



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+052101+ I +015115+ A +00000+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N°: 007/20

ASPECTS THÉRAPEUTIQUES DES FORMES AVANCÉES DU LYMPHÔME DE HODGKIN

(à propos de 60 cas service Hématologie clinique
de l'hôpital militaire moulay Ismail de Meknès)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/01/2020

PAR

Mlle. HAJAR EL OUALI

Née le 30 JUILLET 1991 à Nador

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Lymphome De Hodgkin–Traitement–BEACOPP–ABVD–Toxicité

JURY

M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM.....	PRÉSIDENT	
Professeur de Médecine Interne		
M. EDDOU HICHAM.....	RAPPORTEUR	
Professeur agrégé d'Hématologie Clinique		
M. ZINEBI ALI	JUGES	
Professeur agrégé de Médecine Interne		
M. BAZINE AZIZ.....		
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale		
M. SINAA MOHAMED		
Professeur agrégé d'Anatomo-pathologie		

PLAN

ABREVIATION	13
INTRODUCTION.....	15
PHYSIOPATHOLOGIE.....	17
I. Aspects biologiques du lymphome de hodgkin	18
1. origine de la cellule de Reed STERNBERG	18
2. Pathogenèse moléculaire du LH	21
2.1. L'Epigénétique des cellules HRS	21
2.2. Les voies de signalisation	22
2.2.1 La voie NF-Kb :	22
2.2.2 La voie JAK/STAT :	24
2.2.3 La voie PI3K et MEK	25
2.3. Rôle des cytokines et chémokines dans le LH	26
2.4. Interaction entre le microenvironnement et les cellules HRS	27
II. Etiopathogenie	29
1. Le rôle du virus EBV	29
2. VIH.....	30
3. Lymphomes de Hodgkin familiaux et secondaires	30
4. Facteurs environnementaux	31
MATERIELS ET METHODES.....	32
I. Type d'étude	33
II. Objectif de l'étude	33
III. Critères d'inclusion	33
IV. Critères d'exclusion	33
V. Collecte de donnés	34
VI. l'évaluation pronostic	35
VII. L'analysedes données	35
RESULTATS	36

I. Profil épidémiologique	37
1. âge.....	37
2. le sexe	38
II. CLINIQUE.....	39
1. délai de consultation	39
2. circonstance de découverte.....	40
3. L'examen clinique	41
3.1. ADP superficiel	41
3.2. syndrome cave et signes respiratoires	42
3.3. signes généraux	42
III. Diagnostic positif	43
IV. Bilan d 'extension	45
1. Radio de thorax	45
2. TDM CTAP	45
3. PET SCANNER	46
4. Biopsie ostéomédullaire	46
V. Signes d'évolutivité biologique	47
VI. Stade.....	48
1. Classification anatomo-clinique	48
2. Classification pronostic	49
VII. Traitement	50
1. Les moyens thérapeutiques	50
2. Nombre du cycle	50
3. Caractéristique des patients selon le protocole administrés.....	51
VIII. Evaluation	52
1. Evaluation après la 2-4e cure	52
2. Evaluation après fin de traitement.....	53

IX. Survie.....	54
1. La survie sans rechute	54
2. La survie globale	55
X. Toxicité.....	56
DISCUSSION	58
I. Définition:.....	59
II. Historique	59
III. Epidémiologie	60
1. L'incidence du LH varie dans le temps	61
2. L'incidence du LH varie selon le sexe	62
3. L'incidence du LH subit des variations géographiques	64
4. L'incidence du LH varie selon l'âge	66
5. Lymphome de Hodgkin et ethnicité	67
6. La Mortalité	68
7. Facteurs favorisants.....	69
8. Autres facteurs de risque.....	70
8.1. Exposition aux rayons ultra-violets et risque de LH	70
8.2. Obésité et LH	70
8.3. Rôle du tabac	71
IV. Présentation clinique	72
1. Adénopathies périphériques	72
2. Adénopathies profondes	74
3. La rate	74
4. Signes généraux	74
5. Localisations extra ganglionnaires	75
5.1. Localisations hépatiques	75
5.2. Les localisations ostéo-articulaires	75

5.3. Les localisations médullaires	75
5.4. Atteintes broncho-pulmonaires	76
5.5. Atteinte des séreuses.....	76
5.6. Atteintes oto-rhino-laryngologiques.....	76
5.7. Les localisations cavaires	76
5.8. Les localisations neurologiques.....	77
5.9. Les localisations cutanées	77
5.10. L'obstruction des voies excrétrices urinaires	77
V. Diagnostic positif	78
1. Sièges de la biopsie	78
2. la cellule de Reed Sternberg et ses variantes	79
3.1. Les cellules de Reed Sternberg	79
3.2. cellules de Hodgkin	81
3.3. Cellules lacunaires	81
3. Caractéristiques pathologiques.....	82
3.1. Macroscopie	82
3.2. Microscopie commune	82
3.3. Immunohistochimie	83
3.4. Sous-types	85
3.4.1. Scléro-nodulaire	85
a. Définition	85
b. Épidémiologie.....	85
c. Morphologie.....	85
d. Immuno-histochimie	87
e. Pronostic	87
f. Diagnostic différentiel	87
3.4.2. Cellularité mixte	88

a. Définition	88
b. Épidémiologie.....	88
c. Morphologie	88
d. Immunohistochimie	89
e. Diagnostic différentiel	89
3.4.3. Riche en lymphocytes	90
a. Définition	90
b. Épidémiologie.....	90
c. Morphologie	90
d. Immunohistochimie	91
e. Diagnostics différentiels	91
3.4.4. Déplétion lymphocytaire	92
a. Définition	92
b. Épidémiologie.....	92
c. Morphologie	92
d. Immunohistochimie	93
e. Diagnostic différentiel	93
VI. Bilan d'extension	95
1. Evaluation clinique	95
2. Evaluation biologique	96
3. Evaluation radiologique	97
3.1. Radio de thorax	97
3.2. TDM	100
3.2.1. TDM thoracique	100
3.2.2. TDM abdomino–pelvienne	100
3.3. Echographie abdominale	103
3.4. La tomographie par émission de positrons au fluorodésoxyglucose	103

3.5. Investigations optionnelles.....	106
4. Biopsie ostéo-médullaire	106
VII. Classification de la maladie	107
VIII. Facteurs pronostiques et notion de groupes pronostiques	109
1. Les facteurs pronostiques d'un LH sont	109
1.1. Facteurs liés à l'hôte	109
1.1.1 Age	109
1.1.2 Sexe	109
1.2. Facteurs liés à la maladie	109
1.2.1 L'extension de la maladie	109
1.2.2 La masse tumorale	109
1.3. Facteurs biologiques	110
a. Vitesse de sédimentation	110
b. L'anémie, l'hyperleucocytose et la lymphopénie	110
c. L'hyper-éosinophilie	110
d. Taux de LDH	110
e. L'hypoalbuminémie	111
1.4. Facteurs phénotypiques	111
1.5. Facteurs radiologiques	111
2. Scores pronostiques et groupes pronostiques-thérapeutiques	113
2.1. Facteurs pronostiques de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC)	113
2.2. Score pronostique international (SPI)	113
2.3. Score pronostique du German Hodgkin Lymphoma Study Group	114
IX. Traitement	116
1. Chimiothérapie	116
1.1. ABVD ou BEACOPP	116

1.2. Recommandations actuelles	122
2. Intensification thérapeutique	123
2.1. Autogreffe	123
2.2. Allogreffe	123
3. Nouvelles molécules dans le traitement du LH	124
4. Traitement des rechutes	131
4.1. Principe de chimiothérapie de rattrapage et place de l'intensification thérapeutique avec autogreffe Pour les patients réfractaires ou en rechute.....	131
4.2. Traitement des rechutes ultérieures et place de l'allogreffe Pour les patients rechutant après autogreffe	133
5. Complications thérapeutiques	135
5.1. Complications malignes	135
5.1.1. Les leucémies aiguës et les myélodysplasies.....	136
5.1.2. Les lymphomes non hodgkiniens.....	136
5.1.3. Les tumeurs solides secondaires	137
5.2. Complications non malignes	137
5.2.1. Les complications cardiovasculaires	137
5.2.2. Les complications pulmonaires	138
5.2.3. Les complications infectieuses	139
5.2.4. Complications endocriniennes.....	140
6. Surveillance après traitement	141
CONCLUSION	142
RESUMES.....	144
ANNEXES.....	148
BIBLIOGRAPHIE	156

LISTE DES FIGURES

Figure1 : Modèle de l'histogénèse du lymphome de Hodgkin basé sur l'expression de BCL6 et Syn1 (CD138) dans la différenciation phénotypique des cellules B.

Figure2 : Voies de signalisation dans le lymphome de Hodgkin. La voie « a » représente la voie alternative de NF- κ B, la voie « b » représente la voie canonique de NF- κ B, « c » représente la voie PIK, « d » représente la voie MEK, « e » représente la voie JAK/STAT.

Figure3 : L'Interaction complexe des cellules HRS avec les cellules du microenvironnement.

Figure 4 : L'incidence mondiale du lymphome hodgkinien en 2002, par sexe et par région. Taux Normalisés selon l'âge pour 100.000 personnes-années (population mondiale de 2000).

Figure 5 : la répartition des cas du lymphome de Hodgkin selon l'âge et le sexe dans la région du grand Casablanca, entre les années 2005-2007.

Figure6: adénopathies cervicales, service d'hématologie clinique de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès

Figure7 : image microscopique montrant l'aspect de noyaux en miroir qui caractérise la CRS.

Figure8 : Aspect macroscopique de la cellule de Hodgkin

Figure9 : Aspect morphologique de la cellule lacunaire typique (HE $\times$ 400).

Figure10 : Lymphome de Hodgkin scléro-nodulaire, HES $\times$ 4

Figure 11 : Lymphome de Hodgkin scléro-nodulaire, Coloration du Gordon Sweet, $\times$ 4

Figure12 : Lymphome de Hodgkin à cellularité mixte

Figure 13 : Lymphome de Hodgkin riche en lymphocytes, lame scannée, HES $\times$ 20

Figure14 : Lymphome de Hodgkin à déplétion lymphocytaire, lame scannée, HES x 20

Figure15 : Atteinte médiastinale volumineuse. Définition du rapport M/T : mesure maximale de la masse tumorale rapportée au diamètre thoracique au niveau de T5–T6. $M/T \geq 0,35$. Thorax face debout.

figure16: radio de thorax montrant un élargissement médiastinal avec déviation de la trachée. Service d'hématologie clinique de l'hôpital Militaire de Meknès.

Figure17: TDM thoracique montrant ADP médiastinale. Service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire de Meknès.

Figure18: TDM abdominale montrant une ADP abdominale et masse hépatique. Serviced'hématologie clinique de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès.

Figure19 : tomographie par émission de positron chez un patient atteint de LH avec une grosse masse médiastinale service d'Hématologie Clinique, Hôpital Molay Ismail, Meknès.

Figure20: Courbe selon Kaplan–Meier montrant la survie sans événements.

Figure21: Courbe selon Kaplan–Meier montrant la survie globale.

Figure22: Courbe montrant l'absence d'échec du traitement.

Figure23 : courbe montrant la survie globale.

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

Figure 25 : Mécanisme d'action de SGN–35. Les anticorps se lient au médicament, conjugué à des molécules CD30 sur la surface des HRS cellules.

Figure26 : Le mécanisme d'action de Lénalidomide.

Figure27: comparaison de l'efficacité de plusieurs molécules dans le traitement des patients rechutant après autogreffe.

LISTES DES GRAPHE

Graphe1 : répartition selon les tranches d'âge.

Graphe2 : répartition des patients selon le sexe.

Graphe3: confrontation âge et sexe.

Graphe4: répartition des patients en fonction du délai de consultation.

Graphe5 : circonstance de découverte en pourcentage.

Graphe6 : répartition des ADPs périphériques dans notre série.

Graphe7: répartition des patients selon la présences de signes.

Graphe8 : pourcentage des formes histologique.

Graphe9 : répartition des patients selon la présence des signes d'évolution biologique.

Graphe10: Repartition de l'échantillon selon la classification Ann–Arbor.

Graphe11: classification pronostic en pourcentage.

Graphe12: Evaluation après la 3–4eme cure.

Graphe13: Evaluation fin de traitement.

Graphe14: survie sans maladie à 36 mois.

Graphe15:Taux de survie globale à 36 mois.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau1 : répartition selon le type histologique.

Tableau2 : répartition des patients selon le protocole utilisé.

Tableau3 : caractéristiques cliniques et épidémiologiques de notre série.

Tableau4 : tolérance/Avantages/inconvénients.

Tableau5 : Tableau récapitulatif montrant la prédominance masculine selon plusieurs études.

Tableau6 : Répartition des données de l'incidence et de la mortalité estimées du lymphome Hodgkinien au Maroc, en fonction du sexe, GLOBOCAN 2002.

Tableau7 : principaux caractères morphologiques et immunohistochimiques différenciant la maladie de Hodgkin classique des MHNPL, LBGCRT/H et des LAGC.

Tableau8 : Classification d'Ann Arbor – modifiée selon Costwolds

Tableau9 : échelle de Deauville.

Tableau10 : Classification en groupes pronostiques du LH.

ABREVIATION

ABVD	: Adriamycine–Bléomycine–vinblastine–dacarbazine
ADP	: adénopathie
BEACOPP	: Bléomycine, Etoposide, Adriamycine, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisone
BEACOPP esc	: BEACOPP escaladé
BEACOPP std	: BEACOPP standard
BCL	:B Cell Lymphoma
BOB	: B cell specific Octamen Binding protein
BOM	: biopsie osteo médullaire
CRS	: Cellule de Reed–Sternberg
EBNA	: Epstein Barr Nuclear Antigen
EBV	:Epstein Barr Virus
IHC	: immuno histochimie
IMT	: indice médiastino–thoracique
IPS	: Le Prognostic international Score
LMP	: Latent Membrane protein
VIH	: virus d’immunodéficience humain
VS	: Vitesse de sédimentation
LH	: lymphome de Hodgkin
LDH	: lacticodeshydrogénase
NFkB	: Nuclear factor–kappa B
JAK	: Janus Kinase
RC	: rémission complète
RP	: rémission partielle

STAT	: Signal Transducers and Activators of Transcription
OCT	: Octamer Transcription Factor
OMS	: Organisation mondiale de santé
PAX5	: Paired box protein Pax5
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
LDH	: Lacticodéshyrogénase
TDM	: Tomodensitométrie.
TEP	: Tomographie par émission de positrons.
NFS	: Numération formule sanguin
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
MUM-1	: Multiple Myeloma-1
HAS	: Haute autorité de Santé
HES	: Hematéine Eosine Safran
REL	: gène REL codant pour la protéine Proto-oncogene c-Rel
LP	: Lymphocyte Predominant
PD-1	: Programmed cell death 1
PD-L1	: Programmed death-ligand 1
PCR	: Polymerase chain reaction
LMP1	: Latent Membrane protein 1
MHNPL	: Maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire.
TEP FDG	:Tomographie par émission de positons au FDG (fluoro-désoxyglucose)

INTRODUCTION

Le lymphome de Hodgkin est une hémopathie maligne de bon pronostic, curable dans plus de 90 % des formes localisées et 80% des formes disséminées, caractérisée par la présence de cellules de Reed Sternberg. L'amélioration des résultats thérapeutiques a pu être obtenue grâce à une meilleure stratification pronostique initiale, ayant permis une meilleure adaptation des indications thérapeutiques, alliant la meilleure efficacité à une réduction autant que possible des toxicités aiguës et à long terme du traitement.

Même si des facteurs étiologiques infectieux, environnementaux, génétiques et immunologiques ont pu être incriminés, l'étiologie exacte du lymphome de hodgkin reste encore inconnue.

Le lymphome de Hodgkin sera essentiellement évoqué devant un syndrome tumoral. D'autres symptômes peuvent exister : la fièvre, les sueurs, l'amaigrissement et le prurit.

Son diagnostic demeure basé sur la reconnaissance de la cellule de Reed Sternberg (CRS) dans un environnement cellulaire particulier.

Toute stratégie thérapeutique doit prendre en considération le degré d'extension du lymphome et les différents facteurs pronostiques afin d'offrir à chaque patient le maximum de chances de rémission complète et de guérison

Le traitement de référence des formes avancées est une polychimiothérapie exclusive. Les deux protocoles de première ligne sont l'ABVD et le BEACOPP.

Notre objectif principal d'étude est de comparer les deux protocoles ABVD et BEACOPP dans les formes disséminées à travers une étude rétrospective de 60 cas au service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

PHYSIOPATHOLOGIE

I. Aspects biologiques du lymphome de hodgkin

Décrit par Thomas Hodgkin en 1832, la maladie de Hodgkin a conduit à de nombreuses hypothèses étiopathogéniques. Ce n'est que récemment, que de nombreuses avancées ont permis de mieux décrire la nature de la cellule de Hodgkin/Reed–Sternberg (HRS), les lésions oncogénétiques récurrentes présentes et le rôle pathogène du virus Epstein Barr. [1]

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

1. Origine de la cellule de Reed STERNBERG

Si la cellule de Reed Sternberg a été décrite voilà plus de 100 ans (en 1898 par Carl Sternberg et en 1902 par Dorothy Reed), ce n'est que récemment que l'origine lymphoïde B a été identifiée dans la majorité des LH. Les études anciennes basées sur le phénotype des cellules HRS avaient conduit à l'hypothèse que les cellules dendritiques ou les macrophages voire les granulocytes étaient à l'origine des cellules HRS. Ce sont principalement les travaux de Kuppers et al. qui ont conduit à la conclusion que les cellules HRS dérivait de cellules lymphoïdes B issues des centres germinatifs ganglionnaires[3]. L'utilisation des techniques de vidéo-microdissection permettant l'analyse par PCR de cellules HRS isolées a permis de démontrer que les

cellules HRS étaient clonales et qu'elles présentaient les caractéristiques de cellules lymphocytaires B en cours de maturation. En effet, l'analyse de plusieurs cellules HRS issues d'un ganglion pathologique montre la présence d'un réarrangement clonal de la portion hypervariable des gènes (V) des chaînes légères ou lourdes des immunoglobulines (Ig). Les cellules HRS sont porteuses de mutations somatiques des gènes IgV. Ces mutations sont associées dans les lymphocytes B normaux à la phase de prolifération puis d'apoptose des cellules B dans les centres germinatifs ganglionnaires. Schématiquement les mutations observées dans les HRS conduisent à faire l'hypothèse que ces cellules porteuses de réarrangements en règle non fonctionnels, des IgV, échappent néanmoins à l'apoptose par le biais de mécanismes oncogéniques complexes. Si ces analyses ont permis d'élucider la nature des cellules HRS, il existe toutefois de rares observations de LH de phénotype T porteur de réarrangement du récepteur des cellules T (TCR) et ne présentant pas de réarrangement IgV.[1]

Les cellules de Hodgkin ont un phénotype hétérogène. Carbone et al. ont montré que dans certains cas, elles exprimaient un phénotype de type centro-germinatif (GC) tardif ou post centro-germinatif précoce (BCL6⁻ / CD10⁻ / MUM1⁺ / CD138⁻) et dans d'autres cas, un phénotype post centro-germinatif (BCL6⁻ / CD10⁻ / MUM1⁺ / CD138⁺). Une faible proportion exprime un phénotype intermédiaire (BCL6⁺ / CD10⁻ / MUM1⁺ / CD138^{+/-}). Cette hétérogénéité d'expression phénotypique, entre un phénotype GC tardif / post GC précoce / post GC suggère que, dans une partie des lymphomes de Hodgkin classiques, la différenciation de ces cellules tumorales n'est pas complète ou qu'elle est en cours au moment du diagnostic. Carbone et al. rapportent que le phénotype BCL6⁻ / CD138⁺ est exprimé dans les cellules de Hodgkin CD40⁺ entourées de lymphocytes T CD40-L⁺. Il a été montré in vitro que l'interaction entre le CD40 et son ligand CD40-L inhibait BCL6 dans les cellules B

centro-germinatives. Ces données suggèrent donc que les lymphocytes T CD40-L+ induiraient la différenciation des cellules de Hodgkin et l'acquisition d'un phénotype post centro-germinatif en perdant l'expression de BCL6. (Figure 1)

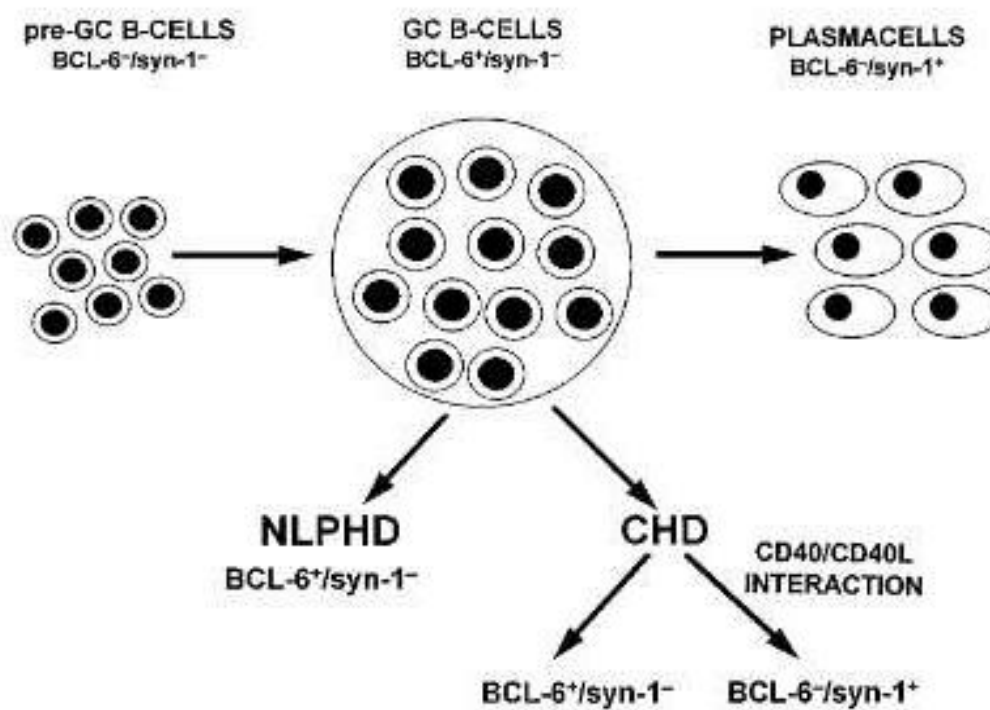


Figure 1 : Modèle de l'histogénèse du lymphome de Hodgkin basé sur l'expression de BCL6 et Syn1 (CD138) dans la différenciation phénotypique des cellules B. Le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire possède un phénotype de type GC, alors que le lymphome de Hodgkin classique peut à la fois exprimer un phénotype de type GC tardif ou post GC selon le stade de sa différenciation.

Extrait de « Expression Status of BCL-6 and Syndecan-1 Identifies Distinct Histogenetic Subtypes of Hodgkin's Disease », Carbone et al.

Indépendamment de ces données, en analysant les lymphomes composites (lymphome B non hodgkinien et lymphome de Hodgkin), il a été montré que la cellule de Hodgkin partageait un certain nombre de mutations sur le gène des immunoglobulines avec la cellule lymphomateuse non hodgkinienne. Ceci suggère que ces cellules dérivent d'un précurseur commun B du centre germinatif [4].

Une équipe a montré que le réarrangement de la partie variable de la chaîne lourde des immunoglobulines détecté au diagnostic, et spécifique au clone tumoral du patient pouvait servir de cible pour une sonde complémentaire qui permettait de le suivre au fil de la maladie. Ainsi, il a été montré que ce clone était persistant et se disséminait à chaque rechute du patient. Ce réarrangement spécifique permettait l'analyse de la maladie résiduelle, ou de la progression tumorale et de la dissémination [5].

2. Pathogenèse moléculaire du LH :

2.1. L'Épigénétique des cellules HRS :

La rareté des cellules HRS a longtemps limité l'identification des lésions génétiques à l'origine de leur phénotype. De nombreuses anomalies cytogénétiques sont rapportées dans la littérature mais celles-ci sont très variables et semblent aléatoires, traduisant une instabilité chromosomique à ce jour mal expliquée. Toutefois, des approches combinant les analyses du transcriptome des HRS, la cytogénétique moléculaire ainsi que l'analyse des lignées cellulaires permettent de montrer la présence de plusieurs mécanismes associés à la transformation de ces cellules. [6]

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

Les facteurs spécifiques de la transcription des cellules B, PU 1, Oct-2 et BOB 1 qui activent normalement l'expression des divers gènes des cellules B, y compris le gène d'Ig, ne sont pas détectables dans les cellules HRS. [7]

La baisse de la régulation et les anomalies fonctionnelles d'autres gènes liés aux cellules B tels que l'E2A (également connu sous le nom de TCF3) et du facteur EBF sont proposées pour contribuer à la perte du phénotype des cellules B. [7,8]

Au contraire, l'IRF4, un marqueur des cellules plasmocytaires est fréquemment exprimé dans les cellules HRS et favorise également leurs proliférations. Les preuves suggèrent que cela résulte de l'activation de la voie NF- κ B. [9,10]

2.2. Les voies de signalisation :

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

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

2.2.1 La voie NF- κ B : [185,186]

L'étude des anomalies génétiques récurrentes touchant les facteurs de transcription essentiels au développement de la cellule de Hodgkin a permis de découvrir que l'activation constitutive de la voie NF- κ B était essentielle à sa survie et à sa prolifération. (Figure 2)

Le NF- κ B est un homo ou hétéro dimère formé à partir de 5 sous unités : p50, p52, p65, RelB et c-Rel. À l'état inactif, le complexe NF- κ B est inhibé par I κ B qui le séquestre dans le cytoplasme. Une fois dans le noyau, le complexe NF- κ B régule la

transcription de divers gènes cibles, y compris une variété de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs anti-apoptotiques (Bcl-xL, cIAP2, FLIP).

L'activation des facteurs de transcription de NF- κ B est stimulée par deux voies : la voie canonique classique et la voie alternative dite non canonique.

Le mécanisme le plus fréquemment trouvé dans l'activation de la voie NF- κ B est l'activation constante du complexe I κ B kinase (IKK) par le facteur TRAF (TNF alpha receptor associated factor), le CD30 ou le CD40.

Une fois activé, le complexe IKK phosphoryle I κ B libérant ainsi l'hétéro dimère p65/p50 et permettant son transfert dans le noyau.

Dans les cellules HRS, les signaux émis par l'intermédiaire de CD30, CD40 et le récepteur de l'activateur du NF- κ B (RANK) sont connus pour maintenir la signalisation de la voie NF- κ B.

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

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

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

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

2.2.2 La voie JAK/STAT :

Les cellules de Hodgkin recrutent les cellules réactionnelles de leur environnement et régulent leur propre stimulation par l'expression de cytokines, de chémokines et de récepteurs. La plupart des signaux engendrés par ces cytokines transitent via la voie JAK/STAT. La fixation d'une cytokine induit la phosphorylation des protéines STAT, permettant leur translocation dans le noyau où elles induisent l'expression des gènes cibles.

Les études moléculaires récentes ont montré que la voie de signalisation JAK/STAT était dérégulée dans certaines lignées de lymphome de Hodgkin donnant un signal de prolifération et un signal anti-apoptotique aux cellules tumorales. [10]

Les cellules de Hodgkin comportent une activation de STAT3, STAT5, STAT6, médiée par des cytokines comme IL13 ou IL21. Ces cytokines sont produites par les cellules tumorales elles-mêmes ou par le microenvironnement, suggérant une stimulation autocrine. [11]

JAK 2 est une protéine à activité tyrosine kinase, jouant le rôle de médiateur dans la signalisation des cytokines. L'activation de JAK2 par la liaison avec son ligand active les protéines STAT qui régulent l'expression des gènes cibles de la survie cellulaire, de la prolifération et de la différenciation cellulaire, comme SOCS, BCL-XL, CDKN1A, CCND1 et MYC. [12]

La voie JAK/STAT est une voie comportant des anomalies génétiques dans les cellules de Hodgkin.

Le gain de copies de la région 9p24.1 contenant le gène JAK2 est une anomalie récurrente dans le lymphome de Hodgkin, mise en évidence dans 30 à 40 % des cas

par plusieurs études [13,14], et semble être le mécanisme prédominant de la dérégulation de JAK2 dans le lymphome de Hodgkin.

Des altérations de régulateurs négatifs de la voie JAK/STAT comme SOCS1 et PTPN2 ont été décrites. SOCS-1 codant pour un inhibiteur de la voie JAK/STAT est inactivé par mutation dans environ 40 % des lymphomes de Hodgkin classiques. [15]

Hao et al. ont montré récemment in vitro et in vivo que l'inhibiteur de JAK2 (fedratinib) ralentissait la prolifération des cellules de Hodgkin. De plus, l'effet du fedratinib était dépendant du nombre de copies de la région 9p24.1 contenant le gène JAK2. [16]

2.2.3 La voie PI3K et MEK :[185]

La voie PI3K peut être activée à l'aide des signaux transmis par CD40, CD30, RANK et du récepteur à l'activité tyrosine kinase (TRKs). Son action a été démontrée par la phosphorylation de l'AKT et la présence de plusieurs protéines cibles dans la plupart des cas de LH.

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

L'activation de la voie MAPK/ERK est une réponse à divers stimuli extracellulaires qui régulent l'apoptose, la prolifération et le déclenchement des signaux de différenciation.

CD30, CD40 et la stimulation de RANK conduisent à des formes actives de plusieurs membres de la famille MAPK (sérine/thréonine kinases) exprimées par les cellules HRS. L'inhibition de l'activité ERK a des effets antiprolifératifs dans des lignées cellulaires du LH.

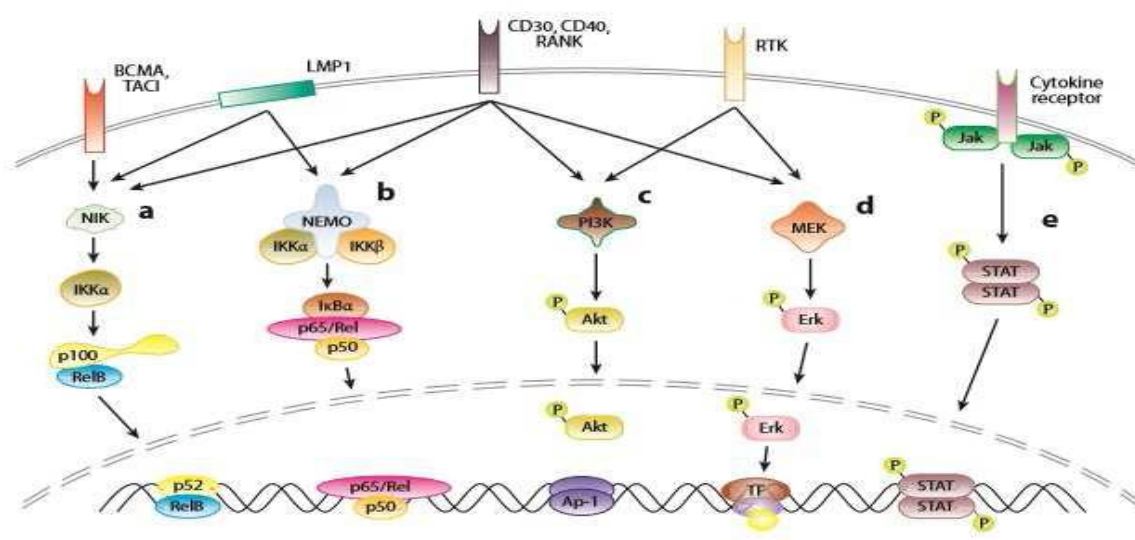


Figure 2 : Voies de signalisation dans le lymphome de Hodgkin. La voie « a » représente la voie alternative de NF-κB, la voie « b » représente la voie canonique de NF-κB, « c » représente la voie PI3K, « d » représente la voie MEK, « e » représente la voie JAK/STAT.[14]

2.3. Rôle des cytokines et chémokines dans le LH :

Les altérations génétiques ne sont pas la seule cause de l'activité constitutive des voies de signalisation. Les cytokines et chémokines produites par les cellules HRS ainsi que les cellules du microenvironnement stimulent, d'une manière paracrine et/ou autocrine, l'activation des signaux de transcription dérégulés dans LH et contribuent à la prolifération des cellules HRS. [17]

Par exemple, l'activation de la voie NF-κB résulte de la sécrétion des facteurs BAFF (B-cell activating factor) et APRIL (a proliferation-inducing ligand) par les cellules HRS via les récepteurs BCMA et TACI.

Plusieurs autres cytokines telles que : l'IL-1.2.3.4.5.6.7.8.9.10.12, RANKL, CD30L, CD40L, et des chémokines : RANTES (CCL5), Eotaxin, TARC(CCL17), MIP-3α (CCL20) influencent sur la survie des cellules HRS et le maintien d'un microenvironnement favorable. [185]

2.4. Interaction entre le microenvironnement et les cellules HRS :

Les cellules inflammatoires du microenvironnement tumoral du lymphome Hodgkinien auraient un rôle de stimulation de la prolifération sur les cellules de Reed Sternberg par la sécrétion de cytokines et de chémokines dans le but de maintenir une immunosuppression vis-à-vis de ces cellules tumorales (**Figure 3**). [19]

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

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

Les cellules accumulées interagissent avec les cellules HRS par le biais de CD80 et CD40L fournissant à celles-ci des signaux de survie et de protection contre la surveillance immunitaire.

Diverses autres cellules dans le microenvironnement interagissent également avec les cellules HRS pour maintenir son microenvironnement pathologique. [185]

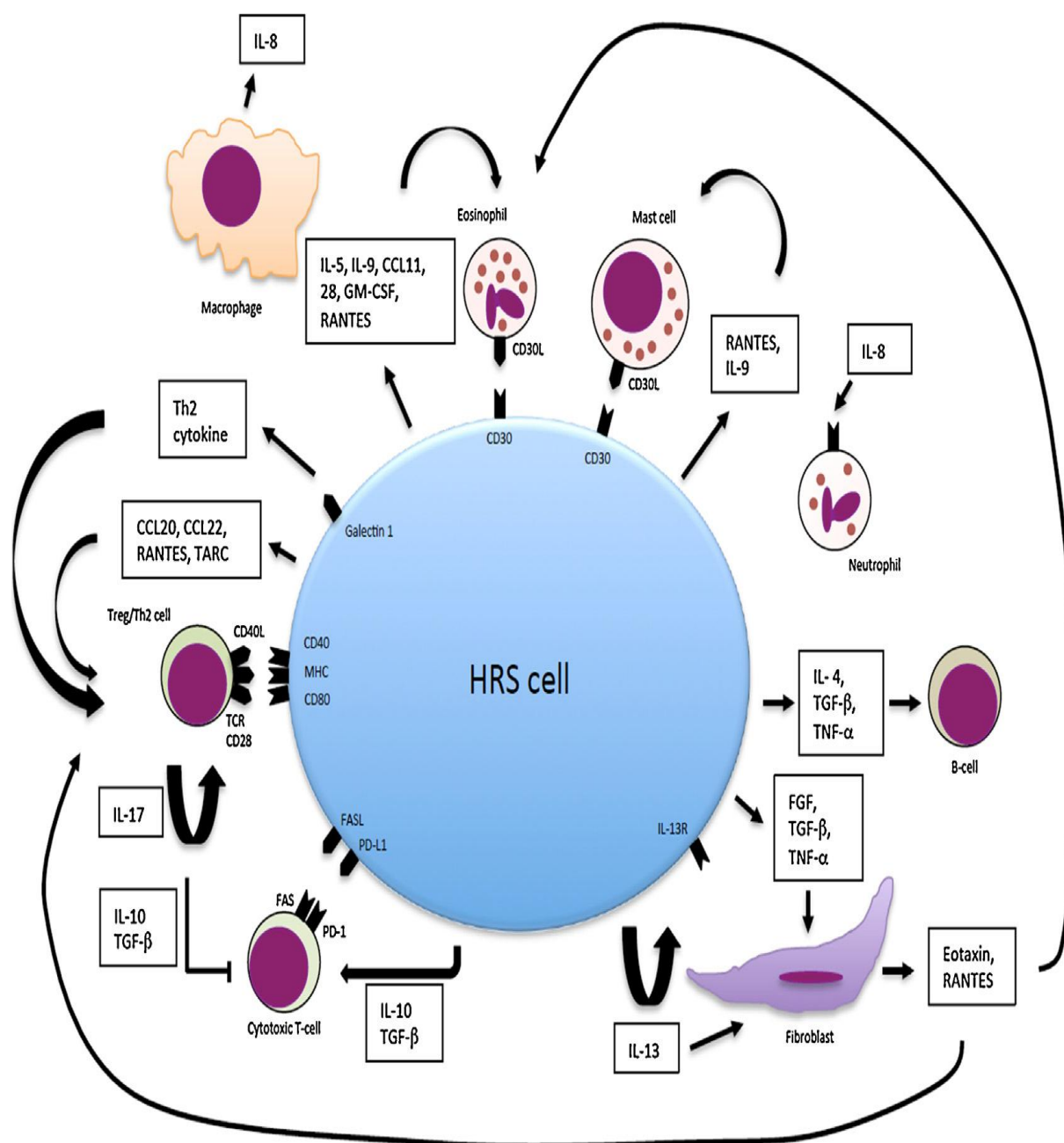


Figure 3 : l'Interaction complexe des cellules HRS avec les cellules du microenvironnement. [185]

II. Etiopathogenie:

1. Le rôle du virus EBV [1]

Trente à 50 % des LH de Hodgkin expriment les gènes de latence de type II du virus EBV : LMP1, LMP2, EBNA1 et BamH1A. Les études épidémiologiques puis biologiques ont suspecté le rôle du virus EBV dans le développement du LH. Une étude récente a permis de confirmer ce lien en montrant l'existence d'un risque $\times 4$ de développer un lymphome de Hodgkin EBV+ dans les 5 ans suivant une mononucléose infectieuse. [18]

In vitro et in vivo les principaux arguments en faveur du rôle pathogène de l'EBV sont multiples[19] :

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

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

2. VIH :

De nombreuses études épidémiologiques ont trouvé un risque accru de maladie de Hodgkin au cours de l'infection par le VIH, allant d'un facteur 5 à 50[20]. Le LH, 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 au LH, est nettement supérieure ($\times 10-30$) chez les patients infectés par le VIH que dans population générale.

3. Lymphomes de Hodgkin familiaux et secondaires

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

Enfin les formes familiales sont connues depuis la fin des années 1970, il existe un risque multiplié par 3 à 7 chez les sujets apparentés, et un risque relatif élevé chez les jumeaux homozygotes. L'hypothèse d'un (ou plusieurs) gènes de susceptibilité est fortement suspectée[21]

4. Facteurs environnementaux :

Quelques études ont mis en évidence une augmentation significative du risque de la maladie de Hodgkin lié aux activités agricoles et à l'exposition aux produits phytosanitaires (pesticides). Dans tous les cas, les risques étaient multipliés par un facteur de 2 à 7, par rapport à des témoins non exposés [22]

III. Mode d'extension du LH :

Le concept d'un début ganglionnaire uni focal du LH et d'une extension de proche en proche aux territoires ganglionnaires adjacents, par voie lymphatique, repose sur les études menées par Kaplan et Rosenberg, à l'université de Stanford et Teillet à l'hôpital Saint-Louis de Paris. Le site initial est, par ordre de fréquence : intrathoracique, cervical haut ou moyen, inguinocrural, lombaire ou axillaire

L'extension lymphoïde se fait à partir

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

La diffusion hématogène représente le second mode d'extension, expliquant l'atteinte splénique, osseuse, médullaire, pulmonaire et enfin hépatique. Cette dernière peut aussi résulter d'une extension lymphoïde à partir des ganglions lomboaortiques et de la rate.

Une atteinte par contiguïté, à partir d'un ganglion envahi, explique l'atteinte du péricarde, de la paroi thoracique ou d'une vertèbre isolée.[23]

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au sein du service d'Hématologie clinique de l'Hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès portant sur une série de 60 cas du lymphome de Hodgkin de formes avancées pris en charge entre janvier 2008 et décembre 2018.

II. Objectif de l'étude :

- Principal: comparer deux protocoles : ABVD et BEACOPP dans le traitement des formes avancées du lymphome de hodgkin
- Secondaire :
 - Déterminer le profil épidémiologique et la fréquence de survenue du LH.
 - Déterminer l'aspect clinique, paracliniques et anatomopathologique.

III. Critères d'inclusion :

- Nous avons inclus dans notre étude tous les patients adultes (âge > 16 ans) se présentant pour prise en charge d'un LH avec un stade avancé (stade IIB, III et IV d'ANN ARBOR).

IV. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de cette étude :

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

V. Collecte de données :

Le recueil des données a été établi à partir des dossiers des patients suivis au service d'hématologie clinique

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

- Les données épidémiologiques générales: l'identité, l'âge, le sexe, la profession, l'origine et le niveau socio-économique.
- Les antécédents : personnels et familiaux
- Les données cliniques : motif de consultation, délai entre l'apparition du premier symptôme et la consultation, signes physiques.
- Les moyens diagnostiques.
- Le bilan d'extension
- Le bilan pronostique
- Le bilan pré-thérapeutique ;
- la prise en charge thérapeutique : les protocoles de chimiothérapie
- Evaluation et évolution.

VI. l'évaluation pronostic :

Le score pronostique utilisé dans notre étude est le *Score pronostique international*.

Les facteurs de risque définis s'appliquent à tous les stades et conduisent à individualiser 3 groupes: favorable, intermédiaire et défavorable. Ces facteurs comprennent :

- Age > 45 ans
- Sexe masculin
- albumine < 40g/l
- Hb < 10,5 g/100ml
- GB >15000 / mm³
- Ly < 600 / mm³ ± < 8%
- Stage IV

VII. L'analysedes données :

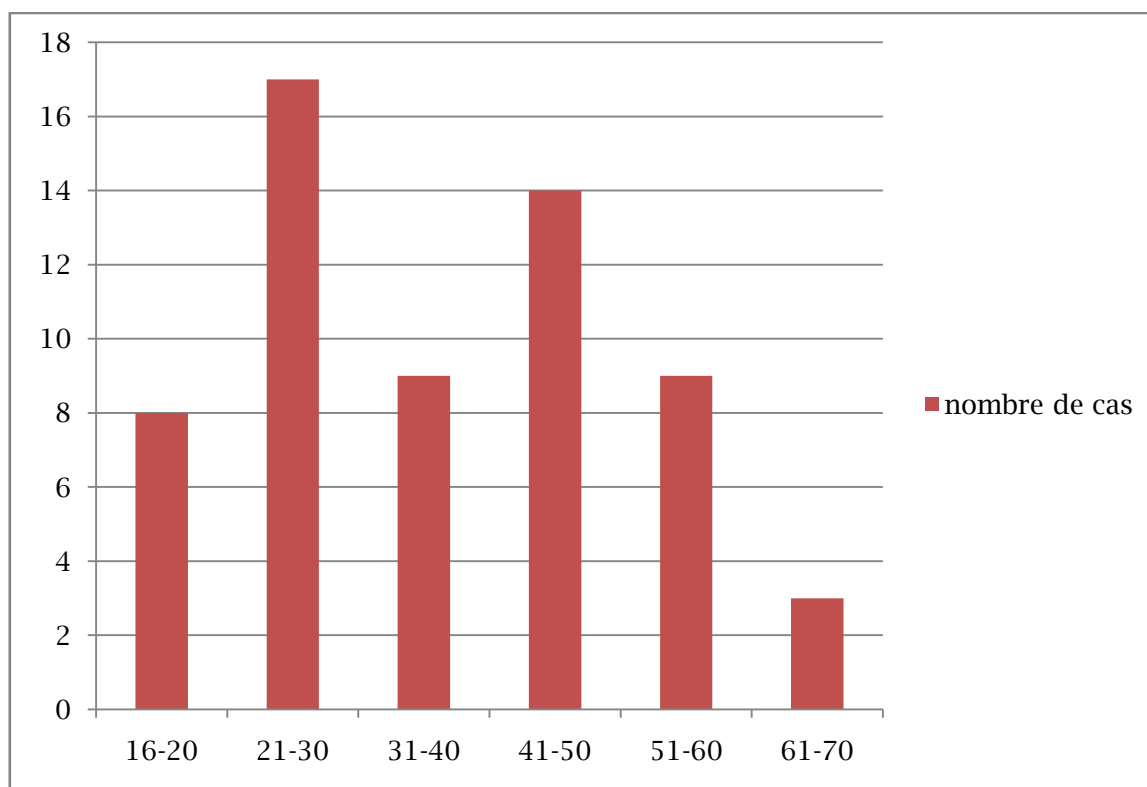
Les variables qualitatives sont décrites en pourcentage. Les variables quantitatives sont décrites en moyenne, et médiane. Les taux de survie ont été estimés par la méthode de Kaplan Meier. Tous les résultats ont été produits avec le logiciel Epi info 7.

RESULTATS

I. Profil épidémiologique :

1. Age:

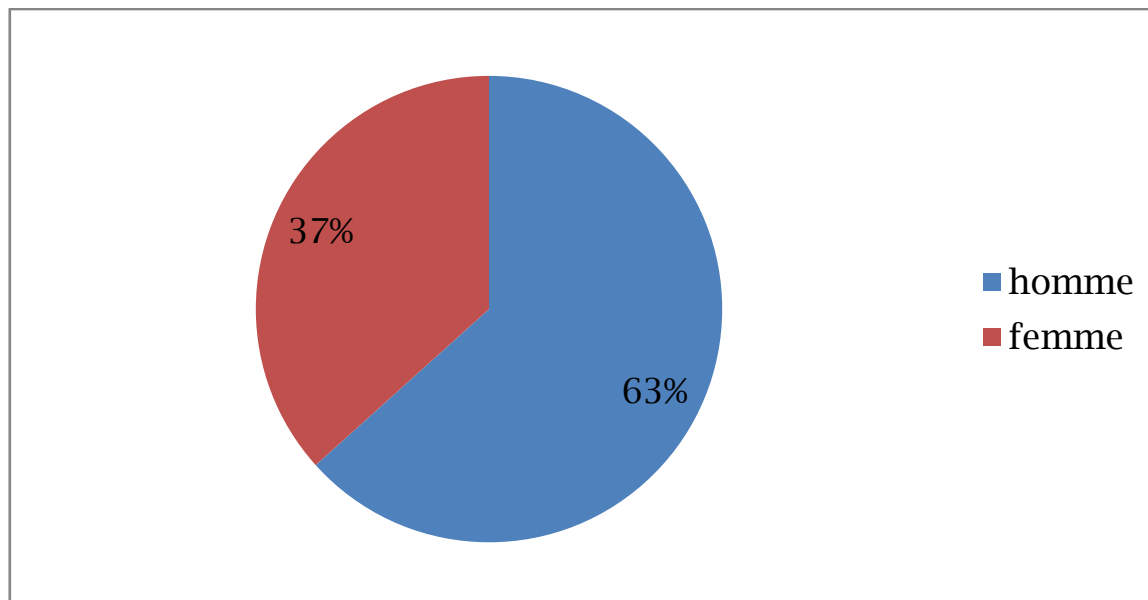
Pour notre étude l'âge varie entre 16 ans et 63 ans avec une moyenne de 35,7 ans. On note 2 pics d'incidence : entre 21 et 30 ans et 41 et 50 ans.



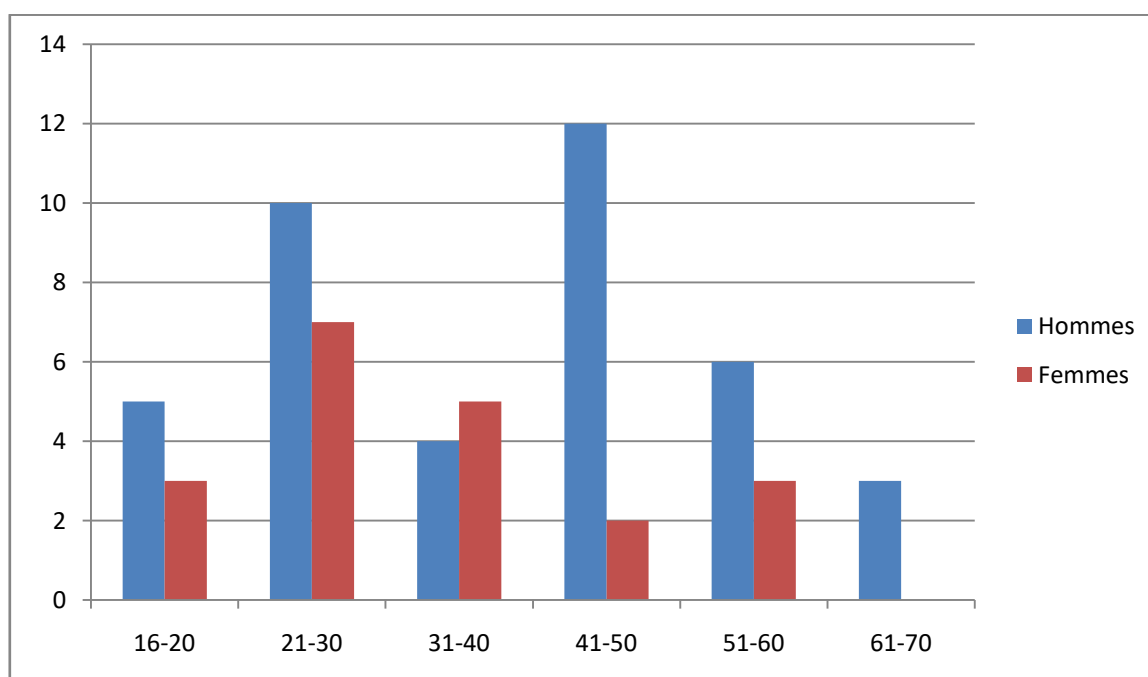
Graphe 1 : répartition selon les tranches d'âge

2. Le sexe:

Notre étude comporte 38 hommes contre 22 Femmes soit un sex-ratio H/F de 1,72



Graph 2 : répartition des patients selon le sexe



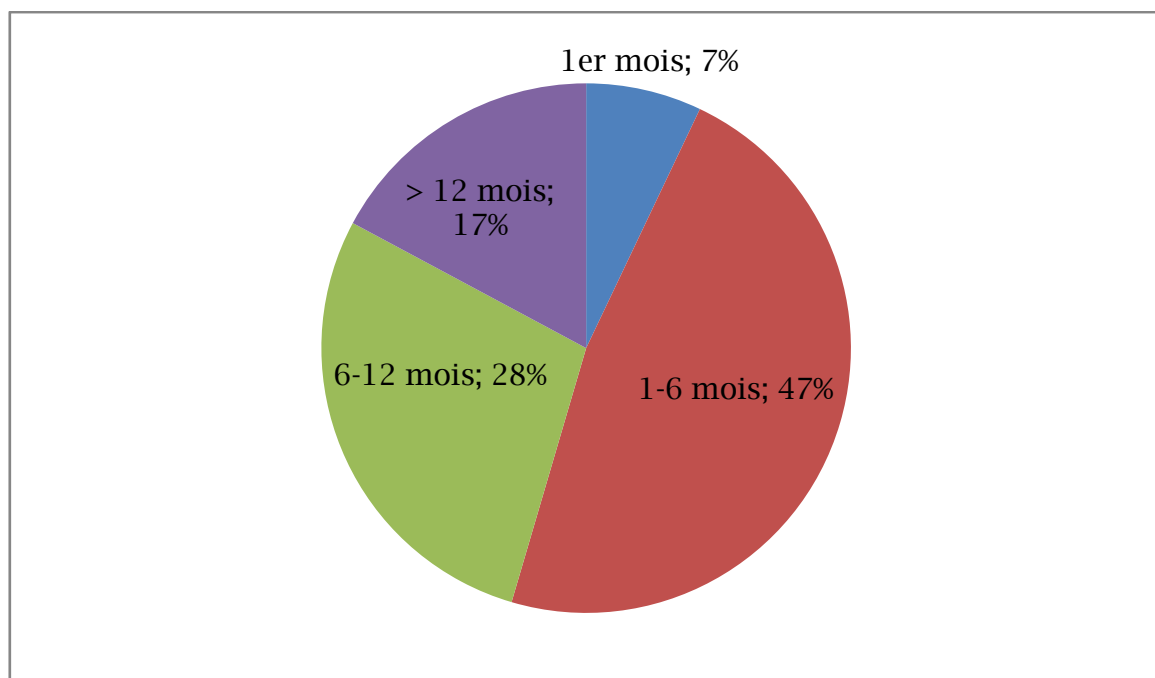
Graph 3: confrontation âge et sexe

II. CLINIQUE:

1. Délai de consultation:

Le délai entre les premiers signes et la première consultation au service d'Hématologie Clinique varie entre 1 mois et 24 mois avec une moyenne de 8,98 mois :

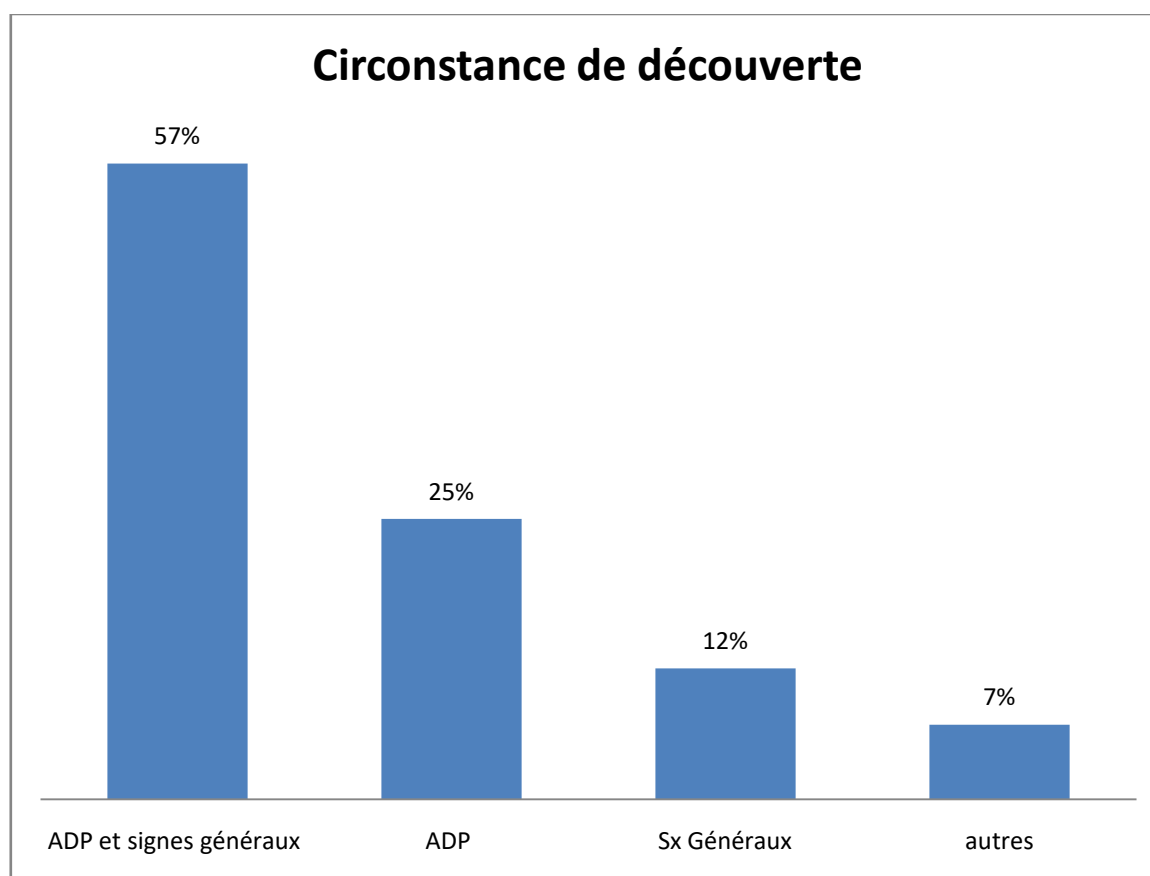
- 7% des patients ont consulté au cours du premier mois,
- 47% des cas ont consulté dans un délai entre 1 et 6 mois,
- 28% des cas ont consulté dans un délai entre 6 et 12 mois,
- 17% des patients ont consulté au-delà de 12 mois



Graph 4: répartition des patients en fonction du délai de consultation.

2. Circonstance de découverte:

Dans notre série, les motifs de consultations ont été dominés par les adénopathies superficielles associées à des signes généraux dans 56% de cas. 25% ont consulté pour des adénopathies (18% superficielles et 7% avait un syndrome cave et dyspnée sur ADPs médiastinales). 11 % des cas dans notre série ont consulté pour des signes généraux. Pour les 8% restantes les motifs de consultation étaient: la douleur thoracique, syndrome anémique, douleurs osseuses.



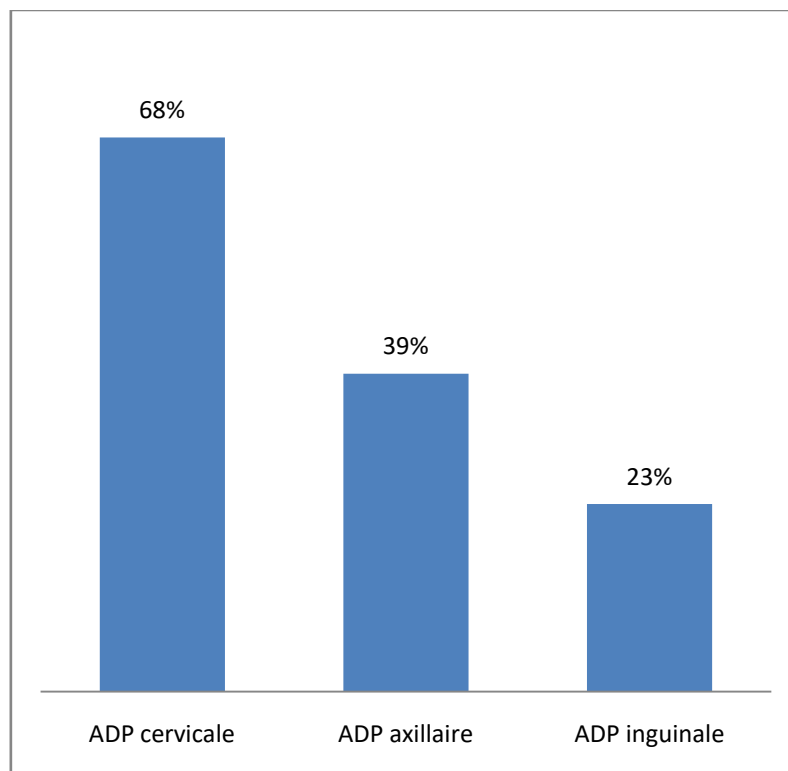
Graph 5: circonstance de découverte en pourcentage

3. L'examen clinique

3.1. ADP superficiel:

Dans notre série, l'examen clinique a noté la présence d'ADP superficielles dans 75 % des cas répartis comme suit :

- 68% avait des adénopathies cervicales,
- 39% avait des adénopathies axillaires
- et 23% avait des ADP inguinales.



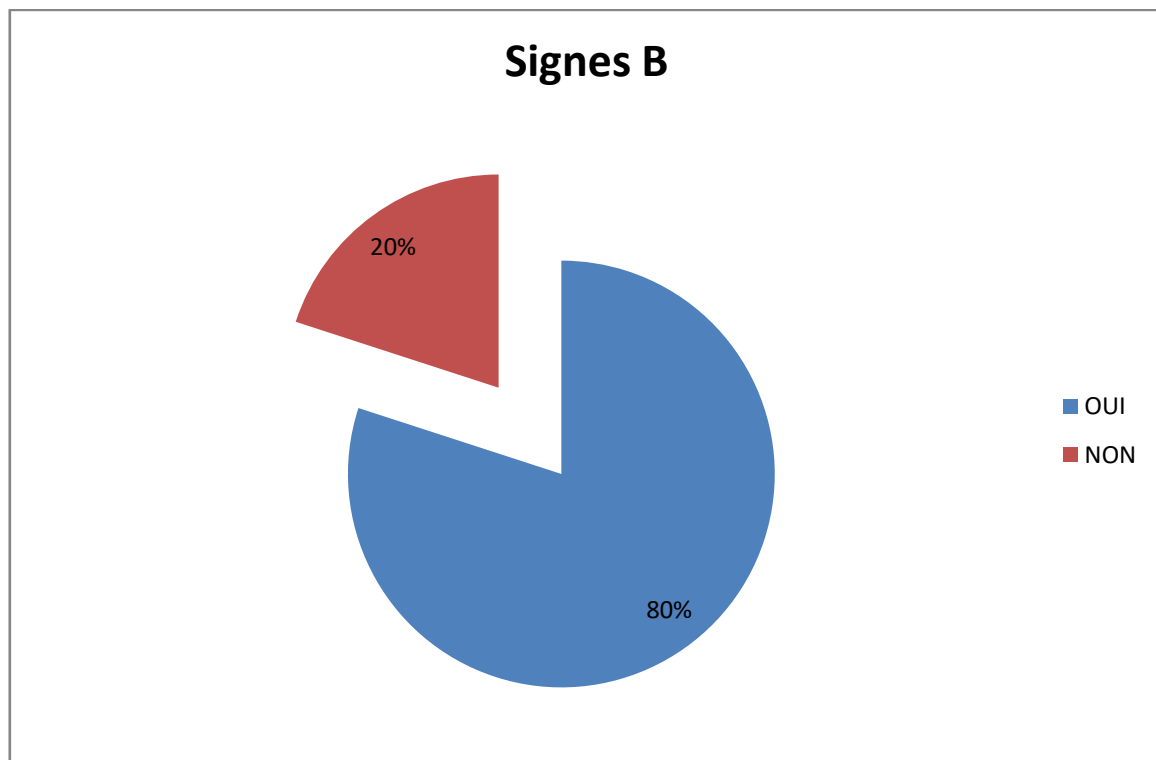
Graphe 6: répartition des ADPs périphériques dans notre série

3.2.Syndrome cave et signes respiratoires:

Un syndrome cave fait d'un œdème en pèlerine, une CVC avec parfois une dyspnée et des douleurs thoraciques, a été noté chez 4 patients.

3.3.Signes généraux:

48 patients (80% des cas) ont présentés des signes généraux faits d'amaigrissement, fièvre nocturne, prurit et sueurs nocturne.



Graph7: répartition des patients selon la présences de signes B

III. Diagnostic positif:

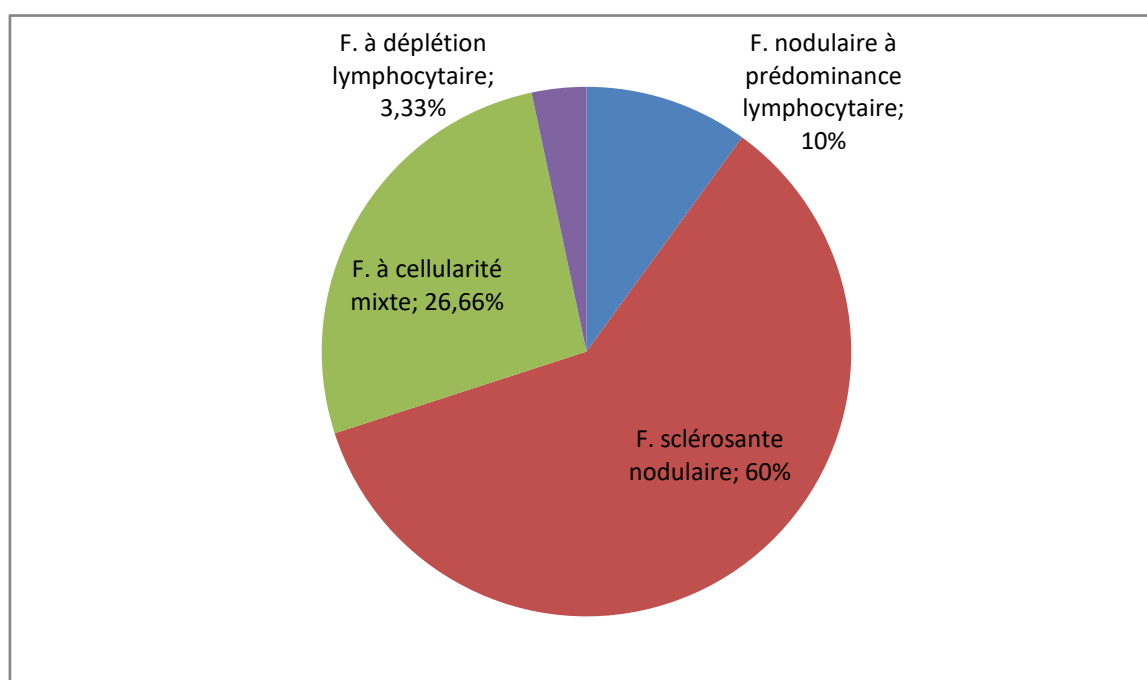
Le diagnostic a fait appel à des biopsies ganglionnaires dans la plupart des cas (un cas par biopsie ostéo-médullaire et un autre par biopsie osseuse) avec étude immuno-histologique montrant la présence de la cellule de Reed stenberg. L'immuno-histochimie a fait appel à un panel d'anticorps incluant au minimum l'anti-CD15 et l'anti-CD30 dont la positivité d'un des deux était essentielle pour retenir le diagnostic.

Concernant la répartition en fonction des formes histologiques, il était comme suit :

- La forme sclérosante nodulaire est le type histologique le plus fréquemment diagnostiqué (60%),
- Suivi de la forme à cellularités mixte dans 26,66% des cas
- La forme riche en lymphocytes du LH (dans 10% des cas)
- la forme à déplétion lymphocytaire (dans 3,33% des cas).

Tableau1 : répartition selon le type histologique.

	Nombre de cas	Pourcentage
Forme nodulaire à prédominance lymphocytaire	6	10%
Forme sclérosante nodulaire	36	60%
Forme à cellularité mixte	16	26,66%
Forme à déplétion lymphocytaire	2	3,33%

**Graphe 8 : pourcentage des formes histologique.**

IV. Bilan d'extension

1. Radio de thorax:

Réalisée chez tous les patients, la radiographie thoracique a objectivé des anomalies chez 25 cas à type de :

- Elargissement médiastinal,
- Opacité médiastinale,
- Pleurésie,
- Atteinte parenchymateuse.

L'index médiastino-thoracique (IMT) a été calculé chez tous les patients, 49 patients ont un IMT normal et 11 patients sont des médiastins bulky soit 18,33%

2. TDM CTAP

Une TDM CTAP a été réalisée chez tous nos patients.

A l'étage thoracique :Les adénopathies médiastinales ont constitué l'anomalie la plus fréquente,elles étaient présente chez 50 patients soit 83,33%.

A l'étage abdomino-pelvien les adénopathies abdominales étaient présentes chez 42 de nos patients soit 70%

Le scanner a également révélé une atteinte viscérale chez 24 cas réparti comme suit :

- Atteinte pulmonaire chez 14 patients
- Atteinte hépatique chez 10 patients
- Atteinte osseuse: 2 cas

3. PET SCANNER:

Dans notre série 40 patients ont bénéficié du PET scanner.

36 patients présentaient un hypermétabolisme ganglionnaire sus diaphragmatique

25 patients présentaient des foyers hypermétaboliques ganglionnaires sous diaphragmatique

L'atteinte viscérale était réparti comme suit :

- Atteinte ostéo-médullaire chez 4 patients
- Atteinte pulmonaire chez 12 patients
- Atteinte hépatique chez 5 patients

4. biopsie ostéomédullaire :

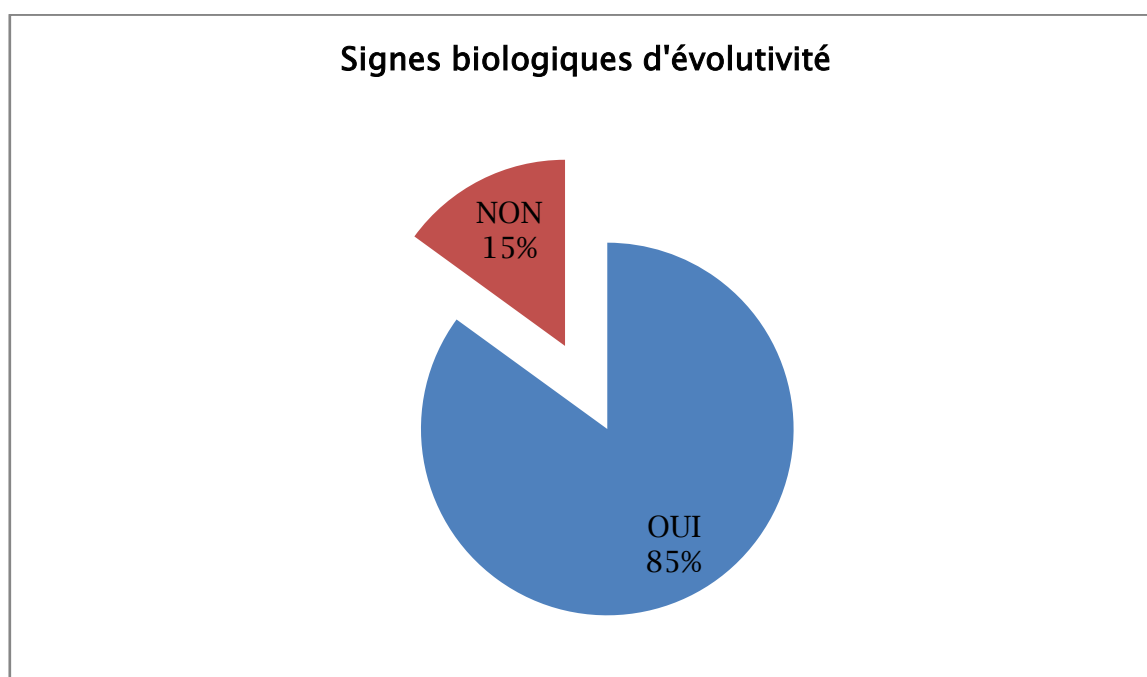
Réalisé chez 30 patients. Une infiltration médullaire a été notée chez 4 d'entre eux.

V. Signes d'évolutivité biologique:

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

1. Hémogramme
2. VS
3. Albuminémie
4. Sidérémie
5. Fibrinémie
6. Electrophorèse de protéine

Les signes d'évolution biologique étaient retrouvés chez 51 patients d'entre eux.



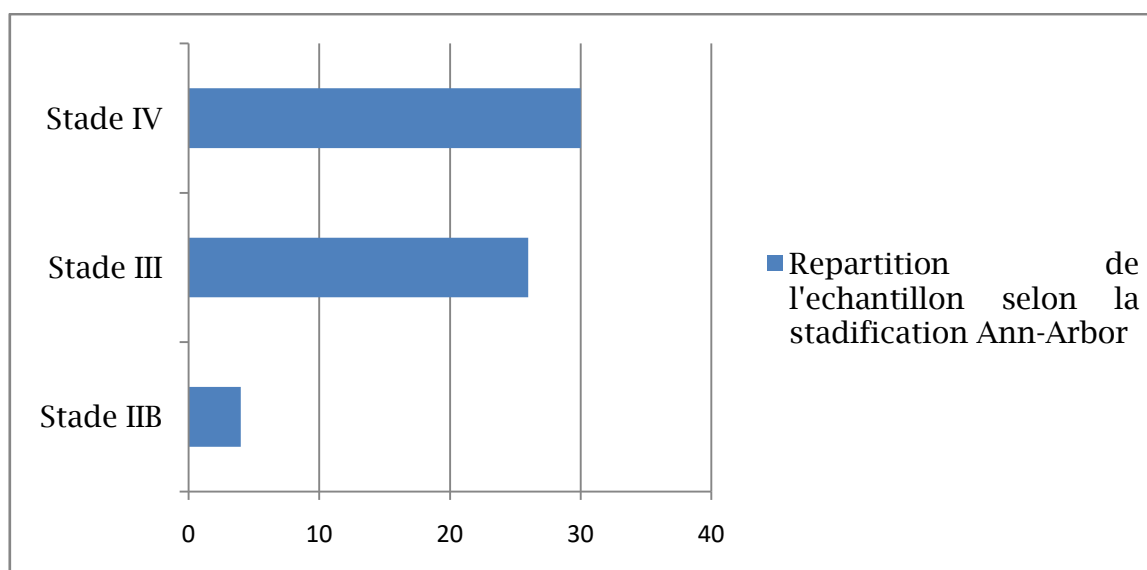
Graphe 9: répartition des patients selon la présence des signes d'évolution biologique

VI. Stade:

1. Classification anatomo-clinique :

Dans notre série on a inclus que les formes avancées et donc les stades IIB, III et IV selon la classification de Ann Arbor :

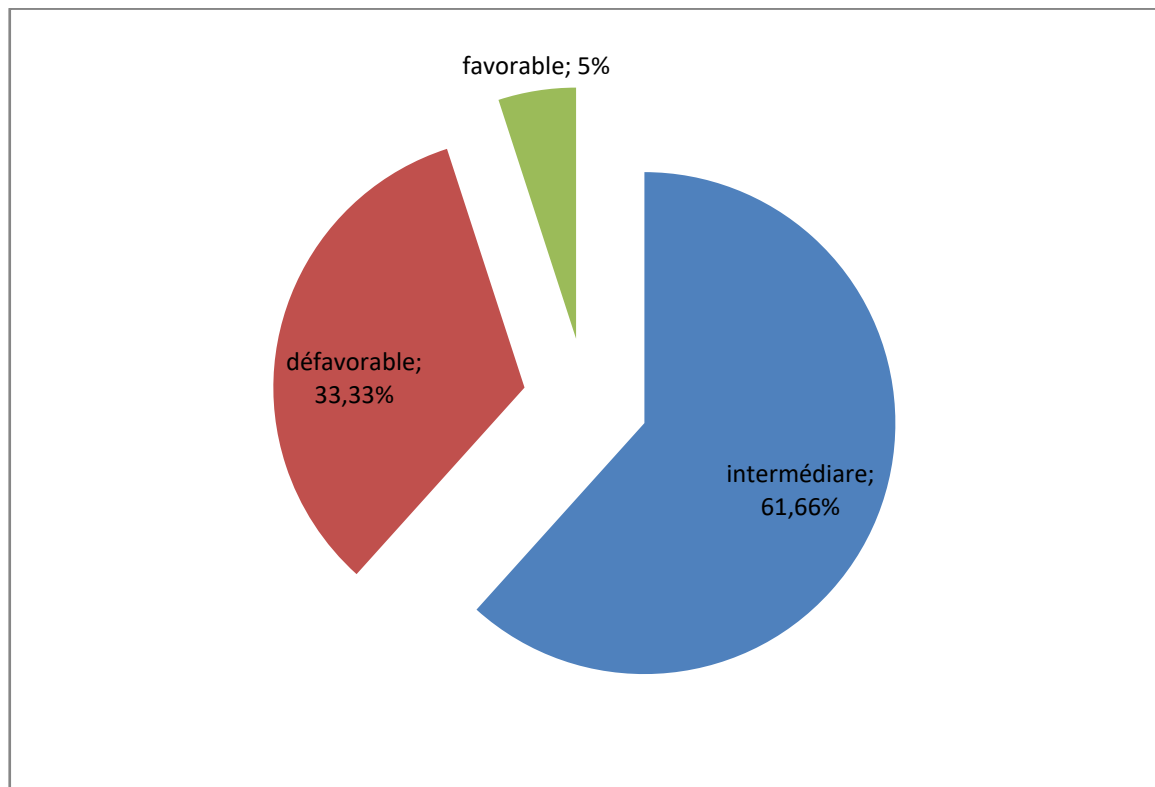
- 30 patients avaient un stade IV soit 50%. 26 parmi eux ont des signes d'évolution clinique et 4 ont des signes d'évolution biologique
- 26 patients avaient le stade III soit 43,33% dont 18 patients ont des signes d'évolution clinique et 8 ont des signes d'évolution biologique
- 4 patients avaient le stade IIB soit 6,66 % dont 3 ont des signes d'évolutivité biologique



Graphe 10: Repartition de l'échantillon selon la classification Ann-Arbor

2. Classification pronostic

Dans notre série 37 patients étaient de groupe défavorable soit 62 %. 20 patients étaient de groupe intermédiaire soit 61,66% et 3 patients étaient de groupe favorable soit 5%



graphe 11 : classification pronostic en pourcentage

VII. Traitement:

1. les moyens thérapeutiques:

Le traitement du lymphome de hodgkin a fait appel à une poly chimiothérapie. Les deux protocoles utilisés dans notre série sont le BEACOPP renforcé et l'ABVD.

Les 2/3 de nos patients (40 cas) ont été traités par le BEACOPP esc. Les autres ont reçu de l'ABVD soit 33,34%

Tableau 2: répartition des patients selon le protocole utilisé

Protocole	Nombre de cas	Pourcentage
BEACOPP	40	66,66%
ABVD	20	33,34%

2. nombre du cycle :

BEACOPP renforcée: Le nombre de cycle varie entre 6 et 8 cycles à raison d'un cycle par 21 jrs. Chez les patients traités avant 2015 le traitement faisait appel à 4 cures de BEACOPPesc suivi de 4 cures BEACOPP standard. Après 2015 on utilisait 6 cures BEACOPPesc

ABVD: Les cures sont administrées aux jours 1 et 14 d'un cycle de 28 jours. Le nombre de cures varie entre 6 et 8 cures.

3. caractéristique des patients selon le protocole administrés:

Tableau 3: caractéristiques cliniques et épidémiologiques de notre série.

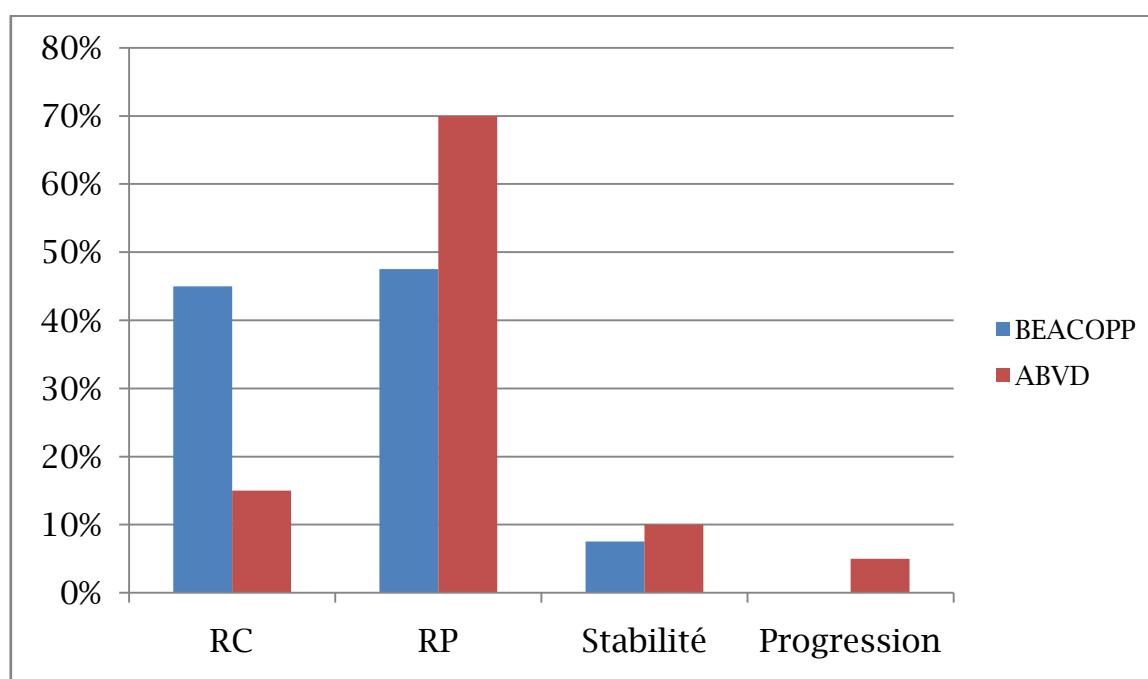
	Groupe BEACOPP	Groupe ABVD
Nombre de patient	40	20
Age (année)	36 (18 et 63)	33 (16 et 61)
Sexe ratio (H/F)	1,6	1,85
Délai moyen Dg (mois)	7,7	10,2
Sx généraux	32 (80%)	16 (80%)
Sx biologique	33 (82,5%)	18 (90%)
d'évolutivité		
Stades IIB	3	1
III	17	9
IV	20	10
SPI >2	30 (75%)	12 (60%)

VIII. Evaluation:

1. Evaluation après la 2-4e cure

Dans notre série tous nos patients ont bénéficié d'une TDM de contrôle (dont 20 ont bénéficié d'un PET scanner) après la 2-4ème cure. Les résultats sont comme suit :

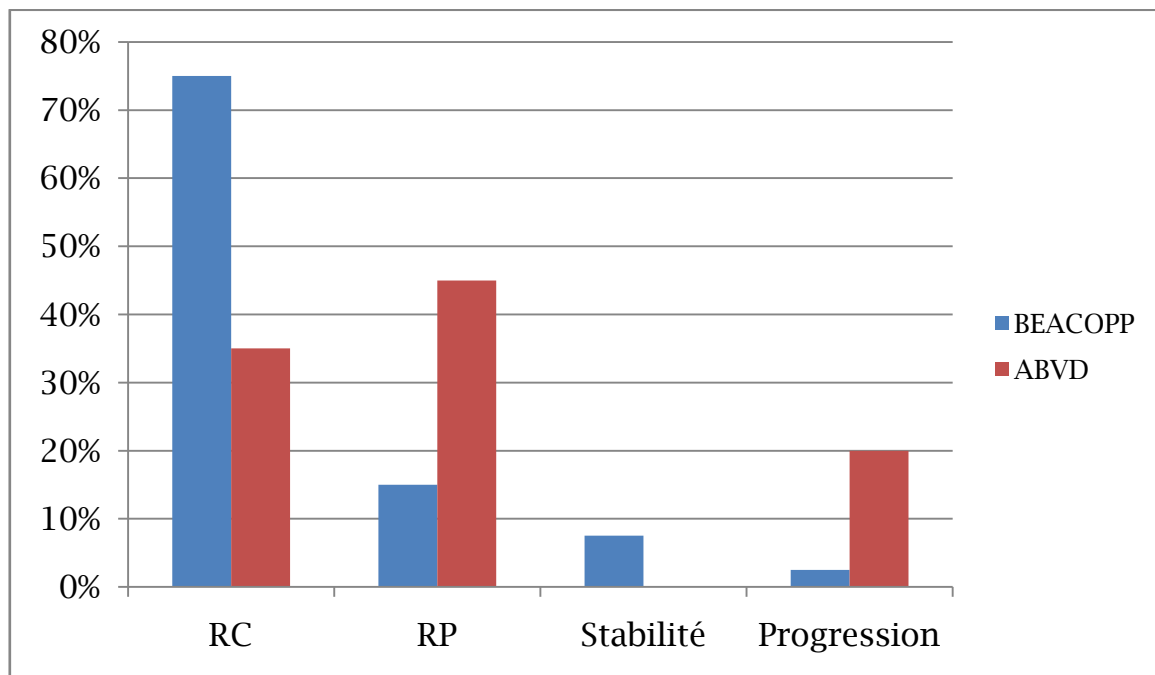
- rémission complète obtenue chez 45% des patients traité par le BEACOPP contre 15% traités par le protocole ABVD
- rémission partielle obtenue chez 47,5% des patients traité par le BEACOPP contre 70% traités par le protocole ABVD
- La stabilité est obtenue chez 7,5% des patients traité par le BEACOPP contre 10% traités par le protocole ABVD
- la progression a été observée uniquement chez les patients traités par le protocole ABVD avec un taux de 5%



Graph 12: Evaluation après la 3-4eme cure

2. Evaluation après fin de traitement :

- rémission complète obtenue chez 75% des patients traité par le BEACOPP contre 35% traités par le protocole ABVD.
- rémission partielle obtenue chez 15% des patients traité par le BEACOPP contre 45% traités par le protocole ABVD.
- La stabilité est obtenue chez 7,5% des patients traité par le BEACOPP
- La progression a été observé chez 2,5% des patients traité par le BEACOPP contre 20% des cas traités par le protocole ABVD.

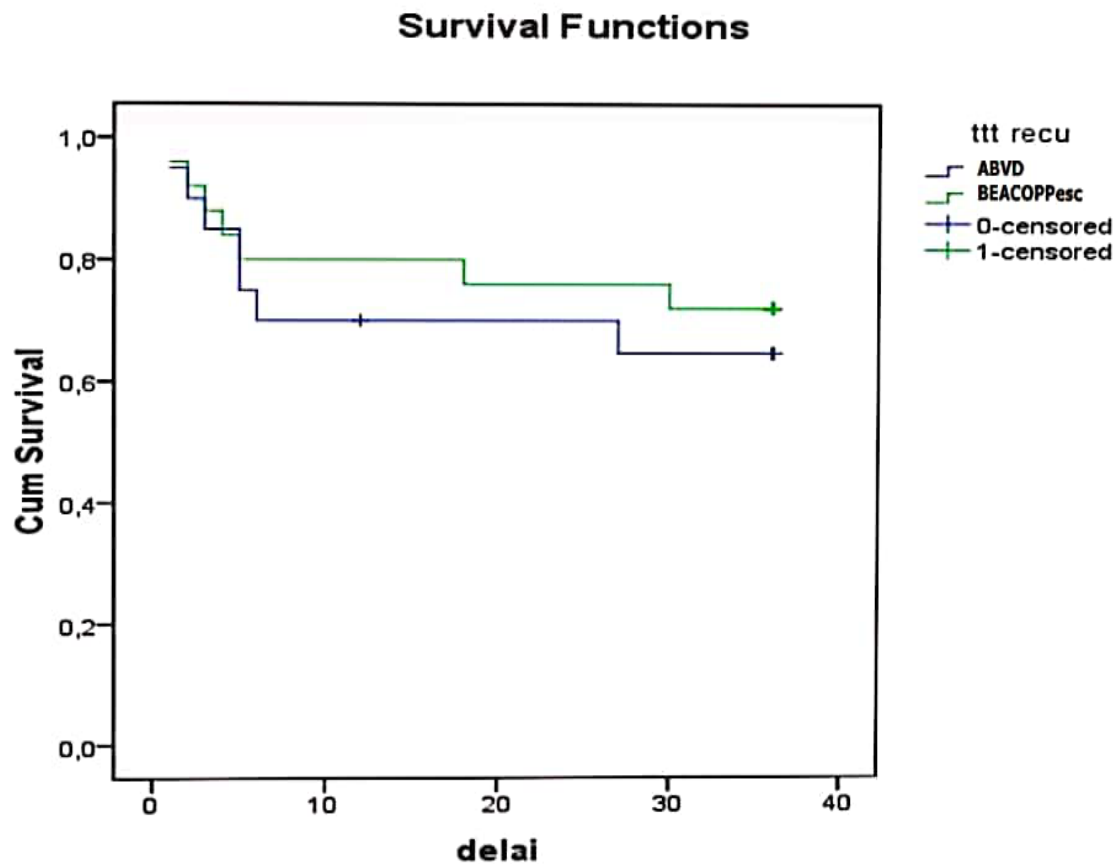


Graphe 13: Evaluation fin de traitement

IX. Survie

1. La survie sans rechute

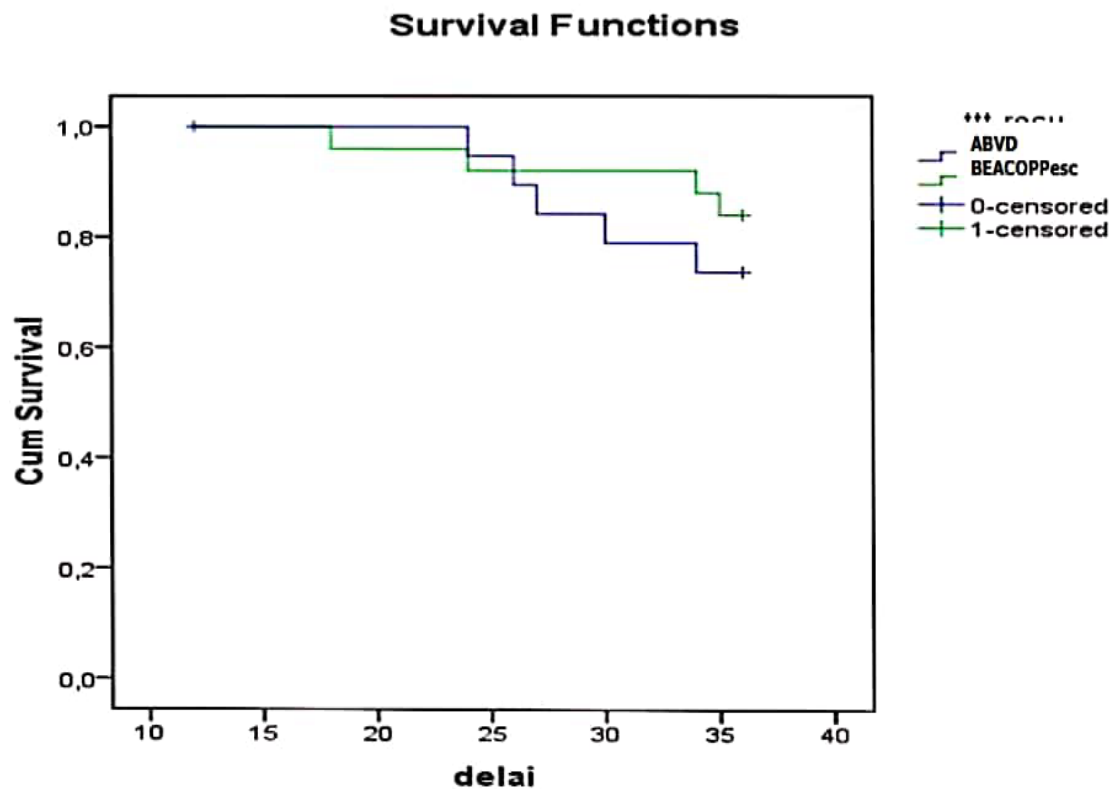
La survie sans maladie à 36 mois a été observée chez 72,5% des cas traité par BEACOPP contre 64,3% des cas traité par ABVD



Graphe 14: survie sans maladie à 36 mois

2. La survie globale:

La survie globale à 36 mois a été observée chez 88% des cas traité par le BEACOPP contre 74% des cas traité par l'ABVD.



Graphe 15: Taux de survie globale à 36 mois

X. Toxicité:

Le traitement était généralement bien toléré pour le groupe ABVD par rapport au BEACOPPesc.

La toxicité hématologique a été observé chez 50% des cas traités par le protocole BEACOPP contre seulement 15% des cas traités par ABVD.

La neutropénie fébrile a été observé chez 37,5% du groupe BEACOPP et 5% du groupe ABVD.

Les complications digestives type nausée et vomissement étaient plus observée chez le groupe BEACOPP

Pour les décès toxique on a noté un décès pour chaque groupe

La durée d'hospitalisation était raccourcit pour le groupe ABVD

On note également que le cout de la cure était moins cher pour le groupe ABVD comparé au groupe BEACOPP.

Tableau 4 : tolérance/Avantages/inconvénients

	Groupe BEACOPP	Groupe ABVD
	N (%)	N (%)
Toxicité hématologique (G>3)	20 (50)	3 (15)
Neutropénie fébrile	15 (37.5)	1 (5)
Décès toxique	1	1
Néoplasie et LAM/SMD secondaire	0	0
Nausée/vomissement	++	+
Durée moyenne d'hospitalisation par cure	5	2
Cout de la cure (en dhs)	8700	4200

DISCUSSION

I. Définition:

Le lymphome de Hodgkin est aujourd'hui considéré comme un lymphome B d'un type particulier. C'est une hémopathie maligne caractérisée par la présence de cellules de Reed–Sternberg (CRS)[24]. Cette cellule est à la base du diagnostic du LH.

Les études cliniques et biologiques ont démontré qu'il s'agissait d'une maladie lymphoïde regroupant deux entités bien différentes : lymphome de Hodgkin classique (LHc) et lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire [25].

II. Historique :

En 1832, Thomas Hodgkin, médecin anglais, rapportait les observations autopsiques de sept patients atteints d'adénopathies et de splénomégalie [26]

Bien que certains de ces patients fussent atteints également de tuberculose ou de syphilis, Hodgkin pensait qu'il pouvait s'agir là de manifestations d'une même entité, responsable de leur décès.

En 1865, Samuel Wilks publia les mêmes observations que son prédécesseur du St. Guy's Hospital londonien et décrivit pour la première fois la « maladie de Hodgkin».

Il n'y avait cependant toujours pas de description microscopique de cette pathologie, et ce n'est qu'en 1898 et 1902 que Sternberg et Dorothy Reed mirent en évidence les cellules caractéristiques.

La cellule géante bilobée ou multinucléée prit alors le nom de cellule de « Reed Sternberg », dénomination qu'elle garde encore aujourd'hui.

L'étiologie de cette maladie fût longuement controversée au début du 20ème siècle, et la tuberculose y fût largement rattachée.

Les descriptions de Rosenthal, Parker et Jakson pour la classification histologique des sous-types de cette maladie, ainsi que les travaux de Peters dans son

traitement par radiothérapie, ont permis de faire avancer les connaissances sur cette pathologie [27].

Depuis qu'il a été montré que la cellule de Reed-Sternberg est une cellule lymphoïde de type B [28], le terme de lymphome de Hodgkin est devenu plus approprié pour qualifier cette maladie.

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

Les premiers essais fructueux de chimiothérapie remontent à 1946 avec l'usage de la méchloréthamine par Jacobson et Goodman aux États-Unis. Les grandes innovations thérapeutiques sont cependant celles de la période 1950-1970, avec l'utilisation des hautes doses permises par la radiothérapie de haute énergie par Easson en Angleterre et surtout Kaplan aux États-Unis, et le développement d'associations de drogues par De Vita aux États-Unis et Jacquillat en France (1964).

Après 1970, des traitements dits combinés, associant radio et chimiothérapie, ont été essayés avec succès par différentes équipes. [29]

III. Epidémiologie :

Le lymphome de Hodgkin est une pathologie peu fréquente.

Au Maroc, selon le registre des cancers de Rabat, l'incidence brute du LH est estimée en 2005 à 1,2 pour 100 000 habitants. Elle représenterait 10,4 % de l'ensemble des hémopathies malignes [30].

Selon les résultats du registre des hémopathies malignes du grand Casablanca et régions présentés lors du XXIVème Congrès National de la Société Marocaine d'Hématologie en Novembre 2005, le LH représente 14,8 % de toutes les hémopathies malignes.

L'incidence de la maladie est globalement stable. En 2011 en France, il a été diagnostiqué 1840 nouveaux cas de lymphome de Hodgkin, représentant seulement 0,5% de l'ensemble des cancers [31,32].

Le lymphome de Hodgkin classique représente 95% des lymphomes hodgkiniens.

Son incidence se répartit selon une courbe bimodale dans les pays économiquement développés, comportant un pic d'incidence entre 15 – 35 ans et un deuxième pic plus tardif après 60ans [187]

Cette incidence en double pic évoque que cette pathologie découlerait de deux processus pathogéniques distincts : un agent infectieux pour les adultes jeunes (l'EBV : Epstein Barr Virus) [33] et un mécanisme partagé avec les autres lymphomes pour les patients plus âgés [34–35] qui ont un mode de révélation plus bruyant et une maladie de plus mauvais pronostic.

Dans les pays en voie de développement, l'incidence est plus faible et touche plus fréquemment les enfants de moins de 15 ans [36].

Le lymphome de Hodgkin est un cancer ayant un bon pronostic. Son taux de survie relative à 5 ans est de 84% toutes formes confondues [37]. En France en 2011, il a entraîné le décès d'un peu moins de 300 patients, soit 0,2% des décès par cancer [31].

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

Dans beaucoup d'études, on constate une décroissance progressive de l'incidence du LH au fil des années. A titre d'exemple, une estimation faite à partir des résultats des registres français a montré que le taux d'incidence du LH est passé de 2,9 pour 100 000 habitants par an en 1980 à 2,2 pour 100 000 habitants par an en 2000 [38].

On a constaté la même chose aux Etats-Unis, avec -12 % de cas incidents entre 1973 et 1991 [39].

La standardisation du taux d'incidence sur la population mondiale a montré qu'on est passé de 2,9/100 000 en 1980 à 2,0/100 000 en 2000 chez l'homme (taux annuel moyen = -1,37) et de 2,1/100 000 à 2,0/100 000 chez la femme (taux annuel moyen = -0,50) [38].

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

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

En grande Bretagne, une étude épidémiologique multicentrique au niveau de plusieurs régions (Angleterre, Ecosse, pays de Galles), a objectivé un taux d'incidence pour 100 000 habitants variable entre les deux sexes, avec 2,65 pour les hommes et 1,81 pour les femmes [39].

En France, l'incidence du LH chez l'homme et la femme est respectivement de 2,5 et 1,3 pour 100 000, ce qui correspond à environ 1100 nouveaux cas par an [40].

L'Italie constitue l'exception puisqu'on y constate une forte prédominance féminine de la maladie [41].

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

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

Tableau5 : Tableau récapitulatif montrant la prédominance masculine selon plusieurs études.

Pays	Nombre de cas	Hommes	Femmes	Sex-ratio (H/F)
Maroc (casa) [42]	119	75	44	1,7
Tunisie [43]	251	140	111	1,3
Algérie [44]	140	78	62	1,3
Mali [45]	35	25	10	2,5
Cote d'ivoire [46]	62	45	17	2,6
Kuwait [74]	140	83	57	1,5
Notre étude	60	38	22	1,72

Au niveau du Maroc, une étude rétrospective réalisée à Casablanca incluant 119 patients, a objectivé un sex-ratio de 1,7 [42].

Chez nos voisins tunisiens et algériens, les résultats sont assez proches. En Tunisie, une étude multicentrique prospective incluant 6 centres entre 2002 et 2006 a objectivé un sex-ratio de 1,3 [43].

Dans l'ouest algérien, une étude incluant 140 patients a montré une différenced'atteinte des deux sexes estimée à 1,3 [44].

En Afrique, la prédominance masculine paraît plus nette et le sex-ratio dépasse en général 2 ; deux études en Côte d'ivoire et au Mali ont montré des ratios de 2,5 et 2,6 respectivement [46, 45].

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

Dans notre étude le sexe-ratio était proche de celui de Casablanca et du Kuwait.

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

L'incidence du lymphome de Hodgkin varie considérablement entre les pays occidentalisés et ceux économiquement défavorisés (**figure 4**). Les taux sont ainsi plus élevés aux États-Unis, au Canada, en Suisse et au nord de l'Europe. Ils sont intermédiaires dans le sud et l'est de l'Europe, alors qu'ils sont faibles dans l'est de l'Asie. [40]

Dans le même pays, il existe aussi une différence d'incidence entre les régions, comme c'est le cas aux États-Unis où on trouve des zones de faible incidence (0,5/100 000) et d'autres à plus forte incidence atteignant 4/100 000 habitants. [47]

Cette variabilité a conduit Correa et O'Conor à proposer trois modèles épidémiologiques dans le début des années 1970 : [42]

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

Au Maroc, on ne retrouve pas de différence géographique puisque les résultats des CHU du royaume montrent qu'il existe un taux de recrutement semblable entre ces CHU, tout en sachant que chacun d'eux draine une région géographique distincte de notre pays.[48]

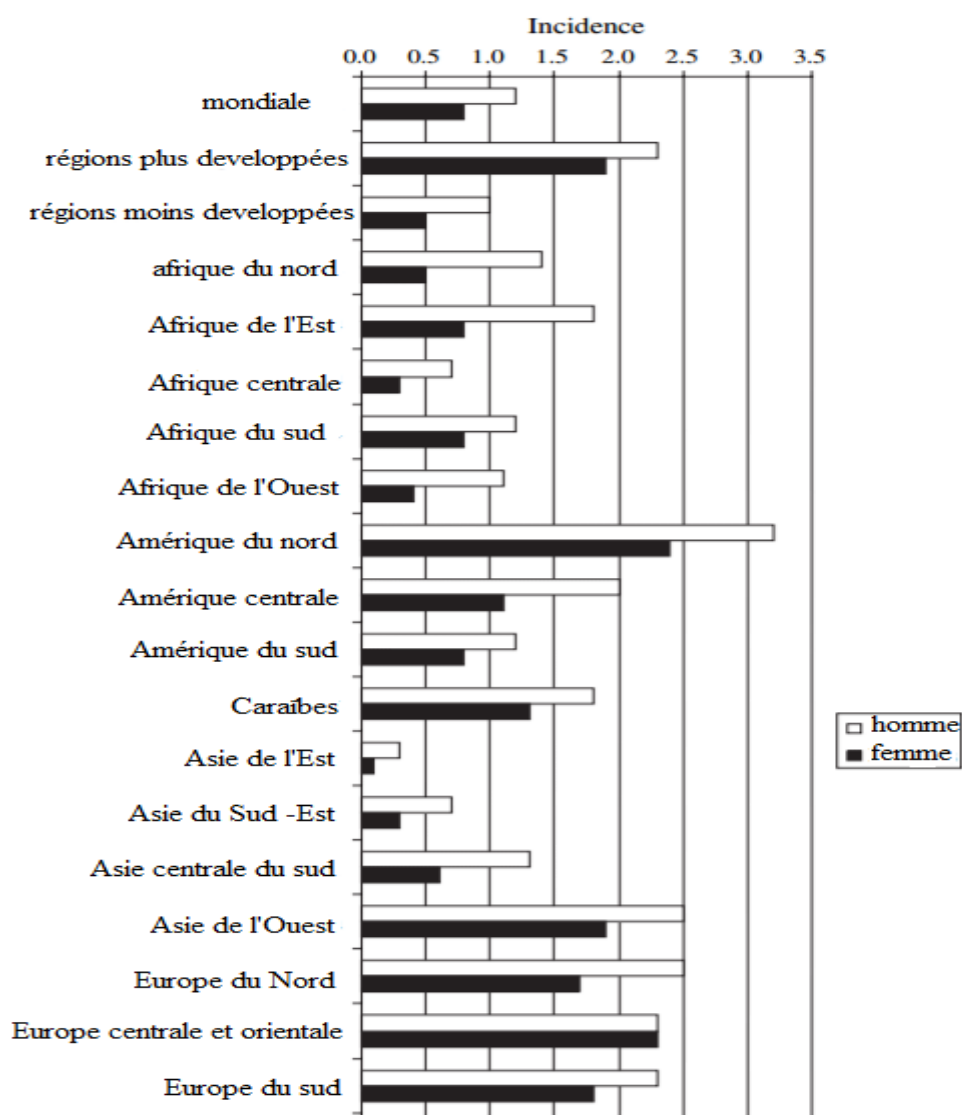


Figure 4 : L'incidence mondiale du lymphome hodgkinien en 2002, par sexe et par région. Taux Normalisés selon l'âge pour 100.000 personnes-années (population mondiale de 2000). [49]

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

La courbe d'incidence en fonction de l'âge est bimodale, avec un premier pic de fréquence pour les adolescents et les adultes jeunes et un deuxième pour des sujets plus âgés. Cette description faisant longtemps l'unanimité des auteurs est de plus en plus reconsidérée puisque cette distribution bimodale tend à s'estomper progressivement. [50,51]

En fait, on a observé lors des dernières décennies une diminution de l'incidence du lymphome Hodgkinien chez les personnes âgées en Europe et aux Etats Unis. En Amérique du Nord, cette baisse s'est accompagnée d'une augmentation de l'incidence du lymphome Hodgkinien chez les jeunes adultes. Il existe peu de preuves d'un semblable phénomène en Europe. [52]

Dans les pays en voie de développement, la maladie touche davantage une population plus jeune. [25]

Au Maroc, selon le registre de cancer de la région du grand Casablanca, la maladie de Hodgkin touche la femme à un âge plus jeune que l'homme : la moyenne d'âge chez la femme est de 39,2 ans versus 41,5 ans chez l'homme. À noter que les patients de plus de 60 ans ne représentent que 7,5 % des cas (**Figure 5**). [53]

Dans notre étude l'âge moyen des patients au diagnostic est de 35,7 ans, avec des extrêmes allant de 16 à 63 ans, nos résultats sont proches de l'étude casablancaise qui a montré un âge moyen de 34 ans [24]. la série de Benlakhal [25] en Tunisie a objectivé une moyenne d'âge de 30 ans (15–75 ans).

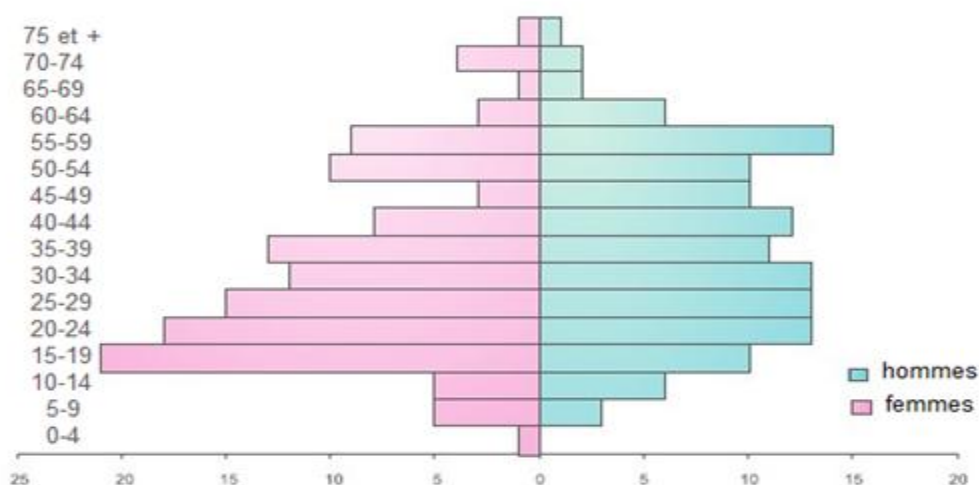


Figure 5 : la répartition des cas du lymphome de Hodgkin selon l'âge et le sexe dans la région du grand Casablanca, entre les années 2005-2007. [53]

5. Lymphome de Hodgkin et ethnicité :

L'incidence du LH serait différente d'un groupe ethnique à un autre. Une étude canadienne récente a prouvé que l'incidence du LH était significativement plus élevée chez les citoyens canadiens provenant de l'Amérique du Nord par rapport à ceux originaires de l'Europe. [54]

Aussi, aux États-Unis, une étude sur l'incidence du lymphome de Hodgkin en Californie a trouvé que la maladie touche plus fréquemment les sujets blancs, suivi des Hispaniques et Africains tandis que la plus faible incidence a été observée chez les personnes d'origine asiatique. [55]

Une grande partie de la différence d'incidence entre Blancs et Noirs en Amérique du Nord peut être attribuée à une incidence plus élevée dans les classes socioéconomiques supérieures. [56]

6. La Mortalité :

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

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

D'après les données de la cohorte 1992–1994 d'Eurocare, le taux de survie à 5 ans tous stades confondus pour les huit pays retenus est de 83,7 %. [38]

Au Maroc, selon GLOBOCAN 2002, le taux de mortalité standardisé est de 1,1 /100 000 hommes/an chez le sexe masculin, versus 0,5/100 000 femmes/an chez le sexe féminin (tableau 2). [57]

Tableau 6 : Répartition des données de l'incidence et de la mortalité estimées du lymphome Hodgkinien au Maroc, en fonction du sexe, GLOBOCAN 2002. [57]

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

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

7. Facteurs favorisants :

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

Des déficits immunitaires acquis après les leucémies aiguës, les transplantations médullaires ou transplantations d'organes et après traitement prolongé par immunosuppresseurs ont également été rapportés à l'origine du développement du LH.

Au cours de l'évolution de l'infection à VIH, le risque de développer un LH est augmenté, dans ce cadre le LH est EBV+ dans 100 % des cas. [58]

Le syndrome sarcoïdose-lymphome est une entité qui a été décrite dans plusieurs séries de cas. Tous les types de lymphomes ont été décrits lors du syndrome mais le LH prédomine. Ce syndrome implique en général des patients avec une sarcoïdose active chronique diagnostiquée depuis quelques années et à un âge plus avancé que ce qui est attendu habituellement. [59,60]

La contribution génétique à l'étiologie du lymphome hodgkinien provient d'études montrant que le LH est presque 100 fois plus susceptible de se développer chez le jumeau monozygote d'une personne atteinte qu'entre des jumeaux dizygotes. Des parents au premier degré d'une personne atteinte de la maladie ont un risque cinq fois plus élevé de développer le lymphome. Il est possible que des individus génétiquement prédisposés réagissent différemment à l'EBV, ce qui augmenterait le risque de développer un néoplasme lymphoïde. [61]

De plus, en se basant sur des études cliniques, des facteurs environnementaux sont mis en évidence dans le développement du LH. Une étude de PRESSON et coll, a

détecté une augmentation significative du risque de la maladie chez les menuisiers et les bûcherons exposés aux bois frais et aux produits phytosanitaires (pesticides). Dans tous les cas, les risques étaient multipliés par un facteur de 2 à 7 par rapport à des témoins non exposés. [62]

8. Autres facteurs de risque:

8.1. Exposition aux rayons ultra-violets et risque de LH :

L'étude de Smedby [63] a tenté de rechercher l'impact de l'exposition aux UV sur le risque de survenue d'hémopathies malignes (lymphoïdes et myéloïdes), les résultats indiquent un effet protecteur de l'exposition au soleil sur le risque de LH. De la même manière, une étude cas-témoins réalisée par Monnereau A [64], portant sur 1.320 patients avec un LH et 6.381 témoins, a retrouvé un risque plus faible de LH chez les sujets qui ont été régulièrement exposés au soleil .

La physiopathologie fait intervenir l'effet immuno-modulateur induit par les UV des lymphocytes T régulateurs et la production de vitamine D connue pour ses vertus antiprolifératives [65].

8.2. Obésité et LH :

Les données épidémiologiques et expérimentales chez l'animal suggèrent que les anomalies hormonales associées à l'obésité pourraient expliquer la prédisposition à la survenue d'un cancer [66]: l'hyperinsulinisme, l'élévation de l'insuline-like growth factor (IGF-1) et de sa biodisponibilité, la diminution de l'adiponectinémie et l'hyperoestradiolémie liée à l'excès d'activité aromatase du tissu adipeux, sont autant de perturbations susceptibles d'être mutagènes et anti apoptotiques.

L'existence d'un état inflammatoire associé à l'obésité est un autre facteur cancérigène. Par ailleurs, l'excès d'apport énergétique habituel dans l'obésité augmente la production d'espèces réactives à l'oxygène, favorisant ainsi la cancérogenèse.

Ces données ont été confirmées par des méta-analyses portant sur des séries exhaustives [67,68]: selon Li Q [68], chez les plus jeunes (<35 ans), être en surpoids (25–29,9 kg / m²) est associé à un risque accru de LH, par rapport à un poids normal (18,5–24,9 kg/m²). Les données de la littérature sont contradictoires en ce qui concerne la corrélation entre le sexe et le risque de LH chez les patients ayant un surpoids : d'après le même auteur [68], il existe un facteur favorisant du sexe féminin alors que Willet [69] rapporte que le sexe masculin est prédominant.

8.3. Rôle du tabac :

De nombreuses études ont retrouvé un lien de causalité entre le LH et le tabagisme [70, 71] : ce risque a été évalué récemment dans 2 méta-analyses : la première a retenu 17 publications parmi 714 articles et a retrouvé un *OR* égal à 1,35, IC [1,17–1,56], *p* <0,001 [72]. La deuxième méta-analyse portant sur 41 articles (20.143 cas de LNH, 4.340 cas de LH et 61.517 témoins) évalue l'*OR* à 1,15 avec IC à 95% [1,02–1,30]. Ce risque est corrélé au nombre de cigarettes fumées par jour [72]. Ces études ont noté une prédominance du type SN : *OR* à 1,35, 95 % CI [1,12–1,63] et du type à cellularité mixte : *OR* = 2,35, IC [1,72–3,72] (73). Le tabac favorise la survenue d'un LH en raison de son action immuno-suppressive permettant une réactivation d'une infection virale (EBV) latente [70]. Sopori [75] atteste que cette apparente anergie des lymphocytes T peut représenter, ou contribuer, aux propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires de la fumée de cigarette/ nicotine. D'après cet auteur, l'immunosuppression induite par la nicotine peut résulter, soit de ses effets directs sur les lymphocytes, soit par un mécanisme indirect via l'action de la nicotine sur le système neuroendocrinien, ou par les deux à la fois.

IV. Présentation clinique :

Le LH est révélé dans 80 % des cas par une adénopathie périphérique (cervicale, sus-claviculaire le plus souvent), dans 10 % des cas par des adénopathies médiastinales, découvertes sur une radiographie thoracique systématique ou à l'occasion de signes de compression (toux, dyspnée, douleur), enfin dans 10 % à 20 % des cas par des signes généraux, tels que fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement et plus rarement prurit ou douleur à l'ingestion d'alcool. Les complications neurologiques sont rarement révélatrices. [25]

Nos résultats étaient proche de ceux de la littérature : le motif de consultation principal était les ADP superficielles avec un pourcentage de 75%, les ADP profondes étaient présentes chez 7% des cas. Les signes B étaient présents chez 80% des cas. Ce taux élevé des patients avec des signes généraux peut être expliqué par le fait que nous n'avons traité que les formes avancées.

1. Adénopathies périphériques :

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

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

Les ganglions Hodgkiniens sont classiquement douloureux après ingestion d'alcool, un signe rare mais caractéristique.[76]



Figure 6: patiente présentant des adénopathies cervicales bilatérales(service d'hématologie clinique de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès)

2. Adénopathies profondes :

Elles sont rarement compressives. Les ADP médiastinales sont révélées par une toux, une dyspnée, une douleur thoracique, une dysphonie ou un syndrome cave supérieur. Elles peuvent être de découverte fortuite, sur un cliché thoracique, révélant la maladie dans 10 % des cas [25]. Elles intéressent, dans la majorité des cas, le médiastin antéro-supérieur, plus rarement, la région hilare.

Les ADP sous diaphragmatiques peuvent être rétro-péritonéales (iliaques, lombo-aortiques) ou intra abdominales (hile splénique, hépatique) [77].

Elles peuvent être compressives et se manifester par des douleurs abdominales, une ascite ou des oedèmes déclives [78].

3. La rate :

La rate est assimilée à un territoire ganglionnaire, son atteinte se manifeste généralement par une splénomégalie qui doit être systématiquement recherchée, elle témoigne d'une diffusion sous diaphragmatique de la maladie, l'atteinte infra-clinique est fréquente. Elle est très fréquemment associée à une atteinte des groupes ganglionnaires inter-aortico-caves ou du hile splénique.

Le pourcentage d'atteintes de plus en plus faible, au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la rate, conduit à penser que celle-ci est atteinte par voie hématogène, d'autant qu'elle n'a pas de lymphatiques afférents [78].

4. Signes généraux :

Ils sont à considérer en premier lieu, en raison de leur impact sur la classification clinique et le pronostic de la maladie. Ces symptômes signent l'évolutivité du lymphome. Ils regroupent :une altération de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement (>10 du poids corporel en 6 mois) [78], une fièvre au long cours en

dehors d'une infection concomitante et évoluant depuis plus d'une semaine et des sueurs nocturnes profuses mouillant le linge [25, 79].

5. Localisations extra ganglionnaires :

5.1. Localisations hépatiques :

L'atteinte hépatique est constamment associée à une atteinte splénique. Elle peut se manifester par une hépatomégalie mais peut également se résumer à une perturbation du bilan hépatique (cholestase, cytolyse, insuffisance hépatocellulaire) [80, 81].

5.2. Les localisations ostéo-articulaires :

La localisation osseuse primitive du LH est exceptionnelle, l'atteinte osseuse est le signe d'une maladie avancée mais peut apparaître très tôt ou être même révélatrice (moins de 2 %). Elle est essentiellement le fait d'une dissémination à partir d'un site ganglionnaire primitif, l'envahissement par voie hématogène reste obscur.

Les manifestations cliniques sont peu spécifiques ; il s'agit de douleur osseuse type inflammatoire, diffuse ou localisée, rebelle aux antalgiques mineurs et aux AINS. Il peut s'agir également d'une tuméfaction ou de signes neurologiques liés à une compression médullaire ou rachidienne.

Le squelette axial est plus touché avec une atteinte vertébrale prédominante en dorsolombaire, mais on retrouve aussi des localisations au niveau du bassin, des côtes, du sternum, de la clavicule et du crâne. [82]

5.3. Les localisations médullaires :

L'atteinte médullaire du LH est systématiquement recherchée et connue dans les formes avancées (15 % des cas), Elle est rarement au premier plan [81]: ces localisations réalisent des foyers nodulaires à limites imprécises, détruisant le tissu hématopoïétique normal [83]. On distingue :

- Les atteintes *parcellaires* : un ou deux foyers peuvent exister, souvent paratrabéculaires. Le tissu hématopoïétique, respecté autour des atteintes parcellaires, est souvent hyperplasique.
- Les atteintes *massives* : elles détruisent un ou plusieurs espaces médullaires par confluence des foyers nodulaires. Le diagnostic de localisation de LH ne peut être établi que par la découverte de cellules tumorales diagnostiques : CRS (mono, bi ou multilobées) et cellules de type lacunaire [83].

5.4. Atteintes broncho-pulmonaires :

Elles sont généralement asymptomatiques, les localisations pulmonaires se rencontrent dans environ 20 % des cas. Il s'agit le plus souvent de nodules de condensation parenchymateux ou d'infiltrats péribronchiques, habituellement associés à la présence d'ADP hilaires et/ou médiastinales. L'atteinte de la paroi thoracique est habituellement associée à une coulée tumorale sous pleurale au contact d'une masse médiastinale volumineuse [84].

5.5. Atteinte des séreuses :

Un épanchement pleural ou péricardique peut être spécifique en rapport avec une localisation hodgkinienne ou d'origine mécanique en cas d'atteinte médiastinale volumineuse. Un épaissement de la séreuse à l'examen tomodensitométrique peut traduire une atteinte spécifique [81].

5.6. Atteintes oto-rhino-laryngologiques :

La localisation du LH au niveau de la tête et du cou est souvent ganglionnaire, l'atteinte extraganglionnaire reste rare, 10 à 35 % des lymphomes ORL [81].

5.7. Les localisations cavaires :

L'atteinte primitive reste exceptionnelle (1%). La symptomatologie est généralement pauvre et d'évolution lente. Kochbati [85] signale une prédominance, dans ces localisations, du type à cellularité mixte.

5.8. Les localisations neurologiques :

L'implication du SNC dans le LH est connue depuis longtemps. Figueroa [86] a décrit cette localisation chez 0,2 à 0,5% des patients.

Le syndrome de compression médullaire est sans doute la manifestation la plus fréquente de l'atteinte du système nerveux centrale au cours de la MH.

Les localisations intracrâniennes sont exceptionnellement rare, elle siège préférentiellement dans les lobes frontaux et temporaux dans leur portion basale. Elles apparaissent toutefois plus fréquentes si l'on y inclut l'atteinte des nerfs crâniens.

Un envahissement méningé est lui aussi tout à fait exceptionnel.

D'autres manifestations neurologiques variées sont décrites : encéphalite limbique, leucoencephalopathie progressive, dégénérescence cérébelleuse, etc..., qui ne sont pas dues à un envahissement néoplasique mais qui entrent dans le cadre des manifestations paranéoplasiques.[87, 88]

5.9. Les localisations cutanées :

La peau peut être le site de manifestations non spécifiques de la maladie, tels qu'une urticaire, un eczéma, un érythème polymorphe ou un érythème noueux. L'envahissement proprement dit de la peau et des tissus sous cutanés revêt deux aspects distincts : le plus rare est une localisation purement cutanée du LH. Le mécanisme le plus fréquent est un envahissement par contiguïté à partir des ganglions Hodgkiniens [79, 81].

5.10. L'obstruction des voies excrétrices urinaires :

Une obstruction des voies excrétrices urinaires peut se voir en cas d'atteinte massive sous-diaphragmatique ; moins commune est l'apparition d'un syndrome néphrotique, observé sans atteinte de voisinage : il serait dû au dépôt d'immuns complexes dans les glomérules et s'améliore avec le traitement du LH [81].

V. Diagnostic positif:

Le diagnostic du LH peut être orienté par les données cytologiques, mettant en évidence des cellules de Reed–Sternberg (CRS) et un fond inflammatoire mais le diagnostic de certitude repose sur des données histopathologiques sur tissu fixé et inclus en Paraffine [89].

Il est souhaitable de gérer le prélèvement de façon à pratiquer une étude cytogénétique classique et garder des fragments congelés pour une analyse moléculaire [90]. Néanmoins, la ponction garde une utilité pour affirmer une rechute [81].

En histologie, le LH est caractérisé par la présence, au sein d'une réaction inflammatoire et sclérosante, de 0,1 à 3 % de cellules malignes (CRS) [91]. Ces cellules typiques sont nécessaires pour poser le diagnostic mais ne sont pas pathognomoniques du LH [92].

1. Siègne de la biopsie :

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

Dans notre étude le diagnostic histologique de la maladie de Hodgkin était porté sur une biopsie ganglionnaire dans 97,9 % des cas. Ces données sont assez comparables avec celles retrouvées dans la littérature qui était de 96%

2. la cellule de Reed Sternberg et ses variantes : [104]

3.1. Les cellules de Reed Sternberg (HRS) :

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

C'est une cellule géante (environ 50 μm) au noyau grossièrement symétrique (noyau en miroir) tantôt monolobé ou bilobé, tantôt polylobé donnant l'aspect d'une cellule multinuclée. Les noyaux contiennent un ou plusieurs nucléoles. Souvent, le nucléole est très volumineux, pouvant atteindre la taille d'un lymphocyte ou éosinophile, avec des contours rectilignes en pans coupés et cerné par un halo clair.

(Figure 7,8)

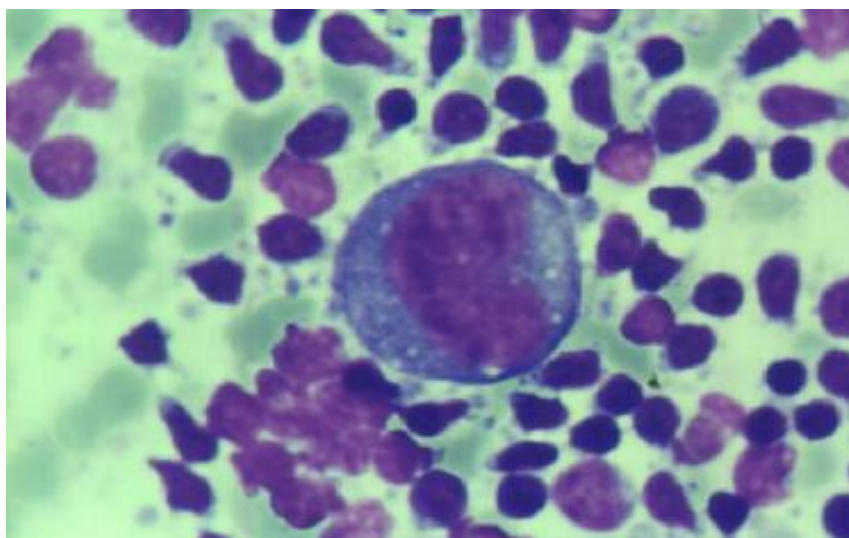


Figure 7 : image microscopique montrant l'aspect de noyaux en miroir qui caractérise la CRS. [104]

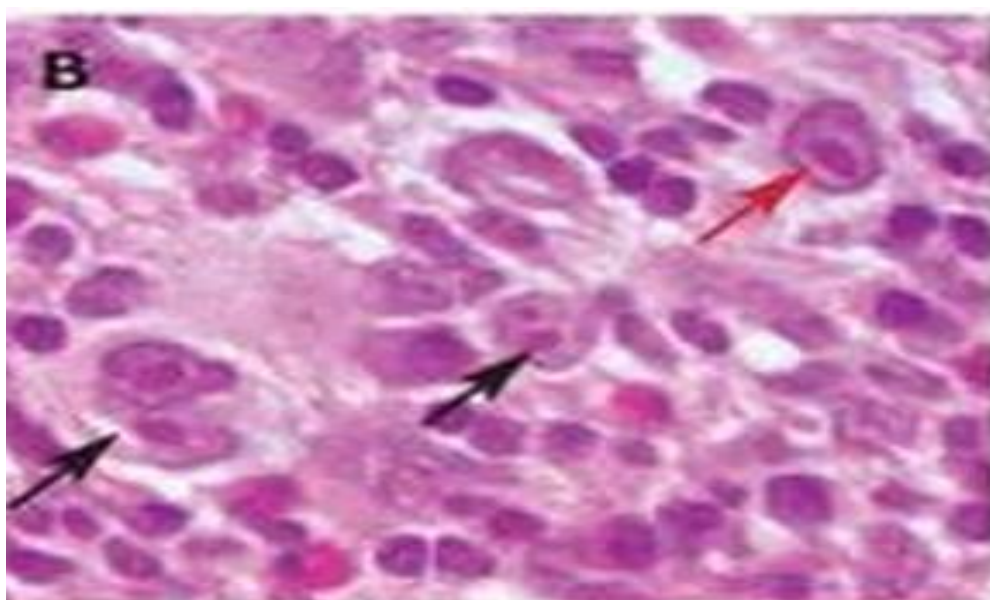


Figure 8 : Aspect macroscopique de la cellule de Hodgkin [104]

3.2. cellules de Hodgkin :

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

3.3. Cellules lacunaires :

Ces cellules tumorales ont un abondant cytoplasme vide, fragile, donnant l'impression que le noyau siège dans une lacune. (Figure 9)

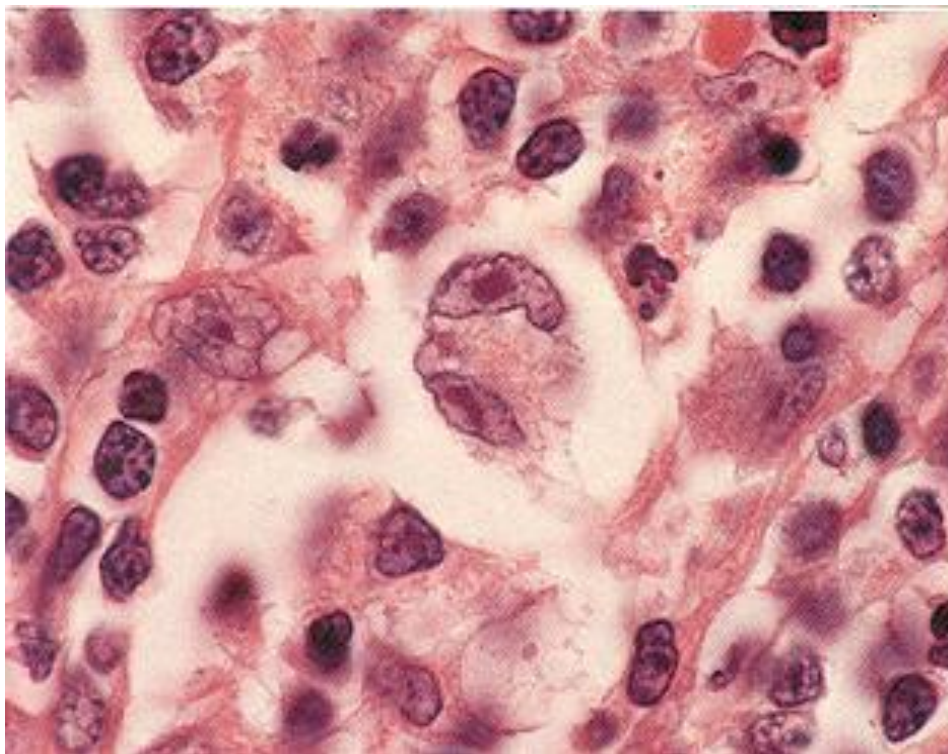


Figure 9 : Aspect morphologique de la cellule lacunaire typique (HE $\times$ 400). [104]

3. Caractéristiques pathologiques

La classification OMS 2016 [94] décrit 4 sous-types distincts dans le lymphome de Hodgkin classique, dont la caractérisation, se basant sur l'architecture tumorale et la composition de la population inflammatoire réactionnelle, peut être impossible sur biopsies à l'aiguille ou sur matériel biopsique fragmenté.

3.1. Macroscopie

Les ganglions sont augmentés de taille, encapsulés, homogénéisés à la tranche de section, de couleur beige et de consistance ferme.

Le sous-type scléro-nodulaire peut apparaître, dès la macroscopie, nodulaire et sous-tendu par un réseau fibreux et une épaisse capsule ganglionnaire.

L'envahissement splénique peut se faire sous forme de nodules dispersés ausein de la pulpe blanche, voire plus rarement sous forme de masses tumorales.

Lorsque le lymphome de Hodgkin envahit le thymus, il peut être associé à une dégénérescence kystique.

3.2. Microscopie commune

L'architecture ganglionnaire est effacée et infiltrée par un nombre variable decellules de Hodgkin ou de Reed Sternberg dans un fond inflammatoire dense.

Ces noyaux sont grands, souvent entourés d'une membrane nucléaire irrégulière mais néanmoins bien visible. La chromatine est fine et pâle, un nucléole éosinophile proéminent est entouré régulièrement d'un halo clair ressemblant à celui d'une inclusion virale.

Certaines cellules de Reed Sternberg peuvent comporter un cytoplasme condensé et un noyau pycnotique rougeâtre, et portent le nom de « cellules momifiées».

Néanmoins, bon nombre des cellules de Reed Sternberg ne sont pas aussi typiques, et peuvent ne représenter que 0,1 à 10% de l'infiltrat cellulaire, ce qui rend parfois difficile leur identification morphologique. [95]

3.3. Immunohistochimie

Le CD 30 (membre de la famille des récepteurs aux cytokines « TNF-nerve growth factor ») est exprimé par les cellules de Reed Sternberg dans la majorité des cas et au moins partiellement. Le marquage est membranaire et cytoplasmique avec une accentuation « en dot » péri-nucléaire, correspondant au marquage de l'appareil de Golgi.

Le CD 15 (marqueur de la lignée granuleuse mature) est détecté par l'anticorps anti Leu-M1 et est exprimé dans 75 à 80% des cas. Ce marquage par l'anticorps anti-CD15 permet de différencier les cellules tumorales des immunoblastes exprimant aussi le CD 30.

Compte tenu de l'origine B des cellules de Hodgkin et de Reed Sternberg, l'expression de marqueurs pan-B tel que le CD20 est rencontrée dans 20 à 40% des cas. En revanche, l'antigène associé aux cellules B, le CD 79a, est moins souvent exprimé.

Le marqueur de différenciation de la lignée B, IRF4/MUM1, est fréquemment exprimé par les cellules tumorales.

Le facteur de transcription PAX5 est exprimé faiblement par le noyau dans 90% des lymphomes de Hodgkin classiques, alors que le facteur de transcription de la lignée B OCT-2 et son coactivateur BOB 1, ainsi que le facteur de transcription PU 1 ne sont pas ou partiellement exprimés.

Une positivité d'OCT-2 et BOB 1 orienterait vers les diagnostics différentiels du lymphome B riche en T, du lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire, ou vers un lymphome « grey zone ».

Plusieurs antigènes de la famille des cellules folliculaires dendritiques sont exprimés par les cellules de Hodgkin comme le CD 21.

L'absence d'expression de l'EMA, d'ALK, et du CD45 est utile pour faire le diagnostic différentiel avec le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire ou le lymphome anaplasique.

Les cellules de Hodgkin n'expriment pas non plus l'antigène HLA de classe 1, expliquant potentiellement un mécanisme d'évasion immune.

Le phénotype centro-germinatif BCL6+/CD10+ n'est pas rencontré dans le lymphome de Hodgkin classique. Néanmoins une expression de BCL6 est possible dans un contexte de différenciation intermédiaire entre le phénotype centrogerminatif et le phénotype post centro-germinatif, et serait donc accompagné d'une expression de MUM 1 et +/- de CD 138/syndecan-1 [96].

Dans certains cas, il est possible d'observer une expression aberrante ou artéfactuelle, faible, granulaire et cytoplasmique des marqueurs de la lignée lymphoïde T.

Les lymphocytes réactionnels ont un phénotype T de façon prédominante et expriment le CD4. Leur phénotype et les cytokines qu'ils produisent sont en faveur d'une action immunosuppressive, tout comme l'expression du CD40-L contribuant à la survie des cellules tumorales. Les lymphocytes T CD3+ ne s'arrangent que rarement en rosettes péri-tumorales contrairement au lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire [97].

3.4. Sous-types

3.4.1. Scléro-nodulaire

a. Définition

Ce sous-type est représenté par des bandes de collagène encerclant au moins un nodule tumoral, associées à des cellules de type Reed Sternberg ou Hodgkin, de morphologie lacunaire.

b. Épidémiologie

Le sous-type scléro-nodulaire représente à lui seul 70% des lymphomes de Hodgkin classiques. Il est plus fréquemment observé dans les pays riches que dans les pays pauvres [98].

Dans notre étude, le type scléro-nodulaire était le plus fréquent; ce qui rejoint les données de la littérature.

L'incidence est identique chez les hommes ou les femmes et comporte deux pics à 15 et 34 ans [99].

L'envahissement médiastinal est fréquent dans ce sous-type, réalisant une masse dite « bulky » dans 54 % des cas lorsque sur le cliché standard du thorax, l'élargissement du médiastin est mesuré à plus du tiers du diamètre de la partie la plus large du thorax sur ce même cliché. Il s'agit alors d'un critère pronostique péjoratif indépendant [100].

c. Morphologie

Le ganglion présente une architecture nodulaire. Les nodules sont entourés de bandes de collagène, présentant typiquement une biréfringence en lumière polarisée. Ce processus fibrosant s'accompagne généralement d'une capsule ganglionnaire épaissie. La coloration de Gordon Sweet permet de confirmer l'architecture nodulaire (figure 10).

Les cellules de Hodgkin ou de Reed Sternberg ont un noyau lobulé, un nucléole moins proéminent que pour les autres types, et ont un cytoplasme en revanche plus abondant. Ce cytoplasme peut apparaître rétracté après fixation par le formol et la cellule prend un aspect dit « lacunaire ».

Ces cellules tumorales peuvent se regrouper, prenant même un aspect « syncytial ». Elles sont accompagnées de nombreux polynucléaires éosinophiles et histiocytes.

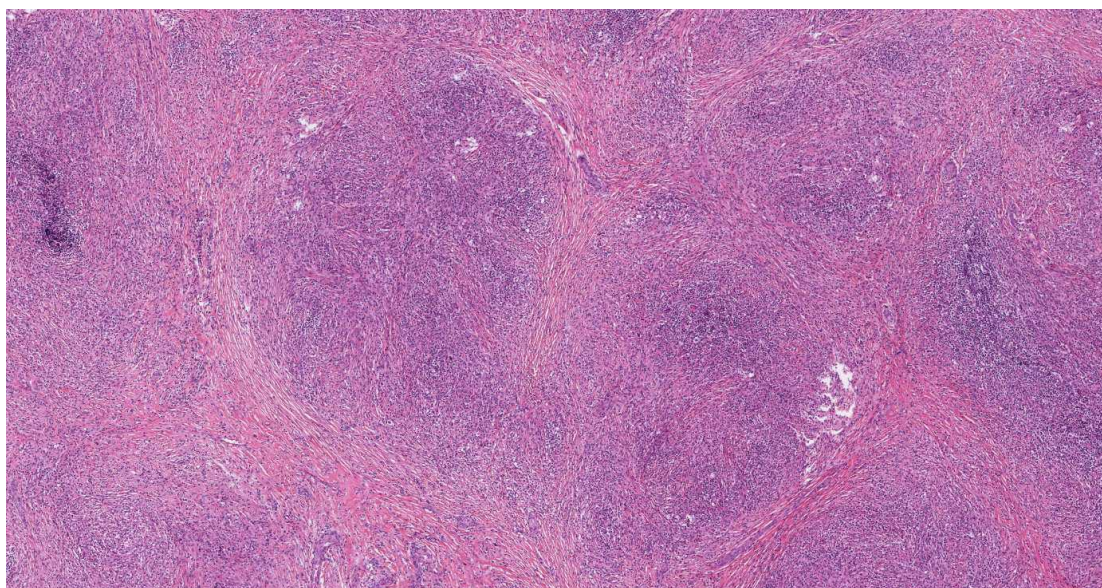


Figure 10 : Lymphome de Hodgkin scléro-nodulaire, HES x 4 [95]

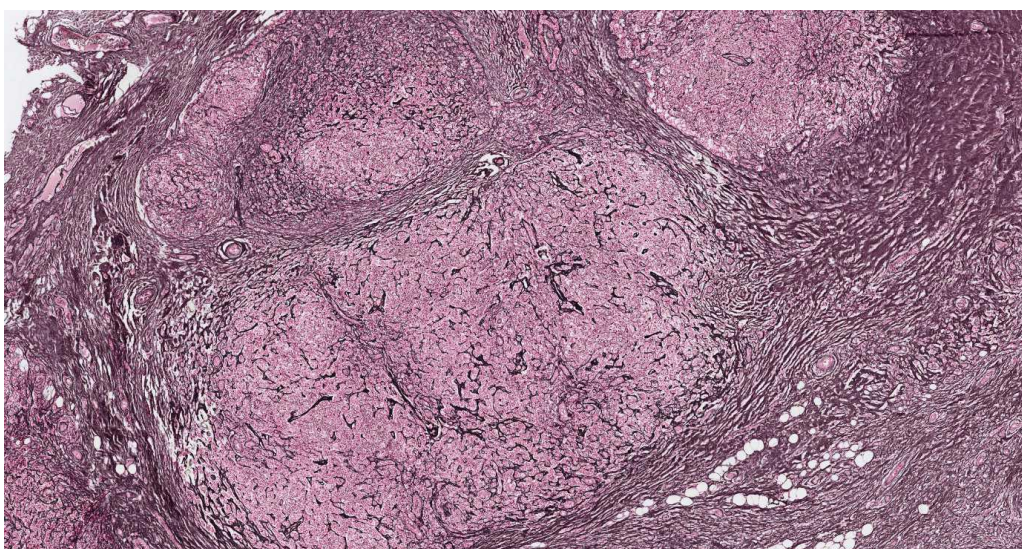


Figure 11 : Lymphome de Hodgkin scléro-nodulaire, Coloration du Gordon Sweet, x 4

[95]

d. Immuno-histochimie

Ce sous-type possède le phénotype du lymphome de Hodgkin classique.

Néanmoins l'association avec l'EBV est moins fréquente que pour le sous-type à cellularité mixte.

e. Pronostic

Le sous-type scléro-nodulaire présente un meilleur pronostic que tous les autres sous-types de Hodgkin classique [101].

f. Diagnostic différentiel

La présentation médiastinale fréquente de ce sous-type pose le problème du diagnostic différentiel avec le lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin.

En effet, ce dernier se présente fréquemment par une masse médiastinale dite « bulky » et les biopsies de la masse peuvent comporter des artéfacts d'écrasement cellulaire ou ne représenter que des zones fibreuses, compliquant sérieusement le diagnostic.

Néanmoins, le lymphome B primitif du médiastin comporte plutôt une fibrose de type collagène interstitielle différente de la fibrose nodulaire rencontrée dans le lymphome de Hodgkin. Même si les cellules tumorales qui peuvent parfois être « Reed Sternberg like » expriment le CD30 et parfois le CD15, elles expriment également les marqueurs B matures tels que CD79a, CD20, BOB1, OCT-2 et PAX5, et parfois BCL6.

Dans certains cas, le chevauchement de critères morphologiques et phénotypiques conduit le pathologiste à porter le diagnostic de lymphome B inclassable comportant des critères intermédiaires entre le lymphome B à grandes cellules et le lymphome de Hodgkin classique. Cette catégorie de lymphomes inclassables comporte également des similarités moléculaires, notamment une amplification commune de *REL* [102].

La lymphadénite de type « maladie des griffes du chat » et la lymphadénite de « Kikuchi » peuvent présenter une nécrose ganglionnaire rencontrée aussi dans le lymphome de Hodgkin de type scléro-nodulaire. Cependant, l'immunohistochimie fait la différence avec ce diagnostic.

3.4.2. Cellularité mixte

a. Définition

Ce sous-type comporte des cellules de Hodgkin et de Reed Sternberg dispersées dans un fond inflammatoire, d'architecture diffuse ou vaguement nodulaire et sans fibrose.

b. Épidémiologie

Ce sous-type représente environ 20 à 25% des lymphomes de Hodgkin classiques. Il est plus fréquemment rencontré chez les patients infectés par le VIH.

Notre étude à montré des pourcentages proche de ceux de la littérature qui était de 26%

Les hommes sont préférentiellement touchés, dans 70% des cas, à un âge moyen de 38 ans. Le stade est généralement plus avancé que pour le sous type scléro-nodulaire, avec un envahissement des ganglions, de la rate, du foie et de la moelle osseuse [103].

c. Morphologie

L'envahissement ganglionnaire est généralement diffus ou parfois inter folliculaire. Il peut exister une fibrose interstitielle mais sans épaissement de la capsule ganglionnaire. Les cellules de Hodgkin ou de Reed Sternberg ont une morphologie classique. Le fond est mixte, composé de polynucléaires éosinophiles, neutrophiles, histiocytes et plasmocytes. Les histiocytes peuvent former des granulomes, notamment dans les cas avec expression de l'EBV. (figure 12)

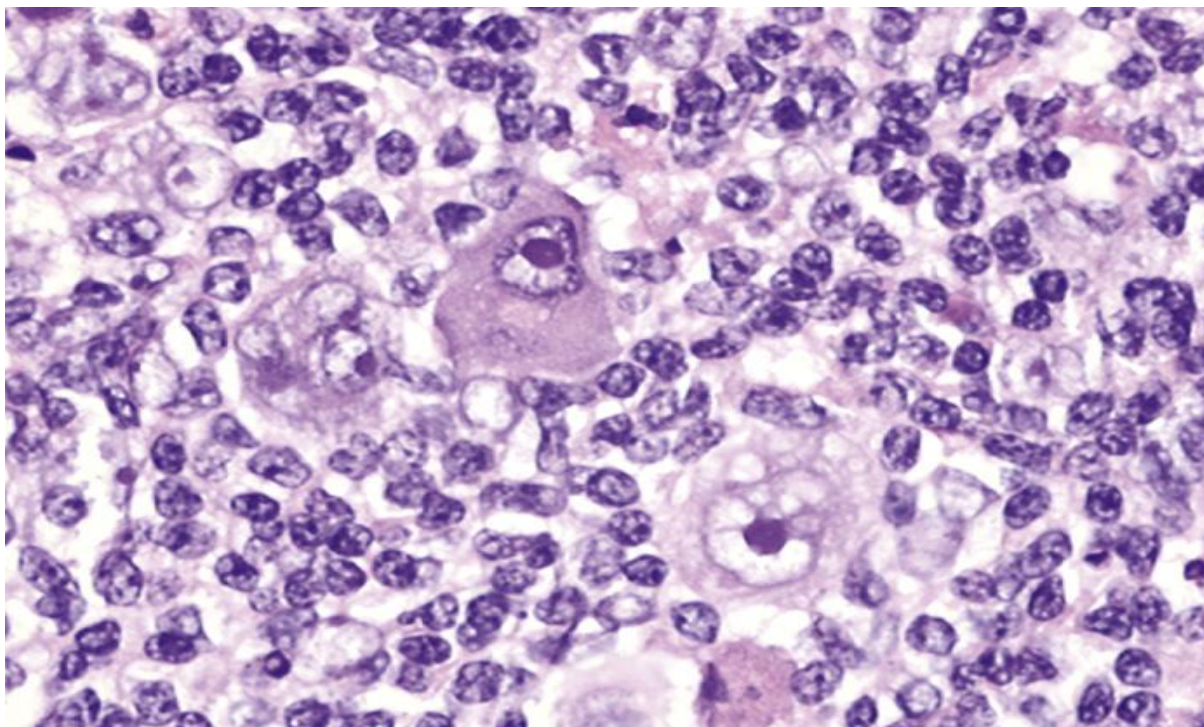


Figure 12 : Lymphome de Hodgkin à cellularité mixte[105]

d. Immunohistochimie

Le profil immuno-histochimique est classique. L'EBV est plus fréquemment associé que dans les autres sous-types [106].

e. Diagnostic différentiel

Dans certains cas, les histiocytes de type épithélioïde sont abondants et regroupés en amas, donnant le terme de « variant riche en histiocytes, du sous-type à cellularité mixte » et posant le problème du diagnostic différentiel avec le lymphome B non hodgkinien riche en T/histiocytes.

Ces histiocytes peuvent faire évoquer également des pathologies inflammatoires ou granulomateuses et l'immunohistochimie est nécessaire afin de mettre en évidence les cellules néoplasiques.

3.4.3. Riche en lymphocytes

a. Définition

Les cellules de Hodgkin ou de Reed Sternberg sont dispersées dans un fond nodulaire ou diffus, composé de petits lymphocytes, sans polynucléaires éosinophiles ou neutrophiles.

b. Épidémiologie

Ce sous-type représente environ 5% des lymphomes de Hodgkin classiques, avec une prédominance masculine, et une population plus âgée. Dans notre série on a retrouvé un taux plus élevé par rapport à celui décrit par la littérature.

Le diagnostic est fait à un stade plus précoce. L'invasion des sites sous-diaphragmatiques est plus fréquente [107].

c. Morphologie

Il existe deux types architecturaux : le type nodulaire le plus fréquent, et le type diffus plus rare.

Dans le variant nodulaire, les nodules sont composés de petits lymphocytes et peuvent contenir des centres germinatifs résiduels. Les cellules de Hodgkin ou de Reed Sternberg peuvent être visibles dans ces nodules, en dehors des centres germinatifs (**figure 13**). Une proportion de ces cellules peut prendre l'aspect des cellules « LP » ou de cellules « lacunaires ». Cet aspect peut conduire à le confondre avec le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire. Les polynucléaires éosinophiles et/ou neutrophiles sont absents. Dans le variant diffus, les lymphocytes peuvent coexister avec des histiocytes plus ou moins de morphologie épithélioïde.

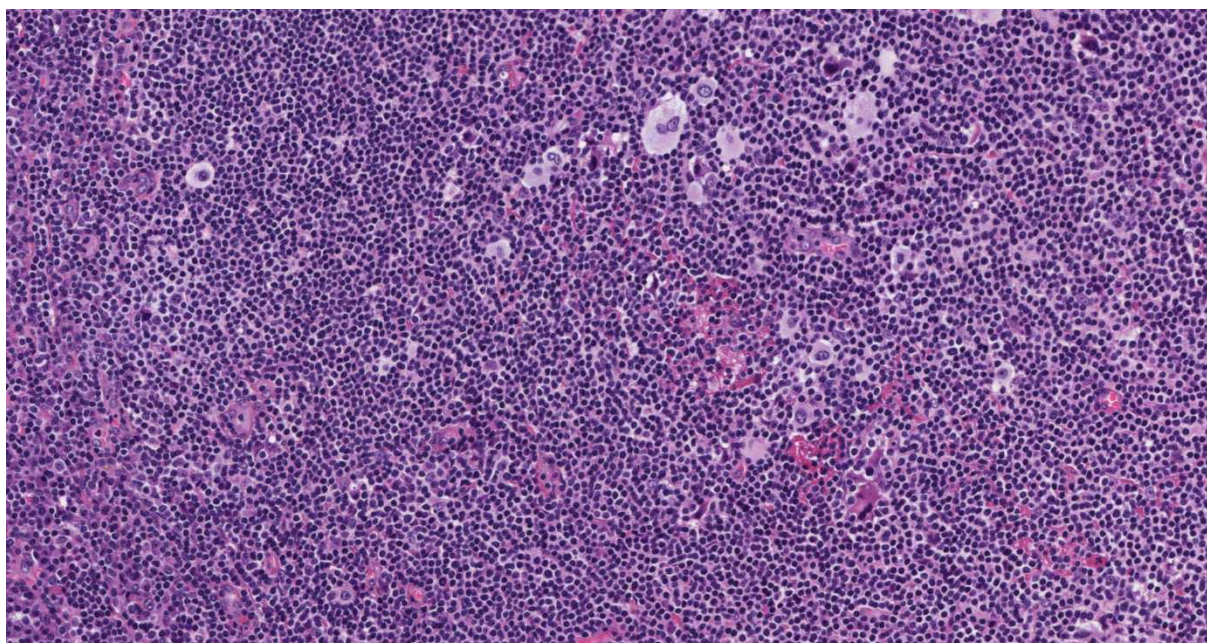


Figure 13 : Lymphome de Hodgkin riche en lymphocytes, lame scannée, HES x 20[95]

d. Immunohistochimie

Les lymphocytes réactionnels présentent un phénotype de lymphocytes du manteau. Les centres germinatifs résiduels sont sous-tendus par un réseau folliculaire dendritique marqué par l'anticorps anti-CD21. L'association à l'EBV est moins fréquente que dans le sous-type à cellularité mixte.

e. Diagnostics différentiels

La morphologie de ce sous-type, riche en lymphocytes, amène le problème du diagnostic différentiel avec le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire et avec le lymphome B à grandes cellules riche en T/histiocytes.

Le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire présente de nombreux nodules correspondant à des centres germinatifs transformés, expansifs, et contenant des cellules tumorales de type « LP », alors que le lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes comporte des centres germinatifs atrophiques, refoulés par une volumineuse couche du manteau. Les cellules tumorales de type « LP » expriment le CD45, l'EMA, ainsi que les marqueurs B tels que le CD20, le CD79a, BCL6, OCT2 et BOB1, et n'expriment pas le CD30 ou le CD15.

Les deux entités comportent de nombreux lymphocytes B réactionnels, mais le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire comporte un nombre augmenté de lymphocytes T CD57+ et PD1+ s'agencant en couronne péri-tumorale.

Le lymphome B riche en T/histiocytes, peut être un diagnostic différentiel discuté, surtout sur biopsies à l'aiguille. Les cellules tumorales peuvent être « Reed Sternberg like » mais expriment alors le CD20, BCL6, +/- EMA, et n'expriment pas le CD30 et le CD15.

3.4.4. Déplétion lymphocytaire

a. Définition

Sous-type d'architecture diffuse, riche en cellules de Hodgkin ou de Reed Sternberg et/ou déplété en lymphocytes.

b. Épidémiologie

C'est le plus rare des sous-types (inférieur à 1% des cas). Soixante à soixantequinze pour cent des patients sont des hommes et l'âge médian est de 30 - 37 ans [94].

Ce type était le moins retrouvé dans notre série d'étude

Le mode de révélation le plus fréquent se fait par un envahissement des ganglions mésentériques ou une extension extra ganglionnaire comme la rate, le foie ou la moelle osseuse. Le stade de la maladie au diagnostic est souvent avancé et la réponse au traitement est moindre par rapport aux autres sous-types [108].

Ce sous-type est souvent associé au VIH.

c. Morphologie

L'apparence est très variable, mais un aspect commun est la prédominance de cellules de Hodgkin ou de Reed Sternberg par rapport au fond lymphocytaire.

Ces cellules peuvent prendre un aspect pléomorphe, et devenir difficile à distinguer des cellules tumorales du lymphome anaplasique.

La fibrose est dense et diffuse avec ou sans fibroblastes et sans collagène (figure 14).

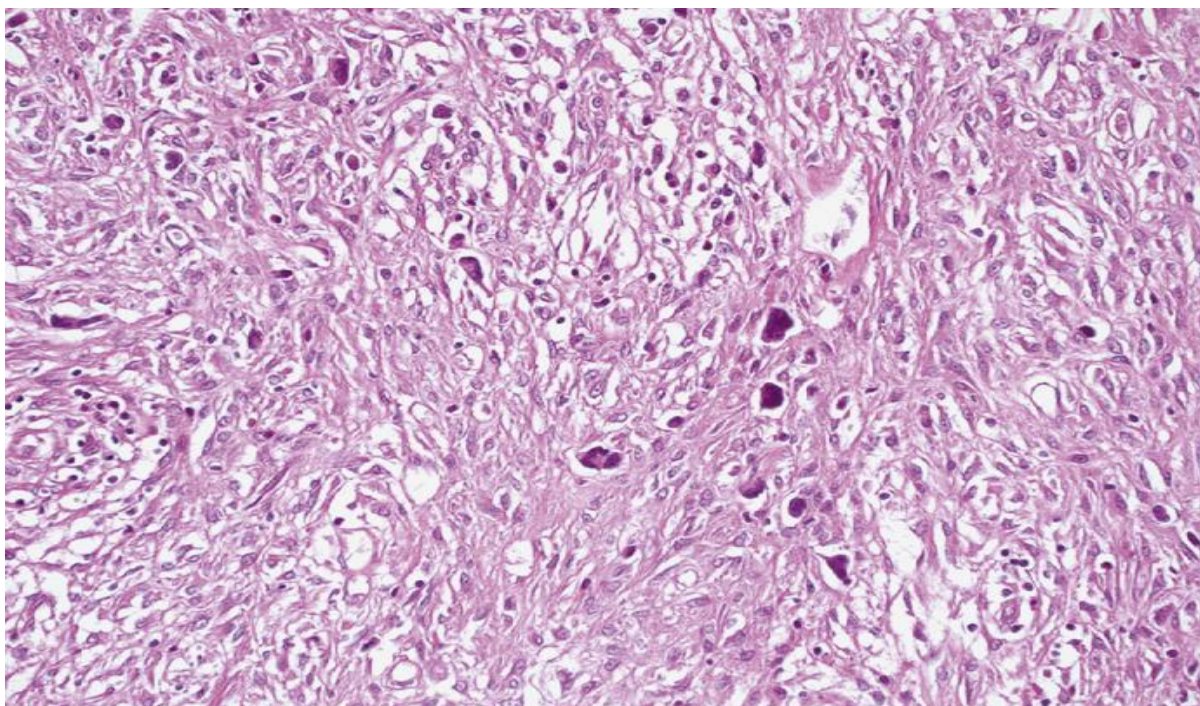


Figure 14 : Lymphome de Hodgkin à déplétion lymphocytaire, lame scannée, HES x 20
[104]

d. Immunohistochimie

La plupart des cas chez les patients VIH+ sont liés à l'EBV et les cellules tumorales expriment LMP1.

Les cellules de Reed Sternberg ont un phénotype commun aux autres sous-types.

e. Diagnostic différentiel

La déplétion lymphocytaire occasionne des aspects morphologiques communs avec le lymphome anaplasique. Néanmoins les cellules tumorales du lymphome anaplasique, même si elles peuvent apparaître « Reed Sternberg ou Hodgkin like », sont généralement plus petites et en forme de fer à cheval, dénommées cellules « hallmark ». La prolifération lymphomateuse s'étend aux sinus ganglionnaires et se présente sous forme de plages cohésives. L'étude immunohistochimique permet de

faire le diagnostic différentiel car ces cellules expriment les marqueurs de la lignée T, les marqueurs cytotoxiques, l'EMA, ALK, le CD45 et présentent un réarrangement clonal du TCR.

Tableau 7 : principaux caractères morphologiques et immunohistochimiques différenciant la maladie de Hodgkin classique des MHNPL, LBGCRT/H et des LAGC

[104]

	LHC	MHNPL	LBRTH	LAGC
Cellules tumorales	Cellules RS	LP cells	Blastes mononulées	Cellules anaplasique
CD30	+	-	-	+
CD15	+(-)	-	-	-
CD20, CD79a	-(Ou faiblement+)	+	+	-
EMA	-(+)	+	-	+
LMP-1	+/-	-	-	-
ALK	-	-	-	+(-)
Fond cellulaire	Cellules T nombreuses	Cellules B nombreuses	Cellules T, histiocytes	Variable
Cellules réactionnelles	T CD3+ (rosettes)	CD3+ (rosettes)	CD3+ (pas de rosettes)	

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

VI. Bilan d'extension :

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

1. Evaluation clinique : 109

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Evaluation biologique :

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

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

Un bilan rénal, dosage d'albumine.

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

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

Les sérologies de l'hépatite virale B et de l'hépatite virale C et la sérologie de l'HIV sont recommandées dans le bilan de la MDH [110–111].

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

- VS > 40 mm (1 h)
- fibrine > 5 d/L
- albumine < 30 g/L
- alpha2 globulinémie > 10 g/L
- gammaglobulinémie > 20 g/L
- fer < 9 micromol/L
- leucocytose > 12 G/L

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

[112]

3. Evaluation radiologique:

L'imagerie intervient à différentes phases du LH :

- A titre diagnostique : par la découverte fortuite lors d'un examen systématique ou motivé par des signes cliniques non spécifiques de lésions radiologiques évoquant la maladie.
- Lors du bilan pré-thérapeutique en vue d'établir le stade de l'affection.
- Au cours de l'évolution sous traitement, et pour apprécier son efficacité, la régression des lésions, pour dépister une éventuelle récurrence sur des examens comparatifs après la fin de traitement [113].

3.1. Radio de thorax :

La radiographie de thorax a longtemps servi de référence dans le bilan d'extension, mais est de plus en plus supplantée par les nouvelles techniques. Elle reste utile dans les formes médiastinales du LH, car elle permet de calculer le rapport médiastino-thoracique M/T qui reste un facteur pronostique important. Ce rapport se calcule en mesurant sur un cliché de thorax la largeur maximale du médiastin au niveau de la masse (M), que l'on divise par le diamètre interne du thorax (T) à hauteur de la 6^e vertèbre thoracique (**figure 15**). Si ce rapport est supérieur à 0,33, le médiastin est gros (« bulky »), ce qui représente un facteur pronostique défavorable.

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

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

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

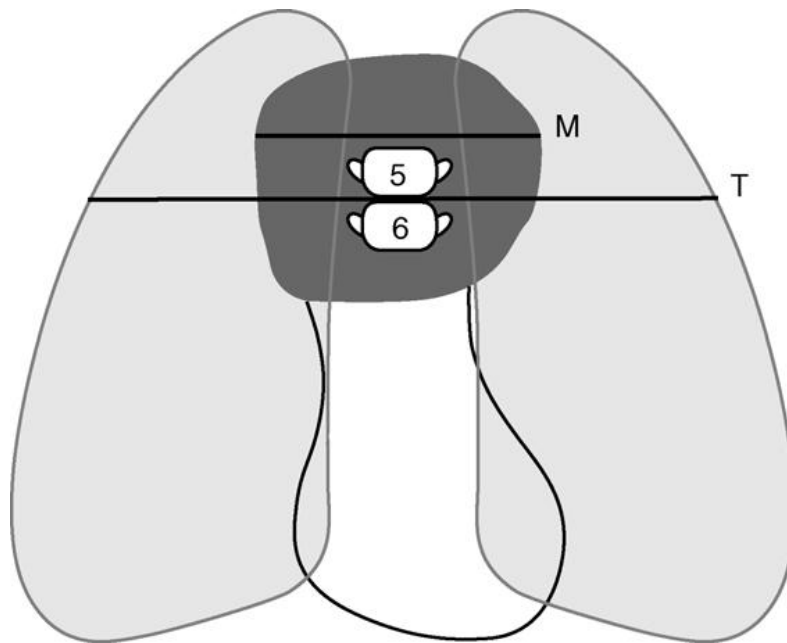


Figure 15 Atteinte médiastinale volumineuse. Définition du rapport

M/T : mesure maximale de la masse tumorale rapportée au diamètre thoracique au niveau de T5-T6. $M/T \geq 0,35$. Thorax face debout. [114]

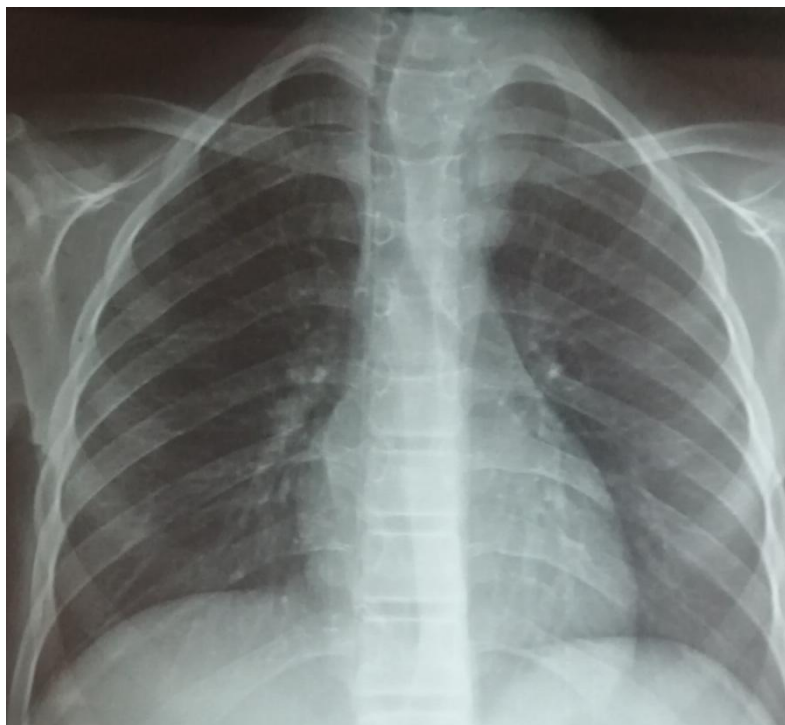


Figure16: radio de thorax montrant un élargissement médiastinal avec déviation de la trachée.

(Service d'hématologie clinique de l'hôpital Militaire de Meknès)

3.2.TDM

Elle est devenue systématique pour juger de l'extension ganglionnaire et viscérale de la maladie. Afin de faciliter le suivi, il est recommandé d'utiliser une épaisseur de coupes reconstruites de 5 mm, qui est devenu un standard pour toutes les évaluations.

Lorsque la fonction rénale ne permet pas l'injection, le scanner peut être réalisé sans injection, les principales lésions recherchées étant ganglionnaires, faciles à identifier, même sur un scanner non injecté.

L'exploration de la région cervicale, en l'absence de lésion ORL, n'est pas systématique, les aires ganglionnaires périphériques cervicales étant en général bien accessibles à la palpation.

3.2.1.TDM thoracique : [115]

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

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

3.2.2.TDM abdomino-pelvienne : [116, 117]

Elle recherche les atteintes ganglionnaires, précise la taille du foie, de la rate et évalue l'homogénéité de leur parenchyme après injection de produit de contraste. Il a supplanté la laparotomie actuellement abandonnée malgré sa grande fiabilité.

Afin de ne pas irradier inutilement ces patients souvent jeunes, porteurs d'une maladie potentiellement curable et qui vont avoir un suivi longitudinal par de nouveaux scanners, il est d'usage dans cette indication de ne réaliser qu'une seule acquisition, au temps portal et il n'y a donc pas lieu de réaliser un passage sans

injection sur le foie. En effet, lorsqu'il existe une atteinte hépatique, elle prend habituellement la forme de nodules hypodenses multiples très bien visibles au temps portal. À l'inverse, une acquisition trop précoce (temps artériel) peut méconnaître des lésions hépatiques et gênera considérablement l'étude de la rate, en créant de fausses images de nodules ou en masquant d'authentiques lésions.

Les localisations ganglionnaires préférentielles sont les aires rétro-péritonéales, latéro-aortiques, inter-aortico-caves ou iliaques, les hiles hépatiques et spléniques. Les territoires mésentériques sont rarement envahis. Les ganglions sont pathologiques si leur taille excède 10 à 15 mm de diamètre. Dans tous les cas, il s'agit de masses ganglionnaires, homogènes, de densité tissulaire, se rehaussant modérément après injection intraveineuse de produit de contraste.

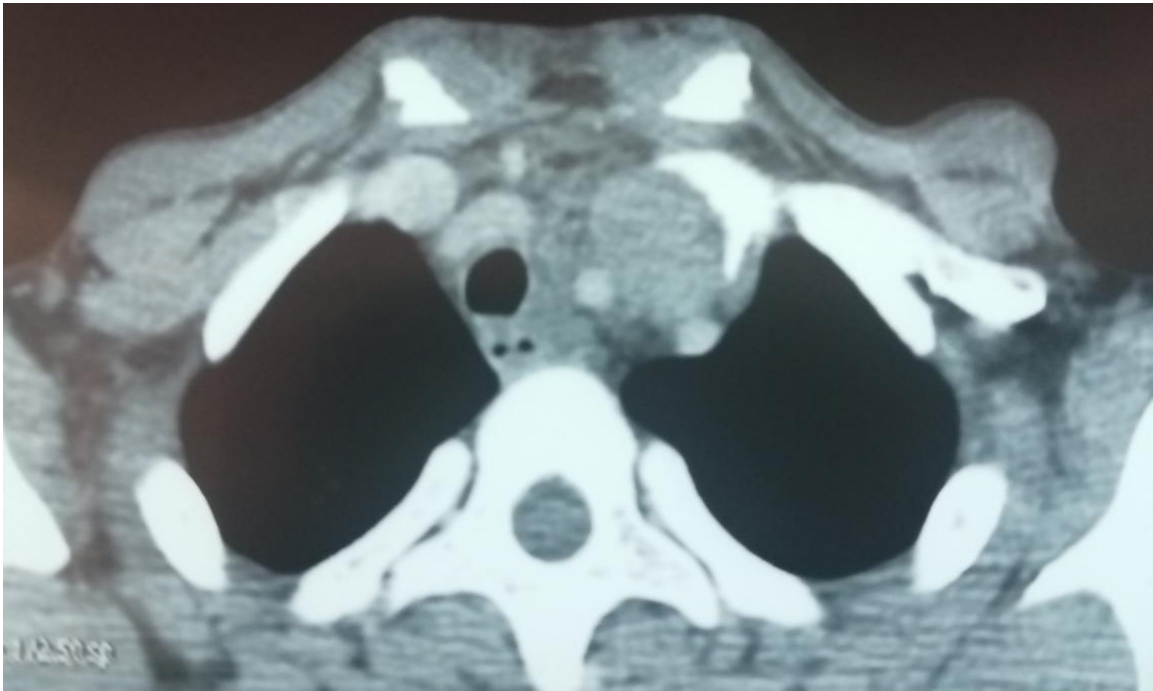


Figure17: TDM thoracique montrant ADP médiastinale.

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

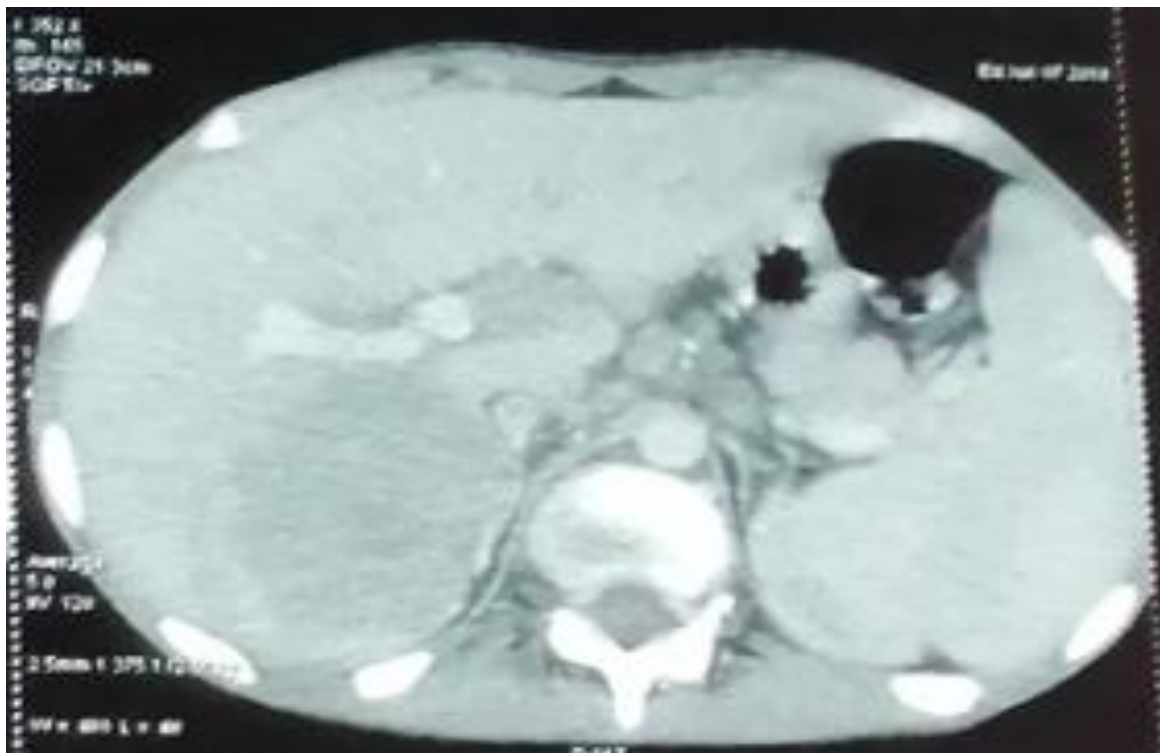


Figure 18: TDM abdominale montrant une ADP abdominale et surtout une masse hépatique.

(Serviced'hématologie clinique de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès)

3.3.Echographie abdominale :

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

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

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

3.4.La tomographie par émission de positrons au fluorodésoxyglucose :[118]

Relève de l'imagerie scintigraphique puisqu'elle comporte l'injection d'un traceur radioactif puis la réalisation d'images de distribution in vivo au moyen d'une caméra à scintillation. Le produit actuellement à la base de la plupart des applications cliniques est le désoxyglucose marqué au fluor 18 (18FDG), son intérêt physiologique réside dans sa capacité à être incorporé dans les cellules par les mêmes transporteurs que le glucose. Les images scintigraphiques sont couplées aux images scanographiques (TEP/TDM).

Parmi les différentes applications cliniques connues en oncologie de l'imagerie au FDG, on retrouve une prédominance des travaux consacrés aux lymphomes.

En effet ; l'évaluation par TEP-FDG 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 engendrant parfois des modifications de prise en charge thérapeutique.

La TEP-FDG apporte des informations complémentaires par rapport à la TDM pour l'évaluation des localisations ganglionnaires infra centimétriques, les atteintes hépatiques et spléniques et par rapport à la BOM pour l'évaluation des localisations ostéo-médullaires en détectant des atteintes focalisées.

En fin de traitement du LH, la TEP au FDG est déterminante puisqu'elle permet une évaluation de la maladie résiduelle avec une exactitude de 80 à 90 %, largement supérieure à la TDM dont l'exactitude ne dépasse pas 40 %.

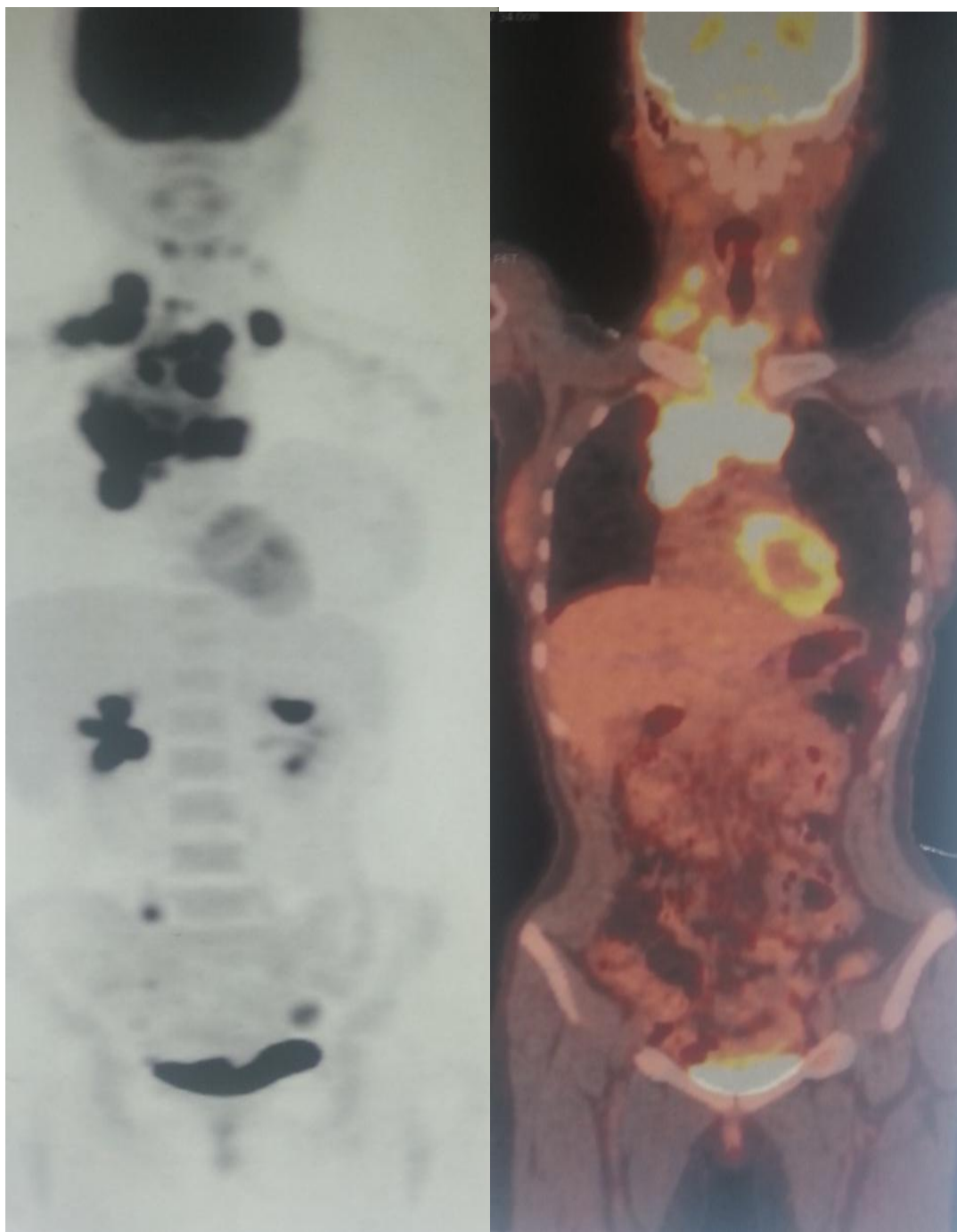


Figure 19 : tomographie par émission de positron chez un patient atteint de LH avec
une grosse masse médiastinale

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

3.5. Investigations optionnelles : [25]

Certaines investigations sont indiquées en fonction du contexte.

- La scintigraphie osseuse oriente la recherche de localisations osseuses dans les formes disséminées avec signes généraux, en révélant d'éventuels foyers d'hyperfixation.
- L'imagerie par résonance magnétique est contributive pour rechercher les localisations osseuses, épidurales, musculaires parfois suspectées en présence d'une symptomatologie douloureuse et/ou neurologique.
- 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 choléstase sans atteinte spécifique au scanner, ou pour rechercher une pathologie associée.
- 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.

4. Biopsie ostéo-médullaire : [119]

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

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

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

VII. Classification de la maladie :

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

Ainsi on définit quatre stades différents selon le nombre d'aires ganglionnaires atteintes (I vs II et III) et leur localisation par rapport au diaphragme (I et II contre III) et par la présence ou non d'atteinte extra-ganglionnaires d'origine hématogène (I II–III vs IV). Le stade est complété par l'apposition de sigles, de définition clinico-biologique, correspondant à la présence (ou non): de signes généraux d'évolution, d'une masse ganglionnaire bulky, d'une atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté, d'un syndrome inflammatoire.

Tableau 8 : Classification d'Ann Arbor – modifiée selon Costwolds [120]

<i>Stade I</i>	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde (médiastin = 1, cervical gauche = 1, rate = 1, anneau de Waldeyer = 1).
<i>Stade II</i>	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).
<i>Stade III</i>	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme.
III 1	Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions coeliaques ou du tronc porte. Atteinte des ganglions latéroaortiques, iliaques, mésentériques s'associant
III 2	ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III1.
<i>Stade IV</i>	Atteinte extraganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse. Absence de signes généraux. Présence de fièvre, sueurs, ou amaigrissement. Importante masse tumorale :
<i>A</i>	– masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre
<i>B</i>	transverse thoracique au niveau du disque intervertébral D5–D6 (sur un cliché thoracique de face) ;
<i>X</i>	– masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm dans son diamètre maximum.
<i>E</i>	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint.

VIII. Facteurs pronostiques et notion de groupes pronostiques :

1. Les facteurs pronostiques d'un LH sont :

1.1. Facteurs liés à l'hôte :

1.1.1 Age :

L'âge avancé, au-delà de 50 ans, constitue un facteur pronostic péjoratif pour les patients atteints de LH [121].

1.1.2 Sexe :

Le sexe masculin est associé à un pronostic plus grave dans plusieurs études [122].

1.2. Facteurs liés à la maladie :

1.2.1 L'extension de la maladie :

Évalué par le stade clinique, le nombre de territoire ganglionnaires et de viscères atteints figure dans la classification de cotswolds [121].

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

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

1.2.2 La masse tumorale :

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

1.3. Facteurs biologiques :

a. Vitesse de sédimentation :

Elle permet de juger de l'évolutivité de la maladie et elle est le paramètre biologique courant le plus prédictif pour les stades localisés [123].

Les essais successifs de l'« EORTC » ont permis de combiner la VS et les signes généraux (VS supérieure à 50 mm et absence de signes généraux ou VS supérieure à 30 mm et présence de signes généraux) pour définir un critère pronostique hautement significatif de la survie sans rechute des formes localisés [124]. Ce même critère a été retenu par le « GHSG » dans sa stratification des facteurs de risque pour les différents stades [125].

b. L'anémie, l'hyperleucocytose et la lymphopénie :

Le Score Pronostique Internationale (SPI), qui est modèle le plus largement accepté et utilisé sur le plan international pour définir la stratégie thérapeutique des stades disséminés, a identifié l'anémie, l'hyperleucocytose et la lymphopénie parmi les variables utilisées dans son score comme facteurs de risque indépendants [126].

c. L'hyper-éosinophilie :

L'hyper-éosinophilie sanguine, quoiqu'elle ne figure pas parmi les facteurs pronostiques des différentes équipes, constitue un élément pronostique péjoratif [127].

d. Taux de LDH :

Ce marqueur, utilisé initialement pour l'évaluation de la masse tumorale au cours des LMNH, constitue aussi un facteur pronostique prouvé de survie sans rechute et de survie globale des stades disséminés. Il est même retenu parmi les critères utilisés dans le modèle pronostique des stades « IIIB-IV » proposé par Straus au Memorial Sloan Kettering Cancer Center à New York [128].

e. L'hypoalbuminémie :

Un taux d'albuminémie < 40 g/l est corrélé à un plus mauvais pronostic dans les stades avancés du SPI [126].

1.4. 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 [129].

1.5. facteurs radiologiques :

L'atteinte médiastinale volumineuse, présente chez 15 à 20 % des patients de stade I-II, est un facteur défavorable pour la survie sans rechute après association de chimio-radiothérapie des stades localisés. [130]

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

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

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

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

- 95 % pour ceux qui avaient une TEP-FDG négative en fin de traitement par chimiothérapie.
- 69 % pour les groupes avec une TEP-FDG positive. [131]

Dans L'étude HD-15, la positivité de la TEP-FDG après la chimiothérapie avec BEACOPP était associée à un risque plus élevé d'échec du traitement ultérieur. La survie sans progression (PSF) à 48 mois était de 92,6 % et 82,6 %, respectivement, pour les patients TEP-FDG positives et TEP négatives. [132]

En se basant sur des essais multicentriques internationaux, l'introduction d'une échelle pour l'interprétation de la TEP dans les phases intermédiaires et de fin de traitement, a permis de mieux évaluer la réponse au traitement initial. [133] Elle est fondée sur l'évaluation visuelle de l'absorption du FDG dans les sites concernés et permet de classer le résultat de la TEP en 5 stades, avec comme seuil de positivité le foie, c'est-à-dire une TEP positive en cas de score 4 ou 5. (Tableau 9)

Tableau 9 : échelle de Deauville

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

2. scores pronostiques et groupes pronostiques-thérapeutiques :

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 risque.

2.1. Facteurs pronostiques de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) :

Pour les stades I-II sus diaphragmatiques, les facteurs pronostiques défavorables définis par le groupe coopérateur lymphome de L'EORTC chez des patients traités par radiothérapie ou association chimio-radiothérapie sont :

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

Deux groupes pronostiques, favorable et défavorable, sont définis (tableau 10).

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

2.2. Score pronostique international (SPI) :

Le score pronostique international (SPI) pour les LH disséminés a été introduit en 1998 en se basant sur l'analyse de données internationales comportant près de 4695 patients atteints de stades disséminés, entre l'âge de 15 ans et 65 ans, traités par chimiothérapie ou chimio radiothérapie. [134]

Le SPI est défini à partir de sept variables indépendantes : l'âge, le sexe masculin, le stade IV, l'hypoalbuminémie, l'anémie, l'hyperleucocytose et la lymphopénie (tableau 10).

Ce score a pris la place d'autres modèles pronostiques, en particulier celui du mémorial Sloan Ketterin Cancer Center.

Au cours des dix dernières années, le SPI a été le score pronostique le plus utilisé. Cependant, son impact sur la stratégie de traitement n'a pas été univoque. Ce score n'a pas été utilisé par le groupe allemand German Hodgkin Lymphom Study Groupe (GHSG) qui la cependant décrit, car sa valeur prédictive est limitée par l'usage du protocole BEACOPP. [25]

Comme les patients pris en compte pour le développement initial du SPI ont été traités avant 1992, il est difficile de savoir si cet outil est encore applicable pour les patients subissant actuellement un traitement du LH. [134]

Plus récemment, la réponse précoce à la chimiothérapie, évaluée par la TEP dans les stades disséminés, est décrite comme un facteur indépendant du SPI pour la survie sans progression. [130]

2.3. Score pronostique du German Hodgkin Lymphoma Study Group :

Les facteurs de risque définis par le GHSG (tableau 10) s'appliquent à tous les stades et conduisent à individualiser 3 groupes. Ces facteurs comprennent :

- Masse médiastinale volumineuse
- Atteinte extraganglionnaire
- Symptômes B et VS ≥ 30 mm ou absence de symptômes et VS ≥ 50
- Aires ganglionnaires envahies ≥ 3

Tableau 10 : Classification en groupes pronostiques du LH. [25]

Facteurs pronostiques	Groupes thérapeutiques	
<u>Facteurs pronostiques défavorables de l'EORTC pour les stades I-II sus-diaphragmatiques :</u>		
· Âge ≥ 50 ans · Aires ganglionnaires envahies > 3 · Symptômes B et VS ≥ 30 mm ou absence de symptômes et VS ≥ 50 · Masse ganglionnaire volumineuse (> 10 cm ou rapport MT $\geq 0,35$)	-Aucun facteur défavorable -Au moins un facteur Défavorable	-Stades cliniques I-II Favorables -Stades cliniques I-II défavorables
<u>Score pronostique international pour les stades III-IV dit de Hasenclever et Diehl</u>		
· Âge > 45 ans · Sexe masculin · Stade IV · Albuminémie < 40 g/l · Hémoglobine $< 10,5$ g/dl · Leucocytes $\geq 15\,000/\text{mm}^3$ · Lymphopénie $< 600/\text{mm}^3$ ou $< 8\%$	- 0-1 - 2 facteurs - ≥ 3 facteurs	- Risque standard - intermédiaire - Haut risque
<u>Critères du German Hodgkin Lymphoma Study Group :</u>		
Facteurs de risque (Fr) : · Masse médiastinale volumineuse · Atteinte extraganglionnaire · Symptômes B et VS ≥ 30 mm ou absence desymptômes et VS ≥ 50 · Aires ganglionnaires envahies ≥ 3	-SC IA, IB, IIA, IIB sans Facteurs de risque (FR) -SC IA, IB, IIA, IIB avec FR ; SC III sans FR -SC IIB avec atteinte médiastinale volumineuse et/ou extraganglionnaire SC III avec FR - SC IV	-« Early stages » -Stades intermédiaires -Stades avancés

EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer ;

GHSG :German Hodgkin Lymphoma Study Group ;

FR : facteur de risque,

SC : stade clinique ;

VS : vitesse de sédimentation.

IX. Traitement :

Le lymphome de Hodgkin (LH) classique est une hémopathie de bon pronostic, dont 80 % des formes avancées et 90 % des formes localisées guérissent. Cependant, la question des effets secondaires à long terme de la chimiothérapie reste toujours d'actualité avec en particulier les cancers secondaires et les troubles de la fertilité. Aussi, le but de nombreux essais est de tester des stratégies thérapeutiques garantissant un taux de guérison identique aux protocoles standards tout en diminuant ces effets secondaires à long terme.

L'utilisation de la TEP (tomographe par émission de positons tomodensitométrie au 18 FDG couplée au scanner) est au cœur de ces nouvelles stratégies thérapeutiques que ce soit dans les formes localisées ou avancées. La TEP précoce permet ainsi d'identifier plus aisément les patients réfractaires au traitement de première ligne.

En situation de progression ou de rechute l'efficacité des traitements reste perfectible. Pour ces patients, dont la prise en charge ne permet d'espérer qu'environ 60 % de succès à long terme [135], de nouveaux agents thérapeutiques sont disponibles tels que l'anticorps conjugué anti-CD30 (brentuximab vedotin) et les inhibiteurs de PD1. [136]

Dans ce chapitre, on va traiter uniquement les formes avancées avec un focus sur la comparaison des deux protocoles BEACOPP et ABVD

1. Chimiothérapie :

1.1. ABVD ou BEACOPP

La chimiothérapie est administrée en cycles. Chaque période de traitement est suivie d'une période de repos thérapeutique permettant la récupération des lignées cellulaires normales affectées par le ou les médicaments. Elle est généralement de 4 à 8 mois, selon les schémas thérapeutiques utilisés.

Le protocole de traitement est défini à l'avance par le médecin responsable mais il peut être modifié en fonction de la réponse de la maladie.

La chimiothérapie de référence est l'ABVD (adriblastine, bléomycine, vinblastine et déticène) utilisée depuis les années 1980. Le protocole ABVD s'est montré plus efficace que le MOPP (méchloréthamine, vincristine, procarbazine et prednisone) dans une étude randomisée, et équivalant à la chimiothérapie hybride (MOPP/ABV) avec une moindre toxicité. [138]

L'ABVD(J1-J15), qui se fait tous les 14 jours en hôpital de jour, est une chimiothérapie bien tolérée sur le plan hématologique avec peu de risques de neutropénies fébriles et pas d'indication de facteurs de croissance en prophylaxie primaire. La toxicité est surtout digestive et nécessite une prévention par des antiémétiques. Par contre, l'ABVD contenant de la bléomycine peut être toxique au niveau pulmonaire, en particulier après 60 ans. Il faut alors limiter la dose cumulative de bléomycine ou d'utiliser le protocole PVAG (prednisone, vinblastine, adriamycine et gemcitabine). [139]

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

À l'inverse, chez l'enfant, en raison de la toxicité cardiaque de la doxorubicine, le protocole ABVD n'est pas utilisé et les enfants sont traités par le protocole OEPA (oncovine, étoposide, adriamycine et prednisone) seul ou suivi d'un traitement sans adriamycine, le COPDAC (cyclophosphamide, oncovine, dacarbazine et prednisone) [140].

Dans les formes avancées, le protocole de chimiothérapie BEACOPP escalade (bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, Oncovin, procarbazine et Prednisone) est associé à des résultats intéressants en diminuant le nombre de patients chimio-réfractaires, le nombre de rechutes, et en augmentant la survie [141].

Ces meilleurs résultats s'accompagnent, comme souvent, d'une plus grande toxicité à la fois immédiate (surtout hématologique) et tardive (infertilité et 2 % de leucémies secondaires).

Plusieurs études prospectives ont comparé la chimiothérapie à base ABVD avec le BEACOPP escalade chez des patients de moins de 60 ans [141, 142]. Dans tous les cas, le risque de rechute mesuré par la survie sans événement est en faveur du BEACOPP escalade avec une différence entre 10 et 15 %, mais en dehors de l'étude initiale allemande il n'y a pas de différence en survie. Cette absence de différence peut être liée au suivi encore insuffisant, aux effectifs trop faibles, et au fait que dans l'étude allemande le bras de référence était du COPP/ABVD, soit une association plutôt moins efficace que l'ABVD [141].

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

une autre étude a été publiée dans NEJM fait sur 331 patients (163 traités par 4 cures de BEACOPPesc suivie de 4 cures de BEACOPPst contre 168 traités par ABVD) et avait comme objectif de confirmer les anciens études montrant la supériorité du régime BEACOPP par rapport à l'ABVD dans les formes avancées du LH[142]et de déterminer si cet avantage va se traduire par un pourcentage plus significatif de la survie globale.

Le résultat de cette étude (**figures 20, figures 21**) était comme suit:

- 78% de survie sans événements chez les personnes traitées par BEACOPP contre 71% de ceux traités par ABVD.
- 89% de survie globale chez les patients traité par BEACOPP contre 84% traités par ABVD.

Cependant ce bon résultat contraste avec une toxicité plus importante chez les patients qui ont reçus les 8 cures BEACOPP.

Pour diminuer cette toxicité une étude allemande (L'étude HD-15) a comparé le traitement par BEACOPPescalade 6 cures (n = 726) *vs* 8 cures (n = 728). L'objectif principal de cette étude était de montrer que diminuer le nombre de cure de 8 à 6 permettait de réduire la toxicité du traitement tout en gardant son efficacité pour les patients en stade avancés du LH. L'étude a montré une absence de différence dans les 2 bras sur la survie (95 *vs* 92 %) et la survie sans rechute (**figure 22, figure 23**) avec une toxicité moindre [143].

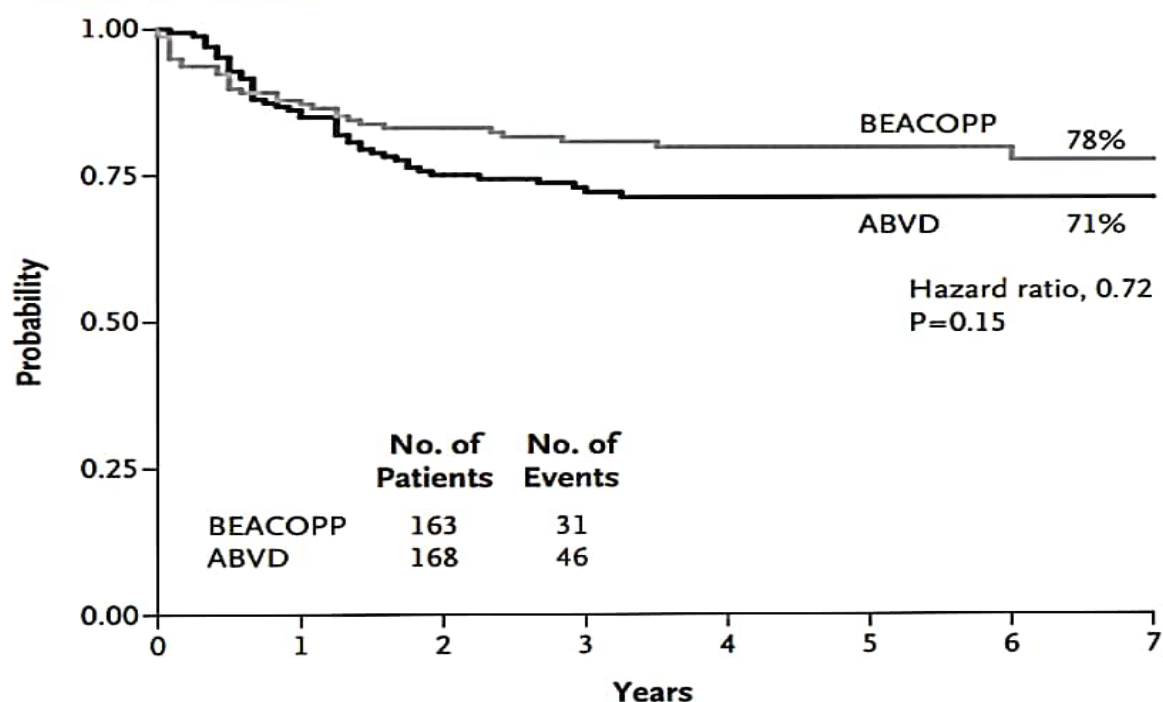
B Event-free Survival

Figure 20: Courbe selon Kaplan-Meier montrant la survie sans événements [144]

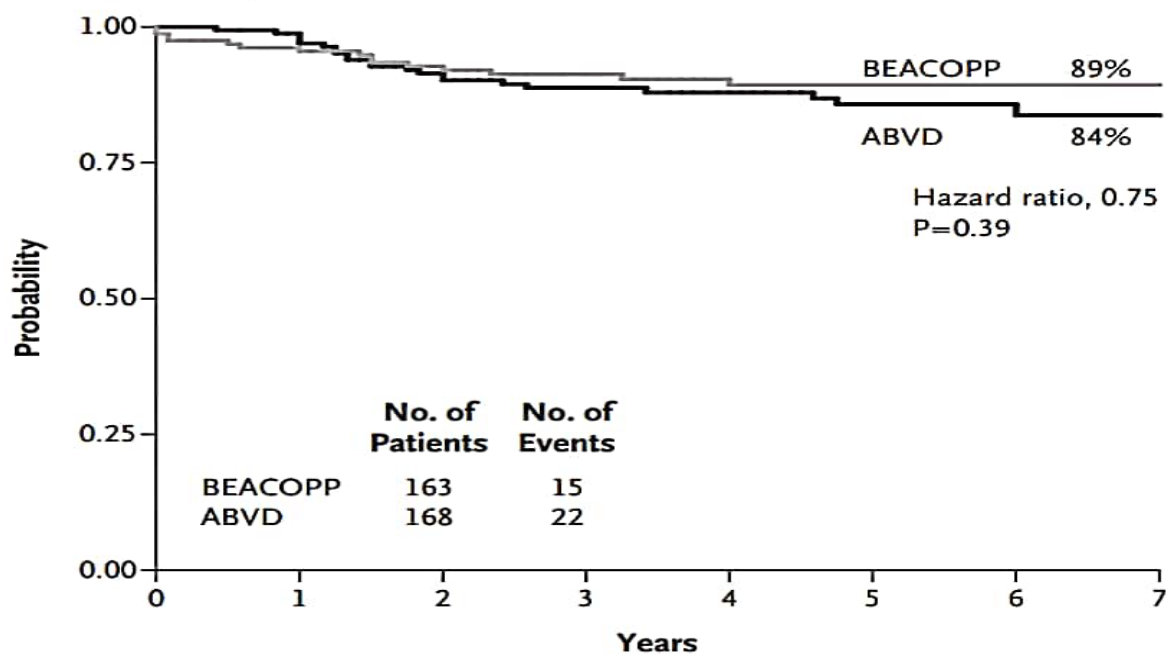
B Overall Survival

Figure 21: Courbe selon Kaplan-Meier montrant la survie globale [144]

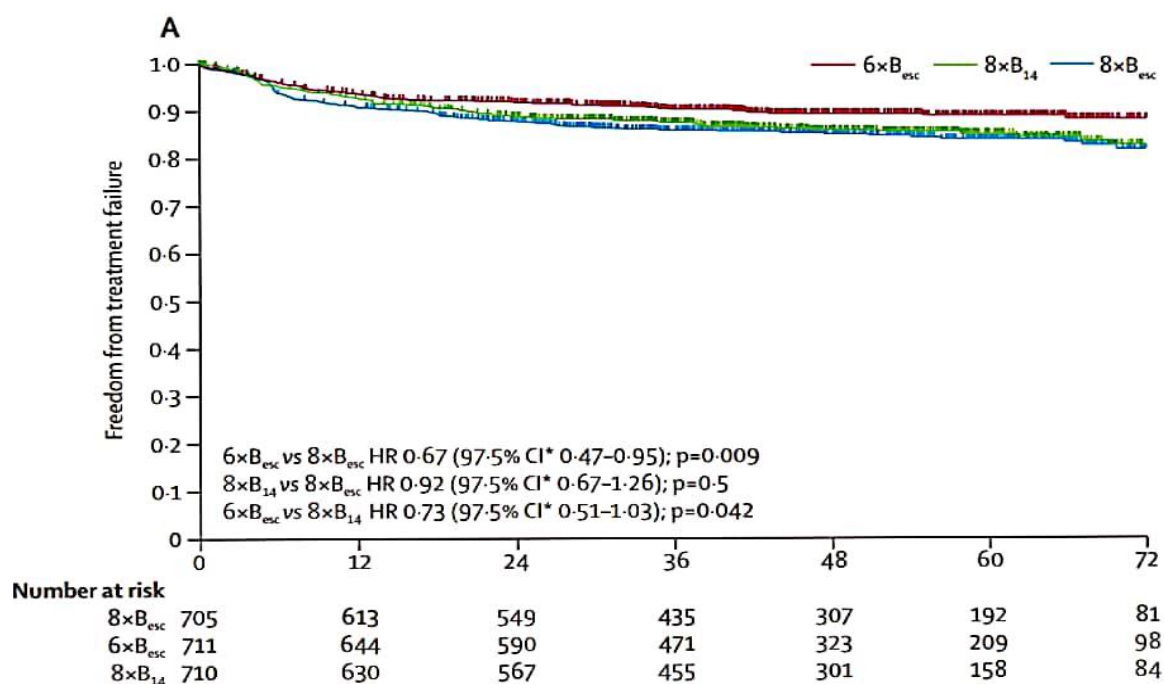


Figure22: Courbe montrant l'absence d'échec du traitement[143]

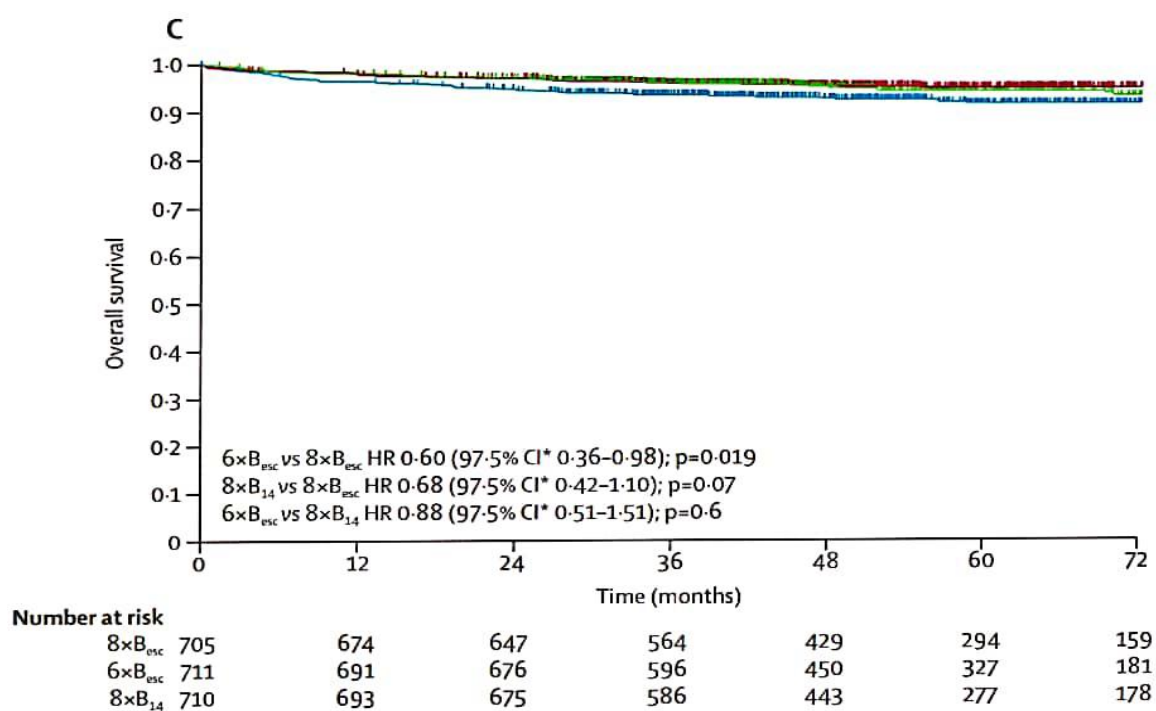


Figure23: courbe montrant la survie globale [143]

Notre étude rejoint les autres études montrant la supériorité du régime BEACOPP avec un pourcentage de survie globale arrivant à 88% chez les patients traités par BEACOPP contre 74% des patients traités par le protocole ABVD

1.2. Recommandations actuelles

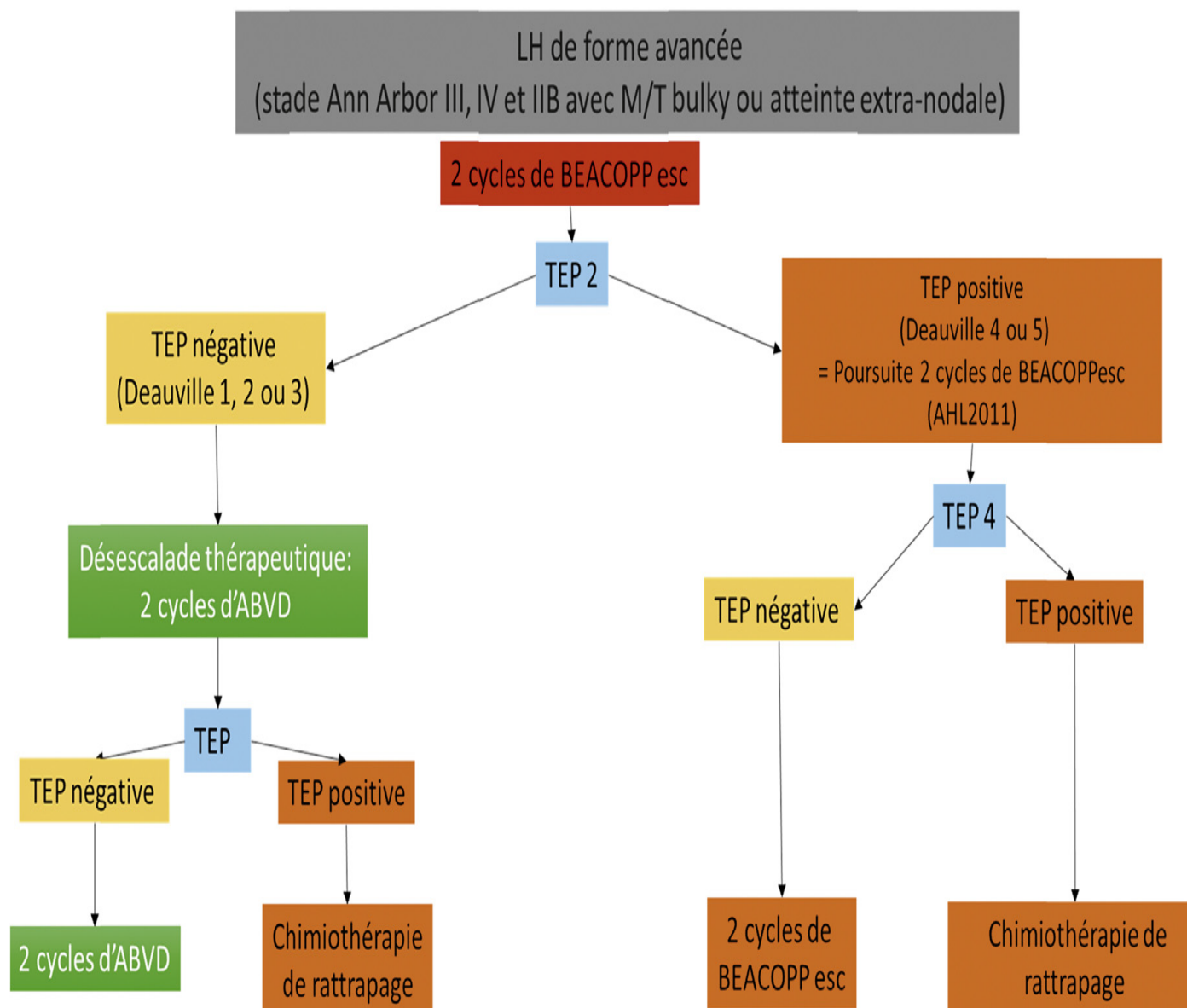


Figure 24: Proposition d'algorithmes pour les patients présentant un LH de forme avancée en 1^{re} ligne de traitement. [136]

2.Intensification thérapeutique :

2.1. Autogreffe :

L'intensification thérapeutique avec autogreffe n'est pas indiquée dans le traitement de première ligne. Les premiers essais tendaient à montrer un possible bénéfice de l'intensification thérapeutique précoce chez les patients ayant un stade disséminé avec facteurs de risque. Pour ces patients, trois essais thérapeutiques ont montré une équivalence en termes de survie sans rechute et de survie globale entre une consolidation par conditionnement autogreffe en première réponse versus une chimiothérapie à doses conventionnelles comportant la doxorubicine, ou avec intensité de dose. [148]

2.2. allogreffe : [149]

Pour les LH, la chimiothérapie permet des guérisons chez plus de 80 % des patients mettant les traitements intensifs au deuxième plan. Dans les années 2000 est apparue une nouvelle approche de la greffe allogénique dite à « conditionnement non myéloablatif ou atténué », le principe étant d'utiliser l'effet allogénique seul et non l'effet cytoréducteur du conditionnement.

Cette allogreffe à conditionnement réduit a pris de plus en plus d'importance surtout dans les lymphomes où les patients arrivent multitraités, donc à risque important de toxicité liée à la procédure.

Le groupe lymphome de l'EBMT (groupe européen de transplantation médullaire) a rapporté en 2008 une grande série de patients porteurs de LH après un conditionnement atténué ou non. Sur 168 patients qui avaient un LH, 89 ont eu un conditionnement d'intensité réduite et 79 un conditionnement myéloablatif.

La mortalité liée à la procédure diminue dans le groupe de conditionnement d'intensité réduite de façon significative et la survie globale à 5 ans est meilleure dans ce groupe (28 vs 22 %) mais reste faible.

3.Nouvelles molécules dans le traitement du LH :

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

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

La recherche de nouveaux médicaments va donc vers de nouvelles thérapies plus ciblées pour limiter les effets secondaires et pour améliorer les résultats des patients qui rechutent après autogreffe ou sont réfractaires primaires. [150]

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

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

La surexpression de CD30 peut entraîner l'activation de la voie NF- κ B, indépendamment de son ligand. Elle peut également avoir un rôle dans le maintien de la mémoire Lymphocytes T CD4 + et dans la co-stimulation de l'interleukine-4 et CD28 au cours de l'activation des cellules T.[151]

SGN-35 ou brentuximab vedotin est un anticorps (qui cible l'Ag CD30) conjugué avec un inhibiteur de microtubule antimitotique (mono méthyle auristatine E) qui peut avoir indication chez les patients atteints du Lymphome de Hodgkin chimio réfractaire, en rechute ou après une transplantation autologue, et qui ne sont pas des candidats à une chimiothérapie d'intensification.

Une fois libéré, le médicament actif MDAR se lie à la tubuline, une composante nécessaire à la formation de microtubules, entraînant l'interruption du cycle cellulaire (à la phase G2/M) et par conséquent l'apoptose (**Figure 25**). [151]

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

L'essai pivot en phase II du développement clinique [152] sur 102 patients en rechute ou réfractaires après une Greffe autologue de moelle osseuse (ABMT), a objectivé un taux de réponse de 75 %, dont 34 % de réponses complètes et 41 % de réponses partielles. La réponse au traitement par Brentuximab était rapide (12 semaines en moyenne) avant d'atteindre une réponse complète à 20 mois du traitement. Pour la survie sans progression, il était de 5,6 mois alors que la survie globale était 22,4 mois.

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

La FDA a également approuvé un essai clinique qui combine adriamycine, la vinblastine, dacarbazine/SNG-35 contre ABVD seul dans le traitement de 1^{re} ligne (la bléomycine exclue de la première combinaison à cause de son risque élevé de toxicité pulmonaire). [103]

Les principaux effets secondaires de l'anti-CD30 sont hématologiques en plus de rare cas de leucoencéphalopathies causés par la réactivation du Virus JC (Papovavirus). [105,106]

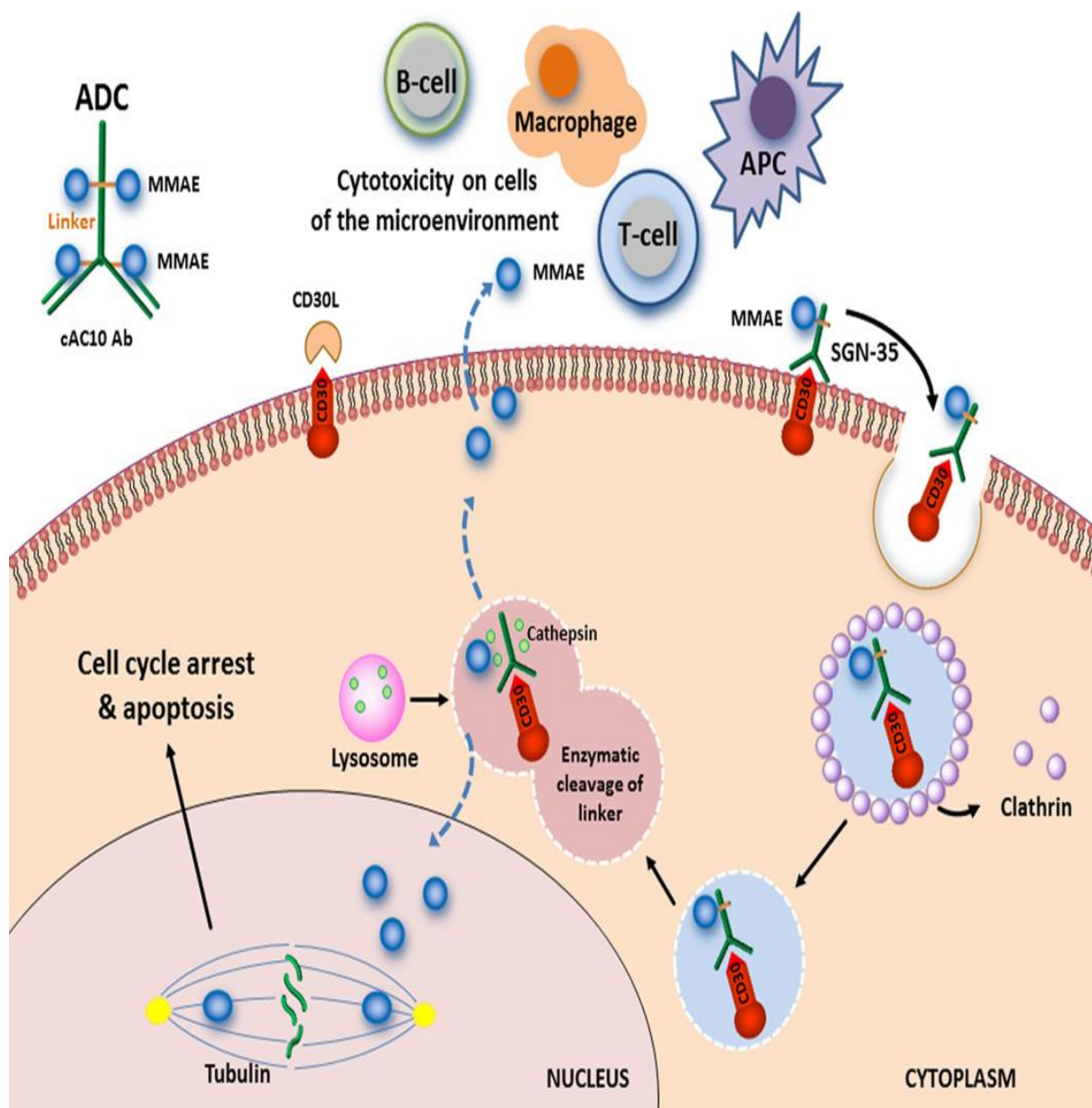


Figure 25 : Mécanisme d'action de SGN-35. Les anticorps se lient au médicament, conjugué à des molécules CD30 sur la surface des HRS cellules[151]

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

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

altérations est l'acétylation/désacétylation des histones réalisée respectivement par l'histone acétyltransférases (HAT) et des histones désacétylases (HDAC).

La conception de stratégies thérapeutiques visant à corriger les troubles du code des histones, principalement grâce à l'utilisation des inhibiteurs d'HDAC (HDACi), constitue une voie prometteuse pour améliorer le pronostic des patients avec des affections impliquant des perturbations épigénétiques. À cet égard, plusieurs essais comprenant des inhibiteurs des HDAC, tels le vorinostat, panobinostat et romidepsine ont été lancés dans la maladie de Hodgkin. [103]

Pour le Panobinostat, qui a été évalué dans des essais cliniques en phase-IA/II chez les patients atteints de LH, une réponse partielle a été obtenue chez 38 % patients avec une bonne tolérance au traitement en dehors d'une thrombocytopénie, de nausées et de diarrhées. [103]

Dans les résultats initiaux sur l'entinostat montrent que sur 23 patients qui ont pu être évalués, 65 % ont obtenu le contrôle de la maladie et 35 % ont progressé au cours du traitement. [110]

Plusieurs essais utilisent d'autres inhibiteurs des HDAC (mocetinostat et Mocetinostat) sont en cours. [152, 153, 154]

3.3.L'utilité de la Bendamustine :

Le bendamustine est un médicament classifié comme agent alkylant. Il induit l'apoptose en raison de son activité d'alkylation p53-dépendante, avec un effet endommageant l'ADN. [103]

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

120 mg/m² pendant 30 minutes aux jours 1 et 2 tous les 28 jours. Les principaux effets secondaires observés sont d'ordre hématologique. [155]

Plus récemment, des auteurs travaillent sur la possibilité de combiner ce traitement avec d'autres agents qui pourraient maintenir la durée de la réponse. Une combinaison qui pourrait être prometteuse est brentuximab vedotin avec bendamustine, l'évérolimus, la lénalidomide ou gemcitabine, ce qui pourrait élargir les possibilités du traitement. [103,145]

3.4.L'utilité du Lenalidomide :

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

Diverses études ont montré son activité clinique dans divers types de lymphomes. Le Lénalidomide interagit avec le microenvironnement de la tumeur entraînant des actions : immunomodulatrices, anti-angiogéniques, et pro-apoptotiques. (Figure 26) [103]

Une étude de phase II sur 38 patients atteints de LH en rechute ou réfractaires (55 %), dans laquelle l'effet du lénalidomide à des doses de 25 mg/jour pendant 21 jours dans des cycles de 28 jours fut évalué. Le taux de réponse était de 19 % et les niveaux de CCL17 et CCL22 détectables au début deviennent non détectables avec le traitement.

Les toxicités communes de grade 3-4 observées sont : les neutropénies (47 %), les anémies (29 %) et les thrombopénies (18 %). [113]

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

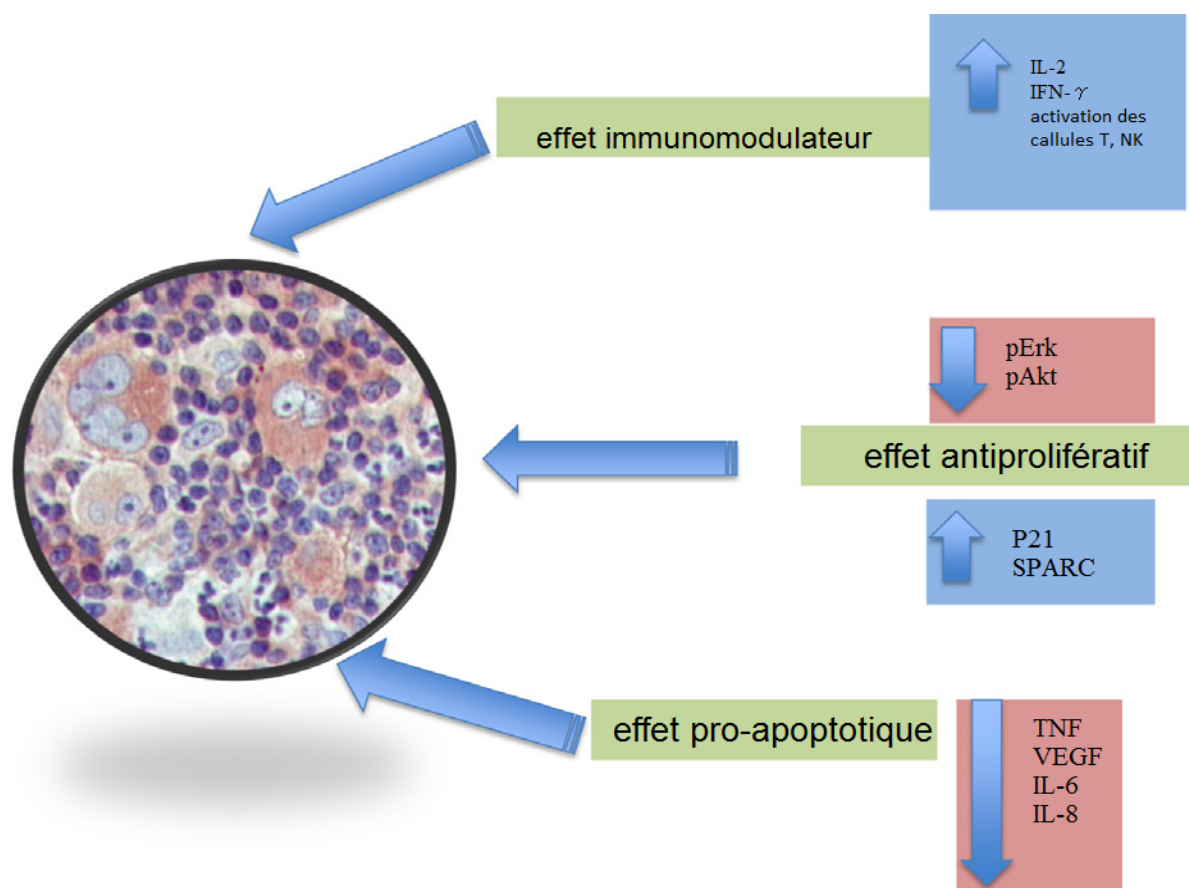


Figure 26 : Le mécanisme d'action de Lénalidomide. [103]

3.5.Place de l'immunothérapie

L'interaction de PD1 avec ses ligands PD-L1 et PD-L2 joue un rôle clé dans l'inhibition de la réponse immune anti tumorale dans le lymphome de Hodgkin classique [155].

Celui-ci est lié au moins en partie à la fréquence dans cette maladie des remaniements de la région chromosomique 9p24.1, qui contient les gènes PD-L1 et PD-L2. Cette région contient par ailleurs le gène JAK2, dont la surexpression induit également, via la voie de signalisation JAK2/STAT, celle de PD-L1 et PD-L2 [156]. Enfin, le virus d'Epstein-Barr peut par lui-même induire l'expression de PD-L1 [157].

Les premiers résultats rapportés dès 2015 chez des patients atteints de lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire, lourdement traités au préalable étaient très encourageants, avec des taux de réponse compris entre 65 et 70%, pour le

nivolumab comme pour le pembrolizumab [158]. La majorité des patients obtient finalement des réponses partielles, souvent de bonne qualité et surtout très prolongées puis que la médiane de survie sans progression n'est pas atteinte dans les essais publiés à ce jour.

Une évaluation précoce de la réponse au traitement par anti-PD1, à 12 semaines, semble discriminante pour identifier les patients qui vont ou non répondre. Au cours du traitement par anti-PD1, certains patients peuvent présenter des augmentations transitoires de la taille de certaines lésions, ou de leur métabolisme, ce qui a amené à modifier partiellement les critères internationaux d'évaluation des lymphomes, en introduisant le terme de undeterminate response [159].

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

Ces résultats amènent de nouvelles questions, notamment celle de leur utilisation à des phases plus précoces du traitement, chez des patients à haut risque de rechute ou qui ne peuvent recevoir une chimiothérapie à doses conventionnelles, et celle des combinaisons thérapeutiques qui pourraient permettre de convertir des réponses partielles (qui sont la règle avec ces traitements) en réponses complètes. Des combinaisons d'immuno-chimiothérapies ou des associations type BV-ICE, BV-GVD ou encore BV-bendamustine sont en cours d'étude et pourraient constituer à l'avenir les futurs standards en première rechute [160].

3.6.Les autres traitements : [103]

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

Le Lestaurtinib est un inhibiteur de multiples kinases qu'inhibe la phosphorylation de JAK2, STAT5 et STAT3, ce qui provoque la réduction de l'expression de BclxL, ce qui explique son effet pro-apoptotique sur les cellules de Hodgkin. Un autre inhibiteur oral de JAK2 (pacritinib) a montré un effet clinique sur le lymphome de Hodgkin réfractaire dans un essai de phase I. [154]

4.Traitement des rechutes

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

2 essais ont montré la supériorité d'un traitement comportant une intensification thérapeutique avec autogreffe chez les patients répondeurs après chimiothérapie de rattrapage, par rapport à un traitement conventionnel ne comportant pas d'intensification [161,162].

Le LYSA a publié en 2013 des recommandations [163] pour la prise en charge des patients atteints de LHC en rechute ou réfractaire à une première ligne de traitement. Trois groupes de risque sont définis : risques élevés, intermédiaire et standard. Les malades chimio-sensibles après traitement de rattrapage, reçoivent une ou deux intensifications thérapeutiques, en fonction de leurs facteurs de risque déterminés au moment de la rechute. Une radiothérapie complémentaire est également possible. Il ne semble pas y avoir pas de différence en termes de survie globale après la première rechute selon que les patients ont été traités par ABVD ou par BEACOPP.[164]

Le choix du traitement de rattrapage doit en revanche tenir compte des chimiothérapies reçues en 1^{re} ligne, afin de limiter les doses cumulées d'anthracyclines et d'éviter si possible les résistances [161,162].

Les deux principaux régimes utilisés sont le DHAP (dexaméthasone, aracytine haute dose et cisplatine) [165] et l'ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide) [166]. D'autres combinaisons sont également possibles, comme l'IVA75 (ifosfamide, étoposide et doxorubicine) [167], l'IGEV (ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine) [168] récemment modifié avec le remplacement de l'ifosfamide par de la bendamustine (BeGEV) [169]. Le GVD (gemcitabine, vinorelbine, doxorubicine liposomale pégylée), [170] peut aussi être proposé, mais plutôt après échec d'une première ligne de rattrapage avec intensité de dose. Le MINE (mitoguazone, ifosfamide, vinorelbine, étoposide) [171] n'est plus utilisé.

Les résultats à long terme du traitement de rattrapage avec intensification thérapeutique restent médiocres, en particulier chez les malades à haut risque, comme l'a montré l'actualisation récente de l'essai GELAH96 [172]. Avec un suivi médian de 10,3 ans, les taux de survie sans second échec et de survie globale à 10ans sont respectivement de 64% et 70% pour le groupe de risque standard, mais de 41% et 47% pour le groupe de risque élevé. Ces patients sont par ailleurs particulièrement exposés au risque de seconds cancers, dont l'incidence cumulée à 15ans dans cette étude était de 24% pour le groupe de risque intermédiaire, après exclusion des patients ayant rechuté.

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

à la rechute [172]. Ceci a conduit à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication aux États-Unis en 2011, puis en Europe en 2012.

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

Les options thérapeutiques sont plus limitées (**figure 27**). Le GVD peut être utilisé dans cette situation [169], mais pose souvent des problèmes de toxicité hématologique malgré les adaptations de doses préconisées.

Le brentuximab vedotin a obtenu une AMM chez les patients en rechute après autogreffe, ou après au moins 2 lignes thérapeutiques pour ceux qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe.

Les données actualisées à 5 ans de l'essai qui a permis l'obtention de cette AMM ont été publiées récemment [173]. Les taux de survie sans progression et de survie globale sont de 22% et 41% respectivement, mais sont meilleurs chez les patients qui obtiennent une RC (52% et 64% respectivement, médianes non atteintes au moment de la censure des données). Plusieurs autres molécules ont été étudiées dans le cadre d'essais de phase I-II, avec des taux de réponse généralement limités et surtout peu durables. Parmi celles-ci, la bendamustine en monothérapie a montré un taux de réponse globale de 53% chez des patients lourdement traités auparavant, dont 33% de RC [174]. Son association avec le brentuximab vedotin semble en revanche prometteuse, avec un taux de réponse globale à 93% dont 74% de RC chez 53 patients traités dans le cadre d'un essai de phase I-II dont les résultats ont été rapportés à l'ASH en 2015.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec un conditionnement réduit peut être une option de traitement pour les rares patients en rechute post-autogreffe qui conservent une chimio-sensibilité.

Dans un essai de phase II publié par le groupe espagnol et l'EBMT et qui avait inclus 92 patients greffés après un conditionnement atténué, à partir de donneurs géno-identiques ou de donneurs non apparentés avec au maximum 1 mismatch HLA, les taux de survie sans progression et de survie globale étaient de 48% et de 71% respectivement à 1an, et de 24% et 43% à 4ans. Les rechutes constituaient l'essentiel des causes de mortalité [175].

Des données rétrospectives sur 26 patients greffés en haplo-identique et traités par cyclophosphamide en post-greffe ont également été publiées [176] : la survie globale à 3ans était de 77% dans cette étude, et la survie sans progression de 63%, avec par ailleurs une incidence assez faible de GVH aiguë et chronique (24%et 8% respectivement).

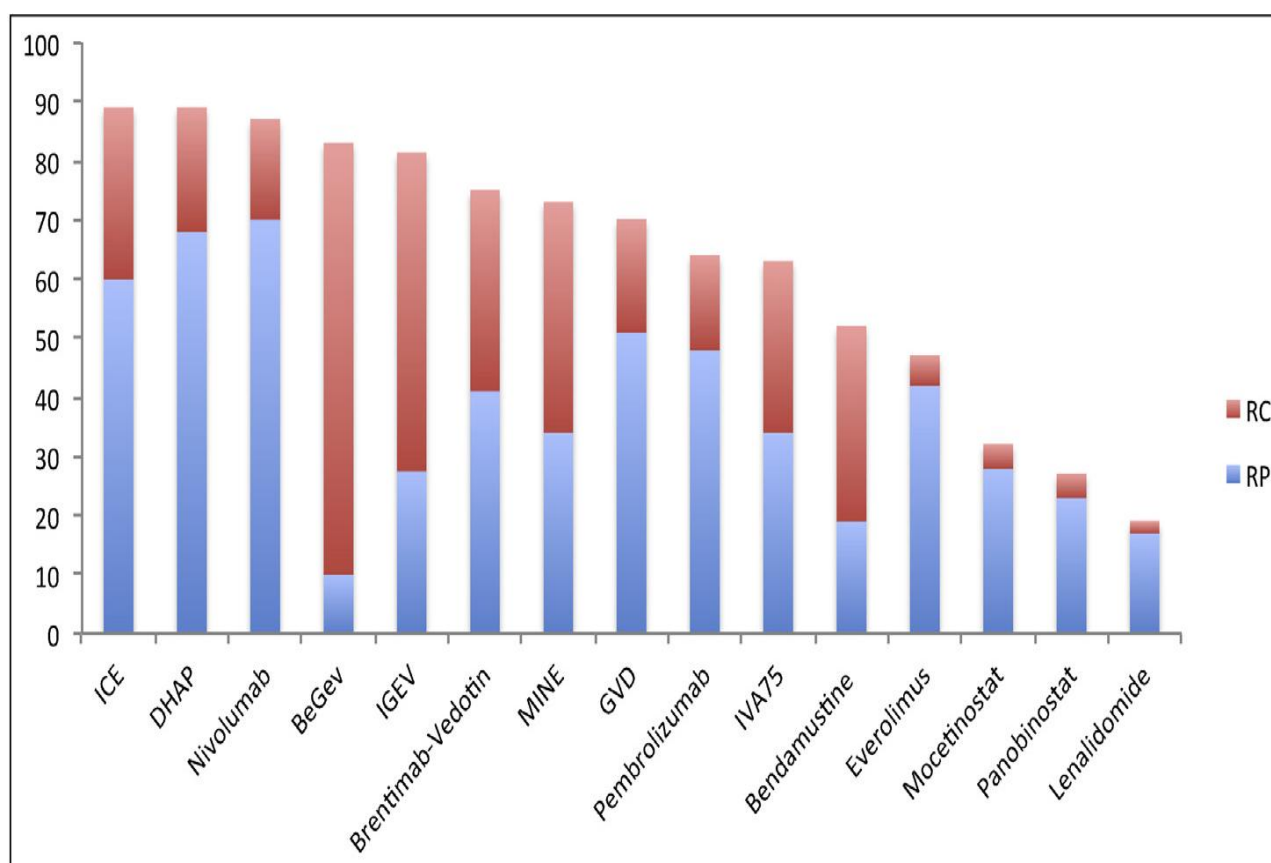


Figure 27: comparaison de l'efficacité de plusieurs molécules dans le traitement des patients rechutant après autogreffe. [188]

5. Complications thérapeutiques :

Bien que le taux de guérison des patients atteints de LH, tous stades confondus, soit proche de 80 %, l'excès de mortalité observé au-delà de 15 ans est lié essentiellement à l'apparition de seconds cancers et aux complications cardiaques. [130]

La dose de radiothérapie et les agents alkylants seraient les principaux facteurs de risque.

La combinaison d'une radiothérapie étendue avec une chimiothérapie pourrait aussi jouer un rôle. Le risque semble diminuer avec l'ABVD, qui ne contient pas d'agent alkylant, mais il pourrait demeurer similaire avec les thérapies pouvant être utilisées en deuxième ligne (BEACOPP, Stanford V).

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

5.1. Complications malignes :

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

Bien évidemment, de multiples facteurs liés au traitement lui-même concourent à la survenue d'un second cancer dont : le type et la dose de chimiothérapie associée à la radiothérapie, la taille des faisceaux d'irradiation, la localisation de l'irradiation, la dose d'irradiation.... Mais, par ailleurs, il a pu être montré que certaines habitudes de vie chez les patients traités (tabagisme, exposition solaire, régime alimentaire...) pouvaient accroître encore plus le risque, et ce de manière plus importante que pour la population générale. [177]

Une Méta-analyse récente réalisée par Franklin et ses collègues a montré que le risque de développer des cancers secondaires était plus faible avec le traitement combiné de chimio-radiothérapie qu'avec une radiothérapie seule. [178]

Presque tous les types de cancer sont augmentés en incidence (sauf notamment les cancers de la prostate) mais par ordre de fréquence, les seconds cancers les plus fréquents chez les patients traités pour un lymphome de Hodgkin sont : [25]

5.1.1. Les leucémies aiguës et les myélodysplasies

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

Le risque augmente après chimiothérapie MOPP, paraît lié à la dose totale de caryolysine avec une augmentation significative du risque pour une dose équivalente à trois cycles de MOPP. En revanche, le risque serait négligeable après ABVD seul ou après irradiation seule. Le risque de leucémies secondaires est majoré par les traitements prolongés ou itératifs, et par la splénectomie, mais le rôle d'une irradiation étendue reste controversé.

5.1.2. Les lymphomes non hodgkiniens

Les LNH après LH sont observés avec une fréquence accrue. Le taux cumulé d'incidence à 15 ans est compris entre 1,2 et 2,1 %. L'augmentation du risque est comprise entre 9,2 et 14 cas pour 10 000 habitants et par an.

Un âge avancé, le sexe masculin, la dépression immunitaire induite par le traitement, les anomalies de la fonction immunitaire liées au LH sont décrits comme des facteurs de risque.

5.1.3. Les tumeurs solides secondaires

Elles représentent à long terme la menace la plus grave pour les patients guéris de leur maladie. Le taux cumulé d'incidence est compris entre 7,5 et 13 % à 15 ans, entre 8 et 13,6 % à 20 ans et atteint 27 % à 30 ans chez les patients traités durant l'enfance.

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

L'étendue de l'irradiation, le rôle de la chimiothérapie, la splénectomie ne semblent pas les seuls facteurs de risque ; les caractéristiques biologiques de l'hôte pourraient influencer le développement d'un second cancer.

5.2. Complications non malignes :

5.2.1. Les complications cardiovasculaires

L'Irradiation médiastinale et la chimiothérapie à base d'anthracycline sont les facteurs de risque les plus élevés dans le développement des maladies cardiaques.

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

Ces complications cardio-vasculaires sont représentées essentiellement par :

- insuffisance cardiaque par cardiomyopathie ;
- infarctus du myocarde et/ou insuffisance cardiaque par coronaropathie ;
- péricardite constrictive ;
- valvulopathies ;
- troubles de conduction ;
- troubles du rythme cardiaque.

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

Les anomalies des artères coronaires, dues à l'atteinte ischémique causée par la RTH, atteints 15 % des patients dans les 5 premières années de traitement, leur incidence augmente significativement après 10 ans. [179]

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

5.2.2. Les complications pulmonaires :

Les complications pulmonaires n'affectent pas de façon significative la survie des malades contrairement aux atteintes cardiaques. Néanmoins, elles interfèrent avec leur qualité de vie. [177]

L'atteinte pulmonaire survenue essentiellement après irradiation médiastinale peut revêtir plusieurs aspects : des symptômes transitoires (toux, dyspnée) apparaissant dans le mois qui suit l'irradiation, fibrose médiastinopulmonaire, sclérose des apex, pneumothorax spontané et plus rarement la maladie veino-occlusive, alors que la pleurésie post radique a complètement disparu [179,180].

Ces complications sont aggravées par l'association d'une chimiothérapie contenant la bléomycine qui induit une toxicité pulmonaire chez environ 10 % des patients avec une atteinte fatale dans 1 % des cas, de plus l'effet de la bléomycine est dose dépendante : l'incidence de la fibrose interstitielle augmente régulièrement avec des doses cumulées supérieures à 450 mg [177] il survient plus fréquemment chez les sujets d'âge avancé et peut entraîner des dégâts très sévères quand elle s'associe à la gemcitabine. [181]

Martin et ses collègues ont rapporté que la toxicité pulmonaire induite par la bléomycine diminue de façon significative le taux de survie globale à 5 ans, en

particulier chez les patients âgés de plus de 40 ans. Ils ont également montré que l'utilisation de facteur de stimulation des granulocytes (G-CSF) avec la chimiothérapie augmente de manière significative l'incidence de la BPT (26 %vs. 9 %). [182] Dans l'essai HD9 du GHSG, 4 % des patients traités par BEACOPP escalade avec G-CST ont développé des toxicités pulmonaires induites par la bléomycine grade 3– 4. [183]

5.2.3. Les complications infectieuses : [130]

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

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

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

5.2.4. Complications endocriniennes : [130]

Des signes cliniques ou biologiques de dysfonctionnement thyroïdien sont observés après irradiation cervicale ; le taux d'incidence cumulé à 20 ans peut atteindre 50 %. L'hypothyroïdie biologique est la plus fréquente et dépend de la dose d'irradiation, de l'âge au moment du traitement et de la surcharge en iode, liée aux examens d'imagerie avec produit de contraste.

L'hyperthyroïdie, une thyroïdite auto-immune, la survenue de nodules thyroïdiens justifient également une surveillance prolongée.

Les conséquences sur la fertilité sont dominées par le risque de stérilité, et résultent essentiellement des chimiothérapies contenant des alkylants. L'azoospermie est quasi constante et le plus souvent définitive après alkylants. Après ABVD, l'azoospermie survenant chez environ la moitié des patients est le plus souvent réversible.

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

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

6.Surveillance après traitement :

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

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

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

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

Au cours des cinq premières années, le risque de survenue d'une rechute justifie la réalisation d'examens systématiques (radiographie thoracique, numération-formule sanguine, VS) ; la TDM est utile chez les patients ayant des localisations thoraciques ou sous-diaphragmatiques et en cas de suspicion d'évolution. Au-delà de 5 ans, la surveillance est orientée vers la prévention et la détection de complications, en particulier cardiaques, thyroïdiennes, gonadiques et des secondes tumeurs. [130]

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

Les patients qui ont subi une radiothérapie de la tête ou du cou doivent suivre un programme strict de prophylaxie dentaire en raison des effets délétères d'une diminution de la sécrétion de salive, il faut également doser la thyroéostimuline (TSH) chaque année en raison d'un risque de 50 % d'hypothyroïdie. [184]

CONCLUSION

le lymphome de hodgkin est une hémopathie maligne de bon pronostic, curable dans 90 % des formes localisées et 80% des formes avancées. Le traitement des formes disséminées du LH se base sur une poly chimiothérapie; les deux protocoles de première ligne sont l'ABVD et le BEACOPP.

Plusieurs progrès ont été réalisés ces dernières décennies dans les stratégies thérapeutiques du LH à citer: l'intégration du TEP dans les schémas thérapeutiques de 1^{ere} ligne et de rechute, et qui a permis un meilleur contrôle du volume tumoral, ainsi que le développement de nouvelles molécules dont l'objectif d'améliorer le taux de survie tout en diminuant les complications liées au traitement et d'améliorer le contrôle de la maladie dans les situations d'échec.

Notre travail portait sur la comparaison, surtout dans notre contexte, des deux protocoles ABVD et BEACOPP dans le traitement des formes disséminées du LH à travers une étude rétrospective incluant 60 cas sur une durée de 10ans. Nous avons constaté, comme décrit dans la littérature, un avantage de réponse et de survie dans le bras des patients traités par BEACOPPesc avec une toxicité immédiate plus marquée dans ce bras mais qui reste gérable. Ceci dit, le délai +/- court du suivi ne nous a permis pas de tirer des conclusions sur la toxicité à long terme du protocole BEACOPP surtout.

le développement dernièrement des protocoles avec escalade et désescalade thérapeutique nous permettra sans doute d'associer une meilleure réponse thérapeutique et toxicité moins importante.

RESUMES

Resumé

Introduction:

Le lymphome de Hodgkin est aujourd'hui considéré comme un lymphome B d'un type particulier. Le LH sera essentiellement évoqué devant un syndrome tumoral. D'autres symptômes peuvent exister : la fièvre, les sueurs, l'amaigrissement et le prurit. Le traitement de référence des formes avancées est une polychimiothérapie exclusive. Les deux protocoles de première ligne sont l'ABVD et le BEACOPP.

Matériel et méthode:

Notre objectif d'étude est de comparer les deux protocoles ABVD et BEACOPP dans le traitement des formes disséminées du lymphome de Hodgkin à travers une étude rétrospective de 60 cas s'étalant de 2008 à 2018 recrutés au sein du service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Résultats:

L'âge moyen de nos patients était de 35,7 ans. Le sexe ratio H/F était de 1,72. Le délai moyen de consultation était de 8,98 mois. Selon la classification ANN ARBOR 50% des patients étaient de stade IV, 43,33% de stade III et 6,66% de stade II bulky. Les 2/3 de nos patients ont été traités par le BEACOPP et le reste par le protocole ABVD. Le taux de réponse globale en fin de traitement était de 90 % dans le groupe BEACOPP contre 80% pour le groupe ABVD. La survie globale à 36 mois était de 88% pour les cas traité par le BEACOPP contre 74% pour ceux traité par l'ABVD. Une toxicité, surtout hématologique, a été plus marquée chez les patients traités par le protocole BEACOPP.

Conclusion:

Notre étude confirme d'autres études montrant la supériorité du régime thérapeutique BEACOPP contre le l'ABVD dans le traitement des formes disséminés du LH.

Summary

Title: Therapeutic aspects of advanced forms of Hodgkin lymphoma

Introduction:

Hodgkin's lymphoma is now considered a B type lymphoma of a particular type. LH will be mainly evoked in front of a tumor syndrome. Other symptoms may exist: fever, sweating, weight loss and pruritus. The standard treatment for advanced forms is an exclusive multidrug therapy. The two first line protocols are ABVD and BEACOPP.

Material and method:

Our study objective is to compare the two protocols ABVD and BEACOPP in the treatment of disseminated forms of Hodgkin's disease through a retrospective study of 60 cases spanning 2008 to 2018 recruited from the clinical hematology department of Moulay Ismail military hospital in Meknes.

Results:

The average age of our patients was 35.7 years. The sex M / F ratio was 1.72. The average consultation time was 8.98 months. According to the ANN ARBOR classification 50% of patients were stage IV, 43.33% stage III and 6.66% stage II bulky. 2/3 of our patients were treated with BEACOPP and the rest by the ABVD protocol. The overall response rate at the end of treatment was 90% in the BEACOPP group against 80% for the ABVD group. The overall survival at 36 months was 88% for the cases treated with BEACOPP against 74% for those treated with ABVD. Toxicity, especially haematological, was more marked in patients treated with the BEACOPP protocol.

Conclusion:

Our study confirms other studies showing the superiority of the BEACOPP therapeutic regimen against ABVD in the treatment of disseminated forms of LH.

ملخص

العنوان: الجوانب العلاجية للأشكال المتقدمة من ليمفوما هودجكين

مقدمة:

سرطان الغدد الليمفاوية في هودجكين يعتبر الآن سرطان الغدد الليمفاوية من النوع باء من نوع معين. سيتم استحضار ليمفوما هودجكين بشكل رئيسي أمام متلازمة الورم. قد توجد أعراض أخرى: الحمى والتعرق وفقدان الوزن والحكة. العلاج القياسي للأشكال المتقدمة هو علاج متعدد الأدوية حصري. بروتوكولي الخط الأول هما

ABVD و BEACOPP

المواد والأسلوب:

هدف دراستنا هو مقارنة البروتوكولين ABVD و BEACOPP في علاج الأشكال المنشورة من مرض هودجكين من خلال دراسة بأثر رجعي من 60 حالة تمتد من 2008 إلى 2018 المعين ينقسم أمراض الدم السريرية في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس

النتائج:

كان متوسط عمر مرضانا 35.7 سنة. وكانت نسبة الجنس M / F 1.72 وكان متوسط وقت التشاور 8.98 شهرا. وفق التصنيف ANN ARBOR كان 50 ٪ من المرضى المرحلة الرابعة، 43.33 ٪ المرحلة الثالثة و 6.66 ٪ المرحلة الثانية الضخمة. تم علاج 3/2 من مرضانا مع BEACOPP والباقي بواسطة بروتوكول ABVD. كان معدلا لاستجابة الكيفي نهاية العلاج 90 ٪ في المجموعة BEACOPP مقابل 80 ٪ لمجموعة ABVD. كان البقاء على قيد الحياة الكيفي 36 شهرا 88 ٪ للحالات تعامل مع BEACOPP مقابل 74 ٪ لأولئك الذين عولجوا مع ABVD. كانت السمية، وخاصة الدم، أكثر وضوحا في المرضى الذين عولجوا

ببروتوكول BEACOPP

الخلاصة:

تؤكد دراستنا الدراسات الأخرى التي تظهر تفوقا لنظام العلاجي BEACOPP ضد ABVD في علاج

الأشكال المنشورة من LH..

ANNEXES

Fiche d'exploitation:

Identité:

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

Antécédents :

personnels:

- ATCD de tuberculose ou de contagé: oui non
- ATCD de cancers: oui non
- ATCD toxique:
 - tabagisme: oui non
 - alcoolisme: oui non
 - autre:
- Autre:

familiaux:

- cas similaires:
- ATCDS de cancer :

Motif de consultation:

ADP

Sx généraux

Autre:

clinique :

- Délai de consultation (mois) :
- Examen physique :

Poids: Taille: Surface corporelle:

ADP superficielle:

nombre de site d'ADP:

localisations des ADPs:

	cervicale	sus claviculaire	axillaire	inguinale
douleur thoracique:	oui	non		
œdème en pèlerine:	oui	non		
CVC:	oui	non		
Dyspnée:	oui	non		
Splénomégalie:	oui (taille:)		non	
Hépatomégalie:	oui (taille:)		non	

Signes généraux :

fièvre:	oui	non
sueurs:	oui	non
Amaigrissement:	oui	non
prurit:	oui	non

examen général:

Diagnostic positif:**Biopsie:**

- Siège:

ganglionnaire:

autre:

- Date:

- Type histologique: PL SN CM DL

- Etude immuno histochimique:

CD15: Positive Négative

CD30: Positive Négative

CD20: Positive Négative

LMP-1 : Positive Négative

EMA : Positive Négative

Autres :

Bilan d'extension:

- Radio de thorax:

normal

pathologique:

RM/T :

Bulky Non Bulky

Poumon :

Plèvre :

Péricarde :

- TDM TAP:

Thorax :

normal oui non

pathologique :

médiastin

Poumon

Plèvre

Péricarde

Abdomen :

normal oui non

pathologique :

ADP

Foie

Rate

Pelvis :

normal oui non

pathologique :

- Echographie abdominale:

normal

pathologique:

Rate :

Normale: Oui Non

Splénomégalie: Oui Non

Foie :

Normale: Oui Non

Hépatomégalie: Oui Non

Adénopathie: Oui Non

- PET SCAN:

normale: oui non

pathologique:

- BOM:

normale: oui non

pathologique:

Classification:

ANN ARBOR:

II B:

III: A B

IV: A B

Pronostic et bilan pre-thérapeutique:

- NFS:

 PNN LYM PNE Hb Plq

- bilan rénal:

 urée créat

- bilan hépatique:

 GOT GPT PAL

- VS

- CRP

- LDH

- EPP:

 protidémie albuminémie $\alpha 1$ $\alpha 2$ β

- Fibrinémie

- Glycémie

- sérologie:

 Ag Hbs: Positive Négative

 Ac HVC: Positive Négative

HIV 1+2: Positive Négative

- Ionogramme sanguin
- classification pronostique:

Favorable Intermédiaire Défavorable

Traitement:

- date de début du traitement
- protocole utilisé:

ABVD:

nombre de cure

nombre de cycle

BEACOPP

nombre de cure

nombre de cycle

- Evaluation après la 2–4e cure

Rémission complète

rémission partielle

progression

stabilité

décès

perdu de vue

- Evaluation fin de traitement

date de fin du traitement:

Rémission complète

rémission partielle

progression

stabilité

décès

perdu de vue

- Rechute : oui non
- Rattrapage :
- Décès
 - Date :
 - Cause
- Date de dernière nouvelle :
- Statut de la maladie :
- Durée de suivie :

Toxicité:

- hématologique:
 - oui non
 - grade
- digestive: oui non
- décès toxique: oui non
- néoplasie secondaire: oui non
- cardio-vasculaire: oui non
- endocrinienne: oui non

BIBLIOGRAPHIE

[1]J. Landman-Partker,S. Gorde-Grosjean.

Lymphome de Hodgkin : données physiopathologiques récentes.

Archives de Pédiatrie 2009; 16 : 667-668

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

Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. Blood 2008;112:4384-9.

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

Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. Proc Natl Acad Sci USA 99;91:10962-6.

[4]Küppers R, Sousa AB, Baur AS, Strickler JG, Rajewsky K, Hansmann ML.

Common germinal-center B-cell origin of the malignant cells in two compositelymphomas, involving classical Hodgkin's disease and either follicular lymphomaor B-CLL. Mol Med Camb Mass. mai 2001;7(5):285-92.

[5]Vockerodt M, Soares M, Kanzler H, Küppers R, Kube D, Hansmann ML, et al.

Detection of clonal Hodgkin and Reed-Sternberg cells with identical somaticallymutated and rearranged VH genes in different biopsies in relapsed Hodgkin'sdisease. Blood. 15 oct 1998;92(8):2899-907.

[6]R. Küppers

The biology of Hodgkin's lymphoma. Nat Rev Cancer 2009; 9:15-27.

[7]Re D, Muschen M, Ahmadi T, Wickenhauser C, Staratschek-Jox A, Holtick U,et al.

Oct-2 and Bob-1 deficiency in Hodgkin and Reed-Sternberg cells. Cancer Res 2001; 61:2080-4.

[8]CB. Hertel, XG. Zhou, SJ. Hamilton–Dutoit, S. Junker.

Loss of B cell identity correlates with loss of B cell–specific transcription factors in Hodgkin/Reed–Sternberg cells of classical Hodgkin lymphoma. *Onco gene* 2002; 21:4908–20

[9]S. Mathas, M. Janz, F. Hummel, M. Hummel, B. Wollert–Wulf, S. Lusatis et al.

Intrinsic inhibition of transcription factor E2A by HLH proteins ABF–1 and Id2 mediates reprogramming of neoplastic B cells in Hodgkin lymphoma. *Nat Immunol* 2006; 7:207–15.

[10]D. Aldinucci, M. Celegato, C. Borghese, A. Colombatti, A. Carbone

IRF4 silencing inhibits Hodgkin lymphoma cell proliferation, survival and CCL5 secretion. *Br J Haematol* 2011; 152:182–90.

[11] D. Aldinucci, B. Rapana, K. Olivo, D. Lorenzon, A. Gloghini, A. Colombatti et al.

IRF4 is modulated by CD40L and by apoptotic and anti–proliferative signals in Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2010; 148:115–8.

[12] R. Küppers

New insights in the biology of Hodgkin lymphoma. *ASH Educ Program Book*. 2012; 2012(1):328–34.

[13]R. Küppers

The biology of Hodgkin’s lymphoma.

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

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

Pathogenesis of classical and lymphocyte–predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol*. 2009; 4:151– 74.

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

The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci*. 15 mars 2004;117(Pt 8):1281–3

[16] **MR. Green, S. Monti, SJ. Rodig, P. Juszczynski, T. Currie, E. O'Donnell et al.**

Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 28 oct 2010; 116(17): 3268–77.

[17] **C. Meier, S. Hoeller, C. Bourgau, P. Hirschmann, J. Schwaller, P. Went et al.**

Recurrent numerical aberrations of JAK2 and deregulation of the JAK2-STAT cascade in lymphomas. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. mars 2009; 22(3):476–87.

[18] **C. Steidl, JM. Connors, RD. Gascoyne.**

Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. *J Clin Oncol* 2011;29: 1812–26.

[19] **BF. Skinnider, TW. Mak**

The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 15 juin 2002; 99(12): 4283–97.

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

Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2003;349:1324–32.

[21] **Kapatai G, Murray P.**

Contribution of the Epstein-Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *J Clin Pathol* 2007;60:1342–9.

[22] **Amiel C.**

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

[23]**Pang D, Alston D, Eden TO, et al.**

Cancer risks among relatives of children with Hodgkin and non Hodgkin lymphoma. Int J Cancer 2008;123:1407–10.

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

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

[25] **C. Fermé, O. Reman ;**

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

[26]**Diehl V, von Kalle C, Fonatsch C, Tesch H, Juecker M, Schaadt M.**

The cell of origin in Hodgkin's disease.
Seminars in oncology. 1990;17(6):660–72

[27]**Stone MJ.**

Thomas Hodgkin: medical immortal and uncompromising idealist. ProcBayl Univ Med Cent. oct 2005;18(4):368-75.

[28]**Küppers R.**

Clonotypic B cells in classic Hodgkin lymphoma. Blood.
29 oct2009;114(18):3970-1; author reply 3971-2.

[29] **J.M Andrieu, P.**

Colonne La maladie de Hodgkin ESTEM. 1991.

[30]**Mohammed Adnane Tazi et al.**

Registre des cancers de Rabat, édition 2009

[31]**HAS.**

Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ouhématopoïétique
Lymphome de Hodgkin classique de l'adulte. Guide deparcours de soin; 2013.

[32]Institut national du Cancer.

Comprendre le lymphome hodgkinien [Internet]. 2015

[cité 28 mars 2015]. Disponible sur:

http://www.ecancer.fr/component/docman/doc_download/13187-comprendre-le-lyphomehodgkinien

[33]Armstrong AA, Alexander FE, Cartwright R, Angus B, Krajewski AS, Wright DH, et al.

Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease: further evidence for the threedisease hypothesis. *Leukemia*. août 1998;12(8):1272-6

[34]Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC.

Hodgkin lymphoma across the agespectrum: epidemiology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol*. janv2010;20(1):30-44.

[35]Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N, Flowers CR.

Incidence patterns and outcomes for hodgkin lymphoma patients in the United States. *Adv Hematol*.2011;2011:725219.

[36]Correa P, O'Connor GT.

Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. *Int J Cancer J Int Cancer*. 15 sept 1971;8(2):192-201

[37]Institut national du Cancer.

Survie attendue des patients atteints de cancers enFrance : état des lieux. 2010.

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

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

[39]R. Herbrecht Maladie de Hodgkin

Université Louis Pasteur – Faculté de Médecine–2005/2006 – DCEM3 – Module 17–item 164 –Maladies du Sang et TransfusionRA. Cartwright, PA. McKinney, N. Barnes ; Epidemiology of the Lymphomas in theUnited Kingdom: Recent Developments ; Bailliere's Clinical Haematology Vol. 1, No. 1

[40]J. Gabarre.

Maladie de Hodgkin. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS
Encyclopédie Pratique de Médecine, 4–0170, 1998, 3 p

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

Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000.
Invs 2003

[42]A. Quessar et al.

Lymphomes Hodgkiniens de l'adulte : l'expérience Casablancaise.
1ères Journées Maghrébines d'Hématologie Djerba, 30 avril–2 mai 2004

[43]R. Benlakhhal.

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

[44]A. Boukerche et al.

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

[45]DA. Diallo et al.

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

[46] **KG. Koffi et al.**

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

[47] **Kapatai G, Murray P.**

Contribution of the Epstein–Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. J Clin Pathol 2007;60: 1342–9.

[48] **TV. Colby et al.**

Hodgkin's disease: clinico–pathologic study of 659 cases.
Cancer 1981; 49: 1848–58.

[49] **Ola Landgren, MD, PhD, Neil E. Caporaso, MD**

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

[50] **R. Herbrecht**

Maladie de Hodgkin
Université Louis Pasteur – Faculté de Médecine–2005/2006 – DCEM3 – Module 17–item 164 –Maladies du Sang et Transfusion

[51] **J. Gabarre.**

Maladie de Hodgkin. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS
Encyclopédie Pratique de Médecine 1998 ; 4 : 0170.

[52] **H. Hjalgrim et al.**

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

[53] **A. Benider, M. Harif, A. Quessar, M. Karkouri, S. Sahraoui, S. Sqalli** Registres des cancers de la région du Grand Casablanca, 2005–2006–2007. Edition 2012.

[54] **P. Pahwa et al.**

Ethnicity and incidence of Hodgkin lymphoma in Canadian Population BMC Cancer 2009; 9:141

[55] **Cl. Perkins, CR. Morris, WE. Wright et al.**

Cancer incidence and mortality in California by detailed race/ethnicity, 1988–1992. Sacramento (CA): California Department of Health Services Surveillance Section; 1995

[56] **Joseph M. Connors**

Lymphome de Hodgkin

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

[57] **Ferlay J et al.**

GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide.

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

[58] **J. Landman–Parker, S. Gorde–Grosjean**

Lymphome de Hodgkin : données physiopathologiques récentes

Archives de Pediatrie 2009; 16:667–668

[59] **M. Setakhr, L. Monfort**

Sarcoïdose et réaction pseudo–sarcoïdosique associées aux affections malignes

Louvain médical, janvier 2005 ; 124 : 66–69

[60] **D. Laflamme, V. Leclerc, L. Lanthier, P. Charron ;**

Sarcoïdose et lymphome: lorsque les lymphocytes se dérèglent !

Can J Gen Intern Med 2009; 4:188–189.

[61] **Joseph M. Connors**

Lymphome de Hodgkin

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

[62] Rachid Hanafi

Maladie de Hodgkin : Aspects morphologiques immunohistochimiques et histopronostiques Thèse N°151 2003 Casa

[63]Smedby KE, Hjalgrim H, Melbye M, Torrang A, Rostgaard K, Munksgaard L, et al.

Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas.

Journal of the National Cancer Institute. 2005;97(3):199–209.

[64]Monnereau A, Glaser SL, Schupp CW, Ekstrom Smedby K, de Sanjose S, Kane E, et al.

Exposure to UV radiation and risk of Hodgkin lymphoma: a pooled analysis.

Blood. 2013;122(20):3492–9.

[65]Guyton KZ, Kensler TW, Posner GH.

Vitamin D and vitamin D analogs as cancer chemopreventive agents.

Nutrition reviews. 2003;61(7):227–38

[66]Schlienger JL, Luca F, Vinzio S, Pradignac A.

[Obesity and cancer].

La Revue de medecine interne. 2009;30(9):776–82.

[67].Larsson SC, Wolk A.

Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of prospective studies.

European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2011;47(16):2422–30.

[68]Li Q, Chang ET, Bassig BA, Dai M, Qin Q, Gao Y, et al.

Body size and risk of Hodgkin's lymphoma by age and gender: a population-based case-control study in Connecticut and Massachusetts.

Cancer causes & control : CCC. 2013;24(2):287–95.

[69]**Willett EV, Roman E.**

Obesity and the risk of Hodgkin lymphoma (United Kingdom).

Cancer causes & control : CCC. 2006;17(8):1103–6.

[70]**Engert A, Younes A.**

Hodgkin Lymphoma A Comprehensive Overview.

Springer ; 2015

[71]**Kroll ME, Murphy F, Pirie K, Reeves GK, Green J, Beral V.**

Alcohol drinking, tobacco smoking and subtypes of haematological malignancy in the UK Million Women Study. British journal of cancer. 2012;107(5):879–87.

[72]**Castillo JJ, Dalia S, Shum H.**

Meta-analysis of the association between cigarette smoking and incidence of Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol. 2011;29(29):3900–6.

[73]**Sergentanis TN, Kanavidis P, Michelakos T, Petridou ET.**

Cigarette smoking and risk of lymphoma in adults: a comprehensive meta-analysis on Hodgkin and non-Hodgkin disease.

European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP). 2013;22(2):131–50.

[74]**H. Salem. Al. Shemmari et al.**

Hodgkin's disease: Kuwait Experience;

Med Princ Pract 2004; 13: 201–205

[75]**Sopori ML, Kozak W.**

Immunomodulatory effects of cigarette smoke. Journal of neuroimmunology. 1998;83(1–2):148–56.

[76]**R. Bouabdallah, J.A Gastaut**

Maladie de Hodgkin PP:317–324)

[77]Chetaille B.

Facteurs pronostiques biopathologiques des lymphomes Hodgkiniens: Influence du microenvironnement

Thèse; La Faculté de Médecine de Marseille 2010.

[78] Colonna P, Andrieu J.

Maladie de Hodgkin.

Universités francophones ed: France; ESTEM; 1991.

[79]Engert A, Younes A.

Hodgkin Lymphoma A Comprehensive Overview.

Springer ; 2015.

[80]Brice P, Sénécal D

Le lymphome hodgkinien. 2 ed.

John Libbey Eurotext; 2012.

[81]Colonna P, Andrieu J.

Maladie de Hodgkin.

Universités francophones ed: France; ESTEM; 1991.

[82]D. Jaubert , H. Eghbali, J.G. Fuzibet, A. Pesce,et al

Localisations osseuses révélatrices de la maladie de hodgkin. À propos de 11 observations La Revue de Médecine Interne Volume 13, Issue 1, January–February 1992, Pages 21–26

[83]Doghmi K, Malfuson JV, El Ouennass M, Fagot T, Forel A, Branquet D, et al.

[Hodgkin's disease with bone marrow involvement. The role of positron tomography].

Presse medicale (Paris, France : 1983). 2005;34(3):227–9.

[84]**Diederich S, Link TM, Zuhlsdorf H, Steinmeyer E, Wormanns D, Heindel W.**

Pulmonary manifestations of Hodgkin's disease: radiographic and CT findings.
European radiology. 2001;11(11):2295–305.

[85]**Kochbati L, Chraiet N, Nasr C, Boussen H, Touati S, Ben Romdhane K, et al.**

[Hodgkin disease of the nasopharynx: report of three cases].

Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie
oncologique. 2006;10(3):142–4.

[86]**Figueroa BE, et al.**

Unusual sites of Hodgkin's lymphoma: CASE 2. Hodgkin's lymphoma of the CNS
masquerading as meningioma.

J Clin Oncol. 2004;22(20):4228–30.

[87]**A. Alkhalil a, C. Elziere a , C. Kelaidi b , C. Belin a et al**

Lésion intracrânienne révélatrice d'une maladie de Hodgkin Revue neurologique
164 (2008) 200–205

[88]**J. Serratrice a, A. Ben Amri a, R. Bouabdallah b, M. Ceccaldi c, et al.**

Méningite et confusion fébrile à` rechute : encéphalite limbique révélant une
maladie d'Hodgkin

Revue neurologique 165 (2009) 76–80

[89]. **Brice P, Sénécal D**

Le lymphome hodgkinien. 2 ed.

John Libbey Eurotext; 2012.

[90] **Molina T.**

Comment faire le diagnostic d'un lymphome hodgkinien classique? . In: Pauline
B, editor. Le lymphome hodgkinien.

France: JOHN LIBBEY EUROTTEXT. 1 st ed. 2004. p. 17–8.

[91]**Diebold J, Audouin J.**

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

Ann Pathol. 1989;9(2):84–91

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

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

Ann Pathol. 1998;18(4):331–42.

[93]**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.

[94]**Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H.,**

Thiele, J., Vardiman, J.W. WHO

Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition. 2008

[95]**Romain DUBOIS**

ÉTUDE MOLÉCULAIRE DU LYMPHOME DE HODGKIN PAR TECHNIQUE ONCOSCAN™
APRÈS MICRODISSECTION FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
THESE 2015

[96]**Bai M, Panoulas V, Papoudou-Bai A, Horianopoulos N, Kitsoulis P, Stefanaki K, et al.**

B-cell differentiation immunophenotypes in classical Hodgkin lymphomas.

Leuk Lymphoma. mars 2006;47(3):495-501.

[97]**Jaffe ES, Vardiman J, Campo E, Harris NL, Arber DA.**

Hematopathology. ELSEVIER. 2011

[98]Clarke CA, Glaser SL, Keegan THM, Stroup A.

Neighborhood socioeconomic status and Hodgkin's lymphoma incidence in California. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. juin 2005;14(6):1441-7.

[99]Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. Blood. 1 janv 2006;107(1):265-76

[100]Glimelius I, Molin D, Amini R-M, Gustavsson A, Glimelius B, Enblad G. Bulkydisease is the most important prognostic factor in Hodgkin lymphoma stage IIB. Eur J Haematol. nov 2003;71(5):327-33.

[101] Allemani C, Sant M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Coebergh JW, EURO CARE Working Group. Hodgkin disease survival in Europe and the U.S.: prognostic significance of morphologic groups. Cancer. 15 juill 2006;107(2):35260.

[102]Twa DDW, Steidl C. Structural genomic alterations in primary mediastinal largeB-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 21 janv 2015;1-12.

[103]Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. Crit Rev OncolHematol. févr 2013;85(2):216-37.

[104]ELBnaissi yassine. LOCALISATION RÉNALE DE LA MALADIE DE HODGKIN (À propos d'un cas et revue de la littérature) THESE 2015

[105] Fred F. Ferri, MD, FACPFerri's Clinical Advisor 2016: Hodgkin's lymphoma, P: 631–636

[106]Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES,et al.

European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominanceHodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted casesreveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundantlymphocytes. Blood. 1 sept 2000;96

[107]Shimabukuro-Vornhagen A, Haverkamp H, Engert A, Balleisen L, Majunke P,Heil G, et al.

Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: clinical presentationand treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's StudyGroup trials. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 août 2005;23(24):5739-45

[108]Kant JA, Hubbard SM, Longo DL, Simon RM, DeVita VT, Jaffe ES.

Thepathologic and clinical heterogeneity of lymphocyte-depleted Hodgkin's disease. JClin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. mars 1986;4(3):284-94.

[109]Khadija BOUHADI

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

[110]Rayakar Vinayak , K. B. Chandrappa, K.P. Basavaraju

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

[111]K L Grogg, R F Miller, A Dogan

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

[112]T. Coman, I. Karin

Cahier des ECN : hématologie oncohematologie

Elsevier septembre 2011, p : 219–224

[113] **SAHUT.D'IZARN, JJ et al**

Imagerie des lymphomes

Encycl. méd. Chir Radiodiagnostic. Appareil digestif, 33660 B10, 1992,14P

[114] **Lymphome de hodgking. EMC 2015**

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

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

Radiol 2008 ; 89 : 371–86

[116] **B. Dupas et al.**

Tomodensitométrie des lymphomes de l'adulte. Journal de Radiologie ; Vol 79, N°

12-décembre 1998 ; p. 1469

[117] **F. Montravers ;**

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

Radiol 2008;89:371–86

[118] **C. Bodet–Milin, T. Eugène, T. Gastinne, C. Bailly et al.**

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

Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle, 2013 ; 94 : 164 – 174

[119] **JJ. Pessey, X. Rose, S. Vergez ;**

Adénopathies cervicales ; 2008 ; EMC 20–870–A– 10

[120] **Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al.**

Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989; 7:1630–6.

[121] **Romagnani S, Ferrini PL, Ricci M.**

The immune derangement in Hodgkin's disease.

Semin Hematol. 1985;22(1):41–55.

[122]Kristinsson SY, Landgren O, Sjoberg J, Turesson I, Bjorkholm M, Goldin LR.

Autoimmunity and risk for Hodgkin's lymphoma by subtype.

Haematologica. 2009;94(10):1468–9.

[123]Paul J. Bröckelmanna , Maria K. Angelopouloub , Theodoros P. Vassilakopoulosb

Prognostic factors in Hodgkin lymphoma Seminars in Hematology 53 (2016)
155–164

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

Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages i and ii in hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group Controlled Clinical Trials: 1964–1987. Blood. Vol 73. No 1 (January), 1989: pp 47–56.

[125]M. Sieber et al.

Treatment of Hodgkin's disease: results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Ann Oncol 2000; 11 suppl1: 81–85

[126]D. Hasenclever et al.

A prognostic score for advanced HD. International Prognostic Factors Project on Advanced HD. N Engl J Med 1998; 339: 1506–1514

[127]E. Kahn et al.

Causes non parasitaires des grandes hyperéosinophilies. Presse Med. 2006; 35: 144–52

[128]Straus DJ, Gaynor JJ, Myers J, Merke DP, Caravelli J, Chapman D et al.

Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease with alternating potentially non cross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy.

J Clin Oncol 1990; 8: 1173–1186

[129]Philippe Gaulard, Nicole Brousse

Maladie de Hodgkin classique : biologie et formes frontières. Ann Pathol 2004 ; 24 : 330-48.

[130]C fermé. O reman

Lmphone de Hodgkin de l'adulte

EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hematologie, Elsilver manson, 2011 ; 13-016-A-05

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

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

J Nucl Med 2003; 44: 1225-1231

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

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

Lancet 2012; 379: 1791-9.

[133] Hodgkin Lymphoma

National Comprehensive Cancer Network. Version2.2015

[134] Girish Venkataraman, M. Kamran Mirza, Dennis A. Eichenauer, Volker Diehl

Current status of prognostication in classical Hodgkin Lymphoma

British Journal of Haematology, 2014; 165: 287-299

[135]Morschhauser F, Brice P, Fermé C, Diviné M, Salles G, Bouabdallah R, et al.

Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. J Clin Oncol 2008;26(36):5980-7.

[136]Cédric Rossi , René-Olivier Casasnovas

Actualités thérapeutiques dans le lymphome de Hodgkin 2017

[137] Philippe Gaulard, Nicole Brousse

Maladie de Hodgkin classique : biologie et formes frontières. Ann Pathol 2004 ; 24 : 330–48.

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

Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial
J Clin Oncol2003; 21: 607–14.

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

Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma.
Blood 2011; 118: 6292–8.

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

Procarbazine- Free OEPA-COPDAC Chemotherapy in Boys and Standard OPPACOPP in Girls Have Comparable Effectiveness in Pediatric Hodgkin's Lymphoma: The GPOH-HD-2002 Study
J Clin Oncol2010 ; 28 : 3680–6.

[141] A. Engert, V. Diehl, J. Franklin et al

Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study.
J Clin Oncol2009; 27: 4548–54.

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

Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 2003;348:2386–95.
[Erratum, N Engl J Med 2005;353:744.]

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

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

Lancet 2012; 379: 1791–9.

[144] **ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma**

When High-Dose Salvage Is Planned. NEJM 2011

[145] **Eghbali H, Brice P, CreemersGY, Van Marwijk Kooij M, Carde P, Van't Veer MB, et al.**

Comparison of three radiation dose levels after EBVPregimen in favorable supradiaphragmatic clinical stages (CS) I–IIHodgkin's lymphoma (HL): Preliminary results of the EORTC–GELA H9–F Trial. Proceedings of the Forty-seventh Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, Georgia. December 10–13, 2005. Blood 2005; 106:240a [abstract 814].

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

Reduced treatment intensity in patients with early-stageHodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2010; 363:640–52.

[147] **Pommier P, Dussart S, Girinsky T, Chabaud S, Lagrange JL, Nguyen TD, et al.**

Impact of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography on treatment strategy and radiotherapy planning for stage I–II Hodgkin disease: a prospective multicenter study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; May 7. [Epub ahead of print].

[148] **C fermé. O reman**

Lmphome de Hodgkin de l'adulte

EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hematologie, Elsilver manson, 2011 ; 13 016–A–05

[149] **A. Sureda, S. Robinson, C. Canals et al.**

RIC conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma, an analysis from the lymphoma working party of the EBMT.

J Clin Oncol 2008 ; 26 : 455-62.

[150] **P. Brice**

Actualités thérapeutiques dans le lymphome hodgkinien classique.

Bull Cancer 2014; 101: 68-74

[151] **M. Provencio , A Sánchez, M S-Beato**

New drugs and targeted treatments in Hodgkin's lymphoma

Cancer Treatment Reviews, 2014; 40: 457-464

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

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

J Clin Oncol 2012; 30:2183-9.

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

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

Blood 2012; 120:560-8

[154] **A. Younes, J. Romaguera, M. Fanale, P. McLaughlin, F. Hagemeister et al.**

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

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

- [155] Yamamoto R, Nishikori M, Kitawaki T, Sakai T, Hishizawa M, Tashima M, et al.
PD-1–PD-1 ligand interaction contributes to immuno-suppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008;111 (6):3220–4.
- [156] Green MR, Monti S, Rodig SJ, Juszczynski P, Currie T, O'Donne IIE, et al.
Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 In nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-Cell lymphoma. *Blood* 2010;116(17):3268–77.
- [157] Green MR, Rodig S, Juszczynski P, Ouyang J, Sinha P, O' Donne IIE, et al.
Constitutive AP- 1 activity and EBV infection induce PD-L1 in Hodgkin Lymphomas and post transplant lymphoproliferative disorders: implications for targeted therapy. *Clin Cancer Res* 2012;18 (6):1611–8.
- [158] Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al.
Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(19):2125–32.
- [159] Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, et al.
Refinement of the Lugano classification lymphoma response criteria in the era of immuno-modulatory therapy. *Blood* 2016; 128(21):2489–96.
- [160] Rossi C, Casasnovas RO.
New the rapyout looks in Hodgkin lymphoma. *Bull Cancer* 2017;104(2):182–94.
- [161] Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, Mc Millan A, et al.
Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomized trial. *Lancet* 1993;341(8852):1051–4.

[162] **Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al.**

Aggressive conventional chemotherapy compared with high-Dose chemotherapy with autologous haemopoietic Stem cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359 (9323):2065–2071.

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

Classical Hodgkin's lymphoma: the Lymphoma Study Association guide lines for relapsed and refractory Adult patients eligible for transplant. *Haematologica* 2013; 98(8):1185–95.

[164] **Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig W-D, et al.**

Escalated dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of followup of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009; 27(27): 4548–54.

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

Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: are port from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000; 96(4):1280–6.

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

Out patient fractionated ifosfamide, carbo platin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2006; 17(4):25–30.

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

Feasibility of tandem autologous stem cell transplantation (ASCT) In induction failure or very unfavorable (UF) relapse from Hodgkin's disease (HD). SFGM/ GELA Study Group. *Ann Oncol* 1999; 10(12):1485–8.

[167]**Santoro A, Magagnol iM, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al.**

Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction Regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92(1):35–41.

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

Bendamustine in combination with gemcitabine and vinorelbine Is an effective regimen as induction chemotherapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: final results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2016;34 (27):3293–9.

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

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

CALGB59804. *Ann Oncol* 2007;18(6):1071–9.

[170]**Fermé C, Bastion Y, Lepage E, Berger F, Brice P, More IP, et al.**

The MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and Refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1995; 6(6):543–9.

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

Single or tandem autologous stem cell transplantation for first Relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10 year follow up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGMTC study group. *Haematologica* 2016; 101(4):474–81.

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

Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at Risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double blind, placebo controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385 (9980):1853–62.

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

Five year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016;128 (12):1562–6.

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

Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31(4):456–60.

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

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

[176] **Raiola A, Dominiotto A, Varaldo R, Ghiso A, Galaverna F, Bramanti S, et al.**

Unmanipulated haploidentical LBMT following non myeloablative conditioning and post transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(2):190–4.

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

Lymphome de Hodgkin

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

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

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

Ann Oncol 2006; 17:1749–1760.

[179] Hodgkin Lymphoma

National Comprehensive Cancer Network. Version2.2015

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

Effects of radiation therapy of the lung.

Radio Graphics 2004; 24: 965–77.

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

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

J Clin Oncol 2004 ; 22 : 2424–9.

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

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

J Clin Oncol 2005; 23:7614–7620

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

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

N Engl J Med. 2003; 348: 2386–2395.

[184]Joseph M. Connors

Lymphome de Hodgkin

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

[185]Eri Matsuki, Anas Younes

Lymphomagenesis in Hodgkin lymphoma.

Seminars in Cancer Biology 2015; 34: 14–21

[186]R.Küppers

New insights in the biology of Hodgkin lymphoma.

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

[187]Current advances in Hodgkin's lymphoma

Joseph Vadakara, Benjamin Andrick

Department of Hematology and Oncology, Geisinger Medical Center, Danville, PA

17822, USA 2019

[188]Turpin A, et al.

Le lymphome de Hodgkin : stratégies thérapeutiques actuelles et futures. Bull
Cancer (2017)