



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2010

THESE N° 72

LYMPHOME HODGKINIEN : Aspects anatomocliniques et évolutifs

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2010

PAR

Mlle. **Hanan RAISS**

Née le 05 Septembre 1983 à Tafraout

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

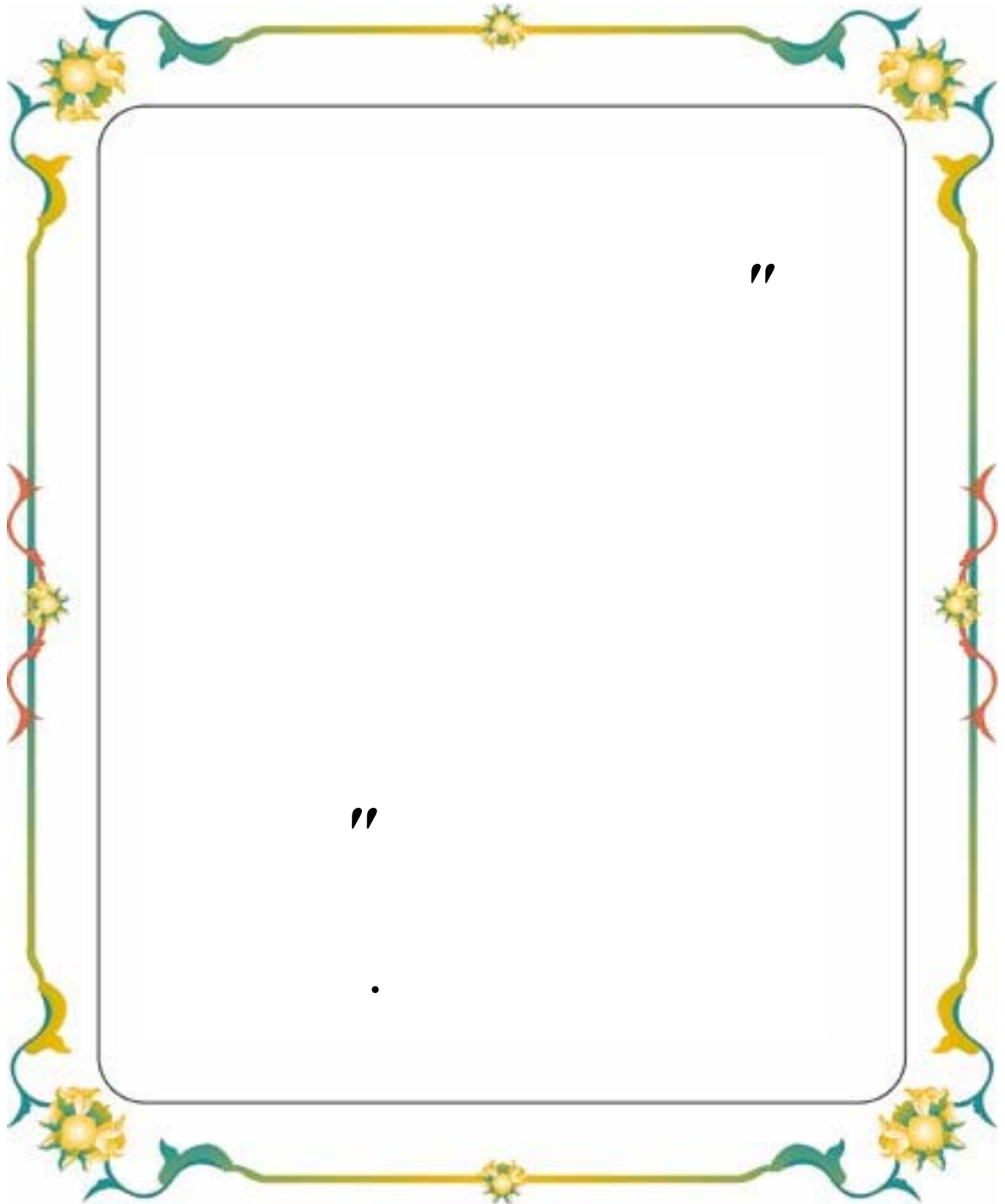
MOTS CLES

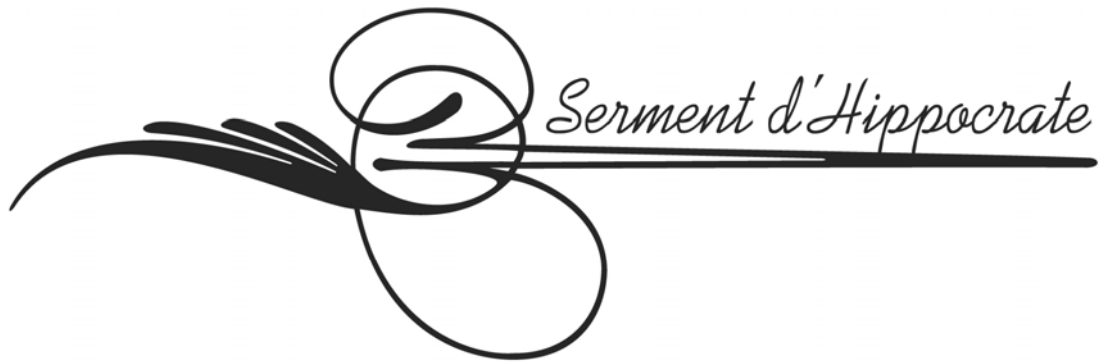
Maladie de Hodgkin - Adénopathie - Anatomie pathologique

JURY

Mr. A. OUSEHAL Professeur de Radiologie	PRESIDENT
Mme. B. BELAABIDIA Professeur d'Anatomie Pathologique	RAPPORTEUR
Mr. O. ESSADKI Professeur de Radiologie	} JUGES
Mme. L. ESSAADOUNI Professeur agrégé en Médecine Interne	
Mr. L. MAHMAL Professeur agrégé en Hématologie Clinique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

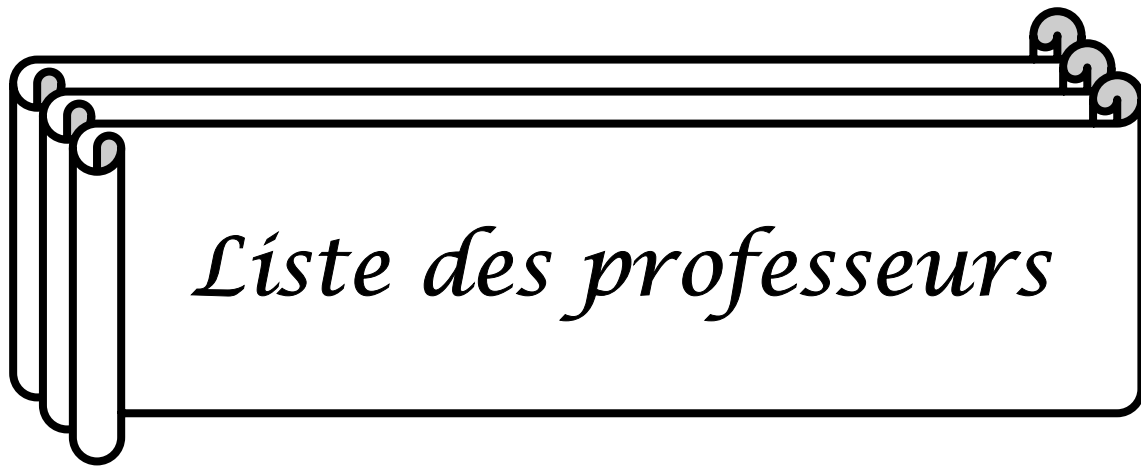
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948.



Liste des professeurs

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire

: Pr. Badie-Azzamann MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice doyen

: Pr. Ahmed OUSEHAL

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ABBASSI	Hassan	Gynécologie-Obstétrique A
AIT BENALI	Said	Neurochirurgie
ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
ABOUSSAD	Abdelmounaim	Néonatalogie
BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie A

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
EL IDRISSE DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
ESSADKI	Omar	Radiologie
FIKRY	Tarik	Traumatologie- Orthopédie A
FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
KISSANI	Najib	Neurologie
KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie B
MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophthalmologie
OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
SARF	Ismail	Urologie
SBIHI	Mohamed	Pédiatrie B
SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique A
TAZI	Imane	Psychiatrie

PROFESSEURS AGREGES

ABOULFALAH AMAL	Abderrahim Said	Gynécologie – Obstétrique B Dermatologie
AIT SAB	Imane	Pédiatrie B
ASRI	Fatima	Psychiatrie
ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique A
AKHDARI	Nadia	Dermatologie
BENELKHAÏAT BENOMAR	Ridouan	Chirurgie – Générale
BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
CHABAA	Laila	Biochimie
DAHAMI	Zakaria	Urologie
EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
ELFIKRI	Abdelghani	Radiologie
EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie
NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie B
LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
SAMKAOUI	Mohamed	Anesthésie- Réanimation
SAIDI	Ahdenasser Halim	Traumato - Orthopédie A
TAHRI JOUTEI HASSANI	Ali	Radiothérapie
YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation

PROFESSEURS ASSISTANTS

ABKARI	Imad	Traumatologie-orthopédie B
ABOU EL HASSAN	Taoufik	Anesthésie - réanimation
ABOUSSAIR	Nisrine	Génétique
ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
ADMOU	Brahim	Immunologie
AGHOUTANE	El Mouhtadi	Chirurgie – pédiatrique
AIT BENKADDOUR	Yassir	Gynécologie – Obstétrique A
AIT ESSI	Fouad	Traumatologie-orthopédie B
ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique
AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
AMRO	Lamyae	Pneumo - phtisiologie
ARSALANE	Lamiae	Microbiologie- Virologie
ATMANE	El Mehdi	Radiologie
BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
BASRAOUI	Dounia	Radiologie
BASSIR	Ahlam	Gynécologie – Obstétrique B
BENCHAMKHA	Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
BEN DRISS	Laila	Cardiologie
BENHADDOU	Rajaa	Ophtalmologie

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

BENJILALI	Laila	Médecine interne
BENZAROUEL	Dounia	Cardiologie
BOUCHENTOUF	Rachid	Pneumo-phtisiologie
BOUKHANNI	Lahcen	Gynécologie – Obstétrique B
BOURROUS	Mounir	Pédiatrie A
BSSIS	Mohammed Aziz	Biophysique
CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique
CHAFIK	Rachid	Traumatologie-orthopédie A
CHAIB	Ali	Cardiologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
DIFFAA	Azeddine	Gastro - entérologie
DRAISS	Ghizlane	Pédiatrie A
DRISSI	Mohamed	Anesthésie -Réanimation
EL ADIB	Ahmed rhasane	Anesthésie-Réanimation
EL ANSARI	Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL BARNI	Rachid	Chirurgie Générale
EL BOUCHTI	Imane	Rhumatologie
EL BOUIHI	Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOURY	Hanane	Traumatologie-orthopédie A
EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie B

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

EL JASTIMI	Said	Gastro-Entérologie
EL KARIMI	Saloua	Cardiologie
EL MANSOURI	Fadoua	Anatomie - pathologique
HAJJI	Ibtissam	Ophtalmologie
HAOUACH	Khalil	Hématologie biologique
HERRAG	Mohammed	Pneumo-Phthysiologie
HERRAK	Laila	Pneumo-Phthysiologie
HOCAR	Ouafa	Dermatologie
JALAL	Hicham	Radiologie
KAMILI	El ouafi el aouni	Chirurgie – pédiatrique générale
KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
KHOUCHANI	Mouna	Radiothérapie
KHOULALI IDRISSE	Khalid	Traumatologie-orthopédie
LAGHMARI	Mehdi	Neurochirurgie
LAKMICH	Mohamed Amine	Urologie
LAOUAD	Inas	Néphrologie
MADHAR	Si Mohamed	Traumatologie-orthopédie A
MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
MAOULAININE	Fadlmrabihrabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
MOUFID	Kamal	Urologie
NARJIS	Youssef	Chirurgie générale

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
NOURI	Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
OUALI IDRISSE	Mariem	Radiologie
QACIF	Hassan	Médecine Interne
QAMOUSS	Youssef	Anesthésie - Réanimation
RABBANI	Khalid	Chirurgie générale
SAMLANI	Zouhour	Gastro - entérologie
SORAA	Nabila	Microbiologie virologie
TASSI	Noura	Maladies Infectieuses
ZAHLANE	Mouna	Médecine interne
ZAHLANE	Kawtar	Microbiologie virologie
ZOUGAGHI	Laila	Parasitologie -Mycologie



DEDICACES

Je dédie ce travail...

A mon adorable père

Aucun mot ne saurait exprimer tout mon amour et toute ma gratitude. Si mes expressions pourraient avoir quelque pouvoir, j'en serais profondément heureuse. Je vous dois ce que je suis.

Merci pour tes sacrifices le long de ces années.

Merci pour ta présence rassurante.

Merci pour tout l'amour que tu procures à notre petite famille...tu as toujours été pour moi le père idéal, la lumière qui me guide dans les moments les plus obscures.

Que cette thèse soit au niveau de votre attente, présente pour vous l'estime et le respect que je voue, et qu'elle soit le témoignage de la fierté et l'estime que je ressens. Puisse dieu te prêter longue vie et bonne santé afin que je puisse te combler à mon tour.

Je t'aime beaucoup

A ma tendre mère

Je ne trouverai jamais de mots pour t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et surtout pour ta présence dans mes moments les plus difficiles, et si j'en suis arrivé là ce n'est que grâce à toi ma maman adorée. Merci pour tes sacrifices et tes souffrances que tu as endurés pour pouvoir m'éduquer et me voir heureuse.

Ce modeste travail paraît bien dérisoire pour traduire une reconnaissance infinie envers une mère aussi merveilleuse dont j'ai la fierté d'être la fille.

Puisse ce jour être la récompense de tous les efforts et l'exaucement de tes prières tant formulées.

Je t'aime très fort

A mes Très Chers frères et soeur Noureddine, Abdollah et Samia.

Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Puisse nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. L'implore Dieu qu'il vous porte bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux.

A ma chère grand-mère paternelle

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut. Cependant, en reconnaissance pour la grande affection que vous me témoignez et pour la gratitude ainsi que l'amour sincère que je vous porte. Puisse ce travail conforter la confiance que vous me portez et être le fruit de vos prières. Que Dieu vous accorde santé, longue vie et beaucoup de bonheur.

A la mémoire de mon grand-père paternel

Puissent vos âmes reposent en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous recouvre de Sainte miséricorde

A mes chers grands parents maternels

Trouvez dans ce travail mon estime, mon respect et mon amour. Que Dieu vous procure bonne santé et longue vie.

A ma très chère tante Sanae,

Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude que j'ai pour toi. Que dieu te garde ma chère tante, et t'accorde tout le bonheur du monde et t'aide à réaliser tous tes vœux.

A mes très chers oncles, tantes, cousins et cousines

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer la profonde affection que je ne cesserai de porter à chacun d'entre vous. Que Dieu vous procure bonne santé et longue vie.

A ma chère amie Hanane Omghar,

Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments que je te porte. Je te dédie ce travail en te souhaitant plein de bonheur.

A tous mes très chers amis (es).

(Nihal Maja, Rabia Idlehen, Habiba bouhanou, Samira omghar, Amal El halim, souad kajam, Ihsane oubahha, Salma Bnidamou, Imane Oukheir, Kneza Rafi, Bouchra Mateh, Ihsane el abbas, Nora naquos, Kawtar ighramen, Ghizlane Hamzaoui, Mina Benali, Malika Mouklachi, fatma-zahra hawnou, Wiam Ennassiri, fatima-zahra kasai, meryam Errami, naïma Badouh, Imane Elmouden, amina Edial, Nazih Tzili, Boubaker Errami...)

A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos éclats de rire, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.

A tous ceux qui m'ont enseigné

A tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis involontairement de citer.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Aux malades...





REMERCIEMENTS

A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE : Pr. B. BELAABIDIA

Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger notre travail.

*Nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide, vous nous avez reçus en toute circonstance avec
Sympathie et bienveillance.*

Que votre compétence, votre sérieux, votre rigueur au travail, votre sens critique et vos nobles qualités humaines

Soient pour nous le meilleur exemple à suivre.

Veillez trouver, cher Maître, dans ce travail l'expression de nos vifs remerciements et de notre estime.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE : Pr. A. OUSEHAL

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous
vous remercions pour votre qualité d'enseignement ainsi que pour vos qualités humaines. Veuillez trouver ici,
Professeur, l'expression de nos sincères remerciements.*

A Notre MAITRE ET JUGE : Pr. O. ESSADKI

*Nous avons bénéficié, au cours de nos études de votre enseignement de qualité incomparable. Votre
gentillesse, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Vous nous faite l'honneur de juger ce modeste
travail. Soyez assuré de mon grand respect.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE : Pr. L. MAHMAL

*Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements de bien vouloir faire partie du jury de notre
travail. Nous n'oublierons jamais la valeur de votre enseignement ni vos qualités professionnelles et humaines.*

Il nous est particulièrement agréable de vous exprimer notre profonde gratitude et notre dévouement.

A NOTRE MAITRE ET JUGE : Pr. L. ESSAADOUNI

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre
jury de thèse. Veuillez trouver ici, cher maitre, le témoignage de notre profonde reconnaissance.*

A NOTRE MAITRE : Pr. M. AMINE Chef De Service D'épidémiologie Clinique

*Votre aide à la réalisation de ce travail était d'un grand apport. Veuillez accepter, Professeur,
l'expression de nos remerciements les plus distingués.*

Au Dr : S.MOWAFAQ

*Votre aide à la réalisation de ce travail était d'un grand apport. Veuillez accepter, l'expression de nos
vifs remerciements.*

A toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce travail

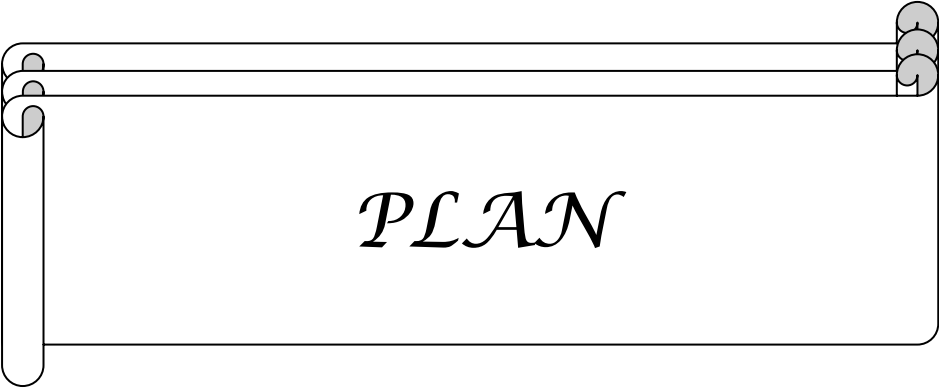




ABBREVIATIONS

- RS : Reed–Sternberg.
 - MH : Maladie de Hodgkin.
 - BOM : Biopsie ostéomédullaire.
 - ORL : Otorhinolaryngologique.
-

- ATCDs : Antécédents.
 - VS : Vitesse de sédimentation.
 - LDH : Lactico-déshydrogénase.
 - TDM: Tomodensitométrie.
 - M : Masculin.
 - F : Féminin.
 - ADP: Adénopathie.
 - IRM : Imagerie par résonance magnétique.
 - EPP : Electrophorèse des protéines.
 - MHC : Maladie de Hodgkin classique.
 - LH : Lymphome hodgkinien.
 - MHNPL : Maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire.
 - TEP-FDG : tomographie par émission de positons au ¹⁸Fluorodésoxyglucose.
 - LNH : Lymphome non hodgkinien.
 - MHC-SN : Maladie de Hodgkin classique scléronodulaire.
 - LHC-SN : Lymphome hodgkinien classique scléronodulaire.
 - MHC-CM : Maladie de Hodgkin classique à cellularité mixte.
 - LHC : Lymphome hodgkinien classique.
 - LH-CM : Lymphome hodgkinien à cellularité mixte.
 - LH-SN : Lymphome hodgkinien scléronodulaire.
 - LH-DL : Lymphome hodgkinien à déplétion lymphocytaire.
 - LH-RL : Lymphome hodgkinien riche en lymphocytes.
 - MHC-RL : Maladie de Hodgkin riche en lymphocytes.
 - MHC-DL : Maladie de Hodgkin classique à déplétion lymphocytaire.
 - HE : Hématoxyline-éosine.
-



INTRODUCTION..... 1

PATIENTS ET METHODES..... 3

 I- Patients :..... 4

 II- Méthodes :..... 4

1. Constitution de l'échantillon :	4
2. Méthode de recueil des données :.....	5
3. Définition des variables analysées :.....	5
4. L'étude anatomopathologique :.....	5
5. Bilan d'extension et classification :.....	8
6. Traitement et évaluation thérapeutique :.....	10
7. Surveillance :.....	10
8. Analyse des données :.....	10
RESULTATS.....	12
I- Epidémiologie :.....	13
1. Age :.....	13
2. Sexe :.....	13
3. Statut marital :.....	14
4. Origine géographique :.....	14
5. Niveau socioéconomique :.....	15
II- Données cliniques :.....	15
1. Délai de consultation :.....	15
2. Motif de consultation :.....	16
3. Signes généraux :.....	17
4. Signes physiques :.....	19
III- Biologie :.....	19
1. Hémogramme :.....	19
2. Vitesse de sédimentation :.....	19
3. Electrophorèse des protéines :.....	20
4. Lactico-déshydrogénase :.....	24
5. Bilan hépatique :.....	25
6. Bilan rénal :.....	26
7. Sérologies :.....	21

IV- Imagerie :.....	21
1. Radiographie thoracique :.....	21
2. Echographie abdominale :.....	22
3. TDM thoracique :.....	22
4. TDM abdomino-pelvienne :.....	22
5. TDM rachidienne :.....	23
6. IRM médullaire :.....	23
7. Echocardiographie :.....	23
V- Biopsie ostéomédullaire :.....	23
VI- Etude anatomopathologique :.....	24
1. Matériel d'étude :.....	24
1-1. Bilan diagnostique :.....	24
1-2. Bilan d'extension :.....	24
1-3. Bilan de rechute :.....	25
2. Examen anatomopathologique :.....	25
2-1. Bilan diagnostique :.....	25
2-2. Bilan d'extension.....	28
2-3. Bilan de rechute.....	28
3. Etude immunohistochimique.....	32
VII- Formes anatomocliniques :.....	34
1. Lymphome hodgkinien classique scléronodulaire :	34
1-1. Etude épidémiologique :.....	34
1-2. Etude clinique :.....	35
1-3. Biologie :.....	36
1-4. Imagerie :.....	38
1-5. BOM :.....	40
1-6. Classification d'Ann Arbor modifiée :.....	40
1-7. Etude anatomopathologique :.....	42

2. Lymphome hodgkinien à cellularité mixte :.....	48
2-1. Etude épidémiologique :.....	48
2-2. Etude clinique :.....	49
2-3. Biologie :.....	50
2-4. Imagerie :.....	52
2-5. BOM:.....	53
2-6. Classification d'Ann Arbor modifiée:.....	53
2-7. Etude anatomopathologique :.....	54
3. Lymphome hodgkinien riche en lymphocytes :.....	57
3-1. Etude épidémiologique.....	57
3-2. Etude clinique :.....	58
3-3. Biologie :.....	58
3-4. Imagerie :.....	59
3-5. BOM :.....	60
3-6. Classification d'Ann Arbor modifiée :	61
3-7. Etude anatomopathologique :.....	62
4. Lymphome à déplétion lymphocytaire :.....	64
4-1. Etude épidémiologique :.....	64
4-2. Etude clinique :.....	65
4-3. Biologie :.....	65
4-4. Imagerie :.....	66
4-5. BOM :.....	67
4-6. Classification d'Ann Arbor modifiée:.....	68
4-7. Etude anatomopathologique :.....	69
VIII- Traitement :.....	71
1. Moyens thérapeutique :.....	71
2. Evaluation post-thérapeutique :.....	72
IX- Evolution :.....	72

1. Rémission complète :.....	72
2. Rechute :.....	73
3. Perdus de vue :.....	73
4. Décès :.....	73
DISCUSSION	74
I- Aperçu historique :.....	75
II- Rappel immunologique :.....	75
1. Différentiation des lymphocytes B :.....	75
2. Différentiation des lymphocytes T :.....	77
III- Aspects biologiques de la maladie de Hodgkin :.....	78
1. Origine de la cellule de Reed-Sternberg :.....	78
2. Aspect cytogénétique :.....	79
3. Interactions entre la cellule de Reed-Sternberg et son environnement :.....	79
4. Mécanismes de prolifération tumorale : facteurs prolifératifs et anti- apoptotiques :.....	80
IV- Etiopathogénie :.....	82
1. L'hypothèse virale :.....	82
2. Facteurs génétiques :.....	85
3. Facteurs environnementaux :.....	86
V- Epidémiologie :.....	86
1. Incidence.....	86
2. Age.....	87
3. Sexe :.....	88
VI- Etude clinique :.....	89
1. Circonstance de découverte :.....	89
2. Signes physiques :.....	91
3. Signes généraux :.....	92
VII-Bilan d'extension :.....	92

1. Evaluation clinique :.....	92
2. Evaluation biologique :.....	93
3. Evaluation radiologique :.....	93
4. Biopsie ostéomédullaire :.....	98
5. Investigations optionnelles :.....	98
6. Classification :.....	101
7. Répartition des stades :.....	101
VIII- Diagnostic anatomopathologique :.....	101
1. Matériel d'étude :.....	102
2. Le conditionnement des prélèvements :.....	104
3. Examen anatomopathologique :.....	104
3-1. Ganglion lymphatique :.....	104
3-2. localisations extra-ganglionnaires :.....	106
4. Classification histologique :.....	111
5. Etude immunohistochimique :.....	112
IX- Formes anatomocliniques :.....	113
1. Lymphome Hodgkinien Classique :.....	113
1-1. MHC-SN :.....	113
a. Epidémiologie :.....	113
b. Etude clinique :.....	115
c. Etude anatomopathologique :.....	116
d. Etude immunohistochimique :.....	119
e. Pronostic :.....	119
1-2. MHC-CM :.....	119
a. Epidémiologie :.....	119
b. Etude clinique :.....	121
c. Etude anatomopathologique :.....	122
d. Etude immunohistochimique :.....	123

e. Pronostic.....	123
1-3. MHC-RL :.....	123
a. Epidémiologie :.....	123
b. Etude clinique :.....	125
c. Etude anatomopathologique :.....	126
d. Etude immunohistochimique :.....	126
e. Pronostic:.....	127
1-4. MHC-DL :.....	127
a. Epidémiologie :.....	127
b. Etude clinique :.....	129
c. Etude anatomopathologique :.....	129
d. Etude immunohistochimique :.....	131
e. Pronostic :.....	131
2. lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire :.....	130
2-1. Epidémiologie :.....	131
2-2. Aspects cliniques :.....	132
2-3. Anatomopathologie :.....	132
2-4. Etude immunohistochimie :.....	133
2-5. Pronostic :.....	134
X-Diagnostic différentiel :.....	134
1. Lymphome B à grandes cellules, riche en lymphocytes T et/ou en histiocytes :.....	134
2. Lymphome B à grandes cellules du médiastin :.....	135
3. Lymphome anaplasique à grandes cellules :.....	136
4. Lymphome T de type angio-immunoblastique :.....	138
5. Mononucléose infectieuse :.....	139
6. Syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV :.....	139
7. La toxoplasmose :.....	140

XI- Traitement :.....	140
1. Moyens thérapeutiques :.....	140
2. Stratégies thérapeutiques :.....	143
XII- Evolution :.....	145
1. Rémission complète :.....	145
2. Rechute :.....	146
3. Echec thérapeutique :.....	146
XIII- Facteurs pronostiques :.....	147
1. Epidémiologiques :.....	147
2. Cliniques :.....	147
3. Biologiques :.....	148
4. Le type histologique :.....	148
5. Facteurs phénotypiques :.....	149
6. Valeur pronostique de l'association avec l'EBV :.....	149
7. Valeur pronostique de l'association avec le VIH :.....	150
8. La réponse thérapeutique :.....	150
9. Groupes pronostiques :.....	151
XIV- La surveillance post-thérapeutique :.....	152
CONCLUSION	153
RESUMES	155
ANNEXES	159
BIBLIOGRAPHIE	166



INTRODUCTION

La maladie de Hodgkin est une hémopathie maligne caractérisée par la présence de cellules de Reed–Sternberg, dans un environnement cellulaire réactionnel hétérogène inflammatoire. Elle représente 10 % de l'ensemble des lymphomes et 1 % de tous les cancers.

Son diagnostic est basé sur la reconnaissance de la cellule de Reed–Sternberg au sein d'un environnement cellulaire particulier.

La dénomination de l'origine lymphoïde B de la cellule de RS, a conduit à inclure la maladie de Hodgkin dans les classifications récentes des lymphomes, et à proposer la dénomination « lymphome hodgkinien ». La classification histologique de Luke–Rye utilisée depuis 1966 est actuellement remplacée par la nouvelle classification de l'OMS qui définit deux entités clinicopathologiques différentes sur le plan clinique, histopathologique, phénotypique et évolutif.

L'étiologie exacte de la MH reste encore non élucidée.

Il s'agit d'une maladie curable, dont le traitement est basé sur des protocoles bien définis. Cependant, des efforts sont encore nécessaires pour réduire la toxicité des traitements et améliorer le pronostic des formes qui rechutent ou qui résistent au traitement standard.

Notre étude consiste à étudier les caractères anatomo–cliniques, et évolutifs de la maladie de Hodgkin au CHU Mohammed VI de Marrakech.



*PATIENTS
ET METHODES*

I- PATIENTS

Il s'agit d'une étude rétrospective des dossiers du lymphome hodgkinien diagnostiqué dans le laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Cette étude a concerné une série de 117 malades; colligés au service d'anatomie pathologique durant une période allant du 1^{er} Janvier 2000 au 31 Décembre 2007.

II- Méthodes :

1 - Constitution de l'échantillon :

Le travail réalisé a concerné les malades diagnostiqués au service d'anatomie pathologique sur des prélèvements biopsiques ou des pièces opératoires, traités et suivis au service d'hématologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

On a inclus dans l'étude:

- Tous les patients atteints de lymphome hodgkinien durant la période d'étude sans préjuger de leur âge ni de leur sexe.

- Tous les patients dont la confirmation histologique a été faite au service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

-Tous les patients dont la confirmation histologique a été réalisée en dehors de CHU mais dont la BOM dans le cadre du bilan d'extension a été réalisée au laboratoire d'anatomie pathologique de CHU Mohammed VI de Marrakech.

2 - Méthode de recueil des données :

Les patients ont été identifiés à partir des données des registres d'anatomie pathologique, des registres de consultation aux services d'hématologie et d'oncologie.

Le recueil des données a été fait à partir :

- Des comptes rendu d'anatomie-pathologique ;
- Des fiches de protocoles thérapeutiques et de suivi au service d'Hématologie.

3 - Définition des variables analysées :

L'étude a été réalisée à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (voir annexes) qui renseigne sur :

- L'âge, le sexe ;
- Les ATCDs personnels et familiaux ;
- Les données cliniques ;
- Les données biologiques et radiologiques ;
- Les données anatomo-pathologiques ;
- L'évolution ;

4-L'étude anatomopathologique :

Les prélèvements tissulaires reçus au service, passent par les différentes étapes techniques standards.

La coloration de routine est l'hématoxyline-éosine. Des colorations spéciales ont été réalisées à la demande :

-Coloration argentique : permet de visualiser la charpente réticulinique de soutien (les fibres de réticuline). Cette coloration est très utile pour objectiver une fibrose au niveau de la BOM (myélofibrose).

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

– Trichome de Masson : permet de visualiser le tissu collagène. Cette coloration a été utilisée dans le lymphome hodgkinien de type sclérosant et nodulaire.

–PAS (Periodic Acid Schiff) : permet de mettre en évidence les mucopolysaccharides. Cette coloration a été utilisée devant les lésions granulomateuses du stroma tumoral hodgkinien à la recherche d'agents pathogènes.

–L'observation des coupes colorées a été effectuée à l'aide d'un microscope optique. Cet appareil permet d'obtenir une image agrandie (20 à 1000 fois) par une combinaison optique de la coupe éclairée par une lumière qui la traverse.

Immunohistochimie :

Une étude immunohistochimique était réalisée lorsque la morphologie n'était pas concluante. Les anticorps utilisés étaient :

L'anticorps anti CD30, l'anticorps anti CD15, l'anticorps anti CD20, l'anticorps anti CD3, l'anticorps anti EMA, l'anticorps anti LMP1 et l'anticorps anti ALK1.

CD30 : est un marqueur d'activation présent sur les lymphocytes T et B activés. L'expression membranaire de CD30, est retrouvée dans la quasi-totalité des cas du lymphome hodgkinien classique.

CD15 : est un antigène de différenciation des granulocytes. C'est un marqueur immunohistochimique qui permet d'identifier les cellules de RS de Lymphome hodgkinien classique (Les cellules de RS expriment dans environ 80 % des cas l'antigène CD15), et de distinguer ce dernier de l'adénite réactive, de lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire, et des lymphomes non-Hodgkiniens. Cependant l'expression de cet antigène reste non spécifique de la maladie de Hodgkin.

CD20 : est un antigène de différenciation présent sur les lymphocytes B.

CD3 : est un antigène de différenciation présent sur les lymphocytes T.

Les marqueurs CD3 et CD20 peuvent être présents dans des lésions hodgkiniennes, mais de façon inhomogène alors qu'ils marquent de façon homogène les lymphomes non hodgkiniens respectivement T et B.

EMA : c'est l'antigène spécifique des cellules épithéliales. Les cellules de RS n'expriment pas l'antigène EMA tandis que les lymphomes anaplasiques à grandes cellules sont EMA+.

LMP1 : c'est la protéine de latence membranaire du virus EBV. La détection de l'EBV, impliqué dans la maladie de Hodgkin, peut aider à la différencier des lymphomes anaplasiques où il n'est pas retrouvé.

ALK : ALK (anaplastic lymphoma kinase) est un récepteur à activité tyrosine kinase (RTK). La détection de la protéine ALK reconnue par l'anticorps ALK1 est le meilleur critère diagnostique actuel de lymphome anaplasique. ALK1 n'est pas exprimé dans la maladie de Hodgkin.

-Classification histologique :

La classification histologique était basée sur la classification de l'OMS 2001 qui distingue deux entités clinico-pathologiques :

-La maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire antérieurement appelée paraganulome de Poppema et Lennert.

-La maladie de Hodgkin classique qui regroupe 4 variétés morphologiques :

- Forme sclérosante nodulaire.
 - Forme à cellularité mixte.
 - Forme riche en lymphocytes.
 - Forme à déplétion lymphocytaire.
-

5-Bilan d'extension et classification :

Une fois le diagnostic retenu, les patients ont bénéficié d'un bilan d'extension comportant un examen :

-Clinique : précisant les territoires ganglionnaires atteints, la taille du foie et de la rate. Un examen ORL recherchant une infiltration de l'anneau de Waldeyer est recommandé en cas d'adénopathies cervicales hautes. Un examen général systématique a été réalisé chez tous les malades.

-Biologique : – Hémogramme avec plaquettes.

– VS.

– Fibrinogène.

– Electrophorèse des protéines.

– Dosage des LDH.

– Bilan hépatique.

– Sérologies VIH et hépatique B et C.

-Radiologique : – Une radiographie thoracique.

– Une échographie abdominale.

– Une tomodensitométrie thoracique.

– Une tomodensitométrie abdominopelvienne.

-Histologique : Une BOM à la recherche d'un envahissement médullaire.

Au terme de ce bilan, les patients sont classés en stades cliniques selon la classification d'Ann-Arbor modifiée, avec précision du stade évolutif clinique et biologique.

Tableau I : Classification d'Ann-Arbor modifiée [1]

stade	critère
I	-Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde (médiastin = 1, cervical gauche = 1, rate = 1, anneau de Waldeyer= 1).
II	-Atteinte de 2 ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les deux hiles sont considérés indépendamment du médiastin comme des « régions» ganglionnaires). -Le nombre de territoires ganglionnaires est indiqué en indice (II _n).
III	-Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme.
III1	-Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions cœliaques ou du tronc porte.
III2	-Atteinte des ganglions latéroaortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III1.
IV	-Atteinte extraganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse.
A	-Absence de signes généraux.
B	-Présence de fièvre, sueurs, ou amaigrissement.
X	-Importante masse tumorale : - masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral D5-D6 (sur un cliché thoracique de face) - masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm dans son diamètre maximum.
E	-Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint.

6-Traitement et évaluation thérapeutique :

Le traitement est basé sur une polychimiothérapie associée à une radiothérapie du territoire envahi.

Un bilan de rémission, vérifiant la disparition de toutes les anomalies cliniques, biologiques et radiologiques est réalisé au cours et à la fin de traitement pour évaluer la réponse du malade au traitement.

L'évaluation des résultats thérapeutiques repose sur les définitions suivantes :

La rémission complète : se définit par la disparition de tous les sites tumoraux initialement identifiés, pendant au moins les six mois qui suivent la fin du traitement [2].

La rémission partielle : se définit par la réduction d'au moins 50% de la somme des produits des plus grands diamètres de toutes les lésions mesurables [2].

L'échec thérapeutique : se définit par l'absence de réponse ou la réduction de moins de 50% des masses tumorales [1].

La rechute : se définit par la récurrence survenant après un délai d'au moins six mois suivant l'obtention de l'état de rémission complète [1].

7-surveillance :

Un examen clinique, une radiographie thoracique, une échographie abdominale, un hémogramme et une VS sont réalisés tous les 3 mois durant la première année, tous les 6 mois pendant la deuxième et la troisième année, puis une fois par an.

8 - Analyse des données :

Nous avons fait la saisie simple des textes et des tableaux sur le logiciel Word XP et celle des graphiques sur le logiciel Excel XP.

L'analyse statistique des données a été faite à l'aide du logiciel SPSS en collaboration avec l'équipe d'épidémiologie de la faculté de médecine de Marrakech que nous remercions vivement.



I - EPIDEMIOLOGIE :

1-L'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 30 ans (\pm 14,73) avec des extrêmes allant de 7 à 69 ans.

L'étude de la répartition des malades selon les tranches d'âge a montré 2 pics de fréquence l'un entre 16 et 24 ans et l'autre entre 25 et 33 ans (figure 1).

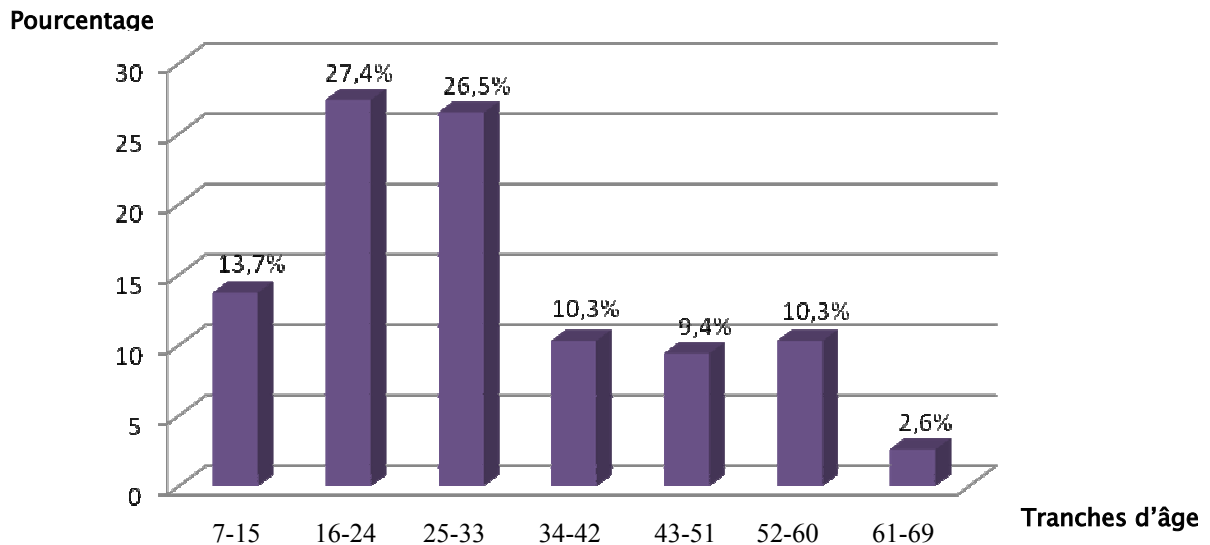


Figure 1: Répartition des patients selon les tranches d'âge

2-le sexe :

L'étude de la répartition selon le sexe a montré une légère prédominance masculine avec 62 hommes, soit 53% des cas contre 55 femmes, soit 47% des cas. Le sex-ratio M/F était de 1,2.

Dans notre série, nous avons noté une légère prédominance masculine avec un sexe ratio M/F de 1,1.

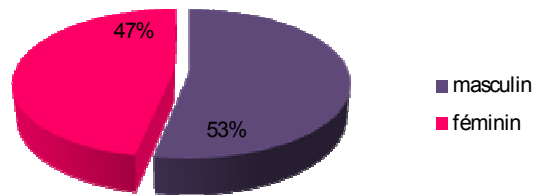


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

3 - Répartition des patients selon le statut marital :

Cinquante cinq patients étaient célibataires, soit 61,1%. Trente quatre étaient mariés, soit 37,8% et 1 était divorcé, soit 1,1%.

4- origine géographique :

La majorité de nos patients résidaient à Marrakech. Leur nombre était de 62 cas, soit 68,9%.

Sept patients résidaient à Azilal soit 7,8%, 6 à Agadir soit 6,7 %. Six à El kelaa soit 7,8%. Les autres patients venaient d'Ouarzazate, de Safi, d'Essaouira ou de Zagora.

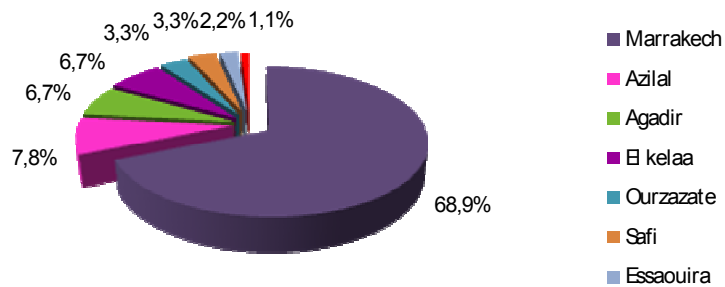


Figure 3 : Répartition des patients selon leur origine géographique

5- Niveau socioéconomique :

Dans notre série 48 patients ont été de bas niveau socio-économique soit 53,3% des cas. Trente quatre patients ont été de moyen niveau socio-économique soit 37,8% des cas. Le niveau socio-économique n'a pas été précisé chez 8 patients soit 8% des cas.

II- DONNEES CLINIQUES :

Nous disposons du dossier médical de 92 patients parmi les 117 patients de notre série.

1- Délai de consultation :

C'est le délai séparant l'apparition des premiers signes de la maladie et la date de la première consultation spécialisée. Ce délai a été précisé chez 92 patients, soit 100% des cas dont on dispose du dossier médical.

Le délai moyen de consultation était de 9 mois avec des extrêmes allant de 1 à 48 mois.

Soixante dix huit patients ont consulté au-delà de 3 mois et seulement 14 patients ont consulté avant 3 mois soit 15,2% (Tableau II).

Tableau II : Délai de consultation chez nos patients

Délai	Nombre de cas	Pourcentage
≤ 3 mois	14	15,2%
Entre 3 et 6 mois	24	26,1%
Entre 6 et 12	40	43,5%
>12 mois	14	15,2%

2- Motif de consultation :

Le motif de consultation a été précisé chez 92 malades, soit 100% des cas dont on dispose de dossier médical.

Les adénopathies superficielles ont été le principal motif de consultation, retrouvées chez 78 patients soit 84,7% des cas. La localisation cervicale était la plus fréquente retrouvée chez 61 patients soit 65,6% des cas, suivie par l'atteinte sus-claviculaire chez 11 patients soit 11,8% des cas, puis axillaire chez 4 patients soit 4,3% des cas, puis inguinale chez 2 patients soit 2,2% des cas.

Cinq patients ont consulté pour des signes compressifs à type de toux, de dyspnée, de douleurs thoraciques soit 5,4% des cas.

Les signes généraux tels que la fièvre (température supérieure à 38° évoluant depuis plus d'une semaine), les sueurs profuses nocturnes, l'amaigrissement de plus de 10% du poids du corps en moins de 6 mois, ont constitué le motif de consultation chez 3 patients soit 3,2% des cas.

Deux patients ont consulté pour des signes neurologiques à type de paraplégie et de troubles sphinctériens soit 2,2% des cas.

Le prurit a été révélateur dans 2 cas soit 2,2% des cas.

La pâleur cutané-muqueuse a été révélatrice dans 1 cas, soit 1,1%.

Un patient a consulté pour des végétations vénériennes anales dont le bilan avait révélé des adénopathies abdominales profondes. Ce patient avait une sérologie VIH négative.

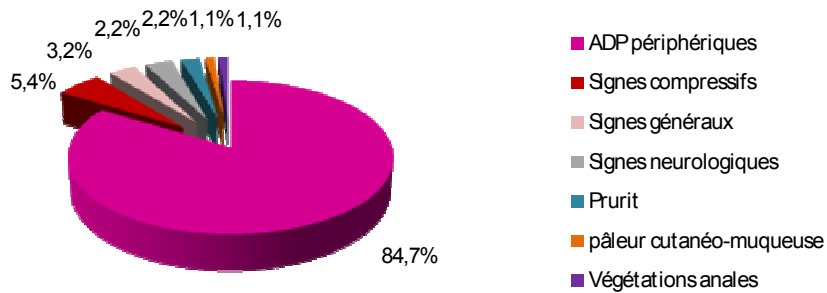


Figure 4 : Motif de consultation

3-Signes généraux :

Les signes généraux retrouvés à l'interrogatoire, ont été observés chez 65 patients, soit 70,7% des cas avec respectivement un amaigrissement dans 52 cas, soit 56,5% des cas, une fièvre dans 45 cas, soit 48,9% des cas, des sueurs nocturnes dans 42 cas soit 45,7% des cas.

Le prurit a été retrouvé chez 12 patients soit 13% des cas.

4- Signes physiques :

Les données de l'examen clinique ont été précisées chez 92 malades soit 100% des malades dont on dispose de dossier médical.

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

L'examen physique a révélé des adénopathies périphériques chez 88 des patients soit 95,7% des cas. Les adénopathies cervicales ont été les plus fréquentes, retrouvées chez 74 patients soit 80,4% des cas, suivies des adénopathies axillaires chez 40 malades soit 43,5% des cas, sus-claviculaires chez 28 patients soit 30,4% des cas, inguinales dans 12 cas soit 13% des cas et puis épitrochléennes chez 1 patient soit 1,1% des cas.

Le diamètre de ces adénopathies varie entre 1 et 12 cm avec une moyenne de 6cm.

La splénomégalie a été retrouvée chez 13 malades, soit 14,1% des cas.

L'hépatomégalie a été notée chez 7 patients, soit 7,6% des cas.

L'ascite a été notée chez 1 malade, soit 1,1% des cas.

L'examen pleuropulmonaire a révélé un syndrome d'épanchement liquidien chez 3 malades soit 3,3% cas.

Le syndrome de la queue de cheval a été retrouvé chez 2 patients soit 2,2% des cas.

L'examen dermatologique était anormal chez 5 patients soit 5,4% des cas. Une ichtyose a été notée chez 1 malade, des lésions sclérodermiformes ont été retrouvées chez 1 malade, une collection sous cutanée présternale fistulisée à la peau avec une ulcération au niveau du creux axillaire a été notée chez 1 malade, une tuméfaction présternale a été retrouvée chez 1 malade, et une masse thoracique a été notée chez 1 malade.

L'examen otorhinolaryngologique était pathologique dans 1 cas, soit 1,1% des cas. Il a objectivé un bourgeon muqueux suspect au niveau de cavum.

III- Biologie :

Nous disposons du bilan d'extension de 90 patients parmi les 92 patients dont on dispose de dossier médical, soit 97,8% des cas.

1- Hémogramme :

L'hémogramme a été pratiqué chez 90 patients, soit 100% des patients dont on a le bilan d'extension.

Parmi les 90 malades, 53 avaient une anémie, soit 58,8% des cas. Celle-ci était de type hypochrome microcytaire dans 44 cas, soit 83% des cas, normochrome normocytaire dans 8 cas soit 15,1% des cas, normochrome macrocytaire dans 1 cas soit 1,9% des cas.

Une hyperleucocytose a été retrouvée chez 37 patients, soit 41,1% des cas et la leucopénie a été retrouvée chez 3 patients soit 3,3% des cas.

La formule leucocytaire a été réalisée chez 59 malades parmi 90, soit 65,5% des cas. Elle a objectivé : une neutrophilie chez 14 patients, soit 23,7% des cas, une éosinophilie dans 3 cas, soit 5,1% des cas.

L'étude des plaquettes a montré une thrombopénie chez 1 seul patient soit 1, 1%, et une hyperplaquettose chez 18 patients, soit 20 % des cas.

2- La vitesse de sédimentation :

La VS a été réalisée chez 72 malades parmi 90, soit 80 % des cas. Elle a été normale dans 5 cas soit 6,9% des cas et accélérée chez 67 malades soit 93,1% des cas.

3- L'électrophorèse des protéines :

A été faite chez 24 malades parmi 90, soit 26,6% des cas. Elle a été normale chez 12 patients soit 50% des cas, et perturbée chez 12 malades soit 50% des cas.

L'albuminémie a été réalisée dans 23 cas parmi 90 soit 25, 5% des cas. Elle a été normale chez 15 malades soit 65,2% des cas et diminuée dans 8 cas soit 34,7% des cas.

4-La lactico-déshydrogénase :

La LDH a été pratiquée dans 54 cas soit 60 % des cas. Elle a été normale chez 34 malades soit 62,9% des cas et élevée chez 20 patients soit 37,1% des cas.

5-Bilan hépatique :

Les transaminases ont été réalisées chez 90 patients, soit 100% des cas. Elles ont été normales dans 87 cas soit 96,6% des cas et élevées dans 3 cas soit 3,3% des cas.

Les phosphatases alcalines ont été réalisées chez 84 malades, soit 93,3% des cas. Elles ont été normales chez 71 patients soit 84,5% des cas et élevées chez 13 malades soit 15,5% des cas.

La bilirubine totale a été réalisée chez 86 patients, soit 95,5% des cas. Elle a été normale chez 78 patients, soit 90,7% des cas et élevée chez 8 patients soit 9,3% des cas.

6-Bilan rénal :

L'urée et la créatinémie étaient réalisées chez 90 malades soit 100% des cas. Elles étaient normales chez tous les patients.

7-Sérologies :

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

Les sérologies de l'HIV, de l'hépatite B et de l'hépatite C ont été demandées systématiquement chez tous les patients. Pourtant ces sérologies n'ont pas été réalisées chez tous les patients par manque de moyens.

La sérologie de l'HIV (premier et deuxième déterminisme) a été réalisée chez 39 malades, soit 43,3% des cas. Elle a été positive chez 2 patients, soit 5,1% des cas.

La sérologie de l'hépatite B a été pratiquée dans 34 cas soit 37,7% des cas. Elle a été positive dans 1 seul cas soit 2,9% des cas.

La sérologie de l'hépatite C a été réalisée chez 33 malades soit 36,7% des cas. Elle a été négative dans tous les cas.

IV-Imagerie :

La radiographie thoracique, l'échographie abdominale, la TDM thoracique et la TDM abdominopelvienne ont été demandées systématiquement chez tous les patients. Mais elles n'ont pas été réalisées chez tous les malades par manque de moyens.

1-Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique a été réalisée chez 90 patients, soit 100% des cas. Elle a été pathologique dans 45 cas soit 50% des cas. Elle a révélée les anomalies suivantes :

-Un élargissement médiastinal chez 43 malades soit 47,8% des cas dont un médiastin bulky dans 30 cas soit 33,3% des cas.

-Une opacité parenchymateuse chez 1 patient soit 1,1% des cas.

-une pleurésie dans 9 cas soit 10 % des cas.

2-Echographie abdominale :

L'échographie abdominale a été réalisée chez 74 malades, soit 82,2% des cas, pathologique chez 34 malades soit 45,9% des cas.

Les ADP profondes ont été retrouvées chez 25 malades, soit 33,8% des cas.

La splénomégalie a été retrouvée chez 17 malades (23%) ; homogène dans 9 cas, soit 52,9% des cas et hétérogène dans 8 cas soit 47,1% des cas. chez 6 patients, la rate était de taille normale et nodulaire soit 8,1% des cas.

L'hépatomégalie a été retrouvée chez 8 patients, soit 10,8% ; homogène dans 6 cas, soit 75% des cas et hétérogène dans 2 soit 25% des cas.

L'ascite a été notée chez 4 patients, soit 5,4% des cas.

3-TDM thoracique :

La TDM thoracique a été réalisée chez 76 malades parmi 90, soit 84,4% des cas. Normale chez 22 patients soit 28,9% des cas, et pathologique chez 54 patients soit 71,1% des cas. Elle a objectivé les anomalies suivantes :

ADP médiastinales chez 54 patients, soit 71,1% des cas ; une atteinte parenchymateuse chez 11 patients soit 14,5% des cas, une pleurésie chez 11 malades soit 14,5% des cas, un épanchement péricardique chez 5 patients soit 6,6% des cas et une infiltration de la paroi thoracique chez 4 patients soit 5,3% des cas.

4-TDM abdomino-pelvienne :

La TDM abdomino-pelvienne a été faite chez 72 malades soit 80% des cas, et elle a été pathologique dans 39 cas soit 54,1% des cas.

Elle a objectivé des ADP profondes chez 29 patients parmi 72, Soit 40,3% des cas.

Une splénomégalie a été retrouvée chez 12 patients, soit 16,7% des cas, Celle-ci était homogène dans 6 cas soit 50% des cas et hétérogène dans 6 cas soit 50% des cas. La rate était nodulaire, de taille normale dans 9 cas, soit 12,5% des cas.

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

Une hépatomégalie chez 9 patients soit 12,5% des cas ; hétérogène dans 1 cas soit 11,1% des cas et homogène dans 8 cas, soit 88,9% des cas.

Une ascite chez 5 patients, soit 6,9% des cas.

5-TDM rachidienne :

En présence de signes neurologiques, une TDM du rachis lombaire a été pratiquée chez 1 patient; laquelle a montré un comblement du canal rachidien de L5 à S2 avec compression du fourreau dural avec de multiples images lacunaires lytiques de L5 à S2.

6-IRM médullaire :

L'IRM médullaire a été réalisée chez 1 patient ayant consulté pour des signes neurologiques; cette dernière a montré une atteinte vertébrale multifocale dorsolombaire avec infiltration épidurale postérieure entre D12 et L2.

7-Echocardiographie :

A été pratiquée chez 49 malades parmi 90 soit 54,4% des cas. Elle a objectivé un épanchement péricardique chez 3 patients soit 6,1%.

V-Biopsie ostéomédullaire :

La BOM a été réalisée chez 81 malades parmi 92, soit 88% des cas. Elle a montré un envahissement de la moelle osseuse chez 14 patients, soit 17, 28%.

VI- Etude anatomopathologique :

1-Matériel d'étude :

1-1-Bilan diagnostique :

Le diagnostic positif de la maladie de Hodgkin était porté sur une biopsie ganglionnaire chez 115 patients, soit 98,3% des cas.

La biopsie ganglionnaire avait intéressé les ganglions superficiels dans 113 cas, soit 98,2% des cas. Il s'agissait d'une biopsie de polyadénopathie dans 13 cas, soit 11,5% des cas, et d'une biopsie d'une adénopathie isolée dans 100 cas, soit 88,4% des cas.

Ces ganglions étaient de siège cervical dans 84 cas, soit 74,3% des cas, susclaviculaire dans 16 cas soit 14,1% des cas, axillaire dans 9 cas soit 7,9% des cas et inguinal dans 4 cas soit 3,5% des cas.

La biopsie ganglionnaire profonde a été réalisée chez 2 patients, soit 1,9% des cas. Elle a été de siège médiastinal chez 1 patient, et abdominal dans 1 cas où elle a intéressé les ganglions prépancréatiques et les ganglions de la région cœliaque.

Chez un patient, le diagnostic a été porté sur une biopsie d'une ADP susclaviculaire avec biopsie d'un nodule présternal. Ce patient avait présenté un prurit, 3 mois plus tard est apparu un nodule présternal mesurant 6cm du grand axe, suivi 2 mois après par l'apparition d'une ADP susclaviculaire gauche.

Chez un autre patient le diagnostic de la maladie de Hodgkin a été porté sur une biopsie ostéomédullaire.

1-2-Bilan d'extension :

Une biopsie ostéomédullaire a été réalisée chez 81 malades soit 88% des cas.

1-3-Bilan de rechute :

Dans 6 cas, le diagnostic de rechute a été porté sur une biopsie d'ADP superficielle unique.

Dans un cas ce diagnostic a été porté sur une biopsie d'adénopathie profonde de siège mésocoeliaque.

Une splénectomie a été réalisée chez un patient. Ce dernier avait consulté pour une ADP axillaire, le bilan d'extension avait objectivé des ADP médiastinales et une splénomégalie multinodulaire, à la fin de traitement il y avait une bonne régression des lésions spléniques, ainsi la conduite a consisté en une surveillance. Cinq mois plus tard, il a été constaté une augmentation de la taille de la rate et des nodules spléniques suite à laquelle une splénectomie a été réalisée.

Dans un seul cas le diagnostic de rechute a été établi sur une biopsie cutanée ; le patient avait consulté pour une ADP axillaire. Il a été traité et il a été perdu de vue au cours de la surveillance. Deux ans plus tard, le patient s'est présenté en consultation pour une plaie cutanée au niveau de la fosse iliaque droite et des adénopathies (inguinal, axillaire, sus-claviculaire) fistulisées au niveau de la peau qui étaient tumorales.

2- Examen anatomopathologique :

2-1. Bilan diagnostique :

a-Ganglion lymphatique :

a-1. *Macroscopie* :

Le poids moyen des ganglions lymphatiques était de 12g. Ils mesuraient entre 1 et 10cm de grand axe avec une moyenne de 2,6cm. Leur capsule était épaisse et fibreuse dans 40% des cas.

La couleur du néoplasme était blanchâtre dans 41% des cas, grisâtre dans 4,8% des cas. Ce néoplasme réalisait un aspect nodulaire dans 21,9% des cas.

Les remaniements étaient nécrotiques dans 13,3% des cas et hémorragiques dans 1,9% des cas.

a-2. *Microscopie* :

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

L'architecture ganglionnaire était détruite dans 100% des cas. La fibrose annulaire était présente dans 64,8% des cas.

La cellule tumorale était de type Reed–Sternberg dans 82,9% des cas (71,9% dans la forme scléronodulaire, dans 15,5% des cas dans la forme à cellularité mixte, dans 6,3% des cas la forme riche en lymphocytes et dans 6,3% des cas la forme à déplétion lymphocytaire). Les cellules de Hodgkin étaient retrouvées dans 67,6% des cas (69% dans la forme scléronodulaire, dans 15,4% des cas dans la forme à cellularité mixte, dans 8,4% des cas dans la forme riche en lymphocytes, et dans 7% des cas dans la forme à déplétion lymphocytaire). Les cellules lacunaires étaient retrouvées dans 56,2% des cas (94,9% dans la forme scléronodulaire, 3,4% dans la forme à cellularité mixte, et 1,7% dans la forme riche en lymphocytes). Les cellules momifiées étaient retrouvées dans 24,8% des cas (84,7% dans la forme scléronodulaire, et 15,3% dans la forme à cellularité mixte).

L'infiltrat inflammatoire polymorphe riche en lymphocytes, en plasmocytes et en polynucléaires éosinophiles était retrouvé dans 100% des cas. Le granulome épithélioïde était retrouvé dans 14,3% des cas.

Tous les malades avaient un lymphome hodgkinien classique.

Le sous type scléronodulaire était le plus fréquent. Il était retrouvé chez 75 cas soit 64,1% des cas. La forme à cellularité mixte était retrouvée chez 17 cas soit 14,5% des cas. Ensuite la forme riche en lymphocytes a été retrouvée chez 5 cas soit 4,3% des cas. Enfin la forme à déplétion lymphocytaire était retrouvée chez 5 cas soit 4,3% des cas.

b-Moelle osseuse :

Dans un cas, le diagnostic de la maladie de Hodgkin était porté sur une biopsie ostéoméduillaire.

b-1.Macroscopie :

La carotte médullaire mesurait 7mm de long.

b-2.Microscopie :

Les lamelles osseuses étaient grêles. Les logettes médullaires ont été occupées par une myélofibrose et siège d'un granulome d'organisation folliculaire et diffuse. Ce dernier était fait de cellules épithélioïde, de lymphocytes et de polynucléaires éosinophiles. Ces cellules ont été mêlées à des cellules hodgkiniennes et à de rares cellules de Reed–Sternberg.

Il s'agissait d'une localisation médullaire d'un lymphome hodgkinien classique.

c-Nodule présternal :

Dans un cas, le diagnostic était porté sur une biopsie d'un nodule présternal avec une biopsie d'une ADP susclaviculaire.

c-1.Macroscopie :

Il s'agissait d'un prélèvement fragmenté dont le plus gros fragment mesurait 3cm de grand axe.

c-2.Microscopie :

La prolifération tumorale était d'architecture lobulée avec la présence d'épaisses travées fibreuses. Elle était remaniée par quelques suffusions hémorragiques.

Les cellules tumorales étaient de grande taille, polymorphes et anaplasiques. Ces cellules ont été caractérisées par un cytoplasme abondant et éosinophile ou clair. Leurs noyaux étaient polylobés vésiculeux et pourvus de gros nucléoles avec des aspects sternbergoïdes par places.

A cette prolifération tumorale s'associait de nombreux polynucléaires éosinophiles, des plasmocytes et des histiocytes.

Il s'agissait d'un lymphome hodgkinien classique de sous type cellularité mixte.

2-2-Bilan d'extension :

La BOM avait objectivé un envahissement médullaire chez 12 patients, soit 14,8% des cas.

a-Macroscopie :

La carotte médullaire mesurait entre 6 et 20 mm avec une moyenne de 6,8mm.

b-Microscopie :

Les lamelles osseuses étaient régulières dans 58,3% des cas, fragmentées dans 16,7% des cas, épaisses dans 16,7% des cas, et grêles dans 8,3% des cas.

Les logettes médullaires étaient infiltrées par des cellules tumorales de type hodgkinienne dans 83,3% des cas, des cellules de Reed–Sternberg dans 66,7% des cas, par des cellules lacunaires dans 16,7% des cas, et momifiées dans 8,3% des cas. Ces cellules tumorales étaient mêlées à des cellules réactionnelles inflammatoires de type lymphocytaire dans 83,3% des cas, polynucléaires éosinophiles dans 75% des cas, cellules épithélioïdes dans 58,3% des cas, plasmocytes dans 33,3% des cas, et polynucléaires neutrophiles dans 16,7% des cas.

L'atteinte était parcellaire dans 91,7% des cas et massive et diffuse dans 8,3% des cas.

Le tissu hématopoïétique résiduel autour des atteintes parcellaire était hyperplasique dans 54,5% des cas, hypoplasique dans 36,4% des cas, et subnormal dans 9,1% des cas.

La myélofibrose était présente dans 75% des cas. La fibrose collagène était retrouvée dans 41,7% des cas. La nécrose était absente dans tous les cas.

2-3-Bilan de rechute :

a-Ganglions lymphatiques périphériques :

Le diagnostic de rechute était porté dans 6 cas sur une biopsie d'ADP superficielle isolée.

a-1.*Macroscopie* :

Le poids moyen des ganglions lymphatiques était de 6g. Ils mesuraient entre 1 et 4cm avec une moyenne de 2,5cm.

La capsule ganglionnaire était caractérisée par un épaississement fibreux dans 80% des cas. La couleur du néoplasme était blanchâtre dans 60% des cas. L'aspect du néoplasme était nodulaire dans 80% des cas.

a-2.Microscopie :

L'architecture ganglionnaire était détruite dans 100% des cas. La fibrose annulaire était présente dans 83,3% des cas.

Les cellules de Reed–Sternberg ont été retrouvées dans 66,6% des cas; les cellules lacunaires dans 83,3% des cas, les cellules de Hodgkin dans 83,3% des cas, les cellules momifiées dans 33,3% des cas.

L'infiltrat inflammatoire polymorphe était retrouvé dans 100% des cas.

Cinq patients avaient un lymphome hodgkinien classique de sous type scléronodulaire, soit 83,3% des cas. Un patient avait un lymphome hodgkinien classique de sous type déplétion lymphoïde, soit 16,6% des cas.

b-Ganglions lymphatiques profonds :

Dans un cas, le diagnostic de rechute était porté sur une biopsie exérèse du ganglion mésocoeliaque.

b-1.Macroscopie :

Le poids du ganglion lymphatique était de 10 g. Il mesurait 3 cm de diamètre. Sa capsule était fibreuse et épaissie. A la coupe, le parenchyme ganglionnaire était nodulaire par place et de couleur blanchâtre.

b-2.Microscopie :

L'architecture ganglionnaire était totalement effacée par une prolifération tumorale maligne d'organisation diffuse et nodulaire. Les cellules tumorales étaient de type hodgkinien, de type Reed–Sternberg (Figure 5), de type lacunaire et momifié.

La stroma réaction était granulomateuse riche en polynucléaires éosinophiles, en lymphocytes et en plasmocytes.

Le diagnostic de lymphome hodgkinien classique de sous type sclérosant et nodulaire était retenu.

c- La rate :

Dans 1 cas, le diagnostic de rechute était porté sur une pièce de splénectomie.

c-1.Macroscopie :

Il s'agissait d'une pièce de splénectomie pesant 650g et mesurait 23x12x5 cm. Sa capsule était épaisse. Elle était soulevée par de multiples nodules de couleur blanchâtre. Le hile splénique ne comportait pas d'adénopathie individualisable macroscopiquement. A la coupe, le parenchyme splénique était truffé de nodules blanchâtres mesurant entre 1mm et 4cm.

c-2.Microscopie :

L'examen histologique des prélèvements réalisés au niveau des différents nodules de localisation sous–capsulaire et au niveau du parenchyme splénique, montrait un parenchyme splénique dissocié par une fibrose annulaire. Les nodules comportaient des lésions granulomateuses comportant des lymphocytes, des plasmocytes, des polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, des cellules géantes et des cellules épithélioïdes. Au sein de ces lésions granulomateuses existait une prolifération tumorale faite de cellules hodgkiniennes de type lacunaire et de type momifiée.

Par ailleurs le parenchyme splénique montrait une pulpe rouge hyperplasique faite de sinus congestif à parois hyalinisée par place. La pulpe blanche était atrophique faite de quelques nodules lymphoïdes réguliers.

Le hile splénique montrait un ganglion lymphoïde siège de la même prolifération tumorale que le parenchyme splénique.

Il s'agissait d'une localisation splénique et des ganglions du hile splénique d'un lymphome hodgkinien classique de sous type sclérosant et nodulaire.

d- La peau :

Dans 1 cas, le diagnostic de rechute était porté sur une biopsie cutanée.

d-1. *Macroscopie* :

Il s'agissait de deux fragments cutanés.

d-2. *Microscopie* :

L'examen histologique a montré au niveau du derme un granulome polymorphe comportant des cellules tumorales. Ces dernières sont représentées par des cellules de Hodgkin et des cellules de Reed–Sternberg.

Les cellules réactionnelles sont représentées par des polynucléaires éosinophiles, des lymphocytes et des histiocytes avec par places des cellules géantes multinuclées.

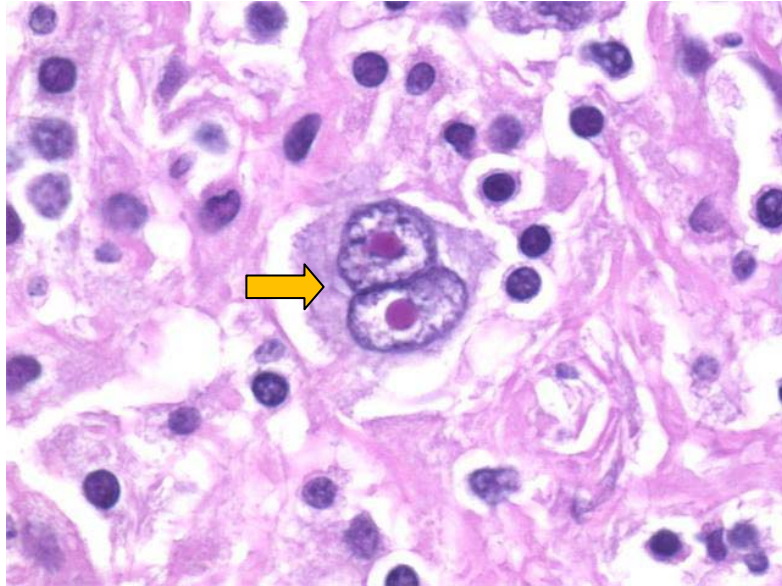



Figure 5 :  Cellule de Reed–Sternberg caractérisée par un cytoplasme acidophile ; un noyau large bilobé à chromatine vésiculaire nucléolé.

3- Etude immunohistochimie :

L'étude immunohistochimique était réalisée chez 63 patients soit 53,8% des cas.

Les marqueurs utilisés ont été l'anticorps antiCD30 (Figure 6) et l'anticorps antiCD15 dans tous les cas. L'anticorps antiCD20 était réalisé dans 40 cas soit 63,5% des cas. L'anticorps antiCD3 était réalisé dans 31 cas soit 49,2% des cas. L'anticorps antiEMA a été réalisé dans 7 cas soit 11,1% des cas. L'anticorps anti LMP1 était réalisé dans un seul cas soit 1,6% des cas. L'anticorps anti ALK1 était réalisé dans 2 cas soit 3,1% des cas.

Le profil immunohistochimique est représenté dans le tableau III.

Tableau III : Profil immunohistochimique

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

Marqueur	Positif			Négatif		
	Nombre de cas	Pourcentage	Type histologique	Nombre de cas	Pourcentage	Type histologique
CD30	59	93,7%	SN : 58,4%	4	6,3%	SN : 33,3%
			CM : 25%			CM : 33,3%
			RL : 8,3%			RL : 33,3%
			DL : 8,3%			DL : 0%
CD15	59	93,7%	SN : 58,4%	4	6,3%	SN : 33,3%
			CM : 25%			CM : 33,3%
			RL : 8,3%			RL : 33,3%
			DL : 8,3%			DL : 0%
CD20	12	30%	SN : 60%	28	70%	SN : 60,8%
			CM : 40%			CM : 17,4%
			RL : 0%			RL : 8,7%
			DL : 0%			DL : 13%
CD3	1	3,2%	SN : 100%	30	96,8%	SN : 40,7%
			CM : 0%			CM : 37%
			RL : 0%			RL : 7,4%
			DL : 0%			DL : 14,8%
EMA	0	0%	SN : 100%	7	100%	SN : 33,3%
			CM : 0%			CM : 66,7%
			RL : 0%			RL : 0%
			DL : 0%			DL : 0%
LMP1	0	0%	SN : 0%	1	100%	SN : 0%
			CM : 0%			CM : 0%
			RL : 0%			RL : 100%
			DL : 0%			DL : 0%
ALK1	0	0%	SN : 0%	2	100%	SN : 0%
			CM : 0%			CM : 0%
			RL : 0%			RL : 0%
			DL : 0%			DL : 100%

SN : Scléronodulaire, CM : Cellularité mixte, RL : Riche en lymphocyte, DL : Déplétion lymphocytaire

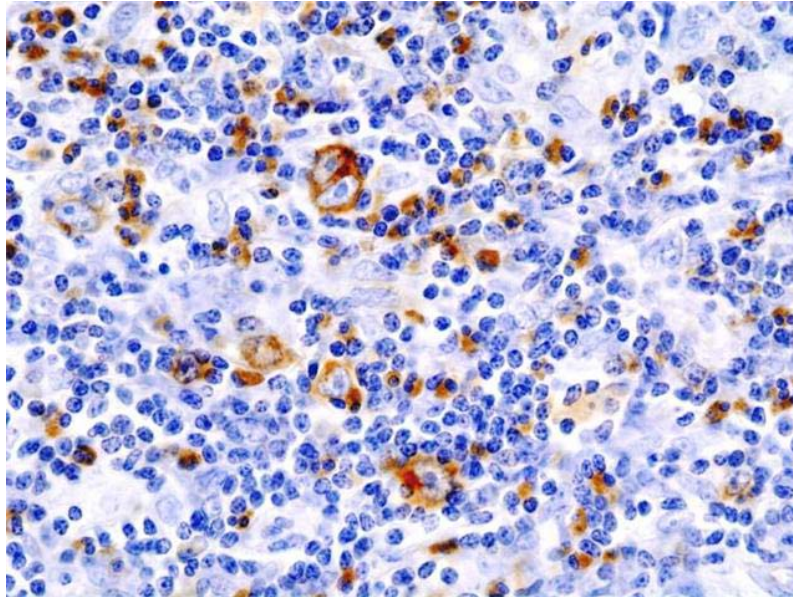


Figure 6 : immunomarquage positif au CD30 d'un lymphome hodgkinien.

VII- Formes anatomocliniques :

1- Lymphome hodgkinien classique scléronodulaire :

1-1- étude épidémiologique :

a- Fréquence :

Le nombre de patients ayant le lymphome hodgkinien scléronodulaire était de 75, soit 64,1% des cas.

b- Répartition selon l'âge :

L'âge de nos patients variait entre 8 et 69 ans avec une moyenne de 30 ans ($\pm 14,5\%$).

c- Répartition selon le sexe :

Parmi nos 75 patients, 40 étaient de sexe masculin, soit 53,3%. Trente cinq patients étaient de sexe féminin soit 46,7% des cas. Le sexe ratio M/F était de 1,1.

1-2- Etude clinique :

Nous disposons du dossier médical de 58 patients parmi les 75 patients de cette forme.

a- Motif de consultation :

Les adénopathies superficielles ont été révélatrices chez 46 malades, soit 79,3% des cas. Ces adénopathies étaient de siège cervical chez 34 malades (73,9%), sus-claviculaire chez 7 patients (14,6%), axillaire dans 3 cas (6,2%) et inguinal chez 2 malades (4,2%).

Quatre patients ont consulté pour des signes compressifs à type de toux, de dyspnée, de douleurs thoraciques soit 6,6% des cas. Ces malades avaient une atteinte ganglionnaire périphérique, avec la présence d'adénopathies médiastinales.

Les signes généraux ont constitué le motif de consultation dans 3 cas, soit 5,0% des cas. Ces malades avaient une maladie de Hodgkin de localisation ganglionnaire périphérique.

Deux patients ont consulté pour des signes neurologiques à type de paraplégie et de troubles sphinctériens soit 3,3% des cas. L'un de ces malades avait une maladie de Hodgkin de localisation ganglionnaire périphérique avec métastases au niveau du rachis osseux et atteinte du canal rachidien. L'autre malade avait une atteinte diffuse comportant les ganglions cervicaux et susclaviculaires, les ganglions coeliomésentériques et lomboaortiques, la rate, le foie avec atteinte vertébrale et infiltration épидurale dorsolombaire.

Un patient a consulté pour des végétations vénériennes anales dont le bilan avait révélé des adénopathies abdominales profondes (1,7%). Ce patient avait une sérologie VIH négative. Les végétations anales ont été biopsies et l'examen anatomopathologique avait montré qu'il s'agissait d'une dermite chronique non spécifique sans signe de malignité.

La pâleur cutanéomuqueuse a été révélatrice chez 1 malade, soit 1,7%. Ce malade avait une atteinte ganglionnaire périphérique avec atteinte des ganglions médiastinaux.

b- Signes généraux :

Les signes généraux ont été retrouvés à l'interrogatoire chez 40 patients, soit 68,9%. L'amaigrissement était retrouvé dans 53,3% des cas, la fièvre était retrouvée dans 48,3%, les sueurs nocturnes ont été retrouvés dans 40,0% des cas. Le prurit était retrouvé chez 5 patients, soit 8,6%.

c- Signes physique :

L'examen clinique avait objectivé des adénopathies périphériques chez 57 patients, soit 98,2% des cas. Ces ADP étaient de siège cervical chez 48 malades, axillaire chez 25 patients, sus-claviculaire dans 19 cas, et inguinale chez 25 patients.

La splénomégalie était retrouvée chez 10 malades. L'hépatomégalie était retrouvée chez 5 patients, le syndrome d'épanchement pleural était retrouvé dans 2 cas, le syndrome de la queue de cheval était retrouvé chez 2 malades.

1-3- Biologie :

Le bilan biologique était demandé systématiquement chez tous les malades. Pourtant ce bilan n'a pas été réalisé chez tous les patients par manque de moyens.

a- L'hémogramme :

L'hémogramme a été pratiqué chez 58 malades, soit 100% des patients dont on a le dossier médical.

Parmi les 58 malades, 35 avaient une anémie, soit 60,3% des cas. Celle-ci était de type hypochrome microcytaire dans 29 cas (82, 8%), normochrome normocytaire dans 5 cas (14, 3%), normochrome macrocytaire dans 1 cas (2,9%).

Une hyperleucocytose a été retrouvée chez 28 patients soit 48,3% des cas. Cette hyperleucocytose était à prédominance polynucléaires neutrophiles dans 23 cas (82,2%) et

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

polynucléaire éosinophiles dans 5 cas (17,8%). La leucopénie a été notée chez 1 patient soit 1,7% des cas.

L'étude des plaquettes a montré une thrombopénie chez 1 seul patient (1, 7%), et une hyperplaquettose chez 13 patients, soit 22,4% des cas.

b-La vitesse de sédimentation :

La VS a été réalisée chez 48 malades parmi 58, soit 82,7% des cas. Elle a été normale dans 4,2 % des cas (2 cas) et accélérée dans 95, 8% des cas (46 cas).

c-L'électrophorèse des protéines :

L'EPP a été réalisée chez 16 malades (27, 6%). Elle était perturbée chez 9 malades, soit 56, 3% des cas.

L'albuminémie a été réalisée dans 16 cas (27, 6%). Elle a été diminuée dans 6 cas, soit 37, 5%.

d-La lactico-déshydrogénase :

La LDH a été pratiquée dans 38 cas (65, 5%). Elle a été normale chez 25 malades (65, 8%) et élevée chez 13 patients (34, 2%).

e-Bilan hépatique :

Le bilan hépatique a été réalisé chez tous les malades. Il a objectivé les anomalies suivantes :

Une élévation des transaminases chez 3 malades, soit 5,2% des cas. L'exploration radiologique avait objectivé une hépatomégalie chez les 3 patients. Pourtant aucun de ces 3 malades n'a bénéficié d'une confirmation histologique de l'atteinte hépatique.

Une augmentation des phosphatases alcalines chez 13 malades, soit 22,4% des cas.

Une augmentation de la bilirubine totale chez 6 patients, soit 10,3% des cas. Cette augmentation peut être expliquée par la présence d'adénopathies compressives.

f-Sérologies :

Les sérologies de l'HIV, de l'hépatite B et de l'hépatite C ont été demandées systématiquement chez tous les patients. Pourtant ces sérologies n'ont pas été réalisées chez tous les patients par manque de moyens.

La sérologie de l'HIV (premier et deuxième déterminisme) a été réalisée chez 26 malades, soit 44, 8% des cas. Elle a été positive chez 1 seul malade, soit 3,8% des cas. Ce dernier avait une atteinte diffuse (stade IV), il avait des polyadénopathies cervicales, des adénopathies médiastinales, des adénopathies abdominales diffuses, un nodule pulmonaire et un nodule splénique. La biopsie avait intéressé l'adénopathie cervicale.

La sérologie de l'hépatite B a été pratiquée dans 23 cas (39, 6%). Elle a été positive chez 1 seul patient, soit 4,3% des cas. Ce dernier avait une adénopathie cervicale sans autre localisation associée.

La sérologie de l'hépatite C a été réalisée chez 22 malades (37, 9%). Elle a été négative dans tous les cas.

1-4. Imagerie :

La radiographie thoracique, l'échographie abdominale, la TDM thoracique et la TDM abdominopelvienne ont été demandées systématiquement chez tous les patients. Mais elles n'ont pas été réalisées chez tous les malades par manque de moyens.

a-Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique était réalisée chez 58 patients soit 100% des cas. Elle a révélé des anomalies radiologiques dans 30 cas (51,7%). Elle a objectivé un élargissement médiastinale chez 28 malades (48, 3%). Un médiastin bulky a été retrouvé dans 19 cas (32,8%). Une opacité

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

parenchymateuse a été retrouvée chez 1 patient (1,7%). Une pleurésie a été notée dans 6 cas (10,3%).

b-Echographie abdominale :

L'échographie abdominale a été réalisée chez 47 malades, soit 81,0% des cas. Elle a objectivé des anomalies chez 21 malades (36,2%). Elle a révélé des ADP profondes chez 16 malades, soit 34,0% des cas. Une splénomégalie a été observée chez 14 malades (29,8%). Celle-ci était homogène dans 9 cas et hétérogène dans 5 cas. Chez 2 patients, la rate était de taille normale et nodulaire soit 4,25% des cas. Une hépatomégalie a été retrouvée chez 6 patients (12,8%). Cette dernière était homogène dans 4 cas et hétérogène dans 2 cas. L'ascite a été notée chez 1 seul malade (2,1%).

Parmi ces patients, un seul a bénéficié d'une biopsie des adénopathies prépancréatiques et de la région coeliaque vu qu'il n'avait pas d'atteinte ganglionnaire périphérique.

c-TDM thoracique :

La TDM thoracique a été réalisée chez 48 malades. Elle a été normale chez 14 patients (29,2%) et pathologique chez 34 patients (70,8%).

Parmi les 48 malades, 34 avaient des ADP médiastinales (70,8%). Cinq avaient une atteinte parenchymateuse (10,4%). Six avaient une pleurésie (12,5%). Trois avaient un épanchement péricardique (6,3%) et un seul patient avait une infiltration de la paroi thoracique (2,1%).

Ces atteintes n'ont pas été confirmées histologiquement.

d- TDM abdomino-pelvienne :

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

La TDM abdominale a été faite chez 45 malades. Elle a été pathologique dans 24 cas (53,3%). Elle a montré des ADP profondes chez 17 patients, soit 37,8% des cas. Une splénomégalie a été retrouvée chez 14 malades (31,1%). Une hépatomégalie a été retrouvée chez 8 patients (17, 8%) et une ascite chez 2 malades (4,4%).

Parmi ces patients, un seul a bénéficié d'une biopsie des adénopathies prépancréatiques et de la région coeliaque vu qu'il n'avait pas d'atteinte ganglionnaire périphérique.

e- TDM rachidienne :

La TDM du rachis lombaire était pratiquée chez 1 patient en présence de signes neurologiques à type de paraplégie et de troubles sphinctériens. Elle a montré un comblement du canal rachidien de L5 à S2 avec compression du fourreau dural avec de multiples images lytiques de L5 à S2.

f- IRM médullaire :

L'IRM médullaire était demandée chez le patient qui a consulté pour des signes neurologiques à type de paraplégie et de troubles sphinctériens. Elle a montré une atteinte vertébrale multifocale dorsolombaire avec infiltration épidurale postérieure entre D12 et L2.

1-5. Biopsie ostéomédullaire :

La BOM a été réalisée chez 58 patients, soit 100% des cas dont on dispose du dossier médical. Elle a montré un envahissement médullaire chez 11 patients, soit 18,9% des cas.

1-6- classification d'Ann Arbor modifiée :

a-Stades cliniques :

Le stade clinique a été précisé chez 54 malades.

- Stade I : 6 cas, soit 11,1% des cas stadifiés.
 - Stade II : 12 cas, soit 22, 2% des cas stadifiés.
 - Stade III : 13 cas, soit 24,0% des cas stadifiés.
-

-Stade IV : 23 cas, soit 42,6% des cas stadifiés.

Au terme de cette stadification 18 malades (33,3%) avaient une maladie localisée et 36 malades (66,7%) avaient une maladie disséminée.

b-Signes d'évolutivité cliniques(B) :

Les signes généraux étaient présents chez 40 malades, soit 70,1% des cas.

c-Signes d'évolutivité biologiques(b) :

Les signes b d'évolutivité étaient retrouvés dans 81% des cas, soit 47 patients.

La classification finale est représentée dans le tableau IV.

Tableau IV: Classification d'Ann Arbor modifiée

Stade	Nombre de cas	Pourcentage
IAa	1	1,8%
IAb	4	7,4%
IBa	1	1,8%
IIAa	1	1,8%
IIAb	3	5,6%
IIBa	1	1,8%
IIBb	7	13%
IIIAa	1	1,8%
IIIAb	1	1,8%
IIIBb	11	20,4%
IVAb	3	5,6%
IVBa	2	3,7%
IVBb	18	33,3%

1-7- Etude anatomopathologique :

a- Matériel d'étude :

a-1. *Bilan diagnostique* :

Le diagnostic de la maladie de Hodgkin scléronodulaire était porté sur une biopsie ganglionnaire chez tous les malades.

La biopsie ganglionnaire avait intéressé les ganglions superficiels dans 74 cas, soit 98,6% des cas. Dans un cas la biopsie ganglionnaire avait intéressé les ganglions prépancréatiques et les ganglions de la région coeliaque.

b-1. *Bilan d'extension* :

Une biopsie ostéomédullaire a été réalisée chez 58 patients.

c-1. *Bilan de rechute* :

Dans 5 cas, le diagnostic de rechute a été porté sur une biopsie d'ADP superficielle isolée.

Une splénectomie a été réalisée chez un patient. Ce dernier avait consulté pour une ADP axillaire, le bilan d'extension avait objectivé des ADP médiastinales et une splénomégalie multinodulaire, à la fin de traitement il y avait une bonne régression des lésions spléniques, ainsi la conduite a consisté en une surveillance. Cinq mois plus tard, il a été constaté une augmentation de la taille de la rate et des nodules spléniques suite à laquelle une splénectomie a été réalisée.

Dans un seul cas le diagnostic de rechute a été établi sur une biopsie cutanée ; le patient avait consulté pour une ADP axillaire. Il a été traité et a été perdu de vue au cours de la surveillance. Deux ans plus tard, le patient s'est présenté en consultation pour une plaie cutanée au niveau de la fosse iliaque droite et des adénopathies (inguinales, axillaires, sus-claviculaires) fistulisées au niveau de la peau qui étaient tumorales.

b- Examen anatomopathologique :

b-1. *Bilan diagnostique* :

Les ganglions lymphatiques :

Macroscopie :

Le poids moyen des ganglions lymphatiques était de 12g. Ils mesuraient entre 1 et 10cm de grand axe avec une moyenne de 2,4cm. Leur capsule était caractérisée par un épaississement fibreux dans 46,6% des cas.

La couleur du néoplasme était blanchâtre dans 47,9% des cas, et jaunâtre dans 2,7% des cas. Ce néoplasme réalisait un aspect nodulaire dans 30,1% des cas.

Les remaniements étaient nécrotiques dans 12,3% des cas et hémorragiques dans 2,7% des cas.

Microscopie :

L'architecture ganglionnaire était totalement détruite dans 100% des cas. La fibrose annulaire était retrouvée dans 100% des cas.

Les cellules de Reed–Sternberg ont été retrouvées dans 83,5% des cas, les cellules lacunaires ont été retrouvées dans 74% des cas, les cellules de Hodgkin ont été retrouvées dans 64,4% des cas, et les cellules momifiées ont été retrouvées dans 28,8% des cas.

L'infiltrat inflammatoire polymorphe riche en lymphocytes, en plasmocytes et en polynucléaires neutrophiles était retrouvé dans 100% des cas, et le granulome épithélioïde était retrouvé dans 13,7% des cas.

La prolifération cellulaire réalisait un aspect nodulaire dans 84,9% des cas, nodulaire et diffus dans 15,1% des cas (Figure 7).

b-2.Bilan d'extension:

L'envahissement médullaire était retrouvé chez 11 patients, soit 18,9% des cas.

Macroscopie :

La carotte médullaire mesurait en moyenne 6,8mm.

Microscopie :

Les lamelles osseuses ont été régulières dans 60% des cas, fragmentées dans 20% des cas, épaissies dans 20% des cas.

Les logettes médullaires ont été infiltrées par des cellules tumorales de type hodgkinienne dans 80% des cas, par des cellules de Reed–Sternberg dans 60% des cas, par des cellules lacunaires dans 20% des cas, et par des cellules momifiées dans 10% des cas.

Les cellules tumorales ont été mêlées à des cellules réactionnelles inflammatoires de type lymphocytaire dans 80% des cas, polynucléaires éosinophiles dans 70% des cas, cellules épithélioïde dans 60% des cas, de plasmocytes dans 40% des cas, de polynucléaires neutrophiles dans 20% des cas.

L'atteinte était parcellaire dans 90% des cas et diffuse dans 10% des cas.

Le tissu hématopoïétique résiduel autour des atteintes parcellaire était hyperplasique dans 55,5% des cas et hypoplasique dans 44,5% des cas.

La myélofibrose était présente dans 80% des cas, et la fibrose collagène dans 50% des cas. La nécrose était absente dans tous les cas.

b-3.Bilan de rechute:

Les ganglions lymphatiques :

Le diagnostic de rechute était porté dans 5 cas sur une biopsie d'ADP superficielle isolée.

–Macroscopie :

Le poids moyen des ganglions lymphatiques était de 5g. Ils mesuraient entre 1 et 4cm avec une moyenne de 2,5cm.

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

La capsule ganglionnaire était caractérisée par un épaississement fibreux dans 80% des cas.

La couleur du néoplasme était blanchâtre dans 60% des cas. L'aspect du néoplasme était nodulaire dans 80% des cas.

-Microscopie :

L'architecture ganglionnaire était détruite dans 100% des cas. La fibrose annulaire était présente dans 100% des cas.

Les cellules de Reed-Sternberg ont été retrouvées dans 66,6% des cas ; les cellules lacunaires dans 83,3% des cas, les cellules de Hodgkin dans 83,3% des cas, les cellules momifiées dans 33,3% des cas. L'infiltrat inflammatoire polymorphe était retrouvé dans 100% des cas.

Tous les patients avaient un lymphome hodgkinien classique de sous type scléronodulaire.

La rate :

Dans 1 cas, le diagnostic de rechute était porté sur une pièce de splénectomie.

Macroscopie :

Il s'agissait d'une pièce de splénectomie pesant 650g et mesurait 23x12x 5cm. Sa capsule était épaisse. Elle était soulevée par de multiples nodules de couleur blanchâtre. Le hile splénique ne comportait pas d'adénopathie individualisable macroscopiquement. A la coupe, le parenchyme splénique était truffé de nodules blanchâtres mesurant entre 1mm et 4cm.

Microscopie :

L'examen histologique des prélèvements réalisés au niveau des différents nodules de localisation sous-capsulaire et au niveau du parenchyme splénique, montrait un parenchyme

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

splénique dissocié par une fibrose annulaire. Les nodules comportaient des lésions granulomateuses comportant des lymphocytes, des plasmocytes, des polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, des cellules géantes et de cellules épithélioïdes. Au sein de ces lésions granulomateuses existait une prolifération tumorale faite de cellules hodgkiniennes de type lacunaire et de type momifiée.

Par ailleurs le parenchyme splénique montrait une pulpe rouge hyperplasique faite de sinus congestifs à parois hyalinisée par place. La pulpe blanche était atrophique faite de quelques nodules lymphoïdes réguliers.

Le hile splénique montrait un ganglion lymphoïde siège de la même prolifération tumorale que le parenchyme splénique.

La peau :

Dans 1 cas, le diagnostic de rechute était porté sur une biopsie cutanée.

Macroscopie :

Il s'agissait de deux fragments cutanés.

Microscopie :

L'examen histologique avait intéressé 2 fragments cutanés; il a montré au niveau du derme un granulome polymorphe comportant des cellules tumorales. Ces dernières sont représentées par des cellules de Hodgkin et des par cellules de Reed-Sternberg.

Les cellules réactionnelles étaient représentées par des polynucléaires éosinophiles, des lymphocytes et des histiocytes avec par places des cellules géantes multinuclées.

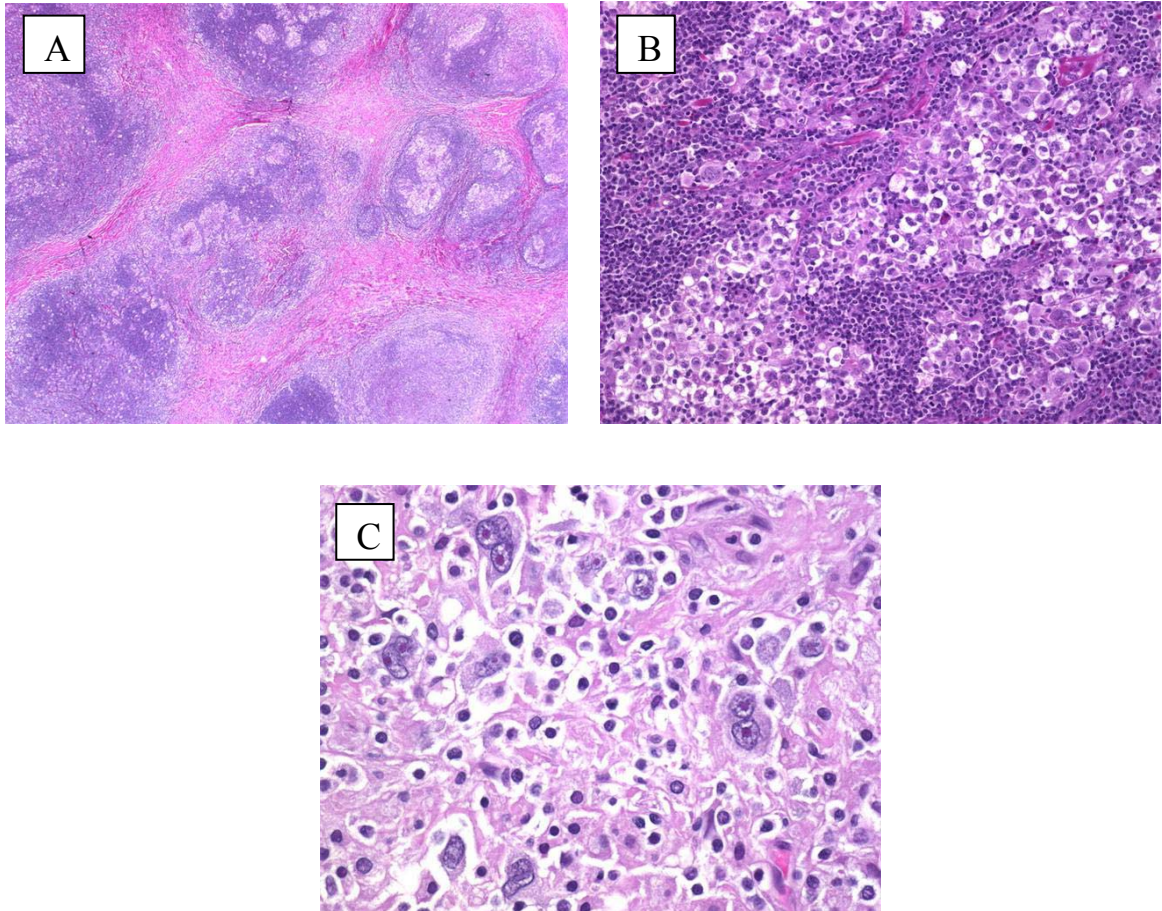


Figure 7 : Lymphome hodgkinien scléronodulaire

A : Aspect morphologique d'un lymphome hodgkinien classique de type scléro-nodulaire : bandes de collagène séparant le tissu lymphoïde en nodules (HE x faible grossissement).

B : Aspect morphologique d'un lymphome scléronodulaire avec la présence d'amas de cellules lacunaires (HE x moyen grossissement).

C : Aspect morphologique d'un Lymphome scléronodulaire (HE x moyen grossissement)

c- Etude immunohistochimique :

Pour les 75 cas de lymphome hodgkinien scléronodulaire, l'étude immunohistochimique a été réalisée dans 29 cas, soit 38,7% de la population étudiée.

Les marqueurs utilisés ont été l'anticorps anti CD30 et l'anticorps anti CD15 chez les 29 cas. L'anticorps anti CD20 était réalisé dans 20 cas, l'anticorps anti CD3 dans 12 cas. L'anticorps anti EMA a été réalisé dans 3 cas.

Le profil immunohistochimique est représenté dans le tableau V.

Tableau V : Profil immunohistochimique

Marqueur	Positif		Négatif	
	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage
CD30	28	96,6%	1	3,4%
CD15	28	96,6%	1	3,7%
CD20	6	30%	14	70%
CD3	1	8,3%	11	91,7%
EMA	1	33,3%	2	66,6%

2- Lymphome hodgkinien classique à cellularité mixte :

2-1- étude épidémiologique :

a- Fréquence :

Le nombre de patients ayant le lymphome hodgkinien à cellularité mixte était de 17 patients, soit 14,5% des cas.

b- Répartition selon l'âge :

L'âge moyen des patients était de 28 ans ($\pm 17,8$) avec des extrêmes allant de 7 à 60 ans.

c- Répartition selon le sexe :

La répartition selon le sexe a montré une légère prédominance féminine avec 10 femmes (58,8%) et 7 hommes (41,2%). Le sexe ratio M/F était de 0,7.

2-2- Etude clinique :

Nous disposons du dossier médical de 13 patients parmi les 17 patients ayant cette forme.

a-Motif de consultation :

Les adénopathies périphériques ont été révélatrices chez 12 malades, soit 92,3% des cas. La localisation cervicale était retrouvée chez 8 patients soit 66,6%, suivie de l'atteinte sus-claviculaire retrouvée chez 3 patients soit 25%, et enfin l'atteinte axillaires retrouvée chez 1 malade soit 8,3%.

Le prurit était révélateur dans 1 cas, soit 7,7% des cas. Ce patient avait présenté 3 mois plus tard un nodule présternal, suivi 2 mois après par l'apparition d'une ADP susclaviculaire. Le nodule et l'ADP ont été biopsies et l'examen anatomopathologique était en faveur d'une maladie de Hodgkin.

b- Signes généraux :

Les signes généraux ont été notés dans 11 cas soit 84,6% des cas. L'amaigrissement était retrouvé chez 9 patients (69,2%). Les sueurs nocturnes étaient retrouvées chez 7 malades (53,8%). La fièvre était retrouvée chez 5 malades (38,4%). Le prurit était noté dans 2 cas (15,4%).

c- Signes physique :

Les adénopathies périphériques ont été retrouvées dans 12 cas, soit 92,3% des cas. L'hépatomégalie était retrouvée chez 1 patient, soit 7,6% des cas. La splénomégalie était notée

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

chez 1 malade, soit 7,6% des cas. L'ascite était retrouvée chez 1 patient, soit 7,6% des cas. Le syndrome d'épanchement pleural était retrouvé dans 1 cas (7,6%).

L'examen dermatologique était anormal chez 4 patients soit 30,7% des cas.

2-3- Biologie :

Le bilan biologique était demandé systématiquement chez tous les malades. Mais il n'a pas été réalisé chez certains malades par manque de moyens.

a- L'hémogramme :

L'hémogramme a été réalisé chez 13 malades. Il a objectivé une anémie hypochrome microcytaire chez 6 malades, soit 46,2% des cas. Une anémie normochrome normocytaire a été retrouvée chez 1 patient, soit 7,7% des cas. Une neutrophilie a été notée chez 2 patients, soit 15,4% des cas. Une hyperéosinophilie a été retrouvée dans 2 cas, soit 15,4% des cas. Une leucopénie a été retrouvée dans 2 cas, soit 15,4% des cas. Une hyperplaquettose a été observée chez 4 patients, soit 30,8% des cas.

b- La vitesse de sédimentation :

La VS a été réalisée chez 11 malades parmi 13, soit 84,6%. Elle était accélérée dans 9 cas (81,8%) et normale dans 2 cas (18,2%).

c- L'électrophorèse des protéines :

L'EPP a été réalisée chez 4 patients. Elle était normale dans 2 cas (50%) et perturbée dans 2 cas (50%).

L'albuminémie était normale chez 2 malades (50%) et diminuée dans 2 cas (50%).

d-La lactico-déshydrogénase :

La LDH a été pratiquée dans 7 cas, soit 53,9%. Elle était normale chez 3 patients (42,8%) et élevée chez 4 patients (57,2%).

e-Bilan hépatique :

Le bilan hépatique a été réalisé chez tous les malades. Les transaminases étaient normales dans tous les cas.

La bilirubine totale était élevée chez 1 malade (7,7%). Cette augmentation s'explique par la présence d'adénopathies compressives.

Les phosphatases alcalines étaient élevées chez 2 patients (15,4%).

f-Sérologies :

La sérologie de l'HIV (premier et deuxième déterminisme) a été faite chez 6 malades, soit 46,1% des cas. Elle était positive chez 1 patient (16,7%). Ce dernier avait une atteinte diffuse (stade IV) comportant des adénopathies susclaviculaires, des adénopathies médiastinales, des adénopathies de la région coeliaque et lomboaortique, une splénomégalie, une hépatomégalie, une pleurésie bilatérale et une ascite.

La sérologie de l'hépatite B et de l'hépatite C ont été réalisées chez 4 patients (30,8%) et elles étaient négatives dans les 4 cas.

2-4- Imagerie :

Le bilan radiologique était systématiquement demandé chez tous les malades. Mais il n'a pas été réalisé chez tous les patients par manque de moyens.

a-Radiographie thoracique :

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

La radiographie de thorax a été réalisée chez 13 patients. Elle a objectivé un élargissement médiastinal dans 6 cas (46,2%) dont un médiastin Bulky dans 6 cas (46,2%), et une pleurésie chez 2 patients (15,4%).

b-Echographie abdominale :

L'échographie abdominale a été réalisée chez 11 patients, soit 84,6% des cas. Elle a été normale chez 6 patients (46,2%). Elle a objectivé des anomalies chez 5 (38,5%). Les adénopathies profondes ont été retrouvées chez 4 patients, soit 36,4% des cas. L'ascite a été rapportée dans 2 cas, soit 18,2% des cas. Une hépatomégalie homogène a été notée chez 1 malade, soit 9,1% des cas. Une rate nodulaire a été retrouvée dans 2 cas, soit 18,2% des cas.

Ces atteintes n'ont pas été confirmées histologiquement.

c-TDM thoracique :

La TDM thoracique a été réalisée chez 13 malades. Elle était pathologique dans 9 cas, soit 69,2% des cas. Elle a objectivé des adénopathies médiastinales dans 9 cas, soit 69,2% des cas. Une atteinte parenchymateuse a été retrouvée dans 2 cas, soit 15,4% des cas. Une pleurésie a été notée dans 3 cas, soit 23,1% des cas. Un épanchement péricardique a été retrouvé dans 1 cas, soit 7,7% des cas. Une infiltration de la paroi thoracique a été observée dans 2 cas, soit 15,4% des cas. Ces atteintes n'ont pas été confirmées histologiquement.

d- TDM abdomino-pelvienne :

La TDM abdominopelvienne a été faite dans 12 cas (92,3%). Elle a révélé des anomalies radiologiques chez 6 patients soit 46,2% des cas.

Elle a montré des adénopathies profondes chez 5 malades, soit 41,7%. Une ascite a été retrouvée chez 2 malades, soit 16,6% des cas. Une hépatomégalie homogène a été notée chez 1

patient, soit 8,3% des cas. Une splénomégalie homogène a été retrouvée chez 1 malade, soit 8,3% des cas. Une splénomégalie hétérogène a été retrouvée dans 1 cas, soit 8,3% des cas. Une rate nodulaire de taille normale a été notée dans 2 cas, soit 16,6% des cas. Ces atteintes n'ont pas été confirmées histologiquement.

2-5. Biopsie ostéomédullaire :

La BOM a été faite dans 11 cas parmi 13, soit 84,6% des cas. Elle était normale.

2-6- classification d'Ann Arbor modifiée :

a-Stades cliniques :

Le stade clinique était précisé chez 13 malades.

La répartition des stades clinique était comme suite :

- stade I : 2 cas, soit 15,4% des cas.
- stade II : 2 cas, soit 15,4% des cas.
- stade III : 4 cas, soit 30,8% des cas.
- stade IV : 5 cas, soit 38,5% des cas.

Au terme de cette stadification ; 4 malades avaient un stade localisé, soit 30,8% des cas. Neuf malades avaient un stade disséminé, soit 69,3% des cas.

b-Signes d'évolutivité cliniques (B) :

Les symptômes B ont été retrouvés chez 10 malades, soit 76,9% des cas.

c-Signes d'évolutivité biologiques (b) :

Les signes d'évolutivité biologiques ont été présents dans 12 cas, soit 92,3% des cas, et absents dans 1 cas, soit 7,7% des cas.

La classification finale est représentée dans le tableau VI.

Tableau VI : Classification d'Ann Arbor modifiée

Stade	Nombre de cas	Pourcentage
IAb	1	7,7%
IBb	1	7,7%
IIBb	2	15,4%
IIIAb	2	15,4%
IIIBb	2	15,4%
IVBa	1	7,7%
IVBb	4	30,7%

2-7. Etude anatomopathologique :

a- Matériel d'étude :

a-1. Bilan diagnostique :

Le diagnostic de la maladie de Hodgkin de sous type cellularité mixte était porté sur une biopsie ganglionnaire superficielle dans 16 cas.

Dans 1 cas, le diagnostic a été porté sur la biopsie d'un nodule présternal avec la biopsie d'une ADP susclaviculaire.

a-2. Bilan d'extension :

Une BOM a été réalisée dans 11 cas parmi 13, soit 84,6% des cas.

b- Examen anatomopathologique :

b-1. Bilan diagnostique :

Les ganglions lymphatiques :

Macroscopie :

Le poids moyen des ganglions lymphatiques était de 8g, ils mesuraient entre 1 et 4cm avec une moyenne de 2 cm. Leur capsule était épaisse dans 14,3% des cas.

La couleur du néoplasme était blanchâtre dans 55,8% des cas, et grisâtre dans 44,2% des cas.

Microscopie :

L'architecture était détruite dans 100% des cas. La fibrose annulaire était absente.

Les cellules de Reed–Sternberg ont été retrouvées dans 85,7% des cas, les cellules de Hodgkin ont été retrouvées dans 64,3% des cas, les cellules momifiées ont été retrouvées dans 21,4% des cas.

L'infiltrat inflammatoire polymorphe était retrouvé dans 100% des cas. Le granulome épithélioïde était retrouvé dans 14,3% des cas (Figure 8).

Nodule présternal :

Macroscopie :

Il s'agissait d'un prélèvement fragmenté dont le plus gros fragment mesure 3cm de grand axe.

Microscopie :

La prolifération tumorale était d'architecture lobulée avec la présence d'épaisses travées fibreuses. Elle était remaniée par quelques suffusions hémorragiques.

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

Les cellules tumorales étaient de grande taille, polymorphes. Ces cellules ont été caractérisées par un cytoplasme abondant et éosinophile ou clair, leurs noyaux étaient polylobés vésiculeux et pourvu de gros nucléoles avec des aspects sternbergoïdes par places.

A cette prolifération tumorale s'associait de nombreux polynucléaires éosinophiles, des plasmocytes et des histiocytes.

b-2. Bilan d'extension:

La BOM n'avait pas objectivé un envahissement médullaire.

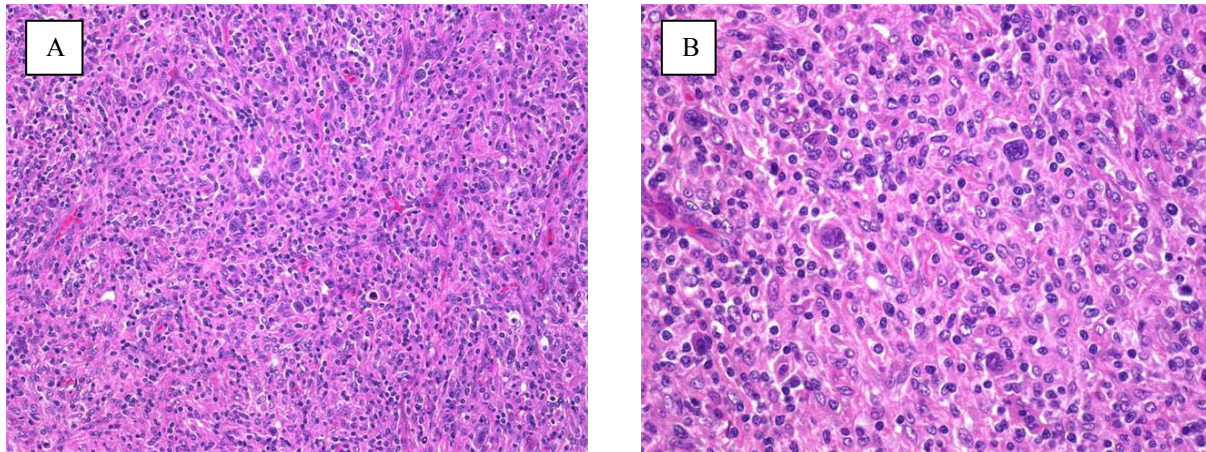


Figure 8 : Lymphome hodgkinien à cellularité mixte

A : Aspect morphologique d'un lymphome hodgkinien à cellularité mixte (HE X moyen grossissement).

B : Aspect morphologique d'un lymphome hodgkinien à cellularité mixte (HE X fort grossissement).

c- Etude immunohistochimique :

L'étude immunohistochimique a été réalisée chez 13 patients, soit 76,5% des cas.

Les marqueurs utilisés ont été l'anticorps anti CD30 et l'anticorps anti CD15 chez les 13 malades. L'anticorps anti CD3 était réalisé chez 10 malades, l'anticorps anti CD20 était réalisé

chez 8 malades. L'anticorps anti EMA était réalisé chez 4 malades. Le profil immunohistochimique est représenté dans le tableau VII:

Tableau VII : Profil immunohistochimique

Marqueur	Positif		négatif	
	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage
CD30	12	92,9%	1	7,6%
CD15	12	92,9%	1	7,6%
CD20	4	50%	4	50%
CD3	0	0%	10	100%
EMA	0	0%	4	100%

3- Lymphome hodgkinien classique riche en lymphocytes :

3-1- étude épidémiologique :

a- Fréquence :

Le nombre de patients ayant le lymphome hodgkinien riche en lymphocytes était de 5 patients parmi 117 soit 4,3% des cas.

c- Répartition selon l'âge :

L'âge moyen des patients était de 22 ans ($\pm 15,6$) avec des extrêmes allant de 7 à 41 ans.

c- Répartition selon le sexe :

La répartition en fonction de sexe a montré une prédominance masculine avec 3 hommes (60%) et 2 femmes (40%). Le sexe ratio M/F était de 1,5.

3-2- Etude clinique :

a-Motif de consultation :

Tous les malades ont consulté pour des adénopathies périphériques de localisation cervicale.

b- Signes généraux :

Les signes généraux ont été retrouvés chez tous les malades.

L'amaigrissement et la fièvre ont été retrouvés chez 5 patients, soit 100% des cas. Les sueurs nocturnes ont été retrouvées chez 4 malades, soit 80% des cas.

c- Signes physique:

L'examen clinique a révélé des adénopathies périphériques dans 100% des cas. Le reste de l'examen clinique était normal chez tous les patients.

3-3- Biologie :

Le bilan biologique était demandé systématiquement chez tous les patients. Ce bilan n'a pas été réalisé chez tous les malades par manque de moyens.

a-L'hémogramme :

L'hémogramme a été réalisé chez tous les malades. Il a objectivé une anémie hypochrome microcytaire chez 2 malades, soit 40% des cas.

b-La vitesse de sédimentation :

La VS a été faite chez 4 patients, soit 80% des cas. Elle a été normale dans 1 cas (25%) et accélérée dans 3 cas (75%).

c-L'électrophorèse des protéines :

L'EPP n'a pas été réalisée.

d-La lactico-déshydrogénase :

La LDH a été faite dans 2 cas, soit 40% des cas. Elle a été normale dans 1 cas (50%) et élevée dans 1 cas (50%).

e-Bilan hépatique :

Les transaminases ont été normales chez tous les patients. La bilirubine totale et les phosphatases alcalines ont été normaux chez 4 malades (80%) et élevés dans 1 cas (20%). Ce patient avait des adénopathies abdominales profondes compressives.

f-Sérologies :

La sérologie de l'HIV (premier et deuxième déterminisme), de l'hépatite B et de l'hépatite C ont été réalisées chez 2 malades (40%). Elles étaient négatives dans les 2 cas.

3-4- Imagerie :

Le bilan radiologique était demandé chez tous les malades. Pourtant il n'a pas été réalisé chez tous les malades par manque de moyens.

a-Radiographie thoracique :

La radiographie du thorax a été pratiquée chez tous les malades.

Aucune anomalie n'a été notée.

b-Echographie abdominale :

L'échographie abdominale a été faite dans 3 cas (60%). Elle a été normale dans 2 cas (66,7%) et elle a objectivé des anomalies dans 1 cas (33,3%). Elle a révélée une rate nodulaire chez 1 patient. L'atteinte splénique n'a pas été confirmée histologiquement.

c-TDM thoracique :

La TDM thoracique a été réalisée chez 4 malades, soit 80% des cas. Elle a été normale dans 3 cas (75%) et elle a objectivé des anomalies radiologiques dans 1 cas (25%).

Elle a montré des adénopathies médiastinales chez 1 patient (25%), et une atteinte parenchymateuse dans 1 cas (25%). Ces atteintes n'ont pas été confirmées histologiquement.

d- TDM abdomino-pelvienne :

La TDM abdominopelvienne a été pratiquée dans 4 cas, soit 80% des cas. Elle a été pathologique chez 3 malade (75%) et normale chez 1 patient (25%).

Elle a révélé une rate nodulaire dans 2 cas, soit 50% des cas, et des adénopathies abdominales profondes dans 2 cas, soit 50% des cas. Ces atteintes n'ont pas été confirmées histologiquement.

3-5. Biopsie ostéomédullaire :

La BOM a été faite chez 4 malades, soit 80% des cas. Elle a été normale.

3-6- classification d'Ann Arbor modifiée :

a-Stades cliniques :

Le stade clinique a été précisé chez tous les malades.

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

La répartition des stades clinique était comme suite :

- stade I : 2 cas, soit 40% des cas.
- stade III : 2 cas, soit 40% des cas.
- stade IV : 1 cas, soit 20% des cas.

Au terme de cette stadification ; 80% des malades avaient un stade disséminé et 20% avaient un stade localisé.

b-Signes d'évolutivité cliniques (B) :

Les signes généraux B ont été retrouvés chez 5 patients, soit 80% des cas.

c-Signes d'évolutivité biologiques (b) :

Les signes d'évolutivité biologiques ont été présents dans 3 cas, soit 60% des cas, et absents dans 2 cas, soit 40% des cas.

La classification finale est représentée dans le tableau VIII.

Tableau VIII: Classification d'Ann Arbor modifiée

Stade	Nombre de cas	Pourcentage
IBa	1	20%
IBb	1	20%
IIIBa	1	20%
IIIBb	1	20%
IVBb	1	20%

3-7. Etude anatomopathologique :

a-Matériel d'étude :

a-1.Bilan diagnostique :

Le diagnostic de la maladie de Hodgkin de sous type riche en lymphocytes était porté sur une biopsie ganglionnaire périphérique dans tous les cas.

a-2. Bilan d'extension :

Une biopsie ostéomédullaire était réalisée chez 4 malades, soit 80% des cas.

b- Examen anatomopathologique :

b-1. Bilan diagnostique :

Les ganglions lymphatiques :

Macroscopie :

Le poids moyen des ganglions lymphatiques était de 6g. Ils mesuraient entre 2 et 6 cm de grand axe avec une moyenne de 3,2 cm. Leur capsule était caractérisée par un épaississement fibreux dans 40% des cas.

La couleur du néoplasme était blanchâtre dans 40% des cas.

Microscopie :

L'architecture était totalement détruite dans 100% des cas. La fibrose annulaire était présente dans 20% des cas.

Les cellules de Reed-Sternberg ont été retrouvées dans 80% des cas, les cellules lacunaires ont été retrouvées dans 20% des cas, les cellules de Hodgkin ont été retrouvées dans 80% des cas.

L'infiltrat inflammatoire polymorphe était retrouvé dans 100% des cas (Figure 9).

b-2. Bilan d'extension:

L'envahissement médullaire n'a pas été retrouvé.

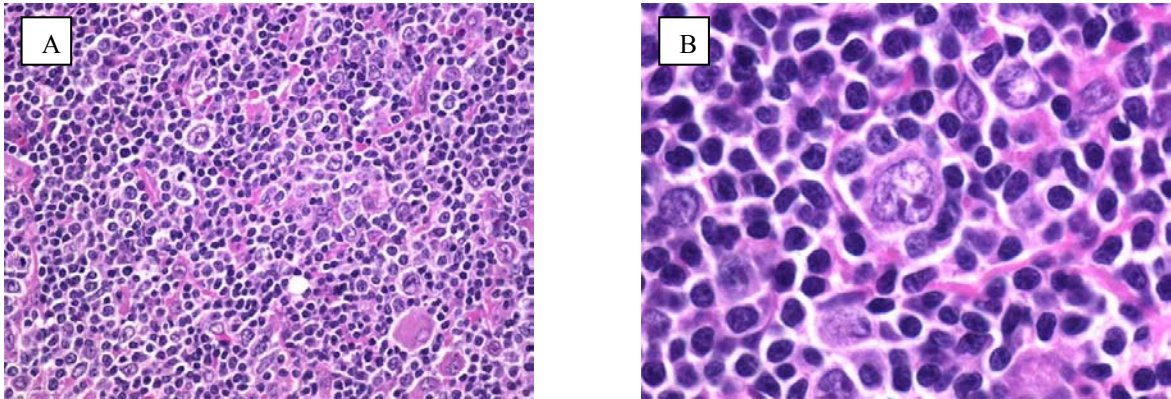


Figure 9 : Lymphome hodgkinien riche en lymphocytes

A : Aspect morphologique d'un lymphome hodgkinien riche en lymphocytes (HE X moyen grossissement).

B : Cellule de Hodgkin dans un lymphome hodgkinien riche en lymphocytes.

c- Etude immunohistochimique :

L'étude immunohistochimique a été réalisée chez tous les malades, soit 100% des cas.

Les marqueurs utilisés ont été l'anticorps anti CD30 dans 5 cas, soit 100% des cas; l'anticorps anti CD15 était réalisé dans 5 cas, soit 100% des cas. L'anticorps anti CD20 était réalisé chez 2 malades, soit 40% des cas; l'anticorps anti CD3 était retrouvé chez 2 patients, soit 40% des cas et l'anticorps anti LMP1 était retrouvé dans 1 cas, soit 20% des cas.

Le profil immunohistochimique est représenté dans le tableau IX.

Tableau IX : Profil immunohistochimique

Marqueur	Positif		Négatif	
	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage
CD30	4	80%	1	20%
CD15	4	80%	1	20%
CD20	0	0%	2	100%
CD3	0	0%	2	100%
LMP1	0	0%	1	100%

4- Lymphome hodgkinien classique à déplétion lymphocytaire :

4-1- étude épidémiologique :

a-Fréquence :

Le nombre de patients ayant le lymphome hodgkinien à déplétion lymphocytaire était de 5 patients, soit 4,3% des cas.

b- Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge de nos patients était de 28ans ($\pm 5,2$) avec des extrêmes allant de 23 à 37ans.

c- Répartition selon le sexe :

Parmi nos 5 malades, 3 ont été de sexe féminin soit 60% des cas. Deux patients ont été de sexe masculin soit 40% des cas. Le sexe ratio M/F était de 0,6.

4-2- Etude clinique :

a- Motif de consultation :

Tous les malades ont consulté pour des adénopathies périphériques de siège cervical.

b- Signes généraux :

Les signes généraux ont été retrouvés chez 4 malades soit, 80% des cas. L'amaigrissement était retrouvé chez 4 patients (80%). Les sueurs nocturnes ont été retrouvées chez 4 malades (80%). La fièvre était retrouvée dans 2 cas (40%).

c- Signes physique:

L'examen clinique a révélé des adénopathies périphériques dans 100% des cas. Ces adénopathies ont été de siège variable ; cervical chez 5 malades (100%), susclaviculaire chez 1 patient (20%), inguinal dans 1 cas (20%) et axillaire dans 1 cas (20%).

Le reste de l'examen clinique était normal chez tous les patients.

4-3- Biologie :

Le bilan biologique était demandé systématiquement chez tous les patients. Pourtant ce bilan n'a pas été réalisé chez tous les malades par manque de moyens.

a- L'hémogramme :

L'hémogramme a été réalisé chez 3 malades. Il a montré une anémie hypochrome microcytaire chez 2 malades, soit 66,7% des cas.

b- La vitesse de sédimentation :

La VS a été réalisée chez 2 patients. Elle a été accélérée dans les 2 cas soit 66,7% des cas.

c- L'électrophorèse des protéines :

L'électrophorèse des protéines a été réalisée chez 1 malade (40%). Elle a été normale.

L'albuminémie était normale chez 1 malade.

d- La lactico-déshydrogénase :

La LDH a été réalisée dans 2 cas soit 66,7%. Elle a été normale.

e- Bilan hépatique :

Les transaminases, la bilirubine totale et les phosphatases alcalines ont été réalisés chez 3 malades. Ils ont été normaux.

f- Sérologies :

La sérologie de l'HIV (premier et deuxième déterminisme), de l'hépatite B et de l'hépatite C ont été réalisées chez 2 malades (66,7%). Elles étaient négatives dans tous les cas.

4-4- Imagerie :

Le bilan radiologique était demandé systématiquement chez tous les malades. Pourtant ce bilan n'a pas été réalisé chez tous les patients par manque de moyens.

a- Radiographie thoracique :

La radiographie du thorax a été pratiquée chez 3 malades. Elle a objectivé des anomalies radiologiques dans 2 cas soit 66,7% des cas.

L'élargissement médiastinal a été retrouvé chez 2 patients, soit 66,7% des cas. Le médiastin Bulky a été noté chez 2 malades, soit 66,7% des cas.

b- Echographie abdominale :

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

L'échographie abdominale a été réalisée dans 2 cas (66,7%). Elle a révélé des adénopathies profondes dans 1 cas. Cette atteinte n'a pas été confirmée histologiquement.

c-TDM thoracique :

La TDM thoracique a été réalisée chez 3 malades. Elle a été normale chez 1 malade et elle a objectivé des anomalies radiologiques chez 2 malades. Elle a révélé des adénopathies médiastinales dans 2 cas (66,7%). Cette atteinte n'a pas été confirmée histologiquement.

d- TDM abdomino-pelvienne :

La TDM abdominopelvienne a été pratiquée dans 3 cas. Elle a objectivé des anomalies radiologiques chez 1 malade (33,3%), chez qui elle a révélé des adénopathies abdominales profondes. Cette atteinte n'a pas été confirmée histologiquement.

4-5. Biopsie ostéomédullaire :

La BOM a été réalisée chez 3 malades, soit 60% des cas. Elle a été normale dans les 3 cas.

4-6. classification d'Ann Arbor modifiée :

a-Stades cliniques :

Le stade clinique a été précisé chez 3 malades.

La répartition des stades clinique était comme suite :

- stade II : 2 cas, soit 66,7% des cas.
 - stade III : 1 cas, soit 33,3% des cas.
-

b-Signes d'évolutivité cliniques (B) :

Les signes généraux B ont été retrouvés chez 2 cas parmi les 3 cas stadifiés, soit 66,7% des cas.

c-Signes d'évolutivité biologiques (b) :

Les signes d'évolutivité biologiques (b) ont été évalués chez 3 patients. Ils ont été retrouvés dans 2 cas, soit 66,7% des cas.

La classification finale est représentée dans le tableau X.

Tableau X : Classification d'Ann Arbor modifiée

Stade	Nombre de cas	Pourcentage
IIAa	1	33,3%
IIBb	1	33,3%
IIIBb	1	33,3%

4-7. Etude anatomopathologique :

a- Matériel d'étude :

a-1. Bilan diagnostique :

Le diagnostic de la maladie de Hodgkin de sous type déplétion lymphocytaire était porté dans les 5 cas sur une biopsie d'ADP superficielle.

a-2. Bilan d'extension :

Une biopsie ostéomédullaire était réalisée chez 3 patients soit 60% des cas.

b- Examen anatomopathologique :

b-1. Bilan diagnostique :

Les ganglions lymphatiques :

Macroscopie :

Le poids moyen des ganglions lymphatiques était de 5g. Ils mesuraient entre 2 et 7cm de grand axe avec une moyenne de 2 cm.

Le néoplasme réalisait un aspect nodulaire dans 20% des cas.

Microscopie :

L'architecture était détruite dans 100% des cas. La fibrose annulaire était présente dans 60% des cas.

Les cellules de Reed–Sternberg ont été retrouvées dans 100% des cas. Les cellules de Hodgkin étaient retrouvées dans 75% des cas. Les cellules anaplasiques étaient retrouvées dans 100% des cas. L'infiltrat inflammatoire polymorphe était retrouvé dans 100% des cas. Le granulome épithélioïde était retrouvé dans 20% des cas.

La prolifération cellulaire réalisait un aspect nodulaire dans 20% des cas, diffus dans 60% des cas, nodulaire et diffus dans 20% des cas (Figure 10).

b-2. Bilan d'extension:

La BOM n'a pas révélé d'envahissement médullaire.

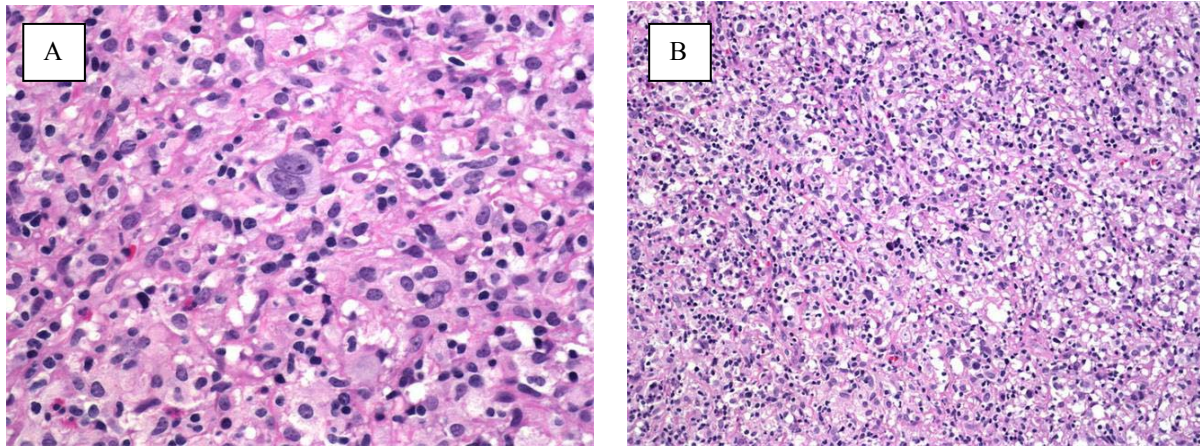


Figure 10 :Lymphome hodgkinien à déplétion lymphocytaire

A : Aspect morphologique d'un lymphome hodgkinien à déplétion lymphocytaire (HE X fort grossissement).

B : Aspect morphologique d'un lymphome hodgkinien à déplétion lymphocytaire (HE X moyen grossissement).

c- Etude immunohistochimique :

L'étude immunohistochimique a été réalisée dans 4 cas, soit 80% des cas. L'anticorps anti CD30, l'anticorps anti CD15 et l'anticorps anti CD3 ont été réalisés chez les 4 patients soit 100% des cas. L'anticorps anti CD20 était réalisé chez 3 malades, soit 75% des cas. L'anticorps anti ALK1 était réalisé chez 2 patients, soit 50% des cas.

Le profil immunohistochimique est représenté dans le tableau XI:

Tableau XI: profil immunohistochimique

Marqueur	Positif		négatif	
	Nombre de cas	pourcentage	Nombre de cas	pourcentage
CD30	4	100%	0	0%
CD15	4	100%	0	0%
CD20	0	0%	3	100%

CD3	0	0%	4	100%
ALK1	0	0%	2	100%

VIII- Traitement :

Les patients qui ont été traités sont au nombre de 79 patients parmi 90, soit 87,8% des cas dont on dispose du dossier médical. Ces 79 malades, ont reçu plus de 2 cures de chimiothérapie et ont été retenus pour être évaluable sur le plan thérapeutique.

1-Moyens thérapeutiques :

1-1.Chimiothérapie :

La chimiothérapie était pratiquée chez 79 patients soit 100% des patients traités.

1-2. L'association radio-chimiothérapie :

La radiothérapie associée à la chimiothérapie était pratiquée chez 35 malades, soit 44,3% des cas. Sept patients avaient un stade I, soit 20% des cas. Onze patients avaient un stade II, soit 31,4% des cas. Six patients avaient un stade III, soit 17,1% des cas. Onze patients avaient un stade IV, soit 31,4% des cas.

2-Evaluation post thérapeutique :

Après le traitement, 47 patients étaient en rémission complète soit 59,5% des cas : 70,2% des cas avaient un sous type scléronodulaire, 17% avaient un sous type cellularité mixte, 8,5% avaient un sous type riche en lymphocytes, 4,2% avaient un sous type déplétion lymphocytaire.

Trois patients étaient en rémission partielle soit 3,8% des cas: 66,7% avaient un sous type cellularité mixte et 33,3% avaient un sous type déplétion lymphocytaire), soit 3,8% des cas. Treize patients étaient en échec thérapeutique soit 16,4% des cas : 84,6% des patients avaient un sous type scléronodulaire et 15,4% avaient un sous type cellularité mixte. Dans 16 cas, soit 20,2% des cas, la réponse thérapeutique n'a pas été précisée vue que 14 patients ont été perdus de vue, et 2 patients étaient décédés au cours de traitement.

IX- Evolution :

La durée moyenne de suivi de nos patients était de 27 mois.

1-Rémission complète :

Parmi les 47 patients ayant eu une rémission complète à la fin de traitement, 36 le sont toujours soit 76,6% des cas (61,1% des patients avaient un sous type scléronodulaire, 22,2% des patients avaient un sous type cellularité mixte, 11,1% des cas avaient un sous type riche en lymphocytes, 5,5% des cas avaient un sous type déplétion lymphocytaire).

2-Rechute :

Parmi les patients ayant eu une rémission complète à la fin de traitement, 11 patients ont présenté une rechute, soit 23,4% des cas.

Tous les patients avaient un sous type scléronodulaire. Les rechutes ont été survenues après un délai moyen de 14 mois. Il s'agissait d'une rechute ganglionnaire dans 8 cas, splénique dans 1 cas, splénique et hépatique dans 1 cas et cutanée dans 1 cas. Neuf malades ont bénéficié d'une confirmation histologique (7 biopsies ganglionnaires, une biopsie cutanée et une splénectomie). Le type histologique retrouvé était le lymphome hodgkinien classique scléronodulaire dans 8 cas, et le lymphome hodgkinien classique à déplétion lymphocytaire dans

1 cas.

3- Perdus de vue :

Le nombre de malades perdus de vue étaient de 42 patients, soit 46,6% des cas. Neuf patients ont été perdus de vue avant traitement. Quatorze patients ont été perdus de vue au cours de traitement. Onze patients étaient en échec thérapeutique. Trois patients étaient en rémission partielle. Cinq patients étaient en rechute.

4- Décès :

Le nombre de décès était de 3. Ce dernier est survenu au cours de traitement par chimiothérapie chez 2 patients. Le troisième patient était en échec thérapeutique à la fin de la chimiothérapie.



DISCUSSION

I- Aperçu historique :

La lymphogranulomatose maligne est individualisée, en janvier 1832 à Londres, par Thomas Hodgkin (1798–1866) comme une affection tumorale ganglionnaire à laquelle son nom sera donné quelques années avant sa mort. Sa présentation se fonde sur sept cas, dont seule une partie sera confirmée par une révision ultérieure. Cent ans plus tard exactement, Jean Bernard publie, avec son maître Paul Chevalier, une monographie dans laquelle ils caractérisent cette affection par l'association d'un cancer et d'une réaction inflammatoire considérée comme une défense contre les cellules malignes. La prolifération cancéreuse est caractérisée par une cellule monstrueuse, décrite en 1898 par un médecin allemand, puis en 1902 par l'Américaine Dorothée Reed dont elle a pris le nom : cellule de Reed–Sternberg. C'est une grande cellule

plurinucléée, dont on montrera beaucoup plus tard qu'elle n'est pas pathognomonique de la maladie de Hodgkin.

La compréhension de sa physiopathologie attendra la fin du XXe siècle et n'est pas encore complètement élucidée. Mais des progrès thérapeutiques plus rapides transforment son évolution et en font un modèle de cancer curable, même quand il est généralisé [3].

II- Rappel immunologique :

I- Différentiation des lymphocytes B :

Les cellules B proviennent de la moelle osseuse, d'où elles dérivent de progéniteurs des cellules B : les pro-B (HLA-DR⁺). Elles évoluent en cellules pré-B définies par l'apparition des premiers marqueurs B, molécules CD19 et CD79a/mb-1 (l'un des marqueurs B les plus précoces). Il s'y associe par la suite d'autres marqueurs des cellules B, les antigènes CD22 et CD20. Ultérieurement, les cellules pré-B expriment l'antigène CALLA (pour common acute lymphoblastic leukemia/lymphoma antigen) (CD10). L'apparition de chaîne μ -cytoplasmique, sans chaîne légère associée, marque la dernière étape de la différenciation des cellules pré-B dans la moelle hématopoïétique.

Après leur sortie de la moelle osseuse, les lymphocytes B vont passer dans le sang pour aller coloniser le tissu lymphoïde périphérique. Dans les ganglions lymphatiques les cellules B se localisent essentiellement dans les follicules alors que les lymphocytes T siègent entre les follicules, dans le cortex profond ou la zone paracorticale. Dans les follicules lymphoïdes, les lymphocytes B se disposent, soit à la périphérie (lymphocytes de manteau), soit au centre des follicules dans une zone appelée centre germinatif qui n'apparaît qu'après stimulation antigénique. Les premiers, petits lymphocytes « vierges », non stimulés, possèdent des Ig de surface (IgS) ($\mu^+\delta$), divers antigènes B (CD19, CD20, CD22) et la molécule CD21 (récepteur pur de la fraction C3d et le virus d'Epstein-Barr). Chez l'homme, une sous-population de lymphocytes B ganglionnaires exprime des antigènes normalement associés aux lymphocytes T : l'antigène CD5.

Après une stimulation antigénique, les lymphocytes folliculaires sont activés, prolifèrent et subissent des modifications phénotypiques. La différenciation vers la lignée plasmocytaire est marquée par l'apparition d'Ig cytoplasmiques (IgCyt), l'acquisition de nouveaux antigènes (CD38) et la perte de la plupart des antigènes B (CD19, CD20, CD22).

Après une stimulation antigénique, les petits lymphocytes des follicules vont subir une série de transformation morphologique les faisant passer par des stades de cellules à noyaux non encochés (centroblastes) et noyaux encochés (centrocytes). L'activation des cellules B folliculaires se ferait grâce à l'intervention des cellules folliculaires dendritiques, qui sont restreintes aux follicules. Les toutes premières étapes de la transformation des lymphocytes « vierges » sont mal connues. L'une de ces étapes serait l'apparition d'une cellule blastique à noyau rond. Elle évoluerait vers une grande cellule à noyau rond, le centroblaste, présentant des nucléoles au contact de la membrane nucléaire. Les centroblastes vont à leur tour se différencier en cellules à noyaux encochés : les grands et les petits centrocytes. C'est à partir de ces dernières cellules que se formerait le pool des cellules B mémoires. Les « lymphoblastes » provenant de l'activation des lymphocytes pourraient choisir une autre voie de différenciation conduisant à une cellule volumineuse à noyau rond, fortement nucléolé, et à cytoplasme très basophile, l'immunoblaste. Par la suite, l'immunoblaste donnera naissance aux plasmocytes qui sécrètent les Ig [4].

2- Différenciation des lymphocytes T :

Dans le thymus se localisent trois populations différentes de lymphocytes : le prothymocyte (stade I) et les thymocytes intermédiaires (stade II) dans la zone corticale, les thymocytes matures (stade III) dans la zone médullaire. Il est actuellement établi que ces trois populations représentent trois stades de la différenciation des lymphocytes T. Les prothymocytes et les thymocytes intermédiaires possèdent une activité terminal-transférase (TdT). Dans le cortex thymique, les prothymocytes n'expriment que les antigènes CD2, CD7, CD38, et l'antigène HLA-DR (stade I). A ce stade, l'antigène pan-T CD3 serait uniquement présent dans le

cytoplasme. Le stade II serait marqué par la migration de la molécule CD3 à la surface des cellules où elle formerait avec le récepteur T pour l'antigène, le complexe CD3/TCR qui intervient dans la reconnaissance des antigènes. A ce stade, apparaîtraient également les antigènes CD1, CD5, CD4, et CD8. La maturation des thymocytes dans la zone médullaire conduirait à la perte de la molécule CD1 et à l'individualisation des lymphocytes auxiliaires (CD4⁺) et les suppresseurs/cytotoxiques (CD8⁺) (stade III). Ces cellules passeraient alors dans le sang pour aller coloniser le tissu lymphoïde périphérique. Sous l'influence d'une stimulation antigénique, les lymphocytes T sont susceptibles de subir un ensemble de transformations morphologiques (apparition d'immunoblastes) et antigéniques avec apparition d'antigènes dits d'activation tels que le récepteur pour l'interleukine 2 (CD25), les antigènes Ki-1(CD30), CD70, CD71 (récepteur pour la transferrine), et HLA-DR. La majorité des lymphocytes thymiques possède le récepteur α/β (TCR α/β) et seulement 1% le TCR γ/δ [4].

III-Aspects biologiques de la maladie de Hodgkin :

1-Origine de la cellule de Reed-Sternberg :

La cellule de RS a été décrite depuis plus de 100 ans (en 1898 par Carl Sternberg et en 1902 par Dorothy Reed), mais ce n'est que récemment que l'origine lymphoïde B a été identifiée.

L'origine de la cellule de RS a fait l'objet de nombreuses controverses, du fait de la difficulté d'étudier ces cellules tumorales qui sont dispersées, peu nombreuses, au sein d'une population réactionnelle abondante. la plupart des études immunohistochimiques ont suggéré une origine lymphoïde activée, du fait de la détection sur les cellules de RS et de Hodgkin d'antigènes d'activation (récepteur pour l'IL2, Ag CD30, le récepteur à la transferrine CD71, et l'Ag HLA de classe II); ainsi les études convergents d'études phénotypiques et surtout moléculaires par amplification génique (PCR) sur cellules de RS isolées obtenues par

microdissection ont permis de démontrer que les cellules RS étaient clonales et qu'elles présentaient les caractéristiques de cellules lymphocytaires B en cours de maturation.

En effet, les cellules de RS expriment les antigènes spécifiques des lymphocytes B (CD20, CD79a), ainsi que le facteur de transcription essentiel au développement des lymphocytes B (Pax-5). En outre l'analyse de plusieurs cellules de RS 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 de RS 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 de RS 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 [5], [6], [7].

2-Aspect cytogénétique :

La réalisation d'étude cytogénétique dans la MH est délicate en raison de la difficulté d'obtenir un nombre suffisant de cellules tumorales en mitose. Ceci explique la variabilité des résultats rapportés et l'absence d'anomalies caractéristiques de la MH [2].

Les anomalies le plus souvent rapportées sont des hyperdiploïdies avec des aberrations numériques telles que des trisomies 5, 9, 15, 18, 22, et X, et des anomalies de structures incluant des anomalies en 14q et délétions en 6q25.ces anomalies varient d'un cas à l'autre avec une fréquente variation intraclonale, suggérant une instabilité chromosomique [6],[8].

Il n'existe pas de translocation chromosomique caractéristique du lymphome hodgkinien. Les translocations caractéristiques des autres types de lymphomes, comme t (14 ; 18) pour le lymphome folliculaire ou t (2 ; 5) pour le lymphome anaplasique à grandes cellules, ne semblent pas jouer un rôle dans la MHC [6].

Des gains chromosomiques dans les régions 2p et 9p sont retrouvés dans respectivement 50% et 25% des lymphomes hodgkiniens classiques. Ils sont associés à des amplifications des gènes REL (en 2p) et JAK2 (en 9p) qui joueraient un rôle important dans la pathogénie de la maladie. Plus récemment, des délétions du gène TP53 ont été décrites dans 10% des cas [6], [5].

3- Interactions entre la cellule de Reed–Sternberg et son environnement :

3-1. La population cellulaire réactionnelle :

Depuis longtemps, a été décrite l'existence d'une anergie tuberculique dans la maladie de Hodgkin. Il est maintenant admis que cette anergie est due à l'absence de réponse cytotoxique des lymphocytes T et NK de la maladie de Hodgkin.

Phénotypiquement, la réaction inflammatoire péri tumorale est lymphocytaire, polyclonale, sans restriction de répertoire du TCR et, par conséquent, démunie de réponse lymphocytaire spécifique. L'infiltrat lymphocytaire est majoritairement constitué de lymphocytes T CD4 mémoires activés. Les lymphocytes T CD8⁺, les cellules NK et les lymphocytes B sont minoritaires. La population cellulaire non tumorale comporte également des éosinophiles, des neutrophiles, des histiocytes, des fibroblastes et des cellules stromales [8].

3-2. Mécanismes d'échappement à la réponse immune antitumorale :

Le déficit d'activité cytotoxique des lymphocytes T est associé à un déséquilibre du rapport CD8⁺/CD4⁺, avec une minorité de lymphocytes T CD8⁺. Ces phénomènes sont expliqués par un déséquilibre entre les différentes cytokines responsables de la réponse immunitaire. La maladie de Hodgkin se caractérise par un profil de sécrétion de cytokines de type Th2 (IL4, IL5, IL10 et IL13) responsable de l'anergie de la réponse cytotoxique de type Th1 [8].

4- Mécanismes de prolifération tumorale : facteurs prolifératifs et anti-apoptotiques :

4-1. Cytokines et facteurs de croissance :

Il existe un véritable « dialogue » entre la cellule maligne et les cellules péri-tumorales. Ainsi les interactions des cellules de Reed–Sternberg avec leur environnement s'effectuent notamment par l'intermédiaire de cytokines et de facteurs de croissance.

L'apport de CD30L et de CD40L dans une culture de lignées de cellules de Hodgkin induit la prolifération des cellules tumorales en modifiant la sécrétion des cytokines (IL6, IL8, TNF et LTalpha) et l'expression en surface de CD54, CD80 et 86. De plus Pinto et al, ont montré, in vitro, que les éosinophiles, recrutés et activés par les cellules de Hodgkin et de Reed–Sternberg, mais également par les cytokines sécrétées par les lymphocytes T, sont munis de CD40L et de CD30L. Ils sont alors capables de transmettre des messages de prolifération, d'activation et de résistance à l'apoptose des cellules tumorales [8].

Les cytokines libérées se comportent comme de véritables facteurs de croissance des cellules de Reed–Sternberg : IL6, IL9, TNF, LTalpha et M–CSF, dont les récepteurs ont été trouvés à la surface des cellules tumorales, peuvent les activer, les rendre fonctionnelles et les faire proliférer in vitro.

Récemment, le rôle de l'IL–13, interleukine à activité pléiotrope jouant notamment un rôle dans la survie et la prolifération des cellules B, a pu être démontré [8], [6].

Inversement, les cellules de Reed–Sternberg sécrètent des cytokines ayant des capacités de recrutement et de stimulation des cellules T (IL1, IL6, IL9, TNF LTalpha), d'activation et de prolifération pour les cellules stromales, fibroblastiques, histiocytaires et de la lignée mono–macrophagique (IL1, IL6, TNF, M–CSF, PDGF, TGFbeta et LIF), de recrutement et d'activation des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles (IL3, IL5, IL8, GM–CSF, RANTES). Les taux de cytokines sécrétées ont été corrélés aux signes généraux de la maladie et à l'index pronostique international [6].

4-2. Inhibition de l'apoptose :

L'expression des gènes des protéines anti–apoptiques de la famille bcl2 a été rapportée dans la maladie de Hodgkin. Alors que bcl2 a été détecté dans 44 à 53 % des cas, bclx et Mcl1

l'ont été dans 88 à 100 % et 80 %. Bax, inhibiteur de bcl2 et de bclx, semblerait moins exprimé que bclx, Mcl1 et bcl2.

Au total, 90 à 100 % des cas de cette maladie expriment une ou plusieurs protéines inhibitrices de l'apoptose. Le rôle anti-apoptotique du ligand de CD40, activant la molécule CD40 à la surface de la cellule de Reed-Sternberg, a été corrélé à l'induction de l'expression des protéines anti-apoptotiques bclx et bcl2.

Il a été montré par ailleurs que la voie apoptotique induite par Fas et son ligand n'est pas fonctionnelle dans les cellules de Reed-Sternberg.

La protection de l'apoptose des cellules de Reed-Sternberg est apparue corrélée avec une forte expression de p21 et p27, protéines inhibitrices des kinases dépendantes des cyclines, ou avec la perte d'expression de p16 par hyperméthylation du gène p16 INK4A.

La résistance à l'apoptose des cellules de Reed-Sternberg a pu également être associée à une intense activation de NF- κ B, facteur de transcription impliqué dans de nombreuses fonctions, dont l'apoptose et la prolifération. NF- κ B est localisé dans le cytoplasme des cellules au repos, associé à la protéine inhibitrice I κ B. Son activation conduit, via celle de la kinase I κ K et la phosphorylation de I κ B, à la libération de NF- κ B qui va gagner le noyau et activer la transcription de gènes cibles. L'expression nucléaire de NF- κ B est une caractéristique des cellules RS, qui traduit l'activation consécutive de cette voie, ce qui favorise la prolifération cellulaire en inhibant l'apoptose [8], [6].

IV- Etiopathogénie :

L'étiologie de la maladie est inconnue mais le caractère bimodal de son incidence fait évoquer la possibilité de processus étiologiques différents chez les jeunes et les sujets plus âgés, infectieux chez les premiers et liés à l'environnement chez les autres. La constatation d'agrégats géographiques et familiaux amène à suspecter les mêmes facteurs et à y ajouter l'éventualité d'une prédisposition génétique. Quand le mécanisme infectieux est invoqué, le

virus d'Epstein-Barr (EBV) est l'agent principalement incriminé, notamment du fait de sa mise en évidence dans les cellules tumorales de la moitié des malades [9], [10].

1- L'hypothèse virale :

1-1. EBV :

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est un virus humain ubiquitaire appartenant à la famille des herpes viridae, découvert lors de la mise en culture d'un lymphome de Burkitt. Ce virus est un puissant inducteur in vitro de l'immortalisation et de la transformation des lymphocytes B.

Malgré la fréquence très élevée de l'EBV, qui infecte 95 % de la population mondiale, sa présence reste asymptomatique chez la majorité des sujets infectés. Toutefois la primo-infection peut être responsable de la mononucléose infectieuse, en particulier si elle survient à l'âge de l'adolescence.

L'EBV, reconnu comme l'agent causal de la mononucléose infectieuse (MNI), est associé à des pathologies tumorales épithéliales comme le cancer indifférencié du nasopharynx, aux syndromes lymphoprolifératifs des déficits immunitaires ainsi qu'à certains lymphomes, dont le lymphome de Burkitt (LB), le lymphome hodgkinien (LH) et le lymphome T de type nasal.

De nombreuses études ont montré l'existence d'une association entre l'EBV et la survenue d'un lymphome hodgkinien.

Les études épidémiologiques ont apporté très tôt des arguments en faveur de cette association : le pic de fréquence entre 15 et 34 ans, la notion d'une augmentation du risque de développer un LH après une MNI, et les données sérologiques avec une augmentation des anti-VCA, anti-EA et anti-EBNA. Une étude récente a montrée qu'il existe un risque multiplié par quatre de développer un lymphome de Hodgkin EBV+ dans les 5 ans suivant une mononucléose infectieuse [11].

Cette association EBV et maladie de hodgkin, qui a avait été suggérée sur des données sérologiques et épidémiologiques, est confirmée par les études immunohistochimiques et d'hybridation in situ [6].

Les techniques d'hybridation in situ avec les sondes EBER1 et 2 (Epstein-Barr Encoded RNA) ont permis la mise en évidence du génome de l'EBV au sein des cellules RS . L'EBV est détecté dans les cellules tumorales dans environ 50 % des cas, proportion qui varie en fonction du type histologique et de l'origine géographique. Chez les sujets non immunodéprimés, les taux de détection les plus élevés s'observent dans les formes à cellularité mixte (50 à 75% des cas). Dans les formes scléronodulaires les résultats varient de 15 à 30% des cas. Dans les maladies de Hodgkin survenant au cours du SIDA, les taux de détection de l'EBV sont proches de 100%.il faut noter que l'EBV n'est pas détecté dans la MHNPL [11], [2].

Cette technique est complétée par la mise en évidence par immunohistochimie de l'expression des protéines de latence, en particulier la protéine membranaire de latence (LMP1) qui est considérée comme oncogénique en raison de ses propriétés transformantes sur de nombreux types cellulaires [6].

Une des hypothèses du rôle pathogénique de l'EBV est l'induction de signaux de survie en mettant en jeu la signalisation

CD40 via LMP1, et en mimant la signalisation induite par le récepteur B(BCR) et les Ig de surface via LMP2. Ces signaux de survie maintiendraient les précurseurs des cellules de Sternberg qui devraient entrer en apoptose en raison des mutations anormales des gènes des Ig. Ces signaux de survie aboutissent à l'activation du système de transcription NF-kB qui est une des caractéristiques constantes des cellules de Reed-Sternberg, que l'EBV soit présent ou non [11].

Pour l'instant, l'association de la maladie de hodgkin avec le virus Epstein-Barr n'a pas de signification clinique et pronostic clairement établie. En pratique de routine, l'intérêt de la détection du virus est donc, pour l'instant, essentiellement diagnostique. Elle peut en effet constituer une aide dans les cas de diagnostic difficile [6].

1-2. VII:

Moins fréquente que les LMNH et ne rentrant pas dans la définition du sida, l'incidence de la maladie de Hodgkin (MH) est plus élevée chez les patients infectés par le VIH que dans la population générale [12].

De nombreuses études épidémiologiques ont trouvé un risque accru de maladie de Hodgkin au cours de l'infection par le VIH, allant d'un facteur 5 à 50 [13].

La MH, associée à l'infection VIH semble reconnaître certaines spécificités : stades cliniques avancés, une fréquence accrue des formes disséminées avec atteinte viscérale et de l'envahissement médullaire, une prédominance de sous types histologiques cellularité mixte et déplétion lymphoïde, une réponse thérapeutique faible et une association quasi-constante avec le virus Epstein-Barr. Ainsi l'incidence de la mortalité et de la morbidité liée à la MH, est nettement supérieure ($\times 10-30$) chez les patients infectés par le VIH que dans population générale [14].

Pathogénie des lymphomes liés au VIH :

L'intervention d'autres virus que le VIH est retenue, celui-ci n'étant pas directement impliqué dans la lymphomagenèse.

30 à 40 % des lymphomes liés au VIH expriment des oncogènes EBV (LMP-1, EBNA-1, EBNA-2).

Des événements génétiques semblent aussi indispensables dans la lymphomagenèse.

Enfin une production anormale de cytokines par les cellules infectées par VIH pourrait jouer un rôle aussi très important [14].

1-3. Autres virus :

Parmi les autres virus potentiellement impliqués dans l'étiologie de la maladie de hodgkin, en particulier chez les adultes jeunes avec sous-type histologique sclérose nodulaire, HHV-6 est celui pour lequel les données biologiques et épidémiologiques sont les plus fournis. Des résultats contradictoires ont aussi été publiés qui sont en défaveur d'une relation directe entre infection par HHV-6 et MH [2].

2- Facteurs génétiques :

2-1. Cas familiaux :

Les formes familiales sont connues depuis la fin des années 1970, il existe un risque multiplié par 3 à 7 chez les sujets apparentés, et un risque relatif élevé chez les jumeaux homozygotes. L'hypothèse d'un (ou plusieurs) gènes de susceptibilité est fortement suspectée [5].

Une association de la MH familiale et de certains antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA-A1, B5, B18, DPB1, DRB1, DQA1 et DQB1) est rapportée.

Le phénotype HLA peut déterminer la réaction immunitaire à l'EBV, et peut être impliqué dans la pathogénie du LH [7].

2-2. Déficits immunitaires :

Les pathologies favorisant le développement de la maladie de Hodgkin sont connues et restent exceptionnelles. Il s'agit principalement des déficits immunitaires constitutionnels tels que : l'ataxie télangiectasie, les syndromes lymphoprolifératifs liés à l'X, les déficits immunitaires combinés et les syndromes récemment identifiés liés aux anomalies des voies d'apoptose. Des déficits immunitaires acquis après leucémies aiguës, transplantations médullaires ou transplantations d'organes et après traitement prolongé par immunosuppresseurs ont également été rapportés à l'origine du développement de LH [5].

Un risque élevé de MH, a été aussi rapporté chez les patients ayant un antécédent personnel ou familial de la sarcoïdose [7].

3- Facteurs environnementaux :

Quelques études ont mis en évidence une augmentation significative du risque de la maladie de Hodgkin lié aux activités agricoles et à l'exposition aux produits phytosanitaires

(pesticides). Dans tous les cas, les risques étaient multipliés par un facteur de 2 à 7, par rapport à des témoins non exposés [2].

V- Epidémiologie :

1-Incidence :

La maladie de Hodgkin représente moins de 1% de la totalité des cancers connus, et 10% des lymphomes [20].

En Europe, en Australie et sur le continent américain, son taux d'incidence standardisé sur la population mondiale, varie entre 2 et 5 cas pour 100 000 habitants par an chez l'homme, et entre 1 et 2 cas pour 100 000 habitants par an chez la femme. Ce taux est par contre notablement plus faible dans les pays d'Asie [2].

En France, le taux d'incidence du lymphome hodgkinien était de 2,4 pour 100 000 habitants par an en 2000. Une décroissance nette est observée par rapport à 1980 où ce taux était de 2,9 pour 100 000 habitants [1].

Au Maroc selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC), le taux d'incidence du lymphome hodgkinien est de 1,7 pour 100 000 habitants par an pour les hommes et de 1,6 pour 100 000 habitants par an pour les femmes en 2004.

2- L'âge:

La distribution en fonction de l'âge est bimodale, tant chez la femme que chez l'homme. Ainsi décrit-on classiquement un premier pic entre 20 et 30 ans, et un second après 50 ans [15], [2].

Dans la forme pédiatrique, l'âge moyen des enfants atteints de la maladie de Hodgkin dans les pays en voie de développement se situe autour de six à neuf ans et la majorité des enfants sont âgés de moins de dix ans [16]. Au contraire dans les pays occidentaux, la moitié

des patients sont âgés de plus de dix ans ce qui explique un âge moyen le plus souvent supérieur à dix ans [15].

Dans notre série, la moyenne d'âge était de 30 ans ($\pm 14,73$) avec des extrêmes allant de 7 à 69 ans. Ces données sont pratiquement comparables à ceux retrouvées dans la littérature [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24].

Tableau XII : Comparaison de l'âge moyen de nos patients avec les données de la littérature

Auteurs	Age moyen (ans)
Boukerch (17)	26,1
Mouhout (18)	31
Kobris (19)	32
Aasabbane (20)	29
Makar (21)	30,6
Pahwa (22)	40,2
Haddadin (23)	31,1
Patkar (24)	35
Notre série	30

3 -Le sexe :

La prédominance masculine est bien individualisée dans la majorité des études, le sex-ratio est en général autour de 3.

Cette prédominance est beaucoup plus marquée dans les pays en voie de développement avec un sex-ratio variant de 2,5 à 5,5, alors que dans les pays occidentaux, le sex-ratio varie de 1,3 à 1,5 [25].

Dans notre série on a noté une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,2 ce qui concorde avec les données de la littérature [17], [19], [21], [23], [26].

Tableau XIII : Répartition selon le sexe dans la littérature

Auteurs	Sexe féminin (%)	Sexe masculin (%)
Boukerch (17)	41,6%	58,4%
Kobris (19)	32,5%	67,5%
Makar (21)	29,6%	70,4%
Haddadin (23)	46,7%	53,3%
Giorgio (26)	43,7%	56,3%
Notre série	47%	53%

VI- Etude clinique :

1-Circonstances de découverte :

1-1. Les adénopathies superficielles :

Mode de révélation le plus fréquent (80% des cas), il s'agit d'une adénopathie cervicale dans 60 à 70% des cas, axillaire ou inguinale dans 10 à 20% des cas [17].

Dans notre série, les adénopathies superficielles ont été le principal motif de consultation, retrouvées chez 78 patients soit 83,8 % des cas. La localisation cervicale était la plus fréquente retrouvée chez 61 patients soit 65,6% des cas. Suivie par l'atteinte sus-claviculaire retrouvée chez 11 patients soit 11,8% des cas, puis l'atteinte axillaire retrouvée chez 4 patients soit 4,3% des cas, puis l'atteinte inguinale retrouvée chez 2 patients soit 2,2% des cas.

Nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature [18], [20], [25], [28].

Tableau XIV : comparaison de la fréquence des adénopathies superficielles dans la littérature

Auteurs	Adénopathies superficielles
Mouhout (18)	89%
Asabbane (20)	91,8%
Khanfir (25)	73,3%
El Ftouh (28)	84%

Notre série	83,8%
-------------	-------

1-2. Les adénopathies profondes :

A type d'adénopathies médiastinales, révélés par une toux, une dyspnée, une dysphonie, des douleurs thoraciques voire un syndrome cave supérieur ou de découverte fortuite sur un cliché thoracique révélant la maladie dans 10% des cas. Dans notre série la maladie a été révélée par des signes compressifs à type de toux, de dyspnée, de douleurs thoraciques chez 5 patients, soit 5,4% des cas [27].

1-3. Les Signes généraux :

Dans 10 à 20% des cas, la maladie de Hodgkin peut être révélée par des signes généraux à type de fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement de plus de 10% du poids habituel dans les 6 derniers mois. Les signes généraux témoignent d'une évolutivité de la maladie et sont souvent en premier plan chez le sujet âgé [1].

Dans notre série Les signes généraux, ont constitué le motif de consultation chez 3 patients soit 3,2% des cas ce qui est loin d'être comparable avec les données de la littérature.

1-4. Prurit :

Le prurit peut être le symptôme initial dans 5 à 10% des cas et précéder la maladie de plusieurs années [29].

Dans notre série, le prurit a été révélateur dans 2 cas soit 2,2% des cas. Ce pourcentage est plus bas que celui retrouvé dans la littérature.

1-5. Manifestations neurologiques :

Les manifestations neurologiques de la MH sont rares, 0,15 à 0,20% des cas vérifiés anatomiquement. Elles apparaissent toutefois plus fréquentes si l'on y inclut l'atteinte des nerfs crâniens [30].

Le syndrome de compression médullaire est une complication rare de la MH (5% des cas), et se voit souvent dans les stades avancés de la maladie [31]. Toutefois, il reste la manifestation la plus fréquente de l'atteinte du système nerveux centrale au cours de la MH [30].

Il est extrêmement rare que la MH soit révélée par une compression médullaire à l'origine de signes neurologiques isolés et inauguraux [32], [33].

Les localisations intracrâniennes, sont très rares et exceptionnellement isolées ou révélatrices de la maladie. Les signes cliniques sont similaires à ceux observés avec les autres processus expansifs intracrâniens, et dépendent du siège de la tumeur. Il s'agit le plus souvent d'un syndrome d'hypertension intracrânienne, de crises convulsives et/ou d'un syndrome déficitaire [34], [30].

Ces localisations siègent préférentiellement dans les lobes frontaux et temporaux [30].

Dans notre série les signes neurologiques, à type de paraplégie et de troubles sphinctériens, ont révélé la maladie dans 3 cas, soit 3,2%. Ces données sont pratiquement comparables avec la littérature.

2-Signes physiques :

2-1. Les adénopathies superficielles :

Les adénopathies peuvent être isolées ou disséminées, souvent unilatérales mais toujours asymétriques. Les ganglions atteints sont indolores, mobiles, fermes, non inflammatoires et parfois douloureuses après l'ingestion d'alcool surtout dans les formes cervicales [27].

Dans la série de Ftouh [28], les ADP superficielles ont été retrouvées dans 70% des cas, et dans la série de Khanfir [18], dans 100% des cas. Dans notre série, les ADP périphériques ont été retrouvées dans 95,7% des cas. Nos résultats concordent avec la littérature.

2-2. La splénomégalie :

Elle doit être recherchée systématiquement. Sa présence est en faveur d'une diffusion sous diaphragmatique de la maladie, tout en sachant qu'une rate de taille normale peut être

envahie, et une splénomégalie n'est pas toujours synonyme d'envahissement hodgkinien [35]. Dans notre série la splénomégalie était retrouvée dans 14,1% des cas. Ce pourcentage est plus bas que celui retrouvé dans la série de Ftouh [28] et Khanfir [18] où la splénomégalie était retrouvée respectivement dans 23% et 26% des cas.

2-3. L'hépatomégalie :

Sa recherche fait partie de tout bilan d'extension d'une maladie de Hodgkin. Sa fréquence varie selon les séries de 22% à 36% des cas. Ainsi dans la série de Ftouh [28], l'hépatomégalie était retrouvée dans 20% des cas. Dans notre série l'hépatomégalie était retrouvée chez 7,6% des cas, ce qui est loin d'être comparable avec les données de la littérature.

3-Signes généraux :

Les signes généraux sont à considérer en premier à cause de leur intérêt pour le diagnostic et pour le classement de l'affection dans l'un des stades évolutifs A ou B. Ces symptômes accompagnent habituellement les poussées ganglionnaires, mais peuvent apparaître en dehors de toute poussée apparente et ils doivent alors faire rechercher une localisation profonde, en particulier sous diaphragmatique [36]. Dans les pays en voie de développement, le taux de présence de signes généraux est généralement élevé et peut atteindre un taux de 85% dans certaines séries [37].

Dans la série de Ftouh [28] les signes généraux ont été présents chez 63% des cas, et dans la série de Khanfir [18] ce pourcentage était de 47,8%. Dans notre série, ce pourcentage était plus élevé puisque les signes généraux ont été retrouvés chez 70,7% des cas.

VII- Bilan d'extension :

La pratique d'un bilan précisant les territoires ganglionnaires et/ou viscéraux atteints, le volume tumoral, le retentissement de la maladie constitue une étape essentielle pour définir les

éléments du pronostic et établir la stratégie thérapeutique. Ce bilan est clinique, biologique et radiologique [1].

1- Evaluation clinique :

L'interrogatoire intègre la recherche de signes généraux d'évolution :

- fièvre inexpliquée supérieure à 38°C pendant 7 jours au moins.
- perte de plus de 10% du poids dans les 6 derniers mois.
- sueurs nocturnes mouillant le linge.

L'examen clinique précise les territoires ganglionnaires atteints, la taille du foie et de la rate. L'examen ORL recherchant une infiltration de l'anneau de Waldeyer est recommandé en cas d'adénopathies cervicales hautes [1], [10].

2- Evaluation biologique :

Le bilan biologique inclue :

- hémogramme avec plaquettes
- Vs, CRP, Fibrinogène, EPP
- biologie hépatique et rénal
- dosage des LDH
- bilan phosphocalcique
- sérologie VIH

Ce bilan biologique recherche :

Des signes inflammatoires : augmentation de la vitesse de sédimentation, hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, hyperfibrinémie, hyper- α_2 -globulinémie, augmentation des plaquettes.

Des signes d'évolutivité de la maladie : anémie, lymphopénie, augmentation des lactico-déshydrogénases sériques (LDH).

D'autres anomalies ne sont pas spécifiques : une hyperéosinophilie, une cytopénie traduisant soit un envahissement médullaire, soit, exceptionnellement, une hémolyse ou une thrombopénie auto-immune. Une augmentation des phosphatases alcalines traduit une atteinte hépatique, médullaire ou osseuse.

Une cholestase peut être la conséquence d'une obstruction des voies biliaires par des adénopathies compressives, ou de localisations intrahépatiques massives [10], [1], [15].

Dans notre série, l'anémie était retrouvée dans 58,8% des cas. L'anémie hypochrome microcytaire était la plus fréquente retrouvée dans 83% des cas. L'hyperleucocytose était retrouvée dans 41,1% des cas. La VS était accélérée chez 93,1% des patients. L'albuminémie était diminuée dans 34,7% des cas. Les transaminases étaient élevées chez 3,3% des cas. Une cholestase était retrouvée chez 9,3% des cas. La sérologie VIH était positive chez 5,1% des cas, et la sérologie B était positive chez 2,9% des cas.

A noter que le bilan biologique n'a pas été réalisé chez tous les patients par manque de moyens.

3-Evaluation radiologique :

3-1. La radiographie thoracique :

La radiographie thoracique de face et de profil reste indispensable. L'importance de la masse ganglionnaire médiastinale est évaluée sur le cliché standard, par la mesure de la plus grande largeur du médiastin au niveau de la masse tumorale rapportée à la largeur du thorax mesurée dans l'espace T5-T6 (rapport M/T). La masse médiastinale est définie comme volumineuse lorsque ce rapport atteint 0,35 et très volumineuse pour un rapport supérieur ou égal à 0,45 [1].

L'atteinte médiastinale est présente chez 60% des patients lors du diagnostic [38].

3-2. La TDM thoracique :

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

Sur le plan radiologique, l'atteinte thoracique à l'origine est retrouvée chez 67 % des malades avec pour 99 % d'entre eux une atteinte ganglionnaire [39].

L'atteinte ganglionnaire médiastinale est fréquente et existe chez 61 % des patients d'une série incluant 659 cas. 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 % [38].

Dans notre série, l'atteinte ganglionnaire médiastinale était retrouvée chez 71,1% des cas. Ce qui est assez comparable avec les données de la littérature.

L'atteinte parenchymateuse pulmonaire : accompagne toujours une atteinte ganglionnaire médiastinale ou hilare, dans la majorité des cas homolatérale. Elle est décelable chez 8 à 10 % des malades atteints de LH; toujours visible sur l'imagerie standard, même si l'examen TDM en montre mieux l'étendue. Ailleurs les atteintes isolées du parenchyme, ou MH primitive pulmonaire, exceptionnelle, représentant 1 % des MH [39].

Dans notre série, l'atteinte du parenchyme pulmonaire était retrouvée chez 14,5% des cas. Ce pourcentage est plus élevé que celui retrouvé dans la littérature.

L'atteinte pleurale peut se traduire par un épanchement, 13 % des cas de Castellino, toujours en rapport avec de volumineuses adénopathies. Cet épanchement serait la conséquence d'une obstruction lymphatique ou veineuse plus que le fait d'une invasion lymphomateuse de la plèvre [39].

Dans notre série, la pleurésie était retrouvée chez 14,5% des cas. Ce qui est assez comparable avec la littérature.

L'atteinte du péricarde est décelée chez 6 % des malades de Castellino toujours en rapport avec de très volumineuses adénopathies s'étendant jusqu'à la masse cardiaque. Cet épanchement n'est parfois décelable qu'au scanner (9/13) [39].

Dans notre série, l'épanchement péricardique chez 6,6% des cas. Nos résultats concordent avec les données de la littérature.

L'atteinte pariétale ne représente que 6,4 % des cas. Elle n'est souvent découverte que sur l'examen TDM. La radiographie standard ne montre pas cette atteinte. Dans notre série, l'atteinte pariétale était retrouvée dans 5,3% des cas. Ce qui est assez comparable avec les données de la littérature [39].

3-3. La TDM abdominopelvienne :

La tomодensitométrie abdominopelvienne recherche des atteintes ganglionnaires portale, mésentérique, rétropéritonéale haute et iliaque. Elle précise la taille du foie, de la rate et évalue l'homogénéité de ces parenchymes après injection de contraste [1].

Les ganglions autour du tronc cœliaque sont atteints dans 30 % des cas, mais seulement 5 % concernent des ganglions mésentériques. Les ganglions rétropéritonéaux sont envahis chez 25 à 35 % des malades. Les ganglions inguinaux sont touchés dans moins de 20 % des cas.

L'atteinte ganglionnaire sous-diaphragmatique isolée concerne moins de 10 % de maladies de Hodgkin [40].

Dans notre série, les adénopathies abdominales profondes étaient objectivées dans 40,3%. Ces données sont assez comparables avec la littérature.

Au niveau abdominal, c'est la rate qui est le plus souvent atteinte dans la MDH. Seulement une fois sur deux, une rate envahie présente des anomalies (splénomégalie ou lésion focale) à l'échographie ou au scanner.

À l'autopsie, 60 % des MH ont une atteinte splénique, alors que sur les séries cliniques cette atteinte s'élève à 37 %. La taille de la rate ne permet pas d'affirmer l'atteinte réelle, puisqu'un tiers des splénomégalias ne présente pas de signes histologiques de la maladie, et à l'inverse un tiers des rates ayant une taille normale possède des signes positifs histologiques [40].

Dans notre série, l'atteinte splénique radiologique était retrouvée dans 29,2% des cas. Ce pourcentage est plus bas que celui retrouvé dans la littérature.

Dans la MH, l'atteinte hépatique varie entre 4 et 23 %, Mais à l'autopsie, ce pourcentage atteint 58 %. L'atteinte hépatique est dans la majorité des cas secondaire (94 %) et associée à des localisations spléniques. Seulement 50 % des malades avec une hépatomégalie ont une localisation lymphomateuse,

Comme pour la rate, les lymphomes hépatiques se manifestent souvent par une atteinte diffuse (64 %), infiltrative, plutôt que par des lésions nodulaires (36 %) réalisant parfois des images en « œil de bœuf » soit spontanément, soit après injection iodée. Ces lésions peuvent être très volumineuses, voire plurifocales [40].

Dans notre série, l'atteinte hépatique était retrouvée dans 12,5% des cas. Ce qui est assez comparable avec les données de la littérature.

3-4. Echographie abdominale :

L'échographie affirme facilement l'existence d'une splénomégalie, d'autant plus suspecte que son échostructure est hétérogène. Ainsi qu'elle contribue à déceler des nodules spléniques au sein d'une rate de volume normal ou augmenté [1], [40].

L'échographie évalue bien l'échostructure hépatique, sa taille et l'existence éventuelle de nodules [40].

Dans notre série l'échographie abdominale a été réalisée chez 74 malades, soit 82,2% des cas, pathologique chez 34 malades soit 45,9% des cas.

Les ADP profondes ont été retrouvées chez 25 malades, soit 33,8% des cas.

La splénomégalie a été retrouvée chez 17 malades (23%) ; homogène dans 9 cas, soit 52,9% des cas et hétérogène dans 8 cas soit 47,1% des cas. chez 6 patients, la rate était de taille normale et nodulaire soit 8,1% des cas.

L'hépatomégalie a été retrouvée chez 8 patients, soit 10,8% ; homogène dans 6 cas, soit 75% des cas et hétérogène dans 2 soit 25% des cas.

3-5. La lymphographie bipédieuse :

La réalisation d'une lymphographie bipédieuse est devenue exceptionnelle en raison des contraintes techniques de l'examen, du développement de la tomодensitométrie, des indications désormais limitées de la radiothérapie sous-diaphragmatique [14].

4- Biopsie ostéomédullaire :

La biopsie ostéomédullaire doit être systématique en présence de signes généraux, d'une forme disséminée ou d'un déficit immunitaire. La moelle osseuse étant quasiment toujours normale chez les patients jeunes, ayant une forme localisée sans signes généraux, la biopsie médullaire est devenue optionnelle dans les stades cliniques IA et IIA. Le myélogramme, insuffisant pour déceler une atteinte médullaire, est inutile dans le bilan initial.

Au cours de la MH, la pratique systématique d'une BOM permet de trouver une atteinte spécifique dans 5 à 14% des cas [41].

Dans notre série, La BOM a été réalisée chez 87, 1% des cas. Elle a montré un envahissement de la moelle osseuse chez 14 patients, soit 17, 28% des cas. Ces données sont pratiquement comparables avec la littérature.

5- Investigations optionnelles :

Certaines investigations sont indiquées en fonction du contexte.

5-1-La scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse oriente la recherche de localisations osseuses dans les formes disséminées avec signes généraux, en révélant d'éventuels foyers d'hyperfixation [1].

5-2-L'imagerie par résonance magnétique :

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

Dans notre série, l'IRM a été réalisée chez 1 patient qui a consulté pour des signes neurologiques à type de paraplégie et de troubles sphinctériens; elle a montrée une atteinte vertébrale multifocale dorsolombaire avec une infiltration épidurale postérieure entre D12 et L2 [1].

5-3-La TEP-FDG (tomographie par émission de positons au 18Fluorodésoxyglucose) :

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

Le fluorodésoxyglucose (FDG) marqué par l'émetteur de positons fluor-18 est un traceur d'hypermétabolisme non spécifique dont la captation est liée aux transporteurs membranaires du glucose et à l'activité enzymatique glycolytique (hexokinase) intracellulaire.

La TEP au FDG est devenue un outil d'imagerie actuellement d'intérêt reconnu dans la prise en charge des lymphomes, vu ses performances diagnostiques en termes de sensibilité et de résolution qui sont bien meilleures que les examens de médecine nucléaire conventionnelle.

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

Dans le bilan initial, la TEP ne remplace pas encore l'évaluation classique d'Ann Arbor par la TDM et la BOM.

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

La TEP/TDM apporte des informations complémentaires par rapport à la TDM pour l'évaluation des localisations ganglionnaires infracentimétriques, des atteintes hépatiques et spléniques et par rapport à la BOM pour l'évaluation des localisations ostéomédullaires en détectant des atteintes focalisées.

En ce qui concerne l'évaluation thérapeutique intermédiaire, de nombreuses études ont montré la valeur pronostique de la réponse métabolique après une à quatre cures de chimiothérapie dans le LH. Cependant, aucune publication n'a encore rapporté l'intérêt d'une modification thérapeutique sur ce résultat.

L'examen TEP au FDG en fin de traitement est fondamental, puisqu'il permet une évaluation avec une exactitude de 80 à 90 %, largement supérieure à la TDM dont l'exactitude ne dépasse pas 40 %. La TEP au FDG permet en effet de distinguer le tissu viable du tissu cicatriciel des masses résiduelles souvent présentes chez des patients sans signes cliniques ou biologiques d'activité tumorale [42], [43], [44].

5-4-La fibroscopie bronchique :

La fibroscopie bronchique peut être utile dans certaines formes avec atteinte médiastinale volumineuse ou en cas de localisation pulmonaire, pour rechercher une atteinte bronchique. Une biopsie transcutanée du foie peut être nécessaire en présence d'une cholestase sans atteinte spécifique au scanner, ou pour rechercher une pathologie associée [1].

5-5-La laparotomie exploratrice :

La laparotomie exploratrice comportant une splénectomie, une biopsie hépatique, la biopsie des ganglions suspects, a été largement réalisée avant 1980. L'abandon de la laparotomie/splénectomie au profit du classement clinique résulte des progrès de l'imagerie, de

l'efficacité de la chimiothérapie pour éradiquer les éventuelles lésions occultes, de l'arrêt de la radiothérapie exclusive, des risques infectieux et de seconds cancers liés à la splénectomie [1].

Le bilan d'extension permet d'apprécier la masse tumorale et le stade de la maladie qui tous deux déterminent le protocole selon lequel sera traité le patient. Le stade est fixé en appliquant la classification d'Ann Arbor modifiée en 1989 (classification de Cotswolds) [10].

6- Classification :

La classification d'Ann Arbor, basée sur une évaluation chirurgicale de l'abdomen (stades anatomiques), définit les stades I à IV en fonction de l'extension de la maladie (Tableau I). Cette classification a été, durant plus de 20 ans, le principal élément de décision pour la stratégie thérapeutique. Le recours au seul classement clinique a conduit à proposer une modification du système d'Ann Arbor, dite classification de Cotswolds. La lettre X indique la présence d'une atteinte ganglionnaire volumineuse définie soit comme une masse ganglionnaire périphérique ou abdominale supérieure à 10 cm, soit comme une atteinte médiastinale avec une valeur du rapport M/T supérieure à 0,35. La classification distingue les stades III1 limités, correspondant habituellement à l'extension splénique et lomboaortique d'une atteinte initiale sus-diaphragmatique, et les stades III2, étendus [1].

7- Répartition des stades :

Les maladies de Hodgkin de stades III et IV sont plus fréquentes dans les pays en voie de développement ; leur fréquence peut dépasser les 70 % [46]. À l'inverse, dans les pays occidentaux, on trouve une prédominance des formes localisées (de stades I-II), dont la fréquence dépasse souvent les 60 % [47], [48]. Cela pourrait être expliqué par les délais de consultation qui sont souvent longs dans les pays en voie de développement.

Dans notre série, comme dans les pays en voie de développement, les formes étendues étaient les plus fréquentes. Elles représentaient 65% des cas.

VIII– Diagnostic anatomopathologique :

Le diagnostic de la maladie de Hodgkin repose sur l'association de cellules tumorales à un infiltrat cellulaire polymorphe de nature réactionnelle. Les cellules tumorales de la maladie de Hodgkin sont les cellules de Reed–Sternberg et leurs variantes [7].

Les cellules de Reed–Sternberg sont nécessaires pour poser le diagnostic du lymphome hodgkinien ; toutefois elles ne sont pas pathognomoniques de ce type de lymphome puisqu'elles peuvent s'observer dans les LNH T, les LNH B à grandes cellules riches en lymphocytes T, les LNH à grandes cellules anaplasiques ainsi que dans les infections dues à EBV, soit mononucléose infectieuse soit réactivation par exemple dans le cadre de syndromes lymphoprolifératifs associés à EBV observés dans divers états de déficit immunitaires [7],[49]. La composante non tumorale est donc indispensable au diagnostic. L'analyse du contexte cellulaire et tissulaire, l'immunohistochimie et la confrontation avec les données cliniques permettent d'aboutir la reconnaissance d'un diagnostic précis [49].

1 – Matériel d'étude :

1-1-La cytoponction ganglionnaire :

La cytoponction est un geste simple, non invasif et peu douloureux, facile à réaliser devant toute adénopathie superficielle. Elle consiste à introduire une aiguille fine dans le ganglion et à réaliser quelques frottis avec le suc ganglionnaire recueilli [50].

Cet examen a une valeur importante d'orientation quand il identifie :

- Les cellules de Reed–Sternberg
 - Les cellules de Hodgkin
 - Un fond lymphocytaire réactionnel associé souvent à des polynucléaires éosinophiles et parfois à des cellules épithélioïde.
-

Cependant il est fréquent que les cellules tumorales soient réduites à des noyaux nus qui restent suffisamment caractéristiques pour évoquer fortement le diagnostic de lymphome de Hodgkin.

La cytoponction reste un examen d'orientation, ainsi même en cas d'aspect cytologique évident à la cytoponction, une biopsie ganglionnaire est indispensable afin de préciser le type histologique [50].

Aucun patient de notre série n'a bénéficié d'une cytoponction ganglionnaire.

1-2-La biopsie ganglionnaire :

La biopsie ganglionnaire est indispensable au diagnostic. Elle doit être faite sur une adénopathie aussi typique que possible et dont la cytoponction ganglionnaire a démontré le caractère malin. Il s'agit du prélèvement d'une adénopathie superficielle, d'une adénopathie médiastinale prélevée par médiastinoscopie ou thoracotomie ou d'une adénopathie rétropéritonéale prélevée par biopsie dirigée trans-pariétale sous contrôle TDM, coelioscopique ou laparotomique.

L'anatomopathologiste affirme le diagnostic sur la destruction de l'architecture ganglionnaire et la présence de cellules de Reed-Sternberg et/ou ses variantes. Il précise aussi le type histologique [27], [51], [52].

Dans la série d'Asabbane [20], le diagnostic histologique de la maladie de Hodgkin était porté sur une biopsie ganglionnaire dans 96 % des cas. Ces données sont assez comparables avec celles retrouvées dans notre série où le diagnostic positif de la maladie de Hodgkin était porté sur une biopsie ganglionnaire chez 113 patients, soit 97,4% des cas. Celle-ci avait intéressé les ganglions superficiels dans 110 cas, soit 97,3%, et les ganglions profonds dans 2 cas, soit 1,9%.

1-3- Autres prélèvements :

Dans certaines formes sans adénopathie biopsiable, le diagnostic repose sur l'examen histologique d'un tissu infiltré, tel le nasopharynx, la biopsie ostéoméduillaire, la ponction biopsie du foie, la splénectomie, la biopsie pulmonaire ou autre [15], [53].

Dans notre série, le diagnostic a été porté sur une biopsie d'un nodule présternal avec biopsie d'une ADP susclaviculaire.

Chez un autre patient le diagnostic de la maladie de Hodgkin a été porté sur une biopsie ostéoméduillaire.

2- Le conditionnement des prélèvements :

Le ganglion prélevé en totalité, doit être envoyé frais, non fixé, au laboratoire d'anatomopathologie qui doit être averti du prélèvement et réalisera une congélation, pour permettre des études moléculaire. Les frottis d'apposition sur la tranche de section à l'état frais peuvent être réalisés. L'étude immunohistochimique peut être réalisée sur coupe en paraffine et sur des coupes en congélation qui peut être indispensable au diagnostic différentiel dans les cas difficiles [27].

3- Examen anatomopathologique :

3-1-Ganglion lymphatique :

a-Macroscopie :

Le ganglion lymphatique est augmenté de taille. A la coupe il a un aspect en chair de poisson [54].

Dans notre série, le poids moyen des ganglions était de 12g. Ils mesuraient en moyenne de 2,6cm de grand axe.

b-Microscopie :

L'architecture ganglionnaire est effacée par les cellules de Reed–Sternberg ou leurs variantes sur un fond granulomateux [54].

Dans notre série, l'architecture ganglionnaire était détruite dans 100% des cas.

Les cellules tumorales :

–La cellule de Reed–Sternberg :

Il s'agit d'une cellule géante qui peut atteindre plus de 50 um de diamètre caractérisée par un noyau volumineux, irrégulier, souvent bi–ou polylobé, dont la chromatine réticulée entoure un ou plusieurs gros nucléoles cernés d'un halo clair.

Les cellules peuvent être bi–ou plurinucléées. L'image la plus caractéristique étant celle de deux noyaux (ou deux lobes nucléaires), symétriques, avec dans chacun un nucléole « en œil de chouette ». Le cytoplasme est assez étendu, d'une basophilie variable quelquefois très pâle.

Dans de plus rares cas, les nucléoles peuvent être multiples, de taille irrégulière et plutôt petite, correspondant à des cellules de Sternberg moins typiques pouvant poser des problèmes de diagnostic avec d'autres types de lymphomes.

Les mitoses sont rares mais non exceptionnelles [55], [56].

Dans notre série, les cellules de RS étaient retrouvées dans 82,9% des cas.

–Les cellules de hodgkin :

Ce sont de grandes cellules à noyau unique, non segmenté, avec des nucléoles volumineux et un cytoplasme basophile. ces cellules ressemblent à de grand immunoblastes et sont considérées comme les précurseurs des cellules de RS [55].

Dans notre série, les cellules hodgkinienne étaient retrouvées dans 67,6% des cas.

–Les cellules lacunaires :

La cellule lacunaire possède un cytoplasme abondant et fragile, rétracté ou détruit en périphérie par l'effet des fixateurs, ainsi la cellule paraît siéger dans une lacune.

Son noyau est mono ou polylobé comportant des nucléoles souvent plus petits et moins nombreux que ceux de la Cellule de RS.

Les cellules lacunaires ont tendance à se grouper en amas et sont caractéristiques de la MHC-SN [6], [2], [16].

Dans notre série, les cellules lacunaires étaient retrouvées dans 56,2% des cas. Ces cellules étaient plus présentes dans la forme scléronodulaire (94,9%).

-Les cellules de Reed-Sternberg momifiées:

Ce sont des cellules de RS à cytoplasme condensé et au noyau en pycnose, correspondant à des cellules en apoptose. Elles sont un bon critère pour le diagnostic de la MH [6], [2], [54].

Dans notre série, Les cellules momifiées étaient retrouvées dans 24,8% des cas.

Stroma réactionnelle :

Les cellules tumorales induisent des réactions cellulaires avec une population de cellules réactionnelles quantitativement très importante, dépassant largement le nombre de cellules tumorales, comportant des lymphocytes, des polynucléaires éosinophiles et parfois neutrophiles, des plasmocytes, des histiocytes et des cellules épithélioïde en nombre variable [6], [7].

Dans notre série, L'infiltrat inflammatoire polymorphe riche en lymphocytes, en plasmocytes et en polynucléaires éosinophiles était retrouvé dans 100% des cas. Le granulome épithélioïde était retrouvé dans 14,3% des cas.

3-2-localisations extra-ganglionnaires :

a- La moelle osseuse :

Deux modalités lésionnelles peuvent s'observer : soit infiltration diffuse intéressant l'ensemble des cavités médullaires, soit des lésions localisées occupant moins d'un tiers des espaces médullaires.

-L'atteinte diffuse : est observée dans 70 à 80% des cas. Les lésions occupent des secteurs entiers entre les travées osseuses.

– L'atteinte focale : est retrouvée dans 20 à 30% de cas. Elle est caractérisée par de petites lésions isolées qui sont soit complètement encerclées par du tissu médullaire normal, soit de localisation paratrabéculaire.

Des lésions tant diffuses que focales peuvent être rencontrées dans la même biopsie.

La réticuline ou le collagène sont toujours présent dans les lésions médullaires. Quant à la fibrose, elle est beaucoup plus présente dans les atteintes diffuses. La nécrose survient habituellement en post-thérapie.

L'infiltrat hodgkinien est souvent polycellulaire avec de grands et petits lymphocytes, des histiocytes, des plasmocytes, des éosinophiles, des neutrophiles et des cellules RS ou leurs variantes.

Le tissu hématopoïétique respecté autour des atteintes hodgkiniennes, montre souvent des changements non spécifiques comme l'hypoplasie ou l'hyperplasie granuleuse. L'hypoplasie peut être particulièrement présente dans la forme à déplétion lymphocytaire. L'hyperplasie érythroblastique, granuleuse avec hyperéosinophilie, l'hyperplasmocytose peuvent s'observer chez des patients ayant une maladie de Hodgkin sans envahissement médullaire.

Il est inopportun d'essayer de classifier la maladie d'Hodgkin avec seulement une biopsie de moelle osseuse. La petite taille de la biopsie de moelle limite l'évaluation du type histologique. La MHC-SN aura souvent l'aspect de déplétion lymphocytaire [57].

Les critères histopathologiques pour retenir le diagnostic d'un envahissement médullaire au cours de la maladie de Hodgkin sont les suivants :

– Dans la moelle osseuse, la présence de cellules RS typiques ou de leurs variantes mononuclées dans un infiltrat cellulaire typique du lymphome de Hodgkin permet de retenir l'envahissement.

– La présence de cellules atypiques n'ayant pas les caractéristiques de cellules RS ou de la variante mononucléaire dans un infiltrat cellulaire typique du lymphome de Hodgkin, ce dernier étant histologiquement prouvé, constitue une forte suspicion de l'envahissement.

–Pour un lymphome hodgkinien diagnostiqué, la présence de foyers de fibrose en l'absence de cellules de RS typiques ou de leurs variantes mononuclées doit faire suspecter un envahissement [58].

Dans notre série, L'atteinte médullaire était parcellaire dans 91,7% des cas et massive et diffuse dans 8,3% des cas. Le tissu hématopoïétique résiduel autour des atteintes parcellaire était hyperplasique dans 54,5% des cas. La myélofibrose était présente dans 75% des cas. La fibrose collagène était retrouvée dans 41,7% des cas. La nécrose était absente dans tous les cas.

Les logettes médullaires étaient infiltrées par des cellules tumorales de type hodgkinien dans 83,3% des cas, des cellules de Reed–Sternberg dans 66,7% des cas, par des cellules lacunaires dans 16,7% des cas, et momifiées dans 8,3% des cas. Ces cellules tumorales étaient mêlées à des cellules réactionnelles inflammatoires de type lymphocytaire dans 83,3% des cas, de type polynucléaires éosinophiles dans 75% des cas, de cellules épithélioïde dans 58,3% des cas, de plasmocytes dans 33,3% des cas, et de polynucléaires neutrophiles dans 16,7% des cas.

c- La rate :

Macroscopie :

La rate est augmentée ou non de volume et comprend en coupe des nodules disséminés blanchâtres, de tailles très variées, isolés ou confluent.

Il peut aussi prendre la forme d'un foyer minuscule solitaire mesurant moins de 1 mm de diamètre, de grandes masses tumorales charnues, ou de petits nodules blancs miliaires dispersés partout dans le parenchyme [59].

Dans notre série, la rate était augmentée de taille. Elle était soulevée par de multiples nodules de couleur blanchâtre. A la coupe, le parenchyme splénique était truffé de nodules blanchâtres mesurant entre 1mm et 4cm.

Microscopie :

Le premier site envahi est la gaine lymphoïde périartérielle et la zone marginale de la pulpe blanche. Avec le temps, tout le corpuscule de Malpighi est remplacé et la lésion s'unit avec des régions envahies adjacentes pour former de plus grands nodules.

Les cellules de RS et leurs variantes sont présentes dans un infiltrat inflammatoire variable qui peut inclure de petits lymphocytes, des plasmocytes, des histiocytes et des éosinophiles.

Sans tenir compte du sous-type, il peut y avoir la fibrose annulaire ou la sclérose, située dans ou autour des nodules impliqués.

La détermination de sous type histologique basée sur l'anatomopathologie splénique est d'habitude difficile et inutile, bien que la présence de sclérose et des cellules lacunaires sont en faveur d'un sous-type scléronodulaire.

Pour les patients ayant une maladie de Hodgkin bien prouvée. Il n'est pas nécessaire d'adhérer aux critères diagnostiques rigoureux pour déterminer si la rate est envahie. À condition qu'il y ait des variantes de cellule de RS dans un infiltrat approprié. On considère la rate envahie même en absence de cellules de RS.

On peut voir des granulomes épithélioïdes non caséeux dans la rate dans à peu près 10 % des cas ayant la maladie de Hodgkin. Ils peuvent même former des nodules macroscopiques. Cependant, la présence de ces granulomes ne doit pas être prise comme un envahissement splénique par la maladie de Hodgkin, parce qu'ils peuvent exister en absence d'un tel envahissement [59].

Dans notre série, le parenchyme splénique était dissocié par une fibrose annulaire. Les nodules comportaient des lésions granulomateuses comportant des lymphocytes, des plasmocytes, des polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, des cellules géantes et de cellules épithélioïdes. Au sein de ces lésions granulomateuses existait une prolifération tumorale faite de cellules hodgkiniennes de type lacunaire et de type momifiée.

d- le foie :

Macroscopie :

L'aspect du foie est variable. Sa surface peut être parsemée de micronodules sous capsulaires simulant une miliaire carcinomateuse. Dans la forme évoluée, il s'agit d'un gros foie parcouru de travées blanchâtres. Un gros foie homogène ou même un foie d'aspect normal peuvent être observés [64].

Microscopie :

Deux aspects lésionnels peuvent être décrits :

D'une part des lésions indiscutablement hodgkiniennes d'allure plus ou moins granulomateuse mais contenant des cellules de RS typique. Ces lésions qui siègent essentiellement dans les espaces portes peuvent détruire la lame bordante et s'étendre dans le nodule. Les images de nécrose hépatocytaire sont habituellement modérées.

Des lésions douteuses : les cellules de RS sont toujours rares, même lorsque l'atteinte hépatique est indiscutable. Il est même des cas où elles sont totalement absentes. C'est dans ces cas que l'immunohistochimie est un précieux secours pour détecter les cellules malignes.

Des lésions non spécifiques sont rencontrées dans environ 30% des cas. Il s'agit d'infiltrats cellulaires non spécifiques qui peuvent revêtir plusieurs aspects : soit essentiellement lymphocytaire ou lympho-histiocytaire, soit plus polymorphe du fait de la présence de plasmocytes et de polynucléaires. Exceptionnellement l'infiltrat lymphoïde comporte des centres clairs. Toutes ces lésions se localisent dans les espaces portes.

Des lésions d'hépatite granulomateuse peuvent s'associer à des lésions hodgkiniennes. Il s'agit de nodules épithélioïdes parfois associés à des cellules géantes et sans nécrose caséuse. Les lésions se situent dans les espaces portes ou sont de siège lobulaire [64], [87].

d- La peau :

Dans les localisations cutanées secondaires comme dans les primitives, l'infiltrat est dermique nodulaire ou diffus. De petits lymphocytes prédominant, mêlés à des éosinophiles et à des macrophages, et les cellules de Hodgkin et de Reed–Sternberg sont éparses [60], [61].

Dans notre série, L'examen histologique a montré au niveau du derme un granulome polymorphe comportant des cellules tumorales. Ces dernières sont représentées par des cellules de Hodgkin et des cellules de Reed–Sternberg.

Les cellules réactionnelles sont représentées par des polynucléaires éosinophiles, des lymphocytes et des histiocytes avec par places des cellules géantes multinuclées.

4- Classification histologique :

Depuis la description anatomoclinique de la maladie par Hodgkin en 1832, de nombreuses publications se sont attachées à définir les différentes variantes histopathologiques de la maladie de Hodgkin.

En 1964, Lukes et Butler décrivent six variétés histopathologiques, ces six variétés sont regroupées en quatre types histologiques lors de la conférence de Rye en 1966 : le type 1 ou à prédominance lymphocytaire, le type 2 ou scléronodulaire, le type 3 ou à cellularité mixte, et le type 4 ou à déplétion lymphoïde. Cette classification a été utilisée pendant 30 ans car elle permettait une bonne reproductibilité et une bonne corrélation clinique [6], [2], [62].

La classification actuelle est basée sur la classification de l'OMS 2001 qui reconnaît 2 entités clinico–pathologiques distinctes :

–La maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire antérieurement appelée paragranulome de Poppema et Lennert.

–La maladie de Hodgkin classique qui regroupe 4 variétés morphologiques :

–Forme sclérosante nodulaire.

–Forme à cellularité mixte.

–Forme riche en lymphocytes.

–Forme à déplétion lymphocytaire [63].

Le lymphome hodgkinien classique représente 95% de tous les lymphomes hodgkiniens, tandis que la maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire, ne représente que 5 % des lymphomes hodgkiniens [64]. Ces données sont pratiquement comparables à ceux retrouvées dans notre série où tous les patients avaient un lymphome hodgkinien classique, soit 100% des cas.

Concernant les sous types, dans notre étude nous avons noté une prédominance du sous type scléronodulaire alors que dans la littérature les résultats sont variables d'une publication à l'autre [17], [19], [20], [21], [23], [24], [65], [66], [67].

Tableau XV : comparaison de la répartition des sous types histologiques du LHC

Auteurs	MHCSN	MHCCM	MHCRL	MHCDL	inclassable
Boukerch(17)	42,9%	37,1%	-	-	-
Kobri(19)	84,4%	10,3%	2,6%	2,6%	-
Asabbane(20)	53,9%	39%	-	-	-
Makar(21)	37,3%	45,5%	3%	3%	-
Haddani(23)	36%	25,3%	5,3%	2,7%	18%
Patkar(24)	29,2%	35,7%	5,5%	0,7%	28,7%
Bahremani(65)	30,5%	48%	11%	10%	-
Carmino(67)	50,4%	34,6%	5,2%	9%	0,8%
Notre série	64,1%	14,5%	4,3%	4,3%	12,8%

5- Etude immunohistochimique :

Toutes les cellules hématopoïétiques possèdent un ensemble de molécules (antigènes) membranaires ou cytoplasmiques susceptibles d'être identifiées par des anticorps monoclonaux. Ces molécules sont en fait des marqueurs, ou antigènes de différenciation, permettant de définir des stades dans la différenciation et la maturation des cellules lymphoïdes. Schématiquement, les anticorps reconnaissant les mêmes antigènes de différenciation ont été

regroupés en CD (cluster of différentiation). La mise en évidence de ces derniers par immunohistochimie constitue un outil diagnostique et pronostique important [4].

L'immunophénotype des cellules tumorales est bien caractérisé : les cellules de RS expriment les antigènes portés par les cellules lymphoïdes activées, notamment l'antigène CD30. L'expression membranaire de ce dernier, est retrouvée dans la quasi-totalité des cas.

L'antigène CD15 est exprimé dans environ 80% des cas. Cette expression est caractéristique mais non spécifique. Car elle peut être détectée dans des lymphomes non hodgkiniens B et T et même dans des tumeurs non lymphoïdes.

Les cellules de RS n'expriment ni l'antigène leucocytaire commun (CD45), ni l'antigène de membrane épithéliale (EMA). Elles expriment la protéine de latence LMP-1 dans environ 40% des cas, plus fréquemment dans les formes à cellularité mixte.

Dans environ 30% des cas, les cellules de RS peuvent exprimer le CD20 et /ou le CD79a, le plus souvent de façon hétérogène [6], [24].

Il a été proposé que l'absence d'expression des facteurs de transcription oct2, BOB.1, PU.1, et la mise en évidence d'un phénotype MUM.1, avec expression variable de Bcl-6 puissent être utiles au diagnostic de certains cas difficiles [6].

Les cellules tumorales sont entourées de lymphocytes T réactionnels CD3+, réalisant souvent un aspect en rosette [6].

Dans notre série, l'étude immunohistochimique était réalisée chez 63 patients soit 54,3% des cas.

Le CD30 était positif dans 93,7% des cas, le CD15 était positif dans 90,5% des cas, le CD20 était positif dans 30% des cas. L'EMA et le LMP1 étaient négatifs dans 100% des cas. Nos résultats concordent avec les données retrouvées dans la littérature.

IX- Formes anatomocliniques :

1- Lymphome Hodgkinien Classique :

Le lymphome hodgkinien classique représente 95% de tous les lymphomes hodgkiniens [64].

Le lymphome hodgkinien classique comporte quatre sous types histologiques.

1-1- MHC-SN :

a-Epidémiologie :

a-1.Fréquence :

La maladie de Hodgkin de type scléronodulaire est la forme la plus fréquente des lymphomes hodgkinien. Elle représente approximativement 70% des maladies de Hodgkin classique, avec des variations géographiques [54].

Dans notre série le type scléronodulaire était le plus fréquent, avec un pourcentage de 64,1% ce qui concorde avec les données de la littérature.

a-2.Age:

La MHC-SN touche préférentiellement les adultes jeunes, l'âge moyen est de 28ans [54], [67].

Tableau XVI : Comparaison de l'âge moyen de nos patients avec les données de la littérature

Auteurs	Age moyen (ans)
Haddadin(23)	33,1
Bahremani(65)	34
Shang(68)	24
Zulian(69)	30
Marshall(70)	33
Notre série	30

Dans notre série, l'âge moyen des patients ayant ce sous type était de 30 ans. Ce qui est comparable aux données de la littérature [23], [54], [65], [67], [68], [69], [70].

a-3. *Sexe:*

Tableau XVII : Répartition selon le sexe dans la littérature

Auteurs	Sexe féminin (%)	Sexe masculin (%)
Shang(68)	65%	35%
Marshall(70)	55%	45%
Costan(71)	53%	24%
Notre série	46,7%	53,3%

Contrairement aux données de la littérature [68], [70], [71], nous avons noté une prédominance masculine.

b-Etude clinique :

b-1. Sites envahis :

Dans la MHC-SN, l'atteinte médiastinale est plus fréquente par rapport aux autres types histologiques, elle est notée dans 80% des cas. L'atteinte splénique et/ou pulmonaire est retrouvée dans 10% des cas, et l'atteinte médullaire est retrouvée dans 3% des cas [7], [54].

Dans notre étude l'atteinte médiastinale était retrouvée chez 70,8% des patients. L'atteinte du parenchyme pulmonaire était retrouvée dans 10,4% des cas. Ce qui concorde avec la littérature.

L'atteinte splénique était retrouvée dans 31,1% des cas. L'envahissement médullaire était retrouvé dans 17,9% des cas. Ces pourcentages sont plus élevés que ceux retrouvés dans la littérature.

b-2. Stades cliniques :

Dans notre série, la majorité des patients (66,7%) avait un stade disséminé III ou IV, ce qui ne concorde pas avec les données de la littérature où le stade II est le plus fréquent (68, 69, 70, 71).

Tableau XVIII : Comparaison des stades cliniques de nos patients avec les données de la littérature

Auteurs	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Zulian(69)	22%	49%	23%	6%
Shang(68)	3%	48%	28%	20%
Marshall(70)	13%	64,5%	22,5%	-
Berard(71)	11%	66%	12%	11%
Notre série	11,1%	22, 2%	24%	42,6%

Dans notre série, les symptômes systémiques « B » sont rencontrés dans 70,7 des cas. Ce qui est loin d'être comparable avec les données de la littérature où ces symptômes ne sont rencontrés que dans 40% des cas [54].

c-Etude anatomopathologique :

La MHC-SN est définie par la présence de cellules lacunaires et de bandes de collagène entourant au moins un nodule.

Les ganglions lymphatiques montrent une capsule épaisse et fibreuse, et un parenchyme découpé en nodules entourés par une fibrose annulaire provenant de la capsule ganglionnaire. Ce tissu fibreux correspond à de larges bandes de collagène et montre une couleur verte biréfringente typique à la lumière polarisée [6], [64].

La composition cytologique des nodules est variable faite de cellules tumorales de type CRS et lacunaire, et de cellules réactionnelles en proportions variables (allant de la prédominance de lymphocyte à la déplétion lymphocytaire). Les cellules réactionnelles forment parfois des microabcès au sein des nodules. Ces derniers peuvent contenir des foyers de nécrose [7], [64].

La MHC-SN a été sous classée en trois sous-types en fonction de l'aspect histologique de la population réactionnelle associée aux cellules tumorales, ainsi on distingue :

-le sous-type lymphocytaire ou lymphohistiocytaire : autour des cellules tumorales s'accumulent des lymphocytes, des histiocytes, et parfois des amas de cellules épithélioïdes. Les cellules lacunaires ou les CRS sont peu nombreuses, leur nombre augmente lorsque l'évolution se fait vers le sous-type suivant.

-le sous-type à cellularité mixte : autour des cellules tumorales plus nombreuses, la quantité de lymphocytes diminue tandis que le nombre de plasmocytes et de polynucléaire neutrophiles et éosinophiles augmente. il existe une fibrose intercellulaire produite par des fibroblastes hypertrophiques.

-le sous-type avec déplétion lymphoïde : trois aspects peuvent être reconnus, le premier correspond à la forme fibreuse, le second fibrohistiocytaire, et le troisième aspect est dû à la prolifération de grandes cellules tumorales réalisant une MHSN riche en cellules tumorale [2].

Mais cette sous classification n'a pas montré d'impact clinique ou pronostic et tend à être abandonnée [2].

c-1. Formes particulière:

MHC-SN phase cellulaire :

C'est une variante dans laquelle il existe peu ou pas de dépôt de fibres de collagène dans les nodules. Cependant, les cellules lacunaires typiques sont présentes, souvent localisées en périphérie des nodules ou autour des follicules résiduels. L'environnement inflammatoire réactionnel est constitué par des petits lymphocytes, avec un phénotype de type B [64].

LHC-SN syncytial :

Le terme LHC-SN "syncytial" a été utilisé par Butler en 1983 et ensuite repropoé par Strickler et Al en 1986. Cette variante représente 16 % de tous les cas NS-CHL, et elle a une évolution clinique plus agressive : atteinte médiastinale de type bulky, des stades III/IV dans 88% des cas.

Elle se caractérise par de larges plages de cellules néoplasiques (particulièrement d'apparence lacunaire) qui subissent une nécrose centrale. Dans le passé, des cas similaires ont été classés comme des lymphomes non hodgkinien, des mélanomes métastatiques, des carcinomes ou sarcomes, ou des tumeurs à cellules germinales.

Le diagnostic différentiel exige une étude immunohistochimique adéquate, pour identifier le phénotype caractéristique des cellules tumorales [64].

c-2. Grade histopronostique:

Le groupe « British national lymphoma investigation (BNLI) » a proposé de sous-grader la forme scléronodulaire ; en fonction du nombre de cellules tumorales, du degré de l'infiltrat inflammatoire et de la quantité de fibrose ; en deux grades de pronostic différent. une MHSN est considérée comme appartenant au grade II de mauvais pronostic devant l'un des trois aspects suivants :

–plus de 25% des nodules montrent une déplétion lymphoïde due à la présence de nappes de cellules tumorales soit lacunaires, soit géantes.

–plus de 80% des nodules présentent l'aspect fibrohistiocytaire de la déplétion lymphoïde.

–plus de 25% des nodules comportent de nombreuses cellules tumorales bizarres et anaplasiques, sans déplétion lymphoïde.

La MHSN ne répondant pas à ses critères est considérée comme appartenant au grade I de bon pronostic [72].

Dans la plupart des séries étudiées, 65% des MHSN appartiennent au grade I et 35% au grade II, mais la valeur pronostic réelle de ce grading est controversée [6], [72].

Dans notre série, la capsule ganglionnaire était caractérisée par un épaissement fibreux dans 46,6% des cas. L'architecture ganglionnaire était totalement détruite dans 100% des cas. La fibrose annulaire était retrouvée dans 100% des cas.

Les cellules de Reed-Sternberg ont été retrouvées dans 83,5% des cas, les cellules lacunaires ont été retrouvées dans 74% des cas, les cellules de Hodgkin ont été retrouvées dans 64,4% des cas, et les cellules momifiées ont été retrouvées dans 28,8% des cas.

L'infiltrat inflammatoire polymorphe riche en lymphocytes, en plasmocytes et en polynucléaires neutrophiles était retrouvé dans 100% des cas, et le granulome épithélioïde était retrouvé dans 13,7% des cas.

La prolifération cellulaire réalisait un aspect nodulaire dans 84,9% des cas, nodulaire et diffus dans 15,1% des cas.

d-Etude immunohistochimique :

Les cellules tumorales ont le phénotype de la MHC (CD30+, CD15+, CD20 +/-, CD45-, EMA-, CD57-), sauf que la protéine de latence LMP-1 est moins fréquemment exprimée (10 à 40%) par rapport aux autres sous-types [54].

Dans notre série, le CD30 était positif dans 96,6% des cas, le CD15 était positif dans 96,3% des cas, le CD20 était positif dans 30% des cas ce qui est comparable aux données de la littérature.

e-Pronostic :

Le pronostic de la MHC-SN est légèrement meilleur par rapport à celui de la forme à cellularité mixte ou à déplétion lymphocytaire, dans la mesure où cette forme tend de se présenter avec des stades localisés [54].

1-2- MHC-CM :

a-Epidémiologie :

a-1.Fréquence :

Cette forme représente 20 à 25% des maladies de Hodgkin classiques. Elle est fréquemment associée au virus Epstein-Barr, et elle est plus fréquente chez les patients infectés par le VIH [54].

Dans notre série, la forme à cellularité mixte était retrouvée chez 14,5% des cas. Ce pourcentage est plus bas que celui retrouvé dans la littérature.

a-2. Age:

La MHC-CM réalise une courbe d'incidence d'âge bimodale et représente la plupart des cas de LHC dans la tranche d'âge pédiatrique. Elle est relativement rare chez adultes jeunes, mais l'incidence augmente après l'âge de 50 [7].

Tableau IXX : Comparaison de l'âge moyen de nos patients avec les données de la littérature

Auteurs	Age moyen (ans)
Shang(68)	25ans
Bahremani(65)	32.5
Haddadin(23)	31,3
Notre série	28

Dans notre série, l'âge moyen des patients était de 28 ($\pm 17,8$) ans avec des extrêmes allant de 7 à 60 ans. Ce qui est assez comparable avec la littérature [23], [65], [68].

a-3. Sexe:

Cette forme est plus fréquente chez les hommes (approximativement 70% des cas sont de sexe masculin) [54].

Tableau XX : Répartition selon le sexe dans la littérature

Auteurs	Sexe féminin (%)	Sexe masculin (%)
Shang(68)	37%	63%
Marshall(70)	26%	74%
Berard(71)	25%	38%
Notre série	58,8%	41,2%

Dans notre série, la répartition selon le sexe a montré une légère prédominance féminine, ce qui ne concorde pas avec les données de la littérature [54], [68], [70], [71].

b-Etude clinique :

b-1. Sites envahis :

L'atteinte des aires ganglionnaires périphériques est fréquente, l'atteinte médiastinale est rare. L'atteinte splénique est notée dans 30% des cas, l'atteinte médullaire dans 10% des cas, l'atteinte hépatique dans 3% des cas, et l'atteinte des autres organes dans 1 à 3% des cas [7], [54].

Dans notre série, l'atteinte des ganglions périphériques était retrouvée dans 92,9% des cas. L'atteinte splénique était retrouvée dans 33,3% des cas. L'atteinte hépatique était retrouvée dans 7,6% des cas. L'envahissement médullaire était retrouvé dans 9,1% des cas. Ces données sont assez comparables avec les données de la littérature.

Contrairement aux données de la littérature, L'atteinte médiastinale était retrouvée dans 69,2% des cas.

b-2. Stades cliniques :

La MHC-CM se caractérise par une prédominance des stades diffus. Les symptômes systémiques sont fréquents [54].

Tableau XXI : Comparaison des stades cliniques de nos patients avec les données de la littérature

Auteurs	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
----------------	----------------	-----------------	------------------	-----------------

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

Shang(68)	18%	37%	32%	13%
Marshall(70)	35%	44%	17,5%	3,5%
Berard(71)	19%	32%	34%	15%
Notre série	15,4%	15,4%	30,8%	38,5%

Dans notre série, on note une prédominance des stades disséminés retrouvés dans 69,3% des cas. Les signes généraux B ont été retrouvés chez 76,9% des cas. Ces données sont concordantes avec les données de la littérature [54], [68], [70], [71].

c-Etude anatomopathologique :

L'architecture ganglionnaire est habituellement effacée, bien qu'une forme interfolliculaire puisse être observée. Une fibrose interstitielle peut être présente mais sans larges bandes de collagène, ni épaissement de la capsule ganglionnaire.

Les cellules de RS sont nombreuses et facilement identifiables. Les cellules lacunaires et les cellules « Pop corn » sont habituellement absentes.

La population cellulaire réactionnelle est polymorphe, constituée par une majorité de petits lymphocytes T, formant des rosettes autour des cellules tumorales, associées à des plasmocytes et des polynucléaires éosinophiles. Le nombre d'histiocytes est variable. Des amas de cellules épithélioïdes peuvent être observés. L'ensemble de cette réaction cellulaire est parfois dénommé « réaction granulomateuse» [6].

Dans notre série, L'architecture était détruite dans 100% des cas. La fibrose annulaire était absente. Les cellules de Reed–Sternberg ont été retrouvées dans 85,7% des cas, les cellules de Hodgkin ont été retrouvées dans 64,3% des cas, les cellules momifiées ont été retrouvées dans 21,4% des cas. L'infiltrat inflammatoire polymorphe était retrouvé dans 100% des cas. Le granulome épithélioïde était retrouvé dans 14,3% des cas.

c-1. Les variantes morphologiques de la MHC-CM :

Variante interfolliculaire :

Cette variante est rarement observée, et présente probablement une atteinte partielle du ganglion lymphatique. Elle se caractérise par de nombreuses CRS entourant les follicules réactionnels, au sein d'un centre germinatif en phase de transformation progressive. Ce centre germinatif ressemble à celui observé dans la hyalinose vasculaire de Castelman [64].

Variante riche en cellules épithélioïdes :

Cette variante est relativement fréquente, et se caractérise par de larges amas de cellules épithélioïdes masquant les CRS qui sont toujours détectées après une recherche laborieuse [64].

d-Etude immunohistochimique :

Cette variété a le même phénotype que la MHC, cependant la protéine de latence LMP-1 est beaucoup plus fréquemment exprimée (75% des cas) dans ce type que dans la MHC-SN et MHC-RL [54].

Dans notre série, le CD30 était positif dans 92,9% des cas, le CD15 était positif dans 91,6% des cas, le CD20 était positif dans 50% des cas ce qui est comparable aux données de la littérature.

e-Pronostic :

Avant l'introduction de la nouvelle thérapeutique, le LH-CM avait un pronostic plus sombre que LH-SN ou LH-DL, mais avec les nouveaux régimes thérapeutiques il n'y a plus de différence [54].

1-3. MHC-RL :

a-Epidémiologie :

a-1.Fréquence :

Il s'agit d'une forme rare qui représente 5% des lymphomes hodgkiniens [6], [54].

Dans notre série le LH-RL était retrouvé chez 5 patients, soit 4,3% des cas. Ce qui est comparable aux données de la littérature.

a-2. Age:

Cette forme survient chez des patients âgés, généralement plus de 50 ans [6], [64].

Tableau XXII : Comparaison de l'âge moyen de nos patients avec les données de la littérature

Auteurs	Age moyen (ans)
Jaffe(7)	30
Jong(54)	45,6
Bahremani(65)	37
Shang(68)	41
Marshall(70)	41,1
Notre série	22

Dans notre série, l'âge moyen de nos patients, qui est de 22 ans avec des extrêmes allant de 7 à 41 ans, est plus bas que celui retrouvé dans la littérature [6], [7], [54], [64], [65], [68], [70].

a-3. Sexe:

Approximativement, 70% des patients sont de sexe masculin [54].

Tableau XXIII : Répartition selon le sexe dans la littérature

Auteurs	Sexe féminin (%)	Sexe masculin (%)
Jaffe(7)	30%	70%
Shang(68)	24%	76%
Marshall(70)	25%	75%
Notre série	40%	60%

Dans notre série, la répartition en fonction de sexe a montrée une prédominance masculine. Ce qui est assez comparable avec les données de la littérature [7], [54], [68], [70].

b-Etude clinique :

b-1. Sites envahis :

L'atteinte est typiquement ganglionnaire périphérique. Les atteintes médiastinales (15%), et l'envahissement extra-ganglionnaire sont rares. L'atteinte sous- diaphragmatique est fréquente.

Dans notre série, l'atteinte des ganglions périphériques est retrouvée dans 100% des cas. L'atteinte médiastinale était retrouvée dans 25% des cas. Les adénopathies abdominales profondes ont été notées dans 40% des cas, une atteinte splénique a été retrouvée dans 40% des cas. Ces données sont assez comparables avec la littérature [54], [7], [64].

b-2. Stades cliniques :

La MHC-RL se caractérise par une prédominance des stades I et II. Les symptômes systémiques « B » sont rares [6], [64].

Tableau XXIV : Comparaison des stades cliniques de nos patients avec les données de la littérature

Auteurs	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
---------	---------	----------	-----------	----------

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

Shang(68)	24%	41%	29%	6%
Marshall(70)	37,5%	50%	12,5%	-
Berard(71)	44%	29%	15%	12%
Jong(54)	43%	24%	19%	14%
Notre série	20%	-	40%	40%

Dans notre étude, les stades disséminés étaient les plus fréquents. Les signes systémiques B étaient retrouvés chez 80% des patients. Ce qui est loin d'être comparable avec les données de la littérature [6], [54], [64], [68], [70], [71].

c-Etude anatomopathologique :

C'est une variété rare, de description récente, qui représente 5% des MH. Elle est définie par la présence de CRS éparses, une architecture nodulaire (le plus souvent) ou diffuse, une abondance de petits lymphocytes et une absence de polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles [54].

Dans la variante nodulaire, les nodules sont de grande taille ce qui entraîne une atténuation ou une absence des zones T entre eux. Ces nodules sont constitués essentiellement de petits lymphocytes B et contiennent parfois un centre germinatif atrophique excentré. Il y a peu ou pas de réaction granulomateuses.les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles sont habituellement absents mais peuvent être présents en petit nombre. Les cellules tumorales sont rares. Elles sont tantôt de type RS tantôt de type cellules de hodgkin. Des cellules tumorales ressemblant à des cellules « Pop-corn » sont présentes dans 98% des cas. Des zones de sclérose peuvent être notées [54], [62], [64].

Dans la variante diffuse, les lymphocytes peuvent être associés avec un nombre élevé d'histiocytes [54].

Ce type peut être confondu facilement avec la MHNPL. L'immunohistochimie est donc essentielle pour distinguer les ces deux entités [6].

Dans notre série, L'architecture était totalement détruite dans 100% des cas. La fibrose annulaire était présente dans 20% des cas.

Les cellules de Reed-Sternberg ont été retrouvées dans 80% des cas, les cellules lacunaires ont été retrouvées dans 20% des cas, les cellules de Hodgkin ont été retrouvées dans 80% des cas. L'infiltrat inflammatoire polymorphe était retrouvé dans 100% des cas.

d-Etude immunohistochimique :

Les cellules tumorales expriment CD30 dans presque tous les cas (98 %), CD15 dans 75 à 85 % des cas. Elles n'expriment pas CD45. Le CD20 est exprimé dans 20 à 32 % des cas, mais le marquage est faible et hétérogène, le CD79a dans 13 % des cas. La chaîne J n'est jamais exprimée par les cellules tumorales. L'EMA n'est exprimé que dans de rares cas (6 %). L'expression de Bcl6 par les cellules tumorales est très variable selon les études. Cependant, ces études ont été faites à partir de cas de maladie de Hodgkin classique sans préciser les sous-types, excepté une étude effectuée à partir de cas de MHCRL. Dans cette étude, ne comportant que trois cas seulement, toutes les cellules tumorales expriment Bcl6.

Le fond cellulaire est constitué, comme dans la MHNPL, de nombreux lymphocytes B CD20+ exprimant IgD et IgM ressemblant aux lymphocytes du manteau, et de lymphocytes T CD3+, formant des rosettes autour des cellules tumorales. Par contre, les cellules TiA1+ sont nombreuses, il y a peu ou pas de cellules CD57+ et il n'y a pas de cellules co-exprimant Bcl6 et CD57. L'anticorps anti-CD21 montre un réseau de cellules folliculaires dendritiques dense dans des centres germinatifs atrophiques et excentrés [6], [62].

Dans notre série, Le CD30 et le CD15 étaient positifs dans 80% des cas. Le CD20 et le CD3 étaient négatifs dans 100% des cas. Le LMP1 était négatif dans 100% des cas. Ces données sont assez comparables avec la littérature.

e-Pronostic :

Comparé aux autres types de MHC, le LHC-RL donne des rechutes tardives plus fréquentes, bien que celles-ci ne soient pas agressives [7], [64].

1-4. MHC-DL :

a-Epidémiologie :

a-1.Fréquence :

La MHC-DL est une variante très rare qui représente environ 1% des lymphomes hodgkiniens [6], [64].

Dans notre série le type LH-DL était retrouvé chez 5 malades ce qui représente 4,3% des cas. Ce pourcentage est plus élevé que celui retrouvé dans la littérature.

a-2.Age:

Dans notre série la moyenne d'âge était de 28ans ($\pm 5,2$) avec des extrêmes allant de 23 à 37ans. Dans la littérature, l'âge moyen était variable d'une série à l'autre [23], [64], [65], [68], [73], [74].

Tableau XXV : Comparaison de l'âge moyen de nos patients avec les données de la littérature

Auteurs	Age moyen (ans)
Haddadin(23)	49
Jaffe(64)	37
Bahremani(65)	24,5
Shang(68)	27
Robert(73)	48
John(74)	57
Notre série	28

a-3. Sexe:

Les hommes sont plus intéressés par ce type que les femmes (75% des cas sont de sexe masculin) [7], [54].

Tableau XXVI : Répartition selon le sexe dans la littérature

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

Auteurs	Sexe féminin (%)	Sexe masculin (%)
Jaffe(54)	75%	25%
Shang(68)	0%	100%
Robert(73)	25,6%	74,4%
John(74)	48%	52%
Notre série	60%	40%

Contrairement aux données de la littérature, le sexe féminin était le plus fréquent dans notre série.

b-Etude clinique :

b-1. Sites envahis :

Les organes abdominaux, les ganglions rétropéritonéaux et la moelle osseuse (50%) sont souvent sélectivement atteints. L'atteinte des aires ganglionnaires périphériques est rare. Le médiastin et la glande thymique sont épargnés [7], [54].

Dans notre série, l'atteinte des aires ganglionnaires périphériques a été retrouvée chez tous les patients. Les adénopathies abdominales profondes ont été retrouvées chez 33,3% des cas. La BOM n'a pas révélée d'envahissement médullaire. L'atteinte médiastinale était retrouvée 66,7% des cas. Ces données sont loin d'être comparables avec la littérature.

b-2. Stades cliniques :

La MHC-DL est fréquemment associée avec les stades diffus (70%) et les symptômes B (80%) [54], [64].

Tableau XXVII : Comparaison des stades cliniques de nos patients avec les données de la littérature

Auteurs	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
---------	---------	----------	-----------	----------

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

Shang(68)	0%	33%	33%	33%
Berard(71)	11%	27%	11%	50%
Notre série	–	66,7%	33,3%	–

Dans notre étude, les stades localisés étaient les plus fréquents. Les signes systémiques B étaient retrouvés dans 66,7% des cas. Ces données ne concordent pas avec la littérature.

c-Etude anatomopathologique :

La MHC-DL est définie comme étant une forme diffuse de la maladie de Hodgkin classique, riche en cellules de RS et/ou pauvre en lymphocytes. Cette variante est très rare (environ 1% des MH), et de diagnostic difficile justifiant une étude immunohistochimique adaptée de façon à éliminer un LNH voire une tumeur non hématologique [6], [54].

Deux variantes peuvent être distinguées :

Variante avec fibrose diffuse :

Cette variante est caractérisée par une fibrose diffuse, sans bandes de collagènes biréfringentes, un petit nombre de cellules de RS et peu de lymphocytes. une quantité variable d'histiocytes est fréquemment reconnue. L'ensemble réalise un aspect fibreux ou fibrohistiocytaire. Cette variété est rarement observée sauf chez les patients après plusieurs années d'évolution de la maladie [6], [2], [54], [64].

Variante réticulaire ou sarcomateuse :

Anciennement dénommée hodgkin-sarcome ou maladie de Hodgkin riche en cellules tumorales. Cette forme contient de très nombreuses cellules de RS, dont certaines semble être momifiées, détruisant le ganglion lymphatique. Dans certains cas les cellules de RS pléomorphes peuvent être prédominantes [6], [62], [64].

Les foyers de nécrose sont habituellement rencontrés [64].

Cette variété est très rare et pose le problème de diagnostic différentiel avec les lymphomes anaplasiques à grandes cellules [6].

Dans notre série, l'architecture était détruite dans 100% des cas. La fibrose annulaire était présente dans 60% des cas.

Les cellules de Reed-Sternberg ont été retrouvées dans 100% des cas. Les cellules de Hodgkin dans 75% des cas. L'infiltrat inflammatoire polymorphe était retrouvé dans 100% des cas. Le granulome épithélioïde était retrouvé dans 20% des cas.

La prolifération cellulaire réalisait un aspect nodulaire dans 20% des cas, diffus dans 60% des cas, nodulaire et diffus dans 20% des cas.

d-Etude immunohistochimique :

Les cellules RS montrent le même phénotype que dans les autres types de la MHC. La plupart des cas HIV+, sont infectés par l'EBV et donc expriment la LMP-1 [54].

Dans notre série, Le CD30 et le CD15 ont été positifs dans 100% des cas. Le CD20 et le CD3 ont été négatifs dans 100% des cas. Ces données sont concordantes avec la littérature.

e-Pronostic :

Historiquement l'évolution clinique de LH-DL était agressive. Avec la thérapie moderne, l'évolution est comparable avec celle des patients des sous-types de LHC ayant les mêmes stades cliniques. L'évolution agressive est toujours relativement fréquente chez les patients VIH positifs [54].

2- lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire :

Il s'agit d'une variété rare représentant 5% des maladies de hodgkin, décrite en 1979 par Poppema et Lennert et reconnue par Lukes et Butler en 1966 sous le type lymphohistiocytaire nodulaire.

Actuellement la MHNPL est considérée comme un lymphome B indolent dérivé d'une cellule B du centre germinatif [62], [54].

Dans notre série, aucun cas de MHNPL n'a été retrouvé.

2-1- Epidémiologie :

Le LHNPL représente 4 à 5% des lymphomes hodgkiniens. Les hommes sont plus souvent atteints que les femmes (approximativement 70% des cas sont de sexe masculin). La distribution d'âge est unimodale, avec un pic de fréquence à la quatrième décade de la vie [62].

2-2- Aspects cliniques :

L'atteinte est typiquement ganglionnaire périphérique, de siège cervical, axillaire ou inguinal. C'est le seul type du lymphome hodgkinien qui envahi les ganglions lymphatiques mésentériques [7].

L'atteinte médiastinale est peu fréquente contrairement aux différents types de maladie de hodgkin classique. La rate, la moelle osseuse, le foie et le thymus sont rarement atteints [62], [54].

Les symptômes B sont absents. La plupart des patients ont une atteinte localisée aux ganglions lymphatiques périphériques avec un stade I ou II, seulement 5 à 20% des malades se présentent avec une maladie disséminée [62], [75].

2-3- Anatomopathologie :

L'architecture ganglionnaire est totalement ou partiellement remplacée par un infiltrat le plus souvent nodulaire, de taille variable mais généralement volumineuse, parfois nodulaire et diffus, fait d'un faible nombre de cellules tumorales dispersées au sein de nombreuses cellules réactionnelles [54], [62].

La cellule tumorale du LHNPL est appelée selon la classification de l'OMS 2008 des lymphomes, cellule LP pour lymphocytic predominant cell (LP cell), remplaçant ainsi les termes

anciens cellule de « Pop-corn » ou cellule lympho-histiocytaire. Il s'agit d'une cellule de grande taille constituée d'un cytoplasme clair et peu abondant, d'un volumineux noyau polylobé aux lobes étroits, d'où le terme de noyau en pop-corn, avec une chromatine finement dispersée et de plusieurs petits nucléoles [6], [2], [62], [63], [64].

Les cellules tumorales «LP » sont habituellement peu nombreuses et localisées dans des nodules lymphoïdes volumineux et expansifs. Elles sont parfois présentes dans les zones internodulaires. des cellules de type Reed-Sternberg et /lacunaires peuvent être présentes en faible nombre dans la moitié des cas.

Le fond cellulaire est constitué de petits lymphocytes agencés en nodules associés à une quantité variable d'histiocytes et de cellules épithélioïdes. Les cellules épithélioïdes prédominent dans 22% des cas. Les plasmocytes, les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles sont habituellement absents.

Habituellement, les nodules lymphoïdes ne comportent pas de centre germinatif, mais ils peuvent présenter des reliquats de centres germinatifs témoignant d'une transformation progressive de ceux-ci. De fines bandes de tissu conjonctif hyalin soulignent les nodules en périphérie [62].

2-4- Etude immunohistochimie:

Les cellules tumorales ont un profil immunohistochimique caractéristique qui les différencie de la maladie de hodgkin classique. Elles expriment habituellement les antigènes CD20 et CD79a associés aux cellules B, l'antigène CD45 ainsi que le bcl6. L'EMA est exprimé dans 50% des cas, le CD15 et le CD30 ne sont pas exprimés, excepté dans de rares cas où il existe une expression de CD30 par quelques cellules. Le virus EBV est habituellement absent mais une étude récente avait décrit trois cas de LHNPL avec EBV positif chez des enfants vietnamiens [7].

Les facteurs de transcription oct-2 et BOB.1 sont exprimés par les cellules LP à la différence des cellules de RS qui ne les expriment pas.

La population lymphoïde réactionnelle est constituée de petits lymphocytes B ayant le phénotype de cellules de manteau (CD20+, IgM+ et IgD+), associés à quelques lymphocytes T, CD3+ et des cellules NK CD57+ parfois disposés en rosettes autour des cellules « LP».une partie des cellules CD 57+ situés autour des cellules tumorales co–expriment Bcl6.

Les cellules TiA1 + sont peu nombreuses.

Le marquage par l'anticorps anti-CD21 ou anti-CNA42 montre un réseau expansif de cellules dendritiques [6], [2], [62], [76].

Le profil phénotypique de la MHNPL est de : CD20+, CD79a+, CD30-, CD15-, EMA +/-, EBV-.

2-5- Pronostic:

L'évolution est lente, et le pronostic est généralement bon malgré la fréquence des récurrences après exérèse et la possibilité de transformation ultérieure en lymphome à grandes cellules B [7], [62].

Le risque de récurrence, souvent dans le même territoire, est de 20%. Le risque de transformation en lymphome de haut grade de malignité est faible (3 à 5% des cas) mais plus élevé que dans les maladies de hodgkin classiques [75].

Le taux de survie est variable selon les stades, ainsi pour le stade I et II on a plus de 80% de survie à 10 ans. Pour les stades III et IV le pronostic est moins favorable [54], [62].

X- Diagnostic différentiel :

1- Lymphome B à grandes cellules, riche en lymphocytes T et/ou en histiocytes :

Le diagnostic de lymphome B à grandes cellules, lymphome le plus fréquent, est le plus souvent facile : prolifération diffuse monomorphe de grandes cellules de type centroblastique,

rarement immunoblastique, exprimant les antigènes CD20 et CD79a. Les cellules sont CD30- pour la majorité d'entre elles.

Le diagnostic de lymphome B à grandes cellules, dans de rares cas, peut être difficile en raison du polymorphisme cellulaire dû à la très grande richesse en petites cellules de phénotype T, souvent associés à de nombreux histiocytes, masquant la prolifération lymphoïde B à grandes cellules, et responsable de la dénomination « lymphome B à grandes cellules riche en cellules T et en histiocytes ». À la différence de la maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire, l'architecture est diffuse. À la différence de la maladie de Hodgkin classique à cellularité mixte, les polynucléaires éosinophiles et les plasmocytes sont absents ou très rares. Les cellules tumorales ont un phénotype identique à celui des cellules pop-corn de la maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire : CD20+, CD79a+, souvent EMA+, en règle CD30- et CD15-. Il n'existe pas d'association avec le virus EBV. Toutefois, dans le lymphome B à grandes cellules riche en cellules T et/ou en histiocytes, il n'y a pas de réseau de cellules folliculaires dendritiques, de population B à petites cellules et les cellules T CD57+ sont rares. Certains ont décrit une évolution possible de la maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire vers un lymphome B à grandes cellules, riche en lymphocytes T, suggérant une éventuelle filiation entre ces 2 pathologies. Sur le plan clinique, il s'agit souvent de maladies disséminées, agressives, avec notamment une atteinte médullaire fréquente. La valeur pronostique péjorative de cette variante de lymphome B à grandes cellules semble liée aux facteurs cliniques pronostiques associés, notamment le stade disséminé [6], [77].

2- Lymphome B à grandes cellules du médiastin :

Le diagnostic différentiel de la maladie de Hodgkin du médiastin peut se poser avec les lymphomes B à grandes cellules du médiastin. Ces 2 tumeurs ont en commun une présentation clinique similaire. Le diagnostic de lymphome B à grandes cellules du médiastin est habituellement facile lorsqu'il existe une prolifération dense de cellules de grande taille, au cytoplasme souvent clair, parsemées de fines travées de fibrose sans caractère annulaire, ayant

un phénotype B CD20+, CD79a+ homogène sans expression de CD15. Parfois, la présence de cellules volumineuses, multilobées, situées dans la fibrose, rend le diagnostic difficile, surtout sur de petites biopsies, d'autant qu'une expression — souvent faible — de CD30 est rapportée dans 70 % des cas. Il n'existe pour l'instant aucun critère immunohistochimique formel distinguant ces 2 affections. Néanmoins, en faveur de la maladie de Hodgkin, on retient la négativité ou l'expression hétérogène de CD20, l'expression de CD15, la mise en évidence d'une association avec l'EBV, et argument moins formel, l'absence de clonalité B par PCR. La mise en évidence de marqueurs caractéristiques des lymphomes à grandes cellules B du médiastin, comme l'expression du gène MAL ou du gène de réponse à l'IL-4, — appelé FIG1 —, pourrait également être utile. Toutefois, des études récentes du profil d'expression génique des lymphomes B à grandes cellules du médiastin indiquent l'existence d'un profil moléculaire commun avec la maladie de Hodgkin scléronodulaire et certains ont suggéré que les 2 entités, qui sont distinctes sur le plan clinique et évolutif, puissent partager une origine commune à partir d'une cellule B thymique. La connaissance de ce diagnostic différentiel nécessite un prélèvement médiastinal de qualité, de bonne taille, non écrasé, parfois de type chirurgical [6], [64].

3- Lymphome anaplasique à grandes cellules :

Les lymphomes systémiques à grandes cellules anaplasiques T ou nuls représentent une entité anatomo-clinique distincte. Ils sont en fait d'une grande diversité morphologique, allant de la forme « commune » à la forme à petites cellules et aux formes « hodgkinoïdes », à cellules géantes : dans cette forme, des éléments cellulaires peuvent ressembler à des cellules de Reed-Sternberg et faire discuter le diagnostic de maladie de Hodgkin riche en cellules tumorales.

Le diagnostic de lymphome anaplasique à grandes cellules T ou nul ne peut être affirmé sans une étude immunohistochimique complète. Par définition, toutes les cellules sont marquées par les anticorps reconnaissant l'antigène CD30. L'expression de CD30 n'est pas suffisante pour porter le diagnostic de lymphome anaplasique. La détection de l'antigène épithélial membranaire

EMA est également utile au diagnostic. Les lymphomes anaplasiques sont en Majorité de phénotype T (CD3+) ou « nul » (CD3-, CD20-). En réalité, même lorsque le phénotype est nul, on retrouve souvent d'autres antigènes T (CD2, CD5, CD7) ainsi que des protéines associées aux granules cytotoxiques (perforine, TIA1 et granzyme B). Le meilleur critère diagnostique de lymphome anaplasique est la détection de la protéine ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) reconnue par l'anticorps ALK1, traduisant le réarrangement de ce gène observé dans 60 à 90 % des lymphomes anaplasiques systémiques.

Parmi les lymphomes exprimant ALK, 80 % sont associées à la translocation t (2;5) reflétant un réarrangement NPM (nucléophosmine)- ALK. ALK1 n'est pas exprimé dans la maladie de Hodgkin.

Le diagnostic de lymphome anaplasique à grandes cellules est facile lorsque les cellules tumorales expriment la protéine ALK. Certains auteurs considèrent actuellement que seuls les lymphomes ALK+ correspondent à une entité anatomoclinique distincte et sont par ailleurs associées à un bon pronostic. Le diagnostic des lymphomes anaplasiques ALK - est plus difficile et leur pronostic plus mauvais.

Le diagnostic différentiel du lymphome anaplasique peut être difficile d'une part avec les lymphomes à grandes cellules de phénotype T ou B pouvant exprimer l'antigène CD30, également avec la maladie de Hodgkin riche en cellules tumorales exprimant aussi l'antigène CD30, mais habituellement CD15+ et EMA-. Malgré les progrès constants de l'immunohistochimie, il persiste de rares cas impossibles à différencier. La reconnaissance des cas de maladie de Hodgkin riche en cellules tumorales est importante : ces cas doivent être différenciés des lymphomes anaplasiques car leur survie serait inférieure lorsqu'ils sont traités comme des lymphomes agressifs et non comme des lymphomes hodgkiniens. L'application des techniques de biopuces pourrait fournir de nouveaux outils diagnostiques, ainsi qu'il vient d'être proposé pour le gène clusterine dont l'expression semble spécifique des lymphomes anaplasiques T ou nul.

Le diagnostic différentiel ne se pose pas au niveau cutané. En effet, les localisations cutanées des lymphomes hodgkiniens sont exceptionnelles. Rappelons que les lymphomes

anaplasiques CD30+, de localisation initialement cutanée, sont considérés à part et bénéficient d'un traitement essentiellement local. Selon la terminologie adoptée par le groupe de l'EORTC, le lymphome anaplasique cutané fait partie, avec la papulose lymphomatoïde, des lymphoproliférations cutanées CD30+. La présentation

clinique est essentielle pour différencier ces 2 affections. Au contraire du lymphome anaplasique systémique, le lymphome anaplasique cutané et la papulose lymphomatoïde sont ALK -, généralement EMA- et expriment la molécule d'adhérence CLA (Cutaneous Lymphocyte Antigen) [6], [64].

4- Lymphome T de type angio-immunoblastique (LAI) :

Le lymphome T angio-immunoblastique (LAI) représente, parmi les lymphomes T périphériques, l'entité anatomo-clinique la plus fréquente. La présentation clinique associe typiquement une polyadénopathie, une hépato-splénomégalie, une altération de l'état général et parfois une atteinte cutanée sous forme de rash. Des anomalies biologiques telles qu'une hypergammaglobulinémie ainsi que des manifestations auto-immunes sont fréquentes. L'aspect morphologique est souvent caractéristique, associant un effacement de l'architecture (avec respect des sinus périphériques et parfois de quelques follicules), une prolifération diffuse polymorphe comportant des petits lymphocytes, quelques plasmocytes, des polynucléaires éosinophiles et des histiocytes, ainsi que quelques grandes cellules lymphoïdes dispersées de phénotype B, et une prolifération vasculaire avec des veinules post-capillaires à l'endothélium turgescent.

L'immunohistochimie montre un réseau de cellules folliculaires dendritiques hyperplasique et dissocié renfermant la prolifération lymphoïde T. Il peut exister des cellules atypiques dispersées de grande taille, évoquant rarement des cellules de Sternberg. Ces cellules probablement d'origine B (CD20+) sont CD30+, souvent LMP-1+, et peuvent même exprimer CD15, posant alors le problème du diagnostic différentiel avec une maladie de Hodgkin.

La mise en évidence d'un réarrangement clonal des gènes des récepteurs T, d'une population de cellules atypiques T de taille moyenne à grandes exprimant CD10 et d'une hyperplasie du réseau de cellules folliculaires dendritiques peut aider au diagnostic de lymphome T de type LAI [6].

5- Mononucléose infectieuse :

L'aspect morphologique peut parfois évoquer une maladie de Hodgkin. Avant de porter le diagnostic de maladie de Hodgkin sur une localisation ganglionnaire cervicale et/ou amygdalienne, il faut être très prudent surtout chez l'enfant et l'adolescent, éliminer un syndrome infectieux fébrile et/ou une angine dans les semaines précédentes. En effet, dans la mononucléose infectieuse, l'aspect morphologique peut être très inquiétant et l'architecture ganglionnaire effacée. Parfois, persistent quelques follicules lymphoïdes. La population interfolliculaire est dense, polymorphe, constituée de petits lymphocytes, de cellules lymphoïdes pléomorphes et de nombreux immunoblastes. Les images de mitose et d'apoptose sont fréquentes. Parfois, existent des cellules atypiques de type Sternberg. L'immunohistochimie montre que les petits lymphocytes et certains éléments pléomorphes sont des cellules T CD3+ de phénotype cytotoxique (CD8+, TIA1+, Granzyme B+) et les grandes cellules « atypiques » sont CD20+, EBV+ (LMP1+), et souvent CD30+.

Il existe de rares cas de mononucléose infectieuse grave survenant dans le contexte de déficits immunitaires primitifs récessifs liés au chromosome X (syndrome de Purtilo). Dans ce contexte, la dénomination précise du type de pathologie (mononucléose, lymphome, maladie de Hodgkin) est souvent difficile. Si le déficit immunitaire est inconnu au moment du diagnostic, la difficulté diagnostique sera d'autant plus grande [6], [11].

6- Syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV :

La maladie de Hodgkin peut parfois, morphologiquement, prêter à confusion avec un syndrome lympho-prolifératif associé à l'EBV. Ces lymphoproliférations surviennent typiquement chez les malades immunodéprimés (déficits immunitaires primitifs de l'enfant, transplantés d'organes, SIDA) et sont surtout de phénotype B. Ils sont LMP1+ et souvent CD30+. Là encore, l'importance du contexte clinique permet une meilleure approche du diagnostic.

L'étude en biologie moléculaire peut montrer un réarrangement clonal des gènes des Ig, permettant dans les cas difficiles de redresser le diagnostic.

D'autres rares lymphoproliférations associées à l'EBV, survenant chez des malades sans contexte d'immunosuppression connu, peuvent comporter une prolifération polymorphe avec des cellules de type Sternberg. Il s'agit de la granulomatose lymphomatoïde de siège pulmonaire, de phénotype B associée à une réaction T exubérante et du lymphome T/NK de type nasal, autrefois dénommé granulome malin centrofacial. Ce lymphome, de phénotype T ou NK, exprime fréquemment CD30. La topographie de ces lymphoproliférations et leur phénophénotype permettent facilement d'éliminer le diagnostic de maladie de Hodgkin [6].

7- La toxoplasmose :

Au cours de la toxoplasmose, les aspects ganglionnaires peuvent évoquer une maladie de Hodgkin, Les immunoblastes et les cellules épithélioïdes peuvent du fait de leur abondance suggérer une MH riche en cellules épithélioïdes, par contre, dans la MH de ce type il n'existe jamais d'hyperplasie folliculaire ponctuée de cellules épithélioïdes et il n'y a pas non plus d'hyperplasie de lymphocytes B [78].

XI-Traitement :

1- Moyens thérapeutiques :

1-1- Chimiothérapie :

De nombreux protocoles de polychimiothérapie ont été utilisés et sont décrits dans des revues générales. Le choix du protocole de chimiothérapie est guidé par le meilleur rapport efficacité/toxicité. Les études comparant l'ABVD (Doxorubicine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine) aux protocoles MOPP/ABVD alternés ou MOPP/ABV hybrides (Chlorméthine, Vincristine, Procarbazine, Prednisone, Doxorubicine, Bléomycine, Vinblastine) ont montré une équivalence pour les taux de rémission complète et de rechute, la survie sans rechute et la survie globale.

Les protocoles incluant le MOPP (Chlorméthine, Vincristine, Procarbazine, Prednisone) des agents alkylants ou des nitroso-urées, ont désormais des indications limitées en raison du risque leucémogène et des conséquences sur la fertilité. L'ABVD et ses dérivés ne présentent pas ces inconvénients, mais plutôt une toxicité cardiopulmonaire à partir de doses cumulatives supérieures à six cures et en combinaison avec la radiothérapie.

L'ABVD (Doxorubicine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine) est le protocole standard international de première ligne. Des protocoles de chimiothérapie hebdomadaire ont été développés avec le protocole Stanford V (Chlorméthine, Doxorubicine, Vinblastine, Vincristine, Bléomycine, Étoposide, Prednisone) administré sur 12 semaines et suivi de radiothérapie des atteintes initiales volumineuses. Le concept de dose-intensité dès la chimiothérapie initiale a été développé par le groupe allemand dans les stades IIB avec atteinte médiastinale volumineuse et les stades disséminés avec le protocole BEACOPP renforcé (Bléomycine, Étoposide, Adriamycine, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisone) et sa variante BEACOPP-14. Le traitement doit être administré aux doses maximales tolérées, en se basant sur l'observation de la toxicité immédiate et en suivant le protocole prévu [1].

Dans notre série, la chimiothérapie était pratiquée chez 100% des patients traités.

1-2- Radiothérapie :

L'abandon de la radiothérapie exclusive dans le traitement des stades localisés sus-diaphragmatiques depuis la fin des années 1990, les indications désormais réduites de la radiothérapie dans le traitement des stades disséminés, les progrès modernes des techniques

d'irradiation sont les changements récents qui expliquent le développement des nouveaux concepts de la radiothérapie, premier traitement curatif de la maladie [1].

a- Rayonnements utilisés :

Les photons X de haute énergie des accélérateurs linéaires ont remplacé les photons du cobalt 60 [1].

b- Volumes irradiés :

Seuls les territoires ganglionnaires initialement atteints sont maintenant irradiés. Cette irradiation « involved-field » est devenue le volume standard pour une association chimiothérapie-radiothérapie [1].

d- Doses, étalement, fractionnement :

L'irradiation étant délivrée après la chimiothérapie, la dose délivrée sur les territoires initialement envahis est de 30 à 36 Gy en cas de régression complète et de 36 à 40 Gy en cas de régression partielle.

Un étalement « classique » délivrant 9 à 10 Gy par semaine reste recommandé. Les recommandations sont de ne dépasser en aucun cas 2 Gy par fraction [1].

Dans notre série, la radiothérapie était pratiquée chez 45,5% des cas. La radiothérapie était associée à la chimiothérapie dans tous les cas.

1-3- Autogreffes de cellules souches :

Des autogreffes sont réalisées dans la MH depuis le milieu des années 1980, dans trois situations principales : maladie réfractaire, en rechute, ou plus rarement ayant d'emblée des facteurs de mauvais pronostic. Les conditionnements, variables, font le plus souvent appel au BEAM, au CBV (cyclophosphamide, carmistine, éctoposide) ou à l'association cyclophosphamide-irradiation corporelle totale. Cette dernière est contre indiquée si le traitement antérieur a inclus une radiothérapie [79].

1-4- Perspectives d'immunothérapie :

L'expression d'antigènes viraux par les cellules tumorales a conduit plusieurs auteurs à proposer des protocoles d'immunothérapie ; le premier basé sur 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'hyperactivation de la voie NFκB [9], [80].

2-Stratégies thérapeutiques :

2-1- Traitement des stades localisés sus-diaphragmatiques :

Les stratégies de traitement des stades localisés sus-diaphragmatiques ont évolué au cours des dernières années. La radiothérapie exclusive est abandonnée, la chimiothérapie suivie de l'irradiation des territoires initialement atteints est le traitement de référence. La durée de la chimiothérapie (ABVD), les doses de radiothérapie, la place de la chimiothérapie exclusive sont des questions d'actualité qui justifient la poursuite d'essais thérapeutiques [1].

-Stades localisés sus-diaphragmatiques favorables :

Le traitement standard comporte la chimiothérapie initiale de type ABVD en trois à quatre cycles, suivie de l'irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 à 36 Gy en cas de rémission complète, et d'un complément à 40 Gy en cas de réponse partielle de bonne qualité [1].

-Stades localisés sus-diaphragmatiques défavorables :

Pour les patients du groupe défavorable, l'association chimiothérapie-radiothérapie reste le traitement de référence. Le traitement standard comporte la chimiothérapie initiale de type

ABVD, quatre à six cycles suivis de l'irradiation des territoires initialement atteints selon les mêmes modalités que pour le groupe favorable [1].

2-2- Traitement des stades localisés sous-diaphragmatiques :

Les atteintes sous-diaphragmatiques comptent pour moins de 10% des formes localisées. Les options possibles sont : association chimiothérapie-radiothérapie, ou chimiothérapie exclusive [10], [1].

2-3- Traitement des stades évolués III et IV :

La chimiothérapie exclusive à doses conventionnelles comportant la doxorubicine, selon le protocole ABVD, avec un total de huit cycles sous réserve d'obtention d'une réponse complète après six cycles, est le traitement de référence des stades III et IV [1].

La radiothérapie est rarement utilisée. Son utilisation doit être discutée en réunion clinique pluridisciplinaire, notamment si la radiothérapie semble une bonne alternative à une intensification avec autogreffe de cellules souches [81].

2-4- Traitement des rechutes :

La radiothérapie seule permet d'obtenir une réponse complète chez les patients présentant une rechute localisée dans un territoire non irradié.

La chimiothérapie à doses conventionnelles (MOPP, ABVD ou MOPP/ABV) peut être reprise avec de bons résultats en cas de rechute tardive. De nouvelles molécules comme la gemcitabine sont en cours d'évaluation. Cependant, la place de la chimiothérapie seule s'amenuise devant les résultats de la chimiothérapie avec intensification et autogreffe de cellules-souches hématopoïétiques [1].

XII- Evolution :

1- Rémission complète :

L'objectif du traitement est l'obtention d'une rémission complète.

Celle définit comme la normalisation de toutes les anomalies cliniques, biologiques et morphologiques présentes au diagnostic, pendant une durée au moins égale à 6 mois après la fin du traitement. Cette évaluation est basée sur l'examen clinique, la radiographie thoracique et la tomodensitométrie en fin du traitement qui sont habituellement suffisants pour définir une RC.

La régression totale des adénopathies n'est pas toujours obtenue (se voit entre 25 et 40% des patients), notamment le cas des volumineuses masses ganglionnaires médiastinales et dans les histologies scléronodulaire. Ceci soulève le problème de la signification des masses résiduelles après traitement entre une masse fibreuse cicatricielle ou une nature spécifique persistante. La scintigraphie au gallium 67 permet de différencier les masses résiduelles actives des fibroses, en particulier dans le thorax l'absence d'hyperfixation des masses résiduelles plaident en faveur de leur nature séquellaire cicatricielle. La supériorité de la TEP-FDG, en termes de sensibilité et de spécificité dans le diagnostic de la maladie résiduelle en comparaison avec la TDM, est reconnue par tous les auteurs.

Le terme de rémission complète incertaine, proposé lors de la conférence de Cotswolds, correspond à la persistance d'une masse résiduelle, en absence de tout signe d'évolutivité clinique, biologique et d'imagerie.

Après RC, l'évolution peut se faire selon deux modalités :

-RC continue dans le temps et absence de rechutes ; l'absence de survenue de rechute au-delà de 5ans autorise à considérer le malade comme guéri (pour certains au-delà de 10 ans).

-La survenue d'une rechute.

Dans la série de Ftouh [28] et d'Asabbane [20], le pourcentage de rémission complète était respectivement de 23% et 32,7%. Dans notre série ce pourcentage était plus élevé, 59,5%.

2- Rechute :

Environ 30% des patients rechutent après obtention d'une réponse. 10 à 15% des patients voient leur maladie évoluer après une réponse initiale au traitement. La rechute est définie comme la réapparition de la maladie après, 6mois au moins de RC, soit dans les sites initialement atteints (récidives), soit dans les nouveaux territoires ganglionnaires (extension).

La plupart de ces rechutes sont observées par un examen clinique régulier plus que par des investigations radiologiques ou tomodensitométriques.

L'apparition de nouveaux outils comme TEP-FDG pourrait permettre de détecter encore plus précocement ces rechutes ou l'absence de réponse complète. La majorité des rechutes survient au cours des 3 premières années.

Le risque de récurrence diminue progressivement au cours du temps pour être quasiment nul après 10ans de RC. Les rares rechutes tardives sont de bon pronostic, proche de celui de la maladie de la maladie initiale, et peuvent être guéries par une seconde ligne de chimiothérapie [1], [83].

Dans notre série, le pourcentage de rechute était de 13,9% ce qui est assez comparable avec la série de Boukerche [17] et Ftouh [28] où ce pourcentage était respectivement de 12,1% et 12,6%.

3- Echec thérapeutique :

Une réponse inférieure à 50%, ou une progression définie par l'augmentation de la taille d'au moins 25% d'une lésion mesurable, par l'apparition de nouvelle lésion, ou par l'apparition de signes généraux non expliqués par autre cause, constituent un échec primaire du traitement, cet échec touche moins de 5 % des patients [1].

Dans notre série, 16,4% des cas étaient en situation d'échec thérapeutique. Ce pourcentage est plus élevé que celui retrouvé dans la littérature.

XIII–Facteurs pronostiques :

1–Epidémiologiques :

1-1.Age :

L'âge avancé, au-delà de 50 ans, constitue un facteur pronostic péjoratif pour les patients atteints de LH [83]. Cette tranche d'âge constitue 12,9% de notre série.

1-2.Sexe :

Le sexe masculin est associé à un pronostic plus grave dans plusieurs études [83]. Le sexe masculin était le plus fréquent dans notre série (53%).

2–Cliniques :

2-1.Classification :

La classification pronostique a été fondée longtemps sur la classification d'Ann Arbor. Elle repose dorénavant sur la classification de Cotswolds qui prend en compte en outre le volume tumoral et en particulier la présence d'une atteinte médiastinale volumineuse (Tableau I).

2-2.Les signes cliniques :

Les signes d'évolutivité cliniques sont corrélés à l'extension de la maladie et leur présence est un facteur pronostique défavorable [1].

Les signes d'évolutivité cliniques ont été retrouvés chez 70,7% de nos patients.

2-3.La masse tumorale :

L'étendue de la masse tumorale représente un facteur pronostique très important, ainsi l'atteinte médiastinale volumineuse, présente chez 15 à 20 % des patients de stade I-II, est un

facteur défavorable pour la survie sans rechute après irradiation exclusive, et demeure un facteur défavorable pour la survie sans rechute après association chimioradiothérapie des stades localisés. L'atteinte splénique étendue, définie par la présence d'au moins cinq nodules, et la masse tumorale totale sont moins couramment utilisées pour évaluer le pronostic avant traitement [1], [86].

L'atteinte médiastinale volumineuses était retrouvée chez 33,3% des patients de notre série.

3- Biologiques :

L'augmentation de la vitesse de sédimentation reste le paramètre biologique courant le plus prédictif pour les stades localisés.

Dans les stades disséminés, la valeur pronostique de l'anémie et d'une augmentation du taux des lactico-déshydrogénases sériques, de l'hyperleucocytose, de la lymphopénie, ainsi que d'une diminution du taux d'albumine sérique ont été démontrés [1].

Dans notre série, la VS était accélérée dans 93,1% des cas.

4- Le type histologique :

Selon la classification de Rye le type histologique n'est plus un facteur pronostique prédominant, car la sclérose nodulaire, qui représente jusqu'à 80 % des cas, se répartit dans tous les stades, et les progrès thérapeutiques conduisent à reconsidérer la signification pronostique de l'histologie. Une division du type sclérose nodulaire en grades 1 et 2 a été proposée par le British National Lymphoma Investigational Group mais leur valeur pronostic est controversée [6], [1].

D'autres facteurs de description récente peuvent avoir un intérêt naissant, en particulier l'hyperéosinophilie tissulaire témoin d'un pronostic défavorable. Sur plus de 1 500 spécimens anatomopathologiques, ces auteurs ont décelé une fréquence en crescendo du nombre de cas d'hyperéosinophilie tissulaire selon les types histologiques : aucun cas dans le type à

prédominance lymphocytaire, 14 % dans le type classique riche en lymphocytes, 40 % dans la forme scléronodulaire de grade 1, 55 % dans la forme de grade 2, 43 % dans le type mixte et 54 % dans le type à déplétion lymphoïde.

L'analyse pronostique multivariée stratifiée sur le stade place l'hyperéosinophilie tissulaire comme le facteur prédictif le plus puissant pour la rémission et la survie globale. Cette différence apparaît exclusivement pour les formes scléronodulaires, mais il est vrai que la plupart des cas de maladie de Hodgkin sont de ce type. Cette tendance agressive, en cas d'hyperéosinophilie tissulaire, s'explique par la sécrétion des ligands CD30 susceptibles de se lier à l'épitope CD30 des cellules de Sternberg, à l'origine des signaux anti-apoptotiques, et par la sécrétion des médiateurs de la prolifération cellulaire. Toutefois, on n'explique pas la raison pour laquelle les éosinophiles apparaissent dans les tissus environnants [86].

5-Facteurs phénotypiques :

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. L'importance de la population T cytotoxique réactionnelle pourrait aussi être un facteur de mauvais pronostic. La valeur pronostique de l'expression de LMP-1 n'est pas clairement établie [6].

6-Valeur pronostique de l'association avec l'EBV :

Pour l'instant, l'association entre maladie de Hodgkin et EBV n'a pas de signification clinique ou pronostique clairement établie. Il existe en effet des résultats contradictoires.

Plusieurs études n'ont pas retrouvé d'impact pronostique du statut EBV de la maladie. D'autres auteurs ont en revanche mis en évidence une meilleure survie sans maladie des formes EBV+ chez les sujets jeunes (mais sans différence significative de survie globale).

Deux études récentes ont montré que les formes EBV+ étaient associées à une survie significativement moins bonne chez les sujets âgés. Enfin, une étude a montré que les formes

EBV+ étaient davantage retrouvées chez les sujets âgés et associées à l'existence de symptômes B (amaigrissement, fièvre et sueurs nocturnes) et à une maladie de stade plus avancé. La différence de survie n'était toutefois pas statistiquement significative.

Le statut EBV+ de la maladie représenterait donc un facteur de mauvais pronostic chez les sujets âgés, tandis qu'il serait soit dépourvu de valeur pronostique soit associé à un meilleur pronostic chez les adultes jeunes [80].

7-Valeur pronostique de l'association avec le VIH :

La MH associée au VIH a un moins bon pronostic par rapport au sujet non immunodéprimé, vue qu'elle est caractérisée par : stades cliniques avancés, une fréquence accrue des formes disséminées avec atteinte viscérale et de l'envahissement médullaire, une réponse thérapeutique faible.

Cependant depuis l'utilisation des multithérapies Anti-retro-viral, le pronostic de l'affection s'est amélioré, avec une survie à deux ans qui est passée de 45 à 62 % [66].

8-La réponse au traitement :

Sur le plan thérapeutique, la réponse au traitement reste néanmoins le facteur le plus significatif, comme vient de le rappeler une étude rétrospective suédoise et comme l'a confirmé l'étude de l'EORTC.

Le pronostic des cas réfractaires d'emblée est habituellement sombre. Ces résistances initiales se recrutent dans un quart des cas dans les groupes de gravité intermédiaire et dans trois quarts des cas dans le groupe défavorable et étendu selon la terminologie utilisée dans le GHLSG (German Hodgkin Lymphoma Study Group). La survie des 209 patients de cette étude est très médiocre, de 26 % pour l'ensemble et de 43 % pour ceux qui ont une intensification. L'analyse des facteurs pronostiques montre un effet négatif de la mauvaise performance selon Karnofsky, de l'âge supérieur à 50 ans et du défaut de réponse au traitement initial. Ceux qui ont les trois facteurs ne survivent pas à 5 ans contre 55 % pour ceux sans aucun facteur. Cette étude révèle qu'un certain nombre de patients peuvent être rattrapés par la radiothérapie seule, qui

habituellement est exclue du traitement des cas étendus ou défavorables, et conduit les auteurs à suggérer une radiothérapie aux doses curatives dans les maladies de Hodgkin réfractaires mais localisées [86].

9-Groupes pronostiques :

L'analyse des facteurs pronostiques avant le traitement conduit à classer les patients selon différents groupes pronostiques thérapeutiques, pour permettre de définir la stratégie thérapeutique adaptée aux facteurs de risques [86].

Tableau XXVIII : Critères pronostiques selon l'EORTC pour les stades I et II [83].

Groupe favorable si tous réunis	Groupe défavorable si un seul critère
Age < 50	Age > 50
Nombre des territoires atteints < 3	Nombre des territoires atteints > 3
Rapport M/T < 0,35	Rapport M/T ≥ 0,35
VS < 30 mm si Stade B	VS > 30 mm si Stade B
VS < 50 mm si Stade A	VS > 50 mm si Stade A

Les critères pronostiques selon l'index international pour les stades avancés [83]:

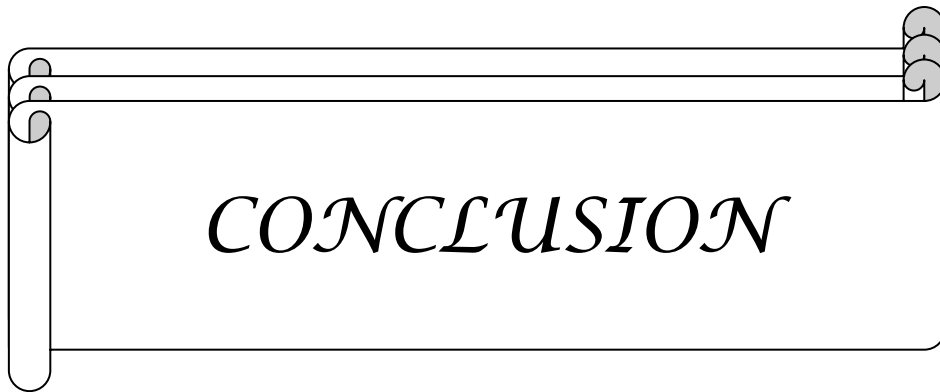
- Stade IV
 - Sexe masculin
 - Age ≥ 45 ans
 - Hémoglobine < 10,5 g/dl
 - Albumine sérique < 4g/dl
 - Leucocytes ≥ 15 000/mm³
 - Lymphocytes < 600/mm³
 - Ou < 8% de la leucocytose
 - Groupe favorable : si 0 à 2 facteurs
 - Groupe défavorable : si plus de 2 facteurs
-

XIV– La surveillance post-thérapeutique :

A l'issue de traitement, la surveillance répond au double objectif de contrôler le maintien de la rémission complète, et de s'assurer de l'absence de complications liées au traitement.

Le rythme recommandé est une consultation tous les 3 mois pendant la première année, tous les 6 mois pendant la deuxième et la troisième année et ensuite une fois par an. Durant les cinq premières années, le risque de survenue d'une rechute justifie la répétition d'examen systématiques, tels qu'un hémogramme avec numération des plaquettes, une vitesse de sédimentation et une radiographie du thoracique en cas d'atteinte médiastinale. La tomodensitométrie est nécessaire pour confirmer une rémission complète, une tomodensitométrie supplémentaire n'est pas recommandée sauf pour l'évaluation d'une maladie résiduelle.

La pratique régulière d'un examen gynécologique et d'une mammographie est recommandée chez la femme à partir de la dixième année qui suit le traitement initial [2], [84], [85], [88].



CONCLUSION

La maladie de Hodgkin est une hémopathie maligne peu fréquente caractérisée par son aspect clinique, anatomopathologique et surtout par son excellent pronostic puisqu'elle peut être guérit dans 80 à 90 % des cas.

Au terme de notre étude nous pouvons conclure que le lymphome hodgkinien dans notre série semblait avoir les particularités suivantes :

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

- Une fréquence des stades avancés qui peut être expliquée par le retard de diagnostic.
- Un aspect anatomopathologique et immunohistochimique comparable à celui retrouvé dans la littérature.
- Des résultats thérapeutiques satisfaisants.
- Un problème de suivi qui limite la connaissance de l'évolution ultérieure de la maladie.

L'amélioration de nos résultats est corollaire d'une meilleure prise en charge qui passe par : une meilleure sensibilisation des praticiens à porter le diagnostic plus précocement par la biopsie de toute adénopathie qui ne fait pas sa preuve étiologique, par la sensibilisation des patients et leurs familles de la pathologie et de l'intérêt du bénéfice du traitement et le respect des rendez-vous de consultation, ce qui diminuera le nombre de perdus de vue, et en fin par une prise en charge multidisciplinaire entre hématologues, oncologues, anatomopathologistes et radiothérapeutes.



RESUME

Notre travail porte sur 117 patients atteints de lymphome Hodgkinien colligés au service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech, sur une période de 7 ans allant de Janvier 2000 à Décembre 2007. Le but étant d'étudier les caractères anatomo-cliniques, et évolutifs de la maladie de Hodgkin.

L'âge moyen des patients était de 30 ans avec des extrêmes allant de 7 à 69ans. Une légère prédominance masculine estimée à 53% était observée.

Le principal motif de consultation était représenté par les adénopathies superficielles (83.8%).

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

L'examen clinique a révélé des adénopathies périphériques dans 95.7% des cas, Une splénomégalie dans 14.1% des cas, une hépatomégalie dans 7.6% des cas, un syndrome de la queue de cheval dans 2.2% des cas.

Les signes d'évolutivité biologiques étaient retrouvés dans 71.9% des cas.

Le bilan d'extension a révélé, une atteinte médiastinale dans 71.1% des cas, des adénopathies profondes dans 49.7%, une splénomégalie dans 39.7%, et une hépatomégalie dans 16.7%. La biopsie ostéomédullaire était positive dans 16% des cas.

Au terme du bilan d'extension, 35% des cas avaient un stade localisé, et 65% avaient un stade diffus.

Le diagnostic anatomopathologique était porté sur une biopsie ganglionnaire dans 98.1% des cas, et dans 1 cas sur une biopsie ostéomédullaire.

Tous les patients avaient un lymphome Hodgkinien classique.

L'étude immunohistochimique était réalisée chez 55.5% des cas. Le CD30 était positif dans 93.7% des cas, le CD15 dans 95%, et le CD20 dans 30%.

Au cours du suivi, 76,6% des cas ont été en rémission complète, et 23,4% des cas ont présenté une rechute. Par ailleurs 46,6% des patients sont perdus de vue. Les décès représentaient 3.8% des cas.

Mots clés : Maladie de Hodgkin – adénopathie – anatomie pathologique.

SUMMARY

Our study is about 117 cases of Hodgkin disease at the department of pathology in the university hospital Mohamed VI of Marrakech from January 2000 till December 2007. The purpose of our study is to specify anatomoclinical characteristics and outcome of Hodgkin disease.

The mean age of our patients was 30 years old with extremes of 7 and 69 years old. The incidence in males was higher than females (53%).

The majority of the patients consulted because of peripheral lymphadenopathy (83.8%).

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

Clinical examination has found peripheral lymphadenopathy (80.4%), splenomegaly in 14.1% of cases, hepatomegaly in 7.6% of cases, a cauda aquina in 2.2% of cases.

Biological signs were found in 71.9% of cases.

Radiologic assessment of extension showed a mediastinal involvement in 71.1% of cases, deep adenopathy in 49.7% of cases, splenomegaly in 39.7% of cases and hepatomegaly in 16.7%. Bone marrow biopsy was positive in 16% of cases.

35% of patients have a localized Hodgkin disease and 65% have a spread disease.

Histopathological diagnosis was concerned ganglionic biopsy in 98.1% of cases and only one case diagnosed on bone marrow biopsy.

All patients had a classical Hodgkin lymphoma.

The immunohistochemical study was realized in 55.5% of cases. The CD30 was positive in 93.7% of cases, the CD15 in 95% of cases and the CD20 in 30% of cases.

During follow-up, 76, 6% of patients had complete remission and 23, 4% had relapsing. 46, 6% of patients were lost sight. Death represented 3.8%.

Key words: Hodgkin disease – adenopathy – pathology.

117

.2007

2000

7

69

,

30

. %53

% 7.3

% 14.1

% 95.7

% 71.9

.% 2.2

-Fiche d'exploitation

Fiche d'exploitation des dossiers

Lymphome hodgkinien : Aspects anatomocliniques et évolutifs

1. Identité :

N°dossier :.....

Nom /Prénom :.....

Sexe : F H

Statut marital : Célibataire Marié(e) Divorcé(e)

Origine :

Niveau socio-économique : Bas Moyen Elevé

Mutualiste : oui non

2. Antécédents :

-Personnels : antécédent de mononucléose infectieuse : oui non

 Connu porteur de VIH : oui non

 Autre :.....

-Familiaux : antécédent de lymphome hodgkinien dans la famille : oui non

 Autre :.....

3. Clinique :

-Délai de consultation :

-Motif de consultation :

-Signes cliniques :

- Signes généraux : oui non

 Fièvre Amaigrissement Sueurs nocturnes Prurit

-Examen clinique :

- Examen général :

Etat général : Bon Mauvais

Température : Poids : taille :

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

- Examen des aires ganglionnaires :

ADP : oui :

non :

Isolée :

Polyadénopathie :

Siège :

Volume :

Inflammatoire :

Douloureuse :

Compressive :

- Examen abdominal :

Hépatomégalie : oui :

non :

Splénomégalie : oui :

non :

Autres :

- Examen cardiovasculaire :
- Examen ORL :
- Examen neurologique :
- Examen ostéoarticulaire :

4. Diagnostic anatomopathologique :

–Matériel d'étude :

- Tissu prélevé :
- Méthode : –Cytoponction
 - Biopsie simple
 - Biopsie exérèse
 - Pièce opératoire

–Macroscopie :

- Mensurations :
- Couleur :
- Etat de la capsule :
- Aspect :
- Remaniements :

–Microscopie :

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

- Architecture :
- Cellule tumorale : -type : -Taille :
-Noyau : - Nucléole :
-Cytoplasme : -Densité :
- Atypie : oui : non :
- La Stroma réaction :

-Type histologique : Classification de l'OMS

- Lymphome Hodgkinien classique : oui non
 - Forme sclénodulaire
 - Forme à cellularité mixte
 - Forme riche en lymphocytes
 - Forme à déplétion lymphocytaire
- Lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire : oui : non :

-Immunohistochimie :

Phénotype :

- | | | | |
|--------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| -CD30 | positif <input type="checkbox"/> | négatif <input type="checkbox"/> | non fait <input type="checkbox"/> |
| -CD15 | positif <input type="checkbox"/> | négatif <input type="checkbox"/> | non fait <input type="checkbox"/> |
| -CD20 | positif <input type="checkbox"/> | négatif <input type="checkbox"/> | non fait <input type="checkbox"/> |
| -CD3 | positif <input type="checkbox"/> | négatif <input type="checkbox"/> | non fait <input type="checkbox"/> |
| -EMA | positif <input type="checkbox"/> | négatif <input type="checkbox"/> | non fait <input type="checkbox"/> |
| -LMP1 | positif <input type="checkbox"/> | négatif <input type="checkbox"/> | non fait <input type="checkbox"/> |
| -ALK1 | positif <input type="checkbox"/> | négatif <input type="checkbox"/> | non fait <input type="checkbox"/> |
| -Autre | | | |

5. Bilan d'extension :

-Hémogramme :

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

-VS :

-LDH :

-Fibrinogène :

-Electrophorèse des protéines : Protidémie : g/l, Albuminémie : g/l.

-Bilan hépatique : ALAT : UI/L, ASAT : UI/L, PAL : UI/L, BT : mg/L

-antigène HBS: positif négatif non fait

-anticorps HVC : positif négatif non fait

-Sérologie VIH : positive négative non faite

-Bilan radiologique :

- Radiographie du thorax

Normale :

Pathologique : Rapport médiastin/thorax (M/T) : Bulky non Bulky

Poumon :

Plèvre :

Péricarde :

- TDM thoracique :

Normale :

Pathologique : Médiastin :

Poumon :

Plèvre :

Paroi thoracique :

- TDM abdomino-pelvienne :

Normale :

Pathologique : Foie :

Rate :

ADP :

Autre :

Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs

- Echographie abdominopelvienne :

Normale :

Pathologique : Foie :

Rate :

ADP :

Autre :

- BOM :

Localisation médullaire d'une maladie de Hodgkin : oui non

Examen anatomopathologique :

-Macroscopie :

Mensurations :

-Microscopie :

Les cellules tumorales :

Les cellules réactionnelles :

Atteinte parcellaire : Atteinte diffuse :

La myélofibrose : Présente : Absente :

La fibrose collagène : Présente : Absente :

La nécrose : Présente : Absente :

- Autre

6. stade de la maladie : classification d'Ann Arbor modifiée :

-stade I: A B a b

-stade II: A B a b

-stade III: A B a b

- stade IV: A B a b

7. Traitement:

-Association chimiothérapie-radiothérapie: oui non

-Chimiothérapie: oui non

8. Evaluation post-thérapeutique:

-Rémission complète: oui non

-Rémission partielle: oui non

-Echec: oui non

9. Evolution :

-Recul :.....mois.

-Rémission complète : oui non

-Echec : oui non

-Rechute : oui non

Délai de survenu :

Siège de rechute :

Confirmation histologique : oui non

Type histologique selon classification de l'OMS :

-Décès : oui non

-Perdu de vue : oui non



BIBLIOGRAPHIE

1– Jabri L

Lymphomes et VIH : actualités.

Annales de pathologie 2008 ; 28S : S114—S117.

2– Solal–Céligny H, Broussr N, Fermé Ch, Reyes F, Coiffier B, Gisselbrecht Ch.

Lymphomes: Lymphomes non hodgkiniens Maladie de Hodgkin

Paris : Frison–Roche, 1999, 442–497.

3–Hoernis B.

La maladie de hodgkin : un modèle de cancer

La revue du praticien 2010;60:142–145.

4 – Delsol G, Saati T, Lamant L, Selves J, Brousset P.

Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes malins non hodgkiniens

EMC Hématologie 1998 :13–016–A–15.

5– Parker J, Grosjean S.

Lymphome de Hodgkin : données physiopathologiques récentes.

Archives de Pédiatrie 2009;16:667–668.

6 –Gaulard P, Brousse N.

Maladie de hodgkin classique : biologie et formes frontières.

Annales de pathologie 2004;24:330–348.

7– Mani H, Jaffe E.

Hodgkin lymphoma: an update on its biology with newer insights into classification

Clin Lymphoma Myeloma 2009;9(3):206–216.

8– Rubio M, Ghesquières H, Blay J, Salles G.

La maladie de hodgkin : la biologie au service du clinicien vers de nouveaux facteurs pronostiques et de nouvelles approches thérapeutiques

Bulletin de cancer 2001;88 : 1081–1090.

9– Thomas R, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V.

Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma.

European Society for Medical Oncology 2002:148–152.

10– J Gabarre.

Maladie de hodgkin.

AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine 1998 ;4-0170 :1-3.

11-Raphaël M, Marszak F, Besson C.

Syndromes mononucléosiques et pathologies hématologiques liés au virus d'Epstein-Barr
EMC-Hématologie 2005 ;2: 207-219.

12- Michaux C, Parrens M, Lacoste D, Bentaberry F, Pellegrin J, Bernard N et al.

Maladie de Hodgkin et VIH, étude anatomopathologie et immunohistochimique
La Revue de médecine interne 2008 ;29 : 337-411.

13-Amiel C.

Cancer et VIH : comprendre et agir.

Médecine et maladies infectieuses 2008 ;38 : 625-641.

14- Fermé C, Reman O.

Lymphome de Hodgkin de l'adulte.

Encyclopédie Médico-Chirurgicale 2004 ;13-016-A-05 :1-12.

15- BOISSEL N.

Lymphomes malins.

La conférence d'hippocrate 2005;1-10-164 :14-23.

16-Fagnou C, Chevallier B, Leblanc T, Ray A.

Maladie de Hodgkin de l'enfant

EMC-Pédiatrie - Maladies infectieuses 1997 : 4-082-J-20.

17- Boukerche A, Yahia A, Belmiloud H, Bechekat C, Madouri R, Zatla L et al.

La maladie de Hodgkin dans L'ouest algérien : à propos de 140 cas traités par association de chimiothérapie et de radiothérapie.

Cancer/Radiothérapie 2009 ;13:644-697.

18- Mouhout A , Kebdani A, Hassouni K, Kanouni L, Assabane A, Kabbaj H et al.

La maladie de Hodgkin de stade IV de l'institut national d'oncologie de Rabat-Maroc.

Cancer/Radiothérapie 2009 ;13 : 644-697.

19- Kobris S, Trimeche M, Sriha B, Yacoubi M, Hmissa S, Mokni M et al.

Virus d'Epstein-Barr et maladie de Hodgkin : l'exemple du centre Tunisien.

Ann Pathol 2002;22:96–101.

20– Asabbane A , Kebdani T , Rami K , Kabbaj H, Mouhout A, Hassouni K et al.

Maladie de Hodgkin de stades I et II sus- et sous-diaphragmatiques à l'institut national d'oncologie de Rabat.

Cancer/Radiothérapie 2009 ;13:644–697.

21–MAKAR R, SAJI T, JUNAID T.

Epstein–Barr Virus Expression in Hodgkin's Lymphoma in Kuwait.

PATHOLOGY ONCOLOGY RESEARCH 2003;9:160–165.

22–Pahwa P, Karunanayake C, Spinelli J, Dosman J, Duffie H.

Ethnicity and incidence of Hodgkin lymphoma in Canadian population.

BMC Cancer 2009;9:141–149.

23–Haddani J.

Malignant lymphoma in Jordan: A retrospective analysis of 347 cases according to the world Health Organization classification.

Ann Saudi Med 2005;25(5):398–403.

24– Patkar N, Mehta J, Kulkarni B, Pande R, Advani S, Borges A.

Immunoprofile of Hodgkin's lymphoma in India.

Indian J Cancer 2008;45:59–63.

25– Khanfira A, Toumia N, Masmoudia A, Hdijib S, Elloumib M, Maknic S et all.

Maladie de Hodgkin de l'enfant dans le sud tunisien : étude de 23 cas.

Cancer/Radiothérapie 2007 ;11 : 241–246.

26–BROCCIA G, COCCO P, CASULA P.

Incidence of non–Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease in Sardinia, Italy: 1974 1993.

Haematologica 2001; 86:58–63.

27–BERTHOU C.

Maladies. Fédération de leucémie espoir 2008. Disponible sur (<http://www.leucemie-espoir.org/spip.php?rubrique> ?) (Consulté le 10/08/2009).

28–EL FTOUH M, LOTFI S, HARRAK A, BADSI S, MOULINE M, EL FASSY Fihry M.

Les localisations thoraciques de la maladie de Hodgkin (1978–1996) A propos de 95 cas.

Médecine du Maghreb 1999;76:22–24.

29–YAfifi Y, Aubin F, Puzenat E, Degouy A, Aubrion D, Hassam B et all.

Enquête étiologique d'un prurit sine materia : étude prospective d'une série de 95 patients
La revue de médecine interne 2004 ;25 : 490–493.

30– Hadadi K, Sifat H, Saadi I, Kebdani T, Kanouni L, El Marjani M et all.

Localisation intracrânienne de la maladie de hodgkin : à propos d'un cas
Cancer/Radiothérapie 2002 ;6 : 285–288.

31–Alkhatat H, Alkhatat H, Al–Baker A, Groof A, Sadeq A, Hayati H et all.

Cervical radiculopathy secondary to hodgkin's lymphoma
Surgical Neurology 2007;67:540–543.

32– Rabhi M, Ennibi K, Chaari J, Toloune F.

Épidurite révélatrice d'une maladie de hodgkin
Revue neurologique 2007 ;163 :1109–1112.

33–Rabhi M, Ennibi K, Chaari J, Toloune F.

Hodgkin's disease presenting with spinal cord compression.
Rev Neurol 2007;163(11):1109–1112.

34–Alkhalil A, Elziere C, Kelaidi C, Belin C, Salama J.

Lésion intracrânienne révélatrice d'une maladie de hodgkin.
Revue neurologique 2008 ;164:200–205.

35–Craig H, Robert C.

Hodgkin's disease mortality in the US 1979–1988.
Cancer 1992;70:1166–1171.

36–Fermé c.

Maladie de Hodgkin.
EMC Hématologie 1997 ;13–016–A–05.

37–HADJ T, ARABI A.

Maladie de Hodgkin : pourquoi on mise sur le MOPP.
Maghreb Med 1983;58:39–47.

38–Cracco C, Divine M, Maitre B.

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

39–Carette M, Bazot M, Khalil A, Tassart M, Chopier J, Breton C, et al.

Imagerie thoracique des lymphomes.

Feuillets de radiologie 1997;38:184–197.

40–Schmutz G, Le Pennec V, Phi I, Fournier L, Gosme L, Hue S et al.

Imagerie des lymphomes abdominopelviens.

Encyclopédie Médico–Chirurgicale 2003 ;33–660–B–10:1–31.

41–Doghmi K, Malfusion J, El Ouennass M, Fagot T, Forel A, Branquet D, et al.

Maladie de Hodgkin avec atteinte médullaire: intérêt de la tomодensitométrie par émission de positons.

Presse Médicale 2005;34:227–229.

42–C. Bodet–Milin et al.

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

Médecine Nucléaire 2009 ;33:486–490.

43–R. Hustinx et al.

Tomographie à émission de positons et lymphomes

Médecine Nucléaire 2008;32:449–455.

44–Montravers F, Kerrou K, Huchet V, Pascal O, Talbot J.

TEP–TDM au FDG et lymphomes de Hodgkin de l'enfant.

Archives de Pédiatrie 2009;16:669–671.

45–Yung L, Linch D.

Hodgkin's lymphoma.

The Lancet 2003; 361:943–951.

46– Alebouyeh M, Vossough P.

Hodgkin disease in Iranian children.

Eur J Pediatr 1993;152:21–23.

47–Cramer P, Schaison G, Andrieu JM, Boiron M, Bernard J.

Maladie de Hodgkin de l'enfant. Résultats à long terme du traitement.

Arch Fr Pediatr 1982;39:223–9.

48–Shankar AG., Ashley S, Radford M, Barrett A, Wright D, Pinkerton CR.

Does histology influence outcome in childhood Hodgkin's disease? Results from the United Kingdom Children's Cancer Study Group.

J Clin Oncol 1997;15:2622-30.

49-Delarue J.

Difficultés d'interprétation histologique dans le diagnostic entre lymphomes et modifications réactionnelles et/ou inflammatoires en pathologie ganglionnaire

REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES 2008;406:43-50.

50-Maloum K, C. Settegrana.

Cytoponction ganglionnaire. Technique, analyse des frottis, valeur diagnostique.

EMC Hématologie 2009 ;13-000-B-10 :1-12.

51-Diebolda J, Molinaa T, Tourneua A, Audouina J.

Hémopathies malignes : définition et différentes variétés selon la classification de l'OMS 2001.

REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES 2008 ;398 :65-70.

52-Auriol M, Le Naour G.

Biopsie.

EMC-Stomatologie 2005;1:8-20.

53-Kochbati L, Chraïet N, Nasr C, Boussem H, Touati S, Ben Romdhane et al.

Maladie de Hodgkin du cavum : à propos de trois cas.

Cancer/Radiothérapie 2006;10:142-144.

54- Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J.

Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.

Lyon : IARC Press,2001:238-258

55-Marson C, Diebold J, Font B, Henin D, Hustin J, Meisels A et al.

Cytologie pratique.

Paris :Vigot,1988,83-84.

56-KUPPERS R, HANSMANN M.

The Hodgkin and Reed-Sternbrg cell.

The International Journal of Biochemistry and Cell Biology 2005;37:511-517.

57-Richard D, Brunning M, Robert W, Mckenna M.

Atlas of tumor pathology:Tumors of the bone marrow.

Washington:D.C,1994:369-381,ISBN 1-881041-09-3.

58-Kar R, Dutta S, Tyagi S.

Clinically unsuspected Hodgkin's lymphoma diagnosed primarily from bone marrow trephine biopsy: Report of six cases.

Indian Journal of Pathology and Microbiology 2008;51(2):186-189.

59-Roger A, Warnke M, Lawrence M, Weiss M, John k, Chan M et al.

Atlas of tumors pathology: Tumors of the lymph nodes and spleen.

Washington:D.C,1994:411-419, ISBN 1-881041-18-2.

60-Bagot M, Grange F.

Lymphomes cutanés : apport de la classification Organisation mondiale de la santé (OMS)-
European Organization for research and Treatment of Cancer (EORTC)

EMC dermatologie 2006 :98-685-A-10

61-Cyrus C, Kang H, Rizkala K.

Hodgkin lymphoma with cutaneous involvement.

Dermatology online Journal 2009;15 :295-8.

62- Carbonnelle A, Delarue R, Canioni D, Brousse N.

La maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire et ses diagnostics différentiels
Ann Pathol 2004 ;24:136 - 148

63-Delsol G.

Classification OMS 2008 des lymphomes.

Annales de pathologie 2008;28:20-24.

64- Pileri S, Ascani S, Leoncini L, Sabattini E, Zinzani P, Piccaluga P, et al.

Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint.

J Clin Pathol 2002;55:162-176.

65—Bahremani M, Parwaresch M, Tabrizchi H, Gupta R, Raffii M.

Lymphomas in Iran.

Arch Iranian Med 2007;10(3):343 - 348.

66- Bonnet F, Morlat P.

Cancers et infection par le VIH : quelles associations ?

La Revue de médecine interne 2006;27:227-235.

67-B. Chetaille.

Lymphomes médiastinaux : anatomie pathologique.

Revue de Pneumologie Clinique 2010 ;66:28-31.

68-Shung W, Chen C, Su I, Tang J, Chou W, ko B et al.

Clinical Characteristics and Treatment Response of Hodgkin's Lymphoma in Taiwan.
J Formos Med Assoc 2008;107:4-12.

69-Zulian G, Mirimanoff R.

Ten-year Nodular sclerosis Hodgkin's disease and second malignancies.
Eur J Cancer Clin Oncol 1989;25:659-665.

70-Marshall A, Matilal A, Pollock D.

A critique and case study of nodular sclerosing Hodgkin's disease.
J.Clin.Path 1976;29:923-930.

71-Berard C, Thomas L, Axtell L, Kruse M, Newell G, Kagan R.

The relationship of histopathological subtype to clinical stage of Hodgkin's disease at diagnosis.
Cancer research 1971;31:1776-1785.

72-Wasielewski S, Franklin J, Fischer R, Hubner K, Hansmann M, Diehl V et all.

Nodular sclerosing Hodgkin disease: new grading predicts prognosis in intermediate and advanced stages
BLOOD 2003;101:4063-4068.

73-Berman R, Pangalis G, Rappaport H.

Hodgkin's disease, lymphocyte depleted type : A clinicopathologic study of 39 patients.
Cancer 1978;41:293-302.

74-Jong D, Bosq J, Maclennan K, Dieblod J, Audouin J, Chasle J et all.

Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma: Clinico-pathological characteristics and outcome of a rare entity.
Annals of Oncology 2006;17:141-145.

75- Rooney N, Foster L, Byers R

Nodal B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma: current WHO classification and differential diagnostic dilemmas.
mini-symposium: haematopathology update I 2009:54-68.

76-Wasielewski R, Werner M, Fischer R, Hansmann M, Hubner k, Hasenclever D et all.

Lymphocyte–Predominant Hodgkin's Disease: An Immunohistochemical Analysis of 208 Reviewed Hodgkin's Disease Cases from the German Hodgkin Study Group.
American Journal of Pathology 1997;150:793–802.

77– Caverivière P.

Pièges morphologiques et immunohistochimiques en pathologie ganglionnaire. Observation no 5. Maladie de Hodgkin nodulaire classique riche en lymphocytes.
Annales de pathologie 2008 ;28 :114–117.

78– Andrieu JM, Colonna P.

Maladie de Hodgkin
Paris, UREF,1991, 32–33.

79–Boiron J, Ifrah N, Hervé P, Jouet J.

Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en hématologie.
EMC Hématologie 2006 ;13–060–A–10 :1–11.

80– Depil S, Moralès O, Auriault C.

Maladie de Hodgkin et virus d'Epstein–Barr : physiopathologie et perspectives thérapeutiques
Annale de Biologie Clinique 2004, 62 : 639–48

81–Girinsky T, Ghalibafian M, Paumier A.

Évolution et dilemmes dans les traitements du lymphome de Hodgkin.
Cancer/Radiothérapie 2009 ;13 : 479–481.

82–Jaffe E.

The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research.
American Society of Hematology 2009 :523-531.

83–Glass C, MD, John Peter Smith Hospital, Fort Worth, Texas.

Role of the Primary Care Physician in Hodgkin Lymphoma.
American Family Physician 2008;78:616.

84–A. Engert, M. Dreyling.

Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.
Annals of Oncology 2008;19:65–66.

85– Fermé C.

Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients adultes

atteints de la maladie de Hodgkin.
La Presse Médicale 1999;28:18-25.

86-Eghbali H, Soubeyran P, Soubeyran I, Monnerau A, Cazorla S.

Actualités des lymphomes.
Bulletin du Cancer 2002 ; 89 :89-99.

87-Marion-Audibert A, Valla D.

Manifestations hépatiques des hémopathies (en dehors des complications liées aux traitements)
EMC : Hépatologie 2000 : 7-031-A-10.

88-Ferme C, Cosset JM, Fervers B, Sebban C, Cutuli B, Henry-Amar M et al.

Hodgkins disease.
British Journal of Cancer 2001;84 :55-60.