



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2016

Thèse N° 183

Apport de la radiothérapie dans le traitement du lymphome hodgkinien chez l'adulte : Étude rétrospective à propos de 88 cas

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT 19 / 01 / 2017

PAR

Hassan ABOURAZZEK

Né Le 09 Janvier 1989 à Essaouira

Médecin Interne au CHU Mohammed VI

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Lymphome hodgkinien-radiothérapie- Adulte.

JURY

Mme.	M. KHOUCHANI Professeur de Radiothérapie	PRESIDENTE
Mr	A. EL OMRANI Professeur agrégé de Radiothérapie	RAPPORTEUR
Mr	I. TAZI Professeur agrégé d'hématologie	} JUGES
Mr	H. JALAL Professeur agrégé de Radiologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سورة النمل الآية 19



Serment d'hypocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

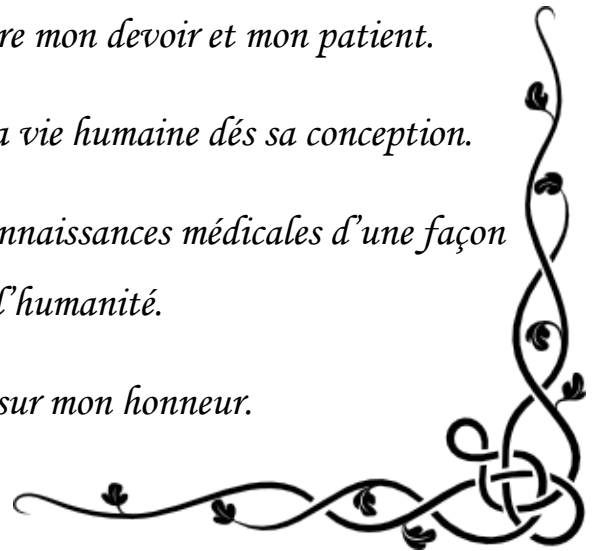
Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.





*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr Badie Azzaman MEHADJI
: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogique : Pr. EL FEZZAZI Redouane
Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie

CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- reanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie

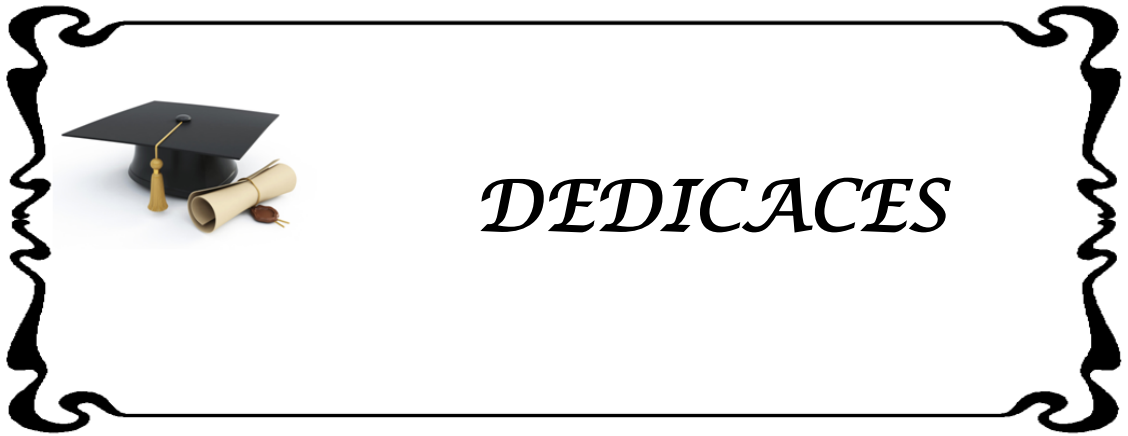
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSEI Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSEI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie

EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique



DEDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude l'amour, le respect, la reconnaissance...

*Aussi tout simplement
que Je dédie ce travail...*

A MA TRÈS CHÈRE ET ADORABLE MÈRE

*Je te dédie le fruit de ton amour, de ta tendresse et de ton abnégation.
A toi maman, l'être le plus cher, qui a su être à mon écoute, me reconforter, calquer mes humeurs... Tu n'as cessé de lutter pour m'éduquer, me rendre heureux.
Aucune dédicace ne saura t'exprimer mon profond amour, mon ultime respect, ma gratitude et ma reconnaissance.
En ce jour j'espère réaliser chère mère et douce créature un de tes rêves, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrais t'égaliser ce que tu m'as donné et fait pour moi.
Puisse Dieu, tout puissant, te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et te procurer une longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.*

A MON TRÈS CHÈRE PÈRE

*À l'homme respectueux et dévoué qui m'a comblé de ses bienfaits et m'a inculqué les principes moraux et mondains d'une vie équilibrée. Ton honnêteté, ton ardeur dans le travail, et tes grandes qualités humaines font de toi un exemple à suivre. En ce jour, ton fils espère être à la hauteur de tes espérances et réaliser l'un de tes rêves.
Que ce travail soit l'exaucement de tes vœux et le fruit de tes innombrables sacrifices consentis pour mes études et mon éducation, et témoignes de l'amour, de l'affection et du profond respect que j'éprouve à ton égard. C'est un réus site avant d'être la mienne.
Puisse Dieu, tout puissant, te protéger et t'accorder santé, bonheur et longue vie*

A MES FRÈRES MOHAMMED ET KHALID

YASSIN ET SA MÈRE

Je vous dédie mes chères ce travail, en témoignage de ma profonde affection, amour et attachement que j'éprouve à votre égard, en espérant que vous en soyez fières tout comme vous êtes ma fierté.

A MA TRÈS CHÈRE MARYÈME

Je te dédie ma chère et adorable fiancée ma flamme et mon bonheur ce travail, avec mon cœur qui a été déjà offert.

**À MES GRANDS PÈRES ET GRANDES MÈRES MES ONCLES ET LEURES
ÉPOUSES, À MES TANTES ET LEURSEPOUX,
À TOUS MES COUSINS ET COUSINES**

*Je me souviendrai toujours des bons moments qu'on a vécus, et qu'on vivra
Ensemble incha ALLAH. Le bonheur que je ressens quand on est tous réunis est
immense. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon amour, mon
profond attachement et mes souhaits de succès et de bonheur pour chacun de vous. Que Dieu vous protège.*

À MES COLLEQUES DE TRAVAILLE

*Riahi hind , Moukhtar eroui, mharech amal, hassan bendourou, Dr. terkouki, dr selmaji, jamal
dressi , sara bensselam, Dr. Oumghar, Afan maryeme, derfaoui mouna , sana zebroug, hind sami
, hanane eddaoualim, Khadija mazouz, fatime zehra la majore , fatime zehra la secrétaire.*

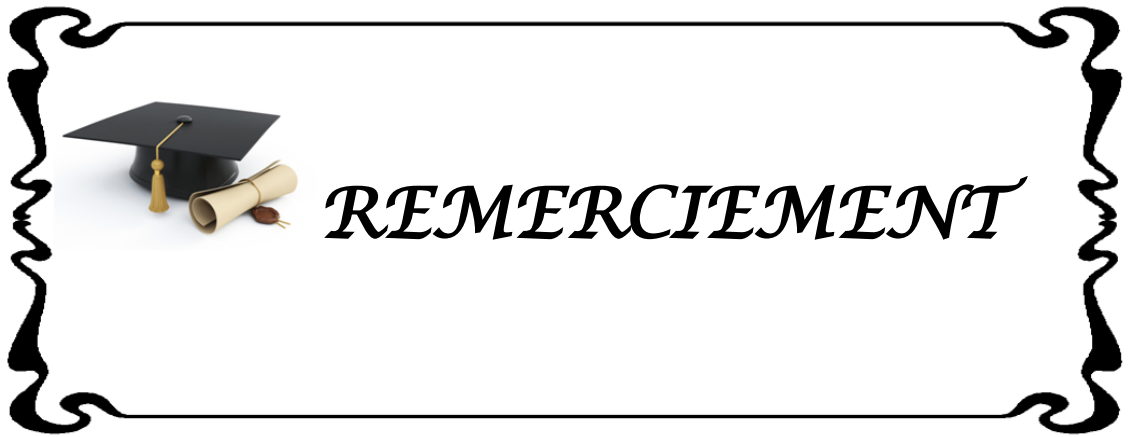
À MES CHÈRES AMIES ET COLLEQUES

*Merci pour tous les moments de joie que nous avons passé
Ensemble durant toutes ces années, pour votre soutien et pour votre amitié qui, je
l'espère, durera pour toujours.*

*Ayoube arabe, Samir barkiche , zayan abdelmounaïme Abdelouahad Arfaja Hussien Altit,
Abderrahim Achegri, yassine lahmane, alay garano , yassine rouissi, omar hadouz, l'hsen
boumergoud , mohammed outgoudar, abderahime zerki , Mustapha Akourim, Aaimran
Achiban, Mustapha Raboua , Abdessamad Agnaou, Mohammed Ait chtouk, Oualid Assim,
Anass Almoussaid Jaouad Yousfi, Azeddine Charradi, Adil Rabi
Que ce travail soit le témoignage de ma profonde affection et ma grande estime.*

**À tous les étudiants de la faculté de médecine de Marrakech
À tous mes enseignants du primaire, secondaire et de la faculté de
médecine de Marrakech**

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon affection et mon profond respect.



REMERCIEMENT

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE MADAME LE

PROFESSEUR MOUNA KHOUCHANI

PROFESSEUR DE ONCOLOGIE-RADIOTHÉRAPIE AU CHU

Mohammed VI DE Marrakech

*Votre culture scientifique ainsi que votre professionnalisme ont été toujours pour nous
une source d'admiration et de profond respect.*

*C'est un grand honneur que vous nous avez accordé acceptant de présider le
jury de notre thèse*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de ma haute considération et
de ma vive gratitude.*

A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE MONSIEUR

LE PROFESSEUR

ABDELHAMIDE EL OMRANI

PROFESSEUR D'ONCOLOGIE ET RADIOTHÉRAPIE

AU CHU Mohammed VI de Marrakech

*Je vous remercie pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez
bien voulu diriger ce travail.*

*J'ai eu le grand plaisir de travailler sous votre direction et j'ai trouvé auprès de
vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire
et bienveillance.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de ma sincère reconnaissance et mon
profond respect.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ILVAS TAZI
PROFESSEUR AGREGÉ D'HEMATOLOGIE
AU CHU Mohammed VI de Marrakech

*Je vous remercie du grand honneur que vous m'avez fait en acceptant
aimablement de faire partie de ce jury.
Veuillez trouver dans ce travail, Cher Maître, l'expression de mon estime et ma
considération.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR JALAL
PROFESSEUR AGREGÉ RADIOLOGIE
AU CHU Mohammed VI de Marrakech

*Je vous présente mes remerciements et ma gratitude les plus sincères pour
l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de siéger parmi ce honorable jury de thèse.
Je vous remercie pour tout le temps que vous m'avez accordé en dépit de toutes
vos responsabilités.*

Atout l'équipe de service de l'oncologie
radiothérapie qui a participé à la réalisation de
ce travail et plus particulièrement

DR. RIAHI:

*Veillez accepter mes remerciements les plus sincères pour votre accueil et votre
attention. Votre modestie et votre gentillesse n'ont d'égale que votre compétence et
savoir.*

Atout l'équipe de service de l'oncologie
radiothérapie qui a participé à la réalisation de
ce travail et plus particulièrement

DR. DRISSI:

*Veillez accepter mes remerciements les plus sincères pour votre accueil et votre
attention. Votre modestie et votre gentillesse n'ont d'égale que votre compétence et
savoir.*

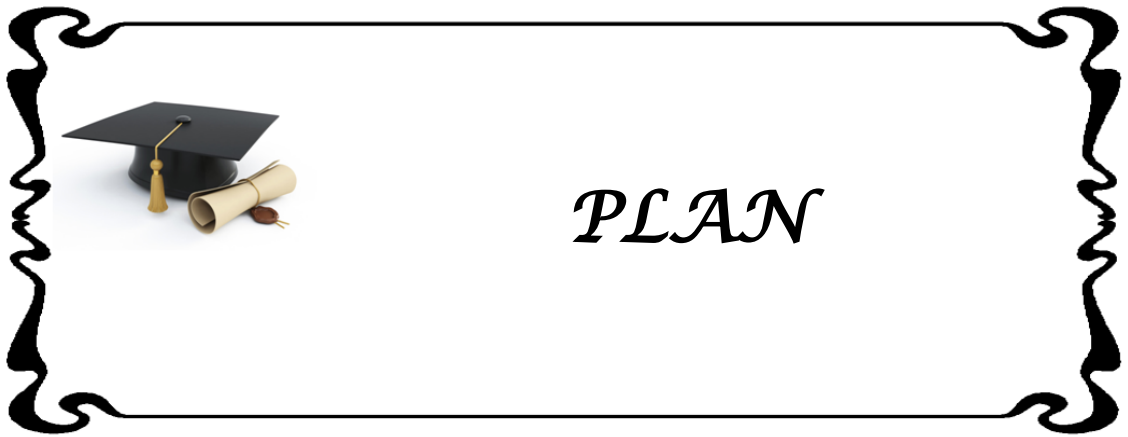


ABBREVIATIONS

Liste des abbreviations

ACC	: American college of cancerology
AND	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénopathie.
AEG	: Altération de l'état général
AVC	: accident vasculaire cérébral
BOM	: Biopsie ostéo-médullaire.
CM	: Cellularité mixte.
CRP	: protéine c réactif
CTH	: Chimiothérapie.
DL	: Déplétion lymphocytaire.
EORTC	: Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer.
EBV	: Epstein bar virus
FR	: Facteurs
GHSG	: Groupe allemand d'étude sur Hodgkin.
Gy	: Gray.
GB	: Globules blanc
HLA	: human leukocyte antigen
HG	: Hémoglobine
HPM	: Hépatomégalie.
IF	: Involved field : Irradiation des sites initialement atteints.
IPS	: International pronostique score
IMRT	: Radiothérapie avec modulation d'intensité.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IL	: interleukine
LDH	: Lactate déshydrogénase.
LH	: Lymphome de Hodgkin.
MV	: Méga volt.
Nb	: Nombre.
NFS	: Numération formule sanguine.
PS	: Performance status
PAL	: Phosphatases alcalines.
PDV	: Perdue de vue.
PL	: Prédominance lymphocytaire.
Pq	: Plaquette.

RC	: Rémission complète.
RCM	: Rémission complète maintenue.
RP	: Rémission partielle.
RS	: Reed Sternberg
RTC	: Radiothérapie conformationnelle.
RTH	: Radiothérapie.
ROS	: Espèces réactives de l'oxygène
SEG	: south and west group of cancer
SG	: Survie globale.
SPM	: Splénomégalie.
SSR	: Survie sans rechute.
SN	: Scléro-nodulaire.
TARC	: Thymus and activation-regulated chemokin
TACS	: Transplantation autologue des cellules souches
TDM	: Tomodensitométrie.
TEP-FDG	: Tomographie par émission de positons au Fluorodésoxyglucose.
TNF	: Tumeur nécrosis facteur
VS	: Vitesse de sédimentation.
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine.

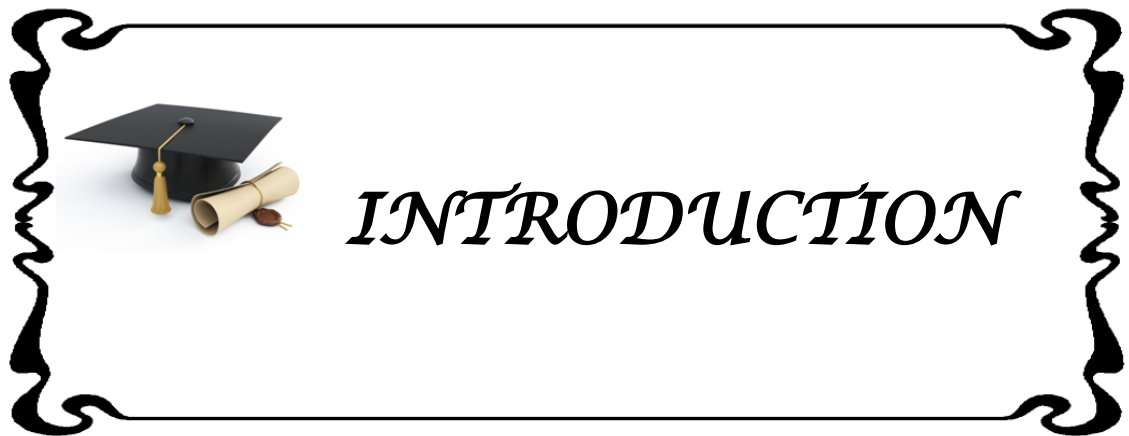


PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	3
I. Type d'étude.....	4
II. Population cible.....	4
1. Critères d'inclusion.....	4
2. Critères d'exclusion.....	4
3. Variables étudiées.....	4
III. Collecte des données.....	5
IV. Stadifications et classifications.....	5
1. Anato-mo-pathologie:.....	6
2. Stadification.....	6
3. Classifications des groupes pronostiques.....	6
V. Analyse statistique.....	7
VI. Ethique.....	7
RESULTATS	8
I. Données épidémiologiques.....	9
1. Fréquence:.....	9
2. Age.....	9
3. Sexe.....	10
4. Répartition géographique.....	10
II. Antécédents.....	11
III. Histoire de la maladie.....	12
1. Délai de consultation.....	12
2. Circonstances de découverte.....	12
IV. Données de l'examen clinique.....	14
1. Performance status (PS).....	14
2. Les signes généraux.....	14
3. Atteinte extra ganglionnaire.....	14
4. Atteinte extra ganglionnaire.....	15
V. Confirmation diagnostique.....	15
1. Moyen diagnostique.....	15
2. Données anatomopathologiques.....	15
VI. Bilan d'extension.....	17
1. Radiographie du thorax.....	18
2. Tomodensitométrie: (TDM).....	18
3. Biopsie ostéo médullaire (BOM).....	20
4. Autres examens complémentaires.....	20
VII. Données biologiques.....	21
VIII. Classification.....	21
1. Classification d'Ann Arbor avec modification de costwolds.....	21
2. Répartition de l'atteinte viscérale.....	22

3. Classification selon l'évolutivité de la maladie.....	22
4. Groupes pronostiques.....	23
IX. TRAITEMENT.....	24
1. Stratégie thérapeutique.....	24
2. Chimiothérapie.....	24
3. Radiothérapie.....	26
X. Résultats thérapeutique.....	28
1. Résultats à court terme.....	28
2. Résultats à moyen et à long terme.....	29
XI. Facteurs pronostiques et Survie.....	32
1. Survie sans rechute (SSR):.....	32
2. Survie sans rechute et facteurs pronostiques.....	33
DISCUSSION.....	38
I. système lymphatique chez l'être humain.....	39
II. Bases radio-physiques et biologiques de la radiothérapie externe.....	41
1. Rayonnements utilisés en radiothérapie externe.....	41
2. Radiobiologie des rayonnements ionisants.....	42
III. Données épidémiocliniques du lymphome de Hodgkin.....	45
1. Epidémiologie descriptive.....	45
2. Epidémiologie analytique.....	49
IV. Diagnostique du Lymphome de Hodgkin.....	50
1. Clinique.....	50
2. Histologie du lymphome hodgkinien.....	51
V. Bilan d'extension.....	55
VI. Stadification.....	61
VII. Facteurs pronostiques et groupes pronostiques.....	64
VIII. Prise en charge thérapeutique du lymphome hodgkinien.....	66
1. Radiothérapie.....	66
2. Traitement multimodal.....	102
3. Autres traitements.....	104
IX. Surveillance après traitement.....	106
X. Résultats thérapeutiques.....	107
1. Rémission complète.....	107
2. Rémission partielle.....	108
3. Progression.....	108
4. Rechute.....	108
5. Mortalité.....	109
XI. Perspectives d'avenir.....	110
ARBRE DECISIONELLE :.....	112
CONCLUSION :.....	113

RESUMES :.....	114
ANNEXES.....	120
BIBLIOGRAPHIE.....	126



Le lymphome de hodgkin (LH) est une hémopathie maligne qui atteint essentiellement les organes lymphoïdes de l'adulte jeune et dont le diagnostic repose sur la présence des cellules de Reed–Sternberg (RS) au sein d'un infiltrat plus au moins riche en cellules lymphocytaires.

Décrit pour la première fois à Guy's Hospital par le médecin britannique Thomas Hodgkin en 1832, l'étiopathogénie du LH reste mal élucidée. Parmi plusieurs théories, celle qui suppose l'origine lymphocytaire B de la cellule de RS reste la plus consensuelle.

Le tableau clinique est dominé par la présence des adénopathies cervicales.

Le pronostic du lymphome hodgkinien a évolué de façon spectaculaire au cours des quatre dernières décennies grâce à une meilleure classification, à l'identification d'importants facteurs pronostiques, au progrès de la technologie de l'imagerie et surtout d'une prise en charge multidisciplinaire confiant un traitement multimodal qui a permis d'améliorer sensiblement la survie de ces patients.

La radiothérapie, 1^{er} traitement curatif du LH garde une place importante dans l'arsenal thérapeutique malgré l'introduction des traitements systémiques et ceci grâce à la radiosensibilité et la radiocurabilité de cette maladie sans oublier l'énorme progrès de la radiothérapie sur le plan technique et aussi conceptuel.

Le but de notre travail est d'étudier la place de la radiothérapie dans l'arsenal thérapeutique des LH traités au sein du centre hospitalier d'oncologie et hématologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohamed VI de Marrakech.



I. Type d'étude :

C'est une étude rétrospective et descriptive, des cas de LH colligés au sein du service d'Oncologie–Radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire Mohamed VI de Marrakech sur une période étalée entre janvier 2005 et décembre 2015.

II. Population cible :

1. Critères d'inclusion :

Nous avons retenu les critères d'inclusions suivants:

- Lymphome de hodgkin prouvé histologiquement.
- Patient ayant bénéficié d'une radiothérapie.
- Patient âgé de 16 ans ou plus

2. Critères d'exclusion :

- Paragranulome nodulaire de poppema et lennert.
- Enfant : Age inférieur à 15 ans.
- Dossiers non exploitables.

3. Variables étudiées :

L'ensemble des variables étudiées de nos patients ont été obtenus grâce aux dossiers médicaux des malades et en convoquant les patients afin d'avoir un recul assez significatif.

Nous avons recueillis les :

- Données épidémiologiques.
- Renseignements cliniques.

- Données de l'anatomie pathologie.
- Données de l'imagerie.
- Données biologiques.
- Données thérapeutiques.
- Complications et évolutions.

III. Collecte des données :

Les sources d'information étaient le dossier médical du service d'oncologie radiothérapie, le dossier médical du service d'hématologie, le dossier médical informatisé du CHU Mohammed VI : Hosix, la fiche technique de radiothérapie, le dossier de radiothérapie informatisé sur mosaïque (plateforme de gestion du traitement radiothérapique) et XIO (système de planification du traitement radiothérapique).

Pour une évaluation uniforme et codifiée, nous avons établi une fiche d'exploitation (annexe I) en se basant sur les données de la littérature pour recueillir le maximum de paramètres que nous avons jugé nécessaires pour mener à terme notre travail.

IV. Stadifications et classifications:

L'étude du lymphome hodgkinien a été améliorée par le développement de différentes classifications : diagnostique, de stadification et des groupes pronostiques. Dans notre travail nous avons optés pour les classifications standards utilisées par les différents services : Antomo-pathologie, hématologie et oncologie radiothérapie.

1. Anatomo-pathologie:

La classification anatomo-pathologique de Rey et Ducks. (Annexe II)

2. Stadification :

La classification d'ANN- ARBOR modifié par COSTWOLDS.

(Annexe III)

3. Classifications des groupes pronostiques :

3.1. Score de l'EORTC(European organisation for research and treatment of cancer)

Pour les formes localisées : stade I et II de Ann-Arbor. il permet de définir deux groupes pronostiques favorable et défavorable. (Tableau 1) [1]

Tableau I : Score pronostique de l'EORTC

Score de l'EORTC	Groupes pronostiques
<ul style="list-style-type: none">- Age supérieur à 50 ans- Types histologique : à déplétion lymphocytaire et à cellularité mixte- Vitesse de sedimentation (VS) supérieur à 50 mm ou 30 mm + signes clinique- Rapport médiastino-thoracique (M/T) > 0, 35- Atteinte de plus de 3 aires ganglionnaire	<p>Groupes favorables : 0 Groupe défavorable : ≥ 1</p>

3.2. Score pronostique international (IPS : International pronostic Score) :

Il s'applique pour les formes disséminées : Stade III et IV d'Ann-Arbor et permet de définir à partir de 7 items, 2 sous-groupes pronostiques. (Tableau II) [2]

Tableau II : Score pronostique international (IPS)

Score pronostique international	Groupes pronostiques
<ul style="list-style-type: none">- Sexe masculin- Age plus que 45 ans- Stades IV- Hemoglobine (HG) inférieur à 10,5 g/dl- Globule blanc (GB) supérieur à 15000/mm³- Lymphopénie inférieure à 600/mm³- Taux d'albumine inférieur à 4 g/dl	<ul style="list-style-type: none">- Groupes favorable si ≤ 2 facteurs (FR)- Groupes défavorable si ≥ 3 (FR)

V. Analyse statistique :

Afin de comparer nos résultats avec ceux de la littérature, nous avons procédé à une recherche bibliographique.

L'analyse statistique des données de base a été réalisée à l'aide du Microsoft Office Excel.

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et les variables quantitatives ont été exprimées par les moyennes et les limites.

La méthodologie utilisée pour l'analyse multivariée des facteurs pronostiques ainsi que le calcul de la survie a été réalisée par le logiciel de statistique SPSS.

VI. Ethique :

L'analyse rétrospective des dossiers médicaux après accord des différents chefs de service.

Pourtant, pour respecter le secret médical, nous avons veillé à assurer l'anonymat durant les différentes phases de l'étude et ceci grâce à un système de codification des fiches d'exploitation.



I. Données épidémiologiques :

1. Fréquence:

Durant la période de notre étude étalée sur 11 ans nous avons pu recenser 88 cas de LH, soit une fréquence annuelle moyenne de 8 cas (2-14).

Les stades avancés représentaient 54,5 % des cas soit 48 cas contre 40 cas des stades localisés. A partir de 2010 nous constatons une légère augmentation des formes localisés. (Figure 1)

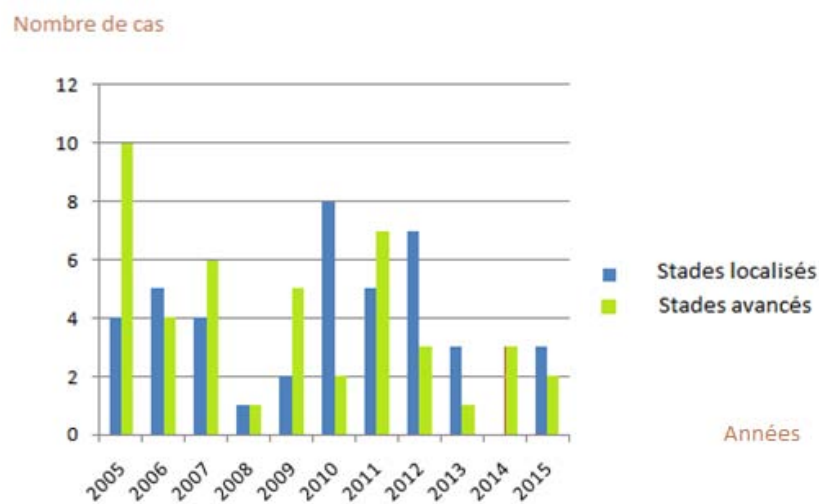


Figure 1 : Répartition annuelle des différents stades de LH

2. Age :

L'âge de nos patients au moment du diagnostic variait entre 16 et 66 ans, avec une moyenne de 32 ans et une médiane de 29 ans.

La répartition par tranche d'âge de 10 ans a montré la prédominance de la tranche d'âge comprise entre 16 et 37 ans qui représentait 78,4 % des cas. Les patients âgés de plus de 60 ans, n'ont représenté que 4,4%. (Figure 2)

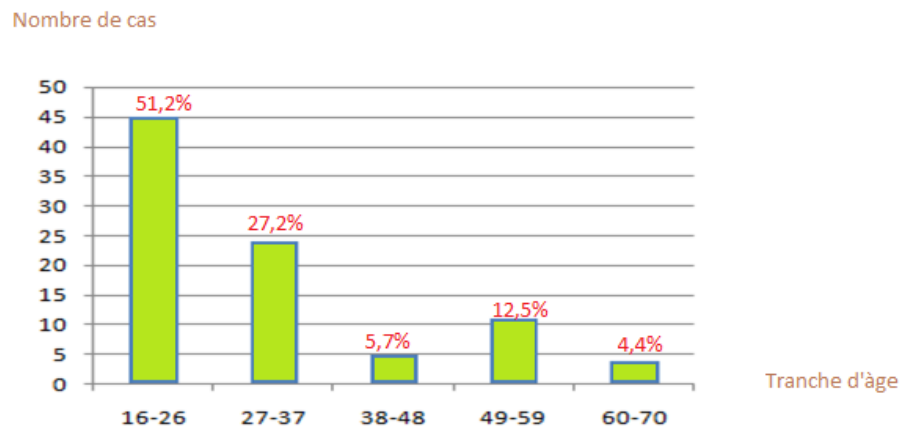


Figure 2 : Répartition des patients par tranche d'âge

3. Sexe :

La répartition des malades selon le sexe a montré une prédominance du sexe féminin avec un sex-ratio H/F de 0,78. (Figure 3)

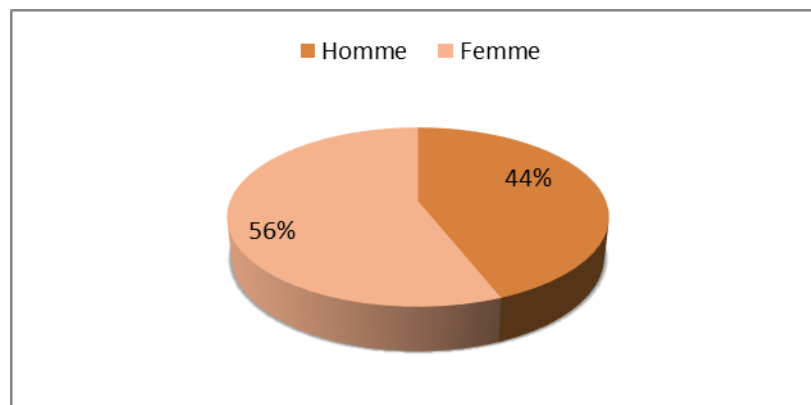


Figure 3: Répartition des patients selon le sexe

4. Répartition géographique :

L'origine géographique des patients a été précisée chez 73 patients. 43 patients (49%) résidaient dans un milieu urbain contre 30 cas (32%) sont issu d'un milieu rural.

La moitié des patients soit 49,3% était de la région de Marrakech, 7 % d'Agadir, 7 % EL Kalaa, 5 % Essaouira, 15% d'autres régions du Maroc. (Figure 4)

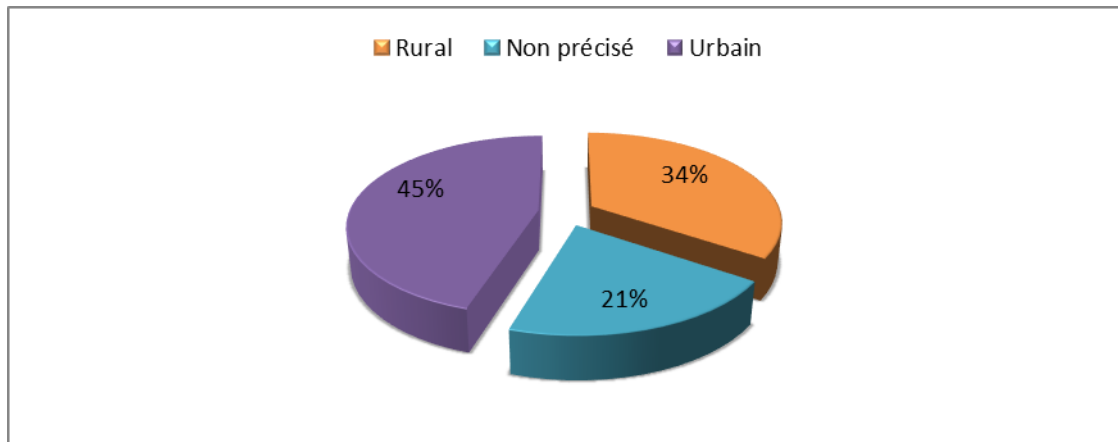


Figure 4: Répartition géographique des patients

II. Antécédents :

Nous avons noté des antécédents de :

- Tuberculose : 4 cas traités et déclarés guéris
 - Tuberculose ganglionnaire chez 3 patients.
 - Tuberculose pulmonaire chez un cas.
- Hypertension artérielle chez deux patients sous monothérapie.
- Un cas de diabète type 1.
- Un cas de dermatomyosite sous immunosuppresseur.
- Tabagisme chronique chez 6 patients.
- Irradiation : nous n'avons pas noté de cas de radiothérapie préalable, par ailleurs les patients ayant eu une tuberculose, ont eu des irradiations dans le cadre du bilan diagnostic et de suivi de leurs maladie.
- Antécédents familiaux : nous n'avons pas noté de cas familiaux de LH ou d'autre hémopathie maligne.

III. Histoire de la maladie :

1. Délai de consultation :

Le délai de consultation (durée entre le premier symptôme et la 1^{ère} consultation) a été précisé chez 78 patients. La durée moyenne a été de 10 mois avec des extrêmes de 1 et 48 mois. 45 % des patients ont consulté dans un délai supérieur à 6 mois. (Figure 5)

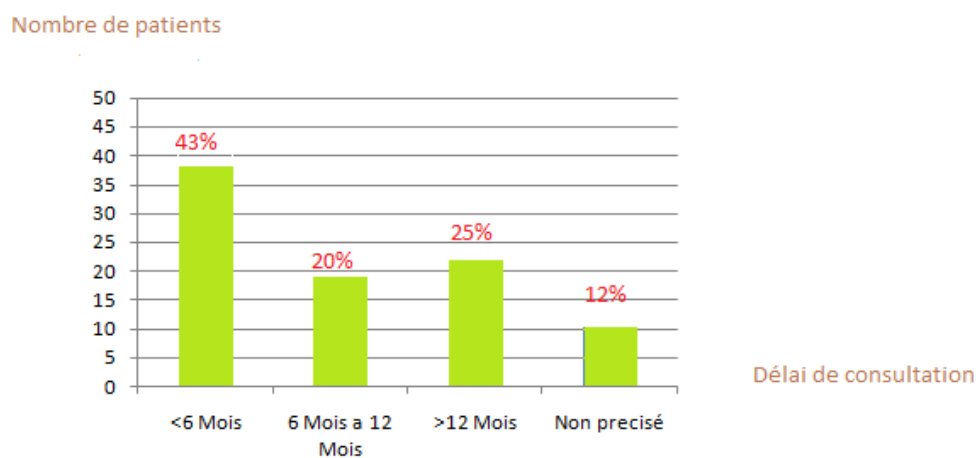


Figure 5 : Délai de consultation

2. Circonstances de découverte :

2.1. Motif de consultation

Dans 94 % des cas, le motif de consultation était l'apparition d'une adénopathie (ADP) périphérique. Elle était isolée dans 31 cas soit 34% des cas et associée à d'autres symptômes pour les autres patients.



Figure 6 : ADPS cervicales chez une femme atteinte de lymphome hodgkinien

2.2. Autres signes fonctionnels :

En plus des adénopathies périphériques qui ont été présentes chez la majorité des patients, des signes respiratoires (toux, dyspnée, douleurs thoraciques, hémoptysie) ont été rapportés par 6 patients.

Les signes généraux (fièvre, prurit, sueurs nocturne et/ou amaigrissement) ont été également notés dans 50 cas. (Tableau III)

Tableau III : Circonstances de découverte

Signes révélateurs	Nombre	%
Adénopathies		
• Isolées	30	34%
• Associées à des signes généraux	48	54,5%
• Associées à des signes respiratoires	3	3,4%
• Associées à des signes neurologiques	2	2,3%
Signes respiratoires isolés	3	3,4%
Signes généraux isolés	2	2,2%
TOTALE	88	100%

IV. Données de l'examen clinique :

1. Performance status (PS) :

80 patients étaient en très bon état général avec un PS 0. 5 patients étaient de PS 1 et deux patients avaient un PS 2.

2. Les signes généraux :

Les signes généraux (amaigrissement, fièvre, sueurs et /ou prurit) ont été présents chez 50 patients. L'amaigrissement a été noté chez 42 cas soit 47,7%. (Tableau IV)

Tableau IV : Répartition des signes généraux

Signes généraux	Nombre de cas	%
Signes généraux présent :	50	56,8%
- Amaigrissement	42	47,7%
- Fièvre	31	35%
- Sueur	30	34%
- Prurit	15	17%
Signes généraux absents :	38	43,2%

3. Atteinte ganglionnaire :

L'examen des aires ganglionnaires périphériques a noté la présence d'ADP chez 83 patients soit 94% des cas. Le siège cervical a été le plus fréquent dans 62 cas (70,4%). Une masse BULKY a été noté chez 30 cas soit 34%. (Tableau V)

Tableau V: Atteinte ganglionnaire périphérique.

Aires ganglionnaires	Nombre de cas	%
Cervicale	62	70,4%
Sus claviculaire	28	31,8%
Axillaire	21	23,8%
Inguinale	2	2,3%
Pas d'ADP	5	5,6%
Masse BULKY	30	34,1%

4. Atteinte extra ganglionnaire :

Parmi les atteintes extra-ganglionnaires l'atteinte pleuro pulmonaire était la plus fréquente sous forme de pleurésie ou syndrome cave dans 10 cas, par ailleurs une splénomégalie et une hépatomégalie étaient retrouvées respectivement chez 6 et 4 patients. (Tableau VI)

Tableau VI: Atteinte extra ganglionnaire

Siege de l'atteinte	Nombre de cas	%
Atteinte pleuropulmonaire		
• Pleurésie	10	11,3%
• Syndrome cave supérieur	1	1,2%
Atteinte abdominale		
• Splénomégalie (SPM)	6	6,8%
• Hépatomégalie (HPM)	4	4,6%
Atteinte neurologique		
• Paraplégie	2	2,4%

V. Confirmation diagnostique :

1. Moyen diagnostique :

Dans notre étude le diagnostic de lymphome hodgkinien était fait essentiellement sur des prélèvements biopsiques ganglionnaires périphériques soit 83 cas, alors que dans 5 cas le diagnostic a nécessité le recours à une biopsie ganglionnaire profonde scanno-guidée.

2. Données anatomopathologiques :

Selon la classification de Lukes et Rye, l'étude histologique et immunohistochimique a montré une prédominance du type 2 ou scléro-nodulaire (SN) : 66 cas soit (75%), suivi du type 3 à cellularité mixte dans 16 cas soit 18,2%. (Tableau VII)

Tableau VII:Types histologiques

Type histologique	Nombre de cas	%
TYPE 1 : Prédominance lymphocytaire (PL)	1	1,2%
TYPE 2 (SN)	66	75%
TYPE 3 (CM)	16	18,2%
TYPE 4 : Déplétion lymphocytaire (DL)	-	-
Non précisé	5	5,8%
TOTALE	88	100%

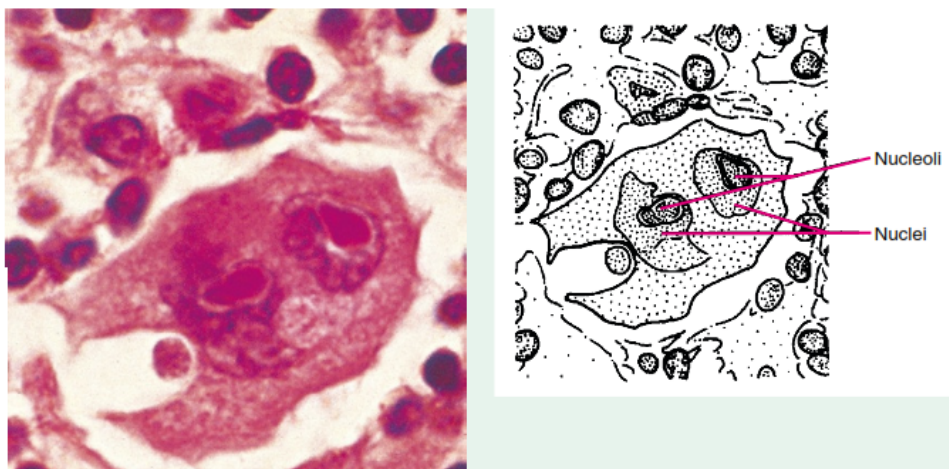


Figure 7 : Cellule binucléaire de Reed Sternberg

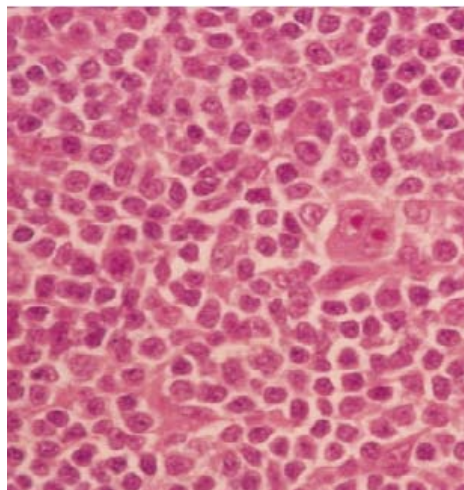


Figure 8 : Morphologie du LH à prédominance lymphocytaire

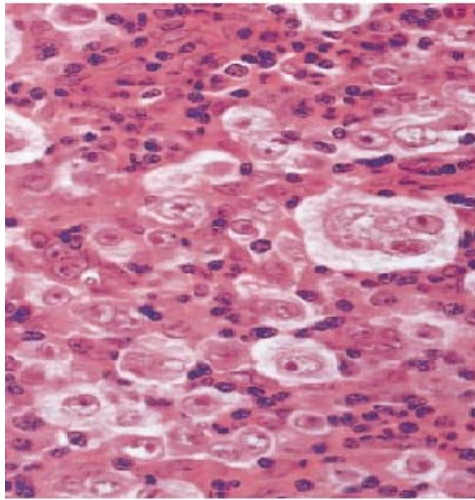


Figure 9 : Morphologie du LH scléro-nodulaire

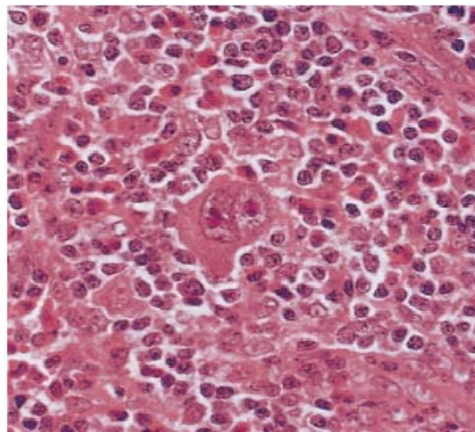


Figure 10 : Morphologie du LH a cellularité mixte

VI. Bilan d'extension :

Un bilan d'extension minimal a été réalisé chez tous nos patients et comportait une imagerie thoracique (radiographie et/ou scanner thoracique), une imagerie abdominopelvienne (échographie et / ou scanner abdominopelvien) et une biopsie ostéomédullaire si indication.

D'autres examens ont été réalisés selon les signes d'appel.

1. Radiographie du thorax :

Réalisée chez 67 patients, la radiographie thoracique a objectivé des anomalies dans 21 cas (31%) à type d'élargissement médiastinal dans 19 cas (28,3%) dont 14 cas de médiastin « bulky», et une pleurésie dans 5cas (7,4%). (Tableau VIII)

Tableau VIII: Données de la radiographie thoracique

Données radiologique	Nombre de cas	%
Radiographie normale	46	68,6%
Elargissement médiastinal :	19	28,3%
• Isolé	2	3 %
• + Masse bulky :	14	20,9%
• + pleurésie :	3	4,5%
Pleurésie isolée	2	3%
Atteinte du parenchyme pulmonaire	-	-
Total	67	100%

2. Tomodensitométrie: (TDM)

2.1. Cervicale:

La TDM cervicale réalisée chez 70 patients a montré des ADP cervicales dans 62 cas dont 13 cas d'atteinte bilatérale.

2.2. Thoracique :

La TDM thoracique, réalisée chez 79 patients (89.7%), a été pathologique dans 59 cas soit 67%. Les adénopathies médiastinales ont constitué l'anomalie la plus fréquente soit 72% des cas, associées à une pleurésie dans 15 cas, à une atteinte pulmonaire parenchymateuse dans 8 cas et un épanchement péricardique dans 4 cas. (Tableau IX)

Tableau IX : Données de la TDM thoracique

Données de la TDM thoracique	Nombre de cas	%
TDM normale :	20	25,3%
ADP médiastinale :	57	72%
• Isolée :	28	49%
• + ADP axillaire :	7	12,3%
• + Pleurésie :	15	26,3%
• + Atteinte pulmonaire :	8	14%
• + Atteinte cardiaque :	5	8,7%
• + nodule du sein	2	3,5%
ADP axillaire isolée :	2	2,5%
Total	79	100%

2.3. Abdomino-pelvienne :

La TDM abdomino-pelvienn e a été réalisée chez 69 cas. Elle a montré des anomalies chez 26 cas (37,7%). Les ADP profondes étaient présentes dans 16 cas soit (20,3%) dont 10 cas avec atteintes extra ganglionnaires. Une splénomégalie et hépatomégalie isolées ont été retrouvées respectivement dans 4 et 6 cas. (Tableau X)

Tableau X: Données de la TDM abdomino-pelvienn e

Données de la TDM abdomino-pelvienn e	Nombre de cas	%
TDM normale	43	62,3%
ADP profondes :	16	23,1%
• Isolées	4	5,8 %
• + SPM	6	8,7%
• + HPM	1	1,4%
• + SPM et HPM	1	1,4%
• + SPM, HPM et ascite	2	1,4%
• + Atteinte osseuse (rachidienne)	2	2,8%
SPM isolée	4	5,8%
HPM isolée	6	8,7%
Total	69	100%

3. Biopsie ostéo médullaire (BOM):

La BOM réalisée chez 71 patients soit (80,7 %), a montré un envahissement médullaire dans 5 cas (6%) de stades avancés. (Tableau XI)

Tableau XI: Résultats de la BOM

Résultats de la BOM	Le nombre de cas	%
Positive	5	6%
Négative	66	75%
Non faite	17	19%

4. Autres examens complémentaires :

- Echo-cœur : réalisée dans le cadre du bilan pré chimiothérapie a montré un épanchement péricardique chez 2 patients.
- TEP-SCANNER : réalisé chez 3 patients, pour suspicion de reprise évolutive et qui a montré des foyers d'hyper-métabolisme pleural, médiastinal et osseux.
- Echo-Mammographie a été réalisée chez 2 patientes pour des nodules mammaires et qui a montré une lésion nodulaire classé ACR 2 en rapport avec un fibroadénome, et un cas mastite.
- IRM mammaire réalisée pour explorer un sein inflammatoire a conclu à une mastite chronique avec des ADPs axillaires homolatérales nécrosées. La biopsie mammaire a révélé une dermatite péri vasculaire superficielle sans signes spécifique de malignité.
- IRM médullaire : Pratiquée dans le cadre du bilan étiologique d'un syndrome de compression médullaire chez deux patients a montré :
 - Une lésion rachidienne du D9 associée à une épidurite compressive étendue de D7 à D10.
 - Une lyse osseuse avec compression médullaire au niveau de la 3^{ème} vertèbre lombaire.

Les deux patients ont bénéficié d'une laminectomie avec étude anatomo-pathologique ayant confirmé une localisation vertébrale d'un lymphome hodgkinien.

VII. Données biologiques :

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan biologique complet comportant une numération formule sanguine (NFS); bilan rénal, bilan hépatique, bilan inflammatoire, électrophorèse des protéines sériques. La sérologie virale réalisée chez 31 (35%) patients, a révélé un cas de VIH (virus de l'immunodéficience humaine) qui était sous trithérapie. Le tableau (XII) résume les anomalies biologiques retrouvées.

Tableau XII : Anomalies biologiques

Anomalies biologiques	Nombre de cas	%
NFS :		
• Anémie :	39	44%
- Taux d'HG < 10,5 g/dl	21	23%
• Hyperleucocytose :	31	35%
- Taux de GB > 15000/mm ³	14	16%
- Lymphopénie < 600/mm ³	1	1,2%
Vitesse de sédimentation (VS) accélérée	25	28,4%
Lactate déshydrogénase (LDH) élevée	18	20%
Protéine C réactive (CRP) augmentée	5	5,6%
hypo albuminémie	2	2,3%
Sérologie virale :		
- VIH positif	1	1,2%

VIII. Classification :

1. Classification d'Ann Arbor avec modification de costwolds :

Dans notre série, 48 cas (54,6%) étaient des stades avancés dont 25 cas de stade III et 40 cas (45,4 %) étaient des stades localisés, dont 33% de stade II. (Tableau XIII)

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

Le stade	Nombre de cas	%
Stade I :	11	12,5 %
• Sus diaphragmatique:	11	12,5%
• Sous diaphragmatique :	-	-
Stade II :	29	33%
• Sus diaphragmatique :	28	31,8%
• Sous diaphragmatique	1	1,2%
Stade III :	25	28,4 %
• III X	13	14,8 %
Stade IV :	23	26 %
• IV X	9	10 %
Total	88	100%

2. Répartition de l'atteinte viscérale :

L'atteinte pleuropulmonaire était la plus fréquente parmi les atteintes viscérales soit (44%) suivie par l'atteinte hépatique dans 20% des cas. (Tableau XIV)

Tableau XIV: Répartition de l'atteinte viscérale

Atteinte viscérale	Nombre de cas	%
Pleuropulmonaire	19	44,1%
Foie	9	20,9%
Médullaire	5	11,6%
Cardiaque	4	9,3%
Rate	6	9,3%
Os	2	4,6%
Total	43	100

3. Classification selon l'évolutivité de la maladie :

C'est une classification basée sur la présence des signes cliniques généraux (fièvre, sueurs, amaigrissement, prurit) et/ou un syndrome inflammatoire biologique.

Dans notre étude nous avons noté la présence des signes d'évolutivité clinique chez 56 patients (63,6%) dont 23 cas (26%) de stade localisé et un syndrome inflammatoire biologique dans 44 cas (50%) dont 17 cas de forme localisée. (Tableau XV).

Tableau XV: Classification selon les stades, signes généraux et signes biologiques

	A		B		Total
	a	b	a	b	
Stade I	6	–	2	3	11
Stade II	8	3	7	11	29
Stade III	8	4	5	8	25
Stade VI	3	–	5	15	23
	25	7	19	37	88

4. Groupes pronostiques :

Pour les stades localisés les groupes pronostiques sont définis selon la classification de l'EORTC, et pour les stades avancés selon le score pronostique international (IPS).

Nous avons individualisé 2 groupes de malades :

- Un groupe de 40 malades de stades localisés (I et II) dont 23 cas du groupe favorable et 17 cas du groupe défavorable.
- Le deuxième groupe, fait de 48 patients de stades disséminés (III et IV) dont 18 du groupe favorable et 30 cas du groupe défavorable (Tableau XVI)

Tableau XVI : Groupes pronostiques

Groupes pronostiques	Nombre de cas	%
Stades localisés :	40	45,6%
• Groupe favorable :	23	26%
• Groupe défavorable :	17	19%
Stades avancés	48	54,4%
• Groupe favorable :	18	20%
• Groupe défavorable :	30	34%
Total	67	100%

IX. TRAITEMENT :

1. Stratégie thérapeutique :

Tous nos patients ont eu un traitement systémique de 1^{ère} ligne à base de chimiothérapie dont le protocole et le nombre de cures dépendaient du stade et du groupe pronostique.

La radiothérapie de consolidation a été administré en fonction du stade initial, la présence de masse bulky et la réponse à la chimiothérapie.

– Stades localisés : I et II

- Groupe favorable: 4 cures de CTH + RTH-IF. (Involved filed) ou EF-RTH (extended filed)
- Groupe défavorable: 6 cures de CTH + RTH-IF ou EF-RTH.

– Stades avancés :

- 8 cures de CTH + RTH si masse bulky >7 cm et/ou résidu tumoral.

2. Chimiothérapie :

2.1. CTH de première ligne :

a. Protocoles

Les protocoles de chimiothérapie administrés à nos patients variaient selon l'indication thérapeutique mais aussi dans certains cas de la disponibilité du produit. Le protocole le plus utilisé était l'ABVD (adriamycine ; bléomycine ; vinblastine, dacarbazine) qui a été souvent remplacé par ABVP (adriamycine ; bléomycine ; vinblastine, prédnisolone) du fait de la non disponibilité de la dacarbazine.

Les patients âgés de moins de 17 ans ont eu un protocole séquentiel type OPPA (vincristine ; procarbazine ; prednisolone ; doxorubicine)/COPP(cyclophosphamide ; vincristine ; procarbazine et prédnisolone)

a.1. Pour les stades I et II :

- Groupe pronostique favorable : 10 cas ont eu l'ABVD alors que 5 cas ont reçu le protocole ABVP. Le nombre de cycles administrés était 4.

- Groupe pronostique défavorable : Tous les patients ont eu 6 cures de chimiothérapie : ABVD dans 15 cas, ABVP dans 4 cas et 2 patients ont eu 2OPPA/4COPP.

a.2. Pour les stades III et IV :

28 patients ont eu l'ABVD et 15 patients ont eu l'ABVP, alors que le schéma séquentiel a été administré dans 3 cas du fait d'un âge inférieur à 17 ans. A noter que 3 patients ont eu une intensification à base du protocole BEACOPP associant (bléomycine ;étoposide ; doxorubicine ; cyclophosphamide ;vincristine ;procarbazine ; prednisone) vue une atteinte multi-viscérale.

b. Résultats

L'évaluation de la réponse à la chimiothérapie a été faite à la 4ème cure par un examen clinique, bilan biologique et radiologique.

-Stades localisés : 33 patients (82,5%) étaient en rémission complète à la fin de la chimiothérapie contre 6 cas (15%) de rémission partielle, une stabilité dans 1 cas. Aucune progression n'a été notée.

-Stades avancés : la rémission complète n'a été constatée que dans 8cas (17%), une rémission partielle dans 39 cas (81%) et une stabilité chez un seul patient.

(TableauXVII)

Tableau XVII : Réponse à la chimiothérapie selon les stades

Réponse	Stades localisés		Stades avancés		Total
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	
RC	33	82,5%	8	17%	39
RP	6	15%	39	81%	45
Stabilité	1	2,5%	1	2%	2
total	40	100%	48	100%	88

2.2. CTH deuxième ligne :

Parmi les sept patients ayant eu une chimiothérapie 2^{ème} ligne, 5 cas ont présenté une reprise évolutive de leurs maladie du faite du délai de la radiothérapie et 2 cas pour progression après stabilisation. Le protocole le plus utilisé en 2^{ème} ligne était le DHAP.

Le protocole MINE a été administré en 3 troisième ligne chez 2 patients.

3. Radiothérapie :

3.1. Délai de prise en charge en radiothérapie :

Le délai de prise en charge radiothérapique (durée entre la fin de la chimiothérapie et le début de la radiothérapie) n'a été précisé que chez 57 cas dont 41 cas ont commencé la radiothérapie dans un délai inférieur à 2 mois.

Le délai moyen a été estimé à 48,4 Jours avec des extrêmes de 15 jours à 120 jours.
(Tableau XVIII)

TableauXVIII: Délai de prise en charge en RTH

Délai entre la fin de CTH et début de RTH	Nombre de cas	%
< 1 mois	21	36,8%
Entre 1 mois et 2 mois	20	35%
> 2 mois	16	28,2%

Avant l'année 2011 le délai de prise en charge radiothérapique a été précisé chez 36 patients, dont 14 patients (38,8 %) étaient pris en charge dans un délai qui dépasse 2 mois.

En 2011, grâce au démarrage de la radiothérapie au service d'Oncologie-Radiothérapie du CHU MohammedVI de Marrakech, nous avons constaté une diminution du délai de prise en charge radiothérapique, qui est devenu 3 à 4 semaines. (Figure 11)

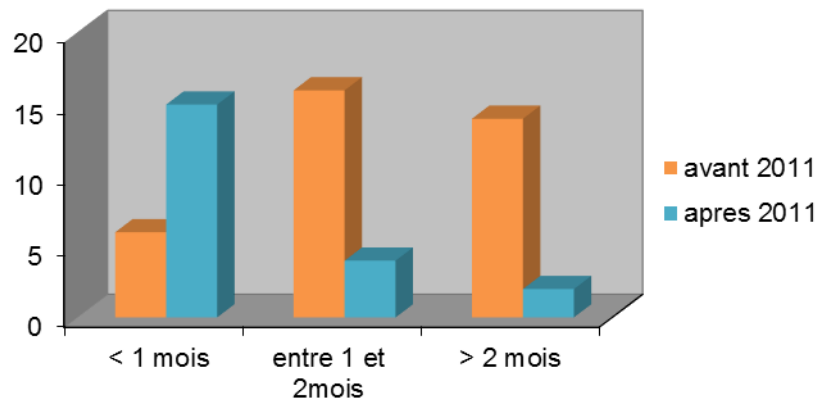


Figure 11 : Délai de prise en charge radiothérapique avant et après 2011

3.2. Technique :

Avant 2011 tous les patients ont eu une radiothérapie conventionnelle selon la technique 2D au Centre d'Oncologie Ibn Rochd (COIR) ou au centre régional d'Agadir. Après 2011 les patients ont eu une radiothérapie conformationnelle 3D au service d'oncologie radiothérapie du CHU Mohammed VI de Marrakech. (Figure 12)

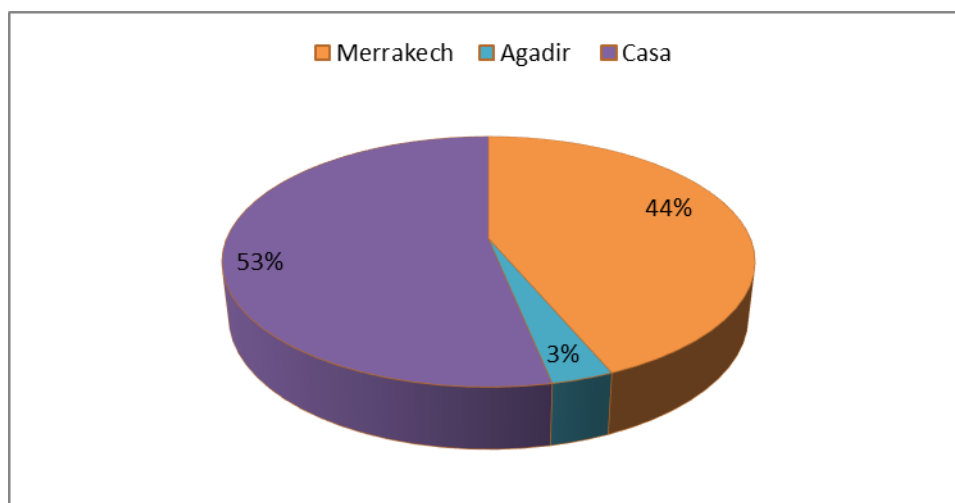


Figure 12 : Répartition des patients selon le site de traitement

3.3. Volumes cibles :

Les volumes cibles de radiothérapie variaient selon le siège initial des ADPs, le stade de la maladie et la présence ou non d'une masse bulky.

L'irradiation d'une aire ganglionnaire isolée était le cas chez 40 patients (45,5%). L'aire ganglionnaire cervicale a été irradiée dans 21 cas (23,8%), suivie par le médiastin chez 13 cas (14,7%) et l'aire sus-claviculaire chez 5(5,6%) cas. Par ailleurs l'irradiation simultanée de plusieurs aires ganglionnaires a été pratiquée chez (55,5%) des cas.

La masse bulky a été irradiée dans 30 cas (34%), (TableauXIX)

Tableau XIX : Modalités d'irradiation

Le volume cible (siège d'irradiation)	Nombre de cas		Nombre totale de cas	%
	Stades localisés	stades avancés		
Involved field	22	18	40	45,5%
Masse bulky	8	22	30	34%
Mantelet	6	4	10	11,3%
Y inversé	4	2	6	6,8%
Rachis	-	2	2	2,3%
Total	40	48	88	100%

3.4. Dose -étalement-fractionnement:

Les doses délivrées étaient 25,2 Gy chez 5 patients traités selon le protocole enfant en présence de masse bulky, 30 Gy dans les stades localisés avec rémission complète soit 33 cas et 36 à 40 Gy en cas de masse bulky ou masse résiduelle chez 50 cas.

L'étalement et le fractionnement utilisés étaient classique soit 1,8 à 2 Gy par séance, 5 séances par semaine.

X. Résultats thérapeutique :

1. Résultats à court terme :

Dans notre série tous nos patients ont bénéficié d'une radiothérapie de clôture.

L'évaluation clinique et radiologique a montré :

- Une rémission complète chez 58 patients soit 65,9%, dont 35(39,8%) de stades localisés et 23(26%) de stades avancés.

- Une rémission partielle chez 29 patients dont 24(27%) de stades avancés, et 5(5,6%) de stades localisés.
- Un cas de progression après 10 Gy de la radiothérapie, la conduite était une chimiothérapie de 2^{ème} ligne. Par ailleurs 11 patients ont été perdus de vue après la fin de la radiothérapie. (Tableau XX)

Tableau XX : Résultats thérapeutiques à court terme

Réponse	Stades localisés		Stades avancés		Total
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	
RC	35	39,8%	23	26,2%	58
RP	5	5,6%	24	27,2%	29
Progression	-	-	1	1,1%	1
Total	40	45,4%	48	54,6%	88

2. Résultats à moyen et à long terme :

La surveillance clinique et radiologique après la fin de la radiothérapie a montré :

2.1. Rémission complète maintenue :

Une rémission complète maintenue Chez 42 patients (47,6%) suivis régulièrement à la consultation.

2.2. Rechute :

Le nombre de récurrence survenue chez nos patients était 14 soit 15,9% dont 4 cas de stades localisés et 10 cas de stades avancés.

a. Délai de récurrence :

Le nombre de récurrence était important durant les deux premières années après la fin du traitement, soit 57,1 %. (Tableau XXI)

Tableau XXI: délai de survenu des rechutes

Délai de survenu des rechute	Nombre de cas	%
2 mois à 1 an	7	50%
1 an à 2 ans	1	7,1%
2 ans à 3ans	3	21,3%
3 ans à 4 ans	1	7,1%
> a 4 ans	2	14,2%

b. Siège de larécidive :

Le site de récurrence le plus fréquent était l'aire cervicale chez 6 patients, suivie de trois rechutes inguinales, 2 rechutes axillaires, deux cas au niveau du médiastin et deux vertébrales, un cas splénique, et un sus-claviculaire.

La moitié de ces récurrences siégeaient au niveau des sites non irradiés. (Tableau XXII et XXIII)

c. Stade des cas récidivants :

12cas des récurrences étaient initialement dugroupe pronostique défavorable. Parmi ces cas récidivants, 4 (28,5%) étaient de stade localisé défavorable(II).

Dans les stades avancés on note la présence de 10 cas de récurrence (71,4%) : 7 de stade IV dont un est classé parmi le groupe pronostique favorable et 3 cas de stade III dont un est classé favorable. (Tableau XXII et XXIII)

Tableau XXII : siège de la rechute dans les stades localisés

Localisation initiale	Stade initiale	Type histologique	RTH initiale	Dose (GY)	Siège de la rechute	Territoire irradié ou non
Cervicale sus clave	IIB	SN	IF+ Bulky	36	Cervicale	Irradié
Cervicale Médiastinal	Ila	SN	IF	40	Cervicale	Irradié
Cervicale Rate	IIB	Cellularité mixte	Y inversé	36	Axillaire	Non irradié
Cervicale Axillaire Mediastinal	Ilb	SN	mantel et	36	Axillaire	irradié

Tableau XXIII : Sièges de la rechute dans les stades avancés

Localisation initiale	Stade initiale	Type histologique	RTH	Dose (Gy)	Siège de la récurrence	Territoire irradié ou non
Cervicale médiastinal	IV	SN	Bulky	36	vertébrale	Non irradié
Cervicale Axillaire	IV	SN	Résiduel	36	Vertébrale	Non irradié
Cervicale Axillaire	IVb	SN	Bulky	36	Inguinale	Non irradié
Cervicale Médiastinal bulky	IVB	SN	Bulky	36	Cervicale	irradié
Cervicale Rate	IVB	SN	Y inverse	36	Cervicale	Non irradié
médiastinal	IVB	SN	IF	36	Médiastinal	Irradié
Cervicale Axillaire	IVA	Cellularité mixte	Résiduel	36	Axillaire	irradié
Cervicale axillaire	IIIb	SN	bulky	36	Axillaire	irradié
Sus clave Latéro-aortique	IIIB	SN	IF	36	Inguinale	Non irradié
cervicale	IIIB	SN	IF	36	Axillaire	Non irradiée

d. Le type histologique des cas récidivants :

Dans notre série le type histologique prédominant des rechutes était le scléro-nodulaire chez 12 (85%) cas, suivi de LH à cellularité mixte dans deux cas.

e. Approche thérapeutique si progression ou récurrence :

Les 14 patients ayant rechuté ont eu une chimiothérapie 2^{ème} ligne. La radiothérapie a été administrée chez trois patients :

- Radiothérapie décompressive pour une localisation vertébrale dans deux cas.
- Rechute dans un site non irradié auparavant chez le troisième patient.

L'évolution a été marquée par l'obtention d'une rémission partielle dans 3 cas, échec thérapeutique dans 6 cas avec recours aux soins palliatifs et 5 patients ont été perdus de vue.

(Tableau XXIV)

Tableau XXIV: Traitement et évolution des rechutes

Le traitement	Le nombre decas	L'évolution	Partielleéchec	Perdu de vue
CTH	11	2	5	4
CTH-RTH	3	1	1	1
TOTAL	14	3	6	5

2.3. Décès :

Dans notre série une seule patiente est décédée suite à une crise hypertensive responsable d'une AVC hémorragique.

2.4. Perdu de vue (PDV):

Le nombre de patients perdu de vue dans notre série a été 16 soit 18% :

- 11 patients ont été perdus de vue une année après la fin de la radiothérapie.
- 5 patients ont été perdus de vue lors du traitement de la rechute.

XI. Facteurs pronostiques et Survie :

Vu qu'il y a qu'un seul décès dans notre série le calcul de survie globale n'a aucun intérêt sur le plan statistique, par contre nous avons pu calculer la survie sans récidence et la corrélation avec les facteurs pronostiques classiques.

1. Survie sans rechute (SSR):

Le calcul de la survie sans rechute a conclu à 91,5% à 1an, 80,3% à 2 ans et 75% à 5ans.
(Figure 13)

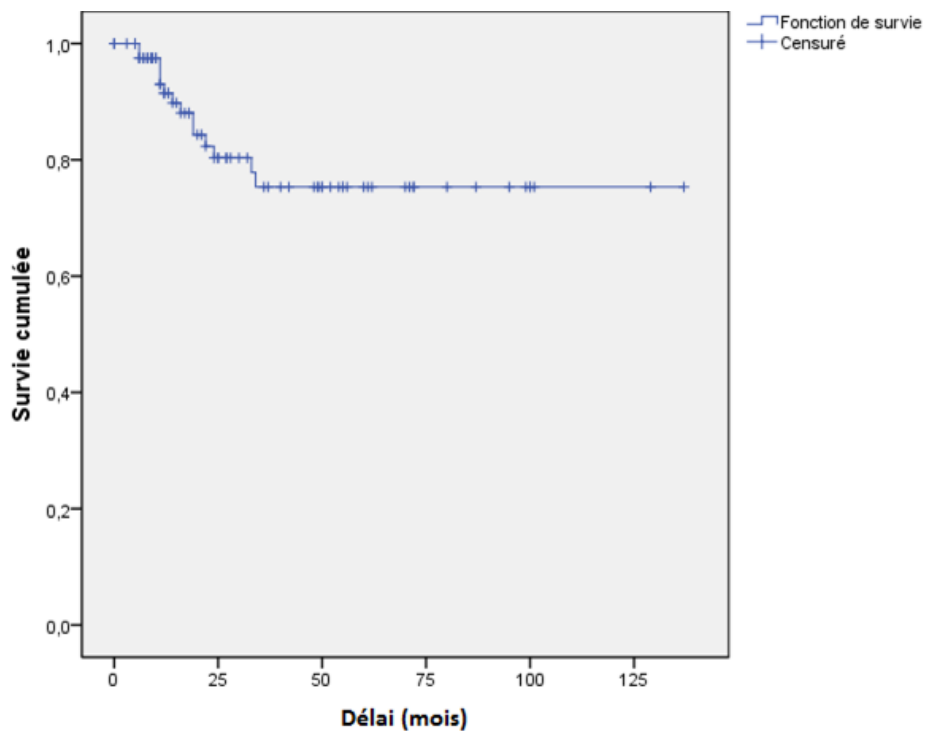


Figure 13 : Délai de survie sans rechute

2. Survie sans rechute et facteurs pronostiques :

L'analyse univariée et multivariée des facteurs pronostiques (Age, sexe, stade, type histologique, masse bulky) en fonction de la survie sans rechute n'a pas montré de différence significative entre les différents facteurs.

1.1. Age :

La survie sans rechute a été de 83,3% pour un âge inférieur à 40 ans versus 86,7% pour un âge supérieur ou égal à 40 ans. La différence n'a pas été significative avec un P: 0,8

(Figure 14)

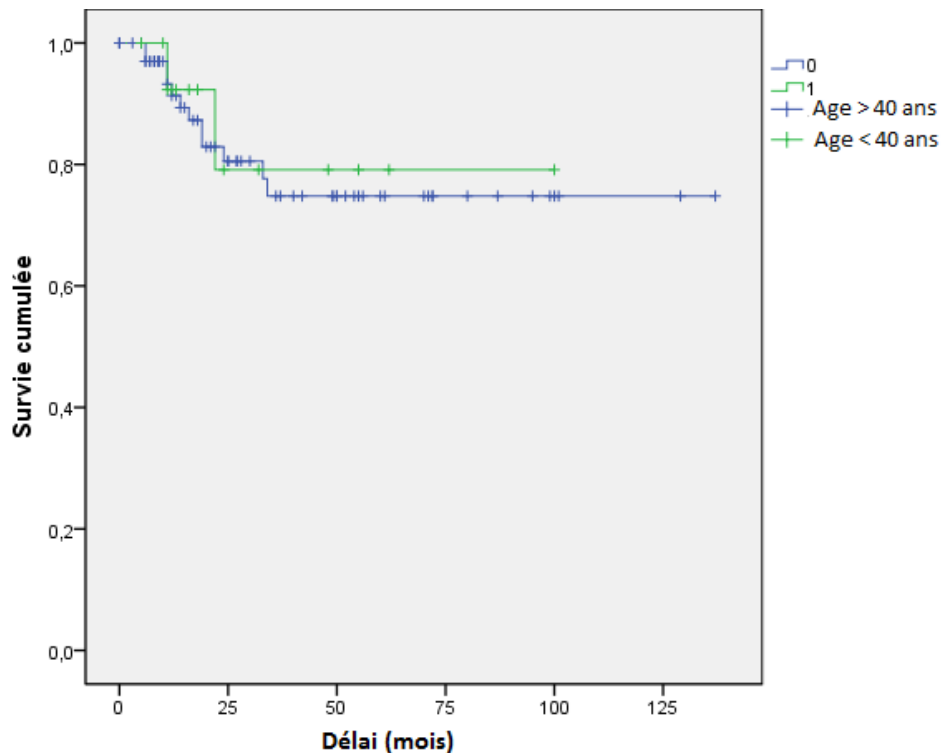


Figure 14 : Délai de survie sans rechute selon l'âge

Comparaisons globales

	Khi-deux	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,057	1	,811

Test d'égalité des distributions de survie pour les différents niveaux d'âge supérieur à 40 ans_.

1.2. Type histologique :

Le taux de survie sans rechute pour les types histologiques scléro-nodulaire et à cellularité mixte a été respectivement de 83,6% et 86,7%.

Néanmoins, le taux de SSR n'a pas pu être calculé pour le type 1 vu qu'il n'a été présent que chez 1 malade.

Par conséquent, la réalisation de l'analyse statistique n'a pas été possible ($p = 0,73$).

(Figure 15)

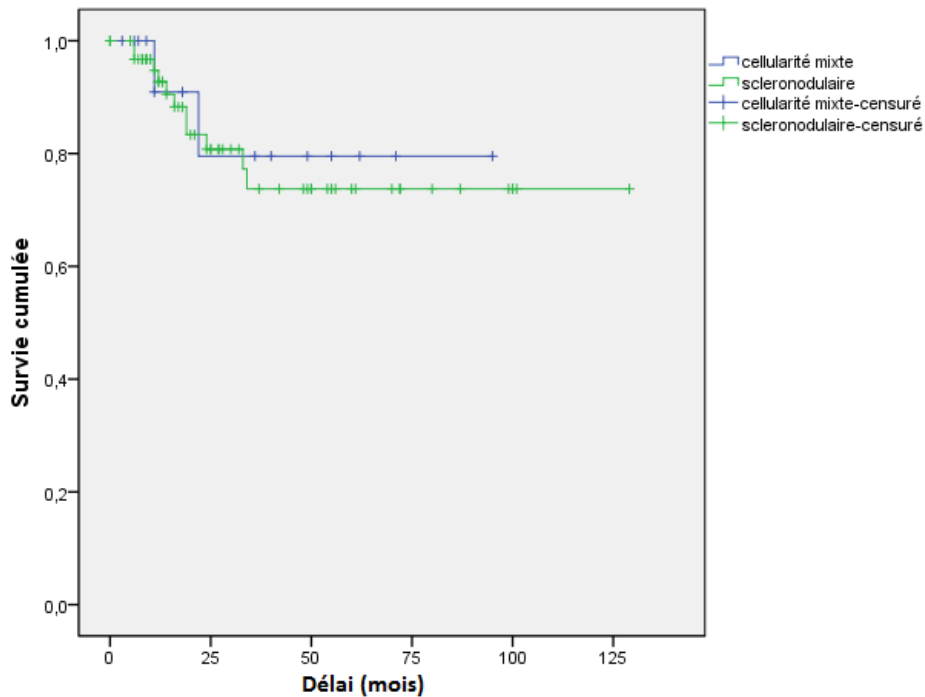


Figure 15 : Délai de survie selon le type histologique

Comparaisons globales

	Khi-deux	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,116	1	,734

Test d'égalité des distributions de survie pour les différents types histologiques.

1.3. Stade d'Ann-Arbor :

L'analyse de la rechute selon les stades d'Ann-Arbor a permis de retrouver pour les stades localisés et avancés, des taux de 85% et de 83% avec une différence statistiquement non significative ($p = 0,62$) (fig.16).

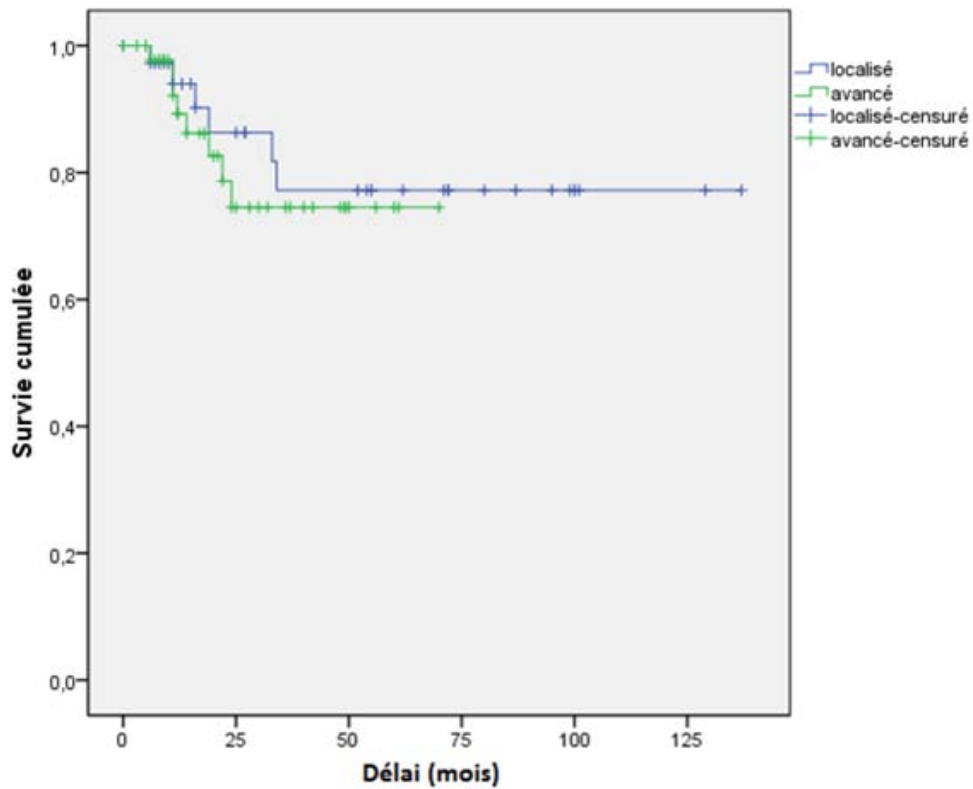


Figure 16 : Survie sans rechute selon les stades d'Ann-Arbor

Comparaisons globales

	Khi-deux	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,239	1	,625

Test d'égalité des distributions de survie pour les différents stades.

1.4. L'atteinte Bulky :

Le taux de survie sans rechute à 3 ans en cas d'atteinte bulky a été de 90% contre 80,7% en son absence, mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,25$) (fig.17).

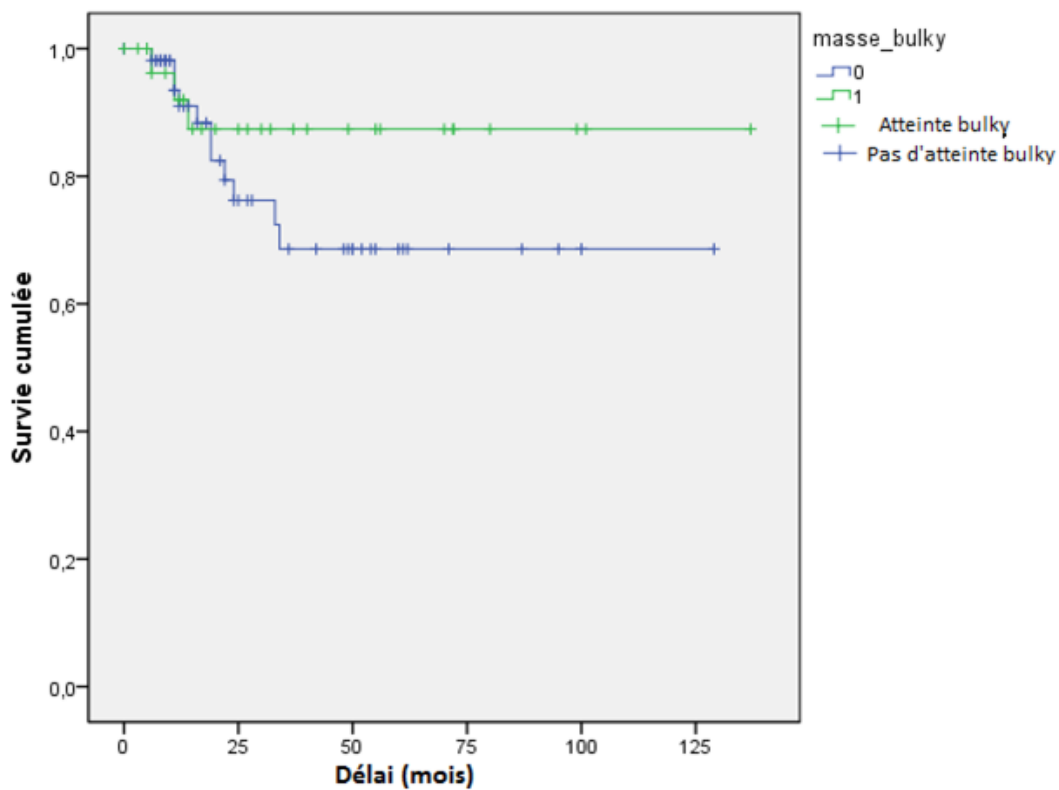
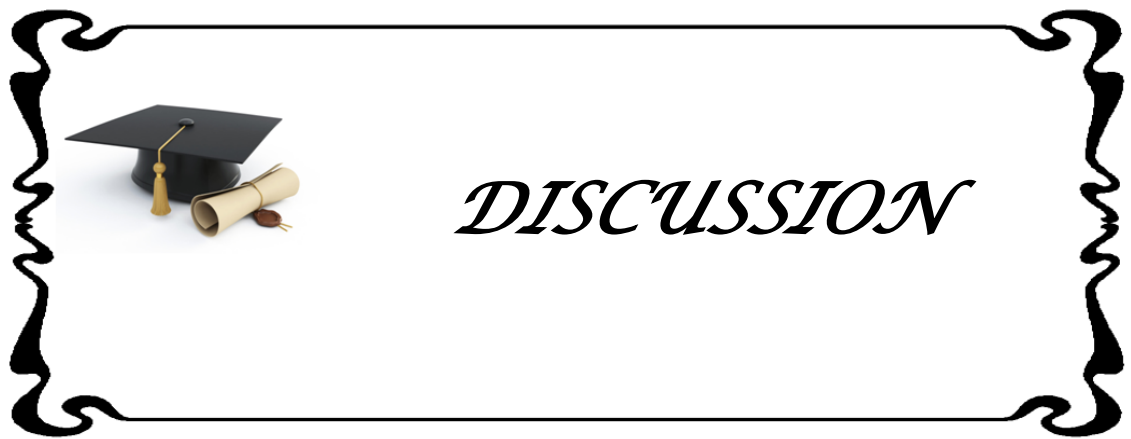


Figure 17 : Survie sans rechute selon l'atteinte bulky

Comparaisons globales

	Khi-deux	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,302	1	,254

Test d'égalité des distributions de survie pour les différents niveaux de masse_bulky.



I. système lymphatique chez l'être humain :

Le système lymphatique est l'ensemble d'organes, de tissus et de cellules qui interviennent dans la défense spécifique et non spécifique de l'être humain. Il comprend :

Le thymus qui est un organe situé dans le médiastin antéro-supérieur et antéro-moyen derrière le manubrium sternal. Il a comme rôle ; le développement, la différenciation et la sélection des lymphocytes T. [3]

La moelle osseuse est un tissu mou et spongieux situé au centre de certains os. Elle contient les cellules sanguines immatures appelées cellules souches, elle produit chaque jour 1000 milliards de cellules sanguines, qui viennent remplacer des cellules sanguines détruites dans le corps, c'est un élément très important dont l'étude fait partie du bilan d'extension du lymphome hodgkinien. Son atteinte dans le lymphome de Hodgkin est considérée comme une atteinte viscérale et classe la maladie en stade VI.

Les amygdales représentent des relais lymphoïdes importants dans le développement de l'immunité spécifique et non spécifique. Elles sont constituées des amygdales palatines ; situées dans la fosse tonsillaire entre le pilier antérieur et postérieur du palais, des amygdales linguales situées au niveau de la base de la langue, des amygdales pharyngées situées au niveau de l'épipharynx sous la base du crâne et en avant de l'espace pré vertébral supérieur et de l'appendice qui est un organe lymphoïde qui représente une évagination vermiforme du caecum, leurs atteinte en cas de lymphome hodgkinien est rare.

Le tissu lymphoïde associé au muqueuse (MALT : Mucosa associated lymphoïde tissue) qui est l'ensemble des follicules lymphatiques et cellules lymphoïdes isolées localisés dans les muqueuses. (Exemple : GALT situé dans le chorion de l'intestin grêle, composé entre autres par les plaques de Peyer, BALT est un ensemble des formations lymphoïdes respiratoires). [4]

La rate qui un organe lymphatique qui joue un rôle dans l'immunité et dans le renouvellement des cellules sanguines. Son atteinte en cas du lymphome hodgkinien est considérée comme une atteinte ganglionnaire.

Les ganglions lymphatiques ou nœuds lymphatiques ont comme fonction la production des acteurs du système immunitaire ; les anticorps, les phagocytes et les cellules mémoires.

Nous distinguons un réseau superficiel accessible à l'examen clinique et un réseau profond nécessitant le recours à une imagerie spécifique. Dans la pathologie lymphomateuse, les aires ganglionnaires sont groupées en fonction de leurs localisation par rapport au diaphragme ; ainsi on distingue (figure: 18) [5]

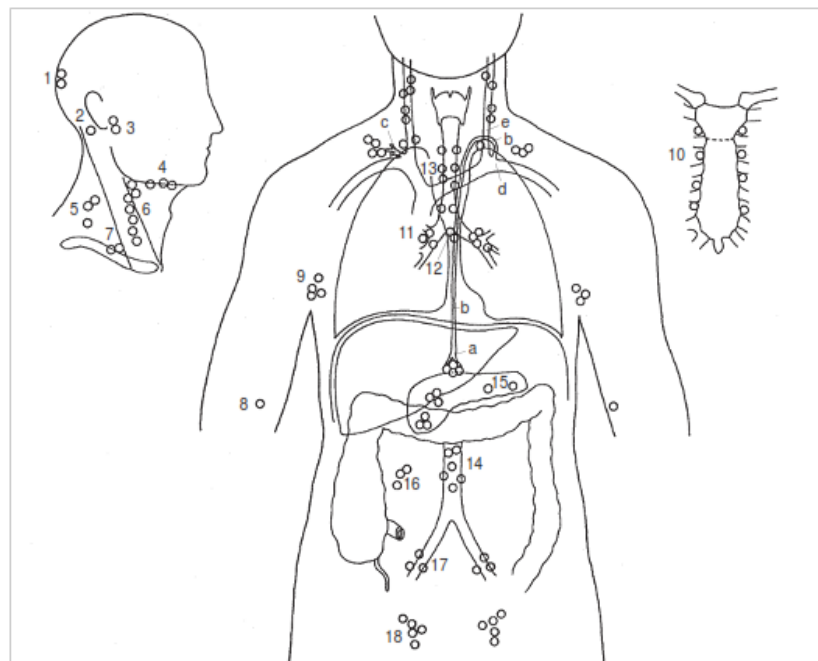


Figure 18 : représentation schématique des ganglions lymphatiques

- | | |
|---|---|
| 1 Ganglions lymphatiques occipitaux | 11 Ganglions lymphatiques hilaires |
| 2 Ganglions lymphatiques retro-auriculaires | 12 Ganglions lymphatiques de la bifurcation trachéale |
| 3 Ganglions lymphatiques pré-auriculaires | 13 Ganglions lymphatiques paratrachéaux |
| 4 Ganglions lymphatiques sous-mandibulaires | 14 Ganglions lymphatiques para-aortiques |
| 5 Ganglions lymphatiques cervicaux superficiels | 15 Ganglions lymphatiques para-viscéaux |
| 6 Ganglions lymphatiques cervicaux profonds | 16 Ganglions lymphatiques mésentériques |
| 7 Ganglions lymphatiques supra-claviculaires | 17 Ganglions lymphatiques iliaques |
| 8 Ganglions lymphatiques du coude | 18 Ganglions lymphatiques inguinaux |
| 9 Ganglions lymphatiques axillaires | 19 Ganglions lymphatiques poplités |
| 10 Ganglions lymphatiques parasternaux | |

La connaissance de l'anatomie du système lymphatique et des aires ganglionnaires est fondamentale pour pouvoir comprendre et apprécier l'extension loco régionale et à distance de

la pathologie lymphomateuse. Le traitement radiothérapique du lymphome hodgkinien est basé sur le résultat du bilan d'extension initial des différents nœuds lymphatiques et des limites anatomiques de différentes aires ganglionnaires.

II. Bases radio-physiques et biologiques de la radiothérapie externe :

La radiothérapie est une arme thérapeutique majeure parmi les traitements des lymphomes. Ce moyen thérapeutique est fondé sur des bases radio-physiques et biologiques bien définies.

1. Rayonnements utilisés en radiothérapie externe :

Les rayonnements électromagnétiques (les photons), sont des rayonnements non corpusculaires les plus utilisés en radiothérapie externe. Nous distinguons le rayonnement Gamma produits lors des désintégrations nucléaires de certain isotope (césium, iridium, cobalt...) dont l'énergie et le spectre sont prédéfini, ce qui limite leur utilisation à certaines indications spécifiques et le rayonnement X obtenu lors d'une freination d'électrons accélérés à l'origine d'un rayonnement de freinage. Le fait qu'il s'agit d'un rayonnement artificiel, il est possible de modulé son énergie et son spectre pour pouvoir traiter des tumeurs profondes.

Les autres rayonnements particuliers qui sont bien que moins utilisés que les photons, leurs indications dépendent de leurs caractéristiques physiques lors de l'interaction avec la matière. Nous distinguons :

- Les électrons qui sont caractérisé par un parcours variable dans la matière selon le niveau d'énergie mais reste limité aux tissus superficiels.
- Les hadrons (Protons, neutrons et ions légers) dont l'utilisation est réservée aux centres spécialisés. (Figure 19) [6]

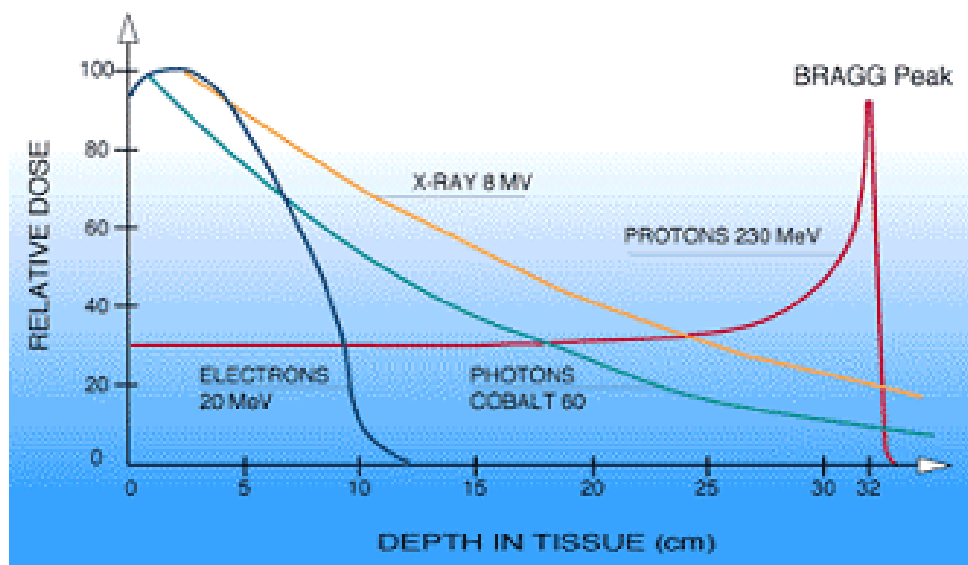


Figure 19: Rendement en profondeur selon la nature et l'énergie du rayonnement

2. Radiobiologie des rayonnements ionisants :

L'effet biologique des rayonnements ionisants passe par une cascade de réactions complexes qu'on peut séparer pour simplifier.

2.1. Phase physique :

L'excitation et l'ionisation représentent la première étape de l'action des radiations ionisantes sur la matière à l'origine de production des radicaux libres et des ions secondaires à l'interaction des rayons avec les atomes des molécules cellulaires.

2.2. Phase chimique :

C'est le résultat de l'étape physique sur les différents constituants de la matière qui représentent les cibles de l'action biologique des radiations ionisantes. L'effet peut être direct au niveau de l'ADN et surtout indirect grâce au phénomène de la radiolyse de l'eau qui produit des radicaux libres très réactifs qui attaquent les molécules nobles (ADN). (Figure 19)

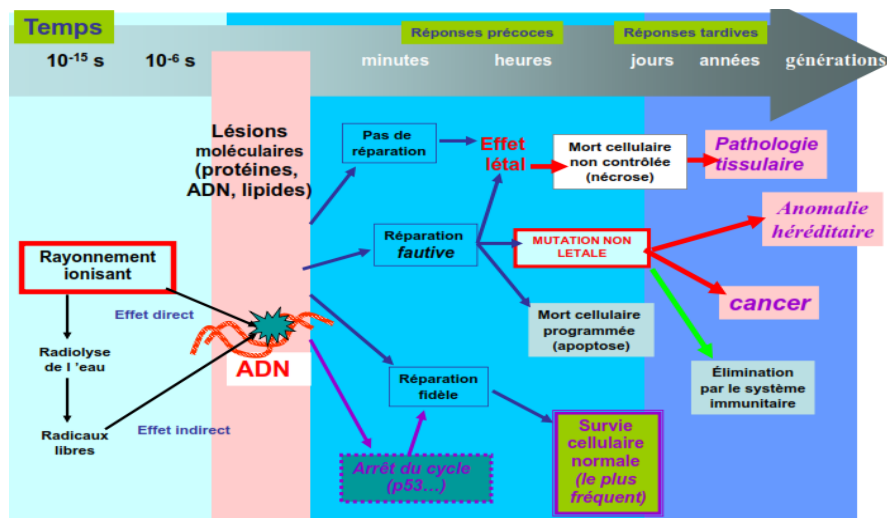


Figure 19: Effets biologiques des rayonnements sur la cellule

2.3. Phase cellulaire :

Durant cette phase nous aurons une accumulation des différentes lésions (direct ou indirect) au niveau de l'ADN. L'effet biologique au niveau de la cellule dépend de la nature de la lésion (létale ou non létale) et la capacité de la cellule à réparer ces lésions grâce au système enzymatique qui est plus ou moins développé. Les possibilités de réparations sont plus importantes dans les cellules normales que dans les cellules tumorales. La mort cellulaire, but principal de la radiothérapie peut être immédiate, mais dans la majorité des cas il s'agit d'une mort différée : mort mitotique lors de la division cellulaire. (Figure20)

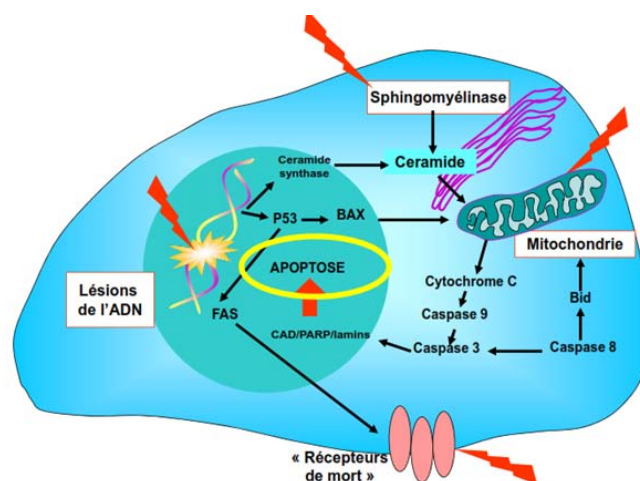


Figure 20 : Apoptose cellulaire induit par l'irradiation

2.4. Phase tissulaire :

Lorsqu'un nombre suffisant de sites physiques (électron, liaison hydrogène) entre en interaction, une molécule est lésée. La cellule est atteinte lorsqu'un nombre suffisant de molécules sont modifiées. A un stade supérieur, les cellules s'organisent en tissus, il est nécessaire d'avoir un nombre important de cellules tuées pour observer un effet clinique, c'est la radiopathologie. [4,5]

Parmi les paramètres influençant l'effet biologique des rayonnements ionisants nous distinguant : la dose totale en Gray (Gy), la dose par fraction et l'étalement ou la durée de traitement.

Le fractionnement favorise trois phénomènes physiologiques :

- la réparation des lésions sub-létales de l'ADN, dont la capacité diffère d'un tissu à l'autre et définit la radiosensibilité intrinsèque.
- la redistribution dans le cycle cellulaire ; mobilisation des cellules tumorales en G0, insensible à l'action des radiations ionisantes pour rentrer dans le cycle.
- la ré-oxygénation des cellules hypoxiques, d'ailleurs l'étalement favorise la repopulation cellulaire, un étalement long favorise la multiplication des cellules tumorales, alors qu'un étalement court empêche les cellules normales à réparer les lésions radio induite et donc augmente la toxicité.

Une radiothérapie classique délivre la dose de 1,8 à 2 Gy par fraction, une fraction par jour, 5 jours par semaine.

La radiosensibilité intrinsèque se définit par la capacité de restauration qui définit la radiosensibilité des tissus, elle est faible pour les tissus radiosensibles (tumeurs germinales, lymphomes) et élevée pour les tissus radio-résistants (mélanocyte).

Les lymphocytes sont très radiosensibles, ce qui explique la grande radiosensibilité du lymphome de Hodgkin à l'action des radiations ionisantes, et les doses faibles administrées (<40Gy). [6,7]

III. Données épidémiolo-cliniques du lymphome de Hodgkin :

1. Epidémiologie descriptive :

1.1. Fréquence :

L'incidence du lymphome Hodgkinien reste faible et relativement homogène avec une incidence de 2 à 3 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants. En 2012, 9060 nouveaux cas et 1190 décès ont été enregistrés aux USA avec un taux d'incidence standardisé de 2,8. L'incidence reste un peu élevée en Europe (2,00), et en Amérique (1,5) par rapport à d'autres zones de faible incidence : Afrique(0,9) et Asie de sud(0,7). [8,9]

Cette incidence a tendance à baisser dans certains pays, le registre d'Angleterre des cancers rapporte une incidence de LH de 2,9/100000 habitant en 1980 contre 2,4 en 2000 [1], mais d'augmenter dans d'autres régions en voie de développement, principalement du fait de l'amélioration des moyens diagnostiques et de collecte des données. [10]

A l'échelle nationale, le registre de cancer du grand Casablanca 2005-2007 rapporte une incidence standardisée pour la population marocaine de 2,2 chez la femme et 2,1 chez l'homme. Selon le même registre le LH représente 2 à 2,4% des cancers enregistré. (Tableau XXV)

La mortalité a reconnu une régression durant ces dernières années. Selon le même registre anglais le taux de mortalité est passé de 1/100000 habitants en 1980 à 0,3/100000 habitants en 2000. Les mêmes résultats ont été obtenus en Europe, aux USA, et en Amérique latine. [11,12]

La baisse de la mortalité du LH est probablement due à des progrès thérapeutiques; cependant, les changements dans le diagnostic et la classification peuvent également avoir joué aussi un rôle. [13,14]

Les estimations de GLOBOCAN ont indiqué que durant l'année 2012 près de 66 000 nouveaux cas de LH et plus de 25 000 décès sont survenus dans le monde, la grande majorité (56% -75%,) se produisant dans les régions moins développées. [15]

La disparité des données d'incidence et de mortalité du LH dans les cinq continents est due essentiellement au petit nombre de registres du cancer et surtout leur insuffisance pour répondre aux normes de qualité, ce qui limite l'évaluation et l'élaboration des programmes de prise en charge des cancers en général. [16]

Tableau XXV : L'incidence du lymphome d'hodgkin dans le monde

	Incidence standardisée	
	Homme	Femme
USA 2004–2008	3,1	2,6
Canada 2003–2004	3	2,5
France 2005	2,3	2,5
Chine 1998–2002	0,9	0,5
Egpte 1996–2004	2,7	1,2
Tunisie 1999–2003	2,5	1,3
Maroc RCRC 2005–2007	2,2	2,1

Aux États-Unis, les taux d'incidence ajustés selon l'âge varient selon les groupes ethniques. Elle est noté une augmentation chez les non hispaniques blancs (2,9–3,6) suivi des noirs (2,3 – 3,2). Alors que Les taux sont demeurés stables pour les Blancs. [17]

Les données des séries de cas rapportées dans la littérature sont très variables, ceci est du probablement à la diversité de la population, le nombre de cas, le risque infectieux lié à l'EBV, le niveau socioéconomique du pays et surtout au niveau et à la qualité de la prise en charge. Ainsi nous retrouvons une fréquence annuelle de 6,8 cas par an dans un travail de Canellos et al, à propos d'une série de 75 patients traités entre 1998 et 2008 à l'hôpital général Massachuestts. Gustavo kusminsky, dans une autre étude sur le LH en Amérique latine a noté aussi une fréquence faible dans certains pays comme l'Equateur qui a enregistré entre 2003 et 2007, 84 cas soit 16 cas/ans. [18]

Alors que dans le New england journal of medicine, Meyer et al ont rapportés 405 cas sur 9 ans soit 45cas par an. [21]

Au Maroc, Dr Zerhouni a recensé 169 cas de LH traités au centre d'oncologie radiothérapie Ibn Rochd. La fréquence annuelle des cas a varié entre 17 et 32 cas/an, avec une moyenne de 19 cas par an. [23] (Tableau XXVI)

Dans notre travail, nous avons recensé 88 cas sur une période de 11 ans, soit 8 cas par an. Cette fréquence faible peut être expliquée par l'histoire des services d'hématologie et de radiothérapie au CHU Mohammed VI, car initialement nous n'avions pas d'hospitalisation et jusqu'à 2011 tous les LH ont été traités principalement au centre d'oncologie Ibn Rochd à Casablanca ou l'institut national d'oncologie à rabat.

Tableau XXVI : Nombre de cas de maladie de hodgkin et durée d'étude selon les auteurs.

Auteurs	Nombre de cas	Duré d'étude
Canellos et al [19]	71	1998 à 2008
Gallamini et al[20]	260	2001 à 2007
Meyer et al [21]	405	1994 à 2002
Tresckow et al [22]	1528	2003 à 2008
Zrehouni [23]	169	2000 à 2007
NOTRE SERIE	88	2005 et 2015

1.2. Le sexe :

A l'opposé du LH de l'enfant, le sex-ratio chez l'adulte est en faveur d'une légère prédominance féminine. Selon le registre de cancer du grand Casablanca l'incidence est de 2,2 chez la femme contre 2,1 chez l'homme. C'est le cas dans notre série, dont le pourcentage d'atteinte féminine est de 56 % des patients traités. (tableau XXVII)

Tableau XXVII: Fréquence du LH selon le sexe en fonction des auteurs.

Auteurs	Sexe	
	Féminin	Masculin
Canellos et al [19]	57 %	43%
Eich et al [24]	51%	49%
Gallamini et al [20]	49%	51%
Von tresckow et al [22]	53%	47%
Zerhouni [23]	53%	47%
NOTRE SERIE	56%	44%

1.3. L'âge :

Le LH se caractérise par une prédominance chez le sujet jeune ; Dans les pays nordiques, il y a une distribution bimodale d'âge avec 2 pics d'incidence : un premier pic entre 15 et 34 ans et un deuxième pic après 50 ans. [25,26,27]

La classique distribution selon le premier modèle (pic au début de la petite enfance, une faible incidence au cours de la troisième décennie et une incidence élevée chez les plus âgés), habituellement observé dans les pays en voie de développement et les patients de bas niveau socio-économique, est en voies de disparition du faite d'une transition épidémiologique. Cette observation semble cohérente avec l'hypothèse selon laquelle le profil spécifique à l'âge dans ces régions se rapproche davantage du modèle observé dans les pays économiquement développés. [28,29,30,31]

Toutes les études européennes ou nord-américaines retrouvent un âge moyen aux alentours de 30 ans. Cette maladie est exceptionnelle avant 10 ans, mais peut se voir chez l'enfant entre 10 et 18 ans. Elle est en revanche rare chez le sujet âgé de plus de 60 ans. [32,33]

Selon le Registre de la grande casablanca (2005–2007), le LH 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. Les patients de plus de 60 ans ne représentaient que 7,5% des cas. (Figure 21)

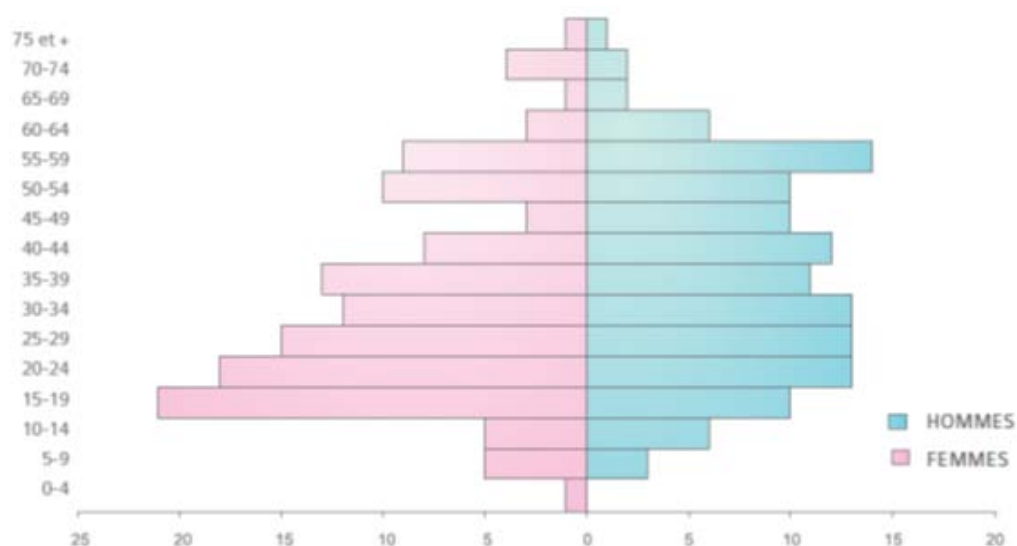


Figure 21 : Répartition des cas du lymphome d'hodgkin selon l'âge et le sexe (RCRC 2005,2007)

Dans notre série 68% des patients avaient un âge compris entre 16 à 37 ans. L'âge moyen de nos patients était de 33 ans, avec des extrêmes de 16 et 66 ans.

(Tableau XXVIII)

Tableau XXVIII: L'âge moyen et les extrêmes d'âge des patients en fonction des auteurs.

Auteurs	l'âge moyen (ans)	Les extrêmes d'âge (ans)
Canellos et al [19]	29	17-44
Eich et al [24]	33	16-75
Gallamini et al [20]	32	14-79
Von tresckow et al[22]	32	18-60
Zerhouni [23]	34	18-75
NOTRE SERIE	33	16-66

2. Epidémiologie analytique :

2.1. Les facteurs de risques :

La cause exacte de lymphome de Hodgkin reste inconnue, mais plusieurs facteurs ont été incriminés par différentes études séro-épidémiologiques sans pouvoir trouver de relation de cause à effet directe. [34]

Dans les milieux socioéconomiques défavorisés, le LH est souvent lié à l'EBV alors que dans les milieux socioéconomiques élevés, particulièrement dans les familles peu nombreuses, le LH est rarement lié à une exposition aux agents infectieux.[35,36,37]

Des facteurs génétiques ont été incriminés, puisque le risque de LH est nettement augmenté ($\times 100$) chez le jumeau monozygote d'un patient déjà atteint, ainsi que l'existence de certaines associations entre le LH et des polymorphismes dans les groupes (HLA). [38,39,40]

L'immunodépression accroît le risque de LH avec 20 fois plus de risque d'avoir un LH en cas d'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), d'autant plus que le taux de lymphocytes CD4 est bas. Le diagnostic se fait généralement à des stades avancés avec un tableau clinique inhabituel et un mauvais pronostic.[41]

Certaines études menées auprès de populations immigrées d'Asie de l'Est et de Chine en Amérique du Nord ont révélé que l'incidence du LH a augmenté au cours des dernières décennies, probablement en raison de l'adoption de modes de vie occidentaux ce qui suppose un rôle probable de l'exposition à l'environnement. [42,43,44]

Dans notre étude, un cas d'immunodépression (VIH) est noté, et aucune histoire familiale de LH n'a été rapportée dans le dossier médical. La recherche d'une infection à l'EBV (sérologie, biopsies) n'a pas été réalisée chez tous nos patients. Seulement Six de nos patients étaient des tabagiques chroniques.

IV. Diagnostique du Lymphome de Hodgkin :

1. Clinique :

Dans 80 % des cas la persistance ou la localisation inhabituelle d'une ou plusieurs adénopathies périphériques, essentiellement cervicales et sus claviculaire, est le motif d'une première consultation et doit faire penser à un LH. Les adénopathies médiastinales sont présentes une fois sur deux mais elles ne sont révélatrices de la maladie que dans 10 % des cas suite à une radiographie thoracique systématique ou rarement devant des signes compressifs (toux, dyspnée, douleur). Il peut exister des ganglions axillaires et exceptionnellement des ADPs inguinales. Enfin dans 10 % à 20 % des cas le LH peut être diagnostiqué devant des signes généraux, tels que une fièvre, des sueurs nocturnes, un amaigrissement et plus rarement un prurit. Les complications neurologiques sont rarement révélatrices. [45,46,47,48,49]

Dans l'étude zerhouni, les ADPs périphériques étaient révélatrices dans 91%, dont 71% des cas des ADPs cervicales, et 17.7% des cas d'ADPs inguinales, une masse bulky était présente dans 20.6% des cas. Alors que les signes généraux étaient présents dans 52% des cas. [23]

Dans notre étude le maître symptôme était Les adénopathies périphériques retrouvées chez 83 patients (94%). Elles étaient isolées dans 31 cas (34%) et associées à des signes généraux dans 48 cas soit 60,5% des cas.

2. Histologie du lymphome hodgkinien :

La démonstration de l'origine lymphoïde – le plus souvent B – a permis d'inclure le lymphome de Hodgkin dans les classifications Revised European–American Lymphoma (REAL) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). [50,51]

Le diagnostic de LH repose sur l'examen histologique, le plus souvent d'une adénopathie, montrant la présence de CRS ou de leurs variantes et permettant de préciser le sous-type histologique. Les difficultés diagnostiques liées à la rareté de la CRS exige d'avoir un matériel biopsique suffisant (généralement adénectomie) afin d'avoir un diagnostic précis et pouvoir réaliser une étude immuno-histochimique complémentaire qui fait partie intégrante du diagnostic du LH.

2.1. Cellules de Reed-Sternberg : Volumineuses cellules avec un noyau multilobé, des nucléoles multiples et volumineux, un cytoplasme abondant et clair. Les cellules de Hodgkin sont de grandes cellules mononucléées avec des nucléoles volumineux et un cytoplasme basophile. Ces cellules sont très minoritaires par rapport à des cellules réactionnelles (granulome, sclérose, richesse ou déplétion en lymphocytes). En immunohistochimie, les CRS expriment les antigènes des cellules lymphoïdes activées (CD30, CD25, HLADR et CD71), mais aussi CD15 fréquemment, et CD20 dans 30 % des cas. Les cellules réactionnelles entourant les CRS sont des lymphocytes T CD3 positifs. (Figure 22)

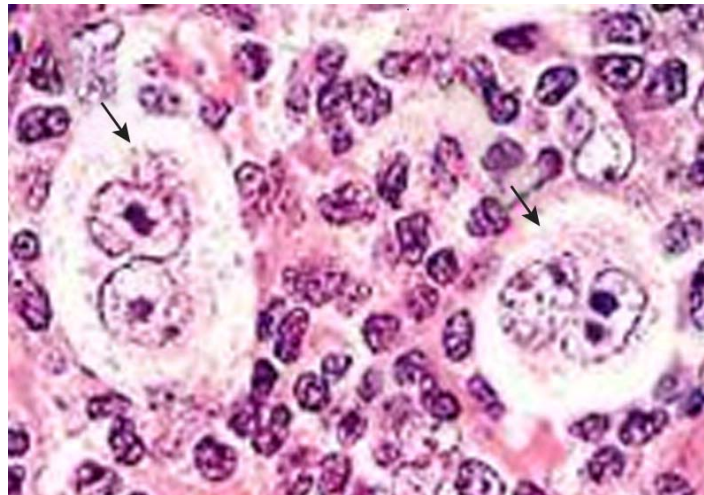


Figure 22 : Cellules de Reed-Sternberg : Volumineuses à géantes, avec un cytoplasme abondant et clair et un noyau multilobé, au sein d'un infiltrat polymorphe réactionnel [52]

2.2. Classification histologique :

La rareté des cellules tumorales dans le LH classique a poussé l'organisation mondiale de la santé à revoir sa classification en 2008. Ainsi elle a pu distinguer 4 sous types selon les caractéristiques de l'infiltrat réactionnel.

a. **Le lymphome de Hodgkin classique : comprends quatre variétés :**

- Sous type scléronodulaire (70 %) : forme la plus fréquente, avec un épaissement fibreux de la capsule, un parenchyme nodulaire, une fibrose annulaire ou en bandes épaisses. Les cellules tumorales ont un cytoplasme abondant donnant un aspect lacunaire. Il tend à affecter les adolescents et adultes jeunes. Généralement l'atteinte est localisée au niveau de la région cervicale et médiastinale
- Sous type à cellularité mixte (20-25 %) : il constitue une forme de granulome avec une population cellulaire abondante, formée de cellules lymphoïdes, de plasmocytes, d'histiocytes, de polynucléaires avec des amas de cellules épithélioïdes. Il est plus fréquent chez les enfants et les sujets

âgés. En cas de SIDA, le LH à cellularité mixte se présente sous forme de maladie disséminée avec souvent une atteinte viscérale.

- Sous type riche en lymphocytes (5 %) : prolifération de petites lymphocytes qui peut être confondue avec le paraganulome de Poppema, mais avec des CRS typiques en immunohistochimie. [53,54,55]
- Sous type à déplétion lymphocytaire : représente moins de 5 % des LH, longtemps confondue avec les lymphomes malins anaplasiques. Il comprend une variante riche en CRS et une forme avec fibrose collagène diffuse et une déplétion des lymphocytes non tumorales.

- b. Le lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire ou paraganulome nodulaire de Poppema et Lennert : Cette forme est rare (5 %) et considérée comme un lymphome B indolent. L'architecture nodulaire sans fibrose est évocatrice. L'immunophénotype des cellules confirme le diagnostic par la positivité du CD20 et du CD79a et la négativité du CD15. [56]

C'est une entité anatomo-clinique et évolutive très particulière qui atteint plus fréquemment les hommes sous forme localisée au niveau cervical et qui épargne généralement le médiastin. Son traitement en tant que LH n'est plus recommandé.

L'abstention-surveillance ou une radiothérapie localisée sont des options possibles. [57,58,59,60]

Au Maroc, le RCGC actualisé en 2007 confirme cette transition épidémiologique avec une prédominance du sous type scléro-nodulaire qui reste de loin le type le plus fréquent avec plus de 50% des cas. (Tableau XXIX)

Tableau XXIX: Répartition des cas de lymphome hodgkinien selon le type histologique

	Homme %	Femme %	Total %
LH SAI	31,2	26,7	28,6
LH type 1 (RL)	2,2	0	1
LH type 2 (SN)	44,7	55	50,2
LH type 3 (CM)	21,9	16,9	19,5
LH type 4 (DL)	0	1,3	0,8

Cette fréquence est plus importante dans les pays développés et atteints jusqu'à 88% des cas dans la série de Canellos [19] et 71% dans celle de Gallimini [20]. Par ailleurs, Zerhouni rapporte un pourcentage de 75,4% du type SN, suivi du type 3 ou à cellularité mixte dans 22% des cas.(Tableau XXX)

Tableau XXX: Le type histologique le plus fréquent des patients en fonction des auteurs

Auteurs	Types histologique prédominant	Nombres de cas	%
Canellos et al [19]	Scléronodulaire (type2)	66	88%
Eich et al [24]	Scléronodulaire (type2)	1083	69%
Gallimini Et al [20]	Scléronodulaire (type2)	200	71%
Von tresckow et al [22]	Scléronodulaire (type2)	1069	70%
Zerhouni [23]	Scléronodulaire (type2)	117	75,4%
NOTRE SERIE	Scléronodulaire (type2)	66	75%

Dans notre étude le diagnostic du lymphome hodgkinien est retenu sur des preuves morphologiques et immuno-histochimique d'un prélèvement ganglionnaire chez tous les patients dont 83 d'ADPs périphériques et 5 cas de biopsies profondes scanno-guidées. Le type histologique prédominant était aussi le scléro-nodulaire chez 66 patients soit 75% des cas.

Cette fréquence élevée par rapport au pourcentage publié par le RCGC est du très probablement à un biais de recrutement, car il existe toujours des cas de LH qui n'ont pas eu d'indication de radiothérapie ou ont été traités au secteur libérale et qui ont été inclus dans les données du registre. [61]

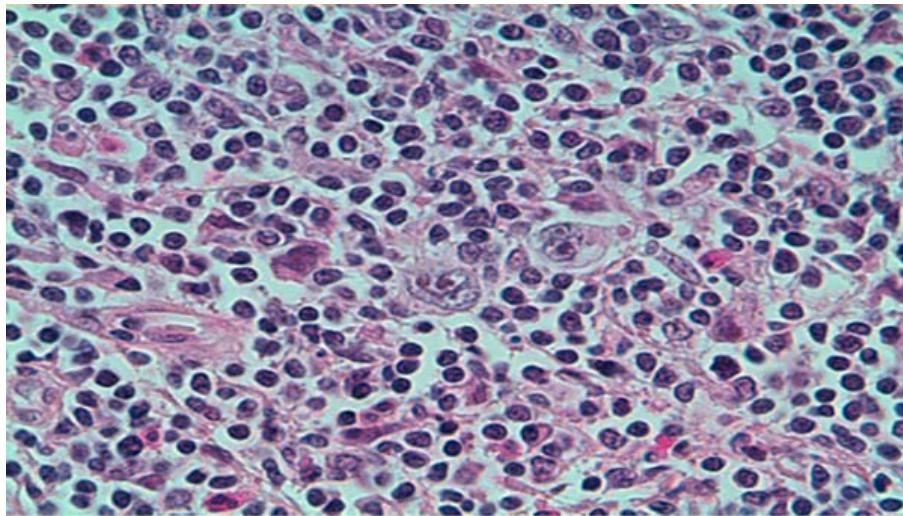


Figure 23 : Morphologie du lymphome hodgkinien Scléronodulaire

V. Bilan d'extension :

Quels que soient les signes présentés initialement par le patient et le sous type histologique, l'extension de la maladie conditionne le choix de la stratégie thérapeutique et le pronostic individuel de la maladie. Il est fondamental que le bilan initial soit le plus précis possible, associant un examen clinique minutieux ainsi qu'un bilan para-clinique complet. Un examen initial conjoint de l'hématologue et du radiothérapeute est fondamental.

Une fois réalisé, Le bilan de l'extension tumorale va permettre de donner une classification de la maladie, selon celle d'Ann Arbor selon laquelle on mettra en place une stratégie thérapeutique adaptée.

Selon les travaux menés par Kaplan et Rosenberg à l'université de Stanford, il est accepté que l'atteinte initiale en cas de LH soit généralement unifocale. L'extension se fait de proche en proche aux territoires ganglionnaires adjacents par voie lymphatique. Le site d'atteinte initial est par ordre de fréquence : intrathoracique, cervical haut ou moyen, inguinocrural, lombaire ou axillaire.

Le sens de la dissémination peut prendre différents schémas dont la compréhension a permis de définir les différentes aires ganglionnaires à irradier :

- 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 territoire sus-claviculaire homolatéral.

L'extension de la maladie peut aussi se faire par voie hématogène, ce qui explique l'atteinte splénique et d'autres localisations extra-ganglionnaires (osseuse, médullaire, pulmonaire, hépatique..)

Une atteinte par contiguïté, en cas d'effraction capsulaire d'un ganglion envahi, explique l'atteinte du péricarde, de la paroi thoracique, ou d'une vertèbre isolée.

Les atteintes cutanées, thyroïdiennes, digestives, cardiaques, cérébro-méningées, gonadiques sont exceptionnelles.

Tableau XXXI: Les examens cliniques et paracliniques nécessaires au bilan d'extension.

Les examens cliniques	Les examens paracliniques
<ul style="list-style-type: none"> • Age • Score OMS • Poids actuel • Signes généraux d'évolutivité : <ul style="list-style-type: none"> - perte de poids - fièvre - sueurs nocturnes • Examens des aires ganglionnaires • Palpation de l'abdomen à la recherche d'une SPM et HPM ou d'une masse abdominale • Examen ORL : anneau de Waldeyer 	<ul style="list-style-type: none"> • Bilan sanguin : <ul style="list-style-type: none"> - NFS - bilan inflammatoire VS, CRP, fibriogénémie - ionogramme avec calcémie - Albuminémie et protidémie - fonction rénale - bilan hépatique complet - LDH - TSH- T4 en cas d'irradiation cervicale envisagée - sérologie virale VIH, HBV, HCV - BHCG si femme en âge de procréer • Biopsie ostéoméduillaire • Radiographie thoracique avec calcul du rapport médiastino-thoracique • Scanographie thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste • TEP-scan au 18-FDG • Echo-cœur et ECG • IRM médullaire si signe d'appel

Malgré tous ces examens, jusqu'à 30% des formes supposées localisées, qui sont dans leur quasi-totalité sus-diaphragmatiques, sont en fait associées à une atteinte sous-diaphragmatique méconnue.

L'examen clinique précise les territoires ganglionnaires atteints, la présence d'une splénomégalie ou hépatomégalie. L'examen ORL doit rechercher une infiltration de l'anneau de Waldeyer. La présence de signes généraux témoigne de l'évolutivité de la maladie, et influence le pronostic et la stratégie thérapeutique. Un schéma daté et signé à la fin de l'examen clinique a un intérêt capital dans le choix des sites à irradier ainsi que l'évaluation post-thérapeutique.

Pour le bilan initial, une radiographie thoracique doit comprendre une incidence de face et de profil avec un calcul du rapport médiastino-thoracique. (Figure 24)

Une masse bulky est définie par un rapport supérieur à 1/3.

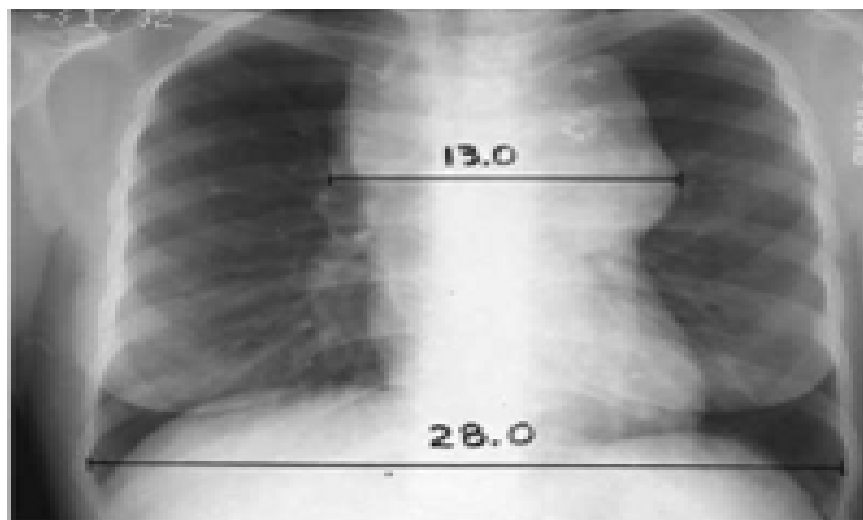


Figure 24 : Masse médiastinale bulky avec un rapport médiastino-thoracique de $(13.0 \div 28.0) = 0.46$

L'imagerie qui reste recommandée dans le bilan d'extension est la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne. Celle-ci met en évidence l'augmentation volumétrique des ganglions, l'extension éventuelle aux organes. [62].

Les dimensions des ganglions sont variables et ils sont considérés généralement anormaux si le plus petit diamètre est supérieur à 10 mm dans le médiastin, supérieur à 5–6 mm dans les régions rétrocrurales et inframédiastinale postérieure. Dans l'abdomen et le pelvis, un diamètre de plus de 15 mm est fortement suspect. [63].

En outre, ces examens peuvent aider à l'évaluation de la réponse et à la définition des volumes-cibles [64,65].

Une splénomégalie ou hépatomégalie isolées ne peuvent être interprétés comme atteinte lymphomateuse. Par ailleurs la présence de nodules focaux est un indicateur d'un envahissement. La valeur prédictive positive du scanner en cas de SPM ne dépasse pas les 58%. [66]

L'IRM peut être une alternative au scanner TAP dans le bilan de stadification initial, mais elle n'est pas utilisée en routine sauf dans certains cas comme chez la femme enceinte, ou en cas d'atteinte nerveuse ou épidurale. [67,68]

La lymphographie bipédieuse est exceptionnellement réalisée en raison des contraintes techniques de l'examen, des difficultés d'interprétation et surtout du développement de la tomodensitométrie et des indications rares de la radiothérapie sous-diaphragmatique.

L'émergence, depuis quelques années, des techniques d'imagerie métabolique (la tomographie par émission de positons (TEP) associée au scanner a amélioré la sensibilité et la spécificité du bilan d'extension initial, l'évaluation de la réponse et la surveillance post-thérapeutique des patients surtout pour le problème des masses résiduelles après traitement (33). Ainsi le TEP scanner permet un upstaging de 15 à 25% et un downstaging dans 5% des cas. Dans 2 études, la réalisation du TEP scanner a changé la stratégie thérapeutique dans 7 et 18% des cas. Elle est considérée actuellement comme un standard du bilan d'extension du LH. [69,70,71]

Cependant, il n'est pas prouvé que l'intégration de la TEP dans le bilan de stadification d'un lymphome de Hodgkin puisse améliorer effectivement les résultats thérapeutiques. Actuellement le TEP-FDG est utilisé pour l'évaluation de la réponse précoce (en cours de la chimiothérapie), de la réponse à la fin du traitement pour préciser la signification des masses résiduelles, pour le diagnostic des récives et aussi pour modifier une thérapie inefficace. (Figure 25)

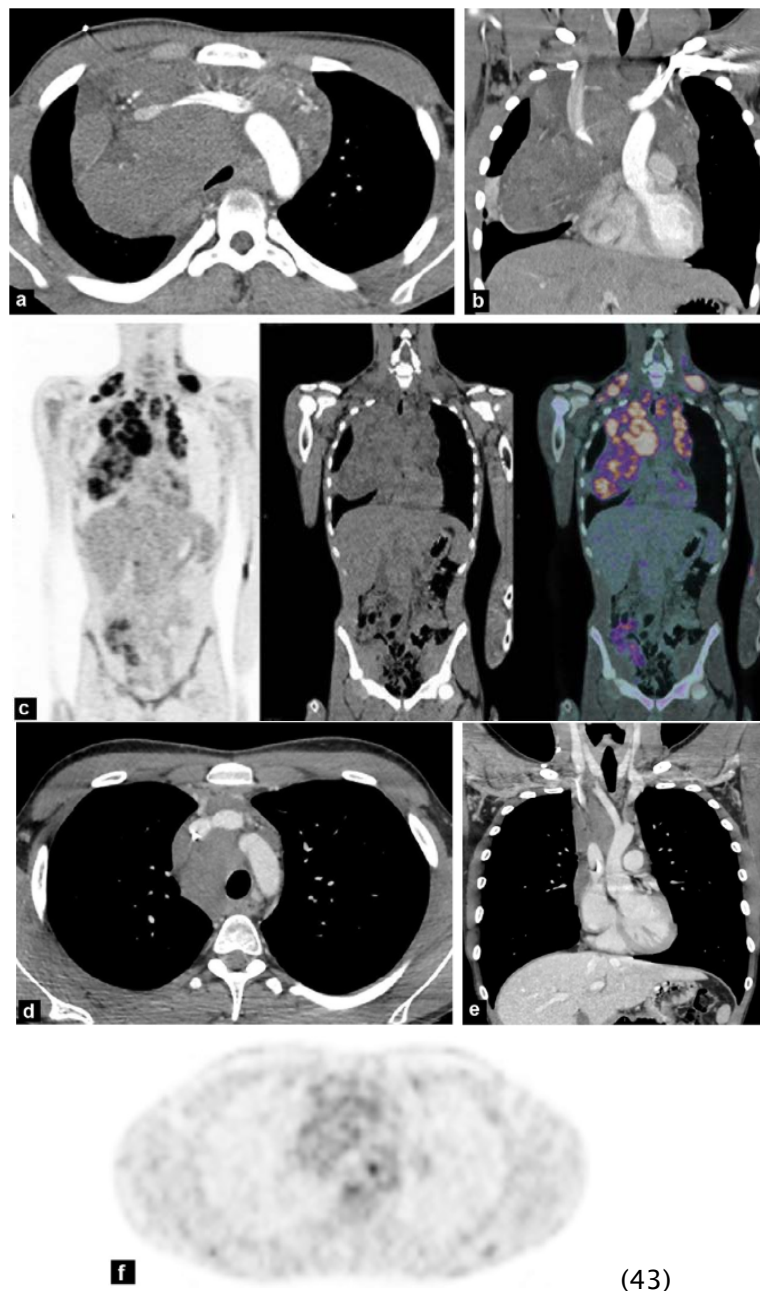


Figure 25. Lymphome de Hodgkin avec masse médiastinale Bulky

a et b : scanner volumineuse masse médiastinale mesurant $14 \times 9,5$ cm

c : TEP initiale : hypermétabolisme confirmant l'atteinte des ganglions sus-diaphragmatique

d et e : scanner de fin de traitement : masse résiduelle de $4,2 \times 5,2$ cm correspondant à une diminution de 85% de la masse tumorale selon les critères de cheson.

f:TEP-scan de fin de traitement: réponse complète.

La biopsie ostéo-médullaire doit être réalisée chez des patients sélectionnés avec symptômes B, atteinte sous diaphragmatique ou maladie disséminée. L'incidence globale de l'envahissement médullaire est d'environ 5% et elle est moins de 1% dans le groupe de pronostic favorable. [73]

Durant les années 70, Le recours à une laparotomie de stadification qui comprenait une splénectomie, biopsies ganglionnaires sélectives, biopsies hépatiques, annexectomie bilatérale chez la femme pré ménopausée et une biopsie ostéo-médullaire dont l'objectif est d'optimiser le staging, est actuellement abandonné. L'étude randomisée de phase III H6F de l'EORTC n'a pas montré de différence significative en survie globale chez les patients de stade I et II ayant eu ou pas de laparotomie de stadification. Au contraire on a noté une incidence élevée de sepsis grave chez les patients splénectomisés [74,75,76,77]

Le bilan de référence doit être complété par une échographie cardiaque pour vérifier l'absence de contre-indications aux anthracyclines. une congélation de sperme précédée d'un spermogramme est proposée au patients du sexe masculin.

Dans notre étude tous nos patients ont eu un bilan d'extension minimal comprenant un examen clinique, une radiographie thoracique et une tomodensitométrie.

La radiographie thoracique de face a objectivé des anomalies de type élargissement médiastinal dans 19 cas (28,3%) dont 14 cas de masse bulky et une pleurésie dans 3 cas.

Le bilan scannographique a montré essentiellement des ADPs sus-diaphragmatiques (cervicales dans 70 cas et médiastinales dans 72 cas) et dans 37% des ADPs sous diaphragmatiques.

La biopsie-ostéo médullaire réalisée dans 71 % des cas, était positive chez seulement 5 patients dans le cadre d'une maladie disséminée avec un groupe pronostique défavorable.

Le TEP scanner n'a pas été réalisée chez aucun patient dans le cadre du bilan d'extension par contre 3 patients ont bénéficié d'une évaluation par TEP dans le cadre d'évaluation finale ou pour suspicion de reprise évolutive.

VI. Stadification :

La classification d'Ann Arbor (Tableau: XXXIII) publiée depuis 1971, définit quatre stades afin d'établir la prise en charge thérapeutique et le pronostic.

Tableau XXXIII : Classification d'Ann-Arbor

Stade	Définitions
Stade I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure Lymphoïde
Stade II	Atteinte de 2 ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme, associé ou non à une atteinte splénique
Stade IV	Atteinte extra-ganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse.

La révision de la classification en 1988 est venue pour répondre à l'insuffisance de cette classification en matière de facteurs pronostiques (masse bulky, atteinte viscérale...) lors de la réunion de cotswolds en Angleterre (Tableau: XXXIV). Ainsi il a été recommandé de réaliser le scanner pour l'évaluation de la maladie ganglionnaire sous diaphragmatique, de préciser le nombre de sites atteints pour le stade II (exemple : stade II3), de définir au sein du stade III en 2 groupes selon l'atteinte abdominale supérieure ou inférieure : III1 et III2, d'indiquer la présence de masse bulky par la lettre X et aussi la définition de l'entité réponse complète incertaine (Cru) si pas de confirmation histologique lors d'une masse résiduelle. [78,79,80]

Tableau XXXIV: Classification d'Ann-Arbor avec modification de cotswolds

Stade	Definition
Stade I	Atteinte d'un seul territoire ganglionnaire
Stade II	Atteinte de 2 ou plusieurs territoires ganglionnaires du même côté du diaphragme.
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme, l'atteinte de la rate étant considérée comme une atteinte ganglionnaire. – III 1 : Avec ou sans atteinte des ganglions du hile splénique, cœliaque ou portal. – III 2 : Avec atteinte des ganglions latéro-aortique, iliaques, mésentériques.
Stade IV	Atteinte viscérale hémotogène, non contigüe à une atteinte ganglionnaire.
A	Absence de Signes cliniques d'évolution
B	Présence de fièvre, sueurs, amaigrissement
E	Atteinte viscérale contigüe à une atteinte ganglionnaire.
X	Masse tumorale volumineuse (bulky)

L'analyse d'une base de données internationale a montré la répartition suivante selon le stade clinique (SC) : SC I : 21 % ; SC II : 43 % ; SC III : 23 % ; SC IV : 13 %. [81]

Selon les données du SEER 2012, les formes localisées du LH sont plus fréquentes avec environ 25% de stade I et 40% de stade II alors que les stades avancés sont moins communs avec 20% de stade III et seulement 15% de stade IV. [82]

Par ailleurs les stades avancés III et IV représentent plus de la moitié de la population dans les pays sous-développés alors qu'il est de près de 30 à 35 % dans les pays développés. Ceci peut être expliqué généralement par le retard diagnostique. [83,84,85,86]

L'atteinte viscérale dans le LH est représentée par l'atteinte médullaire qui est présente dans 5% lors du diagnostic initial et environ 1% des formes localisées. Les localisations pulmonaires sont fréquentes dans les formes localement avancées soit 20% des cas sous forme de nodules ou syndrome interstitiel associés généralement à des ADPs médiastinales. Le syndrome d'épanchement pleural et/ou péricardique peut être en rapport avec des ADPs compressives ou atteinte lymphomateuse surtout en présence d'un épaissement pleural. Dans

environ 5% des cas il peut s'agir d'une atteinte hépatique qui est constamment associé à une atteinte splénique.

Une atteinte vertébrale doit toujours faire rechercher une localisation leptoméningée et cérébrales malgré que c'est exceptionnel. [87]

Dans l'étude réalisée à Casablanca les formes localisées étaient prédominantes 67,5% (stade I : 14,2% et stade II : 53,3%) alors que les formes disséminées présentaient 32,5%. Le déterminisme du stade IV a été lié essentiellement à une atteinte hépatique ou pulmonaire retrouvées chacune dans 13 cas (35.9%).L'atteinte pleurale a été retrouvée dans 7 cas (17,9%) dont un a été associé à une atteinte péricardique tant dis que la moelle a été envahie chez 5patients (12,8%). [23]

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

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

VII. Facteurs pronostiques et groupes pronostiques

Depuis plus de 20 ans, l'hétérogénéité des résultats thérapeutiques du LH à suggérer l'existence de différentes entités anatomo-cliniques, biologiques et évolutives. De nombreuses études ont essayé d'identifier les facteurs pronostiques des lymphomes en général et du LH plus précisément. [88]

Ces facteurs peuvent être divisés en 2 entités:

- Les facteurs liés à la maladie : sous type histologique, la taille tumorale, le nombre de sites ganglionnaires atteints, la présence d'atteinte viscérale, les symptômes B, VS, taux LDH, albuminémie
- Facteurs liés à l'hôte : Age, sexe, lymphopénie, sérologie HIV positive, ATCDs médicaux et comorbidités

Les stadifications pronostiques utilisées sur la base des études prospectives distinguent 2 groupes : les stades localisés (I et II) et les stades avancés (III et IV).

➤ Les stades I et II : les facteurs pronostiques ont été identifiés selon les données des études ayant comparés la radiothérapie seule vs radiothérapie-chimiothérapie (Europe-canada) ou radio-chimiothérapie vs chimiothérapie seule (Amérique du sud). Les facteurs pronostiques défavorables définis par le groupe Coopérateur Lymphome de l'EORTC sont l'âge à partir de 50 ans, le nombre de territoires ganglionnaires atteints supérieur à trois, l'atteinte médiastinale volumineuse avec rapport MT supérieur à 0,35, la présence de signes généraux et l'augmentation de la vitesse de sédimentation. Nous distinguons 2 groupes :

- Groupes favorables : n'ayant aucun facteur péjoratif et dont la survie est d'environ 100%
- Groupes défavorables : présence au moins d'un facteur péjoratif et dont la survie varie entre 85 et 90%.

➤ Les stades disséminés, Hasenclever et al ont élaboré un score pronostic « international pronostic score : IPS » à travers une grande étude internationale rétrospective sur plus de 5000 patients ayant un LH de stade avancé et traités essentiellement par chimiothérapie à base d'anthracycline. Ceci a permis de retrouver 7 facteurs pronostiques (âge > 45 ans ; sexe masculin ; hypo-albuminémie < 4 g/dl ; anémie < 10.5 g/dl ; hyperleucocytose 15000/ mm³ ; lymphopénie < 600/ mm³). La survie diminue avec le nombre de facteurs présents, ainsi la

survie à 5ans est de 84% pour un IPS : 0, et une survie de 42% pour un IPS>5. Il est possible d'individualiser 2 groupes:

- Groupes favorable avec un maximum de 2 facteurs péjoratifs et dont la survie est d'environ 85%
- Groupes défavorable avec au moins 3 facteurs péjoratifs dont la survie diminue à 70%.

Les équipes allemandes proposent une stratification différente car le stade n'est qu'un facteur parmi d'autres, or , nous savons que certains stades III/IV évoluent mieux que des stades II très défavorables, ainsi de plus en plus certains cas de stade IIB avec forte masse ganglionnaire sont traités comme les stades IV . [89,90]

L'étude de la réponse précoce à la chimiothérapie par la TEP après 2 cures a été identifiée comme facteurs pronostique majeur des 2 études italienne et danoise. Ceci a été plus important dans les stades avancés car il a permis de modifier la prise en charge thérapeutique. [91,92]

Henery amar et al a rapporté en utilisation la classification de l'EORTC, 60% des cas du groupe favorable parmi les formes localisées et 40% défavorable. [93]

Parmi les formes disséminées, Hasenclever a rapporté 81% de patients ayant moins de 4 facteurs péjoratif selon le score IPS et donc du groupe favorable contre 19% de formes défavorables. Même résultats et pourcentages ont été publiés par Moccia et al dans le JCO en 2012. [94,95]

Zerhouni dans les résultats sommaires de son travail réalisé au centre d'oncologie Ibn rochd à Casablanca, sur la base de la classification d'ANN ARBOR et la présence ou non des signes d'évolutivité de la maladie, a individualisé 2 groupes de malades : Un groupe de 114 malades de stade localisé (I et II) dont 23 patients (20%) n'ont eu aucun signe d'évolutivité, ni clinique ni biologique et donc classés stade « Aa ». Le deuxième groupe, fait de 55 patients a présenté par contre des stades disséminés (III et IV) avec des signes d'évolutivité clinique et biologique chez 33 patients qui sont classés stade « Bb ». [23]

Dans notre étude on a pu individualiser 2 groupes de patients un groupe de 40 malades dont 14 patients soit 35% des cas n'avait aucun signe d'évolutivité clinique ou biologique et donc classés stade « Aa », et un autre groupe fait de 48 patients des stades avancés, dont 23 cas avait des signes d'évolutivité clinique et biologique qui sont classés « Bb ».

VIII. Prise en charge thérapeutique du lymphome hodgkinien :

1. Radiothérapie :

1.1. Place de la radiothérapie :

Les concepts de l'irradiation des lymphomes hodgkiniens sont très anciens, décrits alors que le traitement systémique n'avait encore que peu de place et les données de l'imagerie, comparativement avec celles d'aujourd'hui, était moins précises, et antérieure à l'utilisation du scanner qui ne fait partie du bilan que depuis les recommandations de Costwolds [96,97].

Ces concepts ont été radicalement modifiés et sont toujours un sujet de discussion dans le cadre des protocoles prospectifs, car si la stratégie actuelle, même pour les stades localisés (I-II), comporte une association séquentielle d'une chimiothérapie suivie d'une irradiation de clôture, de nombreuses questions ne sont pas formellement tranchées, en particulier en ce qui concerne les doses à administrer et les volumes à irradier. [98,99,100,101].

L'attitude, les objectifs et le pronostic devant une maladie disséminé sont totalement différents, nous en discuterons la place de la radiothérapie dans les formes localisées puis dans les formes disséminées.

a. Place de la radiothérapie dans les stades localisés :

Au début des années 1920, alors que les rayonnements ont été utilisés seuls dans le traitement du LH, Rene Gilbert, radiothérapeute suisse, a reconnu l'importance d'irradier les ganglions adjacents d'ADPs atteintes de LH. Malheureusement l'utilisation de faibles doses était

la norme pendant 4 décennies. Par conséquent, la maladie de Hodgkin était considérée comme incurable. Bien que Peters ait signalé en 1950 que le LH au stade précoce pouvait être guéri par la radiothérapie, les médecins restaient sceptiques. [102,103]

En 1963, Easson et Russell ont publié leur célèbre article intitulé «Le remède de la maladie de Hodgkin», qui a rappelé que la radiothérapie pouvait être curative si elle était administrée correctement. [104]

Entre 1960 et 1970, à l'université de Stanford, les travaux de Henry Kaplan et Saul Rosenberg, ont permis de vulgariser l'utilisation des rayonnements dans le traitement des LH localisés et d'améliorer sa technique, ainsi et pour une première fois on a constaté une réduction de la mortalité chez les patients ayant eu une radiothérapie ganglionnaire subtotale.[105,106]

Cette radiothérapie à champ étendu (Radiotherapy Extended Field : RT-EF) a été considérée comme le traitement de référence pendant de nombreuses années.

Avec cette technique, la radiothérapie était délivrée non seulement aux sites cliniquement envahis, mais également aux sites adjacents, parce qu'il était bien connu d'après les études des autopsies que le LH se propageait aux aires ganglionnaires contiguës et aussi la fréquence élevée des rechutes dans les zones non irradiées.

La combinaison d'une irradiation en mantelet (cervico-sus-claviculaire + axillaires+ médiastinale), et / ou en Y inversé (lombo-aortiques + iliaques : internes, externes et communes) avec ou sans irradiation de la rate a été qualifiée d'irradiation nodale subtotale (subtotal node irradiation : STNI).

Entre 1978 et 1986, 250 patients ayant un LH stade I et II sus diaphragmatique ont eu une radiothérapie à l'hôpital Princesse Margaret à Toronto. Avec un suivi médian de 6,3 ans, le taux de survie globale était de 83%, le taux de survie spécifique était de 90% et le taux de survie sans récurrence était de 72% à 8 ans (figure 26). L'analyse rétrospective des facteurs prédictifs de la survie a suggéré les premiers facteurs pronostiques (l'Age et le sous type histologique).

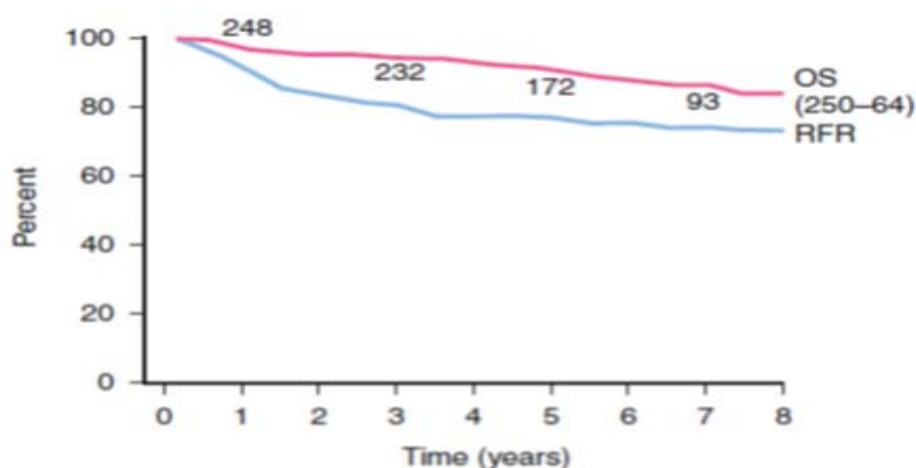


Figure 26: la survie globale et la survie sans progression chez 250 patients de stade I et II de maladie de Hodgkin traités par radiothérapie à l'hôpital de la princesse Margaret à Toronto, Canada entre 1978 et 1986. [107]

Dans une série de 109 patients, le taux de survie sans rechute à 10 ans était de 77 %. Cependant, la probabilité de rechute après traitement par radiothérapie exclusive était beaucoup plus élevée chez les patients ayant une atteinte médiastinale volumineuse [108].

Malgré ces bons résultats, le taux de rechutes beaucoup plus élevée dans certains groupes (présence de masse bulky) a ramené l'EORTC à réaliser quatre essais cliniques randomisés entre 1964 et 1987, visant à déterminer les sous-groupes de patients pouvant être traités en toute sécurité par RT-EF exclusive [109, 110].

Dans l'essai H1, les 288 patients de stade I ou II [111] ont reçu une irradiation en mantelet en cas d'atteinte sus-diaphragmatique, et en Y inversé en cas de maladie sous-diaphragmatique. L'incidence des rechutes dans la région lombo-aortique était élevée en cas de radiothérapie sus-diaphragmatique exclusive. L'essai H2 a essayé d'évaluer l'impact de la laparotomie de stadification qui était de routine chez les américains. 300 patients de stade I et II ont été randomisés entre la réalisation ou non de laparotomie exploratrice et traités indépendamment de son résultat [110, 112]. Cette étude a démontré qu'une laparotomie positive était associée à un taux de rechute plus élevé. Néanmoins, son impact pronostique n'a été observé que chez les patients sans facteurs pronostiques défavorables.

Cela a permis de développer des schémas thérapeutiques adaptés en fonction des facteurs pronostiques, dans le but de réduire autant que possible l'intensité du traitement dans les groupes favorables afin de réduire une toxicité inutile et intensifier les traitements dans le groupe défavorable pour améliorer le résultat thérapeutique.

Les facteurs pronostiques, qui proviennent des essais prospectifs menés par l'EORTC, ont permis de classer les stades I et II en trois catégories pronostiques: très favorable, favorable et défavorable. Une maladie très favorable est celle qui répond aux six critères suivant: (1) stade clinique IA, survenant chez (2) les femmes (3) de moins de 40 ans avec (4) une VS inférieur à 50; (5) l'histologie prédominante des lymphocytes ou la sclérose nodulaire; et (6) un rapport médiastino-thoracique) inférieur à 35%. La présence de l'un de ces facteurs désigne une maladie défavorable : 50 ans ou plus, symptômes B, une VS de 50 ou plus, maladie à plus de trois sites et un rapport médiastin-thoracique supérieur à 35%. Une maladie favorable est une maladie clinique de stade I ou II qui ne répond pas aux critères très favorables ou défavorables. L'étude H7 de l'EORTC a montré que le traitement radiothérapique des formes favorables selon la technique d'irradiation ganglionnaire subtotale confiait une survie globale de 96% à 6 ans et une survie sans récurrence de 81%. [113]

Malgré les taux de guérison élevés obtenus avec la radiothérapie seule, une certaine proportion de patients guéris de la maladie de Hodgkin ont présenté des complications tardives de la radiothérapie« voir chapitre complications», à savoir des complications pulmonaires, cardiaques et des cancers secondaires. Ceci a amené les radiothérapeutes à améliorer leurs techniques et à se poser des questions aux sujets des volumes et des niveaux des doses utilisés. De même les hématologues ont introduit le traitement systémique afin de minimiser le rôle de la radiothérapie. [114,115,116]

Les études en cours visent à améliorer la stratégie thérapeutique du LH en phase précoce pour réduire la toxicité de la radiothérapie ou de la chimiothérapie tout en conservant les taux de guérison élevés sus décrits.

a.1. L'évolution des volumes à irradier :

Parmi les essais visant à réduire le volume irradié en cas de LH localisé, l'essai d'EORTC H7VF dans lequel 40 patients atteints d'une maladie très favorable ont été traités par radiothérapie seul avec un champ de type mantelet. A 6 ans la survie globale était de 96% et la survie sans récurrence 73%. Cependant la plupart des rechutes siégeaient dans des sites initialement atteints et dans des zones irradiées. Le taux de SSR jugé trop faible a poussé l'EORTC à ne pas reproduire cette technique dans une autre étude. [117,118]

Dans l'essai H5F, 237 patients du groupe favorable, bénéficiaient d'une laparotomie de stadification pour sélectionner un groupe de patients de bon pronostic pour lesquels la radiothérapie exclusive pourrait être suffisante. Les patients (n = 198) avec une laparotomie négative restaient dans le groupe favorable et étaient randomisés entre une irradiation en mantelet et une STNI. Avec un suivi médian de 9 ans, il n'y avait pas de différence significative entre les deux bras de traitement, que ce soit en termes de survie sans maladie ou en termes de survie globale (SG), (69 vs 70 % et 94 vs 91 %, respectivement). Cet essai a démontré que les patients de groupes favorables avec laparotomie négative, pouvaient être traités par une radiothérapie exclusive limitée. [119]

Ces essais randomisés ont donc démontré que la laparotomie pouvait être omise en toute sécurité chez les patients du groupe favorable, dans les formes localisées. Ces patients pouvaient être traités par une irradiation de type STNI avec des résultats similaires à ceux obtenus avec une laparotomie exploratrice suivie d'une irradiation en mantelet.

L'essai H7 a comparé la radiothérapie versus association radiothérapie chimiothérapie selon le régime EBVP. Les patients ont été randomisés entre une irradiation ganglionnaire subtotale ou six cycles d'EBVP suivis d'une radiothérapie des sites envahis. Le taux de SSR à 6 ans était de 81% pour la radiothérapie seule versus 92% pour l'association (P = 0,004). La SG était de 96% et 98% (P = 0,156), chiffres qui reflètent un bon taux de récupération des patients ayant rechuté dans le groupe radiothérapie seule. [120,121]

Bonadonna et al. a rapporté le suivi à long terme de 133 patients atteints de formes localisées favorables de LH, randomisés entre RT-IF et STNI après quatre cycles d'ABVD. Aucune différence significative n'a été retrouvée en SG (94 vs 96 %) et en survie sans progression (PFS) (94 vs 93 %) à 12 ans [122], mais en raison du nombre limité de patients, cet essai n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour tester la non-infériorité de la RT-IF versus la STNI.

L'essai H9F a comparé 3 bras : six cycles d'EBVP seules, ou suivis de 20 Gy sur les IF, ou 36 Gy sur les IF. Les résultats de cette étude ont été publiés. Le bras de chimiothérapie seule a été fermé précocement vu le taux de rechute élevé. Un rapport complet avec un recul plus long sont nécessaires pour conclure. [123,124]

Plusieurs essais randomisés ont démontré qu'après une chimiothérapie efficace, la RT-IF était aussi efficace que la RT-EF en termes SG et de SSP, dans les formes défavorables de LH [125,126]. Toutefois, les données sont plus limitées dans les formes favorables.

Alors, est-il possible de réduire davantage les volumes irradiés sur la constatation que les récurrences chez les patients traités par chimiothérapie seule survenaient généralement au niveau des sites ganglionnaires initialement atteints. Le groupe EORTC/GELA a présenté le concept d'une radiothérapie limitée aux adénopathies initialement envahies (RT-IN) [127, 128].

La RT-IN n'irradie que les ganglions lymphatiques initialement envahis avec une petite marge isotrope. De cette technique est attendue une meilleure épargne des tissus normaux tels que les glandes salivaires, le cœur, les artères coronaires, et les seins chez les femmes, en comparaison à la RT-IF et par conséquent une nette réduction de la toxicité de la radiothérapie.

La figure 27 résume l'évolution des volumes irradiés dans le lymphome hodgkinien.

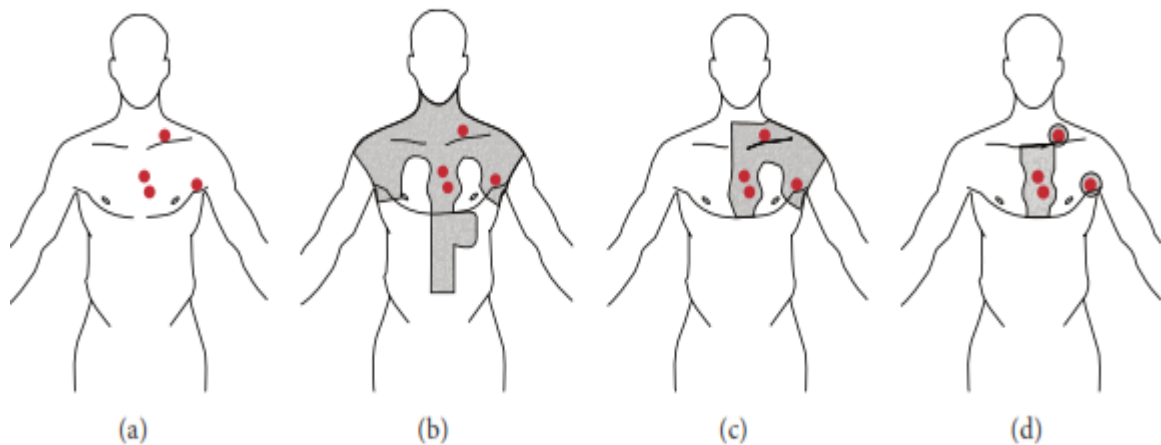


Figure 27: Evolution de l'aire ganglionnaire irradiée dans le lymphome hodgkinien

- a : Aires ganglionnaires atteintes
- b : Radiothérapie en Mantelet Field
- c : RT-IF
- d : RT-IN

Dans notre étude la stratégie thérapeutique adoptée chez les patients avec un stade localisé est une RT-IF chez 30 patients, et RT-EF chez 10 patients (radiothérapie de type mantelet chez 6 cas et en Y inversés chez 4 cas).

a.2. Evolution des Doses délivrées de radiothérapie:

Toujours dans une optique de réduction des toxicités, après les questions sur l'étendue des volumes irradiés, la discussion s'est portée par extension, sur la diminution de la dose délivrée en raison de sa corrélation avec la toxicité.

Après une revue et analyse de la littérature Vijayakumar et Myrian thopoulos ont constaté que la probabilité de rechute dans des zones irradiées ayant reçu 27Gy n'était que de 5%. [129]

Seydel et Mendenhall ont également suggéré qu'une dose de 20 à 30 Gy est suffisante pour stériliser la maladie microscopique en cas de radiothérapie exclusive. [130,131]

Pour les grosses masses ganglionnaires, Kaplan en 1966 a trouvé après une revue rétrospective un taux de récurrence de 4,4% après 35 à 40 Gy. Fletcher et Shukovsky ont observé une relation dose-réponse sigmoïde, résultats qui ont ensuite été rapportés par plusieurs autres

chercheurs. Dans cette analyse, l'administration de 35 Gy a abouti à des taux de récurrence combinés dans le champ et marginal de 5% ou moins.[132,133,134,135]

Vijayakumar et Myriantopoulos ont examiné les données de mégavoltage du traitement de 4117 sites à risque pour la maladie de Hodgkin et ont suggéré que pour un taux de contrôle de 98% une dose 36,9 Gy est nécessaire pour une maladie de moins de 6 cm et 37,4 Gy pour plus de 6 cm. [136]

Plus tard Brincker et Bentzen ont rapporté que l'ajustement d'une courbe dose-réponse aux données compilées par Vijayakumar et Myriantopoulos révélait un plateau dans le contrôle local à des doses supérieures à 32,5 Gy. [137]

En revanche, d'autres auteurs n'ont pas trouvé de bénéfice à partir des doses supérieures à 30Gy. [138,139,140,141]

L'essai HD4 du GHSG a donc comparé deux doses de RT-EF, respectivement 40 et 30 Gy, les patients (n = 376) de stade I ou II sans facteurs pronostiques défavorables recevaient 40 Gy sur les aires initialement envahies, mais étaient randomisés pour recevoir 40 ou 30 Gy sur les aires étendues non envahies. A 7 ans, les taux de SSR et de SG ne différaient pas (78 vs 83 % et 91 vs 96 %, respectivement). Ainsi, une dose de 30 Gy semble être suffisante pour traiter les atteintes infra-cliniques de lymphome hodgkinien au cours d'une radiothérapie exclusive.

La désescalade de dose en association avec une chimiothérapie dans les formes favorables a été analysée à travers trois essais randomisés. L'essai H97-E du GOELAMS (Groupe ouest-est d'étude des leucémies et maladies du sang), a testé chez 188 patients une réduction de dose d'irradiation dans un schéma comprenant une chimiothérapie (3cures d'ABVD) suivie d'une RT-EF. Les patients étaient randomisés entre une dose de 36 Gy sur les sites initialement envahis plus 24 Gy sur les aires adjacentes, et une dose de 40 Gy plus 30 Gy respectivement sur les mêmes volumes [142,143]. Les taux de survie sans échec et de survie globale étaient similaires dans les deux bras, 89 % vs 93 %, et 98 % vs 95 %.

Dans l'essai H9F EORTC/GELA, 783 patients ont reçu six cycles d'EBVP. Les patients en rémission complète après la chimiothérapie étaient randomisés entre une dose RT-IF à la dose de 36 Gy vs 20 Gy, ou pas de RT du tout.

Le bras expérimental sans radiothérapie a été fermé précocement en raison du taux d'échecs plus important par rapport aux deux autres bras comprenant une radiothérapie.

Le taux de SSR à 4 ans était de 70 % pour le bras sans radiothérapie, contre 84 et 87 % pour les bras à 20 et 36 Gy respectivement [144]. On peut donc conclure que chez les patients qui obtiennent une rémission complète après six cycles d'EBVP, l'omission de la radiothérapie mène à un taux d'échecs inacceptable. Aucune différence à l'époque n'était retrouvée entre les deux bras de radiothérapie, mais le suivi trop court ne permettait pas de conclure. L'autre étude, le HD10 du GHSG, déjà abordée précédemment, ne démontre aucune différence en termes de survie sans échec (93,4 vs 92,9 %) et de survie globale (97,6 vs 97,5 %) entre les patients recevant une RT-IF à la dose de 30 Gy et ceux recevant seulement 20 Gy selon les mêmes modalités [142]. Par conséquent, la RT-IF à une dose de 20 Gy semble suffisante après deux cycles d'ABVD.

Dans notre série la majorité des patients ont eu une dose de 30 à 36 Gy selon le protocole national. Les limites que nous avons pour intégrer le TEP-scanner dans la stadification initiale, l'évaluation de la réponse précoce et à la fin de la chimiothérapie limite une approche réductrice en matière des doses au-dessous de 30Gy.

Les patients ayant reçu une dose moins de 30 Gy ont été traité selon le protocole pédiatrique.

b. La place de la radiothérapie dans les stades avancés :

Le traitement par chimiothérapie ou chimiothérapie combinée et radiothérapie a eu moins de succès dans les stades avancés de LH que pour les stades précoces. Dans La majorité des études la poly chimiothérapie semble être plus efficace que la mono-chimiothérapie ou la radiothérapie exclusive.

L'étude SWOG, publiée en 1994, a exploré l'intérêt d'une faible dose de 20Gy (fraction de 1.5Gy) sur les ganglions 15Gy sur la rate et le foie, et 10Gy sur les poumons après une chimiothérapie dans les stades III ou IV. Les patients qui ont obtenu une réponse complète ont été randomisés entre radiothérapie et pas de radiothérapie. L'analyse en intention de traiter a montré une SSR à 5ans de 79% vs 68% en faveur du bras radiothérapie ($p = 0,09$). Toutefois, l'analyse des 234 patients qui ont reçu le traitement randomisé a conclu à une différence significative de 85% vs 67% ($p = 0,002$). Les groupes qui en profitent plus sont le type II, la présence d'une masse bulky >6cm). Les insuffisances de cette étude comprenaient le changement de la conception encours de l'étude et le fait que 16% des patients n'ont pas reçu le traitement attribué. Néanmoins, cet essai a démontré un avantage significatif pour la radiothérapie à faible dose, du moins pour certains sous-groupes de patients. [145]

L'étude HD3 du groupe allemand sur le lymphome de Hodgkin a également étudié l'efficacité de la radiothérapie adjuvante après une réponse complète à la chimiothérapie. Dans les stades IIIB ou IV. Les patients ayant eu une RCC après 3 cycles de COPP et AVBD ont été randomisé entre radiothérapie à la dose de 20 Gy sur les sites initialement envahis ou un cycle de chimiothérapie COPP-ABVD. La survie globale dans les 2 deux groupes n'était pas différente. Le risque relatif d'échec pour les 21 patients qui ont refusé un traitement ultérieur après une réponse complète était de 3,67 par rapport aux patients recevant un traitement de consolidation. Bien que le nombre de patients étudiés soit faible, ces résultats soulignent l'importance du traitement de consolidation. [146]

Une étude similaire du Groupe d'Études des Lymphomes de l'Adulte (GELA), dans leur essai H89, a montré qu'une irradiation ganglionnaire subtotale dans les stades IIIB et IV ayant eu une RCC ou RP après chimiothérapie, délivrant 30 à 40 Gy était équivalente à une chimiothérapie exclusive délivrant huit cycles, en termes de SSR et de SG bien que la radiothérapie semble garantir un léger avantage en termes de SSR ($P = .07$). [146]

L'EORTC et le Groupe Pierre-et-Marie-Curie ont réalisé un essai randomisé des patients ayant un LH de stade III et IV entre radiothérapie des sites initialement envahis et pas de

radiothérapie après chimiothérapie hybride MOPP-ABV; Les résultats de cette étude publiés en 2003, indiquaient qu'il n'y avait pas de différence significative de SG et SSR entre les deux groupes. Cependant, les résultats de ceux qui ont obtenu une réponse partielle sont encourageants avec des taux semblables à ceux qui ont eu une RCC (78 % et 84% à 5ans). Ces résultats appuient fortement le rôle de la radiothérapie chez les patients qui obtiennent une réponse partielle à la chimiothérapie. [147,148,149]

Dans l'essai anglais LY09, il était recommandé d'irradier les patients ayant un rapport M/T supérieur à 0,33 ou une masse d'au moins 10 cm au scanner ou une masse résiduelle à la fin de la chimiothérapie : 43 % des patients ont reçu une telle irradiation délivrant 30 Gy ou plus avec un bénéfice en termes de survie sans progression et de SG comparés aux patients non irradiés [150]. Cependant, il est difficile de conclure au bénéfice réel de la radiothérapie sur la base de ces résultats, dans la mesure où la radiothérapie était certes recommandée mais laissée à la discrétion de l'investigateur, expliquant l'hétérogénéité des doses reçues et ne permettant pas d'exclure un biais de sélection des patients recevant la radiothérapie.

Dans l'essai HD12 [151] où la radiothérapie protocolaire était parfaitement définie en termes de dose et de champs, les patients avec une volumineuse masse initiale (> 5 cm) répondeurs après huit cycles de BEACOPPesc ou 4 BEACOPPesc plus 4BEACOPPs sans masse résiduelle ne tirent aucun bénéfice d'une radiothérapie complémentaire délivrant 30 Gy sur la masse volumineuse initiale.

À l'inverse, les patients en réponse partielle après chimiothérapie, gardant une masse résiduelle > 1,5 cm ont un moindre risque de rechute s'ils reçoivent une radiothérapie délivrant 30 Gy localisée sur la masse résiduelle [151].

Cependant environ 70 % des patients ayant une masse résiduelle sur le scanner de fin de traitement peuvent être reclassés en répondeurs complets par la TEP [152]. Suite à la grande hétérogénéité dans ce groupe, la place de la radiothérapie reste controversée dans les lymphomes hodgkiniens de stades avancés.

Dans notre étude, la stratégie thérapeutique adoptée chez les patients avec un stade avancée de la maladie (48 cas), était une RT-IF à dose de 30 ou 40 Gy en présence d'une masse bulky et/ou une masse résiduelle, et RT-EF chez 6 cas dont 4 de type mantelet et 2 en Y inversé.

c. Place de la radiothérapie en cas de rechute :

La radiothérapie est indispensable pour les rechutes localisées surtout s'ils surviennent après 1 an dans une zone non irradiée. Elle se fait après une chimiothérapie de deuxième ligne différente de la première.

Cette irradiation à 30 Gy des sites de rechutes ne doit pas être trop limitée dans ses champs et se fait après obtention d'une rémission complète.

Une seule étude importante du groupe allemand a analysé la radiothérapie utilisée seule en rechute chez 100 patients [153]. Dans 43 % des cas, les patients ont reçu une radiothérapie type mantelet à 40 Gy avec 25 % des patients sont des longs survivants. Ce chiffre est bien sûr bas, mais il monte à 50 % si l'on ne considère que les rechutes tardives. La radiothérapie, au moins celle des sites de rechute volumineux (gros médiastin), est aussi recommandée dans les protocoles de rechutes comprenant une intensification thérapeutique et une autogreffe. Cette irradiation est le plus souvent faite en clôture après récupération hématologique. [154]

Dans notre étude la radiothérapie en cas de rechute était adoptée chez 3 patients.

1.2. Modalités de radiothérapie :

a. Examens nécessaires pour préparer la radiothérapie :

Pour préparer le traitement radiothérapique, il est fondamental d'avoir les éléments cliniques, radiologiques et anatomopathologiques afin de définir les paramètres de la radiothérapie et assurer un traitement de qualité.

-Le dossier medical devra au minimum comporter les éléments nécessaires à la réalisation de la radiothérapie :

- Examen clinique initial, avant chimiothérapie avec schéma figurant les aires ganglionnaires et les organes envahis ; comptes rendu(s) histologique(s) (ganglion, moelle osseuse, autre...) ;
 - Compte-rendu(s) opératoire(s) éventuellement ;
 - Iconographie avec les comptes rendus : scanner, TEP-scanner, autre..., effectués avant et après traitement par chimiothérapie.
- Expliquer au patient le déroulement du traitement avec remise d'une brochure d'information.

b. Position du traitement et acquisition des données anatomiques :

Le patient est installé en décubitus dorsal, bras légèrement écartés du corps. Différents moyens de contention peuvent être utilisés en fonction des habitudes du centre, des sites à irradier afin d'assurer la reproductibilité du positionnement du patient et par conséquent la fiabilité du traitement. (Figure 28)

En cas d'irradiation des aires cervicales ou sus-claviculaires, la confection d'un masque thermoformé de contention est recommandée. (Figure 29)

Les limites d'acquisition scanographiques vont dépendre des volumes cibles. Si le médiastin est concerné, le faisceau d'acquisition doit comprendre les deux poumons et le cœur en totalité afin de pouvoir interpréter de manière fiable l'histogramme dose-volume pour ces organes.

Une tomodensitométrie en mode d'acquisition quadridimensionnel (4D) peut être réalisée pour prendre en considération les mouvements respiratoires. [155]



Figure 28: Positionnement et moyens de contention pour LH



Figure 29 : masque de contention personnalisé lors d'une irradiation cervicale

c. Délimitation des volumes cibles :

En dehors des cas particuliers des lymphomes réfractaires ou en rechute et de l'irradiation en situation de masserésiduelle, l'irradiation des patients atteints de la maladie de Hodgkin intervient après plusieurs cures de chimiothérapie, qui ont permis d'obtenir une régression complète ou quasi-complète. Le volume tumoral macroscopique, au moment de l'irradiation, n'est délimité que dans les conditions suscitées. En revanche, il est impératif que le volume tumoral macroscopique soit décrit avant la prescription de la chimiothérapie, puisque le volume cible anatomoclinique à irradier est défini à partir de la description de l'envahissement tumoral initial. La définition des ganglions envahis doit reposer à la fois sur les données de

l'examen clinique, les données du scanner avant et après chimiothérapie et aussi l'analyse de la TEP-scanner avant et après traitement. Généralement, un ganglion dont le diamètre transversal est supérieur à 1-1,5 cm sur le scanner a une forte probabilité d'être envahi. Cependant, ce seul critère n'est pas suffisant, car les ganglions envahis peuvent avoir une modification architecturale sans modification de taille d'où les recommandations l'EORTC et du groupe d'études des lymphomes de l'adulte (Géla) à analyser de différentes imageries (scanner, TEP), et comparer les images avant et après traitement. La technique de fusion d'images entre différents scanner et différentes techniques d'imagerie (morphologique et métabolique) ont permis de définir les volumes cibles et par conséquent une meilleure cohérence lors de la délimitation.

d. Techniques de radiothérapie :

Avant de commencer la procédure d'un traitement radiothérapeutique pour le LH, l'indication de radiothérapie doit être posée conformément aux bonnes pratiques cliniques, notamment dans le cadre d'une réunion de concertation pluri disciplinaire (RCP). L'oncologue radiothérapeute qui prend en charge le patient met en œuvre cette radiothérapie : il assure la définition des volumes à irradier, la prescription des doses, coordonne et dirige l'ensemble du traitement en liaison avec le radio physicien et les autres membres de l'équipe soignante de radiothérapie.

d.1. Radiothérapie conformationnelle :

❖ **Technique Involved Field.**

L'irradiation des IF est indiquée dans différentes circonstances mais toujours dans le cadre d'une stratégie chimio-radiothérapie qui s'adresse à des stades précoces (I ou II) ou à des stades plus avancés (III-IV). La définition retenue est variable selon les stratégies. Pour certains [156,157, 158] il s'agit des sites initialement envahis pour d'autres ne sont considérées que les masses initiales supérieures à 5 cm. [159]

En outre, cette définition prend aussi en compte le siège de l'atteinte initiale. Ainsi le médiastin et les hiles pulmonaires sont une entité, de même que les aires lombo-aortique et splénique. [158]

Le terrain a aussi une incidence sur les volumes à traiter. En pédiatrie les règles qui régissent la technique de traitement imposent une irradiation symétrique afin de ne pas provoquer ou de limiter les séquelles liées au développement statural [160,161].

Il s'agit encore d'une irradiation relativement étendue, puisque l'ensemble de l'hémicou devait être irradié dès qu'un ganglion cervical était envahi et l'ensemble du médiastin dès qu'un seul ganglion médiastinal était atteint. La même règle s'appliquait en dessous du diaphragme avec une couverture de l'ensemble de la barre lombo-aortique et/ou du pelvis même en cas d'atteinte initiale très limitée dans ces territoires. Enfin, en cas d'atteinte inguinale initiale, l'aire ilio-obturatrice homolatérale est incluse dans le volume cible anatomoclinique. [162]

Les limites anatomiques des aires ganglionnaires sont bien définies dans le cadre des protocoles de radiothérapie afin de pouvoir comparer les résultats thérapeutiques entre les différentes techniques.

✓ Les limites d'un hémicou :

– **Limite supérieure** : une ligne passant à 1 à 2 cm au-dessus de l'extrémité inférieure de l'apophyse mastoïde (pour épargner le conduit auditif externe), à la moitié de la branche montante de la mandibule, et par la pointe du menton. En cas d'atteinte sus-claviculaire isolée, la limite supérieure est abaissée en regard de C2-C3 ou au niveau de l'os hyoïde, afin d'épargner les glandes parotides.

– **Limite inférieure** : une ligne horizontale passant à 2 cm sous le pied de l'extrémité interne de la clavicule.

– **Limite externe** : une ligne verticale passant à l'union des deux tiers internes et du tiers externe de la clavicule.

– **Limite interne** : elle dépend de l'atteinte ganglionnaire.

En l'absence d'adénopathie cervicale médiane et/ou sus-claviculaire, la limite interne du champ d'irradiation est une ligne verticale passant par le bord homolatéral du rachis cervical.

En cas d'adénopathie cervicale proche de la ligne médiane et/ou d'adénopathie sus-claviculaire, la limite interne du champ d'irradiation passe par l'extrémité des apophyses transverses controlatérales pour englober la totalité des corps vertébraux du rachis cervical. (Figure 30) [163,164, 165]

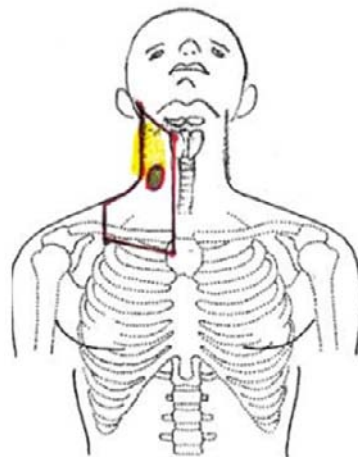


Figure 30: Les limites d'un héli-cou

✓ Les limites de l'aire axillo-sus claviculaire :

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

– **Limites inférieures** : en externe : ligne horizontale passant par la pointe de l'omoplate, au niveau de l'arc moyen de la sixième côte ; en interne : 1 à 2 cm sous le bord inférieur de la limite interne de la clavicule.

– **Limite externe** : ligne passant en haut par l'articulation acromio-claviculaire puis qui longe ensuite vers le bas le bord médial de l'humérus tout en protégeant la tête humérale.

Limites internes au niveau du thorax : ligne convexe en dehors qui suit la paroi thoracique, 1cm en dedans du grill costal : au niveau cervical : elle dépend de l'atteinte ganglionnaire. (voir hémi cou). (Figure 31) [163,164,165,166]

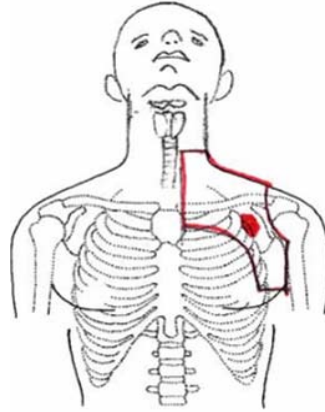


Figure 31 : Les limites de l'aire axillo-sus-claviculaire

✓ Les limites de l'aire médiastino-sus-claviculaire :

- **Limite supérieure** : ligne horizontale passant par C5-C6, au niveau du bord inférieur du cartilage thyroïde.

- **Limite inférieure** : sur les côtés : 1 à 2 cm sous le bord inférieur de la clavicule ; au centre classiquement au niveau de l'interligne T10-T11.

La tendance actuelle étant d'essayer de protéger au maximum le cœur et ses annexes. Il est recommandé de respecter deux à trois cm sous le niveau le plus bas de l'atteinte ganglionnaire initiale ou cinq cm sous le résidu après chimiothérapie.

- **Limites latérales** : au niveau du médiastin : 1 à 2 cm en dehors de la silhouette médiastino-hilaire après chimiothérapie ; en haut : ligne verticale passant à l'union des deux-tiers interne et du tiers externe de la clavicule. (Figure 32) [163,164,165,166]

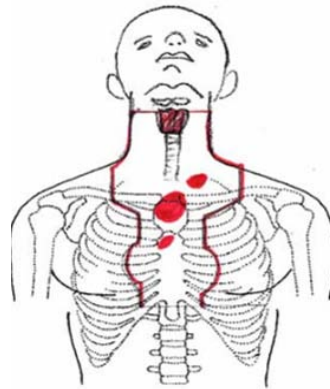


Figure 32 : Les limites de l'aire médiastino-sus-claviculaire

✓ Les limites d'une barre lombo-aortique :

- **Limite supérieure** : interligne T10-T11.
- **Limite inférieure** : interligne L4-L5 ou L5-S1, selon les auteurs.
- **Limites latérales** : classiquement 1 à 2 cm au-delà des apophyses transverses de part et d'autre du rachis, mais en tenant compte d'éventuel résidu tumoral après chimiothérapie ou l'indication d'une irradiation splénique. (Figure 33)

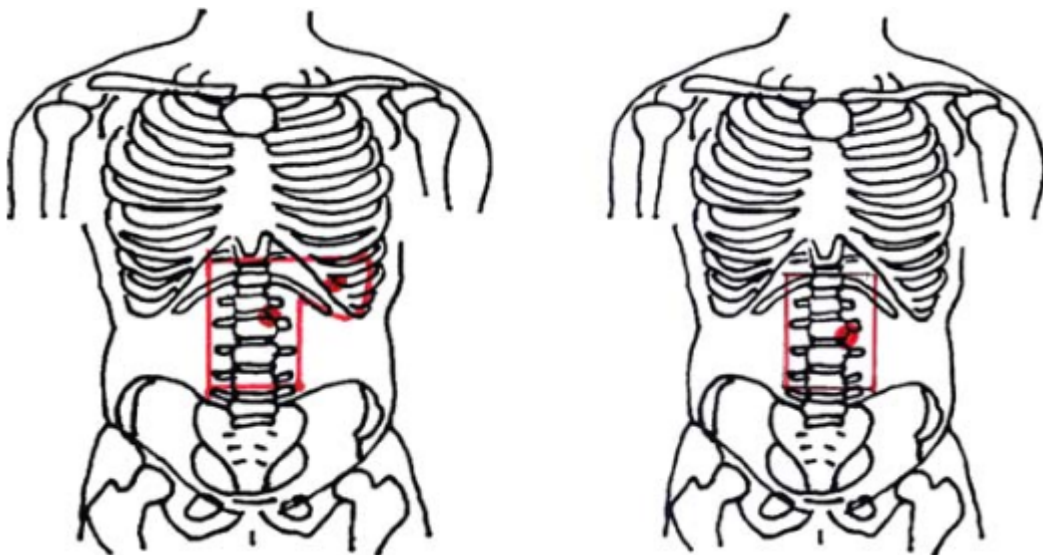


Figure 33 : Les limites d'une barre lombo-aortique

✓ Les limites du Y inversé :

– **Limite supérieure** : interligne T10–T11.

– **Limite inférieure** : ligne oblique en haut et en dehors partant, de part et d'autre du cache centro-pelvien, depuis le bord interne du trou obturateur jusqu'à un point situé 1 à 2 cm en haut et en dehors du toit du cotyle. À noter que le cache centro-pelvien remonte lui jusqu'à une ligne horizontale passant par l'interligne S3–S4.

– **Limites latérales** : ligne verticale passant 1 à 2 cm au-delà des apophyses transverses de part et d'autre du rachis (en tenant compte d'éventuels résidus après la chimiothérapie) jusqu'à hauteur de L4, puis selon une ligne oblique en bas et en dehors vers un point situé 1 à 2 cm en haut et en dehors du toit du cotyle.

Les creux inguinaux ne sont irradiés dans le cadre d'un Y inversé qu'en cas d'atteinte initiale objective. Dans ce cas, le creux inguinal initialement atteint est traité par un faisceau direct antérieur supplémentaire d'électrons (de 10 à 13 MeV), selon un champ d'irradiation dont la limite supérieure est jointive à ± 5 mm avec la limite inférieure de l'Y inversé, et dont la limite inférieure descend jusqu'à au moins 5 cm sous le bord inférieur du petit trochanter (afin de couvrir complètement le triangle de Scarpa). (Figure 34) [163,164,165,166]

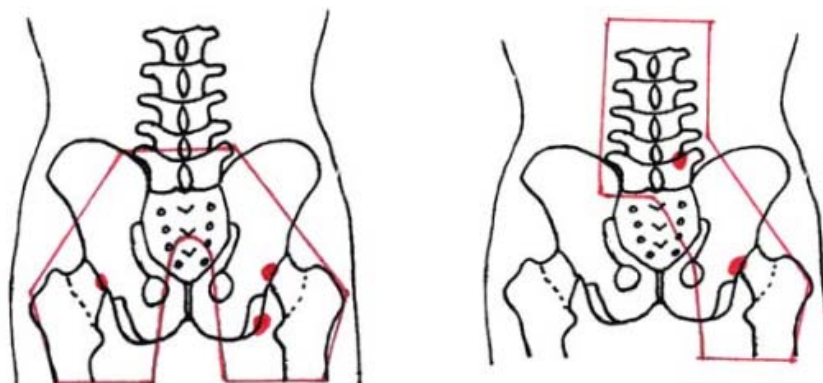


Figure 34 : Les limites du Y inversé

❖ Technique involved node :

Cette technique est basée sur la délinéation des ganglions envahis (volume tumoral macroscopique), sur la scanographie initiale, qui est recalée avec celle de la planification du

traitement radiothérapique ou scanner–dosimétrique, pour obtenir la projection du volume cible. C'est pourquoi la scanographie initiale doit être réalisée en position de traitement. Cela implique que la fusion d'images soit parfaitement maîtrisée et le résultat, analysé de manière critique.

La TEP scanner à une place très importante dans cette stratégie de réduction du volume vu le risque de sous–estimer le volume cible et par conséquent un risque élevé de rechute ou sur estimer le CTV et exposer le patient à une toxicité non indispensable. (Figure 35)

Cette délimitation est ensuite corrigée pour tenir compte de l'anatomie au moment du traitement et est considérée comme le volume cible anatomo–clinique. S'il persiste un ganglion atteint, il sera intégré dans le volume tumoral macroscopique ou GTV avec la possibilité d'un complément de dose.

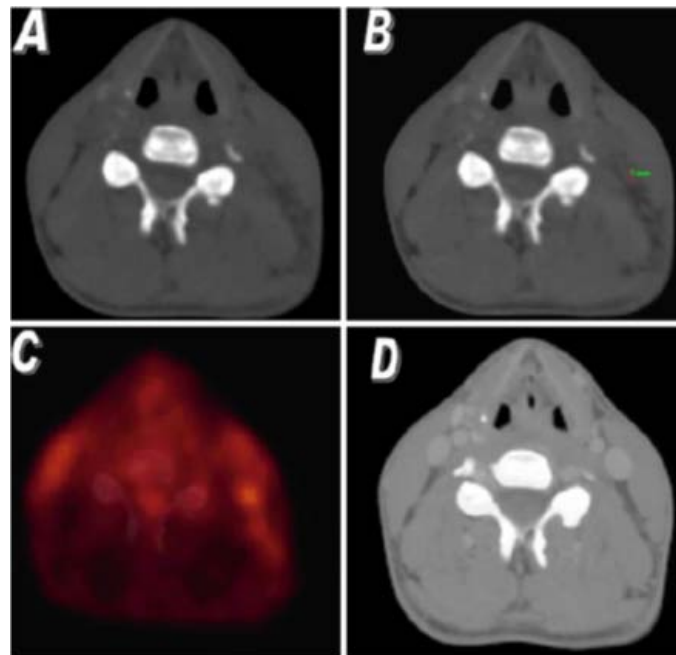


Figure 35: fusion d'image du scanner et du TEP–scanner en pré–chimiothérapie

- A : petit ganglion cervicale gauche avant la chimiothérapie
- B : mensurations du ganglion qui est de 7mm au grand axe
- C : fusion d'image du scanner pré–chimiothérapie et le PET–scanner
- D : aire cervicale gauche en post–chimiothérapie

Si les règles habituellement suivies pour définir les volumes irradiés sont généralement consensuelles, les résultats du contrôle de qualité de l'essai H8 montrent que dans 38.2% des cas elles ne sont pas suivies. [167]

Il peut s'agir de violations majeures (16.5% des cas) probablement dues à une mauvaise évaluation des atteintes ganglionnaires ou de la réponse, il peut s'agir aussi de violations mineures. Certaines de ces violations majeures sont volontaires afin de protéger les organes à risque, montrant bien que même pour des investigateurs ayant une grande expérience dans ce domaine les règles soient sujettes à discussion. La démarche de réduction des volumes irradiés est étudiée dans le protocole de DAL-HD et dans le protocole GPOH-HD 95. [168,169]

L'irradiation est très localisée mais parallèlement une évaluation très précise des aires ganglionnaires est faite et les volumes sont définis de façon centralisée. Toutefois il est noté dans le GPOH-HD95 que 4 récives sont probablement dues à une irradiation insuffisante. Cette stratégie ne peut se faire que de façon très encadrée et uniquement dans le cadre de protocoles évalués ainsi que le fait le groupe allemand. [170]

En effet dans la radiothérapie conformationnelle, la tentation est grande de réduire les marges et les volumes. Brown propose une marge de 0.7 cm en latéral et 0.5 cm en antéro-postérieur et 1 cm dans le sens cranio-caudal. [171]

Vuong et al précisent que le CTV médiastinal inclut une marge de 1cm autour des ganglions augmentés de volume et de 0.5cm lorsqu'ils apparaissent normaux au scanner. Il utilise les mêmes règles au niveau axillaire [172].

En tout cas, les règles de base de La délinéation du volume cible anatomo-clinique doivent être respectés :

- Ne pas dépasser le contour externe du patient
- Ne pas inclure les muscles, ni les vaisseaux si les ganglions étaient localisés à distance.
- Les poumons ou tout autre viscère ne font pas partie du volume cible anatomoclinique s'ils n'étaient pas envahis initialement (Fig. 36) [64,65].

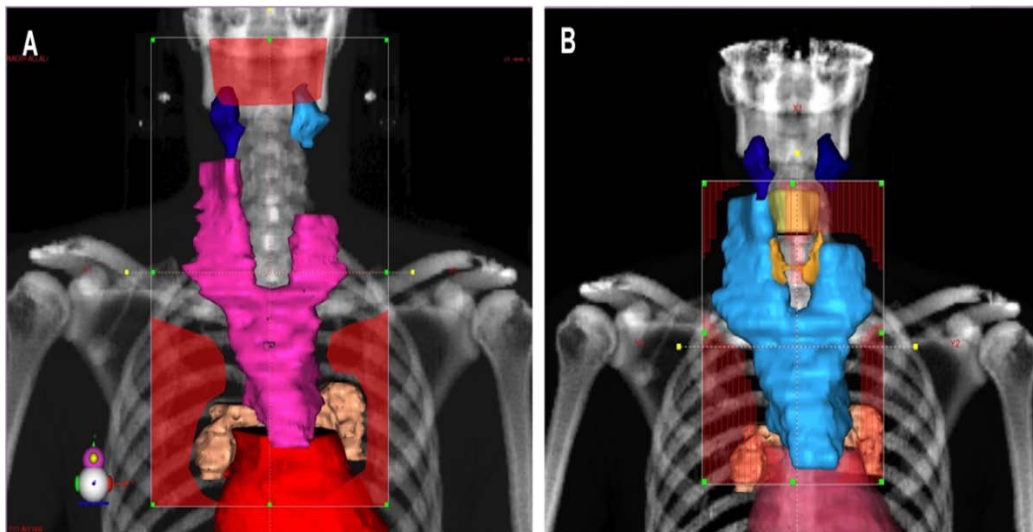


Figure 36 : Radiothérapie des lymphomes. A. Technique involved field B. Technique involved node

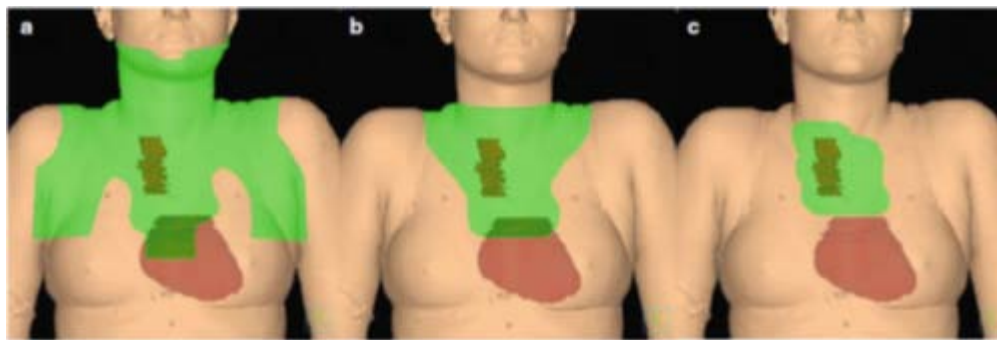


Figure 37 : Champs d'irradiation selon différentes techniques: -a :RTH mantel field, -b :RT-IF, -c :RT-IN

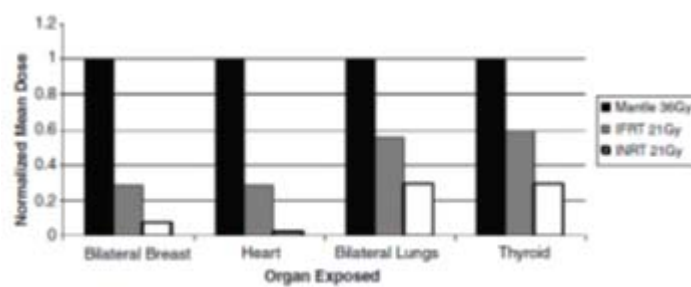


Figure 38 : Variation des doses moyenne au niveau des organes a risque en fonction de la technique d'irradiation

d.2. Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) :

C'est une nouvelle technique de traitement dans laquelle on module la fluence (quantité de photons par unité de surface) des faisceaux en cours de la séance de traitement. La méthode consiste d'abord à placer les faisceaux par simulation virtuelle en évitant au mieux les structures critiques. Ensuite, lors de la préparation dosimétrique, le radiothérapeute fixe ces objectifs de dose au niveau des volumes cibles et au niveau des organes à risque qui doivent répondre aux normes définies afin de garantir le même niveau de contrôle locorégional avec le minimum de risque au niveau des organes avoisinants et par conséquent prévenir les complications potentielles à long terme (thyroïdiennes, pulmonaires, cardiovasculaires et le risque de cancer secondaire. (Figure 39)[66]

La RCMI est une option dans une population sélectionnée (Adolescent, femme jeune, localisations médiastinales). Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle assez de données pour la recommander formellement dans telle ou telle situation et ce n'est qu'un suivi à long terme des patients ayant bénéficié de cette technique qui permettra d'affirmer sa place dans le traitement de la maladie de Hodgkin [67]. (Figure 39)

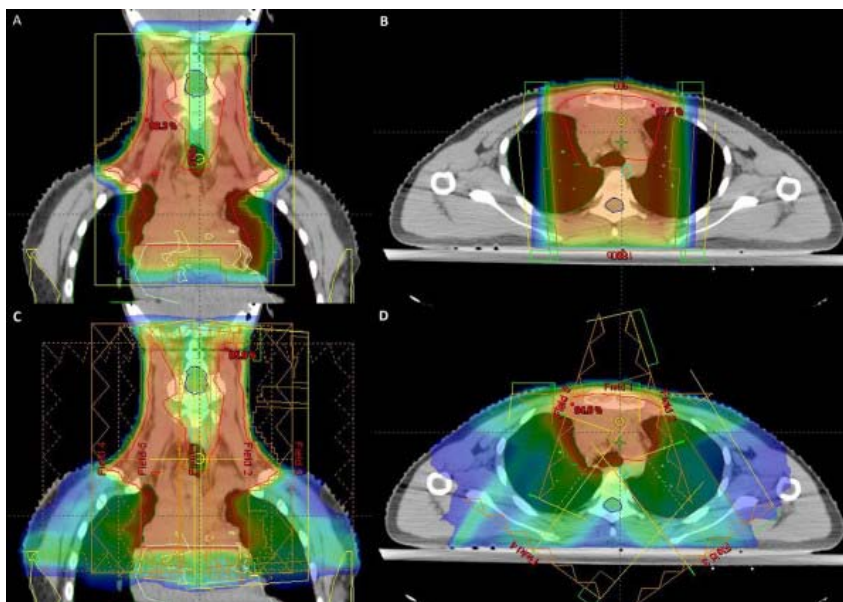


Figure 39: Comparaison de la distribution de dose entre RT - 3D (A, B) et IMRT (C, D).

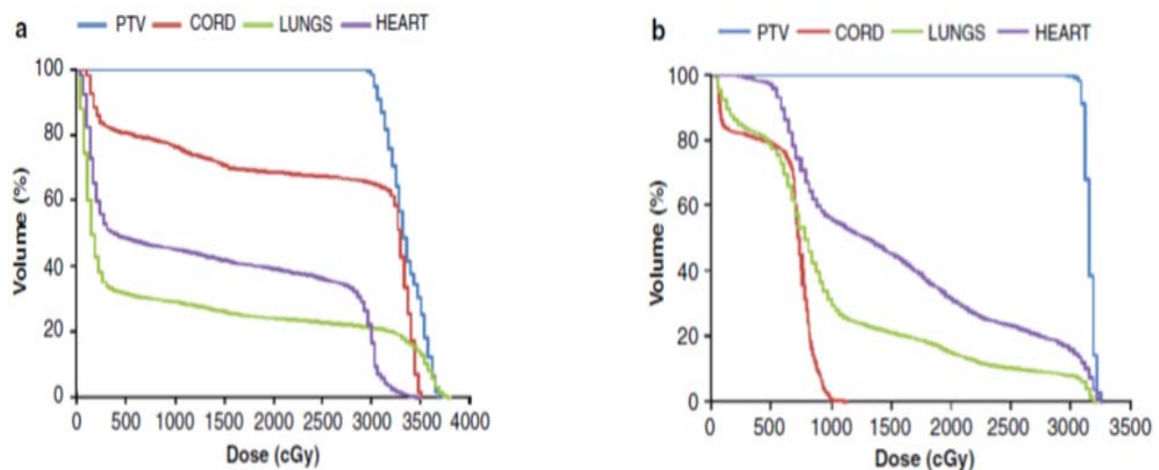


Figure 40 : histogramme dose volume (DVHs) de la radiothérapie conventionnelle et de RCMI, d'un patient avec une masse bulky (a) et ADPs abdominales (b), qui démontre une réduction de la dose délivrée aux tissus sains en utilisant la RCMI par rapport à la radiothérapie conventionnelle.

Les avantages de cette technique sont une meilleure couverture des volumes cibles dans les zones proches des organes critiques, et la possibilité de ré-irradiation, alors que les inconvénients sont les risques inhérents aux mouvements du patient ainsi que le niveau de contrôle de qualité exigé. [173]

d.3. Radiothérapie en inspiration profonde bloquée :

Quel que soit la technique de radiothérapie utilisée dans le cadre du LH, il se pose le problème de la variabilité du siège des volumes cibles en fonction des mouvements de la respiration surtout en cas d'irradiation médiastinale ou splénique. Ceci pose un problème de précision d'irradiation surtout au niveau médiastinal.

Une autre approche pour améliorer la précision et réduire les marges des volumes irradiés, est de prendre en considération les mouvements respiratoires hors de la planification de la radiothérapie (Gating). (Figure 40)

Plusieurs techniques sont possibles dont la radiothérapie en inspiration profonde, facile à utiliser, elle réduit la dose délivrée aux poumons et au cœur par rapport à la technique de radiothérapie à respiration libre. [174]

Stromberg a étudié l'influence de la respiration sur les volumes de tissus sains irradiés. Le contrôle actif de la respiration permet une réduction des volumes des organes à risque irradiés :

- Au niveau du poumon une réduction de 12% par rapport au volume pulmonaire irradié sans contrôle de la respiration. (Figure 41)
- Au niveau cardiaque le volume recevant 30 Gy passe de 26% à 5% [175,176,177].

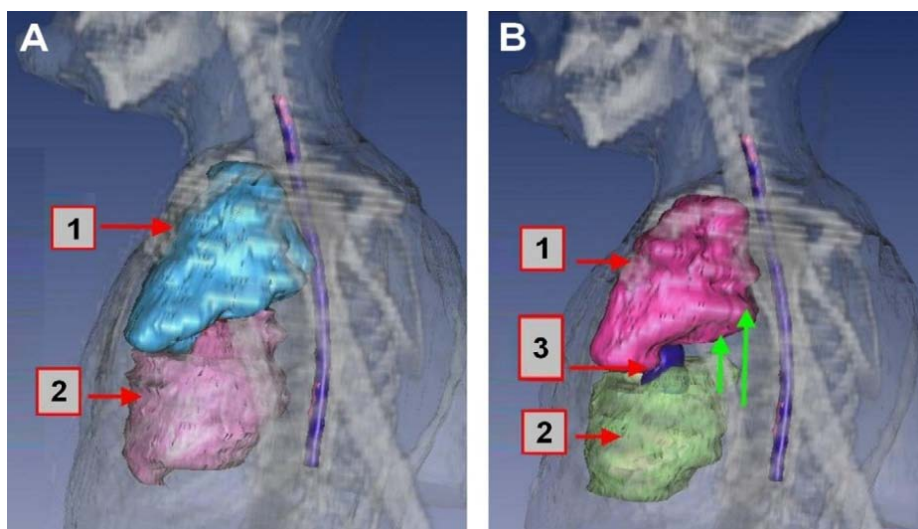


Figure 41 : Reconstruction 3D du volume tumoral 1, cœur 2, et de l'origine des artères coronaires, en inspiration libre A, en inspiration profonde B.

En inspiration profonde la tumeur s'éloigne du cœur et des artères coronaires.



Figure 42 : -a : Plan de traitement avec respiration libre
-b : plan de traitement avec inspiration profonde bloquée

Dans notre étude la radiothérapie conformationnelle selon le concept d'irradiation des IF est la plus utilisée. Une minorité de patients ont eu des champs étendus selon la technique conventionnelle, soit avant de démarrer la radiothérapie au CHU Mohammed VI de Marrakech ou en cas de maladie disséminée.

La radiothérapie conformationnelle des IF reste le traitement standard du LH de stade I et II. Les champs étendus doivent être abandonnés en cas de traitement multimodal.

Tableau XXXV: Différentes techniques et volumes irradiés selon les auteurs

Essai (réf)	Approche radiothérapique	Dose (Gy)	Technique utilisée
GOELAMS H97-E [38]	EF-RT	40-44	2D-RT
H10F EORTC/GELA [44]	IF-RT, IN-RT	30-36	3D-RT et IMRT
Zerhouni [23]	EF-RT et IF-RT	36 - 40	2D-RT et 3 D-RT
NOTRE ETUDE	EF-RT et IF-RT	25,2- 36- 40	2D-RT et 3 D-RT

e. Organes à risque et contraintes de dose :

Tenir compte des doses au niveau des organes sains lors d'une radiothérapie est très important surtout dans une maladie curable. En effet les toxicités tardives étaient le grand problème qui a limité les indications de la radiothérapie dans le LH, d'où la réduction des doses et des volumes. D'où l'intérêt de respecter les contraintes de doses spécifiques au niveau de ces organes malgré les faibles dose délivrée. Ces doses sont définies en dose maximale, dose minimale, dose moyenne et dose volume selon la nature et la structure de l'organe.

La moelle épinière : la dose maximale (Dmax) doit être inférieure à 45 Gy.

Les glandes parotides : la dose moyenne doit être inférieure à 30 Gy et le V26 (volume qui recoit 26 Gy) doit être inférieur à 50 %, dans chacune des deux parotides.

La thyroïde : la Dmax doit être inférieur à 40 Gy.

Les poumons : le V30 (le volume qui reçoit 30 Gy) doit être inférieur à 20 %. Le V20 (le volume qui reçoit de 20 Gy) doit être inférieur à 35 %.

Le cœur : lorsque le cœur est irradié dans sa totalité, la Dmax doit être inférieure à 30 Gy.

Lorsque le cœur n'est irradié que partiellement, il faut essayer de protéger au maximum le ventricule gauche et le V40 (le volume qui reçoit 40 Gy) doit être le plus faible possible.

A noter qu'en cas d'atteinte initiale limitée au médiastin supérieur, il est possible lors de l'irradiation médiastino-sus-claviculaire de protéger le cœur (et notamment le ventricule gauche) par un cache après une dose délivrée de 20 Gy, sans compromettre le contrôle de la maladie.

Les reins : En l'absence d'insuffisance rénale, une dose maximale de 20 Gy ne peut être dépassée dans un volume cumulé équivalent à un rein entier.

Les ovaires : la Dmax doit être inférieure à 5 Gy. En cas d'irradiation pelvienne une transposition chirurgicale doit être proposée pour protéger les ovaires ainsi qu'une cryoconservation des ovules. [166,178,179]

f. Dosimétrie (dose, fractionnement, étalement, balistique) :

Classiquement, la dose recommandée, après une chimiothérapie d'induction, est de 30 Gy en 15 fractions de 2 Gy à raison de cinq séances par semaine. Un complément d'irradiation (Boost) de 5 à 10 Gy peut-être délivré au niveau de la région correspondant à une masse bulky initiale, ou à un résidu hyper-métabolique sur la TEP à l'issue de la chimiothérapie d'induction.

En conformationnelle, les volumes cibles sont irradiés généralement par deux faisceaux de photons opposés, antéro-postérieurs. Sauf en cas d'irradiation de l'anneau de Waldeyer ou de lymphome cérébrale.

L'énergie des photons utilisés dépend du site d'irradiation : photons de 4 à 6 MV pour les régions anatomiques superficielles (territoires cervicaux et axillaires) et de plus de 10 MV pour des régions anatomiques profondes (médiastin, lombo-aortiques et pelviens).

Le même fractionnement et étalement ainsi que les niveaux de dose ont été utilisés dans notre série. La réduction des doses et le changement du fractionnement (schémas bi fractionnés) doivent être intégrés dans un protocole de recherche. [179]

Apport de la radiothérapie dans le traitement du lymphome hodgkinien chez l'adulte :
Étude rétrospective à propos de 88 cas



Figure 42 : irradiation médiastinale par 2 faisceaux antéro-postérieur oblique et latéraux

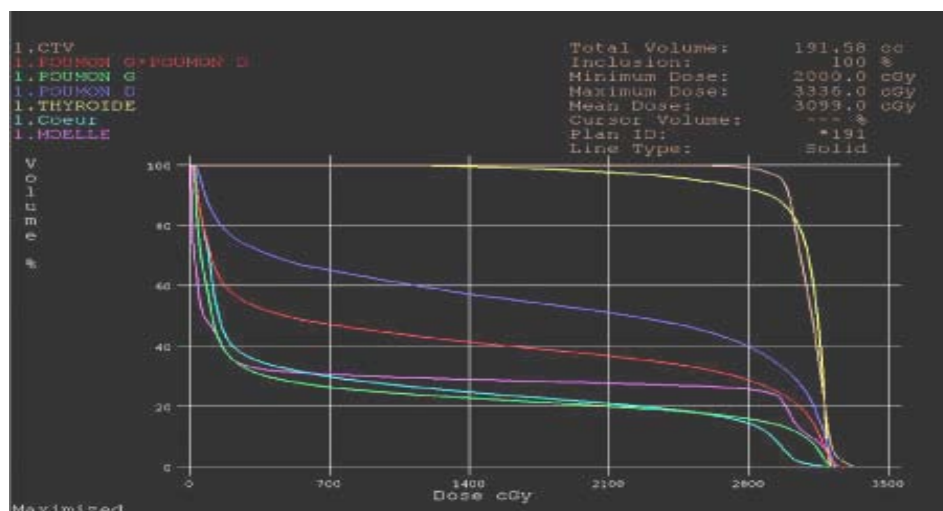


Figure 43 : Histogramme dose-volume

g. Contrôle de qualité :

La qualité du traitement radiothérapique est un facteur pronostique majeur. Toute déviation constitue un risque de récurrence et compromet le pronostic. Plusieurs mesures ont été proposées dans le cadre des différents protocoles de traitement du LH dont la centralisation des données et la validation des plans de traitement.

La vérification des différentes étapes avant l'irradiation (indication, positionnement, planification) est nécessaire avant de valider le plan de traitement personnalisé.

La mise en œuvre d'une technique d'irradiation déterminée par simulation virtuelle ne se conçoit pas aujourd'hui sans l'aide de la DRR (reconstruction digitale d'une radiographie) (Fig 44,45,46) [180]. Cette simulation informatique, obtenue à partir des données scanographiques, fournit pour une incidence donnée une image analogue à un cliché de simulation classique, sur laquelle peuvent être projetés les limites géométriques du champ d'irradiation et les volumes d'intérêt.

La DRR va donc servir d'élément de référence pour s'assurer du bon accord entre le «souhaité » et le « réalisé ». [180].

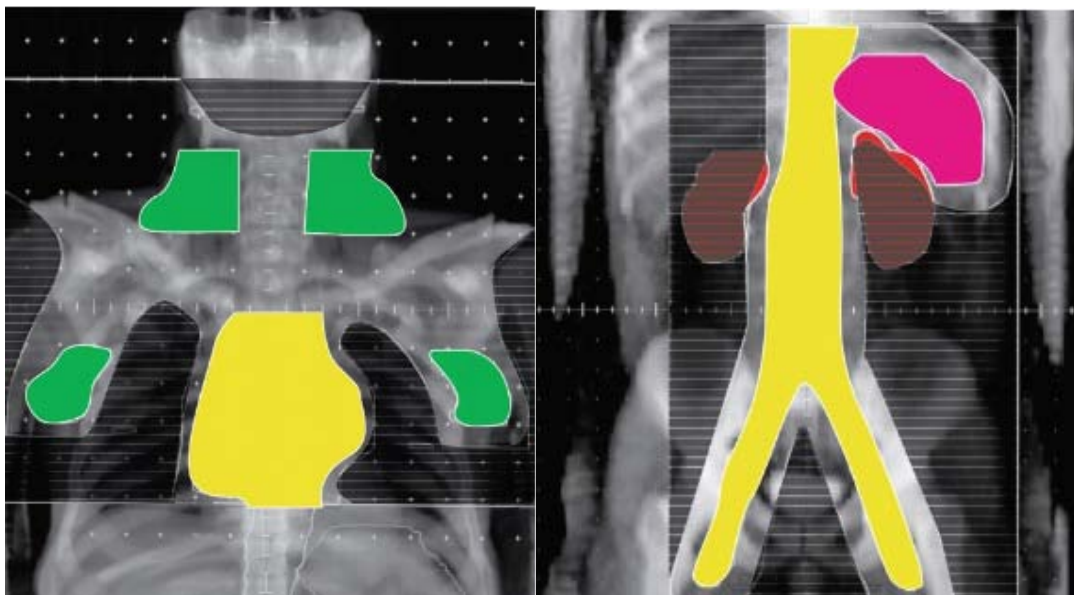


Figure 44 : DRR d'un faisceau de mantelet et Y inversé

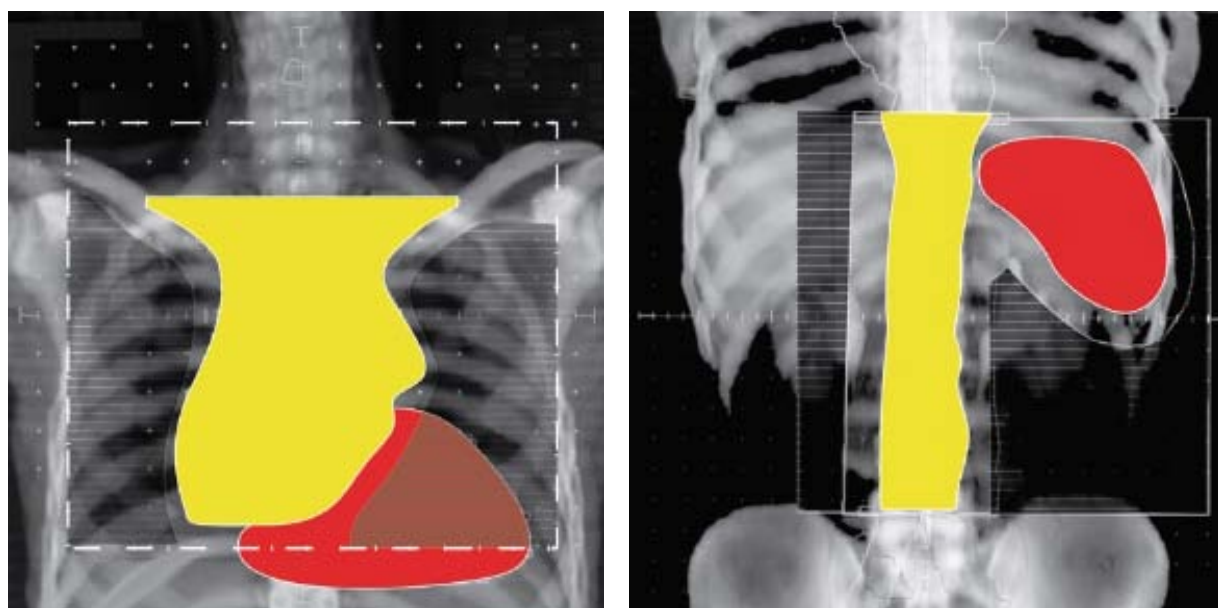


Figure 45 : DDR d'un faisceau médiastinal et de la barre lombo-aortique et rate

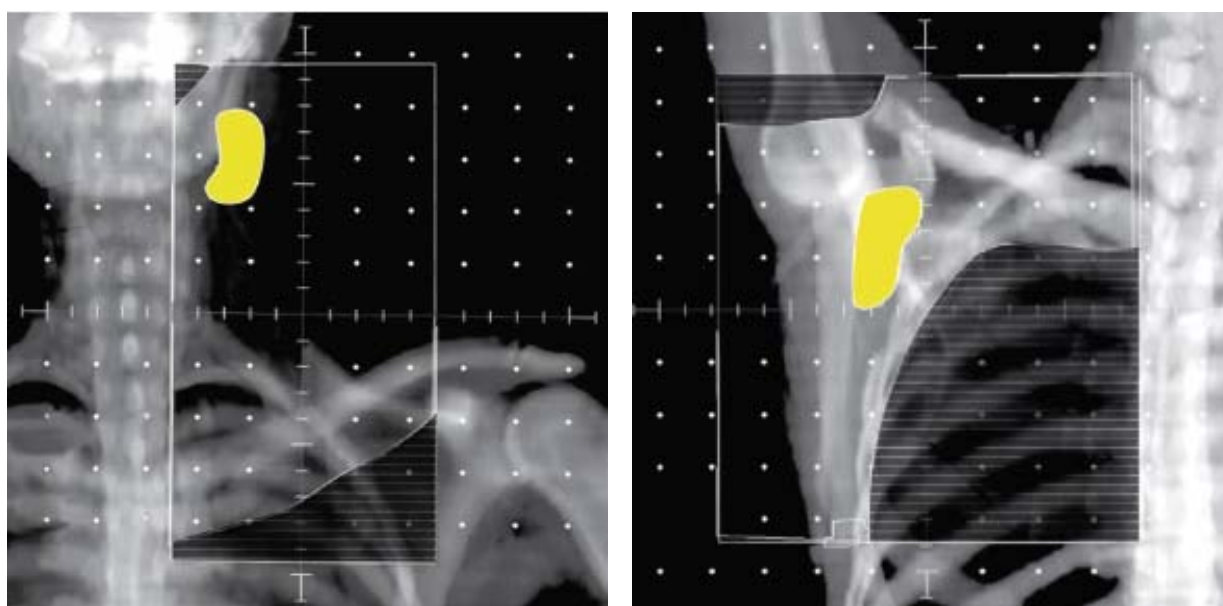


Figure 46 : DDR d'un faisceau cervico-susclave et axillo-susclave

1.3. Complications post thérapeutiques :

Les complications de la radiothérapie après traitement du LH sont devenues très rares vu la réduction des volumes, des doses et aussi l'amélioration des techniques de la radiothérapie. La majorité des données de la littérature sont basées sur des publications anciennes, utilisant des niveaux de dose et une balistique actuellement abandonnées. Schématiquement nous les classons en complications aiguës et tardives.

a. Complications aiguës : prévisibles et réversibles :

a.1. Toxicité hématologique :

Elle est proportionnelle au volume irradié: 42% des irradiations sus et sous diaphragmatiques contre 11.5% des irradiations d'un seul côté du diaphragme, dépend aussi du protocole de chimiothérapie utilisé en induction. Une numération formule sanguine hebdomadaire est réalisée pour détecter un syndrome d'insuffisance médullaire. [181]

a.2. Complications oropharyngées :

Les patients recevant une radiothérapie cervicale et médiastinale présentent fréquemment une dysphagie modérée en rapport avec une radiomucite, qui peut persister 1 mois après la fin du traitement.

Les patients peuvent également développer une altération temporaire du goût et une diminution de la sécrétion salivaire [182]. La xérostomie, devenue rare avec les doses administrées, augmente le risque de caries dentaires. L'utilisation du fluor topique supplémentaire peut considérablement réduire ce risque et de limiter les concentrations orales de microflore cariogène [183].

a.3. Syndrome de Lhermitte ou Myélite transitoire radio-induite :

c'est la sensation de décharge électrique parcourant le rachis et les jambes lors de la flexion de la colonne cervicale survenant dans environ 5% des irradiations cervicales [184]. Ce syndrome est lié à une démyélinisation transitoire des fibres sensibles. [185,186]

L'évolution est spontanément favorable sur plusieurs mois sans aucun traitement spécifique.

a.4. Pneumopathie :

La pneumopathie radique aigue est rare. Les symptômes apparaissent en général 6 à 12 semaines après la fin de l'irradiation sous forme de toux sèche et dyspnée spontanément régressives. Dans les formes graves, des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens ou stéroïdes peuvent être nécessaires. [187]. La probabilité de survenue de ces pneumopathies est d'autant plus importante que l'irradiation médiastino-thoracique est associée à une chimiothérapie (notamment la bléomycine). Par ailleurs, ce type de complications est également favorisé par la poursuite d'une intoxication tabagique.

a.5. Radiodermite :

C'est une inflammation de la peau sous forme d'un érythème localisé. C'est une complication qui est devenue exceptionnelle vu les doses faibles ainsi que l'amélioration de la balistique de la radiothérapie.

b. Complications tardives : imprévisibles et non réversibles

Les données sur les complications tardives de la radiothérapie du LH sont issues du suivi de patients traités il y a plus de dix ans, afin d'avoir un recul suffisant. La majorité des patients ayant eu un traitement non optimal avec des techniques actuellement jugées obsolètes (radiothérapie exclusive, doses élevés, champs étendus, source de cobalt).

b.1. Les complications cardiaques :

La toxicité cardiaque est une complication tardive de la radiothérapie, dont le risque apparaît et augmente avec un suivi long, au-delà de dix ans après le traitement.

La toxicité cardiaque reste un facteur limitant de la radiothérapie car, elle est définitive, irréversible et dégrade la qualité de vie.

Après une irradiation médiastino–thoracique, la cardiopathie radio induite peut se manifester par :

- Une cardiomyopathie à l'origine d'une insuffisance cardiaque.
- Une coronaropathie responsable d'infarctus du myocarde et/ou d'une insuffisance cardiaque.
- Une péricardite constrictive.
- Des valvulopathies.
- Des troubles de conduction et des troubles du rythme cardiaque.

La toxicité cardiaque serait responsable de morbidité et de mortalité cardiovasculaires d'environ 5 à 20% chez les patients traités pour un lymphome de Hodgkin. Plusieurs facteurs interviennent dans la survenue de cette toxicité cardiaque : le type et la dose de chimiothérapie, la taille des champs d'irradiation, la localisation de l'irradiation, la dose d'irradiation....)

Sans oublier les habitudes de vie du patient (tabagisme, exercice physique, habitudes alimentaires...)

Le seul moyen pour prévenir cette toxicité est de respecter les contraintes de doses du cœur et épargner au maximum l'irradiation cardiaque. [188]

b.2. Cancers secondaires :

La curabilité de la majorité des lymphomes Hodgkiniens localisés a pu mettre en évidence une augmentation de l'incidence des cancers par rapport à la population générale. L'incidence cumulée de second cancer atteint entre 10 et 30 % selon les séries. Parmi les cancers les plus fréquents nous trouvons les cancers broncho–pulmonaires, les cancers du sein (chez les femmes traitées), les leucémies et lymphomes non–hodgkiniens. Il est toujours très difficile de faire la part des choses et le lien de causalité en cas de traitement multimodal car avec la radiothérapie, d'autres facteurs contribuent également à l'augmentation des risques de tumeurs malignes secondaires. [189,190]

b.3. Anomalies thyroïdiennes :

Selon les séries 20 à 80 % des patients présentent une dysthyroïdie après irradiation cervicale, essentiellement sous forme d'hypothyroïdie biologique asymptomatique.

À noter que ce type de trouble endocrinien est important à dépister puisqu'une hypothyroïdie sans opothérapie substitutive peut modifier le profil lipidique sanguin du patient et à terme accroître le risque de complications cardio-vasculaires.

Dans une étude historique de l'Université de Stanford, le risque actuariel de l'hypothyroïdie 26 ans après la radiothérapie pour LH était de 47% [191,192].

Le risque d'hypothyroïdie augmente significativement avec l'augmentation de dose, et à 45 Gy ou plus le risque de l'hypothyroïdie à 20 ans était de 50%.

b.4. Infertilité :

Elle est le résultat de la toxicité de la chimiothérapie et d'une éventuelle radiothérapie pelvi-inguinale. Pour les patients masculins, il convient de proposer une cryopréservation de sperme avant de débiter tout traitement. Pour les patientes pour qui il est envisagé de réaliser une radiothérapie pelvienne, il est possible de proposer une transposition chirurgicale des ovaires avant sa réalisation.

Dans une étude de cohorte récente de 518 femmes survivantes de lymphome hodgkinien [193], après un suivi médian de 9,4 ans, la chimiothérapie a été associée à un risque accru de ménopause précoce estimé à 12,3 fois par rapport à la radiothérapie seule.

Une relation dose-réponse significative a été démontrée à l'exposition à la chimiothérapie (agents alkylants), notamment, la procarbazine et le cyclophosphamide.

Dans une étude qui concernait des survivants de lymphome hodgkinien, il a été signalé que 80-90% ont développé une azoospermie après six à huit cycles d'une chimiothérapie contenant la méchloréthamine, vincristine, procarbazine, et prednisone (MOPP) [194].

La toxicité gonadique de la radiothérapie est bien établie [195,196]. La stérilité est principalement radio-induite chez les patients avec une atteinte sous diaphragmatique traité par radiothérapie pelvienne.

Pour les femmes, les rayonnements ionisants peuvent provoquer directement des lésions de l'ADN des follicules ovariens, conduisant à une diminution de la réserve folliculaire au sein de l'ovaire. Une dose de 4 Gy ovarienne peut provoquer une incidence de 30% de la stérilité chez les jeunes femmes, mais est associée à 100% de stérilité chez les femmes de plus de 40 ans. [197]

Pour les patients de sexe masculin, La diminution du nombre de spermatozoïdes peut être observée après des doses aussi basses que 0,15 Gy. [198]

La récupération d'une spermatogenèse normale est temps dépendante, et elle est tardive avec l'augmentation de dose.

2. Traitement multimodal :

Afin de limiter les champs d'irradiation et le risque de rechute et de complications, la plupart des équipes ont progressivement abandonné l'irradiation de type STNI et la RT-EF pour les lymphomes hodgkiniens localisés, au profit des traitements combinés.

Dès 2000, plusieurs études randomisées ont donc évalué des traitements combinés associant la chimiothérapie et la radiothérapie afin de définir la meilleure combinaison, le nombre de cycles nécessaires, ainsi que la dose d'irradiation et les volumes à irradier.

2.1. Nombre de cycles de chimiothérapie :

La réduction du nombre de cycles d'ABVD pourrait potentiellement réduire les effets secondaires tardifs. Entre 1998 et 2003, l'essai HD10 du GHSG a inclus plus de 1 300 patients de stades I-II et de groupes favorables.

Les patients étaient randomisés en quatre bras : deux cycles d'ABVD + 30 Gy RT-IF ; deux cycles d'ABVD + 20 Gy RT-IF ; quatre cycles d'ABVD + 30 Gy RT-IF ; et quatre cycles

d'ABVD + 20 Gy RT-IF. Avec un suivi médian de 7,5 ans, la survie sans échec et la survie globale n'étaient pas significativement différentes entre les bras recevant quatre ou deux cycles d'ABVD. En outre, il n'y avait également aucune différence entre 30 et 20 Gy de RT-IF [207]. Il est important de noter qu'il n'y avait également aucune différence significative en termes de survie globale, de survie sans échec, et de survie sans progression entre les quatre bras de cet essai.

Le bras de traitement avec quatre cycles d'ABVD et 30 Gy en RT-IF était significativement plus toxique en comparaison à deux cycles d'ABVD suivi de 20 Gy. Deux cycles d'ABVD suivis par 20 Gy en RT-IF est donc le traitement standard du GHSG pour les formes localisées de lymphomes hodgkiniens.

Dans notre étude le nombre de cycles de chimiothérapie adopté était 4 cycles pour les stades localisés de pronostics défavorables, et 6 cycles si défavorables.

Concernant les stades avancés on a fait 8 cycles.

2.2. Protocoles de chimiothérapies :

La poly chimiothérapie est un traitement efficace et garantit une vision curative dans la majorité des cas. Parmi les premiers protocoles ayant confirmé la place de la chimiothérapie dans la stratégie thérapeutique du LH celui rapporté par De vita de l'institut national du cancer : MOPP. Malgré l'efficacité de ce protocole, sa toxicité surtout le risque de stérilité dans environ 80% et de cancer secondaire (leucémie lymphoblastique) ont limité son utilisation en tant que traitement initial du LH. [199,200]

Avec l'introduction de la doxorubicine, plusieurs protocoles ont été proposés avec une réduction de la toxicité hématologique, gonadique et le risque de cancer secondaire. Les protocoles alternés, MOPP-ABVD ont été utilisés initialement pour prévenir les résistances médicamenteuses, mais la supériorité de l'ABVD et la toxicité acceptable et gérable l'a rendu la chimiothérapie de référence dans la majorité des guidelines pour le traitement de 1^{er} ligne du LH. [201,202,203]

Dans le but de développer une polychimiothérapie plus efficace, en particulier pour les patients atteints de maladie avancée et défavorable, le Groupe d'étude allemand de Hodgkin (GHSG) a testé une intensification avec l'association: bléomycine, etoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, La procarbazine et la prednisone (BEACOPP) selon différentes doses. En général, les régimes BEACOPP présentent un risque accru de leucémie et de stérilité secondaires que ceux associés à l'AVD. L'autre approche était de développer des protocoles brèfs, et intensifs, avec des doses totales plus faibles, mais avec l'inclusion d'une radiothérapie limitée. (Exemple : le programme Stanford). [204,205]

La recherche d'une chimiothérapie moins toxique est en cours d'investigation dans l'essai HD13. Cette étude teste un allègement de l'ABVD en AVD, ABV ou AV + radiothérapie dans tous les cas (30 Gy RT-IF). Après l'analyse intermédiaire en 2006, les bras ABV et AV ont été fermés en raison du nombre accru d'événements (rechutes et progressions). Par conséquent, il semble que la dacarbazine soit un agent thérapeutique important dans l'ABVD qui ne peut être supprimé.

L'essai se poursuit, en explorant le rôle de la bléomycine dans l'ABVD. Le programme de chimiothérapie sur 12 semaines, Stanford V, comprenant une radiothérapie sur les sites bulky, donne de très bons résultats dans les formes localement extensives et avancées du lymphome hodgkinien, avec une survie sans progression et globale à 5 ans de 89 % et 96 % respectivement [206].

Dans notre étude le protocole de chimiothérapie le plus utilisé est l'ABVD, 3 patients ont eu une intensification à base du protocole BEACOPP vu l'atteinte multi-viscérale.

3. Autres traitements :

Les progrès thérapeutiques accomplis en 40 ans ont transformé le lymphome hodgkinien en une affection curable dans la majorité des cas. Cependant, deux situations compromettent le pronostic ; les patients réfractaires primaires et les rechutes nécessitant le recours à d'autres alternatives thérapeutiques.

3.1. Transplantation des cellules souches hématopoïétiques :

Depuis les années 1980, les greffes allo géniques avec un donneur de la fratrie ou plus récemment non apparenté sont utilisées après un conditionnement comprenant de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie. Les résultats de la chimiothérapie classique permettent la guérison dans plus de 80 % des cas, mettant les traitements intensifs au deuxième plan. Les chimiothérapies intensives avec autogreffes ont d'abord été les plus utilisées, car l'atteinte médullaire n'est pas fréquente et le traitement est moins toxique (mortalité de 2 à 5 %) que celui de la greffe allo génique (mortalité de 30 à 50 %) [208]. Dans les années 2000 est apparue une nouvelle approche de la greffe allo génique dite à «conditionnement non myéloablatif ou atténué », le principe étant d'utiliser l'effet allo génique seul et non l'effet cyto réducteur du conditionnement [209]. Cette allogreffe à conditionnement réduit a pris de plus en plus d'importance, surtout dans les lymphomes où les patients arrivent multi traités donc à risque important de toxicité. Il n'y a actuellement pratiquement pas d'indication de conditionnement myélo ablatif dans les LH, même s'il s'agit souvent de sujets jeunes (âge médian 33 ans).

Cette technique de greffe non myélo ablative nécessite en revanche d'avoir des patients préalablement chimio sensibles et avec une maladie tumorale minime et au mieux en rémission complète.

Dans Notre série, aucun de nos patients n'a bénéficié de la transplantation allo génique de cellules souches hématopoïétiques.

3.2. Autres protocoles de chimiothérapie :

Aucune étude randomisée n'a montré la supériorité d'une association de chimiothérapies lors d'une rechute. Les protocoles de chimiothérapie comprenaient des molécules différentes du traitement pour éviter des toxicités cumulatives, en particulier pour la doxorubicine (toxicité cardiaque) et la bléomycine (toxicité pulmonaire) et aussi la résistance médicamenteuse. Ainsi, après chimiothérapie par ABVD sont utilisés les protocoles à base d'ifosfamide, étoposide et

carboplatine (ICE) [210], et après le BEACOPP plutôt le DHAP (dexaméthasone, cytarabine, cisplatine) ou ASHAP (adriamycine, cytarabine, cisplatine en perfusion continue) [211,212] ou l'IGEV qui introduit la gemcitabine et la vinorelbine [213]. Le MINE (Mitoguazone, ifosfamide, vinorelbine et étoposide) a dû être abandonné en raison de l'absence de disponibilité de la mitoguazone, et remplacé actuellement par l'IVOX (ifosfamide, étoposide et éloxatine), qui a l'avantage d'avoir une toxicité hématologique faible avec l'utilisation prophylactique de G-CSF. [214,215].

Les résultats dépendent surtout du type de rechute, avec des taux de réponse ne dépassant pas 50–60 % pour les patients réfractaires (tableau II) ou en rechutes très défavorables, et plutôt de 80–95 % pour les rechutes tardives [216]. Il est en revanche important d'évaluer assez rapidement l'efficacité du traitement de deuxième ligne au mieux par une TEP, et si la réponse est insuffisante de changer de chimiothérapie pour arriver à une rémission complète avant l'intensification thérapeutique et l'autogreffe.

Dans notre étude le protocole le plus utilisé en 2ème ligne était le DHAP, le protocole MINE a été administré en 3 troisièmes lignes chez 2 patients.

IX. Surveillance après traitement:

Après traitement initial et obtention d'une rémission complète, le rythme recommandé pour la surveillance est une consultation tous les 3 à 4 mois pendant les trois premières années, tous les 6 mois jusqu'à cinq ans, puis une fois par an.

La surveillance comporte un examen clinique, un hémogramme, une vitesse de sédimentation et en cas d'atteinte médiastinale initiale une radiographie du thorax.

La tomodensitométrie thoraco–abdomino–pelvienne (TDM) est réalisée par la plupart des équipes une fois par an durant les deux ou trois premières années.

La TDM thoracique peut être rapprochée en cas de masse résiduelle médiastinale, et l'échographie abdomino–pelvienne trouve sa place dans la surveillance.

En l'absence de standards et de recommandations quant à la réalisation périodique systématique de TEP-FDG dans le cadre de la surveillance, cet examen n'est pas licite chez des patients en rémission complète.

Après cinq ans, la surveillance est orientée vers la recherche d'une toxicité cardiaque (Échocardiographie avec mesure de la fonction ventriculaire gauche), thyroïdienne après irradiation cervicale (dosage hormonaux), ou gonadique.

Un dépistage du cancer du sein est recommandé chez la femme après irradiation médiastinale ou axillaire. [217]

X. Résultats thérapeutiques :

L'évaluation de la réponse est basée sur certains critères internationaux établis par Juweid et Cheson (tableau XXXII)

Tableau XXXVI : Critères internationaux d'évaluation établis par Juweid et Cheson en 2005 puis 2007 (international workshop Criteria) [72].

Type de réponse	IWC 1999 scanner	IWC 2007/ scanner et TEP
Réponse complète	Normal	TEP négative et scanner normal
Réponse complète non confirmée	Diminution de plus de 75 %	TEP négative et scanner normal
Réponse partielle	Diminution de plus de 50 %	Diminution de plus de 50 % sur scanner et TEP positive
stabilité	Diminution de moins de 50 %	Diminution de moins de 50 % sur scanner et TEP positive
Progression/rechute	Nouvelle lésion d'une taille de plus de 1,5 cm ou augmentation de la lésion initiale de plus de 50%	Nouvelle lésion d'une taille de plus de 1,5 cm ou augmentation de la lésion initiale de plus de 50% et TEP positive

1. Rémission complète :

Dans notre étude nous avons noté une rémission complète chez 44,3% de nos patients après chimiothérapie. La radiothérapie adjuvante a permis le passage à un taux de 66%. Ce résultat rejoint celui de Aleman. (Tableau XXXVI)

La place de la RTH adjuvante après obtention d'une rémission complète ou partielle par la CTH, a été démontrée et analysée par plusieurs études rétrospectives et prospectives.

De même, il a été démontré que la RTH des sites initialement atteints, réduit le taux de rechutes et améliore significativement la survie globale.

Tableau XXXVII: La rémission complète après chimiothérapie et radiothérapie selon les auteurs

AUTEURS	STADE	Rémission complète après traitement
Aleman et al [149].	avance	73%
Gallamini et al [20].	Avancé	80,7 %
Zerhouni [23]	Avancé et Localisé	93.6%
Notre étude	Localisé et avancé	66 %

2. Rémission partielle :

Dans notre étude, on note que la réponse était partielle à court terme après radiochimiothérapie chez 29 patients soit 33 % des cas, ce qui rejoint l'étude faite par Aleman et al en 2007. (Tableau XXXVIII)

Tableau XXXVIII: La rémission partielle après chimiothérapie et radiothérapie selon les auteurs

AUTEURS	STADE	Rémission partielle après traitement
Aleman et al [149].	Avancé	33 %
ZerhoUni [23]	Avancé et localisé	6 %
Notre étude	Localisé et avancé	34 %

3. Progression :

L'échec thérapeutique peut se traduire par une réponse inférieure à 50% ou une progression tumorale ou bien une persistance ou réapparition des symptômes au cours du traitement.

Dans notre étude la progression était notée chez un seul patient au cours de la radiothérapie. (Tableau XXXVIII)

Tableau XXXIX: Progression au cours du traitement selon les auteurs

AUTEURS	STADE	Progression au cours de traitement
Gallamini et al [20].)	Avancé	16,5 %
Zerhouni [23]	Avancé et localisé	5.7%
Notre étude	Localisé et avancé	1,1 %

4. Rechute :

La rechute est définie par la réapparition de la maladie après une réponse complète soit dans les sites initialement atteints (récurrences), soit dans de nouveaux territoires ganglionnaires (extension).

La maladie est progressive si elle évolue de nouveau après une phase de stabilisation, contrairement aux formes réfractaires dans lesquelles aucune réponse n'est obtenue.

Malheureusement, environ 15% des patients ne vont pas répondre au traitement initial ou vont présenter une rechute [218,219]. Le taux de rechute varie d'environ 5% pour le LH de stade précoce à 35% pour une maladie avancée [220]. (Tableau: XXXIX)

La majorité des rechutes sont observées au cours des 4 premières années. Le délai de rechute permet de distinguer deux catégories :

Les rechutes précoces survenant au cours de la première année, et les rechutes tardives survenant au-delà d'un an.

Dans notre étude le taux rechutes était de 15,9 %, dont la moitié dans des sites déjà irradiés. Dans environ 50% des cas les rechutes étaient précoces et dans 85 % des cas elles étaient dans le groupe pronostique défavorable.

Tableau XXXX : Fréquence et siège des rechutes selon les auteurs

Auteur	Stade	Rechute		Siège de rechute
		nombre	%	
Aleman et al [149].	Avancé	108	20%	Siège irradié et on irradié
Gallamini et al [20].	Avancée et localisé	10	3,85%	Siège irradié et on irradié
Zerhoni[23]	Avancé Localisé et	30	19%	Siège irradié
Notre série	Localisé et avancé	14	15,9%	Siège irradié dans 50 % des cas

5. Mortalité :

La mortalité au cours du traitement du LH est due aussi bien à la toxicité thérapeutique qu'à l'évolutivité de la maladie.

Dans un essai récent de l'EORTC réalisé chez 739 patients de stade avancé, aucun décès par toxicité thérapeutique n'est survenu chez les patients traités par CTH+RTH-IF (30Gy), alors que 13 patients sont décédés par évolutivité de la maladie [149].

Dans notre étude un cas de décès était déclaré chez une patiente hypertendue suite à un AVC ischémique étendu, 5 mois après la fin du traitement du lymphome hodgkinien.

XI. Perspectives d'avenir :

La radiothérapie est un traitement très efficace du lymphome de Hodgkin. Le défi pour l'avenir est de l'utiliser de la manière la plus rationnelle possible, afin d'améliorer le résultat thérapeutique et minimiser les complications à long terme dans le cadre d'un traitement

multimodal en prenant en considération le risque de toxicités sur ajoutées. Un certain nombre de questions sont toujours en suspens.

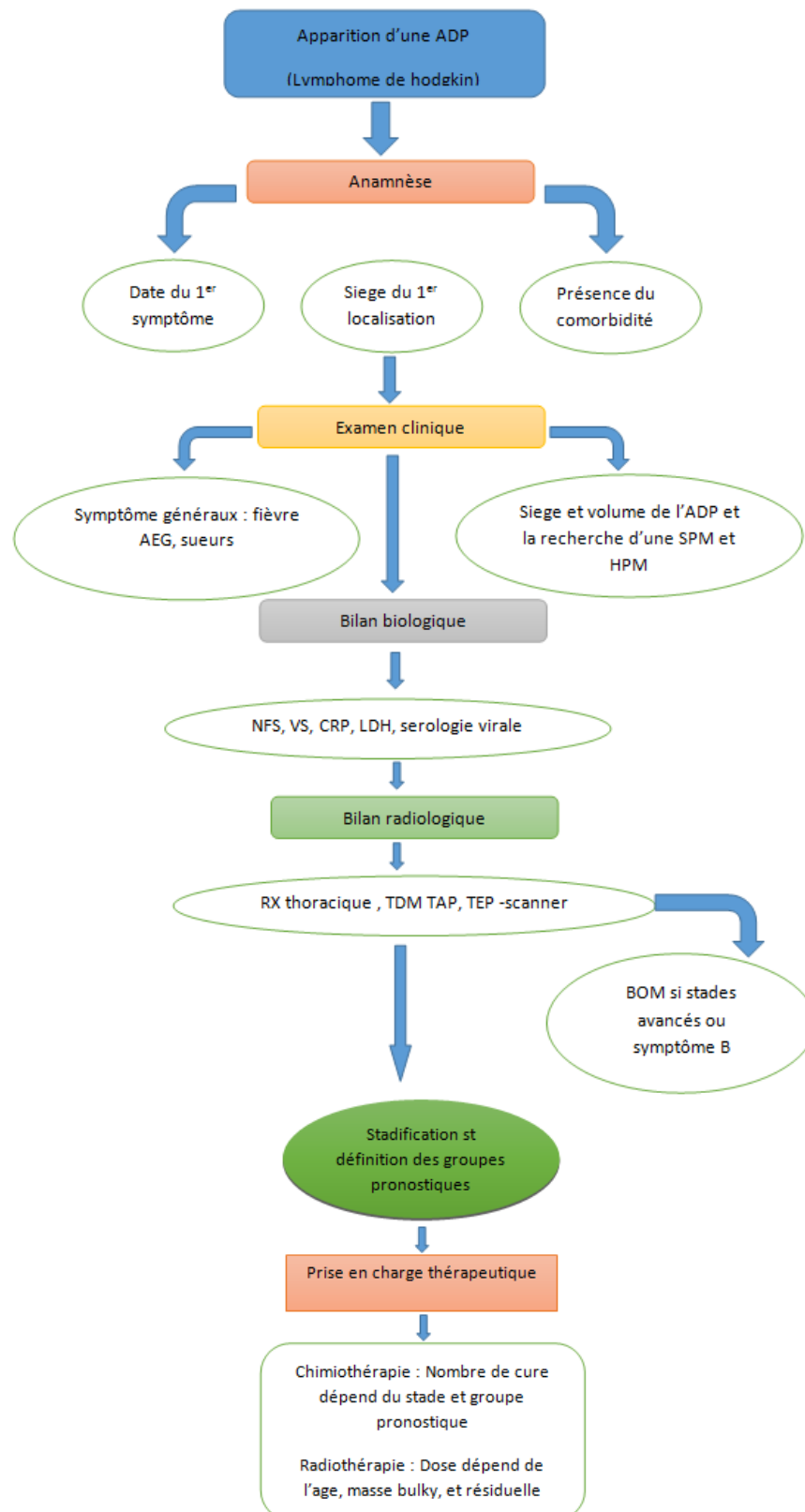
La stadification d'Ann Arbor a été mise en place durant une époque différente sur la base de l'étendue anatomique de la maladie. Avec une imagerie peu performante, cette classification reflétait principalement le résultat du traitement radiothérapique pour définir les groupes pronostiques. Les limites du système Ann Arbor ont été reconnues depuis longtemps (définition arbitraire des aires ganglionnaires, repères osseux, imagerie classique). L'arrivée du scanner et surtout la TEP scanner et leur intégration dans le bilan initial et le bilan d'évaluation a permis une définition plus précise de la localisation et de la masse tumorale ainsi que le volume de tissu métaboliquement actif [70]. Un nouveau système de stadification prenant en considération les données de l'imagerie récente et les données de l'immunohistochimie et la biologie moléculaire serait plus reproductible et plus utile dans la gestion du LH.

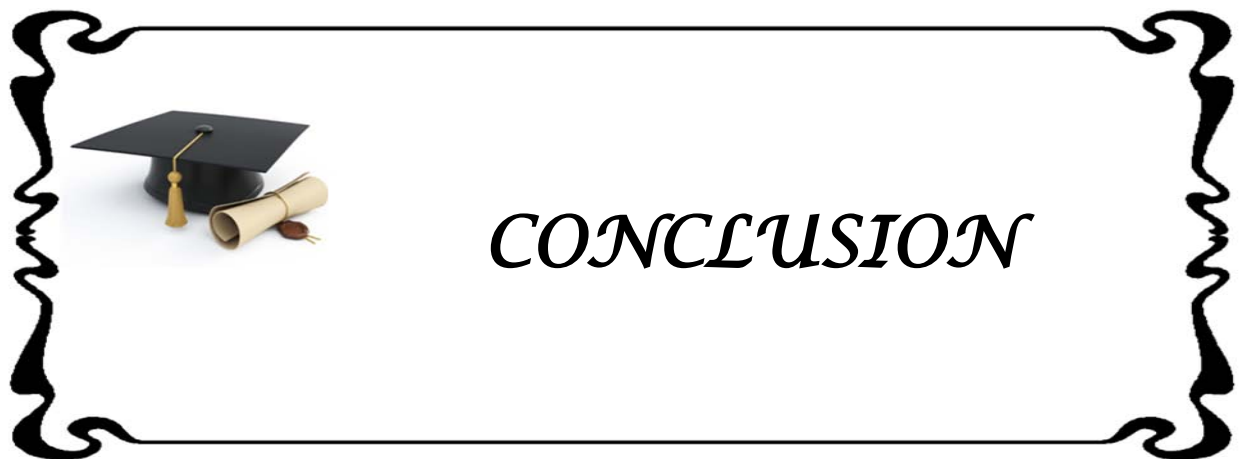
De même la radiothérapie moderne a complètement changé en profitant des nouvelles machines (accélérateurs, thomothérapie), des données récentes de l'imagerie métabolique (TEP scanner) et des nouvelles techniques d'irradiation (RCMI ; IGRT), sans oublier les différents essais en cours explorant d'autres paramètres de la radiothérapie « fractionnement : schéma bifractionné ; désescalade de dose et de volume ».

La voie des thérapies ciblées a été aussi explorée dans des études phase II avec des taux de réponse qui ne dépassent pas 20% [221,222,223]. D'autres molécules sont prometteuses dont les inhibiteurs de la voie mTor et les anticorps anti CD30 ayant eu l'autorisation de la FDA sur la base des taux de réponse de 46 à 60% dont 30% de rémission clinique complète [224,225].

Actuellement de nouveaux protocoles vont se mettre en place avec le brentuximabvédotine:

- en première ligne chez des sujets âgés et ne pouvant pas recevoir de l'ABVD ;
- en première rechute associé à une chimiothérapie afin d'augmenter le nombre de patients en rémission complète avant autogreffe.
- en première ligne dans des stades avancés en association avec l'AVD (sans la bléomycine).





A travers de notre étude, on a pu souligner un certain nombre de constatations concernant la place de la RTH dans la maladie de hodgkin chez l'adulte qui sont:

La radiothérapie reste un traitement obligatoire dans les formes localisées. Elle permet une amélioration du contrôle locorégionale et aussi la survie globale.

La place de la radiothérapie dans les formes avancées reste controversée, toute fois les meilleurs résultats sont obtenu en cas de rémission clinique complète.

La radiothérapie conformationnelle selon la technique (IF) reste le traitement standard.

La désescalade thérapeutique en matières des volumes et des doses doit être intégré dans un protocole avec un contrôle de qualité rigoureux afin de ne pas influencer négativement les résultats thérapeutiques.

Le stade influence significativement la réponse au traitement avec un taux de rémission complète d'environ 82% vs 17% dans les formes disséminées.

Les rechutes sont rares dans les formes localisées de pronostic favorable. Elles siègent essentiellement dans les zones non irradiées dans les autres groupes

Dans notre étude, vu qu'elle est rétrospective, les complications thérapeutiques à long terme étaient mal estimées ce qui nous ramène à doubler nos efforts afin d'assurer un suivi régulier des patients en terme d'hygiène et de qualité de vie (pratique du sport, absence de tabac) et de détection précoce de cancers du sein (autopalpation mensuelle des seins par les patientes) ou d'événements cardiovasculaires (examens cardiologiques réguliers associés à des écho-doppler des gros vaisseaux).



Résumé

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur 88 patients, traités au service d'onco-radiothérapie du CHU Mohammed VI de MARAKECH de Janvier 2005 à Décembre 2015, dont l'objectif est d'évaluer l'apport de la radiothérapie dans le traitement du lymphome Hodgkinien de l'adulte.

La maladie de Hodgkin est une hémopathie maligne, de cause encore non ou malconnue.

Elle est considérée actuellement parmi les cancers les plus curables grâce à sa sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie, avec un risque de rechute considérable.

Les données ont été recueillies par une fiche d'exploitation comportant le maximum de données épidémiologique, histologiques, thérapeutiques et pronostiques.

Le motif de consultation le plus fréquent de nos patients est l'apparition des ADPs isolé chez 94%, associé à des signes généraux chez 56,8 %.

Le délai moyen de consultation a été de 10 mois 45 % des patients ont consulté dans un délai supérieur à 6 mois.

Dans notre série, les stades localisés ont représenté 45,6% des malades dont 12,5% de stade I et 33% de stade II, tandis que les stades avancés ont été rapporté chez 54,4% patients, dont 26% de stade IV avec une atteinte pleuropulmonaire qui représentait 44% de l'atteinte viscérale, une atteinte hépatique dans 20% des cas et 5 cas d'envahissement médullaire.

La confirmation diagnostique est histologique après une biopsie ganglionnaire effectuée chez tous nos malades.

Sur le plan thérapeutique, environ tous nos patients de notre série ont été traités par une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie.

L'irradiation a été localisée aux territoires initialement envahis chez 79,5% et étendu chez 18% des cas.

La dose délivrée varie entre 30, 36 à 40 Gy, à raison de 2 Gy par séance et 5 séances par semaine, chez les patients âgés de 15 à 17 ans la dose était de 25,2 Gy.

La rémission complète a été obtenue chez 58 patients (66 %).

14 patients ont rechuté dont 7 cas ont récidivé en territoires irradiés.

La chimiothérapie combinée à la radiothérapie constitue le traitement standard des stades localisés du LH et les progrès thérapeutiques visent à améliorer le taux de guérison tout en diminuant les toxicités à court et à long terme.

Abstract

It is about a retrospective study, bearing on 88 patients, treated in the service of onco-radiotherapy of CHU Mohammed VI of MARAKECH from January 2005 to December 2015, whose objective of is to evaluate the contribution of the radiotherapy in the treatment of the Hodgkin lymphoma of the adult.

The disease of Hodgkin is a malignant blood disease, of cause still not or badly known. She is currently considered among the most curable cancers thanks to her sensitivity to chemotherapy and the radiotherapy, with a considerable risk of relapse.

The most frequent reason for consultation of our patients is the appearance of adenopathy isolated at 94%, and associated to general signs at 56,8%.

The average time of consultation was 10 months 45% of the patients consulted within a time higher than 6 months.

In our serie, localised stages have represented 45.6% of the patients including 12.5% of stage I and 33% of stage II, while the advanced stages were reported at 54.4% patients, including 26% of stage IV with pleuro-pulmonary involvement, a hepatic involvement in 20% of the cases and 5 cases of medullary invasion.

The diagnostic confirmation is histological after a lymph node biopsy, wich is carried out among all our patients.

On the therapeutic level, approximately all our patients were treated by a chemotherapy followed by a radiotherapy.

The involved field irradiation of the territories initially invaded represent 79.5% of the cases, and was extended field radiation at 18% of the cases. The delivered dose varies between

30, 36 to 40 Gy, at a rate of 2 Gy per meeting and 5 meetings per week, among old patients from 15 to 17 years the dose was of 25.2 Gy.

The complete remission was obtained among 58 patients (66%). 14 patients relapsed whose 7 cases repeated in irradiated territories. The chemotherapy combined with the radiotherapy constitutes the standard treatment of the localised stages of the LH and therapeutic progress decrease toxicities in short and long-term.

ملخص

يعتبر هذا العمل دراسة استرجاعية، اجريت على 88 حالة تخضع للعلاج بمصلحة السرطان والعلاج بالاشعة بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد الخامس بمراكش ابتداء من يناير 2005 إلى دجنبر 2015 والتي كان الهدف منها تقييم إسهام المعالجة بالاشعة في علاج سرطان الغدد اللمفاوية الهودجيني لدى البالغين. مرض هودجين واحد من أمراض الدم التي لا تزال أسبابها مجهولة أو غير معروفة بالقدر الكافي. يعتبر هذا المرض حاليا من أكثر أمراض السرطان قابلية للعلاج نظرا لتأثره بالعلاج الكيميائي والعلاج بالأشعة مع إمكانية تدهور لا بأس بها. تم جرد البيانات عن طريق استمارة استغلال تضم أكبر عدد ممكن من المعطيات الوبائية الاستشفائية، النسيجية، العلاجية وكذا المتعلقة بأمل الشفاء. أكثر اسباب الفحص لدى المرضى كان ظهور الغدد اللمفاوية معزول عند 94% من الحالات مقرونا بعلامات عامة عند 56,8% من الحالات. فيما يخص الحالات التي تمت دراستها فقد تم تحديد مرحلة المرض لدى 45,6% من المرضى. 12,6% منهم بالمرحلة الاولى، 33% بالمرحلة الثانية أما المراحل المتقدمة فقد شملت 54,4% من مجموع الحالات منها 26% بالمرحلة الرابعة مع تضرر رئوي الذي مثلت 44% من تضرر الاعضاء، تضرر الكبد مثل 20%، أما 5 حالات فقد سجل لديها تضرر بالنخاع. تم تأكيد التشخيص عن طريق أخذ عينات نسيجية وإخضاعها للاختبار لدى جميع الحالات. تم إخضاع جميع الحالات لعلاج كيميائي متبوعا بالعلاج عن طريق الأشعة. حدد موقع الاشعاع بالمناطق المتضررة ابتداء لدى 79,5% من الحالات وعم عند 18% منها. تتراوح الجرعات المقدمة ما بين 33,36 Gy و 40 Gy بمعدل 2 Gy لكل حصة وخمس حصص بالأسبوع، وقدمت جرعة مقدارها 25,2 Gy لدى الحالات التي تتراوح أعمارها ما بين 15 و 17 سنة. تم تسجيل شفاء تام لدى 58 حالة (66%). كما سجل تدهور لدى 14 حالة وعودة الورم للمنطقة المخضعة للإشعاع لدى 7 حالات. تعتبر المعالجة الكيميائية المقرونة بالمعالجة بالاشعة العلاج المعياري لحالات سرطان الغدد الهودجيني، ويهدف التقدم العلاجي إلى زيادة نسبة الشفاء مع التقليل من نسبة التسمم على المدى القريب والبعيد.



Annexe I:

Fiche d'exploitation : Place de la RTP dans le traitement du LH de l'adulte

- **Identité et données démographiques:**
 - Nom et prénom : – IP/ND :
 - Age : ans Sexe : M/F – Profession :
 - Origine : urbaine rurale – ville/région :
 - Couverture sociale : R/ M/ N – Téléphone :
- **Antécédents personnels :**
 - Diabète HTA Tuberculose VIH IR Autres :
 - Prise Médicam :Antibacillaire Antirétrovirale IS Autres :
 - Irradiation Autres
- **Antécédents familiaux :**
- **Histoire de maladie :**
 - Durée d'évolution – Motifs de C/S :
 - Date 1^{ère} C/S : – Date diagnostic histo:
 - SF :
 - ADP – Fièvre – Sueur – prurit
 - Sd cave sup – Sd anémique – Amaigrissement
 - Autres :
- **Ex clinique initial :** PS :
 - ADP:
 - Siège: – Cervical – Sus clav – Axillaire – Inguinal –Autres:
 - Masse bulky : Oui / Non – Siège
 - HPM SPM Insuffisance médullaire :
 - Sd neurologique : Sd compressif / type:
 - Autres :
- **Anatomopathologie:** Référence : date :
 - Morphologie
 - IHC:
- **Imagerie :**
 - Radio thorax : Rapport C/T :
 - TDM : ADP +/- masse bulky
 - Cervical :
 - Thoracique :
 - Abdominal :

Annexe 2 :

CLASSIFICATION ANATOMO-CLINIQUE D'ANN ARBOR (1971) AVEC MODIFICATIONS DE COSTWOLDS (1989)

□ Classification en stades :

Stade I : Atteinte d'un seul territoire ganglionnaire.

Stade II : Atteinte de 2 ou plusieurs territoires ganglionnaires du même coté du diaphragme.

Stade III : Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme, l'atteinte de la rate étant considérée comme une atteinte ganglionnaire.

– III 1 : Avec ou sans atteinte des ganglions du hile splénique, cœliaque ou portal.

– III 2 : Avec atteinte des ganglions latéro-aortique, iliaques, mésentériques.

Stade IV : Atteinte viscérale hémotogène, non contiguë à une atteinte ganglionnaire.

« E » : Atteinte viscérale contiguë à une atteinte ganglionnaire.

« X » : Masse tumorale volumineuse (bulky)

– masse ganglionnaire = 7cm

– masse médiastinale = 1/3 du diamètre transverse thoracique.

□ Classification selon l'évolution:

*Signes d'évolution clinique :

A: absence de Signes cliniques d'évolution.

B: présence d'au moins un des signes suivants :

– Fièvre > 38°C

– Sueurs nocturnes

– Amaigrissement > 10% du poids corporel

* Signes d'évolutivités biologiques:

a: absence de signes d'évolutivité biologiques

b: présence d'au moins 2 des signes suivants :

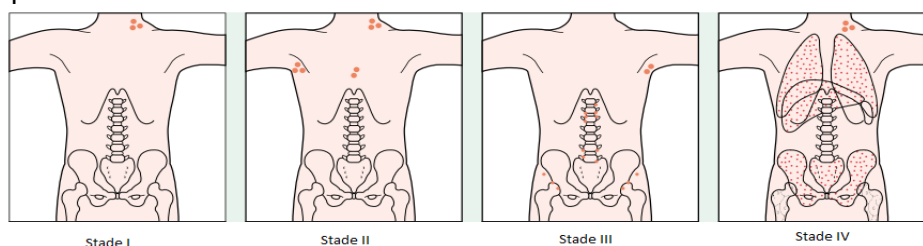
– Accélération de la VS

– Anémie hypochrome

– Hyperleucocytose

– Hyperplaquettose

– Hyperéosinophilie



Annexe III :

CLASSIFICATION DE LUKES-RYE :

Elle définit quatre types histologiques classiques de la maladie de Hodgkin

Le type 1 : MDH à prédominance lymphocytaire.

Le type 2 : MDH scléro-nodulaire.

Le type 3 : MDH à cellularité mixte.

Le type 4 : MDH à déplétion lymphoïde.

Annexe IV :

Les protocoles thérapeutiques

-MOPP

Médicament : CARYOLYSINE
ONCOVIN
PROCARBAZINE
PREDNISONNE

- COPP

Médicament : CYCLOPHOSPHAMIDE
ONCOVIN
PROCARBAZINE
PREDNISONNE

-ABVD

Médicament : DOXORUBICINE
BLEOMYCINE
VINBLASTINE
DACARBAZINE

- MIME

Médicament : METHYL-GAG
IFOSFAMIDE

METHOTHREXATE

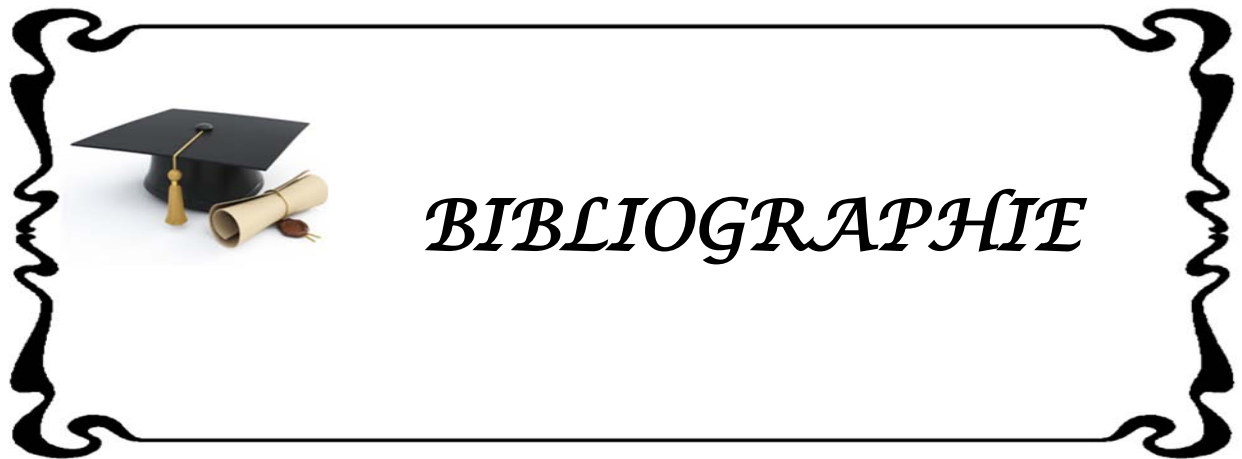
ETOPOSIDE

- BEACOPP escalated

Médicament : BLEOMYCINE

ETOPOSIDE

ADRIAMYCINE
CYCLOPHOSPHAMIDE
VINCRISTINE
PROCARBAZINE
PREDNISONNE



BIBLIOGRAPHIE

1. **Tubiana M, Henry–Amar M, Carde P, et al.**
Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease: the EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials; 1964–1987. *Blood*. 1989; 73(1):47–56.
2. **Hasenclever D, Diehl V;**
International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1998; 339(21): 1506–1514
3. **Jacques F. A. P. Miller,**
«Immunological function of the thymus », *Lancet*, vol. 278, no 7205, septembre 30) .749–748 .p ,1961 DOI 10.1016/S0140-6736(61)90693-6)
4. **Cueni LN and Detmar M.**
The lymphatic system in health and disease. *Lymphat Res Biol*6: 109–122, 2008. doi: 10.1089/lrb.2008.1008.
5. **Giampiero Ausili Cefaro;**
A Guide for Delineation of Lymph Nodal Clinical Target Volume in Radiation Therapy, MD Department of Radiation Oncology "G. d'Annunzio" University School of Medicine Chieti Italy DOI 10.1007/978-3-540-77044-2
6. **K. Hadadi¹, T. Kebdani², H. Sifat¹, A. Bazine¹, H. Mansouri¹, N. Benjaafar², B. K. El Gueddari³**
Principes et indications de la radiothérapie ; Manuel de Cancérologie Connaissances fondamentales et pratiques ; Rabat ; 2013 page 147
7. **Jean–Philippe VUILLEZ**
Effets biologiques des rayonnements ionisants ou radiobiologie Professeur Année universitaire 2011/2012 Université Joseph Fourier de Grenoble Faculté de Médecine et de Pharmacie de Grenoble (Université Joseph Fourier).
8. **In Howlader N, Noone AM, and Krapcho M**
(eds): SEER Cancer Statistics Review, 1975–2009 (Vintage 2009 Populations). Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2012.
9. **Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al: GLOBOCAN 2008 v2.0,**
Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010.

10. **Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., et al:**
Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 2015; 136: pp. E359–E386
11. **Forman D., Bray F., Brewster D.H., Gombe Mbalawa C., Kohler B., Piñeros M., et al:**
Cancer Incidence in Five Continents. Lyon: IARC Scientific Publications, 2014)
12. **Levi F., Lucchini F., Negri E., Boyle P., and Vecchia C.L.:**
Trends in mortality from Hodgkin's disease in western and eastern Europe. *Br. J. Cancer* 2002; 87: pp. 291–293
13. **Chatenoud L., Bertuccio P., Bosetti C., Rodriguez T., Levi F., Negri E., et al:**
Hodgkin's lymphoma mortality in the Americas, 1997–2008: achievements and persistent inadequacies. *Int. J. Cancer* 2013; 133: pp. 687–694
14. **Evens A.M., Antillon M., Aschebrook–Kilfoy B., and Chiu B.C.H.:**
Racial disparities in Hodgkin's lymphoma: a comprehensive population–based analysis. *Ann. Oncol.* 2012; undefined:
15. **J. Ferlay, I. Soerjomataram, M. Ervik, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, et al.**
GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. International Agency for Research on Cancer, 2014. Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr>.
16. **Forman D., Ferlay J., Stewart B.W., and Wild C.P.:**
The Global and Regional Burden of Cancer. *World Cancer Report*, 2014. pp. 16–53)
17. **In Howlader N, Noone AM, and Krapcho M (eds):**
SEER Cancer Statistics Review, 1975–2009 (Vintage 2009 Populations). Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2012.
18. **Gustavo Kusminsky, Graciela Abriata,**
David Forman and Mónica S. Sierra *Cancer Epidemiology*, 2016–09–01, Volume 44, Pages S158–S167
19. **Canellos GP, Abramson JS, Fisher DC, et al.:**
Treatment of favorable, limited–stage Hodgkin's lymphoma with chemotherapy without consolidation by radiation therapy. *J Clin Oncol* 28 (9): 1611–5, 2010. [[PUBMED Abstract](#)]

20. **Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al.:**
Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 25 (24): 3746-52, 2007.[[PUBMED Abstract](#)]
21. **Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al.:**
ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 366 (5): 399-408, 2012.[[PUBMED Abstract](#)]
22. **On Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, et al.:**
Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German hodgkin study group HD14 trial. *J Clin Oncol* 30 (9): 907-13, 2012.[[PUBMED Abstract](#)]
23. **ZERHOUNI SANAE PLACE DE LA RADIOTHERAPIE DANS LE LYMPHOME DE HODGKIN DE L'ADULTE**
(A propos de 169 cas) these DU DOCTORAT EN MEDECINE sous la direction de professeur NADIA BENCHAKROUN casablanca faculté de medecine de casablanca 2011 (p 207)
24. **Eich HT, Diehl V, Görge H, et al.:**
Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 28 (27): 4199-206, 2010.[[PUBMED Abstract](#)]
25. **Evens A.M., Antillon M., Aschebrook-Kilfoy B., and Chiu B.C.H.:**
Racial disparities in Hodgkin's lymphoma: a comprehensive population-based analysis. *Ann. Oncol.* 2012; undefined:
26. **Glaser S.L., and Swartz W.G.:**
Time trends in Hodgkin's disease incidence: the role of diagnostic accuracy. *Cancer* 1990; 66: pp. 2196-2204
27. **Hjalgrim H., Askling J., Pukkala E., Hansen S., Munksgaard L., and Frisch M.:**
Incidence of Hodgkin's disease in Nordic countries. *Lancet* 2001; 358: pp. 297-298
28. **Hjalgrim H., and Engels E.A.:**
Infectious aetiology of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiological evidence. *J. Intern. Med.* 2008; 264: pp. 537-548

29. **Cartwright R.A., and Watkins G.:**
Epidemiology of Hodgkin's disease: a review. *Hematol. Oncol.* 2004; 22: pp. 11–26
30. **Chabay P.A., and Preciado M.V.:**
EBV primary infection in childhood and its relation to B-cell lymphoma development: a mini-review from a developing region. *Int. J. Cancer* 2013; 133: pp. 1286–1292
31. **Hjalgrim H., Friborg J., and Melbye M.:**
The epidemiology of EBV and its association with malignant disease. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007
32. **Medeiros L.J., and Greiner T.C.:**
Hodgkin's disease. *Cancer* 1995; 75: pp. 357–369
33. **Remontet L., Estève J., Bouvier A.M., Grosclaude P., Launoy G., Menegoz F., et al:**
Cancer incidence and mortality in France over the period 1978–2000. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 2003; 51: pp. 3–30
34. **Harris N.L., Jaffe E.S., and Diebold J.:**
The WHO classification of hematological malignancies, report of the clinical advisory committee meeting. *Mod. Pathol.* 2000; 13: pp. 193–207
35. **Glaser S.L., Lin R.J., Stewart S.L., Ambinder R.F., Jarrett R.F., Brousset P., et al:**
Epstein–Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer* 1997; 70: pp. 375–382
36. **Weiss L.M., Movahed L.A., Warnke R.A., and Sklar J.:**
Detection of Epstein–Barr viral genomes in Reed–Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1989; 320: pp. 502–506
37. **Chang E.T., Zheng T., Weir E.G., Borowitz M., Mann R.B., Spiegelman D., et al:**
Childhood social environment and Hodgkin's lymphoma: new findings from a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: pp. 1361–1370
38. **Mack T.M., Cozen W., Shibata D.K., Weiss L.M., Nathwani B.N., Hernandez A.M., et al:**
Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med* 1995; 332: pp. 413–418

39. **Cozen W., Gill P.S., Ingles S.A., Masood R., Martinez–Maza O., Cockburn M.G., et al:**
IL-6 levels and genotype are associated with risk of young adult Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004; 103: pp. 3216–3221

40. **Diepstra A., Niens M., te Meerman G.J., Poppema S., and van den Berg A.:**
Genetic susceptibility to Hodgkin's lymphoma associated with the human leukocyte antigen region. *Eur J Haematol [suppl]* 2005; undefined: pp. 34–41

41. **Gotti D., Danesi M., Calabresi A., Ferraresi A., Albini L., Donato F., et al:**
Clinical characteristics, incidence, and risk factors of HIV-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS* 2013; 27: pp. 259–265

42. **Caporaso N.E., Goldin L.R., Anderson W.F., and Landgren O.:**
Current insight on trends, causes, and mechanisms of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J.* 2009; 15: pp. 117–123

43. **Hjalgrim H., Seow A., Rostgaard K., and Friborg J.:**
Changing patterns of Hodgkin lymphoma incidence in Singapore. *Int. J. Cancer* 2008; 123: pp. 716–719

44. **Kamper–Jorgensen M., Rostgaard K., Glaser S.L., Zahm S.H., Cozen W., Smedby K.E., et al:**
Cigarette smoking and risk of Hodgkin lymphoma and its subtypes: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Ann. Oncol.* 2013;
Sergentanis T.N., Kanavidis P.F., Michelakos T.F., and Petridou E.T.: Cigarette smoking and risk of lymphoma in adults: a comprehensive meta-analysis on Hodgkin and non-Hodgkin disease. *Eur. J. Cancer Prev.* 2013; 22: pp. 131–150

45. **Dennis A. Eichenauer, Andreas Engert et Volker Diehl Hodgkin Lymphoma.**
Hematology: Basic Principles and Practice, Chapter 74, 1138–1156

46. **William Townsend MBChB et David Linch Hodgkin's lymphoma in adults.**
Lancet, The, 2012–09–01, Volume 380, Numéro 9844, Pages 836–847

47. **P. Brice Maladie de Hodgkin ou lymphome hodgkinien** *Traité de médecine AKOS*, 2011–01–01, Volume 6, Numéro 4, Pages 1–5,

48. **C. Rénard-Loche, M. Schell, L. Claude et Y.**
Bertrand Lymphome de Hodgkin de l'enfant et de l'adolescent *Pédiatrie/Maladies infectieuses*, 2014-07-01, Volume 9, Numéro 3, Pages 1-13,
49. **C. Fermé et O.**
Reman Lymphome de Hodgkin de l'adulte *Hématologie*, 2011-01-01, Volume 6, Numéro 2, Pages 1-17,
50. **Gaulard P., and Brousse N.:**
Lymphomes hodgkiniens et formes frontières. *Hematologie* 2002; 8: pp. 61-73
51. **Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al:**
WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008.
52. **C. Rénard-Loche, M. Schell, L. Claude et Y.**
Bertrand Lymphome de Hodgkin de l'enfant et de l'adolescent *Pédiatrie/Maladies infectieuses*, 2014-07-01, Volume 9, Numéro 3, Pages 1-13
53. **Poppema S., Delsol G., Pileri S.A., Swerdlow S., Warnke R., and Jaffe E.S.:**
Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008. pp. 323-325
54. **Anagnostopoulos I., Hansmann M.L., Franssila K., Harris M., Harris N.L., Jaffe E.S., et al:**
European task force on lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 2000; 96: pp. 1889-1899
55. **Glaser S.L., Lin R.J., Stewart S.L., Ambinder R.F., Jarrett R.F., Brousset P., et al:**
Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer* 1997; 70: pp. 375-382
56. **Stein H., Marafioti T., Foss H.D., Laumen H., Hummel M., Anagnostopoulos I., et al:**
Down-regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood* 2001; 97: pp. 496-501
57. **Horwich A., and Cunningham D.:**
Lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: pp. e325

58. **Chen R.C., Chin M.S., Ng A.K., Feng Y., Neuberger D., Silver B., et al:**
Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: pp. 136-141
59. **Al-Mansour M., Connors J.M., Gascoyne R.D., Skinnider B., and Savage K.J.:**
Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: pp. 793-799
60. **Biasoli I., Stamatoullas A., Meignin V., Delmer A., Reman O., Morschhauser F., et al:**
Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a long-term study and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the Adult Lymphoma Study Group. *Cancer* 2010; 116: pp. 631-639
61. **Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al.**
WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC press; 2008.
62. **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 ; 11 : 1630-6.
63. **Groupe d'étude des lymphomes hodgkiniens (GELH) : Protocole multicentrique H.8.**
64. **Castellino RA, Podoloff DA.**
Diagnostic radiology and nuclear medicine imaging in Hodgkin's disease. In : Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM, Eds. *Hodgkin's disease*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 1999. p. 241-62.
65. **Gupta RK, Gospodarowic MK, Lister T.**
Clinical evaluation and staging of Hodgkin's disease. In : Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM, Eds. *Hodgkin's disease*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 1999. p.
66. **Castellino RA, Hoppe RT, Blank N, et al.**
Computed tomography, lymphography, and staging laparotomy: correlations in initial staging of Hodgkin disease. *AJR Am J Roentgenol* 1984;143:37-41.

67. **Castellino RA.**
Diagnostic imaging evaluation of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1991;67:1177-1180.
68. **Portlock CS, Yahalom J.**
The management of Hodgkin's disease during pregnancy. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, et al., eds. *Hodgkin's disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:693-700
69. **Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al:**
Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: A report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 25:3746-3752, 2007
70. **Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al:**
Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 91:482-489, 2006.
71. **Naumann R, Beuthein-Baumann B, Reiss A, et al. S**
ubstantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 2004;90(3): 620-5.
72. **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al.**
Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
73. **Macintyre EA, Vaughan Hudson B, Linch DC, et al:**
The value of staging bone marrow trephine biopsy in Hodgkin's disease. *Eur J Haematol* 39:66-70, 1987.
74. **Gomez-Almaguer D, Ruiz-Arguelles GJ, Lopez-Martínez B, et al:**
Role of bone marrow examination in staging Hodgkin's disease: Experience in Mexico. *Clin Lab Haematol* 24:221-223, 2002.
75. **Carde P, Glatstein E. Role of staging laparotomy in Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, et al., eds.**
Hodgkin's disease. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:273-294.

76. **Kaplan HS. Hodgkin's disease, 2nd ed.**
Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980.
77. **Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, et al.**
Clinical staging versus lapa- rotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993;11:2258-2272.
78. **Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al:**
Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 31:1860-1861, 1971.
79. **Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al:**
Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 7:1630-1636, 1989.
80. **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: 1630-1636.
81. **Henry-Amar M, Aeppli DM, Anderson J, Ashley S, Bonichon F, Cox RS et al.**
Workshop statistical report. In: Somers R, Henry-Amar M, Meerwaldt J, Carde P. Treatment strategy in Hodgkin's disease. Colloque INSERM. n° 196 London: INSERM/John Libbey Eurotext, 1990; 169-422
82. **Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, editors.**
SEER Cancer Statistics Review, 1975- 2009 (Vintage 2009 Populations). Bethesda, MD: National Cancer Institute; Available at [http:// seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/). Based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2012.
83. **Çadvar AO, Gözdasoglu S, Yavuz G, et al.**
Characteristics of "early type-I pattern" (0-6 years) Hodgkin's disease in Turkish children. *Turk J Haematol* 2002;19:55-62.
84. **Weinreb M, Day PJR, Niggli F, et al.**
The consistent association between Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease in children in Kenya. *Blood* 1996;87:3828-36.

85. **Dinand V, Dawar R, Arya LS, et al.**
Hodgkin's lymphoma in Indian children: prevalence and significance of Epstein-Barr virus detection in Hodgkin's and Reed-Sternberg cells. *Eur J Cancer* 2007;43:161-8.
86. **Claviez A, Tiemann M, Lüders H, et al.**
Impact of latent Epstein-Barr virus infection on outcome in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:4048-56.
87. **Kaplan HS.** *Hodgkin's disease Cambridge: Mass: Harvard University Press, 1980*
88. **Fermé C, Mounier N, Diviné M** Intensive salvage chemotherapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced HD in relapse or failure after initial chemotherapy : results of the GELA H89 trial. *JCO* 2002;20:467-75
89. **Hasenclever D, Diehl V.**
A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J med* 1998; 339: 1506-14
90. **Cadre P, Burgers JM, Henry-Amar M.**
Clinical stage I and II Hodgkin's disease : a specifically tailored therapy according to prognostic factors. *JCO* 1988; 6:239-52
91. **Zinzani PL, Tani M, Fanti S, et al:**
Early positron emission tomography (PET) restaging: A predictive final response in Hodgkin's disease patients. *Ann Oncol* 17:1296-1300, 2006.
92. **Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al:**
Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: A report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 25:3746-3752, 2007.
93. **Henry-Amar M, Aeppli DM, Anderson J, Ashley S, Bonichon F, Cox RS et al.**
Workshop statistical report. In: Somers R, Henry-Amar M, Meerwaldt J, Carde P. Treatment strategy in Hodgkin's disease. Colloque INSERM. n° 196 London: INSERM/John Libbey Eurotext, 1990; 169-422
94. **Hasenclever D, Diehl V.**
A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1506-14.

95. **Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, et al.**
International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *J Clin Oncol* 2012;30:3383-8.
96. **Gupta RK, Gospodarowic MK, Lister TA :**
Clinical evaluation and staging of Hodgkin's disease ; p 223-40 ; Hodgkin's disease, edited by P.M.Mauch, J.O. Armitage, V. Diehl, R.T. Hoppe, and L.M. Weiss, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999
97. **Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, 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 ; 11 : 1630-6
98. **Bates NP, Williams MV, Bessel EM, Hudson GV, Hudson BV :**
Efficacy and toxicity of Vinblastine, Bleomycin, and Methotrexate with involved field radiotherapy in clinical stage IA and IIA Hodgkin's disease : a British National Lymphoma Investigation pilot study. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 288-96
99. **Cosset JM : Maladie de Hodgkin de l'adulte.**
La radiothérapie. P 70-5 ; Standards, Options & Recommandations, FNCLCC & GELA, 1999, Editions John Libbey Eurotext, Paris
100. **Cosset JM, Ferme C, Noordijk, Dubray BM, Thirion P, Henri-Amar M :**
Combined modality treatment for poor prognosis stages I and II Hodgkin's disease. *Semin Radiat Oncol* 1996 ; 6 : 185-95
101. **Golomb HM :**
Management of early-stage Hodgkin's disease : a continuing evolution. *Semin Oncol* 1998 ; 25 : 476-82
102. **Gilbert R.**
Radiotherapy in Hodgkin's disease (malignant granulomatosis): anatomic and clinical foundations; governing principles; results. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1939;41:198-241.
103. **Peters MV.**
A study in survivals in Hodgkin's disease treated radiologically. *Am J Roentgenol* 1950;63:299-311.

104. **Easson E, Russell M.**
The cure of Hodgkin's disease. *Br Med J* 1963;1:1704–1707.
105. **SA, Kaplan HS, Hoppe RT, et al.**
The Stanford randomized trials of the treatment of Hodgkin's disease 1967–1980. In Rosenberg SA, Kaplan HS (eds): *Malignant Lymphomas: Etiology, Immunology, Pathology, Treatment*. New York: Academic Press, 1982, pp 513–522.
106. **Devesa S, Silverman D, Young J, et al.**
Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States, 1947–1984. *J Natl Cancer Inst* 1987;79:701–770.
107. **Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Clark RM, et al.**
Analysis of supradiaphragmatic clinical stage I and II Hodgkin's disease treated with radiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22: 859–865.
108. **Hoppe RT, Coleman CN, Cox RS, et al.(1982)**
The management of stage I–II Hodgkin's disease with irradiation alone or combined modality therapy: the Stanford experience.
Blood 59(3): 455–65
109. **Raemaekers J, Kluin–Nelemans H, Teodorovic I, et al. (2002)**
The achievements of the EORTC Lymphoma Group. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer* 38 (Suppl 4): S107–13
110. **Tubiana M, Henry–Amar M, Carde P, et al. (1989)**
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* 73(1): 47–56
111. **Tubiana M, Henry–Amar M, Hayat M, et al. (1979)**
Long-term results of the EORTC randomized study of irradiation and vinblastine in clinical stages I and II of Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 15(5): 645–57
112. **Tubiana M, Hayat M, Henry–Amar M, et al. (1981)**
Five-year results of the EORTC randomized study of splenectomy and spleen irradiation in clinical stages I and II of Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 17(3): 355–63
113. **Noordijk EM, Carde P, Hagenbeek A, et al.**
Combination of radiotherapy and chemotherapy is advisable in all patients with clinical stage I–II Hodgkin's disease. Six-year results of the EORTC–GPMC controlled clinical trials H7–VF, H7–F and H7– [abstract 177]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:173

114. **Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC, et al.**
Long-term survival in Hodgkin's disease: relative impact of mortality, second tumors, infection, and cardiovascular disease. *Cancer J Sci Am* 1995;1:33-42.
115. **Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, et al.**
Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1988;318:76-81.
116. **Henry-Amar M.**
Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: a report from the International Database on Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1992;3:117-128.
117. **Noordijk EM, Carde P, Hagenbeek A, et al.**
Combination of radiotherapy and chemotherapy is advisable in all patients with clinical stage I-II Hodgkin's disease. Six-year results of the EORTC-GPMC controlled clinical trials H7-VF, H7-F and H7-U [abstract 177]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:173.
118. **Noordijk EM, Carde P, Mandard AM, et al.**
Preliminary results of the EORTC-GPMC controlled clinical trial H7 in early-stage Hodgkin's disease. EORTC Lymphoma Cooperative Group and Groupe Pierre-et-Marie-Curie. *Ann Oncol* 1994;5:107-112.
119. **Carde P, Burgers JM, Henry-Amar M, et al.**
Clinical stages I and II Hodgkin's disease: a specifically tailored therapy according to prognostic factors. *J Clin Oncol* 1988;6:239-252.
120. **Noordijk EM, Carde P, Mandard AM, et al.**
Preliminary results of the EORTC-GPMC controlled clinical trial H7 in early-stage Hodgkin's disease. EORTC Lymphoma Cooperative Group and Groupe Pierre-et-Marie-Curie. *Ann Oncol* 1994;5:107-112.
121. **Noordijk EM, Carde P, Hagenbeek A, et al.**
Combination of radiotherapy and chemotherapy is advisable in all patients with clinical stage I-II Hodgkin's disease. Six-year results of the EORTC-GPMC controlled clinical trials H7-VF, H7-F and H7-U [abstract 177]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:173.
122. **Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, et al.(2004)**
ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol* 22(14): 2835-41

123. **Wolf J, Tesch H, Parsa-Parsi R, et al.**
Current clinical trials for the treatment of adult Hodgkin's disease: common strategies and perspectives. *Ann Oncol* 1998;9:S79-S82.
124. **Thomas J, Fermé C, Noordijk EM, et al.**
Six courses of EBVP followed by 36 Gy involved-field radiotherapy vs no irradiation in favourable supradiaphragmatic clinical stage I-II Hodgkin's lymphoma: the EORTC-GELA strategy in 771 patients (H9-F trial-20982) [abstract E1 1a]. *Eur J Haematol* 2004;73(Suppl 65):40.
125. **Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. (2007)**
Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 357(19): 1916-27
126. **Engert A, Schiller P, Josting A, et al. (2003)**
Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 21(19): 3601-8
127. **Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, et al.(2006)**
Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 79(3): 270-7
128. **Shahidi M, Kamangari N, Ashley S, et al. (2006)**
Site of relapse after chemotherapy alone for stage I and II Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 78(1): 1-5
129. **Vijayakumar S, Myriantopoulos LC.**
An updated dose-response analysis in Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1992;24:1-13.
130. **Seydel HG, Bloedorn FG, Wizenberg MJ.**
Time-dose-volume relationship in Hodgkin's disease. *Radiology* 1967;89:919-922.
131. **Mendenhall NP, Rodrigue LL, Moore-Higgs GJ, et al.**
The optimal dose of radiation in Hodgkin's disease: an analysis of clinical and treatment factors affecting in-field disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:551-561.

132. **Kaplan HS.**
Evidence for a tumoricidal dose level in the radiotherapy of Hodgkin's disease.
Cancer Res 1966;26:1221-1224.
133. **Jacobs ML, Marasso FJ. Lymphomas:**
relationship between dosage and recurrence.
Radiology 1964;88:106-107.
134. **Raubitschek A, Glatstein E.**
The never-ending controversies in Hodgkin's disease.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;17:1115-1117.
135. **Fletcher GH, Shukovsky LJ.**
The interplay of radiocurability and tolerance in the irradiation of human cancers. J
Radiol Electrol 1975;56:383-400.
136. **Vijayakumar S, Myriantopoulos LC.**
An updated dose-response analysis in Hodgkin's disease. Radiother Oncol 1992;24:1-
13.
137. **Brincker H, Bentzen SM.**
A re-analysis of available dose-response and time-dose data in Hodgkin's disease.
Radiother Oncol 1994;30:227-230.
138. **Hanks GE, Kinzie JJ, White RL, et al.**
Patterns of Care Outcome Studies: results of the national practice in Hodgkin's disease.
Cancer 1983;51:569-573.
139. **Thar TL, Million RR, Hausner RJ, et al.**
Hodgkin's disease, stages I and II: relationship of recurrence to size of disease,
radiation dose, and number of sites involved. Cancer 1979;43:1101-1105.
140. **Schewe KL, Reavis J, Kun LE, et al.**
Total dose, fraction size, and tumor volume in the local control of Hodgkin's disease. Int
J Radiat Oncol Biol Phys 1988;15:25-28.
141. **Sears JD, Greven KM, Ferree CR, et al.**
Definitive irradiation in the treatment of Hodgkin's disease. Analysis of outcome,
prognostic factors, and long-term complications. Cancer 1997;79:145-151.

142. **Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al.(2010)**
Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 363(7): 640–52
143. **Arakelyan N, Jais J-P, Delwail V, et al.(2010)**
Reduced versus full doses of irradiation after 3 cycles of combined doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in early stage Hodgkin lymphomas: results of a randomized trial. *Cancer* 116(17): 4054–62
144. **Noordijk E, Thomas J, Fermé C, et al.(2005)**
First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL). *J Clin Oncol* 23(16S): 6505
145. **Fabian CJ, Mansfield CM, Dahlberg S, et al.**
Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin disease. A Southwest Oncology Group randomized study. *Ann Intern Med* 1994;120:903–912.
146. **Diehl V, Loeffler M, Pfreundschuh M, et al. F**
urther chemotherapy versus low-dose involved-field radiotherapy as consolidation of complete remission after six cycles of alternating chemotherapy in patients with advanced Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 1995;6:901–910.
147. **Raemaekers J, Burgers M, Henry-Amar M, et al.**
Patients with stage III/IV Hodgkin's disease in partial remission after MOPP/ABV chemotherapy have excellent prognosis after additional involved-field radiotherapy: interim results from the ongoing EORTC-LCG and GPMC phase III trial. The EORTC Lymphoma Cooperative Group and Groupe Pierre-et-Marie-Curie. *Ann Oncol* 1997;8:111–114.
148. **Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, et al.**
Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2003;348:2396–2406.
149. **Aleman BM, Raemaekers JM, Tomisic R, et al.**
Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:19–30.

150. **Johnson PW, Sydes MR, Hancock BW, et al. (2010)**
Consolidation radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma: survival data from the UKLG LY09 randomized controlled trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol* 28(20): 3352–9
151. **Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, et al. (2011)**
Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 29(32): 4234–42
152. **Kobe C, Dietlein M, Franklin J, et al.(2008)**
Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 112(10): 3989–94
153. **Josting A, Nogova L, Franklin J, et al. (2005)**
Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 23: 1522–9
154. **Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. (2001)**
A 2 step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 97: 616–23
155. **Lagrange JL, Kirova Y, Le Bourgeois JP, Cosset JM.**
Maladie de Hodgkin : du [29] volume tumoral macroscopique au volume-cible anatomoclinique, données acquises et problèmes non résolus. *Cancer Radiother* 2001;5:650–8.
156. **Bates NP, Williams MV, Bessel EM, Hudson GV, Hudson BV :**
Efficacy and toxicity of Vinblastine, Bleomycin, and Methotrexate with involved field radiotherapy in clinical stage IA and IIA Hodgkin's disease : a British National Lymphoma Investigation pilot study. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 288–96
157. **EORTC-GPMC-GELA :**
Protocole H8 for a prospective controlled trial in clinical stage I-II supradiaphragmatic Hodgkin's disease. Evaluation of treatment efficacy and (long-term) toxicity in 3 different prognostic subgroups

158. **Groupe d'étude des lymphomes Hodgkiniens (GELH) : Protocole multicentrique H.89**
159. **MH 90 – GOELAMS :**
Protocole de traitement de la maladie de Hodgkin de l'adulte. *Cancerol Auj*, 1997; 6–32
160. **Oberlin O, Pacquement H, Raquin MA, Chompret A, Habrand JL, et al :**
Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease : the experience of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 1602–08
161. **Société Française d'Oncologie Pédiatrique : Maladie de Hodgkin de l'enfant : Etude MDH 90**
162. **Radiotherapy of lymphomas I. Barillot, b,*,c, M.A. MahéA ,d, D. Antonie, C. Hennequin 2016**
Société française de radiothérapie oncologique
<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.012>
163. **Lee CK. Radiotherapy for Hodgkin's disease. In : Levitt SH, Purdy JA, Perez CA, Vijayakumar S.**
Technical Basis of Radiation Therapy -- Practical Clinical Applications. Berlin: Springer Verlag; 2006 .p.805–35.
164. **Prosnitz LR, Brizel DM, Light KL.**
Radiation techniques for the treatment [41] of Hodgkin's disease with combined modality therapy or radiation alone.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:885–95.
165. **Reboul F. Lymphomes malins.**
In: Mazon JJ, Locoche T, Maugis A, Eds. [43]
Techniques d'irradiation des cancers. Paris: Vigot; 1992. p.226–32
166. **Evolving Role of Radiation Therapy for Hematologic Malignancies**
Chung K. Lee, MD
Department of Therapeutic Radiology–Radiation Oncology, University of Minnesota, 420 Delaware Street SE,
Minneapolis, MN 55455, USA doi:10.1016/j.hoc.2006.01.020
167. **Hennequin, C., Carrie C, Hoffstetter S., Girinsky T., Cosset J. M.**
For the French centers of Radiation Oncology of the EORTC/GELA trial. Quality Control Program of Radiation Therapy in EORTC/GELA H8 Trial for Stage I–II Hodgkin's Disease: The French Centers Experience 42nd ASTRO meeting *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, 48, Sup, 235–6.

168. **Schellong G, Potter R, Bramswig J, Wagner W, Prott FZ, et al.:**
High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease : the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 3736-3744
169. **Samson MJ, van Sornsen de Koste JR, de Boer HC, Tankink H, Verstraate M, Essers M, Visser AG, Senan S.**
An analysis of anatomic landmark mobility and setup deviations in radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Mar 1;43(4):827-32.
170. **Josting A, Wolf J, Diehl V.**
Hodgkin disease: Prognostic factors and treatment strategies. *Curr. Op. Oncol.* 2000; 12: 403-11.
171. **Brown AP, Urie MM, Barest G, Cheng E, Coia L, Emami BN, Galvin J et al. :**
Three-dimensional photon treatment planning for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 ; 21 : 205-15
172. **Vuong T, Parker W, Patrocinio HJ, Fava P, ParmarD, et al. :**
An alternative mantle irradiation technique using 3D CT-based treatment planning for female patients with Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 47 : 739-48
173. **Goodman KA, Toner S, Hunt M et al (2005)**
Intensity-modulated radiotherapy for lymphoma involving the mediastinum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:198-206
174. **Paumier A, Ghalibafian M, Gilmore J et al (2012)**
Dosimetric benefit of intensity modulated radiotherapy combined with deep inspiration breath-hold technique in patients with mediastinal Hodgkin's Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:1522-1527
175. **Stromberg JS, Sharpe MB, Kim LH, Kini VR, Jaffray DA, et al. :**
Active breathing control (ABC) for Hodgkin's disease : reduction in normal tissue irradiation with deep inspiration and implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 48 : 797-806
176. **Girinsky T, Ghalibafian M (2005)**
Radiation treatment in non Hodgkin's lymphomas: present and future directions. *Cancer Radiother* 9:422-426

- 177. Girinsky T, Pichenot C, Beaudre A et al (2006a)**
Is intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:218-226
- 178. Yahalom J, Mauch P.**
The involved field is back: issues in delineating the [50] radiation field in Hodgkin's disease.
Ann Oncol 2002;13 (Suppl 1):79-83.
- 179. Hodgkin's Lymphoma F. Drouet a, X. Cahu b Cancer/Radiothérapie 14 Suppl. 1 (2010) S198-S209 , Y. Pointreau c, F. Denis d, M.A. Mahé**
a* 2010 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).
- 180. Breath-hold technique in conventional APPA or intensity modulated radiotherapy for Hodgkin's lymphoma Comparison of ILROG IS-RT and the GHSG IF-RT**
Jan Kriz · Max Spickermann · Philipp Lehrich · Heinz Schmidberger · Gabriele Reinartz · Hans Eich · Uwe Haverkamp
Received: 9 January 2015 / Accepted: 25 March 2015
DOI 10.1007/s00066-015-0839-x
- 181. ABRAHAMSEN AF, LOGE JH, HANNISDAL E, NOME O, LUND MB, HOLTE H, KVALOY S.**
Late medical sequelae after therapy for supradiaphragmatic Hodgkin's disease.
Acta Oncol 1999; 38:511-5.
- 182. 154 Bucher JA, Fleming TJ, Fuller LM et al (1988) Preliminary**
observations on the effect of mantle field radiotherapy on salivary flow rates in patients with Hodgkin's disease.
J Dent Res 67:518-521
- 183. Keene HJ, Fleming TJ, Toth BB (1994) Cariogenic microflora in**
patients with Hodgkin's disease before and after mantle field radiotherapy.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 78:577-582
- 184. Lewanski CR, Sinclair JA, Stewart JS (2000) Lhermitte's sign**
following head and neck radiotherapy.
Clin Oncol (R Coll Radiol) 12:98-103

185. **Esik O, Csere T, Stefanits K et al**
(2003a) A review on radiogenic Lhermitte's sign.
Pathol Oncol Res 9:115-120
186. **Esik O, Csere T, Stefanits K et al**
(2003b) Increased metabolic activity in the spinal cord of patients with long-standing Lhermitte's sign.
Strahlenther Onkol 179:690-693
187. **Tarbell NJ, Thompson L, Mauch P**
(1990) Thoracic irradiation in Hodgkin's disease: disease control and long-term complications.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 18:275-281
188. **J Aleman B, van den Belt-Dusebout A, De Bruin M.**
Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma.
Blood 2007;109:1878-86.
189. **Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ et al**
(2003) Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease.
J Clin Oncol 21:3431-3439
190. **92 171 Ng AK, Bernardo MP, Weller E et al**
(2002a) Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger.
J Clin Oncol 20:2101-2108
191. **Hancock SL, Cox RS, McDougall IR**
(1991) Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease.
N Engl J Med 325:599-605
192. **Bhatia S, Ramsay NK, Bantle JP et al**
(1996) Thyroid abnormalities after therapy for Hodgkin's disease in childhood.
Oncologist 1:62-67
193. **De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M et al**
(2008) Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma.
Blood 111:101-108

194. **Anselmo AP, Cartoni C, Bellantuono P et al**
(1990) Risk of infertility In patients with Hodgkin's disease Treated with ABVDvs MOPP vs ABVD/MOPP.
Haematologica 75:155-158
195. **Wallace WH, Thomson AB, Saran F et al**
(2005) Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 62:738-744
196. **Sklar CA, Mertens AC, Mitby P et al**
(2006) Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study.
J Natl Cancer Inst 98:890-896
197. **Williams RS, Littell RD, Mendenhall' NP**
(1999) Laparoscopic oophoropexy and ovarian function in the treatment of Hodgkin disease. Cancer 86:2138-2142
198. **Meistrich ML**
(1993) Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis.
Eur Urol 23:136-141
199. **Fonatsch C, Jox A, Streubel B, et al:**
Cytogenetic findings in Hodgkin's disease celllines. In Mauch PAJ, Diehl V, Hoppe R, et al: Hodgkin's disease, Philadelphia, 1999, Lippincott Williams and Wilkins, pp 213-219.
200. **De Vita VT Jr, Hubbard SM, Longo DL:**
The chemotherapy of lymphomas: looking back, moving forward—the Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture, Cancer Res 47(22):5810-5824, 1987.
201. **Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A:**
Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results, Ann Intern Med 104(6):739-746, 1986.
202. **Klimo P, Connors JM: MOPP/ABV hybrid program:**
combination chemotherapy based on early introduction of seven effective drugs for advanced Hodgkin's disease, J Clin Oncol 3(9):1174-1182, 1985.

- 203. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al:**
Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD, N Engl J Med 327(21):1478-1484, 1992.
- 204. Diehl V, Engert A, Re D:**
New strategies for the treatment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma, Hematol Oncol Clin North Am 21(5):897-914, 2007.
- 205. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al:**
Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: ture results of a prospective clinical trial,
J Clin Oncol 20(3):630-637, 2002
- 206. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al.**
(2002) Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial.
J Clin Oncol 20(3): 630-7
- 207. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al.**
(2010) Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma.
N Engl J Med 363(7): 640-52
- 208. Milpied N, Fielding AK, Pearce RM, et al.**
(1996) Allogeneic bone-marrow transplant is not better than autologous for patients with relapsed HD from the EBMT.
J Clin Oncol 14: 1291-6
- 209. Anderlini P, Saliba R, Acholonu S, et al.**
(2005) Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease: low transplant related mortality and impact of intensity of conditioning regimen.
Bone Marrow Transplant
35: 943-51
- 210. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al.**
(2001) A 2 step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease:
analysis by intent to treat and development of a prognostic model.
Blood 97: 616-23

211. **Josting A, Franklin J, Sieber M, et al.**
(2002) Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 20: 220–31
212. **Rodriguez J, Rodriguez MA, Fayad L, et al.**
(1999) ASHAP: a regimen for cytoreduction of refractory or recurrent Hodgkin's disease. *Blood* 93: 3632–6
213. **Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al.**
(2007) Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 92: 35–41
214. **Fermé C, Mounier N, Diviné M, et al.**
(2002) Intensive salvage chemotherapy with highdose Chemotherapy for patients with advanced HD in relapse or failure after initial chemotherapy :results of the GELA H89 trial.
*J Clin Oncol*20:467–75
215. **Sibon D, Ertaut M, Al Nawakil C, et al.**
(2011) Combined ifosfamide, etoposide and oxalipatin chemotherapy, a low-toxicity regimen for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma after ABVD/EBVP: a prospective monocentre study on 34 patients. *BJ Haematol* 153: 191–8
216. **Morschhauser F, Brice P, Ferme C, et al.**
(2008) Risk-adapted salvage treatment with single or double autologous stem-cell transplantation for first relapsing/refractory Hodgkin lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial.
J Clin Oncol 26: 5780–7
217. **I. Tazi, L. Mahmal**
La maladie de Hodgkin
Service d'hématologieCHU Mohammed VI – Marrakech
Manuel de Cancérologie Société Marocaine de Cancérologie 2013 page 690
218. **Skoetz N, Trelle S, Rancea M, et al.**
Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis.
Lancet Oncol 2013;14(10):943–52.

219. **Swerdlow AJ.**
Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma.
EurJNuclMedMolImaging2003;30(Suppl.1):S3-12.
220. **BRIAN J., BYRNE., GOCERMAN JP.**
Salvage therapy in Hodgkin Lymphoma.
The Oncologist 2007; 12: 156-67.
221. **Jona A, Younes A**
(2010) Novel treatment strategies for patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma.
Blood Rev 24: 233-8
222. **Younes A, Pro B, Fayad L**
(2006) Experience with bortezomib for the treatment of patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma.
Blood 107: 1731-2
223. **Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, et al.**
(2011) A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed refractory classical HL.
Blood 118: 5119-25
224. **Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, et al.**
(2010) A phase II of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma.
Am J Hematol
225. **Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al.**
(2010) Brentuximab vedotin (SGN35) for relapsed CD30-positive Lymphomas.
N Engl J Med 363: 1812

قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بأدلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بأدلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل

في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي ،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

**إسهام المعالجة بالأشعة
في علاج سرطان الغدد اللمفاوية الهودجيني
لدى البالغين دراسة استيعادية بصدد 88 حالة
الأطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم 19 / 01 / 2017
من طرف

السيد حسن ابورزاق

المزداد 09 يناير 1989 بالصويرة

طبيب داخلي بالمستشفى الجامعي محمد السادس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

العلاج بالأشعة - سرطان الغدد اللمفاوية الهودجيني - بالغ.

اللجنة

الرئيس	م. خوشاني	السيدة
المشرف	أستاذة مبرزة في العلاج بالأشعة ع. العمراني	السيد
الحكام	أستاذ مبرز في العلاج بالأشعة أ. التازي	السيد
	أستاذ مبرز في أمراض الدم ه. جلال	السيد
	أستاذ مبرز في الفحص بالأشعة	