



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2009

Thèse N° 91

**PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE THERAPEUTIQUE ET
EVOLUTIF DE LA MALADIE DE HODGKIN
EXPERIENCE DU SERVICE D'HEMATOLOGIE DU CHU
MOHAMMED VI**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../ 2009

PAR

Mme LOUBNA BOUATBA
Née le 31/07/1983 à MARRAKECH

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

MALADIE DE HODGKIN – EPIDEMIOLOGIE – TRAITEMENT- EVOLUTION

JURY

M ^r .	M. HARIF	PRESIDENT
	Professeur d'Hématologie clinique	
M ^r .	L. MAHMAL	RAPPORTEUR
	Professeur agrégé d'Hématologie clinique	
M ^r .	A. OUSEHAL	JUGES
	Professeur de Radiologie	
M ^{me} .	B. BELAABIDIA	
	Professeur d'Anatomie pathologique	
M ^r .	A. TAHRI	
	Professeur agrégé de Radiothérapie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر
نعمتك التي أنعمت عليّ
وعلى والديّ وأن أعمل
صالحاً ترضاه وأصلح لي
في ذريّتي إني تبت إليك
وإني من المسلمين"

Serment d'Hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948.

**Liste des
Enseignants de la Faculté de
Médecine et de Pharmacie
Marrakech**

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire

: Pr. Badie-Azzamann MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice doyen

: Pr. Ahmed OUSEHAL

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ABBASSI	Hassan	Gynécologie-Obstétrique A
AIT BENALI	Said	Neurochirurgie
ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
ABOUSSAD	Abdelmounaim	Néonatalogie
BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie A
EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
EL IDRISSI DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
ESSADKI	Omar	Radiologie
FIKRY	Tarik	Traumatologie- Orthopédie A
KISSANI	Najib	Neurologie

KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie B
MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
SARF	Ismail	Urologie
SBIHI	Mohamed	Pédiatrie B
SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique A
TAZI	Imane	Psychiatrie

PROFESSEURS AGREGES

ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique B
AMAL	Said	Dermatologie
AIT SAB	Imane	Pédiatrie B
ASRI	Fatima	Psychiatrie
ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique A
AKHDARI	Nadia	Dermatologie
BENELKHAIAT BENOMAR	Ridouan	Chirurgie – Générale
BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
CHABAA	Laila	Biochimie
ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
GUENNOUN	Nezha	Gastro – Entérologie
LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie

NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie B
SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie- Réanimation
YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation
TAHRI JOUTEI HASSANI	Ali	Radiothérapie
SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie A

PROFESSEURS ASSISTANTS

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

BENHADDOU	Rajaa	Ophtalmologie
BENJILALI	Laila	Médecine interne
BENZAROUEL	Dounia	Cardiologie
BOUKHANNI	Lahcen	Gynécologie – Obstétrique B
BOURROUS	Monir	Pédiatrie A
BSSIS	Mohammed Aziz	Biophysique
CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique
CHAFIK	Rachid	Traumatologie-orthopédie A
CHAIB	Ali	Cardiologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
DAHAMI	Zakaria	Urologie
DIFFAA	Azeddine	Gastro - entérologie
DRAISS	Ghizlane	Pédiatrie A
DRISSI	Mohamed	Anesthésie -Réanimation
EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
EL ANSARI	Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL BOUCHTI	Imane	Rhumatologie
EL BOUIHI	Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
EL HAOURY	Hanane	Traumatologie-orthopédie A
EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie B
EL JASTIMI	Said	Gastro-Entérologie

EL KARIMI	Saloua	Cardiologie
EL MANSOURI	Fadoua	Anatomie - pathologique
ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
HAJJI	Ibtissam	Ophtalmologie
HAOUACH	Khalil	Hématologie biologique
HERRAG	Mohammed	Pneumo-Phtisiologie
HOCAR	Ouafa	Dermatologie
JALAL	Hicham	Radiologie
KAMILI	El ouafi el aouni	Chirurgie – pédiatrique générale
KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
KHOUCHANI	Mouna	Radiothérapie
KHOULALI IDRISSE	Khalid	Traumatologie-orthopédie
LAGHMARI	Mehdi	Neurochirurgie
LAKMICHI	Mohamed Amine	Urologie
LAOUAD	Inas	Néphrologie
LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
MADHAR	Si Mohamed	Traumatologie-orthopédie A
MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
MAOULAININE	Fadlmrabihrabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
MOUFID	Kamal	Urologie
NARJIS	Youssef	Chirurgie générale
NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
NOURI	Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
OUALI IDRISSE	Mariem	Radiologie
OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique

QACIF	Hassan	Médecine Interne
RABBANI	Khalid	Chirurgie générale
SAMLANI	Zouhour	Gastro - entérologie
SORAA	Nabila	Microbiologie virologie
TASSI	Noura	Maladies Infectieuses
ZAHLANE	Mouna	Médecine interne
ZAHLANE	Kawtar	Microbiologie virologie
ZOUGAGHI	Laila	Parasitologie –Mycologie

DEDICACES

A la mémoire de ma très chère maman,

Au doux rayon de soleil qui a su me réchauffer

A la ravissante fleur qui a su embellir ma vie

Aucune dédicace ne peut exprimer ce que je ressens en pensant :

A toute la tendresse et l'amour dont elle m'avez généreusement entourés

*A l'ampleur des sacrifices et des souffrances qu'elle a endurés pour pouvoir
m'éduquer et me voir heureuse*

A ces encouragements qui m'ont toujours soutenus et guidés

*Puisse ton âme repose en paix, que Dieu, le tout puissant, te couvre de sa sainte
miséricorde*

A mon très cher papa,

Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance envers la personne la plus chère à mon cœur ! Si mes expressions pourraient avoir quelque pouvoir, j'en serais profondément heureuse. Je vous dois ce que je suis. Votre prière et votre sacrifice m'ont comblé tout au long de mon existence. Que cette thèse soit au niveau de votre attente, présente pour vous l'estime et le respect que je voue, et qu'elle soit le témoignage de la fierté et l'estime que je ressens. Que Dieu le tout puissant vous procure santé, bonheur et prospérité.

A mon très cher époux Mr Essaid Midafi,

Ton soutien moral et ta compréhension ont toujours été présents aux moments les plus difficiles

Symbole de patience et de sympathie, je voudrais pouvoir t'apporter ici la chaleur de mon affection, de mon respect et de mon grand amour.

Ce travail a été réalisé grâce à toi, au temps que tu as bien voulu m'accorder, par amour pour moi et par respect vis-à-vis de mon objectif. Je me dois de considérer ma réussite comme une œuvre commune, une œuvre de notre couple.

Je te serais toujours reconnaissante pour tous les encouragements que tu m'as prodigués, et qui ont permis à ce travail de voir le jour.

*Que nos liens restent toujours solides et que Dieu nous apporte bonheur et nous aide à
réaliser tous nos vœux*

A ma fille Fatima Ezzahra,

A mes nièces Sara et Hiba,

A mes très chères Sœurs Raja, Ikbal, Sahar,

Vous avez toujours été là pour moi, à partager les moments difficiles mais aussi les plus joyeux, je vous dédie ce travail, en guise de reconnaissance de votre amour, votre affection, votre tendresse, votre compréhension et votre générosité avec tous mes vœux de bonheur, de santé, de succès et de réussite.

Je prie Dieu le tous puissant de nous garder, à jamais unis en plein amour, joie et prospérité. J'espère que vous soyez aujourd'hui fières de moi. Je vous aime.

A mon très cher grand père Mr Elbaz Ahmed

Au plus doux et au plus tendre des grands pères. Aucune dédicace ne saurait exprimer ma reconnaissance, mon grand attachement et mon grand amour. Que cette thèse soit le témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance pour les nombreux sacrifices que tu as consentis à notre égard.

A mon cher frère noureddine,

Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce travail soit témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Que Dieu vous procure bonheur et prospérité.

A mes beaux parents

Vous êtes pour moi un sujet de fierté, aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de mon amour et de mon attachement. Puisse Dieu vous accorde longue vie, afin que je puisse vous combler de mon amour.

A mes tantes, mes oncles et leur famille.

A toutes mes amies.

A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

A la famille Bouatba
A la famille Elbaz
A la famille Midafi

Que cette thèse soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.

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

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both featuring a rolled-up end.

REMERCIEMENTS

A notre rapporteur de thèse : Pr. L. Mahmal professeur agrégé d'hématologie à l'hôpital Ibn Tofail

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail. Nous sommes très touchés par votre disponibilité et par le réconfort que vous nous avez apporté lors de l'élaboration de ce travail. Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maître et président de thèse : Pr. M. Harif professeur d'hématologie et directeur du CHU Mohammed VI

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de nos sincères remerciements

A notre maître et juge de thèse Pr. A. Ousehal chef de service de radiologie à l'hôpital Ibn Tofail

Vous avez spontanément accepté de faire partie de notre jury. Nous apprécions vos qualités professionnelles et humaines. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profond respect.

A notre maître et juge Pr. A. Belaabidia chef de service d'anatomie pathologique à l'hôpital Ibn Tofail

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines. Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.

A notre maître et juge Pr. A. Tahri professeur agrégé de radiothérapie à l'hôpital Ibn Tofail :

Vous avez accepté très spontanément de faire partie de notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profond respect.

Au Pr. M. Amine chef de service d'épidémiologie clinique :

Aucune expression ne saurait témoigner de notre gratitude et de la profonde estime que nous portons à votre personne. Votre aide à la réalisation de ce travail était d'un grand apport. Veuillez accepter, Professeur, l'expression de nos remerciements les plus distingués.

Au Dr. M. moafaq Safouane :

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

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip on the right, both with rounded ends and a small circular detail at the top right corner.

ABBREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

ADP : Adénopathie.

BOM : biopsie ostéo-médullaire.

CRP : C réactive protéine.

CHU : centre hospitalier universitaire.

CH : chimiothérapie.

IL : Interleukine.

IRM. : Imagerie par résonance magnétique.

LDH : Lactico-déshydrogénase

LH : lymphome Hodgkinien.

LMNH : lymphome non Hodgkinien.

MDH : maladie de Hodgkin.

OMS : organisation mondiale de santé.

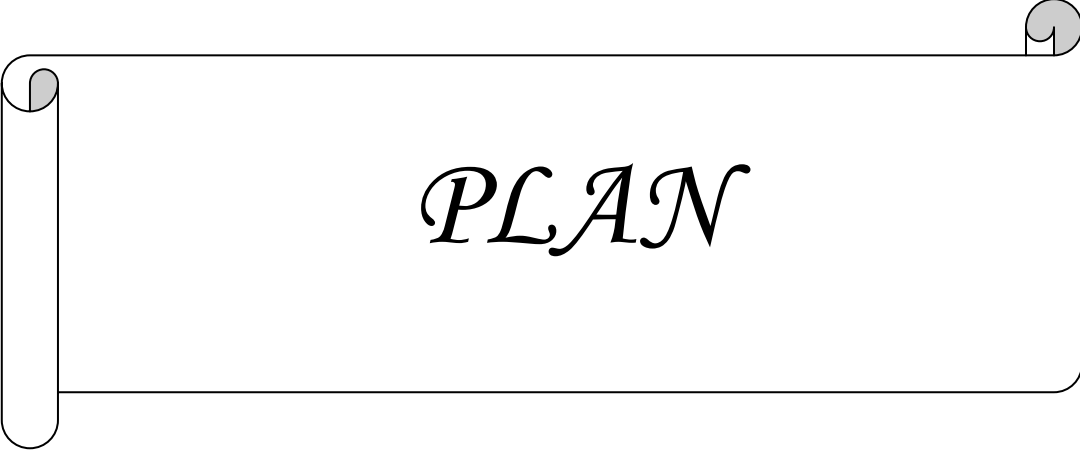
PDV : perdu de Vue.

SC : Stade clinique.

TEP : Tomographie par émission de positrons.

TDM : Tomodensitométrie.

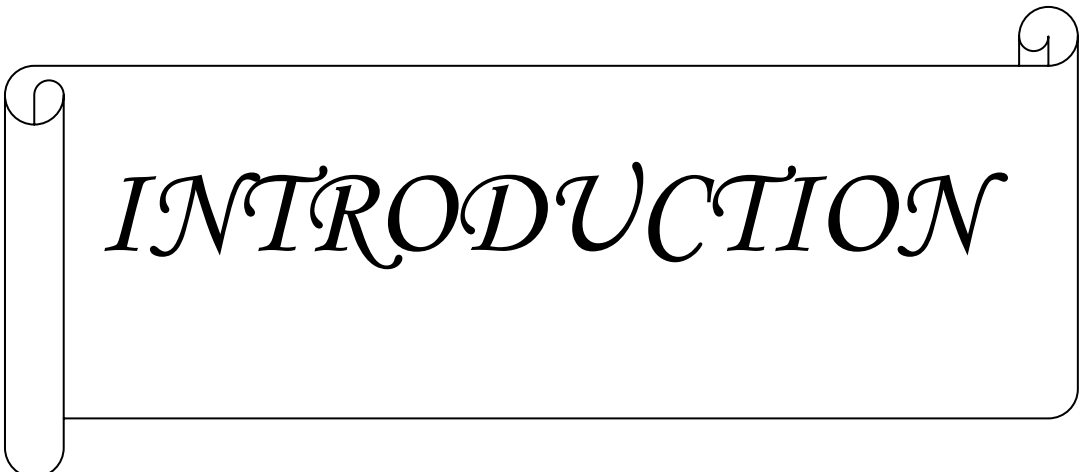
VS : Vitesse de sédimentation.



PLAN

INTRODUCTION.....	23
MALADES ET METHODES.....	26
RESULTATS.....	28
I. EPIDEMIOLOGIE :.....	29
1. Age	30
2. Sexe	31
3. Origine géographique.....	31
4. Facteurs de risque.....	32
II. ETUDE CLINIQUE	33
1. Délai de consultation.....	33
2. Motif de consultation :	34
3. Examen clinique :.....	36
3.1. Signes généraux :	36
3.2. Signes physiques :	37
4. Diagnostic positif :	39
III. BILAN D'EXSTENSION :	42
1. Bilan biologique :	42
1.1. Bilan inflammatoire :	42
1.2. Bilan hépatique :	44
1.3. Bilan rénal	22
1.4. Sérologies :	45
3. Bilan radiologique :	46
3.1. Radiographie pulmonaire :	46
3.2. Echographie abdominale :	47
3.3. Tomodensitométrie :	48
3.4. Echocardiographie :	50
4. Biopsie ostéomédullaire :	50
IV. STADIFICATION :	51
1. Classification anatomo-pathologique d'Ann Arbor :	51
2. Classification selon l'évolutivité :	53
3. Classification finale :	55
V. TRAITEMENT :	56
1. moyens :	56
2. Protocoles :	57
3. Evaluation :	59
4. Résidu tumoral :	59
VI. EVOLUTION :	61
1. Rémission maintenue :	61
2. Rechute :	61
3. perdus de vue :	62
4. Décès :	64
5. Toxicité :	64
DISCUSSION.....	65
I. PHYSIOPATHOLOGIE :	66
1. Origine cellulaire de la maladie de hodgkin :	66
2. L'infection de la cellule tumorale par un virus :	69
3. Rôle du microenvironnement :	69
II. EPIDEMIOLOGIE :	71

1.	Incidence :	71
2.	Age et sexe:	73
3.	Facteurs de risque :	73
III.	MODE D'EXTENSION :	74
IV.	ETUDE CLINIQUE :	75
1.	Circonstances de découverte :	75
2.	diagnostic :	76
V.	BILAN D'EXTENSION :	81
1.	Evaluation clinique :	81
2.	Evaluation biologique :	82
3.	Bilan d'imagerie :	83
3.1.	La radiographie thoracique :	83
3.2.	L'échographie cervicale :	86
3.3.	L'échographie abdominale :	86
3.4.	Tomodensitométrie :	87
3.5.	La tomographie par émission de positrons :	91
3.6.	L'imagerie par résonance magnétique :	93
3.7.	La lymphographie bipédieuse.	93
3.8.	La scintigraphie au gallium	93
4.	Biopsie ostéo-médullaire :	94
5.	Autres investigations :	94
VI.	CLASSIFICATION :	95
VII.	TRAITEMENT :	97
1.	Moyens thérapeutiques :	98
1.1.	La radiothérapie :	98
1.2.	Polychimiothérapie :	101
2.	Stratégies thérapeutiques :	110
3.	Résultats de traitement :	113
4.	Facteurs pronostiques :	117
4.1.	Facteurs liés au patient :	117
4.2.	Evaluation de la masse tumorale :	117
4.3.	Biologiques :	118
VIII.	EVOLUTION :	119
1.	Complications iatrogènes	119
2.	Échecs	123
3.	Rechutes	123
CONCLUSION		125
RESUMES		128
Annexes		133
Bibliographie		141



INTRODUCTION

La maladie de Hodgkin, cancer ganglionnaire identifié à Londres par Thomas Hodgkin en 1832, est une entité distincte au sein des lymphomes. C'est une hémopathie maligne caractérisée par la présence de grandes cellules à noyaux polylobés et multi-nucléolés: cellules de Reed Sternberg, dont l'origine lymphoïde est démontrée, mais dont la cause reste inconnue. Elle représente environ 10% de tous les lymphomes et 1% de tous les cancers. Dans les pays développés on note deux pics de fréquence : le premier chez l'adulte jeune et le deuxième chez l'adulte de plus de 50 ans.

Le but de la prise en charge des patients atteints de lymphome de Hodgkin est la guérison sans séquelle et le maintien d'une qualité de vie optimale. Les progrès thérapeutiques permettent aujourd'hui de guérir environ 75% des patients. Des efforts sont encore nécessaires pour réduire la toxicité des traitements et améliorer le pronostic des formes qui rechutent ou qui résistent au traitement standard. Une stratégie thérapeutique fondée sur le degré de l'extension du lymphome et les facteurs pronostiques est essentielle pour offrir à chaque patient le maximum de chance de guérison.

L'objectif de notre étude est de discuter le profil épidémiologique thérapeutique et évolutif de cette maladie à travers les cas de maladie de Hodgkin,

pris en charge par le service d'hématologie du centre Hospitalier et Universitaire (CHU) Mohammed VI de Marrakech. Nos résultats cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques seront comparés aux données de la littérature.



MALADES ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective et exhaustive des dossiers des patients atteints de maladies de Hodgkin et pris en charge par le service d'hématologie du CHU Mohammed VI de Marrakech. Cette étude s'est étalée sur 3 ans, de Janvier 2004 à Décembre 2006.

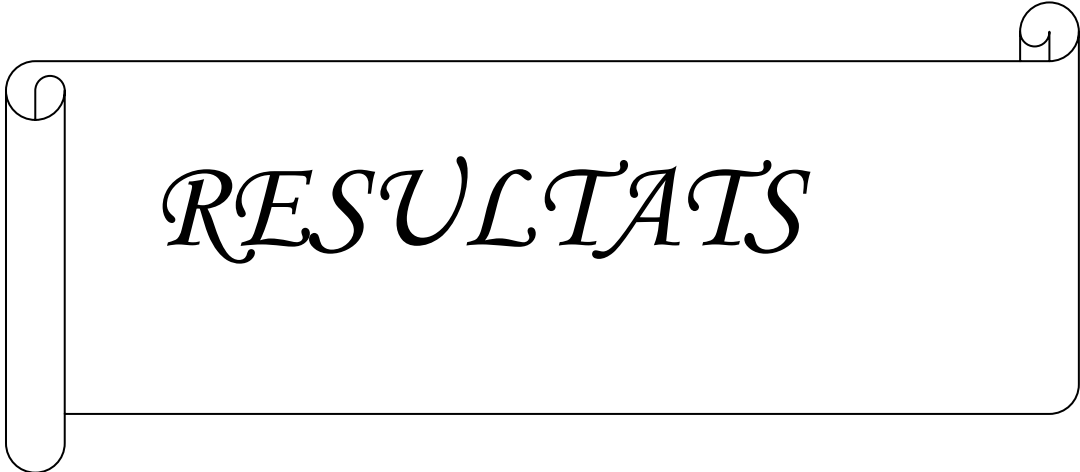
Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers des malades à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (voir annexe).

Tous les patients ayant une maladie de Hodgkin confirmée par un examen histopathologique quelques soit leur âge et leur sexe ont été inclus dans l'étude.

Le traitement des données à été fait par le logiciel statistique SPSS et supervisé par l'équipe d'épidémiologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.

Les résultats sont exprimés en pourcentages ou en moyennes en fonction des variables étudiées.

Le service d'Hématologie au cours de notre étude ne disposait que d'un secteur ambulatoire ; des consultations quotidiennes et hôpital de jour.



RESULTATS

I.EPIDEMIOLOGIE :

Cette étude concerne 60 cas de MDH recrutés au service d'Hématologie de CHU Mohammed VI de Marrakech durant une période allant de Janvier 2004 jusqu'à Décembre 2006.

Le nombre de cas recrutés a triplé de l'an 2004 à l'an 2005 et est resté stable entre 2005 et 2006 (Figure 1).

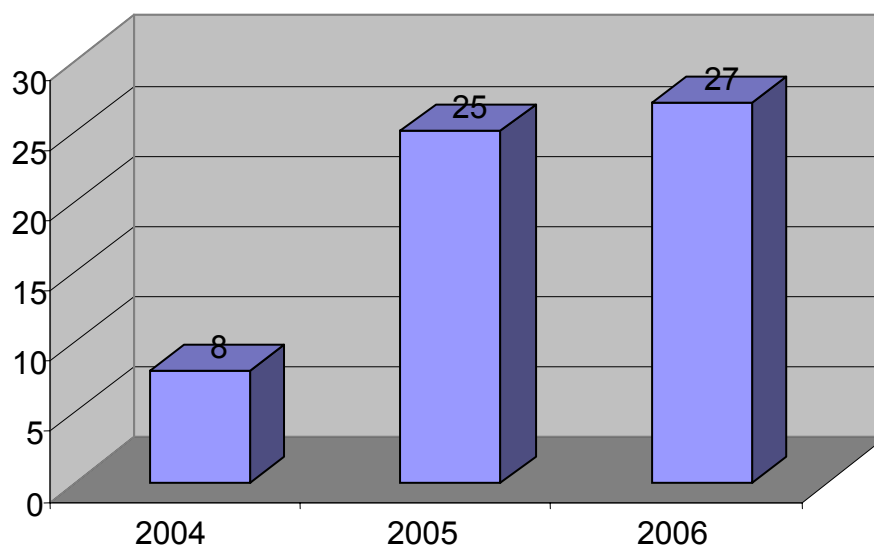


Figure1 : Répartition des cas par année.

1. AGE

L'âge des patients varie entre 5 et 80 ans avec une moyenne d'âge de 33 ans (33,36). L'âge médian de nos patients est de 28 ans.

Dans notre série les enfants âgés entre 5 et 12 ans représentent 13,4%. L'adulte jeune âgé entre 21 et 40 ans constitue la tranche d'âge la plus fréquente avec un pourcentage de 38,4 %. Quant à la tranche de malades âgés de plus de 50 ans, elle constitue 21,9% des cas (Figure 2).

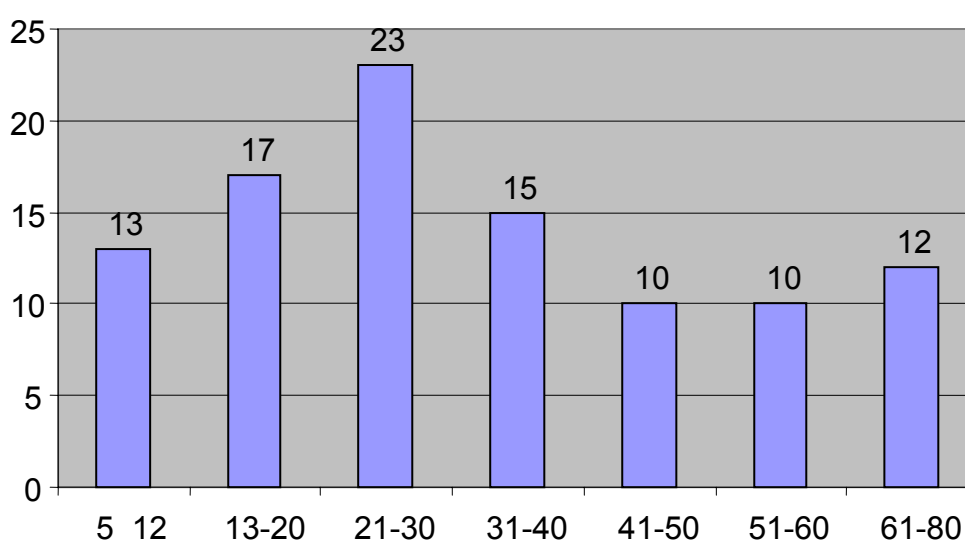


Figure 2 : Répartition des malades de notre série selon les tranches d'âge.

2. SEXE

La répartition selon le sexe montre une légère prédominance masculine avec un sex-ratio M/F = 1,22 (33/27) (Figure 3).

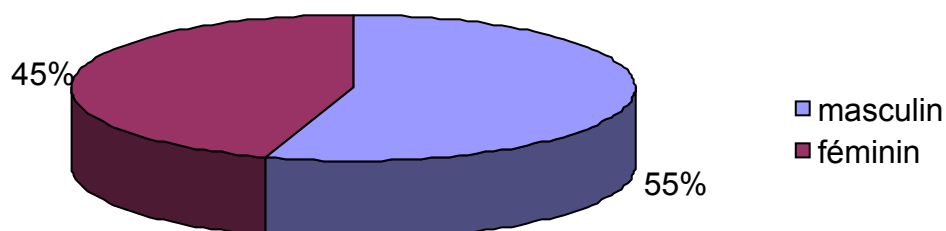


Figure 3 : Répartition des malades selon le sexe.

3. ORIGINE GEOGRAPHIQUE

Quatre groupes de malades sont distingués selon leur origine géographique (figure 4) :

- Trente cinq patients sont originaires de Marrakech et de ses régions (68,3%)
- Neuf patients sont originaires d'Elkalaa (15%).
- Cinq patients sont originaires d'Agadir (8,3%).

- Trois patients sont originaires d'Ouarzazate (5%).

Dans deux cas l'origine géographique n'est pas précisée (3,3%).

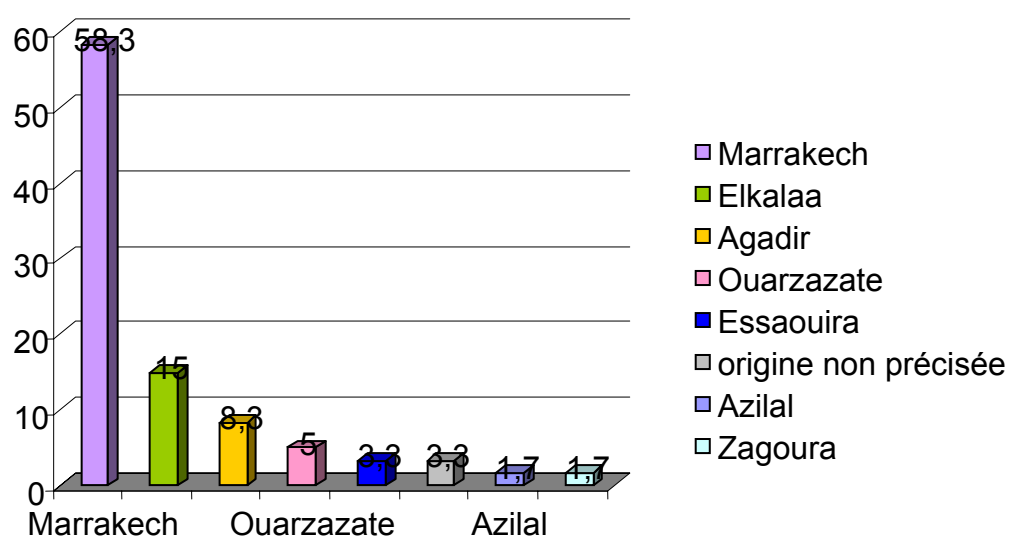


Figure 4 : Répartition selon l'origine géographique.

4. FACTEURS DE RISQUE

Cinq de nos malades avaient une tuberculose, 2 malades étaient atteints de l'hépatite virale B, un patient était atteint de l'hépatite C et un seul malade était HIV positif (tableau I).

Tableau I : Facteurs de risque de la MDH dans notre série.

FDR	Nombre de cas	Pourcentage
Tuberculose	5	8,33 %
HVB	2	3,33%
HVC	1	1,7%
HIV	1	1,7%

MDH : maladie de Hodgkin ; HVB : Hépatite virale B ;

HVC : Hépatite virale C ; HIV : Virus de l'immunodéficience humaine.

II.ETUDE CLINIQUE

1.Délai de consultation

C'est le délai entre le début des symptômes et la consultation spécialisée.

Ce délai a été précisé chez 58 patients et varie entre un mois et deux ans avec une moyenne de 11 mois.

Vingt-cinq patients, soit 43% ont consulté au-delà de 6 mois d'évolution dont 11% après 12 mois, trente trois pour cent avaient un délai de consultation entre 3 et 6 mois.

Seulement 24% des patients ont consulté dans un délai inférieur à 3 mois (Tableau II).

Tableau II : Délai de consultation chez nos malades.

Délai	Nombre de cas	Pourcentage
≤ 3 mois	14	24
Entre 3 et 6 mois	19	32,8
Entre 6 et 12 mois	20	33,4
>12 mois	7	11

2.MOTIF DE CONSULTATION :

Les adénopathies (ADP) périphériques sont le principal motif de consultation, elles l'ont été chez 49 patients soit 82% des cas (Figure 5). Le siège cervical est le plus fréquent : 89% des cas, suivi du siège axillaire (7,4% des cas) puis du siège inguinal (3,6% des cas).

La MDH a été également découverte à l'occasion de symptomatologie extraganglionnaire :

- Les signes généraux (SG) tels que la fièvre (température supérieure à 38° évoluant depuis plus d'une semaine), sueurs profuses nocturnes, amaigrissement de plus de 10% du poids du corps et récent (moins de 6 mois) ont constitué le motif de consultation dans 8 cas (13%) [3,4].
- Dans un cas la maladie a été révélée par une hépatomégalie (HPM) avec ascite.
- Une douleur abdominale diffuse a constitué le motif de consultation dans 2 cas.

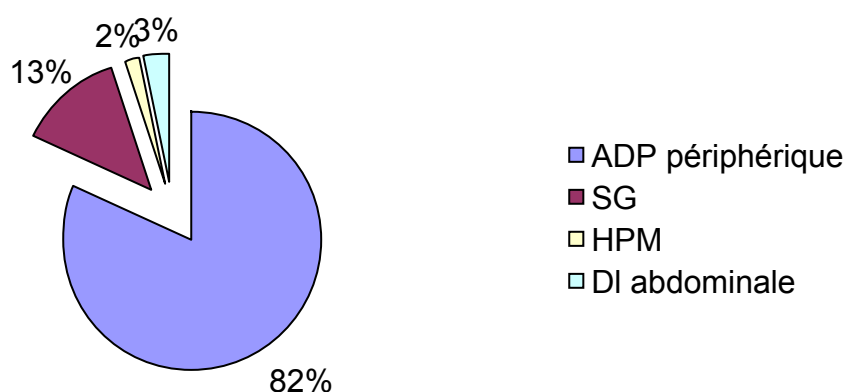


Figure 5 : Motif de consultation

(ADP : adénopathie ; SG : signes généraux ; HPM : Hépatomégalie ;

DI abdominale : douleur abdominale)

3.EXAMEN CLINIQUE :

3.1.Signes généraux :

La présence de signes généraux, témoigne de l'évolutivité de la maladie et influence le pronostic et la stratégie thérapeutique [3,4].

La fièvre est retrouvée dans 46,7% des cas, l'amaigrissement est retrouvé chez 65% des cas et les sueurs nocturnes dans 43,3%. Quant au prurit, il n'est retrouvé que dans 11 cas, soit 18,3% mais il n'a pas de valeur pronostic (voir tableau III).

Tableau III : Signes généraux

Signes généraux	Fièvre	Amaigrissement	Sueurs	Prurit
Nombre de cas	28	39	26	11
Pourcentage	46,7	65	43,3	18,3

3.2. Signes physiques :

L'examen physique pratiqué dans tous les cas, a révélé les anomalies suivantes.

a. performance status (PS) :

Le PS constitue la mesure de la façon dont un patient est en mesure de s'acquitter des tâches ordinaires et de mener les activités quotidiennes [4] (tableau IV).

Nos résultats sont expliqués dans le tableau V.

Tableau IV : performance status selon les scores de l'OMS

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

Tableau V : Performance status (PS) de nos malades.

PS	Nombre de cas	Pourcentage
0	41	73,2
1	6	10,5
2	7	12,5
3	1	1,8
4	1	1,8

b.Adénopathies périphériques :

L'examen physique à l'admission a révélé des adénopathies dans 55 cas, soit 94,8%, elles sont de siège variable. L'atteinte cervicale est la plus fréquente avec 49 cas, soit 89,1% des patients, ensuite viennent les ADP axillaires 4 cas (7,3%), et inguinales 2 cas (3,6%).

Le diamètre de ces adénopathies varie entre 1,5 et 13 cm avec 6 cm de moyenne.

Le site primitif est cervical dans 89,1%, axillaire dans 7,3% et inguinal dans 3,6% des cas (Figure 6).

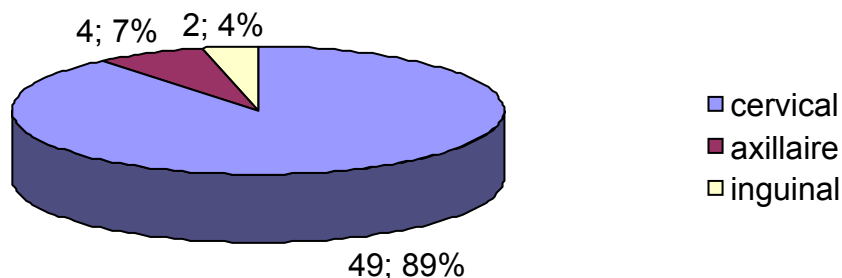


Figure 6 : Le site primitif des adénopathies périphériques.

c.Hépatomégalie :

L'hépatomégalie est retrouvée chez 5 malades, soit 8,8% des cas.

d.Splénomégalie :

La rate est palpable chez 7 malades, soit 12,5% des cas.

4.DIAGNOSTIC POSITIF :

Le diagnostic de la maladie de hodgkin est dans tous les cas anatomopathologique.

La biopsie ganglionnaire a été pratiquée dans tous les cas.

L'étude anatomopathologique a été réalisée dans le service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI dans 26,3% des cas, et aux laboratoires de ville dans 73,7% des cas (figure 7).

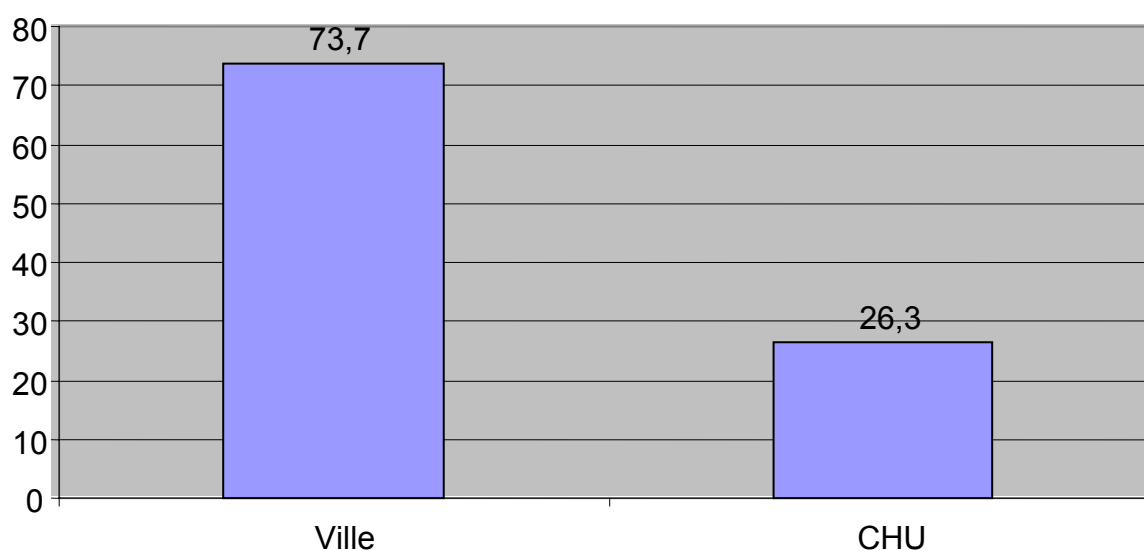


Figure 7 : Répartition selon le lieu de l'étude anatomopathologique.

a/Types histologiques et répartition : (Figure 8)

Le type scléro-nodulaire (SN) ou type 2 est le plus fréquent : 41 cas (77,4%), suivi par le type cellulaire mixte (CM) ou type 3 : 10 cas (18,9%), prédominance lymphocytaire ou type 1 : 2 cas (3,7%), le type déplétion lymphocytaire (DL) ou type 4 n'est jamais détectée.

Dans 3 cas (5%), le type histologique n'a pas été précisé.

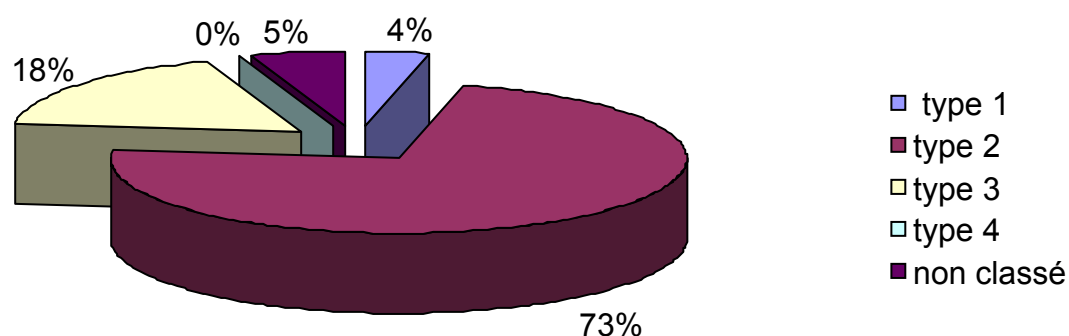


Figure 8 : Classification anatomo-pathologique.

b/Immunohistochimie :

Elle est réalisée chez 31 patients, soit 51,66% des cas (Figure 9), les marqueurs étudiés sont le CD20 (marqueur des lymphocytes B), le CD15, le CD 30, Le EMA et le LMP1 (Tableau VI).

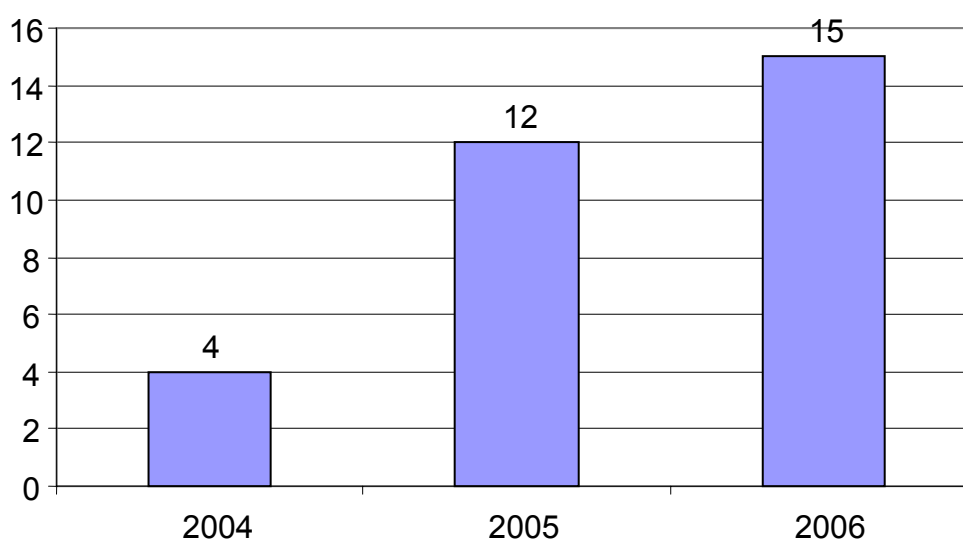


Figure 9 : Fréquence de la réalisation de l'immunohistochimie selon les années.

Tableau VI : Résultats de l'immunohistochimie :

Marqueur	Positif	Négatif	Non fait
CD15	43,9%	7%	49,1%
CD20	17,5%	12,3%	70,2%
CD30	49,1%	3,5%	47,4%
EMA	1,7%	14%	84,2%
LMP1	3,5%	1,8%	94,7%

III. BILAN D'EXTENSION :

Ce bilan comporte un examen clinique et des examens paracliniques, radiologiques et biologiques.

1. Bilan biologique :

1.1. Bilan inflammatoire :

L'hémogramme a été réalisé chez tous les malades, révélant plusieurs anomalies (Tableau VII).

Une anémie est retrouvée dans 26 cas, soit 43,33% : elle est de type hypochrome microcytaire chez 15 patients soit 58% des cas, et normochrome normocytaire chez 11 patients soit 42%.

L'étude de la formule leucocytaire a révélé une hyperleucocytose faite de polynucléaires neutrophiles chez 18 malades, soit 36% ; avec hyperéosinophilie chez 2 malades, soit 4% des cas.

Quant à l'étude des plaquettes, une thrombopénie a été retrouvée chez un seul malade (2%) et une hyperplaquettose a été retrouvée chez 9 malades soit 18,4% des cas et elle a été associée à une anémie de type hypochrome microcytaire chez 5 patients, soit 55,6% des cas.

La vitesse de sédimentation (VS) a été réalisée chez 40 malades, soit 70% des cas, elle est accélérée chez 36 malades soit 90% des cas.

L'électrophorèse des protéines (EPP) a été réalisée chez 13 malades (22%) et elle a été perturbée dans 7 cas (53,8%).

La protidémie a été faite dans 19 cas (32%) ; normale dans 17 cas (89,4%), diminuée chez un seul malade (5,3%) et augmentée chez un seul malade (5,3%).

L'albuminémie est faite dans 16 cas (27%) ; normale dans 9 cas (56%) et diminuée chez 7 malades (44%).

La lactico-déshydrogénase (LDH) est réalisée chez 38 patients, soit 63% des cas ; elle a été normale dans 60,5% des cas et élevée dans 39,5% des cas.

Tableau VII : Signes inflammatoires.

Signes pathologiques	Nombre fait	Nombre pathologique	Pourcentage
Anémie hypochrome microcytaire	60	15	25%
Hyperleucocytose	60	18	36%
Hyperplaquettose	60	9	18,4%
VS	40	36	90%
EPP	13	7	58,3%
La protidémie	19	1	5%

1.2. Bilan hépatique :

Un bilan biologique hépatique (transaminases [ALAT/ASAT], phosphatases alcalines (PAL), bilirubine) a été réalisé chez 42 malades, soit 70% des cas (Tableau VIII).

Tableau VIII : Résultats du bilan hépatique.

Bilan hépatique	Normale (N)	1,5N	2N	+2N
ASAT	39	3	0	0
ALAT	39	3	0	0
PAL	15	7	2	3
Bilirubine totale	27	1	0	0

ALAT : SGPT ou Sérum Glutamopyruvate Transférase.

ASAT : SGOT ou Sérum Glutamooxaloacetate Transférase.

PAL : phosphatases alcalines.

2. Bilan rénal :

Le bilan rénal (urée, créatinémie) a été réalisé chez 44 malades, soit 73,3% des cas ; une insuffisance rénale a été retrouvée chez un seul malade soit 2% des cas.

2.1. Sérologies :

Les sérologies réalisées sont celle de l'hépatite virale B, de l'hépatite virale C et de l'HIV (premier et deuxième déterminisme) (Tableau IX).

Tableau IX : Résultats des sérologies.

	Ag HBs	AC HVC	HIV 1+2
Positive	2 (3,6%)	1 (2%)	1 (2%)
Négative	33 (60%)	33 (60%)	32 (59%)
Non fait	20 (36,4%)	21 (38%)	21 (39%)

3. Bilan radiologique :

3.1. Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique est réalisée chez 39 patients soit 65 % des cas.

Ainsi, la radiographie thoracique a été pathologique dans 21 cas (53,8%), et a été normale dans 18 cas (46,2%).

Un médiastin bulky est retrouvé dans 15 cas (38,4%) (Figure 10).

La radiographie thoracique a révélé une opacité parenchymateuse chez 3 malades (7,7%).

Une pleurésie est retrouvée dans 1 cas (2,55%).

Dans un cas, une rectitude des bords du cœur a fait suspecter une péricardite qui sera confirmée par échocardiographie.

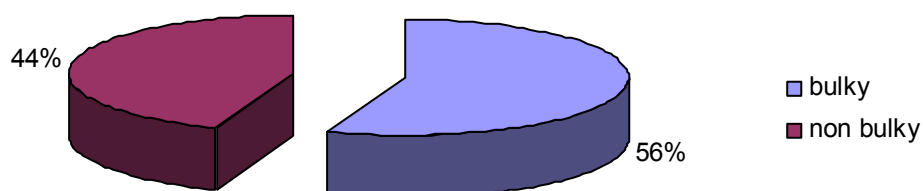


Figure 10 : Répartition selon l'atteinte médiastinale.

3.2.Echographie abdominale :

L'échographie abdominale est pratiquée chez 40 malades, elle est normale dans 29 cas (72,5%), et retrouvée pathologique chez 11 cas (27,5%).

– Les ADP profondes sont retrouvées chez 12 malades soit 33,3% des cas. Ces ADP sont de siège variable, ADP du hile hépatique et du hile splénique ; ailleurs, elles sont coeliomésentériques, lomboaortiques et préaortiques.

– L'hépatomégalie est retrouvée chez 9 malades (22,5%) ; hétérogène dans 2 cas et homogène chez 7 malades. Le foie est de taille normale chez 31 patients (77,5%), il a été homogène dans 30 cas et hétérogène dans 1 cas.

– La splénomégalie est retrouvée chez 27,5% des malades (11 cas) ;
hétérogène chez 4 malades et homogène chez 7 patients. La rate est de taille normale chez 29 malades (72,5%), homogène dans 26 cas et hétérogène dans 3 cas.

3.3.Tomodensitométrie :

TDM cervicale : Elle a été pratiquée chez 23 patients, elle a été pathologique chez 19 patients soit 82,6% des cas et normale chez les 4 patients restant soit 17,4% des cas (Figure 11).

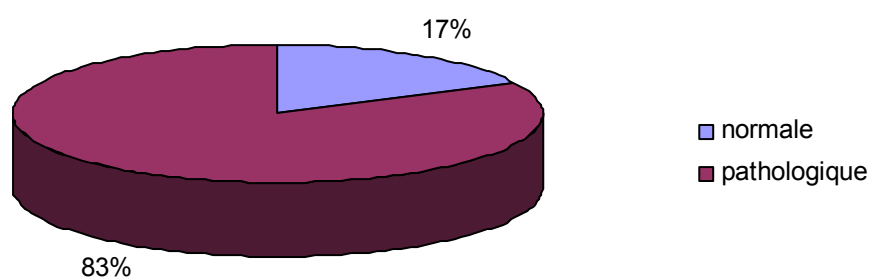


Figure 11 : TDM cervicale.

TDM thoraco–abdomino–pelvienne : elle a été faite dans 50 cas soit 98,03% des patients évaluable sur le plan thérapeutique (51 cas).

- ❖ TDM thoracique : elle a été normale chez 17 patients (34%) et pathologique chez 33 malades (66%). Il a montré une localisation ganglionnaire médiastinale chez 31 malades (62%), parenchymateuse chez 5 patients (10%), pleurale chez 6 cas (12%) et péricardique chez 2 malades (4%).
(Tableau X).

Tableau X : Les anomalies relevées par la TDM thoracique.

Localisation de l'atteinte thoracique	Nombre de cas	Pourcentage
médiastin	31	62%
Parenchyme	5	10%
Plèvre	6	12%
péricarde	2	4%

- ❖ TDM abdominale : La TDM abdominale a été normale chez 21 malades, soit 42% des cas, et pathologique chez 29 malades, soit 58% des cas. Elle a révélé une atteinte hépatique chez 5 patients soit 10% des cas, une localisation splénique chez 13 patients soit 26% des cas et des ADP profondes chez 19 malades soit 38% des cas.
- ❖ TDM pelvienne : Elle a été normale chez 42 malades (84%) et elle a révélé une atteinte pelvienne chez 8 patients soit 16% des cas.

3.4.Echocardiographie :

Elle a été pratiquée chez 34 patients soit 56,7% des malades, elle est normale chez 33 patients (97,1%) et pathologique chez un seul malade dont elle a confirmé la péricardite.

Chez les patients bénéficiant de l'échocardiographie la fraction d'éjection variait entre 57 et 77% avec une moyenne de 68%.

4.Biopsie ostéomédullaire (BOM) :

La BOM est faite chez 48 malades soit 94,11% des cas : normale chez 39 cas (81%) et pathologique chez 9 malades (19%). (Figure 12).

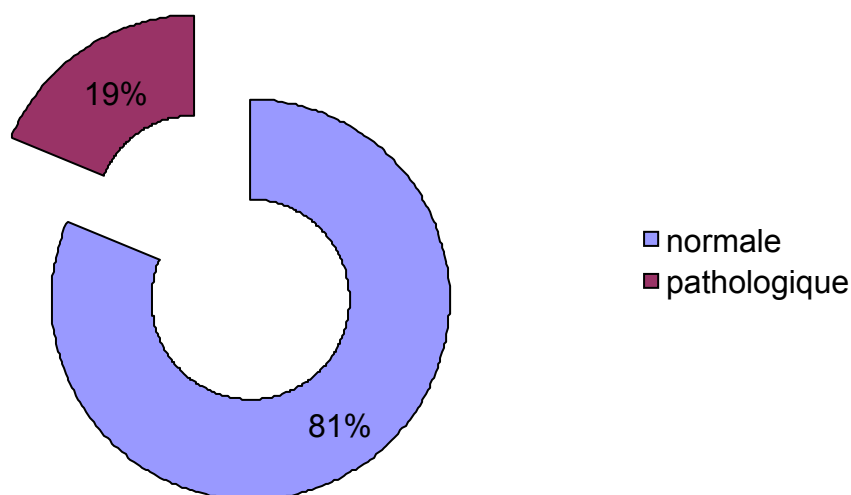


Figure 12 : Résultats de la biopsie ostéomédullaire.

IV. STADIFICATION :

1. Classification d'Ann Arbor :

Parmi les 60 malades, 7 cas sont de stade I, 12 cas sont de stade II, 15 cas sont de stade III et 18 cas sont de stade VI, alors que 8 patients ont été perdus de vue sans pouvoir les classer. (Figure 13).

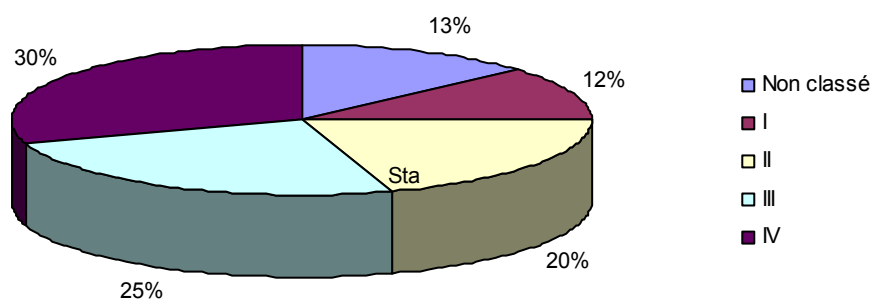


Figure 13 : Classification Ann Arbor

Le déterminisme du stade IV est le plus souvent lié à une atteinte multiviscérale (9 cas soit 50% des malades du stade IV) (Figure 14).

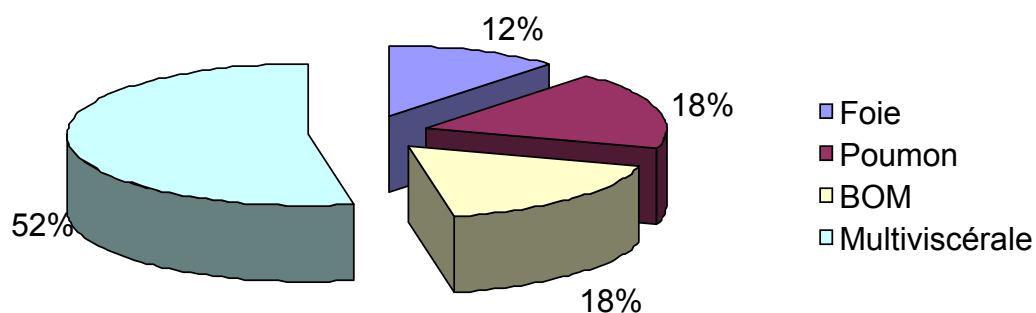


Figure 14 : Déterminisme du stade IV.

2. Classification selon l'évolutivité :

Cette classification a été réalisée après des examens cliniques et biologiques.

Examens cliniques :

Les signes généraux sont présents (B) chez 30 malades soit 58% des cas et absents (A) chez 22 malades soit 42% des cas. (Figure 15)

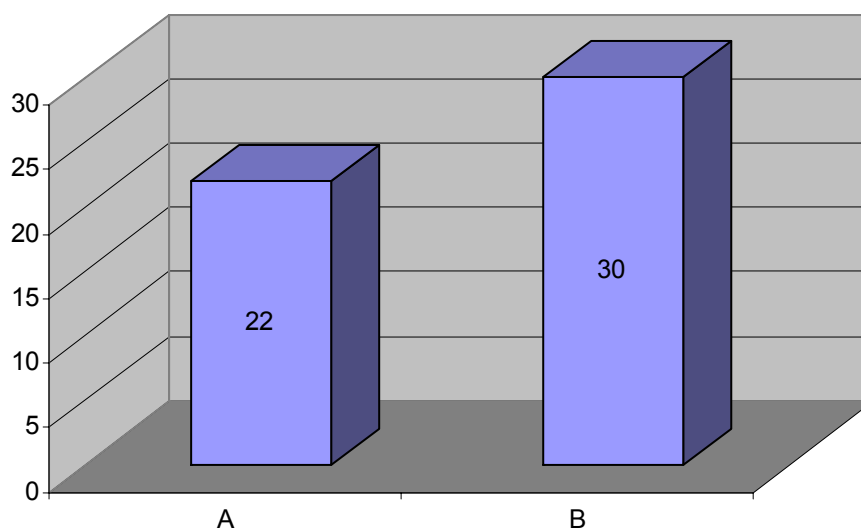


Figure 15 : Evolutivité clinique.

Examens biologiques :

Le syndrome inflammatoire, retenu devant au moins la présence de deux signes biologiques (b), a été retrouvé chez 35 malades, soit 67,3% des cas (Figure 16).

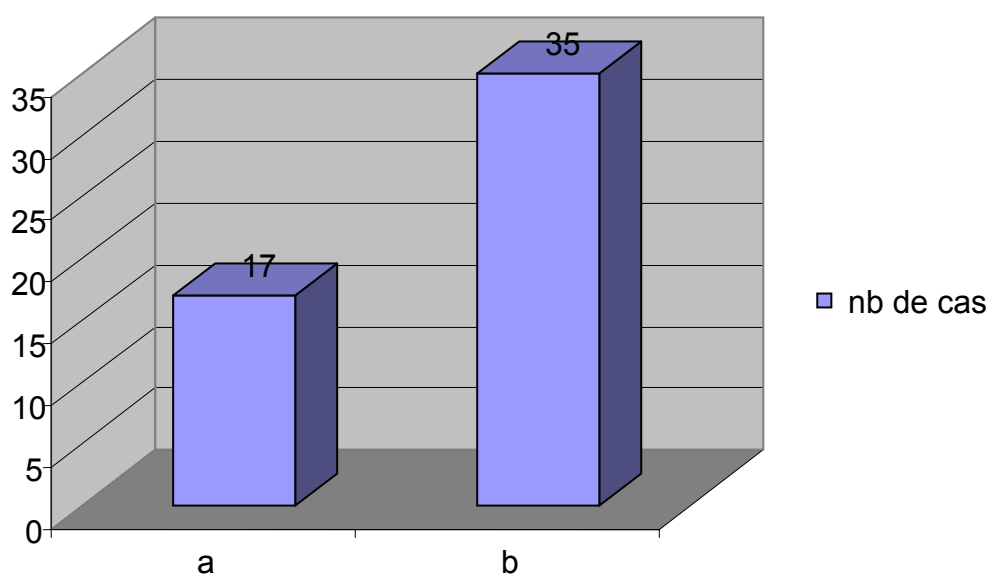


Figure 16 : Evolutivité biologique.

3. Classification finale :

Tableau XI : Classification ANN ARBOR.

Stade	Fréquence	Pourcentage
I Aa	3	5
I Ab	3	5
I Bb	1	1,7
II Aa	5	8,3
II Ab	3	5
II Bb	4	6,7
III Aa	4	6,7
III Ab	1	1,7
III Ba	3	5
III Bb	7	11,7
IV A	1	1,7
IV Ab	2	3,3
IV Ba	1	1,7
IV Bb	14	23,3
Stade non précisé	8	13

V. TRAITEMENT :

Parmi les 60 patients atteints de MDH colligés au service, seuls 51 malades sont évaluable sur le plan thérapeutique. les 9 cas restants, soit 15 %, n'ont pas été retenus sur le plan thérapeutique pour différentes raisons : 7 patients n'ont pas reçu de traitement et 2 n'ont eu qu'une seule cure de chimiothérapie.

1. moyens :

Les malades évaluable (51 cas) sont traités par chimiothérapie selon le protocole approprié à chaque cas,

La radiothérapie associée à la chimiothérapie est pratiquée chez 29 malades, soit 56,86% des cas. (Figure 17).

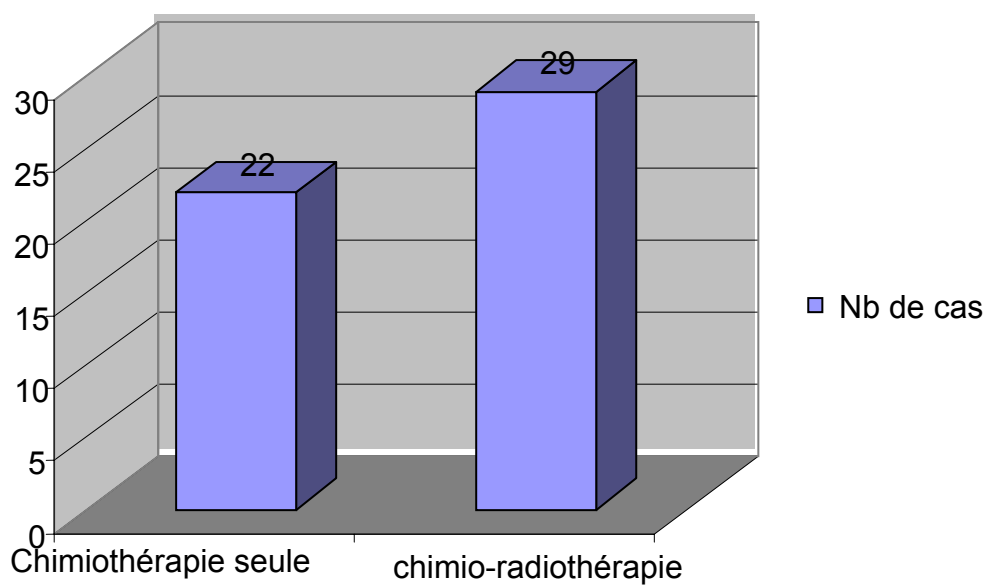


Figure 17 : Moyens thérapeutiques.

2. Protocoles :

Les malades sont traités par 5 protocoles différents (Figure 18).

Le nombre de cures reçu varie entre 2 et 8 cures avec une moyenne de 6 cures (Figure 19).

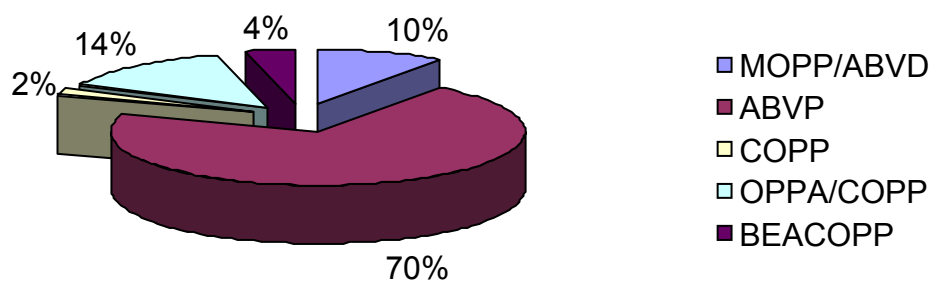


Figure 18 : Répartition selon les protocoles reçus.

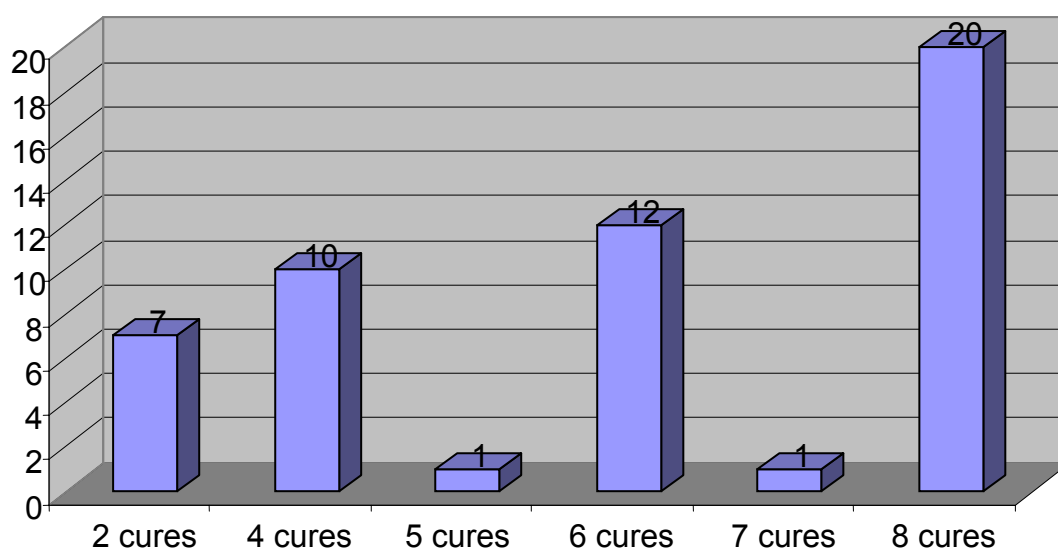


Figure 19 : Nombre de cures reçu.

3.Evaluation :

- La rémission complète (RC) : est définie par la disparition de plus de 75% des signes fonctionnels, physiques, biologiques et radiologiques de la maladie pendant au moins un mois.
- La rémission partielle (RP) : est définie comme une diminution de plus de 50% de toutes les lésions mesurables par les examens cliniques et ou radiologiques et sans développement de nouvelles lésions.
- L'échec thérapeutique : est définie comme étant une réponse moindre que la RP, ou si apparition de nouvelles lésions au cours du traitement. [3]

Un bilan clinique et biologique a été fait après chaque cure de chimiothérapie. En plus, un bilan radiologique a été fait après la quatrième cure et à la fin de la chimiothérapie pour évaluer la réponse du malade au traitement.

4.Résidu tumoral :

A la fin de la chimiothérapie ; pour 43 patients ; un résidu tumoral a été retrouvé chez 18 patients, soit 42% des cas, il a été absent chez 25 patients soit 58% des cas. (Figure 20).

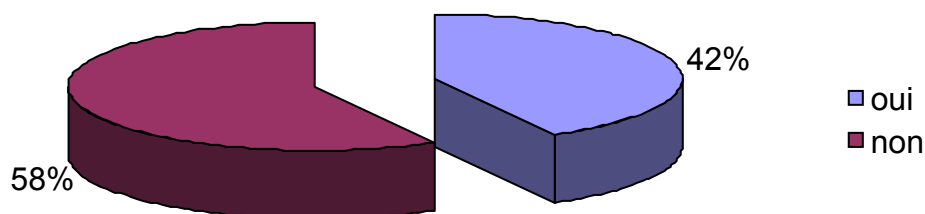


Figure 20 : Répartition selon la présence de résidu tumoral.

Le résidu tumoral a été de localisation médiastinale chez 11 malades, soit 61% des cas. La localisation a été abdominale chez 7 malades, soit 39% des cas. (Figure 21)

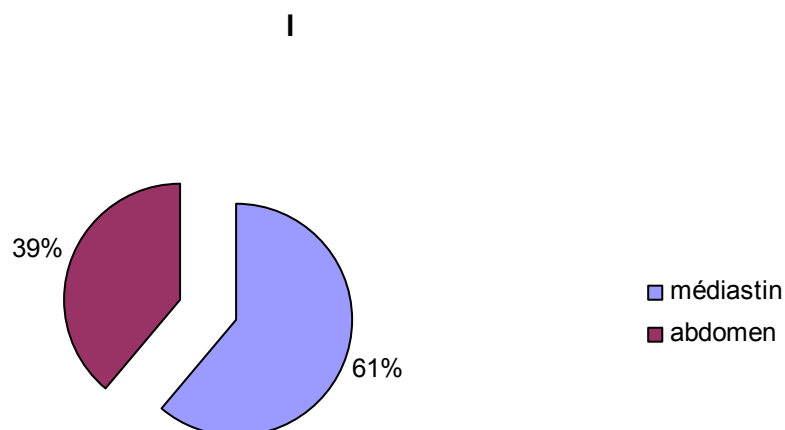


Figure 21 : Sièges du résidu tumoral.

VI. EVOLUTION :

1.Rémission complète :

Pour 42 malades évaluables, la rémission complète a été obtenue chez 38 malades soit 90,5% des cas, la rémission partielle a été obtenue chez 2 malades soit 4,75% des cas. Alors que, l'échec thérapeutique n'a été observé que chez seulement 2 malades (4,75%).

2.Rechute :

Elle a été observée chez 7 malades et elle a été survenue à des périodes variables de 1an à 3 ans ; 4 malades ont rechuté après un an, 2 malades après 2 ans et un seul malade après 3 ans de RC.

Les caractéristiques des patients en rechute sont présentées dans le tableau XIII ;

- L'âge des malades qui ont rechuté varie entre 18 et 47 ans.
- Le sexe féminin présentait 71% des cas contre 29% pour le sexe masculin.
- Le type histologique 2 ou scléro-nodulaire est retrouvé chez les 7 patients ayant rechuté, soit 100% des cas.
- Parmi les rechutes, 1 patient était au stade I, 1 au stade II, 1 au stade III et 4 au stade IV soit 57% des cas.

- Le protocole de chimiothérapie de première ligne était le ABVP dans 85,71% des cas, soit 6 malades sur 7.

Tableau XIII : Caractéristiques des patients en rechute dans notre série.

Age	sexe	Type	Stade	Siège de rechute	Type histologique	Chimio 1ère ligne	chimio 2ème ligne	Réponse
18	F	2	III	Inguinal	Non faite	ABVP	COPP	Non favorable
30	M	2	IV	Foie Rate	2	ABVP	COPP	Favorable
13	F	2	I	Cervical	1	VAMP	ICE	Favorable
19	F	2	II	Cervical	2	ABVP	MOPP/ABV COPP	Non Favorable
28	F	2	IV	Foie Rate	Non faite	ABVP	MINE DHAP	Favorable
20	F	2	IV	Cervical	2	ABVP	MINE	Non favorable
47	M	2	IV	Foie Rate Moelle	2	ABVP	ICE	favorable

Protocoles de chimiothérapie (voir annexes).

3.perdus de vue (PDV) :

Le nombre de malades perdus de vue est de 26, soit 41,6% des cas ; 7 patients n'ont pas reçu de traitement, 12 patients n'ont pas complété leurs cures de chimiothérapie, 3 malades en rechute, 1 malade en échec thérapeutique et 3 malades après avoir eu leurs lettres pour radiothérapie (Tableau XIV).

Dans notre série 50% des malades perdus de vue ont été de bas niveau socio-économique (NSE), 27% des malades ont été de moyen niveau socio-économique et dans 23% des cas le NSE n'a pas été précisé (Figure 22).

Tableau XIV : Les dates de PDV dans notre série.

Date de PDV	Nb de cas	Pourcentage
2005	5	19%
2006	13	50%
2007	6	23%
2008	2	8%

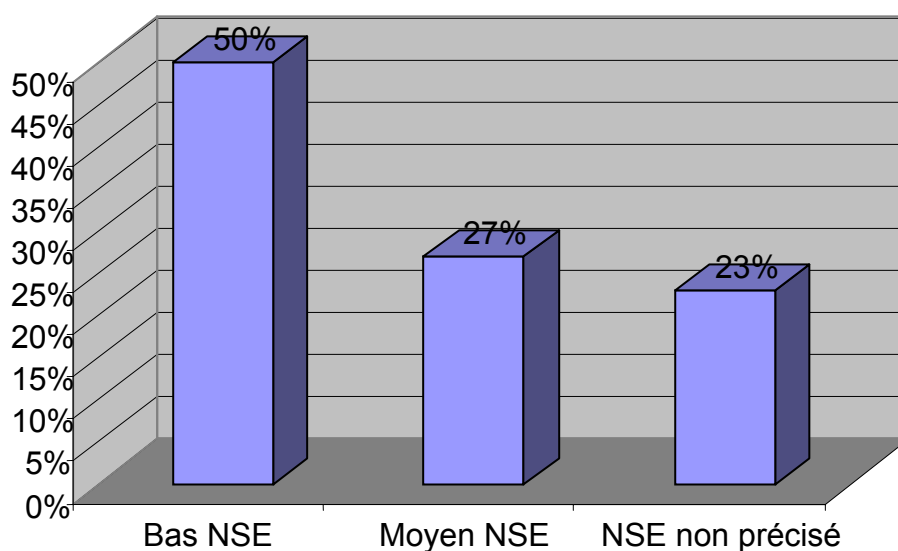


Figure 22 : Répartition des perdus de vue selon le niveau socio-économique (NSE) dans notre série.

4. Décès :

Dans notre série aucun cas de décès n'a été enregistré.

5. Toxicité :

Sur les 51 malades évaluables sur le plan thérapeutique, les complications du traitement sont détectées chez 33 cas entre eux soit 66% des cas. (Figure 23).

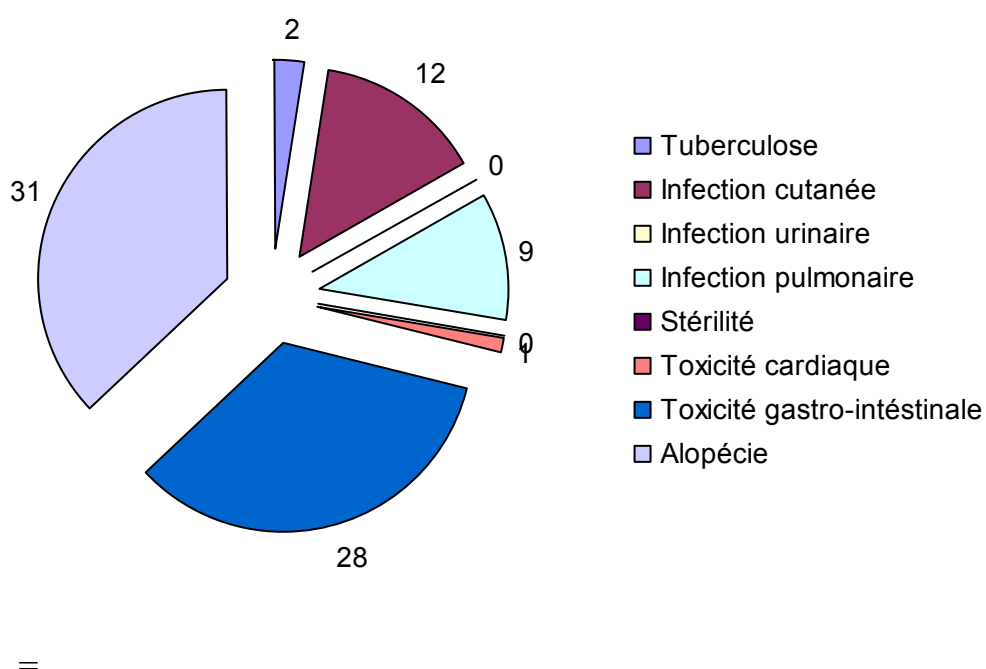
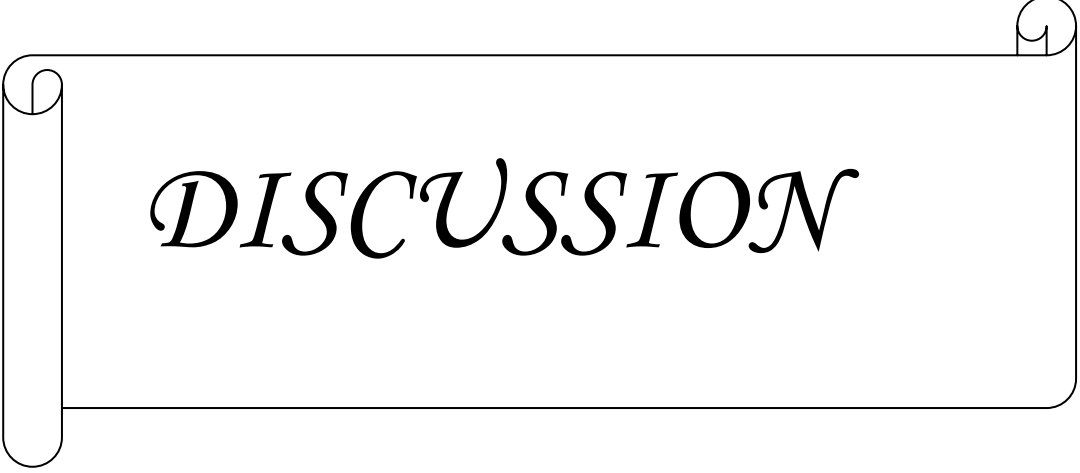


Figure 23 : Toxicité du traitement.



DISCUSSION

I. PHYSIOPATHOLOGIE :

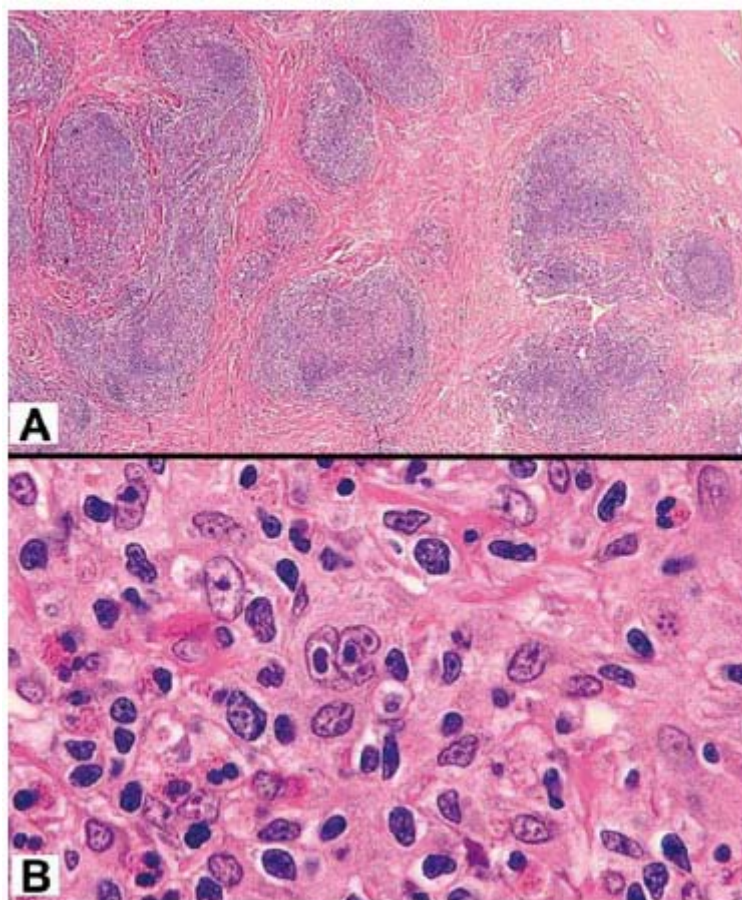
1. Origine cellulaire de la maladie de hodgkin :

En 1994, Kùppers et al ont montré que les cellules de hodgkin et Reed Sternberg, qui sont à la base du diagnostic de la maladie de hodgkin, avaient une origine lymphoïde B clonale (Kùppers et al, 1994). Bien que la maladie de hodgkin fût connue depuis longtemps, l'origine de la cellule tumorale n'était pas claire, en raison des difficultés d'isolement des cellules de Hodgkin et Reed Sternberg peu nombreuses, au sein d'une population cellulaire réactionnelle abondante (lymphocytes T, B, plasmocytes, éosinophiles, cellules histiocytaires ...) et de l'immunophénotype inhabituel des cellules de Reed Sternberg qui ne ressemble à aucune cellule normale du système hématopoïétique. Ces cellules malignes ont une coexpression de marqueurs normalement exprimés par différents types cellulaires. Les études immunohistochimiques détectent des marqueurs de cellules B et/ ou T, ou de monocytes. L'origine des cellules de Hodgkin et Reed Sternberg a pu être finalement établie lorsque Kùppers et al sont parvenus à isoler par microdissection des cellules de Hodgkin et Reed Sternberg et analyser par PCR (polymérase Chain réaction) les réarrangements des gènes codant pour les régions variables des chaines lourdes et des chaines légères des

immunoglobulines. Ces réarrangements n'interviennent que dans les cellules B et représentent ainsi un marqueur de cellules B. Des réarrangements dans les régions variables ont été trouvés dans presque tous les cas de maladie de hodgkin classique, démontrant que les cellules de Hodgkin et Reed Sternberg dérivait de cellules B [1,3].

Dans de très rares cas seulement (1 à 2%), le lymphome de hodgkin classique a été identifié comme pouvant dériver d'une cellule T. Et la plupart des cellules de Hodgkin et Reed Sternberg exprimant des molécules spécifiques des cellules T dérivent de cellules B, montrant que l'expression des marqueurs B ou T n'est pas informatif pour l'origine de la cellule.

De nombreuses questions se posent cependant quant au mécanisme aboutissant à la transformation d'une cellule B en cellule de hodgkin et Reed Sternberg. [1-4]



A. Lames de fibrose annulaire autour de nodules.
B. Cellule de Reed Sternberg typique (hématoxyline-éosine).

2. L'infection de la cellule tumorale par un virus :

De nombreuses études ont montré l'existence d'une association fréquente de la maladie de Hodgkin classique avec le virus d'Epstein Barr (EBV). Les cellules de Hodgkin et Reed Sternberg sont infectées par l'EBV dans 40% des cas de maladie de Hodgkin classique. Cette association suggérée sur des données sérologiques et épidémiologiques est confirmée par les études d'immunohistochimie et d'hybridation in situ. Comme l'EBV peut transformer des cellules B humaines in vitro, et qu'un des gènes du virus, le LMP1 (latent membran protein 1), est exprimé dans les cellules de Hodgkin et Reed Sternberg, il est très probable que l'EBV contribue à la pathogénèse de la maladie de Hodgkin [5–8].

3. Rôle du microenvironnement :

Dans plusieurs lymphomes dont le lymphome de Hodgkin, le microenvironnement tumoral est particulièrement important pour la survie et la prolifération des cellules tumorales. Et il est clair que les interactions ne sont pas unidirectionnelles mais bidirectionnelles, dans le sens où les cellules du microenvironnement favorisent la survie des cellules néoplasiques, mais sont elles mêmes dépendantes des cellules malignes pour leur présence et leur survie au sein de l'infiltrat réactionnel. Les analyses histologiques des cellules de la maladie

de Hodgkin ont montré un rôle important du microenvironnement cellulaire dans la pathogenèse du lymphome. Les cellules de Hodgkin et Reed Sternberg représentent moins de 1% des cellules du tissu tumoral et la plupart de l'infiltrat cellulaire est hétérogène et composé de lymphocytes B et T, d'éosinophiles, de macrophages, de plasmocytes, de fibroblastes et de mastocytes [9,10].

La fréquence de chacune de ces cellules varie selon les types de maladies de Hodgkin ; dans la plupart des cas, les lymphocytes T CD4+ de sous type Th2 représentent la majorité des cellules présentes dans la population réactionnelle.

De plus, ces cellules T ont des capacités régulatrices qui empêchent une réponse immunitaire efficace dans les tissus atteints et protègent la cellule tumorale des cellules T cytotoxiques.

Les lymphocytes T CD4+ de sous type Th1 et les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques sont peu présents dans les tissus atteints, en raison de l'expression forte des cytokines Th2 (interleukines : IL-4 et IL-13) et Th1, ou cytokines inhibitrices des CD8, (IL-10 et TGF β) par les cellules de Hodgkin et Reed Sternberg elles mêmes. En concordance avec les cellules T régulatrices, ce » profil cytokinique particulier pourrait aider à créer un microenvironnement unique favorable protégeant les cellules tumorales de l'apoptose médiée par les cellules .

Les éosinophiles sont attirés par l'IL-5 et par l'eotaxine dont l'expression est induite par le TNF α ou IL-13 [11-14].

Ainsi les caractéristiques cliniques et histopathologiques sont le reflet d'un déficit dans la réponse immunitaire à médiation cellulaire, principalement lié à l'effet des nombreuses cytokines et chemokines produites par les cellules de Hodgkin et de Reed Sternberg, mais aussi par l'infiltrat réactionnel.

II.EPIDEMIOLOGIE :

1. Incidence :

Une estimation faite à partir des registres français a montré un taux d'incidence du lymphome de Hodgkin (LH) de 2,4 pour 100.000 habitants par an en 2005, soit environ 1750 cas ; contre 7000 cas par an aux états unis, cela représente 10% des lymphomes et 1% des cancers.

Au Maroc selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) l'incidence du LH est de 1,7 pour 100.000 habitants par an en 2004, et selon une étude faite entre janvier 1994 et décembre 1995 ; 122 patients adultes atteints de LH ont été enregistrés à l'institut national d'oncologie à Rabat [15].

Dans notre formation, 60 cas de LH ont été enregistrés entre 2004 et 2006 et 102 cas de lymphome non hodgkinien (LNH) durant la même période, le LH serait deux fois moins fréquent que le LNH.

Tableau XV : Lymphome de Hodgkin : comparaison avec les autres pays

[RCRC, 2004]

Pays	Incidence standardisée	
	Homme	Femme
Canada	3,0	2,5
USA (New jersey)	3,4	2,9
France (Loire)	3,5	2,4
Algérie (Sétif)	2,3	1,1
Tunisie (Nord Tunisie)	1,7	1,0
Egypte (Gharbiah)	3,0	2,3
Maroc (Casablanca)	1,7	1,6

2. Age et sexe:

La répartition bimodale dans notre série et le sexe ratio de 1,22 sont sensiblement identiques aux données de la littérature qui indiquent que le LH est 1,5 à 2 fois plus fréquent chez l'homme et que son incidence augmente à partir de la puberté avec un pic entre 20 et 30 ans (la tranche d'âge la plus fréquente dans notre série avec un pourcentage de 23%) puis un second pic après 50 ans (21,9% dans notre série) [16].

3. Facteurs de risque :

L'étiologie de LH est inconnue mais le caractère bimodal de son incidence fait évoquer la possibilité de processus étiologiques différents chez les jeunes et les sujets plus âgés, infectieux chez les premiers et liés à l'environnement chez les autres.

Le virus Epstein Barr (EBV) est l'agent principalement incriminé, notamment du fait de sa mise en évidence dans les cellules tumorales de 40% des malades [5].

Plusieurs travaux récents s'intéressent à l'association EBV et LH [5–8] et HIV–LH d'autres études de recherches épidémiologiques amènent à suspecter des facteurs génétiques, le facteur âge, le tabac et l'obésité [18,20].

III. MODE D'EXTENSION :

La maladie naît au niveau du médiastin dans 65% des cas, alors que dans 25% des cas, le point de départ est cervical haut ; le début inguinal, pelvien ou axillaire sont beaucoup plus rares (5%).

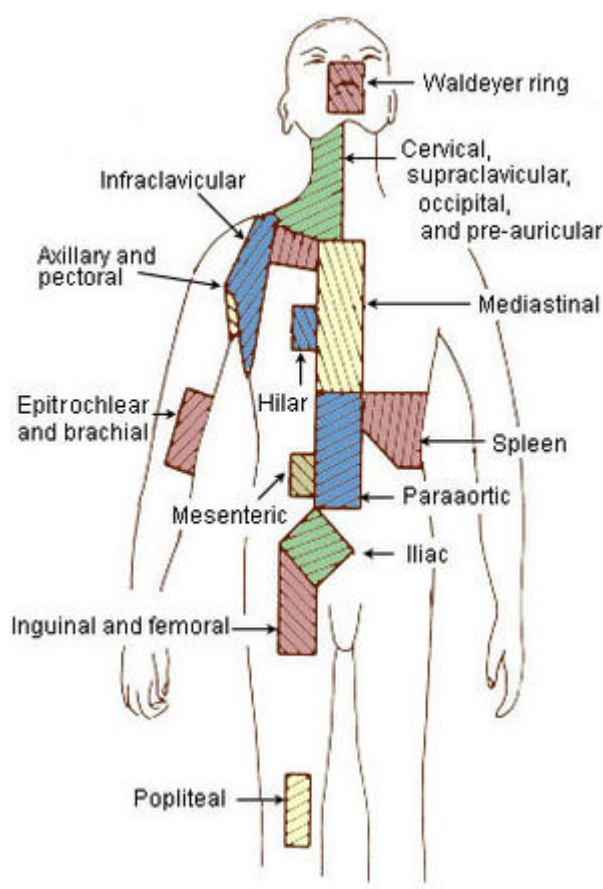
L'extension de la maladie se fait de proche en proche par voie lymphatique :

- Des territoires intra thoraciques vers les creux sus claviculaires et les aisselles.
- D'un site initial cervical vers les creux sus claviculaires et les aisselles.
- Des territoires sous diaphragmatiques vers les creux sus claviculaires, surtout à gauche par l'intermédiaire du canal thoracique, en respectant le plus souvent le médiastin.
- Du territoire axillaire vers le territoire sus claviculaire homolatéral.
- Aussi la localisation sus claviculaire, notamment gauche, constitue-t-elle plus un carrefour de diffusion qu'un site initial. Les rares formes généralisée d'emblée échappent à cette théorie.

Il existe parallèlement une dissémination par voie sanguine à l'origine des localisations viscérales de la maladie, mais surtout de l'atteinte splénique présente histologiquement dans 50% des cas. Ces localisations spléniques sont à leur tour le point de départ d'une extension ganglionnaire lombo-aortique.

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

Les atteintes cutanées thyroïdiennes, digestives, cardiaques, cérébro-méningées et gonadiques sont exceptionnelles [24-26].



Répartition des zones de drainages dans la MDH. [24]

IV.ETUDE CLINIQUE :

1. Circonstances de découverte :

Le LH est révélé dans 80% des cas par une adénopathie périphérique (cervicale, sus claviculaire le plus souvent) et dans 10% des cas par des adénopathies

médiastinales. Celles-ci sont découvertes sur une radiographie thoracique systématique ou à l'occasion de signes de compression (toux, dyspnée, douleur).

Enfin dans 10 à 20% des cas, le LH est révélé par des signes généraux, tels que la fièvre, les sueurs nocturnes, un amaigrissement et plus rarement un prurit ou une douleur à l'ingestion d'alcool. Les complications neurologiques sont rarement révélatrices 0,25 à 0,50% des cas. Parfois le LH peut être découvert par la biopsie d'une adénopathie chez un sujet porteur du virus de l'immunodéficience humaine [20,23].

Dans notre série, la perception d'une adénopathie cervicale et sus claviculaire, a été la manifestation révélatrice dans 89% des cas. Dans les autres cas, le mode de révélation était l'apparition de signes généraux (13% des cas) ou de douleurs abdominales.

2. diagnostic :

Le diagnostic repose exclusivement sur l'étude histologique d'une biopsie d'un ganglion ou d'un viscère envahis par le tissu tumoral, d'où l'importance de la qualité du prélèvement (ganglion prélevé dans sa totalité, non écrasé), de la rapidité de son acheminement au laboratoire à l'état frais ou après fixation dans du formol de préférence.

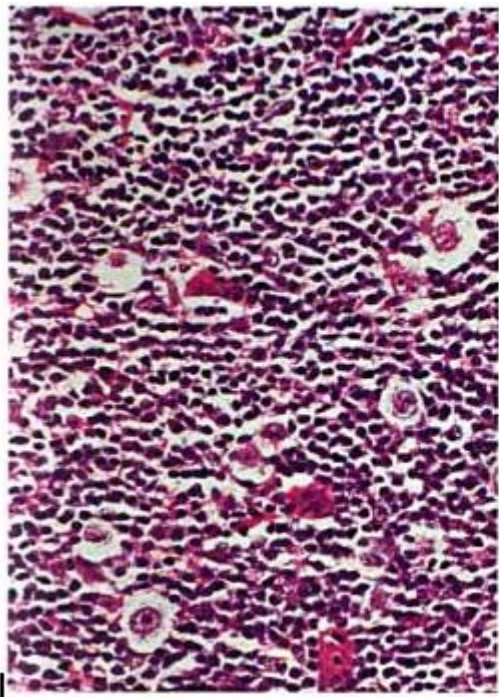
Le diagnostic de LH repose sur la découverte de cellules de Reed Sternberg ; mais le diagnostic histopathologique sera exprimé selon la classification de LUKES-RYE, et comportera obligatoirement une étude immuno-histochimique avec au minimum les anticorps pan-B, EMA, CD15 et CD30 [28].

Les cellules de Reed Sternberg (CRS), sont de volumineuses cellules avec noyau multilobé, des nucléoles multiples et volumineux, un cytoplasme abondant et clair. Les cellules de Hodgkin sont de grandes cellules mononuclées 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 immuno-histochimie, les CRS expriment les antigènes de cellules lymphoïdes activées (CD30, CD25, HLADR et CD71) mais aussi CD15 fréquemment, CD20 dans 30% des cas. Les cellules réactionnelles entourant les CRS sont des lymphocytes T CD30 positifs [20].

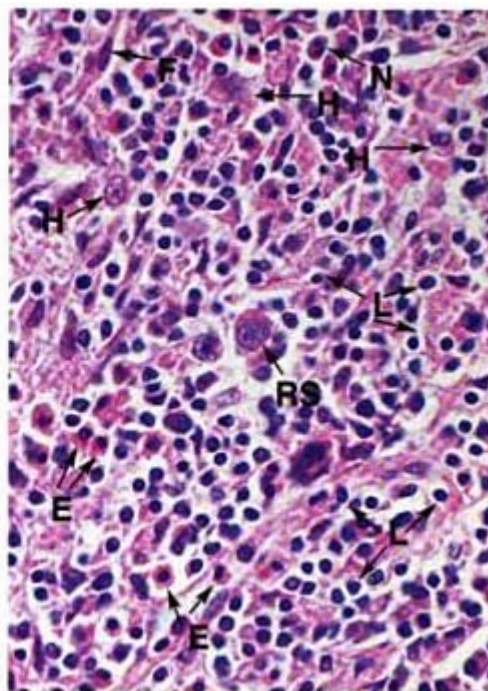
La classification actuelle de l'OMS définit les deux entités clinico-pathologiques que sont le lymphome de Hodgkin classique et le lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire ou paragranulome de Poppema et Lennert [29].

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

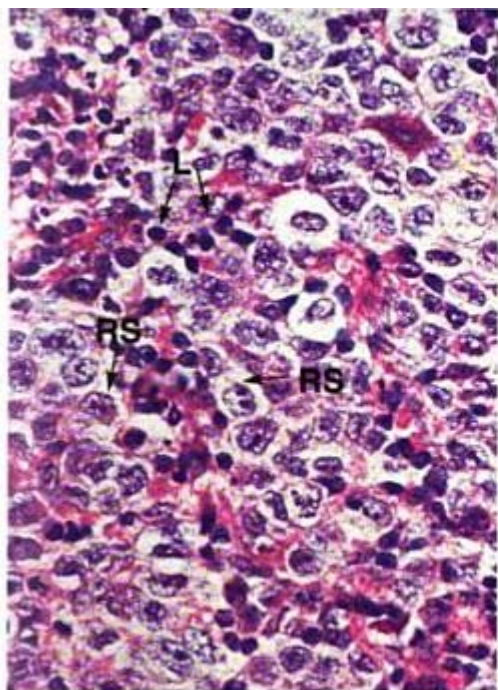
- Forme scléro-nodulaire (70%), forme la plus fréquente, retrouvée dans 77% des cas de notre série, avec un épaississement fibreux de la capsule, un parenchyme nodulaire, une fibrose annulaire ou en bandes épaisses. Les cellules tumorales ont un cytoplasme abondant donnant un aspect lacunaire (schéma D).
- Forme à cellularité mixte (représente 20 à 25% dans la littérature contre 20% dans notre série) : la population cellulaire est abondante, formée de cellules lymphoïdes, de plasmocytes, d'histiocytes, de polynucléaires avec des amas de cellules épithélioïdes, dont l'ensemble constitue un granulome (schéma B).
- Forme riche en lymphocytes (représente 5% dans la littérature contre 4% dans notre série) : prolifération de petits lymphocytes qui peut être confondue avec le paragrulome de Poppema mais avec des CRS typiques en immuno-histochimie (schéma A).
- Forme à déplétion lymphocytaire : forme la plus rare (<5%), aucun cas de notre série, elle est longtemps confondue avec les lymphomes anaplasiques, composées d'une variante riche en CRS et d'une forme avec fibrose collagène diffuse et une déplétion des lymphocytes non tumoraux (schéma C).



A: forme riche en lymphocytes.



B : forme à cellularité mixte.



C : la forme déplétion lymphocytaire.



D : forme scléro-nodulaire.

Le paragranulome nodulaire de Poppema et Lennert :

Cette forme est rare (5%) et considérée comme un lymphome B indolent. Dans notre série aucun cas n'a été enregistré.

Les cellules tumorales sont grandes avec un noyau volumineux, clair, polylobé (pop corn) et de nombreux nucléoles. 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. Dans les cas difficiles, l'expression d'OCT2 et de BoB1 peut aider à les distinguer du LH où ces marqueurs ne sont jamais doublement positifs [28,29].

Ce lymphome touche plutôt une population masculine entre 30 et 50 ans, mais peut survenir avant. Cette forme est le plus souvent localisée, évolue lentement et son traitement comme un LH n'est plus recommandé. L'abstention-surveillance ou une radiothérapie localisée sont des options possibles. Les récurrences peuvent survenir et l'évolution vers un lymphome agressif n'est pas exceptionnelle [30].

V. BILAN D'EXTENSION :

Le bilan d'extension permet le classement en stades et l'analyse des facteurs pronostiques qui sont essentiels pour définir la stratégie thérapeutique fondée sur les groupes pronostiques.

La qualité du bilan initial est une condition pour obtenir la guérison et réduire le risque de rechute. Ce bilan précise les territoires ganglionnaires et/ou viscéraux envahis, le volume tumoral, le retentissement général de la maladie. Cette évaluation est clinique, biologique et radiologique.

1. Evaluation clinique :

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

La présence de signes généraux, tels que fièvre, sueurs profuses nocturnes, amaigrissement de plus de 10% du poids du corps et récent témoigne de l'évolutivité de la maladie et influence le pronostic et la stratégie thérapeutique [32].

2. Evaluation biologique :

- L'hémogramme est souvent normal ; mais il est possible d'observer : une hyperleucocytose, anémie, hyperplaquettose, éosinophilie, lymphopénie.
Les cytopénies sont rares et sont le plus souvent consécutives à l'envahissement médullaire sévère ou plus rarement à des atteintes auto-immunes.
- Le bilan biologique standard inclue un bilan hépatique et rénal ainsi que le dosage d'albumine (dont la baisse semble être un facteur pronostic défavorable).
- Le bilan inflammatoire recherche une élévation de la VS et de la CRP, et du fibrinogène et une baisse du fer sérique.
- Le dosage des LDH dont l'augmentation, plus rare que dans les lymphomes non hodgkiniens, est le témoin d'une grande évolutivité.
- Une augmentation des phosphatases alcalines oriente si elle est importante vers une atteinte hépatique.
- Les sérologies de l'hépatite virale B et de l'hépatite virale C et la sérologie de l'HIV sont recommandées dans le bilan de la MDH [33,34].

Dans notre série, les signes d'évolutivité clinique et biologique ont été retrouvés dans plus de 50% des cas. Un de nos patients était séropositif HIV,

Deux malades atteints de l'hépatite virale B et un de l'hépatite virale C.

3. Bilan d'imagerie :

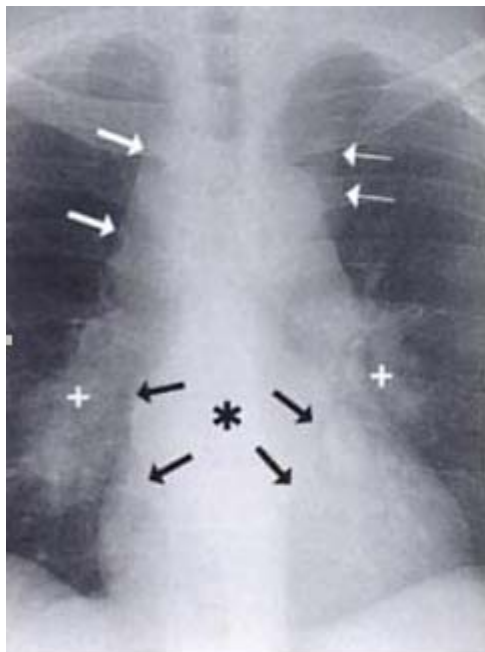
La MDH a bénéficié ces dernières années d'énormes progrès réalisés sur le plan imagerie. Ces imageries sont utilisées aussi bien dans le bilan d'extension que dans la surveillance après la fin du traitement. Elles sont représentées par l'échographie, la TDM, l'imagerie par résonnance magnétique et la scintigraphie au gallium et récemment le PET scanner (la tomographie par émission de positrons). Elles permettent essentiellement la recherche d'une atteinte profonde, en particulier ganglionnaire non accessible à l'examen clinique [35–38].

3.1. La radiographie thoracique :

Est un des examens qui permettent rapidement et à moindre coût d'évaluer la taille du médiastin et d'étudier le parenchyme pulmonaire. La radiographie thoracique reste systématique, mais c'est le scanner thoracique qui permet une excellente étude des ganglions médiastinaux et des plages parenchymateuses.

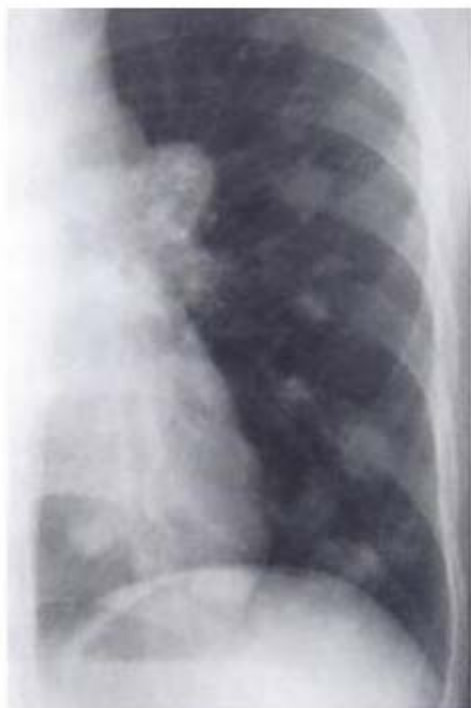
L'importance de la masse ganglionnaire médiastinale est évaluée sur le cliché standard de face, par la mesure de la plus grande largeur du médiastin au niveau de la masse tumorale rapportée à la largeur du thorax mesurée dans l'espace T5–T6 (rapport M/T). La masse médiastinale est définie comme volumineuse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

L'atteinte médiastinale est fréquente (>60%) et constitue la deuxième localisation ganglionnaire après l'atteinte cervicale, dans notre série un médiastin Bulky est retrouvé dans 55,6% des cas.



Maladie de Hodgkin.

Élargissement asymétrique du médiastin avec des adénopathies latéro-trachéales supérieures et inférieures droites (→), sus-bronchiques gauches, hilaires (+), sous-carinaires (*) et médiastinales antérieures (→).



Maladie de Hodgkin avec de nombreux nodules ronds, relativement bien limités et des adénopathies hilaires gauches.

3.2. L'échographie cervicale :

Les adénopathies constituent la localisation la plus fréquente au cours du LH. L'échographie, par l'utilisation de sondes de hautes fréquences peut explorer les ganglions cervicaux, sus claviculaires, axillaires et inguinaux. C'est un examen rapide, non traumatisant qui a un intérêt dans le bilan et la surveillance des patients porteurs de lymphomes. Ses seuls inconvénients sont sa dépendance par rapport à l'opérateur et l'absence d'images de référence pour le clinicien. Elle est le plus souvent réalisée avant la biopsie ganglionnaire.

Dans notre série l'échographie cervicale n'était pratiquée que chez 6 patients soit 10% des cas étant donné l'accessibilité des ADP cervicales à l'examen clinique.

3.3. L'échographie abdominale :

Elle reste un examen anodin répétitif et bien supporté par le malade. Elle est pratiquée à la recherche d'atteinte sous diaphragmatique essentiellement les adénopathies coeliomésentériques, du hile hépatique, du hile splénique et ceux situés au dessus de L2. Dans notre série, elle est pratiquée chez 40 malades objectivant 33,3% des cas une d'atteinte ganglionnaire.

L'échographie permet de rechercher une HPM non retrouvée cliniquement et surtout des atteintes hépatiques avec flèche hépatique normale.

Ainsi dans notre série, elle a objectivé une HPM dans 24,3% des cas, hétérogène dans 8,1%.

Quant à la SPM, elle est objectivée dans 27,5% des cas, hétérogène dans 18%.

Selon SINILUOTO, l'échographie permet le diagnostic d'une lésion splénique avec une sensibilité de 54% et une spécificité de 100%, supérieure à celle hépatique [41].

Néanmoins, l'échographie trouve ses limites essentiellement si l'ADP est de taille normale et ne peut renseigner sur son architecture, de même si l'ADP est de siège au dessous de L2.

3.4.Tomodensitométrie :

a. Les adénopathies cervicales :

Ce sont les chaînes ganglionnaires jugulaires internes et spinales accessoires qui sont le plus souvent atteintes. Dans le LH les adénopathies sont unilatérales ou bilatérales et parfois sans atteinte extraganglionnaire.

A la TDM, les adénopathies sont hypodenses et homogènes exceptionnellement nécrosée avant la chimiothérapie. La TDM permet de faire un bilan de ces adénopathies (surtout pour les adénopathies inaccessibles à l'examen clinique) et de l'atteinte clinique associée, mais l'examen clinique est bien souvent suffisant pour le diagnostic [40].

b. A l'étage thoracique :

L'atteinte thoracique est retrouvée chez 67% des malades avec pour 99% d'entre eux une atteinte ganglionnaire. C'est le groupe médiastinal supérieur qui est le plus souvent touché et est le plus souvent décelable en radiographie standard. Les ganglions hilaires ne concernent que 25% des malades, dans la majorité des cas décelables sur la radiographie standard. L'atteinte sous-carinaire atteint 22% des cas et est découverte par le scanner dans les deux tiers des cas. Les autres atteintes ganglionnaires (mammaires internes, médiastinales postérieures et cardiophréniques) sont décelables dans 5 à 8% des cas, le plus souvent sur le scanner. Lors de l'exploration TDM, le champ doit être assez large pour ne pas omettre de signaler les adénopathies axillaires.

Dans notre série la TDM thoracique est normale chez 17 patients (34%) et pathologique chez 33 malades (66%). La localisation est médiastinale chez 31 malades (62%), pulmonaire chez 5 patients, pleurale chez 6 (12%) patients et péricardique chez 2 malades (4%).

Globalement l'atteinte ganglionnaire de la MDH est rarement compressive mais cela est possible. Ces adénopathies sont très rarement calcifiées avant traitement mais peuvent se calcifier après traitement. Leur caractère nécrotique lors du diagnostic est fréquent puisque il est retrouvé dans 21% des cas [42].

c. A l'étage sous diaphragmatique :

Les ganglions rétro-péritonéaux para et péri-aortiques sont distribués autour de l'aorte abdominale et de la veine cave inférieure. Ils sont facilement différenciés de la paroi de ces vaisseaux par un liseré graisseux, mais lorsqu'ils s'hypertrophient, venant au contact des parois vasculaires et des structures musculaires ou viscérales, la distinction par rapport à ces structures devient plus difficile. Elle est facilitée par l'injection de produit de contraste intraveineux, qui aide également à différencier par son rehaussement les veines des ganglions.

Les adénopathies mésentériques sont facilement détectées, si la graisse mésentérique est suffisante et si elles siègent à distance des anses grêles. La détection s'améliore de la périphérie de l'abdomen vers les régions centrales. En suivant les axes vasculaires, il est possible d'analyser les chaînes ganglionnaires jusqu'à la veine porte. L'injection intraveineuse de contraste améliore la détection. L'analyse des chaînes ganglionnaires viscérales (coéliquales, hépatiques, gastriques et pancréatico-spléniques et rénales) a été nettement améliorée par l'injection intraveineuse de contraste avec l'accroissement de la résolution spatiale apportée par les scanners hélicoïdaux, simples et multi-barrettes. La graisse autour des hiles rénaux facilite l'étude de la taille des ganglions rénaux. Les chaînes pelviennes sont souvent d'étude plus difficile en raison de la faible

charge graisseuse autour des vaisseaux, de l'orientation oblique, de la richesse en veines et de l'atténuation provoquée par le bassin osseux. [41]

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

L'atteinte ganglionnaire sous diaphragmatique isolée concerne moins de 10% des maladies de Hodgkin.

Dans notre série, l'atteinte ganglionnaire abdomino-pelvienne a été retrouvée dans près de 38% des cas, essentiellement rétro-péritonéale, coeliomésentériques et inguinale.

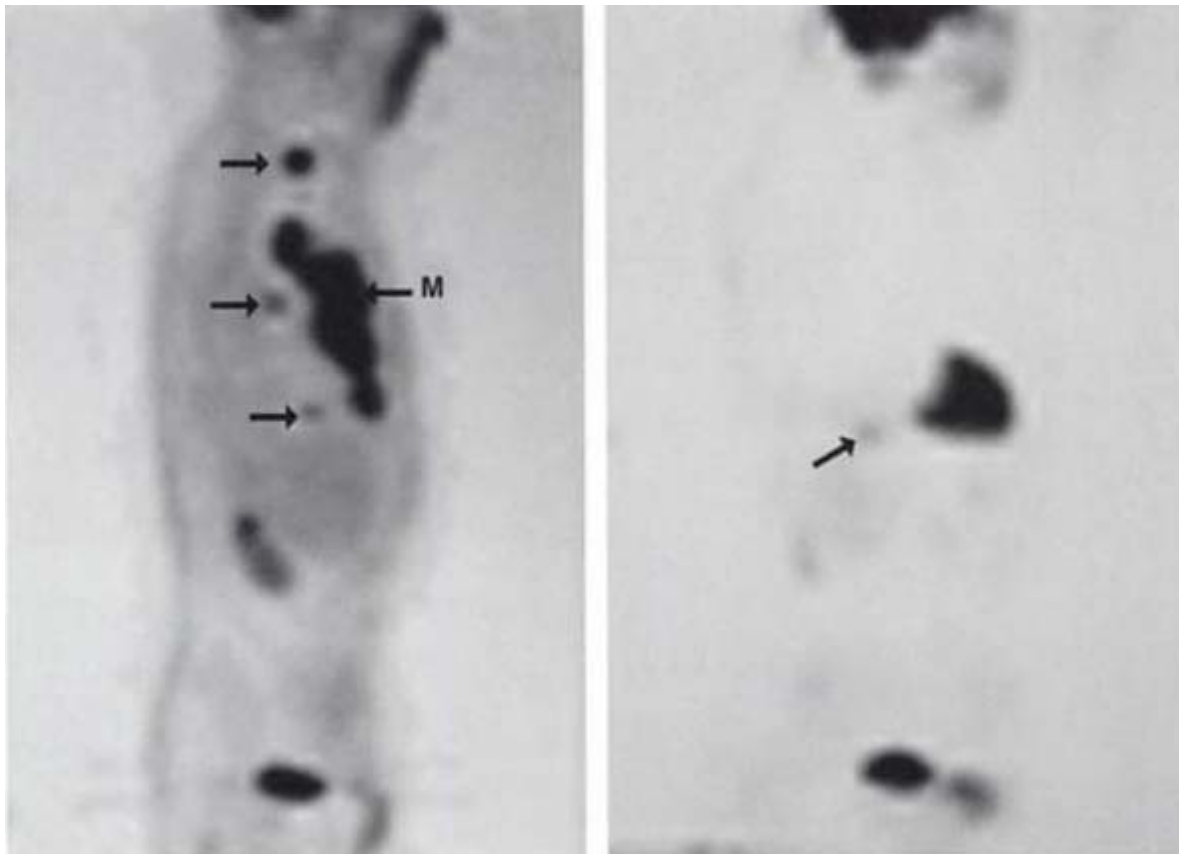
Les limites de la TDM :

Le scanner ne décèle les ganglions pathologiques que lorsque leur taille ou leur nombre sont augmentés, et, il est incapable, même après injection intraveineuse d'iode, de différencier les adénopathies inflammatoires ou réactionnelles des adénopathies envahies [45]. Cette limite justifie de plus en plus le recours au PET-CT dans la prise en charge de LH, avec l'apparition d'une nouvelle classification prenant en compte les résultats de la TEP (tomographie par émission de positrons) ; mais des faux positifs sont aussi rapportés [37,38,42].

3.5. La tomographie par émission de positrons :

La TEP relève de l'imagerie scintigraphique puisqu'elle comporte l'injection d'un traceur radioactif puis la réalisation d'image de distribution in vivo au moyen d'une caméra à scintillation. Le produit actuellement à la base de la plupart des applications cliniques est le déoxyglucose marqué au fluor (18FDG), son intérêt physiologique réside dans sa capacité à être incorporé dans les cellules par les mêmes transporteurs que le glucose. Les images scintigraphiques sont couplées aux images scannographiques (PET-CT) [35–38]

Parmi les différentes applications cliniques connues en oncologie de l'imagerie au FDG, on retrouve une prédominance des travaux consacrés aux lymphomes. Sa place se situe idéalement dans le bilan initial et dans le bilan de réévaluation. L'introduction de la TEP devient une alternative aussi bien dans le bilan initial que dans l'évaluation post thérapeutique des lymphomes et change ainsi les stratégies thérapeutiques. [36,38].



Surveillance du traitement de la MDH par la TEP [35] :

Image gauche : tomographie par émission de positrons (TEP) avant le traitement.

Image droite : TEP après traitement.

3.6.L'imagerie par résonance magnétique :

L'IRM n'est habituellement pas utilisée en première intention dans le bilan d'extension du LH. Ce sont habituellement les rares atteintes encéphaliques et rachidiennes qui bénéficient de l'IRM [30].

L'IRM est très sensible pour détecter une infiltration de la moelle osseuse. En cas de négativité de la BOM, L'IRM du bassin permet de guider une deuxième biopsie chez les patients à risque [32].

3.7. La lymphographie bipédieuse

Elle consiste à injecter les canalicules Lymphatique du pied pour opacifier certains ganglions abdominaux (iliaques et lombo-aortiques), elle n'est plus utilisée [32].

3.8.La scintigraphie au gallium

Elle ne présente guère d'intérêt dans le bilan initial mais peut être utile dans le bilan de réévaluation pour distinguer masse résiduelle fibreuse non tumorale (ne fixant pas le traceur) et persistance de tissu tumoral actif fixant le gallium. Mais plusieurs travaux soulignent les meilleures performances de l'imagerie au FDG par rapport à celles de la scintigraphie au gallium 67. [31]

4. Biopsie ostéo-médullaire :

La biopsie ostéo-médullaire est systématique dans les stades avancés et n'est pas indiquée dans les stades très précoces IA et IIA.

Dans notre série, elle a été pratiquée chez 48 malades (94,11%), positives chez 9 malades, soit 19% des cas.

5. Autres investigations :

- La biopsie hépatique est indiquée en présence de signe d'appel clinique ou biologique ;
- La scintigraphie osseuse, n'est utile que dans le cas de signes d'appel cliniques faisant suspecter une atteinte osseuse.
- L'endoscopie digestive est rarement indiquée, compte-tenu de la rareté de telles localisations.
- La biopsie du cavum en cas de signe d'appel endoscopique ou radiologique.

Ce bilan d'extension permettra de classer la maladie suivant l'un des quatre stades topographiques de la classification modifiée de Costwolds à laquelle sont ajoutés les sous classes A et B en fonction de l'absence ou de la présence de signes systémiques (fièvre > 38°C plus d'une semaine ; amaigrissement $\geq$ à 10%

du poids du corps au cours des 6 derniers mois ; sueurs nocturnes obligeant le malade à se changer) [3,4].

En plus des signes généraux, on peut tenir compte de la présence (b) ou l'absence (a) des anomalies biologiques inflammatoires (VS, fibrine...).

VI.CLASSIFICATION :

Le stade est fixé en appliquant la classification d'Ann Arbor modifiée en 1989 (classification de Costwolds) [47].

Tableau XV : Classification d'Ann Arbor. Arbor modifiée ; classification de Costwolds.

Stade I	Un seul territoire atteint ganglionnaire ou deux contiguës ou une structure lymphocytaire (rate, thymus, anneau de Waldeyer)
Stade II	Au moins deux territoires ganglionnaires non contiguës atteints d'un même côté du diaphragme. Le nombre total de territoires ganglionnaires atteints doit être indiqué par un suffixe.

Stade III	Atteinte ganglionnaire ou de structures lymphocytaires de part et d'autre du diaphragme : III 1 : atteinte de la rate ou des ganglions du hile, des chaînes coéliquales ou portes. III 2 : atteinte des ganglions para aortiques, iliaques ou mésentériques.
Stade IV	Atteinte d'un ou de plusieurs viscères non contiguë à une atteinte ganglionnaire.
A/B	Absence/présence de signes généraux
E	Atteinte viscérale contiguë à une atteinte ganglionnaire.
X	Atteinte massive : élargissement médiastinal $>1/3$ ou masse $\geq 10\text{cm}$.

L'analyse d'une base de données internationale a montré la répartition suivante selon le stade clinique (SC) [49] :

- Stade clinique I : 21% contre 12% dans notre série ;
- Stade clinique II : 43% contre 20% dans notre série ;
- Stade clinique III : 23% contre 25% dans notre série ;
- Stade clinique IV : 13% contre 30% dans notre série ;

Dans notre série les patients étaient classés essentiellement stade III et IV. Ceci s'explique par le retard de diagnostic comme en témoigne la présence de signes d'évolutivité clinique et biologique.

VII.TRAITEMENT :

Le bilan d'extension permet d'apprécier la masse tumorale et le stade de la maladie qui tous deux déterminent la stratégie thérapeutique.

Le traitement est basé sur la radiothérapie, la chimiothérapie ou l'association des deux selon le stade de la maladie et les facteurs pronostiques [50].

1. Les objectifs du traitement :

Les buts de traitement sont de stériliser les atteintes ganglionnaires de la maladie de Hodgkin.

2. Moyens thérapeutiques :

2.1. La radiothérapie :

A /HISTORIQUEMENT

La radiothérapie a été le premier traitement curatif de la maladie de Hodgkin. La radiothérapie exclusive, dans le traitement des stades localisés sus-diaphragmatiques, a été abandonnée, depuis la fin des années 1990. Les indications de la radiothérapie sont désormais beaucoup plus restreintes [57].

B/Autrefois....

Le principe du protocole de radiothérapie est de délivrer d'assez fortes doses, 40 grays, sur un intervalle de temps précis : en 4 semaines par exemple (10 grays par semaine 5 jours sur 7). Les techniques, dites « des grands champs » avaient pour objectif d'irradier non seulement les zones lymphoïdes contenant les ganglions malades mais aussi les zones contiguës. C'est la technique dite de

« Kaplan ». Elle s'appliquait aux territoires sus- et sous-diaphragmatiques.

Les protocoles suivants étaient souvent proposés [57] :

- L'irradiation en « mantelet », inclue le cou et les régions sus-claviculaires et les aisselles (axillaires), le médiastin et les hiles pulmonaires, complétée par une irradiation de la rate et lombo-aortique. C'est une irradiation lymphoïde « subtotale ».
- L'irradiation en « Y inversé » constitue une irradiation lymphoïde « totale », incluant en plus les chaînes ganglionnaires iliaques et les régions inguinales en 4 ou 5 séances par semaine, pendant 1 mois.

Les doses utilisées sont variables :

- 35 Gy en prophylaxie
- 45 Gy en curatif

C/MAINTENANT

a/L'évolution des idées...

Les irradiations étendues sont moins souvent proposées, par la plupart des équipes depuis la fin des années 1990. Cette évolution des idées tient compte de l'évolution particulière de la maladie de Hodgkin. L'extension lymphoïde se fait à partir :

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

b/La tendance actuelle... « *Involved field* »

C'est d'irradier les seuls les territoires ganglionnaires initialement atteints.

Cette technique est parfois désignée par le terme anglais « involved field ». Dans ce cas, l'irradiation est centrée sur une aire précise, comme les aires cervicales, axillaires, le médiastin, les chaînes ganglionnaires de l'abdomen ou du pelvis (latéro-aortique, iliaque et inguino-crurale).

Les volumes sont traités le même jour par deux faisceaux, antéropostérieur et postéro-antérieur, sur un patient en décubitus dorsal.

Les contrôles de dosimétrie et la réalisation de films de contrôle sous l'appareil sont systématiques [57].

c/Doses, étalement, fractionnement

Le traitement par radiothérapie est mis en œuvre après la chimiothérapie. La dose délivrée sur les territoires initialement envahis est de 30 à 36 Gy, en cas de régression complète, et de 36 à 40 Gy, en cas de régression partielle. Un étalement, délivrant 9 à 10 Gy, en cinq séances par semaine, reste la modalité habituelle de traitement. Comme, il est bien établi que la dose par fraction est fondamentale dans la survenue des complications tardives de la radiothérapie, les radiothérapeutes ne dépassent plus 2 Gy par fraction [50, 52,53].

2.2. Polychimiothérapie :

A/ LE PRINCIPE

La chimiothérapie tient maintenant une place très prépondérante dans le traitement de la maladie de Hodgkin, quel qu'en soit le stade d'évolution. Elle est active, même au stade avancé de la maladie, permettant d'obtenir, à ce stade, des taux de guérison dans plus de la moitié des cas. C'est un traitement du cancer à base de médicaments qui a été découvert au cours des années 1940. C'est un

traitement systémique parce qu'il intéresse le corps tout entier. Les médicaments circulent dans le sang pour atteindre les cellules cancéreuses dans le corps tout entier. Ils peuvent être administrés par voie intraveineuse ou par voie orale. Ces médicaments ont pour but de détruire les cellules cancéreuses. La particularité de ces drogues est qu'elles sont toxiques sur toutes les cellules capables de se diviser. Les chimiothérapies bloquent la prolifération des cellules cancéreuses tout comme des autres, en empêchant la synthèse d'ADN indispensable à la duplication des cellules et en détruisant les fibres de la trame cellulaire (qui structurent la cellule) [57].

B/ EN PRATIQUE...

La chimiothérapie est administrée en cycles. Chaque période de traitement est suivie d'une période de repos thérapeutique permettant la récupération des lignées cellulaires normales affectées par le ou les médicaments. Elle est généralement de 3 à 6 mois, selon les schémas thérapeutiques utilisés. Le protocole de traitement est défini à l'avance par le médecin responsable mais il peut être modifié en fonction de la réponse de la maladie. Ce traitement est le plus souvent administré en hôpital de jour mais parfois des

hospitalisations sont nécessaires en raison du type de traitement ou de l'état du malade [57, 59,60].

C / LES OPTIONS

De nombreux médicaments et associations de médicaments anticancéreux (protocole de traitement) ont démontré leur efficacité dans le traitement de la maladie de Hodgkin.

Le choix des médicaments dépend beaucoup du type de la maladie et de son extension[60].

D/ Les protocoles usuels

ABVD

C'est le nouveau protocole standard de première ligne. Cette association, validée en 1982 par Santoro, Bonfante et Bonnadonna, est proposée pour les cas de petite et de moyenne masse tumorale. Ce protocole comporte des perfusions intraveineuses à J1 et J14. Le cycle de chimiothérapie est répété tous les 28 jours. En général, le traitement comporte 6 cycles [59].

- A = Adriblastine™ (doxorubicine) 25 mg/m² : J1 et J14 par voie intraveineuse
- B = Bléomycine 10 mg/m² : J1 et J14 par voie intraveineuse
- V = Vinblastine (Velbé™) 6 mg/m² : J1 et J14 par voie intraveineuse
- D = Déticène™ (dacarbazine) 375 mg/m² : J1 et J14

Le protocole ABVD et ses dérivés ne présentent pas les inconvénients du MOPP, mais plutôt une toxicité cardio-pulmonaire à partir de doses cumulatives supérieures à six cures et en combinaison avec la radiothérapie [59].

LE PROTOCOLE HISTORIQUE : LE MOPP :

Ce fut le premier protocole développé dans le traitement de la maladie de Hodgkin. C'est le traitement le plus ancien et le plus classique. Il a été validé par de Vita en 1993.

Le traitement d'attaque comprend 3 à 6 cures de chimiothérapie de 16 jours avec 15 jours entre 2 cures. Des cures de réinductions sont parfois prescrites.

Le protocole MOPP comprend les médicaments suivants[60] :

- À J1 et J8
 - M = Méchlorométhine (Caryolysine™) 6 mg/m² IV pendant 2 heures
 - O = Oncovin™ (vincristine) 14 mg/m² IV
- Tous les jours
 - P = Procarbazine (Natulan™) 100 mg/m² oral
 - P = Prédnisolone orale

Ces indications actuelles sont limitées, en raison du risque leucémogène et des conséquences sur la fertilité.

Certaines équipes utilisent un protocole dérivé, appelé COPP dans lequel la méchlorométhine est remplacée par le cyclophosphamide à la dose de 600 mg/m² et donné à J1 et J8.

Dans d'autres protocoles, la méchlorométhine est remplacée par la lomustine (Bélustine™)[57].

LE MOPP-ABV

Pour améliorer la tolérance et l'efficacité des cures alternées de MOPP et de ABVD peuvent être préconisées. Par exemple, les cycles impairs sont des MOPP ou des COPP et les cycles pairs sont des ABVD. Dans ce protocole, décrit par Connors en 1992, les médicaments sont administrés alternativement tous les 28 jours [60].

- Cycle 1 : MOPP J1 à J28
 - À J1 et J8
 - Méchlorométhine (Caryolysine™) 6 mg/m² IV pendant 2 heures
ou Cyclophosphamide 650 mg/m²
 - Oncovin™ (vincristine) 14 mg/m² IV
 - Tous les jours
 - Procarbazine (Natulan™) 100 mg/m² oral
 - Prédnisolone Orale
- Cycle 2 : J29 à J57
 - À J29 et J43
 - A = Adriblastine™ (doxorubicine) : 25 mg/m² IV les cycles
suivants à J29 et J43
 - B = Bléomycine : 10 mg/m² IV à J29 et J43

- V = Velbé™ (vinblastine) : 6 mg/m² IV à J29 et J43

Les études comparant ABVD aux protocoles MOPP-ABV alternés ou MOPP/ABV hybrides ont montré une équivalence en termes de taux de rémissions complètes, de rechutes, de survie sans rechute et de survie globale [57].

LE BEACOPP

Il est surtout préconisé dans les formes à grosse masse tumorale et les formes avancées de la maladie. C'est une association de 7 médicaments. Il est proposé deux versions de ce protocole en fonction des doses utilisées [57].

- B = Bléomycine 10 mg/m² IV à J8,
- E = Etoposide 100 ou 200 mg/m² IV de J1 à J3,
- A = Adriblastine™ 25 ou 35 mg/m² IV à J1,
- C = Cyclophosphamide (Endoxan™) 650 ou 1200 mg/m² IV à J1,
- O = Oncovin™ 1,4 mg/m² IV à J8,
- P = Procarbazine 100 mg par voie orale de J1 à J7,
- P = Prédnisone 40 mg/m² par voie orale de J1 à J14.

Le cycle de chimiothérapie est répété tous les 28 jours pendant 4 à 6 cycles. La chimiothérapie est complétée par une radiothérapie dirigée sur les lésions résiduelles.

Il existe deux variantes du BEACOPP : le BEACOPP renforcé et le BEACOPP-14.

LE MINE

Ce protocole comprend les médicaments suivants:

- M = Mitoguazone (Metyl-GAG™) 500 mg/m² à J1 et J5
- I = Ifosfamide 1500 mg/m² de J1 à J5
- N = Navelbine™ (vinorelbine) 15 mg/m² à J1 et J5
- E = Etoposide 150 mg/m² de J1 à J3

Il comporte deux cycles de chimiothérapie espacés de 4 semaines.

LES AUTRES PROTOCOLES

D'autres protocoles validés peuvent être proposés.

- EBVP : Epirubicine : 75 mg/m² IV à J1 en remplacement de l'Adriablastine) +
Bléomycine 6 mg/m² IV à J1 + Vinblastine : 6 mg/m² IV à J1
- BCVPP : introduit le Bicinu™ (carnustine), le cyclophosphamide (Endoxan™)
650 mg/m² et la Prédnisone 40 mg par voie orale.

LA CHIMIO-RADIOTHÉRAPIE

L'association radiothérapie – chimiothérapie est une option fréquemment proposée après la chimiothérapie. Cette option semble particulièrement intéressante chez les patients ayant de grosses masses ganglionnaires [57], dans notre série elle a été pratiquée chez 29 malades.

1.3 Transplantation de cellules souches

La transplantation de cellules souches est un traitement moderne qui doit être réservé aux patients qui ont échappé à la chimiothérapie, traduisant l'agressivité de la maladie de Hodgkin.

Certains auteurs proposent l'utilisation de facteurs de croissance associés à la transplantation (GM-CSF, G-CSF) [54,55].

1.4 Place de la chirurgie

En dehors de la décompression d'une épidurite et de la transposition ovarienne chez la femme, il s'agit surtout de la laparotomie abdominale avec splénectomie à but diagnostique en l'absence d'adénopathie périphérique biopsiable [57].

3. Stratégies thérapeutiques :

A/Stades I & IIA, à faible masse tumorale

Le type de traitement proposé est fonction de l'histologie, du stade de la maladie, de l'âge et de l'existence ou non de facteurs de mauvais pronostic. Le traitement standard de la maladie de Hodgkin à ces stades dure de 5 à 6 mois [76] :

1 / Pour le groupe favorable sus-diaphragmatique

Les protocoles de traitement de ces formes localisées favorables tendent à s'alléger. C'est la désescalade thérapeutique. Les protocoles allégés comprennent une diminution des doses et des volumes d'irradiation, l'utilisation de protocoles de chimiothérapie plus légers avec un nombre de cycles réduits qui comprennent deux séquences :

- Première séquence : 2 à 4 cycles de chimiothérapie ABVD entrecoupés de 2-3 semaines de repos
- Deuxième séquence : une irradiation simple (20 à 30 grays) sur des champs limités aux ganglions touchés. Certaines équipes ne proposent plus de radiothérapie pour ce groupe favorable.

Les protocoles, utilisant une chimiothérapie exclusive courte et légère, font l'objet d'essais thérapeutiques. Ces études sont en cours et ne constituent pas encore un traitement standard [57].

2/ Pour le groupe défavorable sus-diaphragmatique

Dans ce cas, les deux séquences du traitement standard sont plus longues et la chimiothérapie plus intense :

- Première séquence : 4 ou parfois 6 cycles ABVD ou de BEACOPP ou de BEACOPP suivi d'ABVD ou de MOPP-ABV alterné
- Deuxième séquence : radiothérapie de 20 à 30 grays sur des champs limités aux ganglions touchés.

A ce stade une inclusion dans un essai thérapeutique de désescalade thérapeutique peut être une option.

B/Stades III & IV ou à forte masse tumorale (IIB & IIIB) :

L'objectif du traitement c'est d'obtenir une rémission rapide et complète, dans la mesure où le risque de récurrence précoce existe et qu'elle n'est pas de bon pronostic. Ceci explique que le traitement proposé sera intensif aussi bien pour la chimiothérapie que pour la radiothérapie. Dans ce cas ci, le traitement dure 1 an et comporte des cycles de chimiothérapie et une irradiation double sur des champs étendus [57].

1 /Pour les stades IIB et IIIA :

Dans cette situation, le traitement permet d'escompter plus de 80 % de rémissions complètes de la maladie à 5 ans et une guérison. A ce stade, le traitement comporte deux séquences successives :

- Première séquence : 6 ou 8 cycles de chimiothérapie de type ABVD ou alterné COPP-ABVD ; BEACOPP représente une alternative
- Deuxième séquence : une irradiation sus- et sous-diaphragmatique

2/Pour les stades IIIB – IV :

Le traitement permet d'escompter plus de 70 % de rémissions complètes de la maladie à 5 ans. Le protocole de traitement comporte, aussi deux séquences successives [60]:

- Première séquence : 8 cures de chimiothérapie de type BEACOPP – fort, si on obtient une rémission après 6 cycles
- Deuxième séquence : une irradiation des masses résiduelles.

Une autogreffe de cellules souches ou de moelle en 1ère intention est préconisée par certaines équipes.

4. Résultats de traitement :

Le tableau XVII rassemble les résultats obtenus par l'association chimio-radiothérapie pour une série de 407 patients traités de façon homogène : 3 cycles de chimiothérapie ABVD (1 seul pour les SC IA périphériques) suivie d'une radiothérapie de 40 Gy sur les territoires initialement atteints et 30 Gy sur les territoires adjacents et la région lombo-splénique, les atteintes viscérales étant irradiées en fonction de la tolérance tissulaire. Le taux actuariel d'absence de

progression (ni échec, ni rechute) à 10 ans est de 82,6 %, le taux actuariel de survie à 10 ans est de 83,5 %. Ces résultats se comparent favorablement stade par stade à ceux obtenus par d'autres stratégies, y compris dans les stades avancés. Ainsi dans ces stades avancés un essai randomisé a montré que l'ABVD (6 à 12 cycles) permettait d'obtenir un taux d'absence de progression (ni échecs, ni rechutes) à 5 ans de 61 %, supérieur à celui du MOPP (50 %), et équivalent à l'alternance MOPP/ABVD (65 %), alors que cette stratégie a permis d'obtenir une absence de progression de 72,7 % dans le groupe de malades de ce type.

Deux notions sont apparues à l'analyse des résultats : le mauvais pronostic de la progression (échec après CT ou RT et rechute) et le rôle pronostique de la réponse à la CT, rémission complète (RC) ou partielle (RP). Parmi les 407 patients de cette série prospective, 22 patients étaient en échec et seuls 6 d'entre eux survivent ; 43 patients ont rechuté et 22 sont encore en vie. Par ailleurs, sur 300 patients mis en RC par la CT, 22 (7,3 %) ont rechuté alors que sur 91 patients en RP post-CT, 6 ont été en échec après la RT et 21 ont rechuté (29,7 %) ; le taux de progression est ainsi trois fois plus élevé chez les patients en RP post-CT que chez les patients en RC post-CT.

Tableau XVII : Maladie de Hodgkin : Absence de progression à 10 ans selon le stade clinique et le stade tumoral (POF81, 407 patients)

	PM	MM	GM	Tous				
Stade clinique	n	AP	n	AP	n	AP	n	AP
IA + IB + IIA	126	97,1	67	84,9	18	72,2	211	90,9
IIIA	9	88,9	21	90,5	15	52,5	45	77,6
IIB + IIIB + IV	8	100	52	92,0	52	59,3	151	72,7
Tous	143	96,8	140	88,1	124	60,5	407	82,6

Masse tumorale moyenne (MM) ; faible masse tumorale (PM) ; grosse masse tumorale (GM)

A l'issue de la chimiothérapie, il est donc capital de bien séparer les RC, les RP, et les échecs définis par la non-modification, l'extension ou la repousse des localisations initiales. La proportion d'échecs, de RP après chimiothérapie et de rechutes croît avec le volume tumoral (tableau XVIII). Dans les formes à faible masse tumorale (PM), il n'y a pas d'échec, peu de RP et très peu de rechutes. Dans les formes à masse tumorale moyenne (MM), il y a très peu d'échecs, peu de RP mais le taux de rechutes est élevé, particulièrement chez les patients en RP post-CT (6/29). Chez les patients à grosse masse tumorale (GM), le taux d'échecs est élevé de même que celui des RP et des rechutes.

Tableau XVIII : Maladie de Hodgkin : Évolution selon le stade tumoral de 407 patients

Stade tumoral	nombre	RP post-CT (%)	Échecs (%)	Rechutes
Petite masse (PM)	143	11 (7,7)	0 (0,0)	4
Masse moyenne (MM)	140	29 (20,7)	2 (1,4)	13
Grosse masse (GM)	124	51 (41,1)	20 (16,1)	26

La stratégie thérapeutique actuelle tient compte de ces résultats. Dans les formes PM, il serait illusoire d'essayer d'améliorer le taux de succès. Dans les formes MM, il faut amener le plus grand nombre possible de patients à la RC post-CT, sans trop accroître la toxicité de cette CT ; il paraît en tous cas nécessaire de réaliser une cure de CT intense chez les patients en RP après 3 ou 4 cycles d'ABVD. Dans les formes GM, une chimiothérapie initiale très vigoureuse, avec ou sans le secours d'autogreffe, est clairement indiquée. Dans tous les cas, la radiothérapie doit être réalisée après la CT chez tous les patients. La réalisation d'une chimiothérapie initiale dont l'intensité est proportionnelle à la masse tumorale est actuellement testée au sein d'un essai thérapeutique multicentrique [58].

Dans notre série, le traitement par chimiothérapie (protocole ABVP) suivie de radiothérapie reste le plus utilisé avec des meilleurs résultats : La rémission complète est obtenue chez 38 malades soit 90,5% des cas, alors que l'échec thérapeutique n'a été observé que chez seulement 2 malades.

5. Facteurs pronostiques :

Depuis plusieurs années, de nombreux facteurs pronostiques ont été identifiés comme influençant le taux de survie de patients atteints de LH.

5.1. Facteurs liés au patient :

- L'âge avancé, au-delà de 50 ans, constitue un facteur pronostique péjoratif pour les patients atteints de LH. Cette tranche d'âge constitue 21,9% de notre série.
- La présence de pathologies intercurrentes (cardiopathies, hépatites chroniques) est un élément péjoratif du fait de leur pronostic propre et de la difficulté à administrer correctement chez ces patients les traitements appropriés aux doses voulues.
- Une altération de l'état général et la présence de symptômes liés à la maladie constituent des facteurs de pronostic péjoratifs.

5.2. Evaluation de la masse tumorale :

L'étendue de la masse tumorale représente un facteur pronostique très important. Elle est appréciée selon plusieurs paramètres :

- L'atteinte inguinale ; est présente chez seulement 4% de nos malades.
- Le stade de la maladie, localisée ou disséminée ; nos malades sont surtout classés stades III (25% dans notre série) et VI (30% de nos malades)
- Le volume tumoral : petite ou grosse masse tumorale.
- Le nombre d'aires ganglionnaires envahies, et le nombre d'atteintes viscérales ; dans notre série l'atteinte est multi viscérale dans 49% des cas.

.

5.3. Biologiques :

L'élévation du taux sérique des LDH au-delà des valeurs normales (39,5% de nos malades) et une VS > 50 (90% des malades dans notre série) constituent également des facteurs de mauvais pronostic reconnus.

Ainsi, les facteurs de mauvais pronostic présents dans notre série sont essentiellement l'âge, le sexe féminin, le syndrome inflammatoire et les formes diffuses (les stades III et IV constituent 55% des cas).

5. Groupes pronostiques :

- Groupe favorable : Stades I/II avec âge < 50 ans

Et VS < 50 si A ou VS < 30 si B

Et rapport M/T < 0,35

Et moins de 4 Sites GG atteints

- Groupe défavorable : stades II avec ≥ 4 sites GG atteints

Ou stades I/II avec âge ≥ 50ans

Ou VS ≥ 50 si A et VS ≥ 30 si B

Ou rapport M/T ≥ 0,35

VIII. EVOLUTION :

1. Complications iatrogènes :

Certaines sont propres à chaque type de traitement, d'autres à leur association.

Elles peuvent être mortelles et constituent la rançon du succès.

Durant le traitement, les cytopénies dépendent de la nature des chimiothérapies (CT) et de leur durée. Avec des CT du type ABVD, il est rare de devoir espacer les cures. L'aplasie médullaire inévitable avec les CT intensives nécessaires en cas de grosse masse ou de masse moyenne en rémission partielle après 3 cycles d'ABVD requiert l'hospitalisation du patient ; sa durée est raccourcie par l'utilisation des facteurs de croissance (G-CSF ou GM-CSF, bientôt thrombopoïétine) [55].

L'immunodépression des chimiothérapies est à l'origine de zonas [107], qui surviennent dans près d'un tiers des cas dans les deux années suivant la fin du traitement, cette complication est trouvée dans notre série dans 12 cas (zona+ infection cutanée) soit 20% des cas.

L'association MOPP (6 cures) était à l'origine de leucémies aiguës iatrogènes survenant avec un délai de 2 à 8 ans après le traitement et touchant environ 2 % des patients. Ce risque était très augmenté en cas d'association de MOPP et de radiothérapie étendue. Ce risque est par contre très réduit avec l'association ABVD–irradiation (1 %) [79].

Les multinévrites liées à la vincristine du MOPP sont tout à fait exceptionnelles avec la vinblastine des 3 cycles d'ABVD. Détectées chez 2 de nos patients.

Le MOPP entraînait la stérilité quasi constante chez l'homme, l'ABVD (3 cycles) préserve la spermatogenèse dans tous les cas ; cependant la congélation du

sperme avant traitement reste souhaitable lorsque des CT très intenses sont prévues. Après trois cycles d'ABVD chez des femmes de moins de 30 ans, la stérilité féminine est exceptionnelle, la date de la ménopause est cependant probablement rapprochée de quelques années. La grossesse est possible dès la fin du traitement, et la progéniture naît et demeure normale [91].

La radiothérapie entraîne des fibroses dont la gravité est fonction de la dose reçue et de la localisation : une fibrose médiastinale peut être à l'origine d'une dyspnée d'effort chronique, heureusement rare (1 %). L'irradiation médiastinale est épargnée à plus d'un tiers des patients et, lorsqu'elle est réalisée, elle se fait sur un volume normalisé par la chimiothérapie. La fibrose des coronaires (dans laquelle joue l'association des anthracyclines et de la radiothérapie) peut être à l'origine, 5 à 15 ans après le traitement, de blocs de branche (nécessitant la pose d'un pace-maker) et d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde (nécessitant la dilatation des coronaires ou des pontages) [70–77]. Dans notre série la complication cardiaque est touchée un seul malade.

La radiothérapie sous-diaphragmatique peut entraîner des radionécroses intestinales à l'origine d'occlusions parfois itératives si une intervention chirurgicale a été faite sur l'abdomen dans les mois précédant le traitement.

Les complications qui apparaissent très tardivement, 10 à 20 ans après le traitement et en nombre croissant avec les années, sont des tumeurs secondaires survenant en bordure des champs d'irradiation. Ainsi les cancers des quadrants internes du sein surviennent avec une fréquence accrue chez des femmes ayant reçu (notamment pendant la puberté) une irradiation en mantelet ou des creux axillaires. Il en est de même des cancers broncho-pulmonaires chez les fumeurs soumis à une irradiation du médiastin. Bien que rares, ces complications indiquent la nécessité d'une surveillance extrêmement prolongée des patients. Il est possible que ces cancers soient associés à la cobaltothérapie utilisée à l'époque, et que leur incidence soit diminuée à l'avenir par l'utilisation actuelle d'accélérateurs linéaires [106].

La splénectomie était à l'origine de complications chirurgicales (mortalité 1 %) ; elle était aussi à l'origine de complications infectieuses tardives mais redoutables : méningites et septicémies à germes encapsulés (mortalité 2 à 3 %). Depuis que la splénectomie a été remplacée par l'irradiation splénique les complications infectieuses sont devenues très exceptionnelles ; néanmoins, les patients doivent être informés que toute fièvre supérieure à 38deg. Justifie un avis médical rapide. Une antibiothérapie prophylactique est en règle réalisée chez l'enfant et le sujet

jeune jusqu'à 18–20 ans ; l'efficacité de la vaccination antipneumococcique est difficile à mettre en évidence tant le risque est faible.

2. ÉCHECS

Dans la littérature l'échec après chimiothérapie ou radiothérapie touche moins de 5 % des patients contre 4,75% dans notre série. Il réside dans la non-modification, l'extension, et surtout la repousse des localisations ganglionnaires de la maladie à l'issue des cycles de chimiothérapie. Il s'observe exclusivement chez les patients à MM (1.5 %) et GM (16 %). L'échec avait jusqu'à présent un pronostic extrêmement sombre. Seule une chimiothérapie massive (3 cycles) nécessitant une unité spécialisée d'oncologie/hématologie, suivie si possible d'irradiation permet actuellement d'obtenir une survie à 5 ans de l'ordre de 60 % chez ce petit groupe de patients, dont l'espoir de vie était quasi nul auparavant [88].

3. RECHUTES

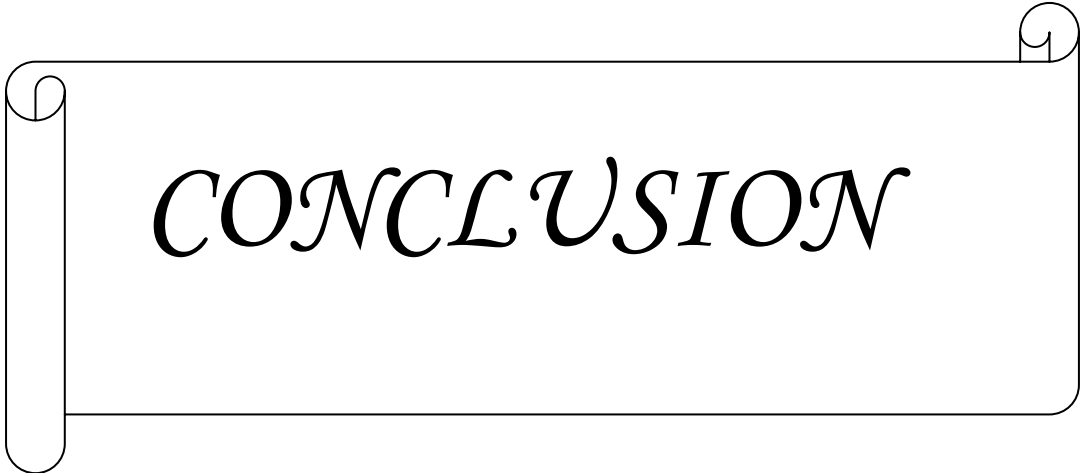
Elles surviennent dans les 3/4 des cas dans les trois premières années qui suivent la fin du traitement ; 90 % d'entre elles surviennent chez les patients à grosse

masse tumorale(GM) et à un moindre degré chez les patients à masse tumorale moyenne (MM).

Dans la série de 407 patients ci-dessus mentionnée, le pronostic des rechutes des patients initialement traités par l'association ABVD–radiothérapie ne dépend ni du SC initial ni même de leur précocité après la fin du traitement (< 1 an ou > 1 an), mais exclusivement de l'extension de la maladie et de l'âge des patients au moment de la rechute ; un autre facteur important est l'intensité de la chimiothérapie appliquée au traitement de la rechute. Les patients âgés de moins de 40 ans sans viscère atteint et soumis à une chimiothérapie intense ont un taux de seconde RC de 80 % et une survie à 5 ans de 50 %, alors que les sujets âgés de plus de 40 ans avec une rechute viscérale et soumis à une chimiothérapie conventionnelle ont un taux de RC et une survie à 5 ans inférieure à 10 % [93,103,108].

Dans notre étude, les rechutes surviennent dans 100% des cas dans les 3 premières années qui suivent la fin du traitement.

L'extension de la maladie (Stade IV dans 51% des cas) constitue le principal facteur pronostic des rechutes dans notre série. Par ailleurs le sexe féminin était prédominant, avec l'âge jeune. Le type scléro-nodulaire représentait 100% des cas

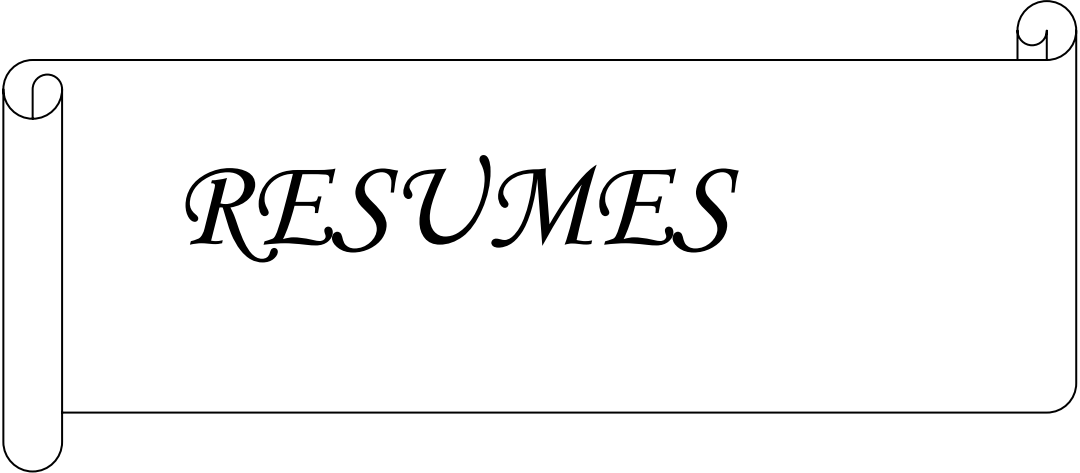


CONCLUSION

L'étude réalisée au service d'Hématologie du CHU Mohammed VI à Marrakech à propos de 60 cas de MDH, nous a permis de dégager le profil épidémiologique de la MDH similaire à celui retrouvé dans les pays en voie de développement. C'est une maladie rare avant l'âge de 4 ans, elle plus fréquente chez l'homme (sex ratio M/F= 1,22), le délai de consultation est souvent tardif (Le délai était entre 6 et 12 mois dans 89% des cas), le motif de consultation est une adénopathie cervicale dans 89% des cas, le type scléro-nodulaire est dominant (77,4% des cas), les formes étendues sont fréquentes (stades III + IV = 55% des cas). Le traitement par chimiothérapie (protocole ABVP), suivie de radiothérapie reste le plus utilisé avec des meilleurs résultats. La rémission clinique est obtenue chez 38 malades soit 90,5% des cas, alors que, l'échec thérapeutique est observé chez seulement 2 malades. Les facteurs de mauvais pronostic que nous avons retenus sont essentiellement l'âge, le sexe féminin, et les formes diffuses (stades III et IV).

L'amélioration de nos résultats est corollaire d'une meilleure prise en charge qui passe par : une meilleure sensibilisation des praticiens à porter le diagnostic plus précocement par la biopsie de toute adénopathie qui ne fait pas sa preuve étiologique, par la sensibilisation des patients et leurs familles de la pathologie et de l'intérêt du bénéfice du traitement et le respect des rendez-vous de consultation, ce qui diminuera le nombre de perdus de vue, et en fin par une prise

en charge multidisciplinaire entre hématologues, oncologues, anatomopathologistes, et radiothérapeutes.



RESUMES

RESUME

La maladie de Hodgkin est une prolifération lymphoïde maligne caractérisée sur le plan histologique par la présence de cellules de Reed Sternberg. De Janvier 2004 au Décembre 2006, 60 cas présentant une maladie de Hodgkin ont été colligés au service d'onco-hématologie du CHU Mohammed VI de Marrakech. L'âge moyen est de 33ans. Le sexe ratio est de 1,22. L'adénopathie est le signe révélateur dans 82% des cas avec siège cervical dans 89% des cas. Le délai moyen de consultation était tardif, 89% des cas entre 6 et 12 mois. Une tuberculose est retrouvée chez 12% des malades. Le diagnostic de la maladie de Hodgkin est anatomopathologique après biopsie ganglionnaire dans tous les cas. Selon la classification de Lukes, le type 2 ou scléro-nodulaire est dominant (77,4%), le type 3 ou cellularité mixte est rare (5%). La classification Ann Arbor utilisée après bilan d'extension a montré la prédominance des formes étendues ; stade IV (30%) avec 17% d'atteinte médullaire et 11% d'atteinte hépatique. Parmi nos malades 51 ont été évaluables sur le plan thérapeutique. Le traitement par chimiothérapie (protocole ABVP), suivie de radiothérapie reste le plus utilisé avec des meilleures résultats. La rémission clinique est obtenue chez 38 malades soit 90,5% des cas, alors que, l'échec thérapeutique est observé chez seulement 2 malades. Les

facteurs de mauvais pronostic que nous avons retenus sont essentiellement l'âge, le sexe féminin, et les formes diffuses (stade IV). Le nombre de perdus de vue est élevé : 41,6%, ce taux peut être diminué par les efforts entrepris dans notre service par la sensibilisation des malades et de leurs familles à l'adhérence au traitement et le respect des consultations.

Mots clés maladie de Hodgkin–épidémiologie–traitement–évolution.

ملخص

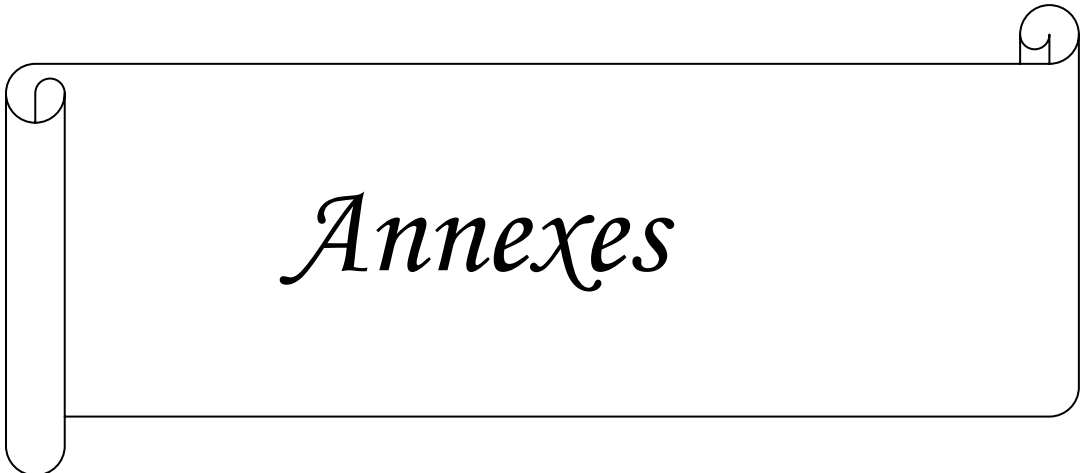
مرض هودجكين يعني في المقام الأول مرضية عقدية تتميز من ناحية التشريح الطبي بتكاثر خلايا "ستيرنبرغ" من يناير 2004 إلى دجنبر 2006، تم تسجيل 60 مريضا في مصلحة الأنكولوجيا و أمراض الدم بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش. متوسط السن هو 33 سنة، الذكور هم أكثر إصابة بهذا المرض، تضخم العقد اللمفاوية هو العلامة السريرية السائدة، متوسط الفحص متأخر؛ 89% بين 6 و 12 شهرا. يشكل مرض السل 12%. في جميع الحالات، التشخيص يكون عبر التشريح الطبي للعقد اللمفاوية. حسب تصنيف لوكس، يسود النوع 2 ب 77,4% ، النوع 3 نادر 5%. أن اربور هو التصنيف المستخدم بعد تقييم إنتشار المرض؛ أظهر سيادة المراحل المتقدمة؛ المرحلة 4 (30%) مع 17% من اصابات الحبل الشوكي و 11% من اصابات الكبد. علاجا، من بين المرضى تم تقييم 51 مريضا، العلاج الكيماوي متبوعا بالعلاج الاشعاعي هو الأكثر استخداما للحصول على نتائج جيدة. حصل الشفاء السريري في 38 حالة (90,5%) أما نسبة فشل العلاج فلم يسجل سوى عند 4 مرضى. العوامل المؤثرة في المرض هي : السن، الجنس و المراحل المتقدمة (المرحلة IV). عدد المفقودين عالي جدا 41.6(%) ، هذه النسبة يمكن تخفيضها بالمجهودات المبذولة في المصلحة بتحسيس المرضى و عائلاتهم باهمية العلاج و احترام الفحوصات.

الكلمات الاساسية مرض هودجكين- تشخيص- علاج- تطور المرض.

ABSTRACT

Hodgkin's disease is a proliferation of lymphoid malignancy characterized histologically by the presence of Reed Sternberg cells. From January 2004 to December 2006, 60 cases of Hodgkin's disease were collected in the service of onco-CHU Mohammed VI Marrakech. The average age of 33ans. The sex ratio is 1.22. The lymphadenopathy is the sign in 82% of cases with cervical seat in 89% of cases. The average period of consultation was late 89% of cases between 6 and 12 months. Tuberculosis was found in 12% of patients. The diagnosis of Hodgkin's disease is pathological lymph node biopsy in all cases. According to the classification of Lukes, type-2 or nodular scléro is dominant (77.4%), type 3 or mixed cellularity is rare (5%). Ann Arbor classification used after the balance sheet expansion has shown the predominance of extended forms, stage IV (30%) with 17% spinal cord injury and 11% of hepatic injury. Among our 51 patients were evaluable on the therapeutic. Treatment with chemotherapy (ABVP) followed by radiation therapy remains the most widely used with better results. The clinical remission was achieved in 38 patients or 90.5% of cases, while treatment failure was observed in only 4 patients. The factors of poor prognosis that we used are mainly age, gender, and diffuse forms (stage IV). The number of lost sight of is high: 41.6%, this rate may be reduced by the efforts undertaken by our awareness of patients and their families on treatment adherence and compliance consultation.

Keywords Hodgkin disease- epidemiology- treatment- evolution.



Annexes

Diamètre le plus important :

SPM : Oui Non Débord splénique :

HPM : Oui Non

Autres :

Signes généraux : Fièvre oui non Amaigrissement oui non
Sueurs oui non Prurit oui non

DIAGNOSTIC :

Biopsie ganglionnaire :

Labo : Ville

Réf :

Type histologique : PL SN CM DL Non précisé

Autre biopsie : Siège de la biopsie :

IMMUNOHISTOCHEMIE : NON FAITE FAITE

CD15 Positive Négative NF

CD30 Positive Négative NF

CD20 Positive Négative NF

LMP1 Positive Négative NF

EMA Positive Négative NF

BILAN D'EXTENSION :

NFS	Hb	GB	PNN	PNEo	Lc	Plq	VS
							: m

m/1ère H

LDH: UI/l

EPP : Protidémie : g/l Albuminémie : g/l $\alpha 1$ $\alpha 2$ β δ

Bilan hépatique :

	N	1,5 N	2N	>2N
ASAT				
ALAT				
P.alcalines				
Bilirubine totale				

Bilan rénal :

urée :

créatinémie :

Sérologies :

AgHbs	Positive	Négative	NF
Ac HVC	Positive	Négative	NF
HIV1+2	Positive	Négative	NF

Radio thorax: - Normale

- Pathologique : RM/T : Bulky Non Bulky

Poumon :

Plèvre :

Péricarde :

Echographie abdominale :

- Normale : Oui Non

- Pathologique :

Rate Nodulaire : Oui Non**SPM** Homogène Hétérogène**Foie** Nodulaire : Oui Non**HPM** Homogène Hétérogène**ADP :** Oui Non

Autres :

TDM :**Thorax :**

Normal : Oui Non

Pathologique : Médiastin :

Poumon :

Plèvre :

Péricarde :

Abdomen : Normal : Oui Non
Pathologique : Foie :

Rate :

Pelvis : Normal : Oui Non
ADP :

Pathologique :

BOM : Normale Pathologique (si fibrose préciser):

Echocoeur : Faite Non faite

Autres :

Atteinte viscérale	Foie	Moelle	Poumon	Plèvre	Os	Autre :
Oui						
Non						
Type d'atteinte			Contiguë Non contiguë	Contiguë Non contiguë	Contiguë Non contiguë	Contiguë Non contiguë

Stade de Classification Ann Arbor :

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

TRAITEMENT :

PROTOCOLE : COPP/ABV ABVP ABVD BEACOPP

COPP AUTRES:

EVALUATION:

après 2 cures:	Bilan de RC	Fait	Non fait
	statut	clinique RC	radiologique RP
			biologique NRC

après 3 cures:	Bilan de RC	Fait	Non fait
	statut	clinique RC	radiologique RP
			biologique NRC

Fin de chimio :	Bilan de RC	Fait	Non fait
statut	clinique RC	radiologique RP	biologique NRC

oui	non
périphérique	
profond:	médiastin
	abdomen

EVOLUTION:

EVENEMENT AU COURS DU SUIVI:

TOXICITE: Stérilité
 Cardiaque
 Autres

STATUT: VIVANT DECEDE PDV

138

PROTOCOLES DE CHIMIOThERAPIE

ABVD :

- A = Adriblastine™ (doxorubicine) 25 mg/m² : J1 et J14 par voie intraveineuse
- B = Bléomycine 10 mg/m² : J1 et J14 par voie intraveineuse
- V = Vinblastine (Velbé™) 6 mg/m² : J1 et J14 par voie intraveineuse
- D = Déticène™ (dacarbazine) 375 mg/m² : J1 et J14

MOPP :

- À J1 et J8
 - M = Méchlorométhine (Caryolysine™) 6 mg/m² IV pendant 2 heures
 - O = Oncovin™ (vincristine) 14 mg/m² IV
- Tous les jours
 - P = Procarbazine (Natulan™) 100 mg/m² oral
 - P = Prédnisolone orale

BEACOP :

- B = Bléomycine 10 mg/m² IV à J8,
- E = Etoposide 100 ou 200 mg/m² IV de J1 à J3,
- A = Adriblastine™ 25 ou 35 mg/m² IV à J1,
- C = Cyclophosphamide (Endoxan™) 650 ou 1200 mg/m² IV à J1,
- O = Oncovin™ 1,4 mg/m² IV à J8,
- P = Procarbazine 100 mg par voie orale de J1 à J7,
- P = Prédnisone 40 mg/m² par voie orale de J1 à J14.

MINE :

- M = Mitoguazone (Metyl-GAG™) 500 mg/m² à J1 et J5
- I = Ifosfamide 1500 mg/m² de J1 à J5
- N = Navelbine™ (vinorelbine) 15 mg/m² à J1 et J5
- E = Etoposide 150 mg/m² de J1 à J3

EVA :

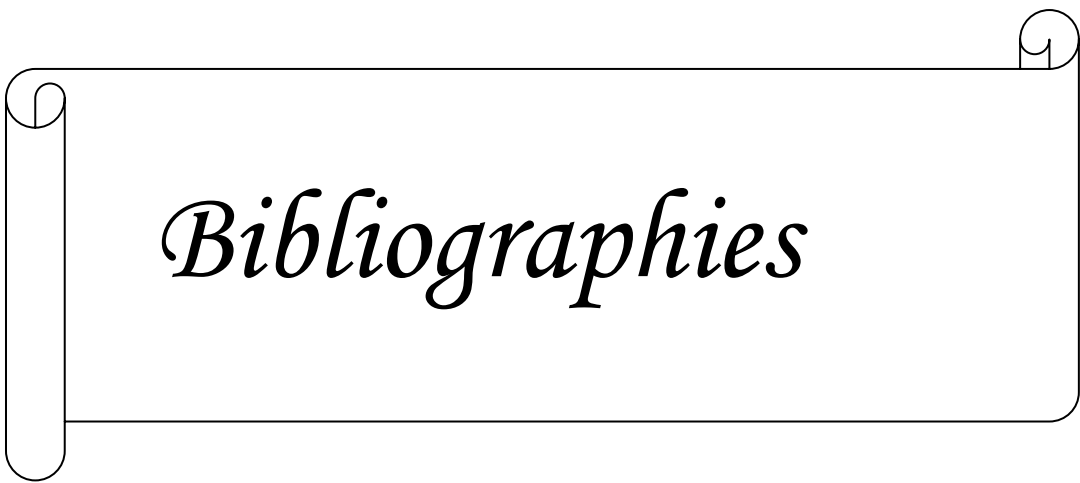
- Etoposide : 100 mg/ m² IV j 1, j 2, j3
- Vinblastine : 6 mg/ m² IV, j1
- Adriamycine : 50 mg/ m² IV, j1

EBVP : Epirubicine : 75 mg/m² IV à J1 en remplacement de l'Adriblastine) +
Bléomycine 6 mg/m² IV à J1 + Vinblastine : 6 mg/m² IV à J1

BCVPP : introduit le Bicinu™ (carnustine), le cyclophosphamide (Endoxan™) 650 mg/m² et la Prédnisone 40 mg par voie orale.

ICE : ifosfamide, carboplatine, etoposide.

DHAP : Dexaméthasone, Cytosine, Cytatrabine, Cisplatine.



Bibliographies

[1] Küppers R.

[The biology of Hodgkin's lymphoma.](#)

Nat Rev Cancer. 2009 Jan.

[2] Jong D, Enblad G.

[Inflammatory cells and immune microenvironment in malignant lymphoma.](#)

J Intern Med. 2008 Dec.

[3] Philippe Gaulard, Nicole Brousse.

[Maladie de Hodgkin classique: biologie et formes frontières.](#)

Ann pathologique 2004 ;24 :330-48.

[4] Jean Marie Andrieu, Pierre Colonna.

[Maladie de Hodgkin.](#)

Première éd. Paris : ESTEM ; 1991.

[5] Bollard CM, Cooper LJ, Heslop HE. [Immunotherapy targeting EBV-expressing lymphoproliferative diseases.](#) Best Pract Res Clin Haematol. 2008 Sep

[6] Merlo A, Turrini R, Dolcetti R, Zanovello P, Amadori A, Rosato A. [Adoptive cell therapy against EBV-related malignancies: a survey of clinical results.](#) Expert Opin Biol Ther. 2008 Sep

[7] Shimoyama Y, Yamamoto K, Asano N, Oyama T, Kinoshita T, Nakamura S. [Age-related Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders: special references to lymphomas surrounding this newly recognized clinicopathologic disease.](#) Cancer Sci. 2008 Jun

[8] Kapatai G, Murray P. [Contribution of the Epstein Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma.](#) J Clin Pathol. 2007 Dec

[9] Higgins RA, Blankenship JE, Kinney MC.
[Application of immunohistochemistry in the diagnosis of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma.](#)
Arch Pathol Lab Med. 2008 Mar.

[10] Hsi ED. [Biologic features of Hodgkin lymphoma and the development of biologic prognostic factors in Hodgkin lymphoma: tumor and microenvironment.](#)
Leuk Lymphoma. 2008 Sep

[11] Muszynska-Roslan K, Konstantynowicz J, Panasiuk A, Krawczuk-Rybak M.
Hohaus S, Giachelia M, Massini G, Vannata B, Criscuolo M, Martini M, D'Alo' F, Voso MT, Larocca LM, Leone G.

[Clinical significance of interleukin-10 gene polymorphisms and plasma levels in Hodgkin lymphoma.](#)

Leuk Res. 2009 Feb 6

[12] Pinter-Brown LC.

[SGN-30: a basis for the effective treatment of CD30 positive hematopoietic malignancies.](#)

Expert Opin Investig Drugs. 2008 Dec;

[13] Rahemtullah A, Harris NL, Dorn ME, Preffer FI, Hasserjian RP.

[Beyond the lymphocyte predominant cell: CD4+CD8+ T-cells in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma.](#)

Leuk Lymphoma. 2008 Oct

[14] Elstrom RL, Martin P, Leonard JP.

[New biologic agents and immunologic strategies.](#)

Hematol Oncol Clin North Am. 2008 Oct

[15] K.ELKOUHAIL; Thèse de médecine : MH : A propos de 119 cas à l'INO, N°50,
2005

[16] Cheson BD.

[Staging and evaluation of the patient with lymphoma.](#) Hematol Oncol Clin North

Am. 2008 Oct

[17] Goldin LR, Caporaso NE. [Family studies in chronic lymphocytic leukaemia and other lymphoproliferative tumours.](#) Br J Haematol. 2007 Dec

[18] Roullet MR, Bagg A. [Recent insights into the biology of Hodgkin lymphoma: unraveling the mysteries of the Reed–Sternberg cell.](#)

Expert Rev Mol Diagn. 2007 Nov

[19] Philippe Gaulard, Nicole brousse. [Maladie de Hodgkin classique: biologie et formes frontiers.](#) Ann Pathol 2004 ;24 :330–48

[20] Hjalgrim H, Engels EA. [Infectious aetiology of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiological evidence.](#) J Intern Med. 2008 Dec

[21] Dujardin F, Lefrancq T, Bléchet C, Boni-Boka M, Sènechal D, Desmoulins I, Guyétant S. [\[Hodgkin's disease variant of Richter's syndrome. Two cases and literature review\]](#) Ann Pathol. 2008 Sep;28(4):311–6. Epub 2008 Aug 26.

[22] Khalifeh I, Hughey LC, Huang CC, Reddy VV, Sellheyer K. [Solitary plaque on the scalp as a primary manifestation of Hodgkin lymphoma: a case report and review of the literature.](#)

J Cutan Pathol. 2009 Jan 27

[23] Proctor SJ, Wilkinson J, Sieniawski M. [Hodgkin lymphoma in the elderly: A clinical review of treatment and outcome, past, present and future.](#) Crit Rev Oncol Hematol. 2009 Jan 27

[24] Sjö LD. Ophthalmic lymphoma: epidemiology and pathogenesis Acta Ophthalmol. 2009 Feb

[25] Andersson A, Näslund U, Tavelin B, Enblad G, Gustavsson A, Malmer B. [Long-term risk of cardiovascular disease in Hodgkin lymphoma survivors--retrospective cohort analyses and a concept for prospective intervention.](#) Int J Cancer. 2009 Apr

[26] Kiserud CE, Fosså A, Bjørø T, Holte H, Cvancarova M, Fosså SD. [Gonadal function in male patients after treatment for malignant lymphomas, with emphasis on chemotherapy.](#) Br J Cancer. 2009 Feb 10;100(3):455-63. Epub 2009 Jan 20.

[27] Alm El-Din MA, El-Badawy SA, Taghian AG. [Breast cancer after treatment of Hodgkin's lymphoma: general review.](#) Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Dec

[28] Pavan A, Spina M, Canzonieri V, Sansonno S, Toffoli G, De Re V. [Recent prognostic factors in diffuse large B-cell lymphoma indicate NF-kappaB pathway as a target for new therapeutic strategies.](#) Leuk Lymphoma. 2008 Nov;

[29] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. [Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery.](#) Blood. 2008 Dec

[30] Hochberg J, Waxman IM, Kelly KM, Morris E, Cairo MS. [Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: state of the science.](#)

Br J Haematol. 2009 Jan

[31] Pass AK, McLin VA, Rushton JR, Kearney DL, Hastings CA, Margolin JF.

[Vanishing bile duct syndrome and Hodgkin disease: a case series and review of the literature.](#)

J Pediatr Hematol Oncol. 2008 Dec

[32] Leenman EE. [\[Current views of the histogenesis and pathogenesis of Hodgkin lymphoma\]](#) Arkh Patol. 2007 Sep-Oct

[33] Viswanatha DS, Dogan A. [Hepatitis C virus and lymphoma.](#)

J Clin Pathol. 2007 Dec

[34] Grogg KL, Miller RF, Dogan A. [HIV infection and lymphoma.](#)

J Clin Pathol. 2007 Dec

[35] Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H, Klutmann S, Knapp WH, Zijlstra JM, Bockisch A, Weckesser M, Lorenz R, Schreckenberger M, Bares R, Eich HT, Mueller RP, Fuchs M, Borchmann P, Schicha H, Diehl V, Engert A.

[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. 2008 Nov

[36] Markova J, Kobe C, Skopalova M, Klaskova K, Dedeckova K, Plütschow A, Eich HT, Dietlein M, Engert A, Kozak T. [FDG-PET for assessment of early treatment response after four cycles of chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma has a high negative predictive value.](#)

Ann Oncol. 2009 Feb 19.

[37] Brepoels L, Stroobants S. [PET scanning and prognosis in Hodgkin's lymphoma.](#) Curr Opin Oncol. 2008 Sep

[38] Erturk SM, Van den Abbeele AD. [Role of PET/CT scanning in initial and post-treatment assessment of Hodgkin disease.](#)

J Natl Compr Canc Netw. 2008 Jul

[39] Brennan S, Hann LE, Yahalom J, Oeffinger KC, Rademaker J. Imaging of late complications from mantle field radiation in lymphoma patients Radiol Clin North Am. 2008

[40] Aiken AH, Glastonbury C. [Imaging Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma in the head and neck](#)

Radiol Clin North Am. 2008 Mar

[41] Anis M, Irshad A. [Imaging of abdominal lymphoma.](#) Radiol Clin North Am. 2008 Mar

[42] Bae YA, Lee KS. [Cross-sectional evaluation of thoracic lymphoma.](#)

Radiol Clin North Am. 2008 Mar;

[43] Aksu G, Inan N, Corapcioglu F, Tugay M, Anik YA. [Breast involvement in nodular lymphocyte predominant type Hodgkin lymphoma in childhood.](#) Pediatr

Hematol Oncol. 2008 Mar

[44] Vitolo U, Ferreri AJ, Montoto S. [Follicular lymphomas.](#) Crit Rev Oncol Hematol. 2008 Jun

- [45] Fanale MA, Younes A. [Nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma.](#) Cancer Treat Res. 2008
- [46] Chera BS, Olivier K, Morris CG, Lynch JW, Mendenhall NP. [Clinical presentation and outcomes of lymphocyte-predominant Hodgkin disease at the University of Florida.](#) Am J Clin Oncol. 2007 Dec;
- [47] Louw GG, Pinkerton CR. [WITHDRAWN: Interventions for early stage Hodgkin's disease in children.](#) Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct
- [48] Okada S. [WITHDRAWN: Interventions for early stage Hodgkin's disease in children.](#) Rinsho Ketsueki. 2008 Oct
- [49] Das P, Ng A, Constine LS, Hodgson DC, Mendenhall NP, Morris DE, Yunes MJ, Chauvenet AR, Hudson MM, Winter JN. [ACR Appropriateness Criteria on Hodgkin's lymphoma: favorable prognosis stage I and II.](#) J Am Coll Radiol. 2008 Oct
- [50] Bekelman JE, Yahalom J. Quality of radiotherapy reporting in randomized controlled trials of Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Feb
- [51] Krueger H, McLean D, Williams D. [Importance of SPC.](#) Prog Exp Tumor Res. 2008

[52] Stallings CL, Shehata BM, Wang J, Chang TS, Ricketts RR. Unusual presentation of ovarian cellular fibroma coexisting with nodular sclerosing Hodgkin's disease: a case report and review of the literature. J Pediatr Surg. 2008 Sep

[53] Bar Ad V, Paltiel O, Glatstein E. [Radiotherapy for early-stage Hodgkin's lymphoma: a 21st century perspective and review of multiple randomized clinical trials.](#) Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Dec

[54] Peggs KS, Anderlini P, Sureda A. [Allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma.](#) Br J Haematol. 2008 Nov

[55] Laport GG. [Allogeneic hematopoietic cell transplantation for Hodgkin lymphoma: a concise review.](#) Leuk Lymphoma. 2008 Oct

[56] van Rijswijk S, Huijbregts MA, Lust E, Strack van Schijndel RJ. [Mini-review on cardiac complications after mediastinal irradiation for Hodgkin lymphoma.](#) Neth J Med. 2008 Jun

[57] Evens AM, Hutchings M, Diehl V. [Treatment of Hodgkin lymphoma: the past, present, and future.](#) Nat Clin Pract Oncol. 2008 Sep

[58] Kumar R, Sidhu H, Mistry R, Shet T. [Primary pulmonary Hodgkin's lymphoma: a rare pitfall in transthoracic fine needle aspiration cytology.](#) Diagn Cytopathol.

2008 Sep

[59] Ziarkiewicz-Wróblewska B, Górnicka B, Gierej B, Suleiman W, Nowacka-Cieciura E, Durlík M, Bogdańska M, Wasiutyński A, Pileri SA. [Hodgkin-like lymphoma, simulating anaplastic large cell lymphoma in the patient after renal transplantation--unusual case report and literature review.](#) Pol J Pathol. 2008

[60] Wiernik PH. [Serum CA125 and PSA concentrations in patients with lymphoma.](#) Clin Adv Hematol Oncol. 2008 Jul

[61] Cashen AF, Bartlett NL. [Salvage regimens for Hodgkin lymphoma.](#) Clin Adv Hematol Oncol. 2008 Jul

[62] Glaser SL, Gulley ML, Clarke CA, Keegan TH, Chang ET, Shema SJ, Craig FE, Diguseppe JA, Dorfman RF, Mann RB, Anton-Culver H, Ambinder RF. [Racial/ethnic variation in EBV-positive classical Hodgkin lymphoma in California populations.](#)

Int J Cancer. 2008 Oct

- [63] Biswas A, Puri T, Goyal S, Haresh KP, Gupta R, Julka PK, Rath GK. [Osseous Hodgkin's lymphoma–review of literature and report of an unusual case presenting as a large ulcerofungating sternal mass.](#) Bone. 2008 Sep
- [64] Taylor RP, Lindorfer MA. [Immunotherapeutic mechanisms of anti-CD20 monoclonal antibodies.](#) Curr Opin Immunol. 2008 Aug
- [65] Engert A. [Treatment of lymphocyte–predominant Hodgkin lymphoma.](#) Ann Oncol. 2008 Jun;
- [66] Bartlett NL. [Modern treatment of Hodgkin lymphoma.](#) Curr Opin Hematol. 2008 Jul
- [67] Leahy Y. [Second cancers in survivors of hodgkin lymphoma: risks and recommendations.](#) Clin J Oncol Nurs. 2008 Jun
- [68] Koenecke C, Ukena SN, Ganser A, Franzke A. [Regulatory T cells as therapeutic target in Hodgkin's lymphoma.](#), Expert Opin Ther Targets. 2008 Jun
- [69] Elphee EE. [Understanding the concept of uncertainty in patients with indolent lymphoma](#)
Oncol Nurs Forum. 2008 May

[70] Sweetenham JW. [Minimizing late effects in children and adults with Hodgkin lymphoma – the beginning of the end for radiation therapy.](#) Leuk Lymphoma.

2008 May

[71] Nakamichi N, Fukuhara S, Aozasa K, Morii E. [NK-cell intravascular lymphomatosis--a mini-review.](#) Eur J Haematol. 2008 Jul

[72] Olson MR, Donaldson SS. [Treatment of pediatric hodgkin lymphoma.](#) Curr Treat Options Oncol. 2008 Feb

[73] Klimm B, Engert A. [Differences in hematotoxicity between male and female patients with Hodgkin lymphoma and other malignancies.](#) Nat Clin Pract Oncol. 2008 Jun

[74] Apollonsky N, Edelman M, Johnson A, Bhuiya T, Karayalcin G. [Intracerebral presentation of Hodgkin disease mimicking meningioma in a young woman: case presentation with literature review.](#) J Pediatr Hematol Oncol. 2008 May

[75] Oki Y, Younes A. [Current role of gemcitabine in the treatment of Hodgkin lymphoma.](#) Leuk Lymphoma. 2008 May

[76] Gallamini A, Hutchings M, Avigdor A, Polliack A. [Early interim PET scan in Hodgkin lymphoma: where do we stand?](#) Leuk Lymphoma. 2008 Apr

[77] Hodgson DC. [Hodgkin lymphoma: the follow-up of long-term survivors.](#)

Hematol Oncol Clin North Am. 2008 Apr

[78] Miralles P, Berenguer J, Ribera Santasusana JM, Calvo F, Díaz Mediavilla J, Díez-Martín JL, Gomez Codina J, López Aldeguer J, Rubio R, Santos J, Valencia E.

[\[GESIDA/PETHEMA guidelines for the diagnosis and treatment of lymphomas in HIV-infected patients\]](#) Med Clin (Barc). 2008 Mar

[79] Wedgwood A, Younes A. [Prophylactic use of filgrastim with ABVD and BEACOPP chemotherapy regimens for Hodgkin lymphoma.](#) Clin Lymphoma

Myeloma. 2007 Dec

[80] Koo S, Baden LR. [Infectious complications associated with immunomodulating monoclonal antibodies used in the treatment of hematologic malignancy.](#) J Natl

Compr Canc Netw. 2008 Feb

[81] Favier O, Heutte N, Stamatoullas-Bastard A, Carde P, Van't Veer MB, Aleman BM, Noordijk EM, Thomas J, Fermé C, Henry-Amar M; [Survival after Hodgkin](#)

[lymphoma: causes of death and excess mortality in patients treated in 8](#)

[consecutive trials.](#)for the European Organization for Research and Treatment of

Cancer (EORTC) Lymphoma Group and the Groupe d'Études des Lymphomes de

l'Adulte (GELA). Cancer. 2009 Feb 10

- [82] Lima I, Carneiro AS, Amorim CA, Santiago MB. [Hodgkin lymphoma as a complication of primary Sjögren's syndrome.](#) Mod Rheumatol. 2008
- [83] Kasamon YL, Wahl RL. [FDG PET and risk-adapted therapy in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma.](#) Curr Opin Oncol. 2008 Mar
- [84] Brice P. [Managing relapsed and refractory Hodgkin lymphoma.](#) Br J Haematol. 2008 Apr
- [85] Eich HT, Engenhart-Cabillic R, Hansemann K, Lukas P, Schneeweiss A, Seegenschmiedt H, Skripnitchenko R, Staar S, Willich N, Müller RP. [Quality control of involved field radiotherapy in patients with early-favorable \(HD10\) and early-unfavorable \(HD11\) Hodgkin's lymphoma: an analysis of the German Hodgkin Study Group.](#) Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Aug
- [86] Introcaso CE, Kantor J, Porter DL, Junkins-Hopkins JM. [Cutaneous Hodgkin's disease.](#) J Am Acad Dermatol. 2008 Feb
- [87] Magagnoli M, Balzarotti M, Castagna L, Demarco M, Santoro A. [What is the best option to cure patients with resistant/relapsing Hodgkin's disease?](#) Curr Stem Cell Res Ther. 2006 Sep

[88] David KA, Mauro L, Evens AM. [Relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: transplantation strategies and novel therapeutic options.](#) Curr Treat Options

Oncol. 2007 Oct

[89] von der Weid NX. [Adult life after surviving lymphoma in childhood.](#)

Support Care Cancer. 2008 Apr.

[90] Kwong A, Hancock SL, Bloom JR, Pal S, Birdwell RL, Mariscal C, Ikeda DM.

[Mammographic screening in women at increased risk of breast cancer after treatment of Hodgkin's disease.](#) Breast J. 2008 Jan–Feb

[91] Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. [Fertility](#)

[preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease.](#) Oncologist. 2007 Dec

[92] Doganis D, Baka M, Pourtsidis A, Bouhoutsou D, Varvoutsis M, Stamos G,

Anastasiou N, Androulakakis E, Vasilatou–Kosmidis H. [Successful combination of antifungal agents and surgical resection for pulmonary aspergillosis in a child](#)

[with Hodgkin disease: review of the literature.](#) Pediatr Hematol Oncol. 2007 Dec

[93] Froesch P, Belisario–Filho V, Zucca E. [Hodgkin and non–Hodgkin lymphomas during pregnancy.](#) Recent Results Cancer Res. 2008;

[94] Nakachi S, Nagasaki A, Owan I, Uchihara T, Fujita J, Ohshima K, Miyagi T, Taira T, Taira N, Takasu N. [\[Primary pulmonary Hodgkin lymphoma--two case reports and a review of the literature\]](#) Gan To Kagaku Ryoho. 2007 Dec;

[95] Usui N. [\[Current treatment for malignant lymphomas\]](#)

Gan To Kagaku Ryoho. 2007 Dec

[96] Terasawa T, Nihashi T, Hotta T, Nagai H. [18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review.](#) J Nucl Med. 2008 Jan;

[97] Juweid ME. [18F-FDG PET as a routine test for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: where is the evidence?](#) J Nucl Med. 2008 Jan

[98] Barr P, Fisher R, Friedberg J. [The role of bortezomib in the treatment of lymphoma.](#) Cancer Invest. 2007 Dec

[99] Kutok JL, Wang F. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases
Annu Rev Pathol. 2006

[100] Cristina Stefan D, Stones D. [How much does it cost to treat children with Hodgkin lymphoma in Africa?](#) Leuk Lymphoma. 2009 Feb 5

[101] Koksall Y, Caliskan U, Unal E. Hypothermia in a child with Hodgkin disease. J Pediatr Hematol Oncol. 2009 Feb

[102] Popp H, Spiekermann K, Wollenberg A, Spitzweg C, Loehrs B. ; [\[Hematologic neoplasias and solid tumors in pregnancy. Part 2: Specific treatment\]](#)

Dtsch Med Wochenschr. 2009 Feb 134(8):361–4. Epub 2009 Feb 10. Review. treatment for childhood solid tumors associated with lower bone mass than that for leukemia and Hodgkin disease?Pediatr Hematol Oncol. 2009 Jan;26(1):36–47.German

[103] Cracco C, Divine M, Maitre B. [\[Thoracic involvement in Hodgkin's lymphoma\]](#) Rev Mal Respir. 2007 Oct

[104] Leite NP, Kased N, Hanna RF, Brown MA, Pereira JM, Cunha R, Sirlin CB. [Cross-sectional imaging of extranodal involvement in abdominopelvic lymphoproliferative malignancies.](#) Radiographics. 2007 Nov–Dec

[105] O'Connor OA. [Mantle cell lymphoma: identifying novel molecular targets in growth and survival pathways.](#) Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007;

[106] Horning SJ. [Risk, cure and complications in advanced hodgkin disease.](#) Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007

[107] Travis LB. [Evaluation of the risk of therapy-associated complications in survivors of hodgkin lymphoma.](#) Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007

[108] Kasamon YL, Ambinder RF. [Immunotherapies for Hodgkin's lymphoma.](#) Crit Rev Oncol Hematol. 2008 May

[109] Mihelic R, Kaufman J, Lonial S, Flowers C. [Maintenance therapy in lymphoma.](#) Clin Lymphoma Myeloma. 2007 Sep

[110] Ohye H, Fukata S, Hirokawa M. [\[Malignant lymphoma of the thyroid\]](#) Nippon Rinsho. 2007 Nov

[111] Carbone A, Gloghini A. [KSHV/HHV8-associated lymphomas.](#) Br J Haematol. 2008 Jan;140(1):13–24. Epub 2007 Nov

[112] Elmahy H, Hawley I, Beard J. [Composite splenic marginal zone lymphoma and classic Hodgkin lymphoma -- an unusual combination.](#)

Int J Lab Hematol. 2007 Dec

[113] Whitt JC, Dunlap CL, Martin KF. [Oral Hodgkin lymphoma: a wolf in wolf's clothing.](#) Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007 Nov

[114] Sissolak G, Abayomi EA, Jacobs P. [AIDS defining lymphomas in the era of highly active antiretroviral therapy \(HAART\): an African perspective.](#)

Transfus Apher Sci. 2007 Aug

[115] Goy A, Feldman T. [Expanding therapeutic options in mantle cell lymphoma.](#)

Clin Lymphoma Myeloma. 2007 Aug

[116] Alkhalil A., Eshoa A., Elziere E., Belin C., Salama J. [Lésion intracrânienne révélatrice d'une maladie de Hodgkin](#)

Rev neuro (paris) 2007

[117] Blumenfeld Z. [GnRH-agonists in fertility preservation.](#) Curr Opin Endocrinol

Diabetes Obes. 2008 Dec

.

.

.

.

.

..

.

.



جامعة القادسي عياض كلية الطب و الصيدلة مراكش

أطروحة رقم 91

سنة 2009

الجانب الوبائي، العلاجي و التطوري لمرض هودجكين
تجربة مصلحة امراض الدم
بالمستشفى الجامعي محمد السادس

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم/.. / 2009

من طرف

السيدة لبنى بو عتبة

المزادة في 31\07\1983 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

مرض هودجكين- تشخيص- علاج- تطور المرض

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

السيد م. حريف

أستاذ في أمراض الدم

السيد ا. مهمال

أستاذ مبرز في أمراض الدم

السيد أ. أوسحال

أستاذ في طب الأشعة

السيدة ب. بلعابدية

أستاذة في التشريح المرضي

السيد ع. طاهري

أستاذ مبرز في العلاج بالأشعة