitié de nos malades. Ces lésions sont moins visualisées par l'échographie.

Ceci est lié à l'utilisation du produit de contraste en TDM, ce qui augmente sa sensibilité pour la détection de ces lésions.

La signification de la splénomégalie n'est pas univoque, puisque 40 % des grosses rates dans la MH ne sont pas envahies.

L'atteinte infra-clinique de la rate est fréquente : parmi 17 cas de splénomégalie à la TDM, on en a découvert que 12 à l'examen physique, ce qui fait une sensibilité de 70 % de l'examen physique pour la splénomégalie (par rapport à la TDM).

### 3- Atteinte hépatique :

Les localisations hépatiques sont décrites dans environ 5 à 10 % des cas [30, 70, 71]. D'après Kaplan, il n'existe pas d'atteinte hépatique sans atteinte splénique [98].

Sur les prélèvements histologiques par ponction biopsie, biopsie guidée ou biopsie chirurgicale, la présence d'un granulome portal et de cellules de Sternberg est inconstante et le diagnostic peut être difficile devant un aspect de granulome épithélioïde [30]. Dans notre série, la pratique d'une biopsie hépatique n'a pas été

courante, et elle n'a été utilisée que dans un seul cas ayant bénéficié d'une laparotomie diagnostique vu l'absence d'adénopathies périphériques, et la biopsie a été réalisée devant la constatation d'une anomalie macroscopique hépatique per-opératoire. Dans ce cas, le compte-rendu histologique a objectivé une infiltration granulomateuse portale avec présence de Cellules RS.

Ainsi, on ne peut pas évaluer, dans notre série, l'atteinte de cet organe à la base d'examen histologique.

L'aspect en imagerie de l'atteinte hépatique est celui d'une infiltration diffuse, se traduisant par une hépatomégalie plus ou moins homogène. Dans cette situation, il est parfois difficile de rapporter l'hépatomégalie à une atteinte hodgkinienne. Plus rarement, l'aspect est nettement plus évocateur, bien que non spécifique, représenté par une masse hépatique unique, ou encore de multiples nodules [71].

L'anomalie hépatique la plus fréquente chez nos malades est l'hépatomégalie, avec là-aussi, une différence de sensibilité entre échographie et scanner (20,6 % vs 9 %). Pour ce qui est des lésions nodulaires, la TDM a permis de les retrouver dans 9 cas, tandis que ces lésions se sont passées inaperçues à l'échographie.

On vient de dire que les lésions hépatiques sont constamment associées à une atteinte splénique. On a essayé de vérifier cette constatation, faite sur une base histologique, chez nos malades en se basant sur les moyens d'imagerie. Ainsi, on a trouvé que tous nos malades ayant une anomalie hépatique ont, en plus, une anomalie splénique. Le contraire n'est pas vrai.

#### 4- Ascite :

L'ascite fait partie des lésions objectivées au niveau abdominal. Il semble que l'échographie est meilleure pour détecter cette anomalie par rapport au scanner : elle est présente dans 18 % et 7 % des cas respectivement.

C- Autres atteintes :

1- Atteinte de la moelle osseuse :

Au cours de la MH, la pratique systématique d'une BOM permet de trouver une atteinte spécifique dans 5 à 15 % des cas; par contre, la présentation médullaire initiale n'est trouvée que dans 1 % des observations [99, 100].

Dans notre série faite de 47 BOM, l'atteinte médullaire représente 17 %. Elle est donc plus importante que ce qui a été rapporté par les auteurs. Une atteinte médullaire prédominante initiale n'existe pas dans notre série, ce qui renforce l'idée de la rareté de cette forme.

Les formes avec atteinte médullaire initiale sont observées à un âge moyen plus élevé que les présentations habituelles, et particulièrement après 50 ans, avec une prédominance masculine [100, 101].

Pour ce qui est des types histologiques pourvoyeurs d'envahissement médullaire, il s'agit souvent du type à cellularité mixte et à déplétion lymphocytaire [99, 100]. Pour nos patients, il n'existe pas une vraie prédominance de ces deux types, puisque 5 patients ont un type à cellularité mixte et 3 un type scléronodulaire, et le type à déplétion lymphocytaire non retrouvé parmi ces patients.

Signalons que 87,5 % de nos patients porteurs d'une infiltration médullaire ont, au moins, une autre lésion viscérale, pulmonaire, hépatique, pleurale ou osseuse associée. En plus, tous ces patients ont des signes d'évolutivité cliniques et biologiques (Bb). Toutes ces constatations vont en pair avec les descriptions de la littérature et confirme le mauvais pronostic d'un envahissement de la moelle osseuse au cours de la MH.

Enfin, l'atteinte est le plus souvent focale et hétérogène, ce qui fait que la sensibilité de la BOM à l'atteinte médullaire n'est pas excellente. L'étude de Bangerter a montré une supériorité de la TEP au 18-FDG par rapport à la BOM et à l'imagerie conventionnelle pour l'appréciation de l'extension ostéo-médullaire de la

maladie (87,5 % vs 50 %) [102]. Cependant, l'existence possible de faux positifs en TEP, notamment par activation médullaire, doit faire interpréter ces résultats avec prudence. Il pourrait être envisageable de guider les BOM en fonction des données de la TEP [103].

## 2- Atteintes vertébro- médullaire et osseuse :

L'atteinte osseuse au cours de la MH intéresse environ 13 % des cas selon les données de la littérature [104]. Dans notre contexte, ce type d'atteinte est moins fréquent et représente seulement 7 % de nos patients (n=4). Une étude de nos voisins algériens portant sur 294 cas de MH avait trouvé une fréquence plus basse de 3 % seulement. Dans cette même étude, l'atteinte osseuse est découverte lors du bilan initial pré-thérapeutique chez tous les malades et elle est secondaire dans tous les cas, il n'y a aucun cas de localisation primitive de l'os. Les principaux os touchés sont par ordre de fréquence : le sternum, le rachis, le bassin et les côtes, les autres os du squelette ne sont pas touchés [104].

On partage pratiquement les mêmes caractéristiques de cette étude. Ainsi, toutes les lésions osseuses, dans notre série, sont secondaires à un envahissement ganglionnaire, et elles intéressent le squelette axial dans 2 cas, le sternum et les côtes dans un cas chacun.

Les complications médullaires au cours de la MH sont relativement fréquentes, à l'origine d'un syndrome de compression médullaire aiguë ou progressive [105]. Higgins et Peschel ont estimé l'atteinte de la moelle épinière au cours de la MH à 5 % [106]. Pour Navarro Calzada, la responsabilité du LH dans les syndromes de compression médullaire est estimée à 5 % et concerne alors une maladie évoluée à extension ganglionnaire et viscérale diffuse [107].

L'atteinte de la moelle épinière en dehors d'un mécanisme de compression par contigüité, elle-aussi, n'a que rarement été rapportée dans la littérature, et représente un mode de révélation tout a fait exceptionnel [105, 108]. A titre

d'exemple, Riffaud et al. ont rapporté la survenue aigue d'un syndrome de la queue de cheval dû à une épидурite hodgkinienne primitive et isolée [109].

Quant aux localisations primitivement rachidiennes, en l'absence de toute atteinte ganglionnaire, elles sont très rares et seules quelques observations ont été rapportées dans la littérature [110]. Les cas décrits concernent :

- § Une localisation vertébrale unique, primitive et isolée (Moridaira et al. 1994) ;
- § Une localisation vertébrale associée à un nodule pulmonaire (Kashiyama et al. 1994) ;
- § Une double localisation vertébrale primitive (Cagavi et al. 2006) ;
- § Et des localisations vertébrales multiples visualisées à l'IRM et à la scintigraphie au FDG (Nguyen et Roarke, 2005) [110].

Notre série ne comporte aucun cas de localisation primitive vertébrale ou médullaire. Ce qui confirme que c'est un événement exceptionnel.

Dans la majorité des cas, l'atteinte vertébro- médullaire fait partie du tableau clinique évocateur de la MH, et le diagnostic ne pose pas un réel problème. Par contre, quand l'atteinte vertébrale est primitive et/ou isolée, le diagnostic est alors difficile, car les signes cliniques initiaux manquent de spécificité et peuvent orienter vers une affection inflammatoire ou dégénérative du rachis [110].

Les manifestations cliniques des localisations vertébro-médullaires et osseuses se résument à la douleur et aux signes neurologiques, et les signes généraux sont fréquemment associés. [111, 112].

### 3- localisation cérébrale :

La localisation intracrânienne de la MH est rare (0,5 %) et exceptionnellement isolée ou révélatrice de la maladie, moins que l'atteinte médullaire, et survient habituellement durant les périodes de rémission d'une MH connue et traitée, témoignant ainsi de sa récidence [105, 113, 114].

Dans une série de 72 lymphomes cérébraux primitifs, Camilleri-Broet et al. ont retrouvé un seul cas de LH. Les cas rapportés dans la littérature, dont le nombre est déjà limité, sont des LH évoluant depuis de nombreuses années traduisant ainsi une rechute ou une progression de la maladie [113].

Notre série confirme toutes ces données. D'une part, la localisation cérébrale n'est plus retrouvée chez nos patients au cours du bilan initial de la maladie, d'autre part, un malade avait déclaré sa rechute par une localisation cérébrale suspectée devant une symptomatologie clinique faite de convulsions. Le type histologique scléronodulaire, qu'on associe aux rechutes cérébrales [114], était celui de notre malade.

L'envahissement cérébral hodgkinien est généralement de pronostic sombre, et la durée moyenne ne dépassant pas les quelques mois malgré le traitement [114].

Par ailleurs, on a décrit des manifestations neurologiques variées (leuco-encéphalopathie postérieure réversible, dégénérescence cérébelleuse, une encéphalite diffuse paranéoplasique, encéphalite limbique, leuco-encéphalopathie multifocale progressive) qui ne sont pas dues à un envahissement néoplasique mais qui entrent dans le cadre de manifestations paranéoplasiques régressant sous chimiothérapie.

Enfin, L'expression clinico-radiologique de l'atteinte cérébrale au cours de la MH est sans spécificité et son diagnostic en l'absence de lésion extra-crânienne requiert une biopsie neurochirurgicale [113].

#### 4- Atteinte oto-rhino-laryngologique :

La localisation de la MH au niveau de la tête et du cou est souvent ganglionnaire, l'atteinte extra-ganglionnaire a été rarement rapportée. Dans une étude portant sur 311 cas de lymphomes de la tête et du cou, Urquhart et Berg ont rapporté 76 cas de MH dont seulement trois cas avec atteinte extra-ganglionnaire [115]. La MH primitive de l'anneau de Waldeyer est exceptionnelle (1 % des cas) [33],

de même que l'envahissement du cavum : Eavey et Goodman ont rapporté deux cas d'atteinte du cavum dans une série de 500 cas de MH localisées à la tête et au cou [116]. La symptomatologie est généralement pauvre et d'évolution lente.

C'est aussi le cas de notre série, qui n'a pas objectivé de cas d'atteinte de la tête et le cou, en dehors des atteintes ganglionnaires.

Eavey et Goodman ont posé la question de la fréquence réelle de l'atteinte du cavum dans la MH. En effet, l'atteinte souvent sous-muqueuse pourrait être à l'origine d'un « sous-diagnostic » et ils proposent de ce fait une biopsie systématique du cavum au cours de l'exploration de la MH.

Le traitement de la MH dans sa localisation nasopharyngée semble identique à celui des autres localisations, il fait souvent appel à l'association chimiothérapie-radiothérapie. Par ailleurs, la radiothérapie exclusive pourrait être suffisante en cas d'atteinte isolée du cavum sans atteinte ganglionnaire.

Étant donné la rareté de cette localisation, même si le pronostic semble bon, il est difficile de préciser s'il rejoint ou non celui des autres localisations de la maladie [116].

#### 5- Atteinte thymique :

La participation de la glande thymique dans la MH est bien connue, mais la prévalence exacte de l'atteinte thymique reste obscure.

Heron a trouvé 30 % de cas d'élargissement de la loge thymique parmi 50 patients présentant des signes de la maladie sur le scanner thoracique [117]. Cette fréquence a été plus élevée (56 %) dans la série des Wernecke, en raison de la disponibilité d'un suivi tomodensitométrique chez tous les patients [118]. Cependant, une atteinte thymique isolée sans qu'il y ait des adénopathies associées est rare. Dans la série de Heron, tous les cas avaient des adénopathies médiastinales associées.

On note, dans les cas d'atteinte thymique une prédominance masculine, et les patients sont plus jeunes (2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> décennie), présentant souvent des signes généraux [119].

Pour ce qui est de nos patients, l'atteinte thymique est nettement plus rare, et elle n'a été présente que chez un seul patient, et sa découverte était scannographique. On note tout de même l'âge jeune de ce patient, qui avait tous les signes généraux, y compris un prurit.

#### D- Maladie de Hodgkin et VIH : [120, 121, 122]

Bien que le LH ne soit pas reconnu comme une des manifestations du SIDA, le VIH augmente le risque de survenue du LH, avec un risque relatif estimé à 30. Le LH associé au VIH semble constamment lié à l'EBV. Il se présente comme un nouveau type de prolifération lymphoïde opportuniste, mais peut survenir en l'absence de déficit immunitaire majeur, c'est-à-dire chez des patients ayant entre 150 et 200 CD4. Son expression clinique est différente de celle de la population générale. Les formes ganglionnaires localisées sont rares et les formes disséminées avec atteinte viscérale sont les plus fréquentes. L'atteinte médullaire est présente dans plus de deux tiers des cas, les types histologiques qui prédominent sont les types cellularité mixte et déplétion lymphoïde.

Après un recul d'environ 8 ans du service de « Médecine interne » de Professeur W. Bono, l'association « lymphome-VIH » est exceptionnelle. En fait, on n'a recensé qu'une seule association « LMNH-VIH ». Pour la MH, notre série a objectivé un seul patient dont la sérologie VIH est positive. Ceci est peut être liée à la faible prévalence de l'infection à VIH dans notre contexte.



## D. Pronostic et modalités thérapeutiques de la MH classique :

### 1- Facteurs pronostiques et notion de groupes pronostiques :

Actuellement le pronostic des patients atteints d'une MH est déterminé par des paramètres cliniques. Ceux-ci conditionnent la stratégie thérapeutique.

Les facteurs pronostiques d'un LH sont liés :

- au patient : ce sont l'âge (un âge supérieur à 50 ans est un critère défavorable) et le sexe (masculin étant un facteur péjoratif) ;

- à l'extension de la maladie : c'est le système topographique classique en quatre stades, définis lors des conférences d'Ann-Arbor puis de Cotswolds.

Stade I	Un seul territoire ganglionnaire atteint ;
Stade II	Au moins 2 territoires ganglionnaires atteints d'un même côté du diaphragme ;
Stade III	Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme : - III1 : atteinte de la rate ou des ganglions du hile, des chaînes cœliaques ou portes ; - III2 : atteinte des ganglions para-aortiques, iliaques ou mésentériques ;
Stade IV	Atteinte d'un ou plusieurs viscères, non contiguë à une atteinte ganglionnaire ;
A/B	Absence/présence de signes généraux ;
Suffixe « E »	Atteinte viscérale contiguë à une atteinte ganglionnaire ;
Suffixe « X »	Atteinte massive : élargissement médiastinal $>1/3$ ou masse $\geq 10$ cm

Figure 59 : Classification d'Ann-Arbor modifiée : classification de Cotswolds

- à des anomalies biologiques et inflammatoires : vitesse de sédimentation, anémie, hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, lymphopénie, hypoalbuminémie ;

- à la masse tumorale : qui constitue l'un des facteurs pronostiques fondamentaux.

L'âge avancé et le sexe masculin correspondent à un facteur de mauvais pronostic dans les scores pronostiques de la MH. Néanmoins, on a trouvé dans notre série que c'est l'âge jeune qui est associé à une mauvaise réponse thérapeutique ( $p=0,036$ ). Quant au sexe masculin, son influence sur la réponse thérapeutique primaire n'a pas été retrouvée.

Les facteurs pronostiques permettent de définir des formes localisées et des formes disséminées de la maladie. Le paramètre pronostique prépondérant actuellement pour guider les choix thérapeutiques est donc l'extension de la maladie.

L'analyse d'une base de données internationale a montré la répartition suivante selon le stade clinique : SC I = 21 % ; SC II = 43 % ; SC III = 23 % ; SC IV = 13 % [30]. Les stades localisés I et II représentent plus de 60 % des cas de MH dans les pays occidentaux.

En Asie, il s'agirait de la même répartition retrouvée dans les pays occidentaux, puisque Yonsei a retrouvé 61 % des cas de MH localisée dans son étude en Corée [54].

Dans les pays en voie de développement, les résultats sont variables : l'étude de l'ouest algérien avait objectivée une prédominance des formes localisées qui ont été retrouvées chez presque 65 % des cas [24]. Par contre, l'étude réalisée en Kuwait avait montré une nette prédominance des stades disséminés par rapport aux stades localisés, avec 64 % et 36 % respectivement [27].

Dans notre série, la prédominance des stades disséminés est beaucoup plus nette, atteignant 79 % de l'ensemble des cas. Ce constat nous rapproche d'un pays de l'Afrique sub-saharienne qui est la Côte d'Ivoire où une étude a retrouvé 81 % des malades aux stades disséminés [26].

En plus du retard diagnostique qui caractérise notre série, un autre facteur important qui est certainement responsable de l'importance des cas classés en

stades disséminés dans notre série est le fait qu'on a considéré les patients chez qui on a trouvé un épanchement pleural ou une anomalie radiologique hépatique, on les a tous classés en stade IV, devant l'absence de preuve cytologique ou histologique de l'atteinte de ces tissus.

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. Pour les stades disséminés, le Score Pronostique International (SPI) est utilisé pour définir les patients à risque élevé. Les stades localisés sous-diaphragmatiques n'entrent pas dans cette stratification.

La seconde option est celle du German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG) : les critères pronostiques s'appliquent à tous les stades et conduisent à individualiser les formes localisées I et II sans facteurs de risque, les formes intermédiaires (stades localisés avec facteurs de risque et stades III sans facteurs de risque), et les stades IIIB-IV.

Facteurs pronostiques	Groupes thérapeutiques	
Facteurs pronostiques défavorables de l'EORTC pour les stades I-II sus-diaphragmatiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge <math>\geq</math> 50 ans</li> <li>• Aires ganglionnaires envahies <math>&gt;</math> 3</li> <li>• Symptômes B et VS <math>\geq</math> 30 mm ou absence de symptômes et VS <math>\geq</math> 50</li> <li>• Masse ganglionnaire volumineuse (<math>&gt;</math> 10 cm ou rapport MT <math>\geq</math> 0,35)</li> </ul>	-Aucun facteur défavorable -Au moins un facteur défavorable	-Stades cliniques I-II favorables -Stades cliniques I-II défavorables
Score pronostique international pour les stades III-IV <ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge <math>&gt;</math> 45 ans</li> <li>• Sexe masculin</li> <li>• Stade IV</li> <li>• Albuminémie <math>&lt;</math> 40 g/l</li> <li>• Hémoglobine <math>&lt;</math> 10,5 g/dl</li> <li>• Leucocytes <math>\geq</math> 15 000/mm<sup>3</sup></li> <li>• Lymphopénie <math>&lt;</math> 600/mm<sup>3</sup> ou <math>&lt;</math> 8 %</li> </ul>	-0-2 facteurs - $\geq$ 3 facteurs	-Risque standard -Haut risque
Critères du German Hodgkin Lymphoma Study Group Facteurs de risque (FR) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Masse médiastinale volumineuse</li> <li>• Atteinte splénique massive</li> <li>• Atteinte extra-ganglionnaire</li> <li>• Symptômes B et VS <math>\geq</math> 30 mm ou absence de symptômes et VS <math>\geq</math> 50</li> <li>• Aires ganglionnaires envahies <math>\geq</math> 3</li> </ul>	-SC IA, IB, IIA, IIB sans Facteurs de risque (FR) -SC IA, IB, IIA, IIB avec FR ; SC III sans FR -SC IIB avec atteinte médiastinale volumineuse et/ou extra-ganglionnaire SC III avec FR – SC IV	-« Early stages » -Stades intermédiaires -Stades avancés

Figure 60: Classification en groupes pronostiques de la MH.

Les formes localisées sont les formes les plus fréquentes et représentent plus de 65 % des nouveaux cas. L'atteinte ganglionnaire est dans plus de 85 % des cas sus-diaphragmatique. Les stades localisés sont définis après exploration clinique, biologique, radiologique et après biopsie de moelle ou d'un organe suspect. La classification d'Ann-Arbor note l'extension ganglionnaire en précisant l'agressivité

de la maladie (signes généraux) et la quantification de la masse tumorale (« volumineuse lorsque le médiastin dépasse un tiers du diamètre thoracique, ou que les adénopathies ont une taille supérieure ou égale à 10 cm). Ainsi les stades localisés sont les stades I et II, avec ou sans signes généraux. Le stade reste localisé même en cas d'envahissement d'un viscère pourvu que l'envahissement se fasse à partir d'une atteinte ganglionnaire contigüe.

Dans ces formes localisées, la classification pronostique actuelle pour l'EORTC et GELA regroupe les patients âgés de 50 ou plus, ou ayant des signes B et b, ou avec 4 ou 5 aires ganglionnaires envahies ou ayant un gros médiastin en un groupe de pronostic défavorable. Les patients ayant un pronostic favorable n'ont aucun des critères précédents.

La survie à 5 ans est de 98 % dans le groupe favorable et de 92 % dans le groupe défavorable. Mais encore très souvent des progressions ou des rechutes surviennent précocement et ne sont pas rattrapées.

Les facteurs pronostiques défavorables pour les stades disséminés comportent 7 variables dans le modèle de Hasenclever [123] : l'âge supérieur à 45 ans, le sexe masculin, le stade IV, une hyperleucocytose supérieure à 15 000, une lymphopénie inférieure à 600, une anémie inférieure ou égale à 10,5 g/dl, et une hypoalbuminémie inférieure à 40 g/l. Ce modèle ne prend pas en compte le LDH, la taille du médiastin ni l'histologie. Il a été établi sur 1618 patients de stades avancés, traités avec une chimiothérapie comportant une anthracycline. Il a été ensuite validé sur 2643 autres malades.

La survie sans progression à 3 ans est de 74 % pour les malades avec un score de 0-2 et 55 % pour ceux ayant un score supérieur ou égal à 3.

Un autre modèle antérieur à celui de Hasenclever, comportait 6 variables : l'âge  $\geq$  45 ans, une atteinte inguinale, une atteinte médullaire, un index médi-thoracique  $\geq$  0,45, une anémie et des LDH élevées.

Le modèle de Hasenclever est consensuel, mais moins de 5 % des malades ont une survie sans progression inférieure à 50 % à 5 ans.

La répartition de nos patients en groupes pronostiques n'a pas objectivé une différence vis-à-vis du résultat thérapeutique pour les stades localisés entre les groupes favorable et défavorable. Ceci est probablement dû au petit nombre de notre échantillon puisque les stades I et II ne représentent que

24 % de l'ensemble des patients évaluables.

Pour les stades disséminés, les résultats thérapeutiques sont clairement différents selon qu'il s'agit du groupe à « Haut Risque » par rapport au groupe de « Risque Standard », avec rémission complète dans 33,3 % et 87,5 %, et mauvaise réponse primaire dans 66,7 % et 12,5 %, respectivement (voir la figure 47). Dans notre série, il est statistiquement significatif que les patients de « Haut Risque » (selon le SPI) sont associés à une mauvaise réponse primaire, et de la même façon, ceux de risque standard ont beaucoup de chance à répondre au traitement ( $p=0,005$ )

## 2- Intérêt pronostique du FDG-PET : [124, 125]

Les facteurs pronostiques pré-thérapeutiques connus, tels que le stade, les symptômes B, l'âge, et les paramètres biologiques, peuvent prédire la survie dans de larges cohortes et déterminent la stratégie thérapeutique. Un facteur pronostique important au niveau individuel est la réponse au traitement. Certains patients n'atteignent pas la rémission ou rechutent rapidement après la première ligne de traitement. Ces patients non-répondeurs ont généralement un plus mauvais pronostic et ont besoin d'être identifiés le plus tôt possible pour diminuer leur risque d'échec au traitement, et augmenter leur chance de survie à long terme.

Les méthodes pour évaluer la réponse au traitement sont basées sur des critères morphologiques, notamment la réduction de taille de la tumeur au scanner. Cependant, dans la MH, les cellules tumorales ne représentent qu'une petite fraction

du volume tumoral. De plus, la diminution de volume de la tumeur peut prendre du temps et n'être à l'origine d'un ajustement thérapeutique que tardivement. Le scanner a donc ses limites pour évaluer la réponse au traitement. L'imagerie fonctionnelle avec le FDG-PET permet une évaluation des modifications métaboliques de la tumeur pendant le traitement. Plusieurs études avaient montré la valeur pronostique de la TEP au 18-FDG dans les lymphomes non hodgkiniens de haut grade après quelques cycles de chimiothérapie. Une étude rétrospective a évalué la valeur de la TEP au 18-FDG dans la surveillance du traitement de la MH (Hutchings et al.) [126]. Avec un suivi médian de 3 ans, cette étude a montré que le FDG-PET après 2-3 cycles de chimiothérapie avait une forte valeur prédictive négative dans les stades localisés et une forte valeur prédictive positive dans les stades disséminés, indépendamment des facteurs pronostiques connus. Hutchings et al. avaient évalué dans une étude prospective la valeur de la TEP au 18-FDG après 2 cycles de chimiothérapie pour prédire la survie sans progression et la survie globale dans la MH. 77 patients ont eu une TEP au 18-FDG au diagnostic, après 2 et 4 cycles de chimiothérapie et à la fin de leur traitement : après 2 cycles, 61 patients avaient une TEP au 18-FDG négatif et 16 positifs. 11 patients sur les 16 qui avaient un FDG-PET positif ont progressé contre 3 patients sur les 61 patients ayant eu un résultat négatif [126].

Les analyses de survie ont montré une association forte entre la TEP au 18-FDG après 2 cycles de chimiothérapie et la survie sans progression et la survie globale. Ainsi une évaluation de la réponse après 2 cycles de chimiothérapie par TEP au 18-FDG peut permettre d'adapter la stratégie thérapeutique au risque du patient en identifiant un groupe de patients destiné à rechuter ou à progresser à court terme. Ceci est important pour la sélection des patients en vue d'une intensification thérapeutique précoce.

A l'inverse, la négativation précoce de la TEP au 18-FDG peut permettre, dans le cadre d'essais cliniques, de diminuer la thérapeutique, avec pour objectif de limiter les effets secondaires à long terme des traitements.

Cependant, aucune publication n'a encore rapporté l'intérêt d'une modification thérapeutique basée sur la réponse métabolique. Aussi, la TEP au 18-FDG en évaluation intermédiaire ne doit être proposée que dans le cadre d'essais cliniques évaluant l'examen dans ce contexte [127].

### 3- Stratégie thérapeutique :

#### a- Présentation générale :

Le LH est une affection potentiellement curable dans la majorité des cas, il est un exemple des progrès thérapeutiques accomplis en cancérologie depuis 40 ans.

Les moyens thérapeutiques dont on dispose pour traiter les patients atteints de MH sont la radiothérapie et la chimiothérapie utilisée à doses conventionnelles ou en traitement intensif suivi d'une autogreffe de moelle hématopoïétique.

L'obligation de résultats n'a pas simplifié la stratégie thérapeutique et la toxicité des traitements est aujourd'hui une préoccupation majeure. Elle justifie le double mouvement qui caractérise les orientations de recherche clinique : alléger le traitement des formes favorables sans compromettre l'efficacité mais aussi, à l'inverse, l'alourdir dans les formes identifiées de mauvais pronostic, c'est-à-dire susceptibles de résister ou de rechuter.

Les modalités de traitement évoluent pas à pas. La radiothérapie cède actuellement la priorité à la chimiothérapie, rejoignant là une approche déjà engagée depuis plusieurs années dans les LMNH. La désescalade thérapeutique bénéficie de l'expérience des pédiatres, qui soucieux de prévenir la toxicité à long terme des traitements chez l'enfant, ont été les premiers à limiter le nombre de cures de chimiothérapie, faire le choix d'éviter les médicaments toxiques pour le cœur, les



gonades, ou susceptibles d'être leucémogènes, et réduire les volumes et les doses de radiothérapie.

D'exclusive et étendue, l'irradiation est en effet de plus en plus souvent associée à la chimiothérapie et délivrée sur des volumes limités.

Les techniques modernes d'irradiation et d'imagerie sont développées pour réduire les volumes irradiés aux seuls ganglions initialement atteints [128].

La transition vers les traitements combinés a été plus rapide en Europe, où la laparotomie a été plus vite abandonnée et en conséquence la chimiothérapie privilégiée.

De nombreux protocoles de polychimiothérapie ont été utilisés et sont décrits dans des revues générales (voir annexe 2). Le choix du protocole de chimiothérapie est guidé par le meilleur rapport efficacité/toxicité.

La contribution de cette nouvelle imagerie fonctionnelle qu'est la TEP dans la définition des sites initialement atteints et l'évaluation de la réponse au traitement est devenue majeure.

#### b- Recommandations thérapeutiques de première ligne pour les formes localisées :

Le traitement standard des stades I-II sus-diaphragmatiques est défini selon les facteurs de risque et comporte une chimiothérapie type ABVD, avec 4 cycles pour les groupes favorables sans facteur de risque, ou 4-6 cycles pour les patients avec facteurs de risque selon les critères de l'EORTC, suivis d'une irradiation des territoires ganglionnaires initialement atteints (involved-field) à la dose de 30 Gy [129].

D'autres auteurs préconisent 3 cures pour le groupe favorable et 4 cures pour le groupe défavorable, associée à une radiothérapie localisée [130, 131].

Les essais du groupe GHSG ont montré, de façon encore un peu préliminaire, que 2 cycles d'ABVD et une radiothérapie de type « involved field » à une dose de 20

Gy pourraient suffire. Il faut souligner que chez l'adulte, une réduction des doses n'est pas recommandée en dehors des essais thérapeutiques et que pour l'instant, ces derniers utilisent encore une dose d'irradiation de 30 Gy [128].

L'analyse finale des essais récents est attendue pour préciser la possibilité de réduire la dose d'irradiation à 20 Gy après réponse complète induite par la chimiothérapie [129].

Le protocole Stanford V, dans sa version de 8 semaines, peut être proposé comme option alternative dans les stades localisés favorables. Pour le groupe défavorable, sa version de 12 semaines peut être proposée en association avec une radiothérapie sur les territoires initialement atteints, ou sur les lésions résiduelles objectivées par la TEP.

Un traitement par chimiothérapie exclusive n'est pas actuellement recommandé, en dehors des essais thérapeutiques qui intègrent la TEP après deux cycles comme élément décisionnel d'un traitement sans radiothérapie [128].

Pour les rechutes tardives et localisées, deux attitudes peuvent être conseillées : chimiothérapie par MOPP/ABV associée à une radiothérapie, ou chimiothérapie par BEACOPP associée à une radiothérapie.

Pour les patients réfractaires, une intensification thérapeutique par autogreffe est recommandée.

En ce qui concerne des formes localisées plus rares, les stades I/II sous diaphragmatiques avec critères défavorables, les recommandations thérapeutiques sont de les traiter comme les stades III/IV, c'est-à-dire par 6 cycles de chimiothérapie sans radiothérapie associée. Si les critères pronostiques sont favorables, le traitement comporte 6 cures de chimiothérapie par ABVD avec une évaluation de la réponse après 4 cures, la radiothérapie étant associée en fonction de l'âge du patient [128bis].

### c- Recommandations thérapeutiques de première ligne pour les formes disséminées :

La chimiothérapie reconnue dans les formes disséminées est l'ABVD [128] avec un nombre optimal de cures entre 6 et 8 sans associer de radiothérapie [132, 129, 133].

L'utilisation des schémas hybrides ou alternés (MOPP-ABVD; MOPP-ABV; MOPP-EBV-CAD; ChIVPP-EVA; ChIVPP-PABIOE) n'est pas recommandée [129].

Un traitement de première ligne par BEACOPP escaladé ne peut être recommandé comme traitement standard, mais seulement dans des essais cliniques contrôlés. Ceci est basé sur les preuves limitées actuellement disponibles de son supériorité par rapport à l'ABVD et en raison d'une toxicité nettement plus élevée du BEACOPP escaladé par rapport à l'ABVD [129].

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, un consensus sur l'utilité de la radiothérapie adjuvante sur les territoires initialement atteints chez les patients en rémission complète après une chimiothérapie contenant une anthracycline (EORTC) [134].

### d- Recommandations thérapeutiques pour les sujets âgés :

Le traitement des sujets âgés dépend des comorbidités et du stade de la maladie : en l'absence de comorbidité avec stade localisé, on utiliserait une chimiothérapie courte (ABVD, 2-4 cures) suivie d'une radiothérapie localisée ; pour les stades avancés, on utilise une chimiothérapie type ABVD de 6 cures sans radiothérapie.

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 [129].

### e- Evaluation de la réponse au traitement :

L'obtention d'une rémission complète est l'objectif thérapeutique. L'évaluation de la réponse au traitement est basée sur l'examen clinique, la radiographie

thoracique et la TDM qui sont habituellement suffisants pour définir une rémission complète [30, 19].

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 [135, 78,

136].

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 [136].

En plus, la TEP au 18-FDG est la base des nouveaux critères de réponse thérapeutique publiés en 2007 par Cheson et al [137] (voir annexe), 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. [73]

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 [138].

Après arrêt thérapeutique la surveillance ultérieure se fera tous les 2 à 3 mois pendant 2 ans puis tous les 4 à 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans compte tenu de complications tardives possibles [138].

Annexe : recommandations sur le protocole de surveillance à la fin du traitement selon National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

#### e- Traitement des patients réfractaires primaires et en rechute :

Les progrès thérapeutiques ont transformés la MH en une affection potentiellement curable dans la majorité des cas, mais les situations d'échecs primaires et de rechutes compromettent sévèrement le pronostic.

Les patients résistant au traitement initial par une absence de réponse ou une reprise évolutive dans les 3 mois suivant la fin du traitement sont appelés patients réfractaires primaires. Sont exclus de ce terme les patients en rechute. Une MH réfractaire primaire représente 5 % des formes localisées et 10 % des formes disséminées. Cette situation est difficilement contrôlable.

Le terme de rechute sous-entend au contraire qu'une phase de réponse complète au traitement initial d'une durée supérieure à 3 mois a précédé la reprise du processus tumoral. On distingue les rechutes « précoces », c'est-à-dire dans l'année qui suit le diagnostic, des rechutes « tardives » survenant à plus d'un an du diagnostic. La précocité de la rechute étant un facteur de pronostic péjoratif.

Dans les stades localisés sus-diaphragmatiques, l'EORTC rapporte un taux cumulé de rechutes de 33 % dans une série de plus de 1000 malades.

Dans les stades disséminés, l'incidence des rechutes est plus importante, estimée à 30 - 40 % dans les 5 ans qui suivent la fin du traitement.

Ainsi, tous stades confondus, le traitement des échecs et rechutes concernent plus d'un tiers des malades.

Une publication du groupe allemand d'étude de la maladie de Hodgkin sur 206 patients réfractaires primaires confirme le devenir péjoratif de ces patients : survie globale à 5 ans de 26 % [139].

Le facteur pronostique le plus péjoratif étant la progression sous première ligne de chimiothérapie; d'autant que la réponse à une seconde voire troisième ligne de chimiothérapie est mauvaise.

La chimiothérapie à dose conventionnelles n'a pratiquement aucun potentiel curatif dans les formes réfractaires ou dans les rechutes précoces [140]. Néanmoins, elle a montré son efficacité pour le traitement des rechutes tardives, permettant l'obtention d'une deuxième rémission complète [129].

Par ailleurs, une chimiothérapie conventionnelle peut avoir un intérêt dans les rechutes précoces et les formes réfractaires : elle peut être utilisée en premier pour réaliser un maximum de réduction tumorale (debulking) et permettre une mobilisation périphérique des cellules progénitrices qui seront utilisées pour une greffe autologue. D'autres régimes plus intenses ont vu le jour : DHAP (cisplatine, cytarabine à forte dose et dexamétasone), ICE (ifosfamide, carboplatine, etoposide), et IGEV (ifosfamide, gemcitabine,

vinorelbine). Cependant, aucune étude randomisée n'a évalué leur efficacité.

La radiothérapie de sauvetage est un traitement qui peut être efficace dans les formes localisées de la MH mais peu de données existent quant à son efficacité chez les réfractaires primaires [134].

Dans le but d'améliorer le pronostic de ces patients, la chimiothérapie à forte dose suivie d'autogreffe a de plus en plus été utilisée. L'utilisation de l'autogreffe chez les patients réfractaires ou en rechute se justifie actuellement pleinement, surtout en cas de maladie sensible à la chimiothérapie [110, 128]. Les résultats de cette modalité thérapeutique sont meilleurs chez les patients en réponse partielle ou en rechute (70 à 80 % de survie estimée à 5 ans).

Une étude européenne a comparé, chez 161 patients en rechute sensible à une chimiothérapie par dexaméthasone-BEAM, une consolidation par deux cycles supplémentaires à une autogreffe conditionnée par BEAM. Avec un suivi médian de 39 mois, le taux de survie sans rechute à 3 ans est meilleur après autogreffe (55 % versus 34 %,  $p = 0,019$ ), indépendamment de la durée de première réponse. Cet avantage n'est pas retrouvé pour la survie [141, 141bis].

La Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire a rapporté chez 86 patients réfractaires ou en rechute une probabilité à 5 ans de survie globale de 35 %, et de survie sans événement (SSE) de 25 % [142].

Selon des études plus récentes, les résultats obtenus par l'autogreffe chez les rechutes primaires sont bien meilleurs, avec un taux de survie sans progression de 45 à 77 %, et une survie globale de 50 à 80 % [126, 126bis].

En cas de rechute nécessitant une chimiothérapie intensive, avec greffe de cellules souches, le pronostic apparaît plus favorable chez les patients qui sont restés chimio-sensibles. La TEP au 18-FDG permet une évaluation efficace de la persistance de la chimio-sensibilité et les patients avec TEP au 18-FDG négative après chimiothérapie non myéloablative lors de la rechute sont les meilleurs candidats à la chimiothérapie myéloablative suivie de greffe de cellules souches [143].

Cependant, les traitements intensifs ont leurs limites : d'une part, la toxicité de la procédure (malades préalablement irradiés et lourdement traités) et la survenue de myélodysplasie induite. D'autre part, le problème de l'efficacité en cas de résistance au traitement initial ou en cas de rechute précoce avec atteinte disséminée. L'alourdissement des chimiothérapies intensives et la pratique de doubles greffes sont évaluées dans ces situations particulièrement critiques.

L'allogreffe est à ce jour limitée à un petit nombre de malades présentant une résistance au traitement initial ou en rechute après autogreffe. L'expérience accumulée sur plus de 20 ans par l'équipe de Seattle [144] et les données du registre européen [145] sont concordantes : la survie globale n'excède pas 25 %.

Pour conclure, le traitement des patients réfractaires primaires ou en rechute précoce est basé sur : chimiothérapie de réduction tumorale, suivie, chez les patients chimiosensibles, d'autogreffe de cellules souches périphériques. Pour les rechutes tardives, le choix entre chimiothérapie à doses conventionnelles et chimiothérapie

intensive avec autogreffe dépend des facteurs pronostiques. L'allogreffe peut être recommandée en cas de rechute après une autogreffe et chez les patients réfractaires après 1 à 2 lignes thérapeutiques [126].

#### 4- Maladie de Hodgkin et immunothérapie :

L'expression d'antigènes viraux par les cellules tumorales a conduit plusieurs auteurs à proposer des protocoles d'immunothérapie; le premier basé sur l'administration de lymphocytes T EBV- spécifiques d'origine autologue ou

allogénique dans un objectif de thérapie cellulaire adoptive. Le deuxième est une stratégie d'immunothérapie à base d'anticorps bispécifiques anti-CD30 et anti-CD16, en cours d'essai chez l'homme. Le troisième est une technique de radio-immunothérapie. La quatrième demeure du domaine de la recherche fondamentale et consiste à utiliser des molécules inhibant l'hyper-activation de la voie NFκB [43, 146, 147].

Des études récentes dans les LMNH, in vitro et in vivo, ont démontré que l'expression de CD20 sur les cellules tumorales était corrélée à l'efficacité de l'anticorps anti-CD20 (Rituximab). La question a été soulevée dans la MH dans deux études utilisant l'anticorps anti-CD20 dans des maladies CD20+ en rechute menées par le GHSG [148]. Des taux de réponse de 100 % et de 86 % ont été observés avec une bonne tolérance. Des études sont en cours avec d'autres anticorps anti-CD20, ou en association avec des chimiothérapies.



# Recommendations

A travers ce travail, on constate que le profil d'atteinte par la MH dans notre contexte se caractérise par l'importance des formes étendues et compliquées de la maladie. Ce qui fait qu'on devrait agir pour améliorer la prise en charge de notre population, cette prise en charge doit s'intégrer dans le sens global du terme. Ainsi recommande-t-on :

- ù Inciter au diagnostic précoce de la maladie, en utilisant tous les moyens possibles, médiatiques et autres ;
- ù Réaliser un bilan d'extension optimal, et ceci pour l'ensemble des patients ;
- ù Essayer d'identifier, à travers des études prospectives, des facteurs pronostiques spécifiques à notre population ;
- ù Suivre une prise en charge unifiée des patients basée sur les groupes pronostiques-thérapeutiques ;
- ù Agir dans le sens du raccourcissement du circuit du malade pour réduire la proportion des patients vus tardivement ;
- ù Généraliser l'assurance maladie sur l'ensemble de la population ;
- ù Equiper l'ensemble des centres hospitaliers universitaires, y compris le nôtre, par une unité de radiothérapie pour faciliter la prise en charge des patients ;
- ù Mettre en place une stratégie thérapeutique optimale basée sur des essais cliniques et adapté aux conditions locales ;

# Conclusion

Plus d'un siècle et demi après sa description, la cause exacte du LH demeure inconnue et les gènes impliqués dans sa survenue restent à identifier. Les progrès thérapeutiques initiaux ont permis de développer une stratégie thérapeutique fondée sur les facteurs pronostiques, de définir pour chaque groupe pronostique-thérapeutique un traitement standard optimal. Les formes résistantes au traitement initial restent difficiles à identifier avant traitement et interpellent biologistes et cliniciens. Des études de la biologie de la tumeur et de la génétique de l'hôte, une approche épidémiologique, la poursuite d'essais thérapeutiques, demeurent des enjeux importants pour mieux comprendre et guérir le lymphome de Hodgkin.

# Résumés

## Résumé

La maladie de Hodgkin est une affection néoplasique du tissu lymphoïde de diagnostic anatomopathologique.

Nous discuterons dans ce travail rétrospectif les données épidémiologiques, anatomopathologiques, immunohistochimiques, cliniques et thérapeutiques de la maladie de Hodgkin classique, en comparant nos résultats avec ceux de la littérature.

De janvier 2003 à décembre 2009, nous avons exploité 60 cas de maladies de Hodgkin classique suivis dans le service de médecine interne du CHU Hassan II Fès. Nous avons précisé, pour chaque malade, l'âge, le sexe, le type histologique, les données immunohistochimiques, le stade clinique selon la classification d'Ann-Arbor ainsi que les résultats thérapeutiques.

Aussi nous sommes nous proposé de rechercher, à travers une analyse statistique, des facteurs prédictifs d'échec thérapeutique primaire chez nos patients.

L'âge moyen était de 33,8 ans (14 - 70 ans), le sexe masculin était prédominant (sex-ratio = 1,6).

Il s'agissait presque quasiment de maladie de Hodgkin classique à cellularité mixte et scléronodulaire. L'immunohistochimie était réalisé pour affirmer le diagnostic et éliminer les diagnostics différentiels. Les formes étendues étaient prédominantes ainsi que les signes d'évolutivité cliniques et biologiques.

Notre série se distingue des autres séries des pays développés et quelques pays en voie de développement par la fréquence de la maladie de Hodgkin à cellularité mixte et par la prédominance des stades disséminés. Les caractères épidémiologiques et les résultats de l'immunohistochimie, étaient similaires à ceux rapportés dans la littérature.

Notre analyse statistique univariée a permis de conclure que l'anémie et une hyperleucocytose supérieure à 15 000/mm<sup>3</sup> étaient significativement associées à un échec thérapeutique primaire chez nos patients.

## Summary

Hodgkin's disease is a neoplastic disorder of lymphoid tissue pathological diagnosis.

We discuss in this retrospective study epidemiological, histopathological, immunohistochemical, clinical and therapeutic data of the classical Hodgkin's disease, by comparing our results with those of literature.

From January 2003 to December 2009, we operated 60 cases of classical Hodgkin's disease followed in the internal medicine department, CHU Hassan II, Fez. We specified for each patient, age, gender, histology, immunohistochemistry data, clinical stage according to the Ann Arbor classification and the therapeutic results. Thus we proposed to investigate, through statistical analysis, predictive factors of primary treatment failure in our patients.

The average age was 33.8 years (14 - 70 years), male gender was predominant (sex ratio = 1.6).

It was almost the classical Hodgkin's disease with mixed cellularity and scléronodular type. Immunohistochemistry was performed to confirm the diagnosis and eliminate the differential diagnosis. The extended forms with signs of clinical and biological advanced stage. were prevalent.

Our series differs from other series of developed countries and some developing countries by the frequency of Hodgkin's disease mixed cellularity type and the prevalence of disseminated stages. The epidemiological characteristics and results of immunohistochemistry were similar to those reported in the literature. Our univariate statistical analysis concluded that anemia and leukocytosis greater than 15 000/mm<sup>3</sup> were significantly associated with primary treatment failure in our patients.

## ملخص

إن مرض هودجكين إصابة ورمية تصيب النسيج اللمفاوي وتشخيصه تشريحي باثولوجي.

حاولنا من خلال هذه الدراسة الاستعادية، مناقشة المظاهر الوبائية، التشريحية الباثولوجية، الكيمائية الهيستولوجية المناعية، السريرية والعلاجية لمرض هودجكين الكلاسيكي، وذلك بمقارنة نتائجنا بالدراسات الأجنبية المدونة في النصوص.

قمنا بدراسة 60 حالة مصابة بمرض هودجكين الكلاسيكي من يناير 2003 إلى دجنبر 2009 تمت متابعتها في قسم الأمراض الباطنية التابع للمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس.

حددنا بالنسبة لكل حالة: العمر، الجنس، النمط الهيستولوجي، المظهر الكيمائي الهيستولوجي المناعي، مرحلة المرض وكذلك النتائج العلاجية. قمنا كذلك، من خلال دراسة إحصائية بالبحث عن أسباب لها علاقة بعدم نجاعة العلاج الأولي لدى مرضانا.

متوسط أعمار مرضانا بلغ حوالي 38 سنة، أغلبهم من الذكور. تمت الاعتماد على المظهر الكيمائي الهيستولوجي المناعي من أجل تأكيد التشخيص وإلغاء التشخيصات التفريقية.

تتميز هذه الدراسة عن مثيلاتها في الدول المتقدمة وبعض الدول النامية بانتشار مرض هودجكين الكلاسيكي الخلوي المختلط وكون المراحل المتقدمة للمرض هي السائدة. فيما كانت الخصائص الوبائية ونتائج التحليل الكيمائي الهيستولوجي المناعي تتماشى مع النتائج المدونة في النصوص.

استنتجنا من خلال الدراسة الإحصائية أن عوامل فقر الدم وارتفاع عدد كريات الدم البيضاء في الدم لها علاقة دلالية بفشل العلاج الأولي عند مرضانا.



# Annexes

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

Lymphome hodgkinien : Etude épidémiologique (2003-2009)

IDENTITE :

Date de consultation : / / N°Archive :

Nom/Prénom :

Age : Sexe : M F

Mutualiste : Oui Non

Origine : Résidence :

Profession :

Statut marital : Célibataire Marié(e) Divorcé Veuf

CLINIQUE :

Antécédents: Tabagisme : Oui Non

Alcoolisme : Oui Non

Tuberculose : Oui Non

ADP Traitée comme Tuberculose ganglionnaire : Oui Non

Date :

Cancer familial : Oui Non

Type :

Motif de consultation :

Durée d'évolution : mois

Examen physique :

Poids : Taille : Surface corporelle :

Adénopathies :

Site primitif :

Nombre de sites ganglionnaires

Diamètre le plus important :

Splénomégalie : Oui Non

Hépatomégalie : Oui Non

Autres :

Signes généraux : Fièvre oui non

Amaigrissement oui non

Sueurs oui non

Prurit oui non

DIAGNOSTIC :

Biopsie ganglionnaire : Siège

Laboratoire :

Ville

Réf

Type histologique : PL SN CM DL

Non précisé

Autre biopsie : Siège :

Immunohistochimie faite : Oui Non

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 :**

NFS	Hb	GB	PNN	PNE	Ly	PQ
Valeur						

VS: /mm

LDH: UI/l

EPP : Protidémie : ... g/l Normal Augmenté  
Albuminémie : ... g/l Normal Augmenté  
Hyper- $\alpha$ 2- globuline : Oui Non

Bilan hépatique :

GOT	GPT	PAL
N		
1,5N		
2N		
2,5N		

Bilan rénal urée :

créatininémie :

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

Radio thorax: Normale : Oui Non

Pathologique : RM/T :

Bulky Non Bulky

Poumon :

Plèvre :

Péricarde :

Echographie abdominale :

Normale : Oui Non

Pathologique :

Rate : Normale : Oui Non  
 Splénomégalie : Oui Non  
 Homogène Hétérogène

Foie : Normale : Oui Non  
 Hépatomégalie : Oui Non  
 Homogène Hétérogène

Adénopathie : Oui Non

TDM :

Thorax : Normal : Oui Non

Pathologique : Médiastin :

Poumon :

Plèvre :

Péricarde :

Abdomen : Normal : Oui Non

Pathologique : Foie :

Rate :

ADP :

Pelvis : Normal : Oui Non

Pathologique :

Biopsie ostéo-médullaire : Normale Oui Non

Pathologique (si fibrose préciser):

Autres :

Tableau récapitulatif :

	Foie	MO	Poumon	Plèvre	Os	Autres
Non			-Contigüe	-Contigüe	-Contigüe	-Contigüe
Oui			-Non contigüe	-Non contigüe	-Non contigüe	-Non contigüe

Stade de la maladie (Ann-Arbor) :

I		II		III		IV	
A	B	A	B	A	B	A	B
a	b	a	b	a	b	a	b

Traitement :

-1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique

Protocole : COPP/ABV ABVP ABVD BEACOPP COPP  
 AUTRES:

Radiothérapie: Oui Non

Résultat : RC Décédé Ehec thérapeutique Perdu de vue

Date des dernières nouvelles :

-2ème ligne thérapeutique:

Protocole utilisé:

Autres remarques :

## Annexe 2: Classification OMS 2001 de la MH [30]

ü Maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire

ü Maladie de Hodgkin classique :

- Forme scléronodulaire
- Forme à cellularité mixte
- Forme riche en lymphocytes
- Forme à déplétion lymphoïde

Annexe 3: Principales associations de chimiothérapie pour le traitement du LH. [30]

	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Voie	jours
<b>MOPP</b>			
Chlorméthine	6	IV	1 et 8
Vincristine	1,4	IV	1 et 8
Procarbazine	100	PO	1 à 14
Prednisone	40	PO	1 à 14
<b>ABVD</b>			
Doxorubicine	25	IV	1 et 15
Bléomycine	10	IV	1 et 15
Vinblastine	6	IV	1 et 15
Dacarbazine	375	IV	1 et 15
<b>MOPP-ABVD alternés</b>			
<b>MOPP/ABV hybride</b>			
Chlorméthine	6	IV	1
Vincristine	1,4	IV	1
Procarbazine	100	PO	1 à 7
Prednisone	40	PO	1 à 14
Doxorubicine	35	IV	8
Bléomycine	10	IV	8
Vinblastine	6	IV	8
<b>Stanford V</b>			
Chlorméthine	6	IV	S 1, 5, 9
Doxorubicine	25	IV	S 1, 3, 5, 7, 9, 11
Vinblastine	6	IV	S 1, 3, 5, 7, 9, 11
Vincristine	1,4	IV	S 2, 4, 6, 8, 10, 12
Bléomycine	10	IV	S 2, 4, 6, 8, 10, 12
Étoposide	60 × 2	IV	S 2, 4, 6, 8, 10, 12
Prednisone	40	PO	S 1-12
<b>ChIVPP/EVA</b>			
Chlorambucil	10 total	PO	1 à 7
Vinblastine (total)	6	IV	1 et 8
Procarbazine (total)	150	PO	1 à 7
Prednisolone (total)	50	PO	1 à 7
Etoposide	200	IV	8
Vincristine (total)	2	IV	8
Adriamycine	50	IV	8

BEACOPP standard			
Bléomycine	10	IV	8
Étoposide	100	IV	1 à 3
Adriamycine	25	IV	1
Cyclophosphamide	650	IV	1
Vincristine	1, 4	IV	8
Procarbazine	100	PO	1 à 7
Prednisone	40	PO	1 à 14
BEACOPP escaladé			
Bléomycine	10	IV	8
Étoposide	200	IV	1 à 3
Adriamycine	35	IV	1
Cyclophosphamide	1	IV	1
Vincristine	1,4	IV	8
Procarbazine	100	PO	1 à 7
Prednisone	40	PO	1 à 14



# Bibliographie

- 1- J. Landman-Partker et al. Archives de Pédiatrie 2009; 16 : 667-668
- 2- 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.
- 3- H. Kanzler, Küppers R, ML. Hansmann, K. Rajewsky ; Hodgkin and Reed Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. J Exp Med 1996 ; 184 : 1495-1505.
- 4- D. Re, M. Müschen, T. Ahmadi, C. Wickenhauser, A. Staratschek-Jox, U. Holtick, V. Diehl, J. Wolf ; Oct-2 and Bob-1 deficiency in Hodgkin and Reed-Sternberg cells. Cancer Research 2001 ; 61 : 2080-2084.
- 5- Philippe Gaulard ; Exemples de stratégies d'investigation en hématopathologie : contribution à la détermination de l'origine de la cellule de Reed-Sternberg de la maladie de Hodgkin et à l'étude des lymphomes à grandes cellules B.
- 6- R. Küppers ; The biology of Hodgkin's lymphoma. Nat Rev Cancer 2009; 9: 15-27.
- 7- Rachael S. Felberbaum ; The Molecular Mechanisms of Classic Hodgkin's Lymphoma ; Yale Journal of Biology and Medicine 78 (2005), pp. 201-207.
- 8- K. Roman, D. Re, J. Wolf, V. Diehl ; Part I: Hodgkin's lymphoma : molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells ; Lancet Oncol 2004; 5: 11-18
- 9- BF. Skinnider, AJ. Elia, RD. Gascoyne, LH. Trumper, F. Von Bonin, U. Kapp, B. Patterson, BE. Snow, TW. Mak. Interleukin 13 and Interleukin 13 receptor are frequently expressed by Hodgkin and Redd-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. Blood 2001 ; 97 : 250-255.
- 10- Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. N Engl J Med 2003;349:1324-32.

- 11- Kapatai G, Murray P. Contribution of the Epstein-Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *J Clin Pathol* 2007;60: 1342-9.
- 12-M. Setakhr, L. Monfort; Sarcoïdose et réaction pseudo-sarcoïdosiq ue associées aux affections malignes; *Louvain médical*; 124, janvier 2005 : 66-69
- 13- D. Laflamme, V. Leclerc, L. Lanthier, P. Charron ; Sarcoïdose et lymphome: lorsque les lymphocytes se dérèglent ! *Canadian Journal of General Internal Medicine*.
- 14- Rachid Hanafi ; Maladie de Hodgkin : Aspects morphologiques immunohistochimiques et histopronostiques (à propos de 269 cas) ; Thèse N°151 2003 Casablanca
- 15- 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.
- 16- MP. Soumoy, B. Brichard, C. Vermylen, J. Ninane et G. Cornu ; Les formes familiales de la MH ; *LOUVAIN MED*. 117: 85-88, 1998
- 17- Mohammed Adnane Tazi et al. *Registre des cancers de Rabat, édition 2009*
- 18- L. Remontet, A. Buemi, M. Velten, A. Jougla, J. Esteve. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. *Invs* 2003
- 19- R. Herbrecht ; Maladie de Hodgkin ; Université Louis Pasteur – Faculté de Médecine-2005/2006 - DCEM3 - Module 17 - item 164 - Maladies du Sang et Transfusion
- 20- RA. Cartwright, PA. McKinney, N. Barnes ; Epidemiology of the Lymphomas in the United Kingdom: Recent Developments ; *Bailliere's Clinical Haematology* Vol. 1, No. 1
- 21- J. Gabarre. Maladie de Hodgkin. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 4-0170, 1998, 3 p
- 22- A. Quessar et al. Lymphomes Hodgkiniens de l'adulte : l'expérience Casablancaise.

- 23- R. Benlakhal. Groupe d'étude du Lymphome Hodgkinien de l'adulte en Tunisie, protocole MDH 2002
- 24- A. Boukerche et al. La maladie de Hodgkin dans L'ouest algérien ; Service de radiothérapie, CHUO, Oran, Algérie
- 25- 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.
- 26- 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
- 27- Salem H. Al-Shemmari et al. Hodgkin's Disease: Kuwait Experience; Med Princ Pract 2004; 13: 201-205
- 28- JJ. Pessey, X. Rose, S. Vergez ; Adénopathies cervicales ; 2008 ; EMC 20-870-A-10
- 29- H. Hjalgrim et al. Incidence of Hodgkin's disease in Nordic countries; Lancet 2001; 358: 297-98
- 30- C. Fermé, O. Reman ; Lymphome de Hodgkin de l'adulte ; EMC-Hématologie 1 (2004) 115-134
- 31- P. Pahwa et al. Ethnicity and incidence of Hodgkin lymphoma in Canadian Population ; BMC Cancer 2009, 9:141
- 32- Christophe Fermé ; Maladie de Hodgkin ; EMC Hématologie [13-016-A-05]
- 33- MD. Brette, JP. Monteil ; Manifestations oto-rhino-laryngologiques des hémopathies de l'adulte ; Encyclopédie Médico-Chirurgicale 20-915-A-10 (2004)
- 34- Jean Marie andreu, Pierre Colonna ; Livre « maladie de Hodgkin » ; 1991

35- Jacques Diebold et al. Hémopathies malignes : définition et différentes variétés selon la classification de l'OMS 2001. Revue Francophone des Laboratoires-janvier 2008-N°398 pages 65-71.

36- Difficultés d'interprétation histologique dans le diagnostic entre lymphomes et modifications réactionnelles et/ou inflammatoires en pathologie ganglionnaire ; Revue Francophone des Laboratoires - Novembre 2008 - N°406

37- F. Montravers, C. de Bazelaire, K. Kerrou, C. Farges, V. Huchet, JN. Talbot, J. Frija et E. de Kerviler ; Imagerie radiologique et TEP scanner des lymphomes de l'adulte et de l'enfant ; J Radiol 2008 ; 89 : 371-86

38- RJ. Lukes, LF. Craver, TC. Hall, H. Rappaport, P. Ruben. Report of the nomenclature committee. Cancer Res 1966; 26: 1311.

39- A. Carbonnelle, R. Delarue, D. Canioni, N. Brousse ; La maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire et ses diagnostics différentiels ; Ann Pathol 2004 ; 24 : 136-48

40- Philippe Gaulard, Nicole Brousse ; Lymphomes hodgkiniens et formes frontières ; Hématologie. Volume 8, Numéro 1, 6-73, Janvier-Février 2002

41- Georges Delsol ; Classification OMS 2008 des lymphomes ; Annales de pathologie (2008) 28S, S20—S24

42- NL. Harris, ES. Jaffe, H. Stein, PM. Banks, JK. Chan, ML. Cleary et al. A revised european-american classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. Blood 1994 ; 84 : 1361-92.

43- H. Eghbali, P. Soubeyran, S. Cazorla. Actualités des lymphomes ; Bulletin du Cancer. Volume 89, Numéro 1, 89-99, Janvier 2002, Synthèses

- 44- SA. Pileri, S. Ascani, L. Leoncini, E. Sabattini, PL. Zinzani, PP. Piccaluga, A. Pileri Jr, M. Giunti, B. Falini, GB. Bolis, H. Stein; Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint ; J Clin Pathol 2002;55:162-176
- 45- Philippe Gaulard, Nicole Brousse ; Maladie de Hodgkin classique : biologie et formes frontières ; Ann Pathol 2004 ; 24 : 330-48
- 46- Paul Caverivière ; Pièges morphologiques et immunohistochimiques en pathologie ganglionnaire. Observation n° 5. Maladie de Hodgkin nodulaire classique riche en lymphocytes ; Annales de pathologie (2008) 28, 114-117
- 47- C. Montalban et al. Influence of Biologic Markers on the Outcome of Hodgkin's Lymphoma: A Study by the Spanish Hodgkin's Lymphoma Study Group; JCO; Volume 22 Number 9 MAY 2004
- 48- PG. Isaacson, M. Ashton-Key; Phenotype of Hodgkin and Reed-Sternberg cells ; Lancet, 1996 ; 347(8999) : 481
- 49- G. Delsol, T. Al Saati, L. Lamant, P. Brousset ; Biologie de la cellule de Reed-Sternberg.  
In : P. Solal-Celigny, N. Brousse, Ferme, C. Gisselbretch, F. Reyes, B. Coiffier  
Lymphomes non-hodgkiniens - Maladie de Hodgkin  
Paris : Editions Frison-Roche, 1997, 442-449
- 50- GB. Donnelly, D. Filippa, CH. Moskowitz, et al: Increased treatment failure in patients with CD20 positive classic Hodgkin's disease. Blood 94:2662, 1999 (part 1, suppl 1, abstr)
- 51- GZ. Rassidakis et al. CD20 Expression in HRS Cells of Classical Hodgkin's disease: Associations With Presenting Features and Clinical Outcome
- 52- M. El Ftouh et al. Les localisations thoraciques de la maladie de Hodgkin ; Médecine du Maghreb 1999 n°76.

- 53- Colonna P, Belhadj Marzoug K, Henni T. Changes in patterns of Hodgkin's disease in Algeria 1966–1985: influence of health care delivery system. *Acta Hematol* 1985;8:227–8.
- 54- June-Won Cheong et al. Treatment of Hodgkin's Disease: A Twenty-Year Follow-up of Patients at a Center in Korea; *Yonsei Medical Journal* Vol. 47, No. 4, pp. 455-465, 2006
- 55- Bruno Chetaille et al. Molecular profiling of classical Hodgkin lymphoma tissues uncovers variations in the tumor microenvironment and correlations with EBV infection and outcome; *BLOOD*, 19 March 2009 Volume 113, Number 12
- 56- Stephen M. Ansell ; Management of Hodgkin Lymphoma ; *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):419-426.
- 57- D. de Jong et al. Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma (LRCHL): clinicopathological characteristics and outcome of a rare entity; *Annals of Oncology* 17: 141–145, 2006
- 58- Nasri Siham ; Les aspects anatomopathologiques et immunohistochimiques de la maladie de HODGKIN (à propos de 37 cas) ; 2008
- 58bis- Volker Diehl et al. Clinical Presentation, Course, and Prognostic Factors in Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease and Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's Disease: Report From the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease; *Journal of Clinical Oncology*, Volume 17, No 3 (March), 1999: pp 776-783
- 59- Sabine von Wasielewski et al. Nodular sclerosing Hodgkin disease: new grading predicts prognosis in intermediate and advanced stages; *Blood*, 15 May 2003 - Volume 101, Number 10
- 59bis- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361.

- 60- Von Wasielewski R, Seth S, Franklin J, et al. Tissue eosinophilia correlates strongly with poor prognosis in nodular sclerosing Hodgkin's disease, allowing for known prognostic factors. *Blood*. 2000 ; 95 : 1207 - 1213.
- 61- B. Latrigue et al. Prurit et maladie de Hodgkin : Rôle du thymus ? *La Revue de Médecine Interne* ; Volume 13, Issue 7, December 1992, Page S469
- 62- M. Tubiana et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in HD. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987. *Blood* 1989; 73: 47-56
- 63- M. Sieber et al. Treatment of Hodgkin's disease: results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2000; 11 suppl1: 81-85
- 64- T. de La Motte Rouge, M. Schneider ; Anémie et lymphome ; *Bull Cancer* 2005 ; 92 (5) : 429-31
- 65- D. Hasenclever et al. A prognostic score for advanced HD. International Prognostic Factors Project on Advanced HD. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506-1514
- 66- JE. Kahn et al. Causes non parasitaires des grandes hyperéosinophilies. *Presse Med*. 2006; 35: 144-52
- 67- Straus DJ, Gaynor JJ, Myers J, Merke DP, Caravelli J, Chapman D et al. Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease with alternating potentially non cross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1173-1186
- 68- M. Pavic et al. Cholestase anictérique par ductopénie paranéoplasique accompagnant une maladie de Hodgkin. *La revue de médecine interne* 27 (2006) page 364.



69- Y. Allory et al. Raréfaction paranéoplasique des canaux biliaires interlobulaires au cours d'un cas de maladie de Hodgkin. Annales de pathologie ; 2000, vol. 20, n°1, pp. 52-55.

70- Elie Serge ZAFRANI ; Hémopathies malignes et foie ; Département de Pathologie – Hôpital Henri Mondor -Université Paris 12 Val de Marne et Assistance Publique- Hôpitaux de Paris

72- B. Dupas et al. Tomodensitométrie des lymphomes de l'adulte. Journal de Radiologie ; Vol 79, N° 12-décembre 1998 ; p. 1469

73- F. Montravers ; Imagerie radiologique et TEP scanner des lymphomes de l'adulte et de l'enfant ; J Radiol 2008;89:371-86

74- D. Bordessoule, J. Monteil. Que change la tomographie par émission de positons dans la prise en charge des lymphomes malins Hodgkiniens et non Hodgkiniens ? Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique - 2004 - vol.28 - n°11

75- S. Partridge et al. 2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin's disease: influence on patient management in a single institution. Ann Oncol 2000;11 : 1273-1279.

76- Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl M, Lang O, Maul F, Fischer J, Mergenthaler H & Bihl H. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. Cancer 2001; 91:302-310.

77- Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio J, Zhuang H et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. Blood 2003;101: 3875-3876.

78- N. Boisson et al. La TEP-TDM dans la maladie de Hodgkin : expérience clermontoise ; Médecine Nucléaire 31 (2007) 562-567

79- Juweid ME et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma : consensus of the imaging subcommittee of international harmonization project in lymphoma. J Clin Oncol 2007;25: 571-8.

80- TV. Colby. Hodgkin's disease: clinico-pathologic study of 659 cases. Cancer 1981; 49: 1848-58.

81- Filly R. et al. Radiographic distribution of intrathoracic disease in previously untreated patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Radiology 1976 ; 120 : 277-281

82- RA. Castellino et al. Hodgkin disease: contributions of chest CT in the initial staging evaluation. Radiology 1986; 160 : 603-5.

83- Rostock RA: New aspects of Hodgkin's disease: staging for conservative management. Critical Review of Oncology and Hematology 1984; 1: 295-321.

84- Liew KH. et la. : Bulky mediastinal Hodgkin's disease management and prognosis. Hematol and Oncol 1984 ; 2 : 45-59.

85- I. Glimelius et al. Bulky disease is the most important prognostic factor in Hodgkin lymphoma stage IIB. Eur J Haematol 2003; 71: 327-33.

86- C. Cracco et al. Atteintes thoraciques au cours des lymphomes hodgkiniens ; Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 999-1012

87- F. Loudadsi et al. Déterminations thoraciques de la maladie de Hodgkin (À propos de 10 cas) ; Service des Maladies Respiratoires, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc.

88- TV. Colby et al. Hodgkin's disease: clinico-pathologic study of 659 cases. Cancer 1981; 49: 1848-58.

- 89- KD. Hopper et al; Hodgkin disease: clinical utility of CT in initial staging and treatment. Radiology 1988 ; 169 : 17-22.
- 90- Diehl LF. et al. The pattern of intrathoracic Hodgkin's disease assessed by computed tomography. J Clin Oncol 1991 ; 9 : 438-43.
- 91- S. Diederich et al. Pulmonary manifestations of Hodgkin's disease: radiographic and CT findings. Eur Radiol 2001; 11 : 2295-305.
- 92- Mewly JP. et al. Hodgkin's disease of the lung : CT findings in 39 patients. Br J Radiol 1996
- 93- Radin RI: Primary pulmonary Hodgkin's disease. Cancer 1990 ; 65 : 550-63.
- 94- Frijia J : Lymphomes et dysglobulinémies in Imagerie thoracique de l'adulte par Grenier P, 1e édition Médecine-Sciences, Flammarion, 1996 ; 269-81
- 95- Y. Ben Naoum et al. Localisation bronchique révélatrice d'une maladie de Hodgkin ; Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 599-601
- 96- H. Rachid et al. Maladie de Hodgkin à localisation endobronchique ; Service des Maladies Respiratoires, Hôpital Ibn Rochd, Casablanca, Maroc
- 97- K. Marc, S. Tellou, M. Soualhi, R. Zahraoui, J. Benamor, J. Bourkadi, G. Iraqui; Localisation pleurale de la maladie de Hodgkin: à propos d'un cas; Revue des Maladies Respiratoires Vol 21, N° HS 1-janvier 2004 p. 80
- 98- Kaplan HS. Hodgkin's disease Cambridge: Mass: Harvard University Press, 1980
- 99- K.Doghmi. et al. Maladie de Hodgkin avec atteinte médullaire : Intérêt de la tomodynamométrie par émissions de positons. Presse Med 2005; 34 : 227-9
- 100- P. Fenaux et al. Maladie de Hodgkin révélée par une myélofibrose en apparence primitive : A propos de deux observations ; Rev Med Interne 1988; 9: 149-152.

- 101- A. Laplanche et al. L'atteinte médullaire initiale au cours de la maladie de Hodgkin. *Nouv Presse Med* 1981; 10: 147-50.
- 102- M. Bangerter et al. Whole body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDGPET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998; 9: 1117-22.
- 103- N. Boisson et al. La TEP-TDM dans la maladie de Hodgkin : expérience clermontoise ; *Médecine Nucléaire* 31 (2007) 562-567
- 104- Z. Habibi, Z. Habib, Z. Habibi, N. Sidi Mansour ; Manifestations osseuses du lymphome Hodgkinien de l'adulte : étude de 294 dossiers  
Service d'Hématologie, CHU Ben Badis, Constantine, Algérie
- 105- Jacqueline Mikol ; Lymphomes du système nerveux central ; *Encyclopédie Médico-Chirurgicale ; Neurologie* [17-270-A-10]
- 106- Higgins et Peschel, (1995). Hodgkin's disease with spinal cord compression. A case report and a review of the literature. *Cancer*, 75, 94-98.
- 107- Navarro Calzada et al. Spinal involvement as first presentation of Hodgkin's disease ; *An Med Interna*. 2006 Mar;23(3):142-3.
- 108- F. Jardin et al. Atteinte de la moelle épinière et envahissement méningé lors d'une maladie de Hodgkin. A propos d'un cas et revue de la littérature ; *Rev Méd Inteme* 1999 ; 20 : 267-71
- 109- L. Riffaud et al. Acute cauda equina compression revealing Hodgkin's disease: a case report. *Spine*, 28: E270-E272 ; 2003
- 110- M. Rabhi, K. Ennibi, J. Chaari, F. Toloune ; Épidurite révélatrice d'une maladie de Hodgkin ; *Rev Neurol (Paris)* 2007 ; 163 : 11, 1109-1112
- 111- S. Roux, X. Mariette. Manifestations ostéoarticulaires des hémopathies malignes (myélome exclu) ; *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* ; 2005 ; 14-027-A-20

- 112- L. Pittet-Barbier, JB Dumont. Lésions ostéoarticulaires dans les lymphomes ; Encyclopédie Médico-Chirurgicale ; 2001 ; 31-192-B-10
- 113- A. Alkhalil et al. Lésion intracrânienne révélatrice d'une maladie de Hodgkin ; revue neurologique 164 (2008) 200-205 ; Elsevier Masson
- 114- D. Nguyen, et al. Localisations cérébrales de maladie de Hodgkin: à propos d'un cas et revue de la littérature ; Cancer/Radiother 6 (2002) 278-280
- 115- A. Urquhart, R. Berg ; Hodgkin and Non Hodgkin Lymphoma of the head and neck ; The American Laryngological Rhinological and Otolological Society. Laryngoscope 2001;111:1565-9.
- 116- L. Kochbati, N. Chraïet, C. Nasr, H. Boussen, S. Touati, K. Ben Romdhane, M. Maalej ; Maladie de Hodgkin du cavum : à propos de trois cas Cancer/Radiothérapie 10 (2006) 142-144
- 117- Christine W. Heron, et al. Hodgkin Disease: CT of the Thymus; Radiology 1988; 167:647-651
- 118- Karl Wernecke, et al. Thymic Involvement in Hodgkin Disease: CT and Sonographic Findings; November 1991 Radiology, 181, 375-383
- 119- Wajdi, K., et al., Primary Hodgkin's disease of the thymus, Respiratory Medicine CME (2009), doi:10.1016/j.rmedc.2009.02.006
- 120- Lamia Jabri ; Lymphomes et VIH : actualités ; Annales de pathologie (2008) 28S, S114—S117
- 121- C. Jacomet et al. Lymphomes non hodgkiniens et hodgkiniens et infection VIH : fréquence, pronostic et reconstitution immune sous trithérapie antirétrovirale ; CHU de Clermont-Ferrand, 1991-2003 ; Médecine et maladies infectieuses 36 (2006) 157-162.

- 122- 12<sup>e</sup> journée « Avancées VIH ». Compte rendu de congrès/Médecine et maladies infectieuses 38 (2008) 625-641
- 123- Hasenclever, D, Diehl V for the International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. A prognostic score to predict tumour control in advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 1998;339:1506-14.
- 124- Gallamini A, Rigacci L, Merli F et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. Haematologica 2006;91:475-81.
- 125- Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. Haematologica 2006;91:482-9.
- 126- M. Hutchings, A. Loft, M. Hansen, LM. Pedersen, T. Buhl, J. Jurlander, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. Blood 2006;107: 52-9.
- 127- C. Bodet-Milin, PY. Salaun, C. Crespin, JP. Vuillez, F. Kraeber-Bodéré. La place de la TEP au FDG dans l'évaluation des lymphomes. Médecine Nucléaire 33 (2009) 486-490
- 128- C. Ferme ; Lymphome de Hodgkin : traitement des stades localisés sus-diaphragmatiques ; Oncologie (2008) 10: 303-306
- 128bis- John Radford ; Limited-Stage Disease: Optimal Use of Chemotherapy and Radiation Treatment; Hematology 2008 American Society of Hematology 321-325
- 129- 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

- 130- C. Ferme; Lymphome de Hodgkin : traitement des stades localisés sus-diaphragmatiques ; Oncologie (2008) 10: 303–306
- 131- Girinsky T, et al. Évolution et dilemmes dans les traitements du lymphome de Hodgkin. Cancer Radiother (2009), doi :10, 1016/ j, canrad 2009 06 012
- 132- DB. Duggan 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 21:607–614. 2003 by American Society of Clinical Oncology.
- 133- John Kuruvilla ; Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma; American Society of Hematology 2009; 497-506
- 134- BMP. Aleman, JMM. Raemaekers, U. Tirelli, U. Tirelli, R. Bortolus, MB. van't Veer. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin lymphoma. N Engl J Med 2003;348:2396–406.
- 135- 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
- 136- 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
- 137- 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.
- 138- 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

139- Andreas Josting et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group; Blood. 2000; 96 :1280-1286

140- A. Josting, J. Franklin, M. May, P. Koch, MK. Beykirch, J. Heinz, et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. J Clin Oncol 2002;20:221-30.

141- N. Schmitz, B. Pfistner, M. Sextro, M. Sieber, AM. Carella, M. Haenel et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group ; Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet 2002; 359: 2065-2071

141bis- J. M. Boiron et al ; Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en hématologie (2006) ; EMC 13-060-A-10

142- Andre M, Henry-Amar M, Pico JL, Brice P, Blaise D, Kuentz M, et al. Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: a case-control study. Société Française de Greffe de Moelle. J Clin Oncol 1999; 17: 222-9.

143- Spaepen K, Stroobants S, Dupont P et al. Prognostic value of pre-transplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. Blood 2003;102:53-9.

144- JE. Anderson, MR. Litzow, FR. Appelbaum, G. Schoch, LD. Fisher, CD. Buckner, et al. Allogeneic, syngeneic, and autologous marrow transplantation for Hodgkin's disease: the 21 year Seattle experience. J Clin Oncol 1993 ; 11 2342-50.



145- AJ. Peniket, MC. Ruiz de Elvira, G. Taghipour, C. Cordonnier, E. Gluckman, T. de Witte, et al. European Bone Marrow Transplantation Lymphoma Registry. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:667-78.

146- MT. Rubio, H. Ghesquières, J. Yves Blay ; La maladie de Hodgkin : la biologie au service du clinicien vers de nouveaux facteurs pronostiques et de nouvelles approches thérapeutiques ; *Bulletin du cancer*. Vol 88, N° 11, 1081-90, Novembre 2001, Synthèse

147- S. Depil, O. Moralès, C. Auriault ; Maladie de Hodgkin et virus Epstein-Barr : Physiopathologie et perspectives thérapeutiques ; *Annale de biologie Clinique*, Vol 62, N° 6,639-48, Novembre-Décembre 2004, revue générale.

148- U. Rehwald et al. Treatment of relapsed CD20<sup>+</sup> Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group ; *Blood*, 15 January 2003, Vol. 101, No. 2, pp. 420-424