



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

Année 2017

Thèse N° 010

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

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01 /02 /2017

PAR

Mme. Khadija EL BOUHADI

Née Le à 27 Juin 1987 à Inzegane

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Maladie de Hodgkin – Protocole – Adulte – Facteurs pronostiques – Rémission
complète – Rechute.

JURY

M.	I. TAZI Professeur agrégé d'Hématologie Clinique	PRESIDENT
M.	L. MAHMAL Professeur d'Hématologie Clinique	RAPPORTEUR
Mme.	M. KHOUCHANI Professeur agrégé de Radiothérapie	} JUGES
M.	A. EL OMRANI 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
إنّي تبّيت إليك و إنّي من المسلمين"
صدق الله العظيم





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
PROFESSEURS**



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

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

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

Professeurs Agrégés

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

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

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

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ADALI Nawal	Neurologie	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie

BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	MOUZARI Yassine	Ophthalmologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL HARRECH Youness	Urologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire



DEDICACES



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude,
Mon amour, mon respect, et ma reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que...*



Je dédie cette thèse à...

A MON TRÈS CHER PAPA

A qui je dois tout et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances qu'il a endurée pour pouvoir m'éduquer, pour me voir heureuse.

A travers cette dédicace je te remercie d'être toujours à mes côtés pour me soutenir, m'encourager.

Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Tu m'as appris le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et j'espère ne jamais te décevoir.

Puisse DIEU te garder et te procurer santé et longue vie.

Je t'aime Papa

Que DIEU te protège...

A MA TRÈS CHÈRE MAMAN

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

Aucun hommage ne saura transmettre à sa juste valeur l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.

Tu as toujours veillé sur moi, tu t'es tant sacrifiée pour moi et tes sacrifices pour mon bien être étaient sans limites.

Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.

J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect.

Puisse DIEU tout puissant te protéger, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Je t'adore Maman

Que DIEU te garde....

A mon très cher époux Amine

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.

Je t'aime énormément

Que Dieu te protège...

A ma très chère sœur Saïda :

A travers ce travail je t'exprime tout mon amour et mon affection.

Sans toi ma vie n'aurait pas eu le même goût.

Merci pour ton affection. Merci pour ta présence physique et morale à chaque fois que j'en avais besoin.

Je te souhaite un grand bonheur dans ta vie conjugale.

A mes Très Chers frères Abdelaziz et Abderrahmane.

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

A la mémoire de mon grand-père paternel et ma grand-mère maternelle :

Puisse vos âmes reposent en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous recouvre de sa sainte miséricorde.

A ma grand-mère paternelle et mon grand-père maternel :

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

A ma très chère belle-mère :

Vous êtes pour moi un sujet de fierté, aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de mon amour et de mon attachement. Puisse DIEU tout puissant vous protéger, vous accorder longue vie, santé et bonheur.

A mes chères belles-sœurs Jïnane et Loubana :

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

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 toutes, longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.



REMERCIEMENTS



A notre maître et président de thèse Pr. I.Tazi

Nous sommes très sensibles à l'insigne honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre thèse.

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à notre sujet. Vos qualités humaines et professionnelles doivent nous servir d'exemple. Veuillez trouver ici le témoignage de toute notre gratitude et de notre profond respect.

A notre maître et rapporteur de thèse : Pr. L.Mahmal

Nous vous remercions d'avoir bien voulu nous confier ce travail et nous espérons avoir été à la hauteur de vos attentes.

Nous vous remercions pour la cordialité de votre accueil et vos conseils pour la réalisation de ce travail.

Nous vous portons une grande considération pour vos qualités humaines et votre compétence professionnelle.

Nous vous prions, cher Maître, de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre admiration et notre profonde gratitude.

A notre maître et juge de thèse : Pr. M.Khouchani

Nous vous exprimons nos vifs remerciements pour l'honneur que vous nous faites en jugeant cette thèse. Votre jugement nous sera d'un précieux recours. Veuillez trouver ici, l'assurance de notre profond respect et notre confiance en votre jugement.

A notre maître et juge de thèse : Pr. A.Omrani

Nous vous exprimons nos vifs remerciements pour l'honneur que vous nous faites en jugeant cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de notre grande estime et de notre reconnaissance.



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

LH	: lymphome de Hodgkin
MH	: Maladie de Hodgkin
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
LDH	: Lacticodéshydrogénase
TDM	: Tomodensitométrie.
TEP	: Tomographie par émission de positrons.
OMS	: organisation mondiale de santé.
NCI	: national cancer institute
IFRT	: Involved field radiation therapy : Irradiation localisée aux sites initialement atteints.
NFS	: Numération formule sanguin
VS	: Vitesse de sédimentation.
BOM	: biopsie ostéo-médullaire.
ADP	: Adénopathie.
SN	: scléro-nodulaire
CM	: Cellularité mixte.
RI	: riche en lymphocytes.
DL	: déplétion lymphocytaire
ASAT	: l'aspartame aminotransférase
ALAT	: alanine aminotransférase
PAL	: phosphatases alcalines
BT	: bilirubine totale
RC	: Rémission complète.
RP	: Rémission partielle.
PDV	: perdu de Vue.
SG	: survie globale
SSE	: Survie sans évènement.

EORTC	: l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer.
IPS	: Score Pronostique International
MHC	: Maladie de Hodgkin classique.
MHNPL	: Maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire.
HRS	: Cellule de Hodgkin et de Reed–Sternberg
RT–PCR	: Reverse transcription polymerase chain reaction
EBV	: virus d'Epstein–Barr
LMNH	: Lymphome malin non Hodgkinien
GELA	: Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte.
GHSg	: Le groupe allemand d'étude de Hodgkin.
CTH	: chimiothérapie.
RTH	: radiothérapie



PLAN



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	3
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	4
II. TYPE DE L'ETUDE ET RECUEIL DES DONNEES.....	4
III. Critères d'inclusion.....	4
IV. Critères d'exclusion.....	4
V. Bilan initial.....	5
1. Bilan clinique.....	5
2. Bilan biologique.....	6
3. Bilan radiologique.....	7
4. bilan histologique.....	7
VI. TRAITEMENT.....	7
1. Protocole thérapeutique.....	7
2. Stratégie thérapeutique.....	9
3. L'évaluation de la réponse.....	10
VII. Statistiques.....	11
RÉSULTATS	12
I. Epidémiologie.....	13
1. Répartition annuelle des cas.....	13
2. Sexe.....	13
3. Age.....	14
4. Répartition des patients selon le statut marital.....	15
5. origine géographique.....	15
6. Assurance maladie.....	16
II. Données cliniques.....	17
1. Les antécédents pathologiques des patients.....	17
2. Délai de consultation.....	17
3. Motif de consultation.....	18
4. Examen clinique.....	19
III. Diagnostic histologique.....	23
1. Siège de prélèvement.....	23
2. Type histologique.....	24
3. Immunohistochimie.....	24
IV. Bilan pré-thérapeutique.....	27
1. Bilan du terrain.....	27
2. Bilan d'extension.....	30
V. Stadification.....	36
1. Classification d'Ann Arbor.....	36
2. Signes d'évolutivité cliniques et biologiques (Bb).....	37
3. Classification finale.....	38
VI. traitement.....	38
1. Moyens.....	38

2. Résultat final	43
3. Caractéristique des patients en échec thérapeutique.....	44
4. Evolution	45
5. Perdus de vue (PDV).....	46
6. Résultats jusqu'à la date point	46
7. Complication du traitement.....	47
8. Etude de la survie de nos patients	48
9. Etude du taux de rémission et de la survie en fonction des facteurs pronostiques	50
10. Taux de survie selon le protocole utilisé ABVD / ABVP.....	59
11. Taux de survie selon le traitement par radiothérapie	60
DISCUSSION.....	61
I. Définition du lymphome de Hodgkin	62
II. PHYSIOPATHOLOGIE	63
1. Origine de la cellule de Reed–Sternberg	63
2. Mécanismes à l'origine du phénotype des cellules HRS	63
3. Etiopathogénie.....	65
III. Profil épidémiologique.....	68
1. Incidence	68
2. Age.....	68
3. Sexe	69
IV. Présentation clinique	69
1. Le délai entre le début de la symptomatologie et la consultation	69
2. Circonstances de découverte.....	70
3. signes physiques.....	70
V. Diagnostic positif	75
1. Siège de la biopsie	75
2. Classification histologique	76
3. Aspect morphologique.....	76
4. Données immunohistochimiques	79
VI. Bilan d'extension	80
1. Evaluation clinique.....	81
2. Evaluation biologique	81
3. Evaluation radiologique.....	82
4. Biopsie ostéo–médullaire	85
VII. Résultat du bilan d'extension.....	86
VIII. Classification de la maladie	87
IX. Facteurs pronostiques et notion de groupes pronostiques	89
1. Facteurs liés à l'hôte	89
2. Facteurs liés à la maladie	89
X. Traitement.....	93
1. Moyens thérapeutiques.....	94
2. Stratégie thérapeutique.....	100

3. Evaluation thérapeutique	103
4. Complications thérapeutiques	110
5. Traitement des patients réfractaires primaires et en rechute.....	119
6. surveillance et bilan post thérapeutique.....	122
CONCLUSION.....	123
RESUME.....	126
ANNEXES.....	137
BIBLIOGRAPHIE.....	141



INTRODUCTION



La maladie de Hodgkin ou lymphome de Hodgkin (LH) reste une entité distincte au sein des lymphomes. C'est une hémopathie maligne caractérisée par une infiltration lymphocytaire pléomorphe de cellules géantes, multi nucléées : les 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. Il existe deux pics d'incidence : un premier chez l'adulte jeune (20–30 ans) et un second chez le sujet âgé de plus de 60 ans.

Les progrès thérapeutiques permettent aujourd'hui de guérir environ 80% 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 l'extension du lymphome et les facteurs pronostiques, est Essentielle pour offrir à chaque patient le maximum de chances de guérison. [1]

Cette étude a pour but d'évaluer rétrospectivement les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, pronostiques et thérapeutiques des malades suivis et traités au centre hospitalier universitaire (CHU) Mohammed VI de Marrakech. Ces résultats seront comparés à ceux publiés dans la littérature.



PATIENTS ET MÉTHODES



I. OBJECTIFS DE L'ETUDE :

Ce travail a pour but d'évaluer le protocole national de prise en charge de la maladie de hodgkin de l'adulte.

Ce travail nous permettra d'avoir une idée sur le diagnostic et le traitement de cette pathologie au sein de notre formation et de pouvoir comparer nos résultats à ceux des autres études déjà effectuées. D'autre part, cette étude permettra de déceler les problèmes et les insuffisances de prise en charge de ces maladies afin de s'améliorer dans le futur tant sur le plan diagnostique que sur le plan thérapeutique.

II. TYPE DE L'ETUDE ET RECUEIL DES DONNEES :

C'est une étude de cohorte rétrospective à propos de 114 cas de LH de novo traités selon le protocole national.

Elle a été réalisée au service d'hématologie et d'oncologie au CHU Mohamed IV de MARRAKECH sur une période de 9 ans, de 2007 à 2015.

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

III. Critères d'inclusion :

- Maladie de hodgkin de novo histologiquement prouvée
- Age entre 16 ans et 80 ans
- Absence de traitement antérieur par chimio ou radiothérapie

IV. Critères d'exclusion :

- Age < 16 ans
- Age > 80 ans.

- Contre-indication à un traitement par les anthracyclines:
 - ATCD d'infarctus du myocarde récent datant de moins de 6 mois.
 - Autres pathologies cardio-vasculaires avec fraction de raccourcissement ventriculaire gauche échographique inférieur à 30% et/ou fraction d'éjection systolique inférieur à 50%.

V. **Bilan initial :**

Le bilan initial comprend les données cliniques, biologiques et radiologiques permettant principalement d'évaluer le terrain et l'extension de la maladie.

1. **Bilan clinique :**

1.1. **L'interrogatoire :** permet de rechercher des signes généraux

- Fièvre et amaigrissement : au cours de la MH, on tient compte de la fièvre quand elle dépasse 38°C pendant au moins une semaine, en l'absence d'infection intercurrente. Pour l'amaigrissement, il est considéré présent quand il y a perte de poids estimée à 10 % ou plus du poids du corps au bout de 6 mois.
- sueur nocturne, prurit.

L'absence de Signes généraux d'évolutivité (fièvre, sueurs profuses nocturnes, amaigrissement) se traduit par la lettre A. La présence d'un de ces signes classe le patient en stade d'évolutivité clinique B.

1.2. **L'examen clinique :**

- Site ganglionnaire : les adénopathies périphériques ont été classées selon leur distribution. On a défini les différents sites ganglionnaires périphériques comme suit: cervical, sus-claviculaire, axillaire, inguinal, spinal et épi-

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

- examen abdominal : détecter une splénomégalie ou une hépatomégalie.
- examen ORL : recherchant une infiltration de l'anneau de Waldeyer est recommandé en cas d'adénopathies cervicales hautes.
- un examen général systématique a été réalisé chez tous les malades.

2. Bilan biologique :

- l'hémogramme :
- Vitesse de sédimentation: on n'a tenu compte que de la valeur de la première heure.
- Le bilan hépatique : Les taux des marqueurs de cytolysse et des phosphatases alcalines et de bilirubine ont été appréciés sur les bases suivantes: inférieur ou égal au maximum de la normale (N), inférieur ou égal à 1,5 fois la normale (1,5N), inférieur ou égal au maximum du double de la normale (2N), supérieur au maximum du double de la normale (> 2N).
- l'électrophorèse des protéines.
- fibrinogène.
- le taux de LDH
- ionogramme sanguin : phosphorémie, calcémie, kaliémie, natrémie
- fonction rénale : urée, créatinine.
- Sérologies virales : Hépatite B, Hépatite C, VIH.

Pour ce qui concerne l'évolutivité biologique, les lettres a et b correspondent à l'absence ou à la présence d'au moins deux signes biologiques inflammatoires.

3. Bilan radiologique :

- Radio de thorax : le médiastin est dit « bulky » lorsque le rapport médiastino-thoracique, qui correspond à la largeur de la masse médiastinale divisée par la largeur thoracique mesurée dans l'espace T5- T6 (rapport M/T), dépasse 0,35.
- échographie abdominal :
- TDM thoraco-abdomino-pelviene
- Echocardiographie : avec mesure de fraction d'éjection ventriculaire comme bilan pré thérapeutique.
- TEP-scan : permet d'améliorer la qualité de stadification de l'atteinte ganglionnaire ou extra-ganglionnaire en complétant les données des autres examens d'imagerie, et permet une évaluation de l'efficacité thérapeutique.

4. bilan histologique :

- On a utilisé la classification de l'OMS (annexe II) pour définir les types histologiques chez nos patients. [2-3]
- biopsie ostéo-médullaire : à la recherche d'un envahissement médullaire.

VI. TRAITEMENT :

1. Protocole thérapeutique :

1.1. PROTOCOLE ABVD [4] :

C'est le protocole national standard de première ligne, utilisé en début de traitement dans toutes les formes de LH de l'adulte, il comporte des perfusions intraveineuses à J1 et à J14. Le cycle de chimiothérapie est répété tous les 28 jours. L'évaluation de la réponse est faite après 4 cures, puis à la fin de traitement.

- A = Adriblastine™ (doxorubicine) 25 mg/m² : J1 et J14 par voie intraveineuse en au moins 60 minutes dans 50 millilitres de G5%.
- B = Bléomycine 10 mg/m² : J1 et J14 par voie intraveineuse sur 1h.
- V = Vinblastine (Velbé™) 6 mg/m² : J1 et J14 par voie intraveineuse dans 10 ml de sérum physiologique.
- D = Déricène™ (dacarbazine) 375 mg/m² : J1 et J14 Perfusion de 1 heure Dans glucosé à 5%.

Le traitement ne peut être modifié qu'en présence d'une toxicité médicamenteuse. Les doses du J1 de 1er cycle (C1) ne sont jamais modifiées et ceci quel que soit le résultat de l'hémogramme. Pour les cures suivantes une adaptation des doses selon l'hémogramme, la sévérité de la toxicité est prévue et selon la surface corporelle.

Tableau I : Adaptations des doses de l'ABVD

	GB /mm ³		
	> 2500	1000-2500	< 1000
	Ou plaquettes/mm ³		
	> 80000	50-80 000	< 50000
Doses (AVD)	100%	50%	0%
Dose Bléomycine	100%	100%	0%
Délai	0	0	Une semaine

En cas d'insuffisance cardiaque gauche grade 3, la Doxorubicine (Adriblastine) doit être impérativement arrêtée et le patient sera traité hors protocole (sortie du protocole).

En cas d'hypersensibilité à la Bléomycine (pneumopathie interstitielle grade 3), cette dernière doit être arrêtée sans remplacement.

En cas de neuropathie périphérique aux produits de la chimiothérapie, il existe plusieurs échelles (OMS, NCI, ...) pour l'évaluer la plus adaptée est celle du NCI (annexe III).

- Si Toxicité grade 1 : réduire la dose du médicament neurotoxique de 50%.
- Si toxicité grade 2 : arrêt du médicament neurotoxique.

1.2. Protocole ABVP [5]

Le protocole ABVP est une variante de l'ABVD dans lequel le Dacarbazine (Deticene®) a été remplacé par du Prednisone (40 mg/m²) PO de J1 à J14.

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

2. Stratégie thérapeutique :

Le traitement de la maladie de Hodgkin est basé sur la chimiothérapie, ou l'association chimio radiothérapie selon le stade de la maladie et les facteurs pronostiques.

Stade Localisé (I-II) : chimiothérapie + radiothérapie

- Groupe Favorable : Il repose sur l'association de 4 cures d'ABVD suivie d'une radiothérapie de type « involved field » délivrant 30 Grays sur les aires ganglionnaires initialement atteintes.
- Groupe Défavorable : 4 cycles d'ABVD (option : 6 cycles si masse initiale Bulky) puis IFRT 30 Gy (option : 40 Gy si masse initial Bulky ou réponse incomplète).

Stade étendu (III-IV) : chimiothérapie +/- radiothérapie

- Groupe Favorable : 6 à 8 cycles d'ABVD (= 4 cycles d'induction puis 2 cycles de consolidation au-delà de l'obtention d'une réponse complète).
- Groupe Défavorable : 8 cycles d'ABVD.

Place de la radiothérapie extrêmement limitée = Option à discuter dans 3 circonstances :

- En cas de masse initiale Bulky, IFRT dans cette dernière après les 6 à 8 cycles d'ABVD.

- En cas de résidu ganglionnaire > 15 mm sur la scano-graphie après les 6 à 8 cycles d'ABVD mais avec une TEP normale (anciennement « réponse complète incertaine »), IFRT sur le résidu ganglionnaire.
- En cas de réponse incomplète à l'issue de 8 cycles d'ABVD, IFRT dans l'ensemble des résidus ganglionnaires qu'ils soient hypermétaboliques ou non. Dans ce cas, la radiothérapie n'est qu'une option à mettre en balance avec une stratégie de rattrapage comprenant une induction par chimiothérapie de haute dose suivi d'une auto-greffe de cellules souches.

3. L'évaluation de la réponse

L'évaluation de la réponse doit concerner tous les sites initialement atteints. Elle impliquera au minimum :

- Un Interrogatoire et un examen clinique.
- Un Bilan biologique : NFS-VS-LDH-bilan hépatique (si atteinte hépatique).
- Un Bilan radiologique selon l'atteinte initiale : Radiographie du thorax. Scanner (cervico) thoraco-abdomino-pelvien : Mesure en centimètre des masses tumorales et appréciation de la réponse par rapport au dernier scanner (on calculera obligatoirement le pourcentage de réduction de la somme des produits des diamètres (SPD) des cibles tumorales ou ganglionnaires sélectionnées sur le scanner initial).
- BOM est indiquée pour confirmer une rémission complète (si BM envahie initialement ou lors de l'apparition d'anomalies à l'hémogramme).

➤ **La rémission complète (RC) :**

Correspond à la disparition totale des anomalies cliniques, biologiques, histologiques et radiologiques retrouvées lors du bilan initial de la maladie.

➤ **La rémission partielle (RP) :**

Se définit 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 :**

Se définit comme étant une réponse moindre que la RP, ou si apparition de nouvelles lésions au cours du traitement.

➤ **Rechute :**

Se définit comme étant la réapparition de signes en rapport avec la MH après un délai minimum de 3 mois d'une rémission complète.

VII. Statistiques :

L'analyse statistique est réalisée par le logiciel SPSS. Les courbes de survie ont été réalisées par la méthode non paramétrique de Kaplan Meier. La comparaison des courbes de survie a fait appel au test de Log Rank. L'intervalle de confiance a été fixé à 95%.



RÉSULTATS

I. Epidémiologie :

Cette étude concerne 114 cas de MDH recrutés au service d'Hématologie de CHU Mohammed VI de Marrakech durant une période allant de Janvier 2007 jusqu'à Décembre 2015.

1. Répartition annuelle des cas :

Le nombre de cas recrutés a quasiment triplé de l'an 2007 à l'an 2014, avec une moyenne de 12 cas par an.

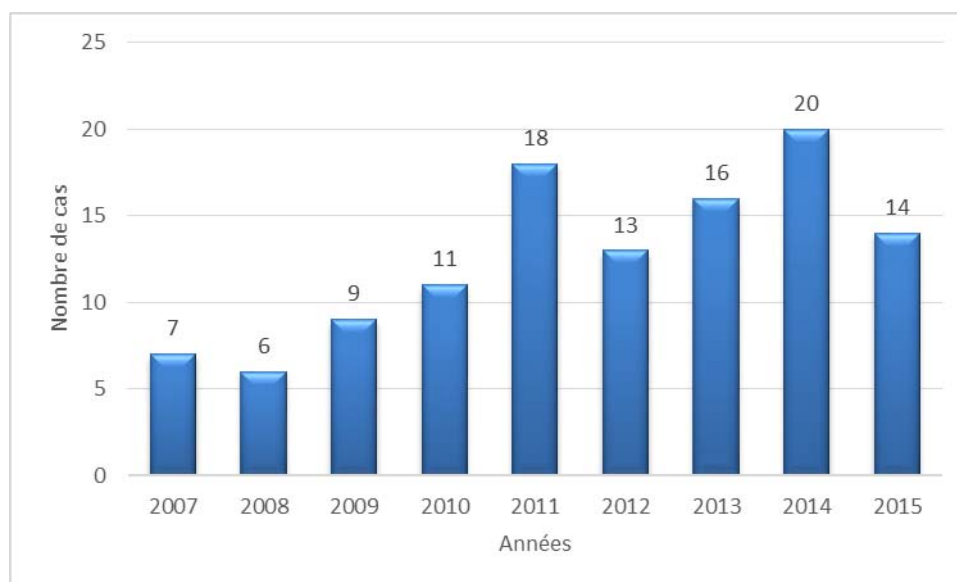


Figure 1 : Répartition annuelle des cas

2. Sexe :

Notre série comprend 58 femmes (51%) et 56 hommes (49%), avec un sex-ratio homme / femme de 0,96.

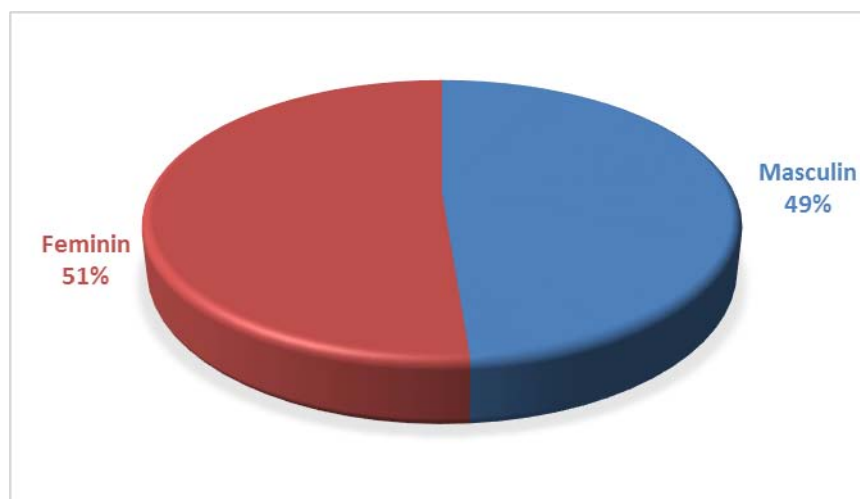


Figure 2 : répartition par sexe :

3. Age :

L'âge moyen de nos patients était de 33 ans avec des extrêmes allant de 16 à 70 ans. L'âge moyen des hommes est de 36,7 et celui des femmes est de 31,1. Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 4 tranches d'âge.

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

Age	Total	hommes(%)	Femmes(%)	Pourcentages(%)
16-30	60	24(21%)	36(32%)	53
31-45	32	18(16%)	14(12%)	28
46-60	13	8(7%)	5(4%)	11
>60	9	6(5%)	3(3%)	8

La tranche d'âge de 16 à 30 ans est la plus représentée avec 60 patients, 36 d'entre eux sont des femmes et 24 sont des hommes. Quant à la tranche de malades âgés de plus de 60 ans, elle contient 9 patients seulement.

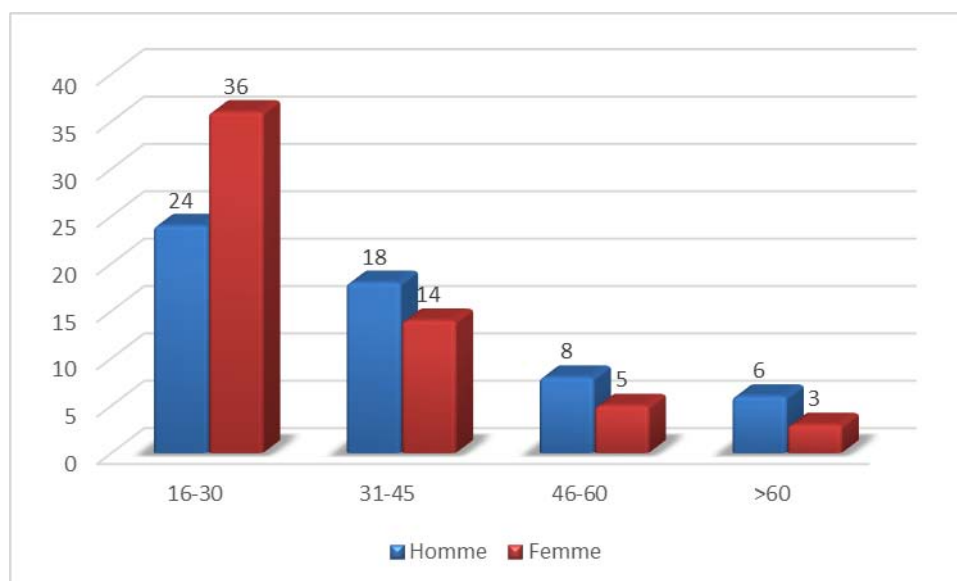


Figure 3 : répartition selon le sexe et les tranches d'âges

4. Répartition des patients selon le statut marital :

Soixante et onze patients étaient mariés soit 62,2%. Trente-neuf patients étaient célibataires soit 34,2%. 2 patients étaient divorcés soit 1,8% et 2 étaient veufs.

5. origine géographique :

La majorité de nos patients étaient originaires de Marrakech. Leur nombre était de 68 cas, soit 59,6%.

Onze patients étaient originaires de Safi (9,6%).

Dix patients étaient originaires de d'Ouarzazate (8,8%).

Cinq patients étaient originaires de Kella (4,4%).

Cinq patients étaient originaires d'Azilal (4,4%).

Les autres patients venaient d'Agadir, d'Essaouira, Zagora ou de Laayoune.

Dans cinq cas l'origine géographique n'était pas précisée.

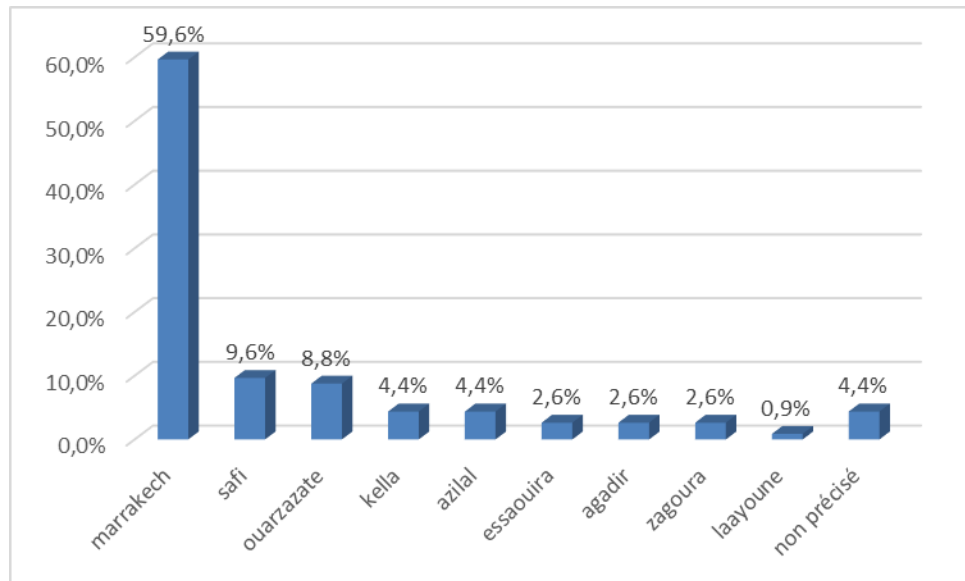


Figure 4 : répartition géographique

6. Assurance maladie :

Quatorze patients seulement était mutualiste soit 12,3% .et 55 patients était sous Ramed soit 48,2%.

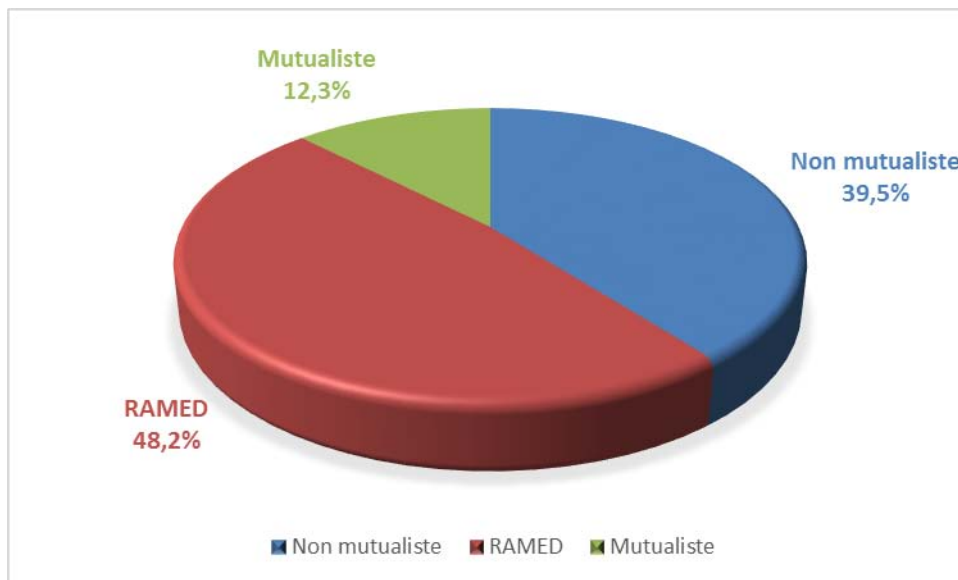


Figure 5 : taux d'assurance maladie

II. Données cliniques :

1. Les antécédents pathologiques des patients :

Les antécédents recherchés étaient essentiellement les habitudes toxiques à savoir le tabagisme et l'alcoolisme, ainsi que la tuberculose et le contagio tuberculeux, les antécédents de déficit immunitaire constitutionnels ou acquis et l'existence d'un cancer familial.

Treize patients étaient tabagique chronique (11,4%) et 4 patients étaient éthylique (3,5%).

Cinq de nos malades (4,4%) avaient une tuberculose pulmonaire traités et déclarés guéris.

Chez 3 patients (2,6%), le diagnostic de tuberculose ganglionnaire a été faussement retenu initialement sur l'étude histologique d'une adénopathie, le diagnostic a été redressé par la suite vu l'absence d'amélioration clinique sous traitement anti-bacillaire avec relecture des lames objectivant une MH.

Un seul malade (0,9%) était HIV positif.

Absence de cas de cancer dans la famille dans notre étude.

Tableau III : Les antécédents pathologiques des patients :

ATCDs pathologiques	Nombre de cas	Pourcentages (%)
tabac	13	11,4
tuberculose	5	4,4
alcool	4	3,5
HIV	1	0.9

2. Délai de consultation :

Le délai moyen a été de 10,9 mois avec des extrêmes de 1 et 48 mois. Quarante-deux patients (80,7%) ont consulté au-delà de 3 mois et seulement 22 patients ont consulté avant 3 mois (19,3%).

Tableau IV : délai de consultation :

Délai	Nombre de cas	pourcentages (%)
≤ 3 mois	22	19,3%
3-6mois	26	22,8%
6-12mois	46	40,4%
>12mois	20	17,5%

3. Motif de consultation :

Les adénopathies périphériques (ADP) ont constitué le maître symptôme, retrouvées chez 84 patients (73.7%), dont le siège cervical est le plus fréquent avec 91,4%, suivi du siège inguinal (5,2%), puis du siège axillaire (3,4%).

Les signes respiratoires (toux, dyspnée, douleurs thoraciques et expectorations) ont été identifiés chez 12 malades (10,5%).

Les signes généraux ont constitué la principale doléance dans 9 cas (7,9%) : quatre patients avaient consulté pour une fièvre au long cours, quatre autres pour une altération de l'état général et un patient a consulté pour un prurit généralisé.

Les signes digestifs (douleurs abdominales, diarrhée chronique) ont été présents chez 5 malades (4,4%).

Deux patients (1,8%) ont consulté pour des signes hémorragiques faits de méléna et épistaxis, un patient a consulté pour un œdème généralisé (0,9%), et un autre pour une paraplégie.

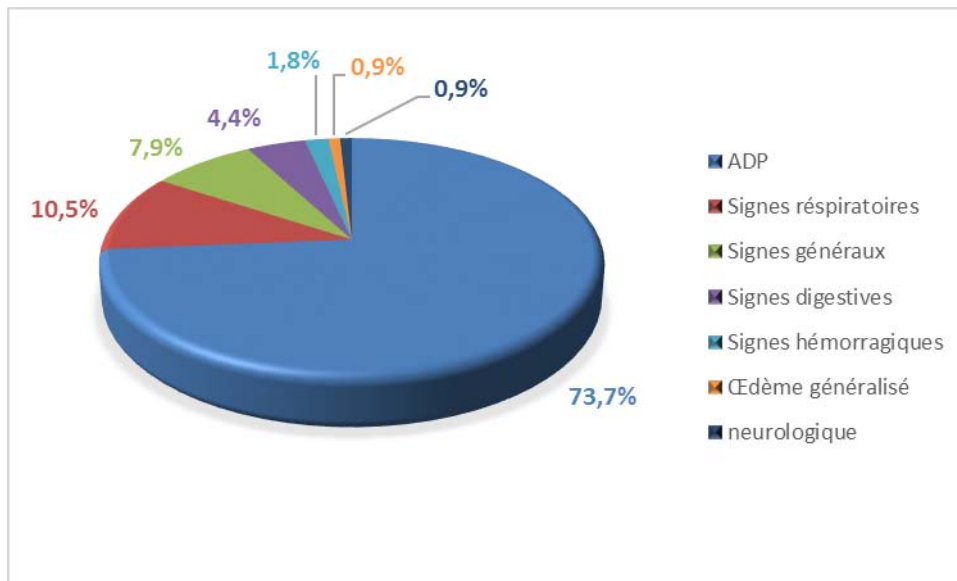


Figure 6 : répartition des principaux motifs de consultation

4. Examen clinique :

4.1. Signes généraux :

Les signes généraux pris en considération dans la classification d'Ann-Arbor Sont: la fièvre, les sueurs nocturnes et l'amaigrissement, leur présence témoigne de l'évolutivité de la maladie et influence le pronostic et la stratégie thérapeutique.

L'amaigrissement est le principal signe général avec une fréquence avoisinant 65.8 % (n=75). La fièvre est présente chez 46 de nos malades, soit 40 ,4% des cas.

Les sueurs nocturnes sont moins fréquentes avec un pourcentage avoisinant 33.3 % (n=38).

La notion de prurit a été retrouvée chez 23 de nos patients, soit un pourcentage de 20,2%.

Tableau V : répartition des signes généraux :

Signes généraux	Nombre de cas	Pourcentage (%)
amaigrissement	75	65.8
fièvre	46	40.4
Sueurs nocturnes	38	33.3
prurit	23	20.2

4.2. Signes physiques :

a. Performance status (PS) :

C'est l'indicateur le plus simple et le plus rapide pour juger de l'état d'autonomie d'une personne.

Tableau VI : Echelle d'activité de l'ECOG (mesure de performance status : PS)

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 VII : répartition selon l'indice d'activité (ECOG)

PS	Nombre de cas	Pourcentage (%)
0	45	36,2
1	26	21,8
2	24	21
3	6	7,3
4	13	13,7

b. caractéristiques d'ADP périphérique :

Elles constituent le principal signe clinique retrouvé chez nos patients. Elles sont présentes chez 107 patients, soit 93,9%.

Parmi ces patients, seulement 22 présentent une adénopathie unique. Dans ce cas, la localisation cervicale est prédominante avec 18 cas.

b.1. Site primitif :

Le site primitif est cervical dans 85%, inguinal dans 8,5% et axillaire dans 6,5% des cas.

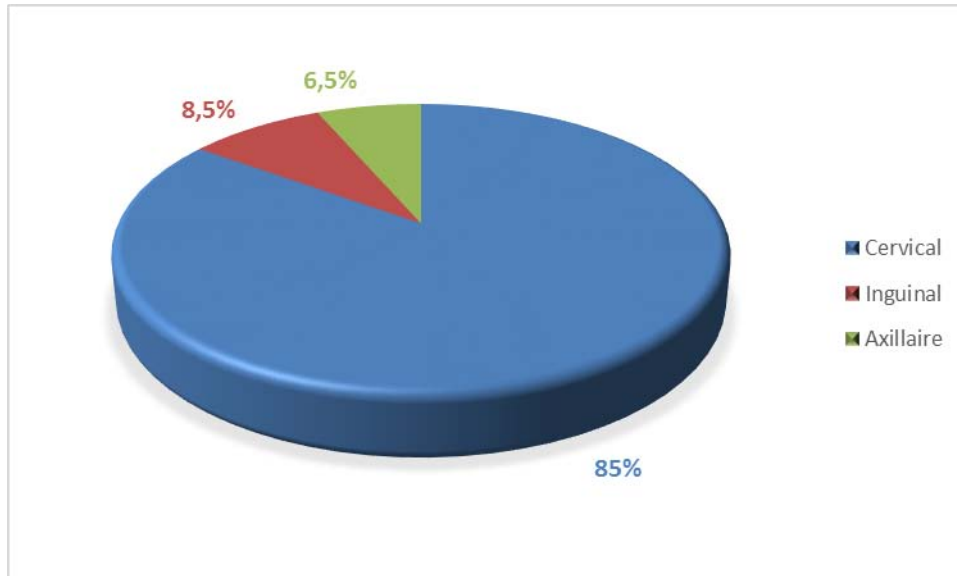


Figure 7 : répartition selon le site ganglionnaire primitif

b.2. Nombre de sites ganglionnaires atteints :

Le nombre de sites ganglionnaires envahis varient entre 1 et 7 sites.

La moyenne tous sites confondus elle est de 2 sites.

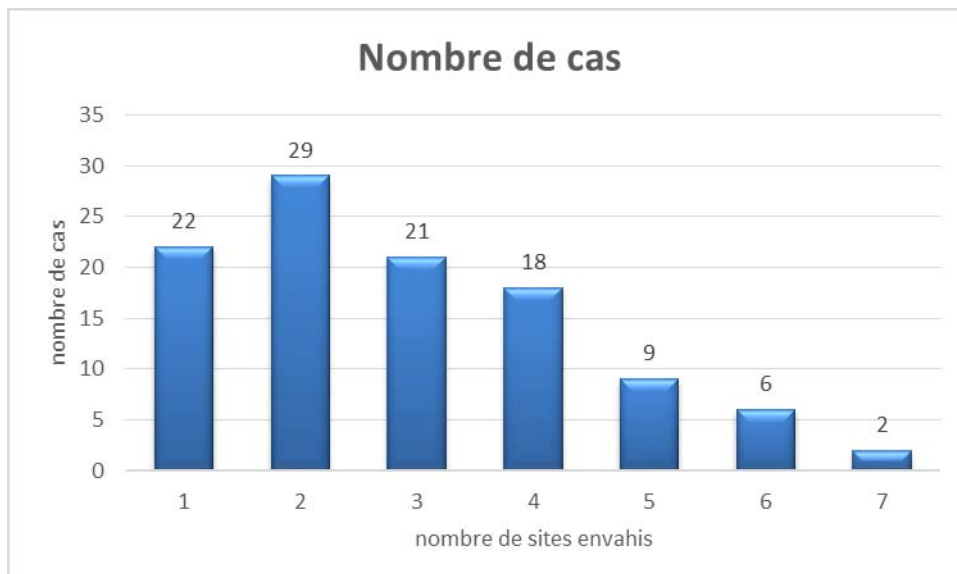


Figure 8 : nombre de site ganglionnaires atteints

b.3. Taille ganglionnaire :

On s'est intéressé au diamètre de la plus grande adénopathie.

La taille ganglionnaire varie entre 1,5 cm et 16 cm avec une moyenne de 5,6 cm.

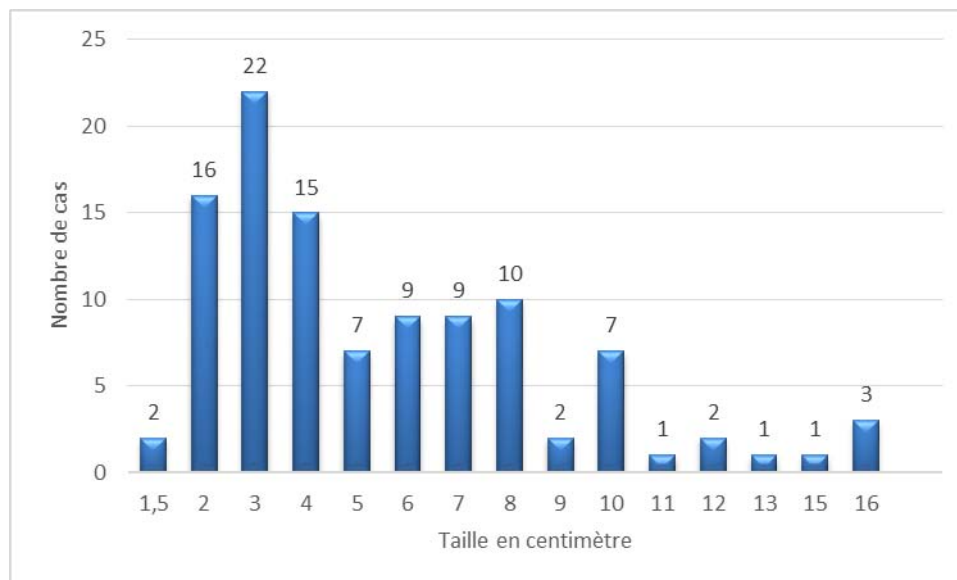


Figure 9 : la taille ganglionnaire

c. hépatomégalie et splénomégalie:

L'hépatomégalie a été retrouvée chez 21 patients, soit 18,4% des cas, quant à la splénomégalie, elle a été notée chez 19 malades, soit 16,7% des cas.

d. autre :

L'ascite a été notée chez 6 malades, soit 5.3% des cas.

L'examen pleuropulmonaire a révélé un syndrome d'épanchement liquidien chez 14 malades soit 12,3% cas, et un syndrome de condensation chez 11 soit 9,6%.

L'examen ORL était pathologique dans 1 cas, soit 0,9% des cas. Il a objectivé un bombement de la paroi postérieure du cavum.

III. Diagnostic histologique :

Le diagnostic de la maladie de Hodgkin est dans tous les cas anatomo-pathologique.

1. Siège de prélèvement :

Le diagnostic positif de la MH est posé sur une biopsie ganglionnaire dans tous les cas.

Le ganglion biopsie peut être :

- périphérique : c'est le cas de 106 patients soit 93% des cas.
- profonde : c'est le cas de 8 patients. Dans 5 cas le ganglion était médiastinal (soit 4,3%) et dans 3 cas le ganglion était céliomésentérique (soit 2,6%).

En cas de biopsie ganglionnaire périphérique le ganglion était cervical dans 81,1% des cas, sus claviculaire dans 9,4% des cas, inguinal dans 5,7% des cas et axillaire dans 3,8% des cas.

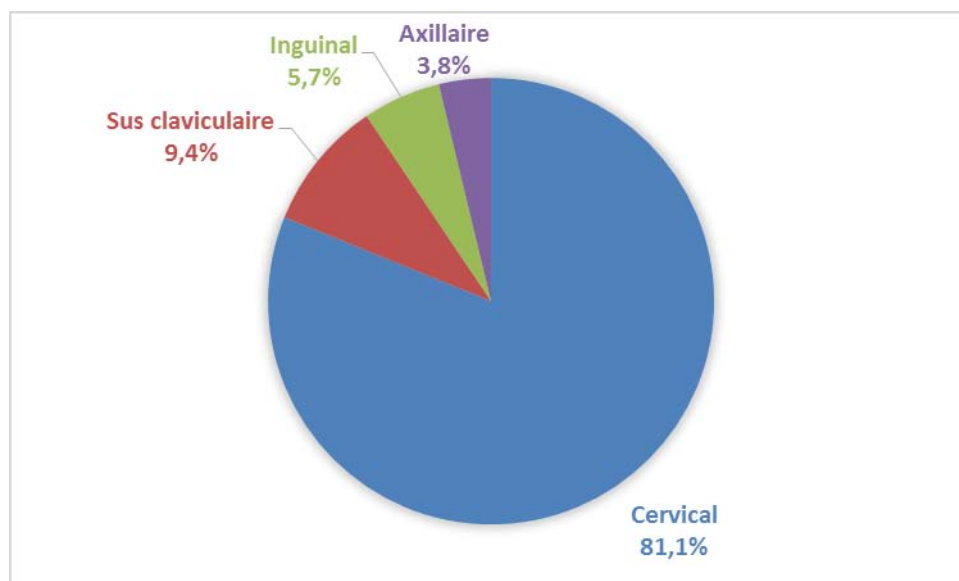


Figure 10 : Siège de biopsie ganglionnaire périphérique

2. Type histologique :

L'étude histologique a montré la prédominance du type « scléro-nodulaire » (SN) (69.3% soit 79 cas), suivi du type à «cellularité mixte» (26 cas soit 22.8%), et du type« riche en lymphocytes»: 5 cas (4,4%).

Nous n'avons retrouvé en aucun cas le type «déplétion lymphocytaire » (DL), ni le type nodulaire à prédominance lymphocytaire.

Dans 4 cas (3,5%), le type histologique n'a pas été précisé.

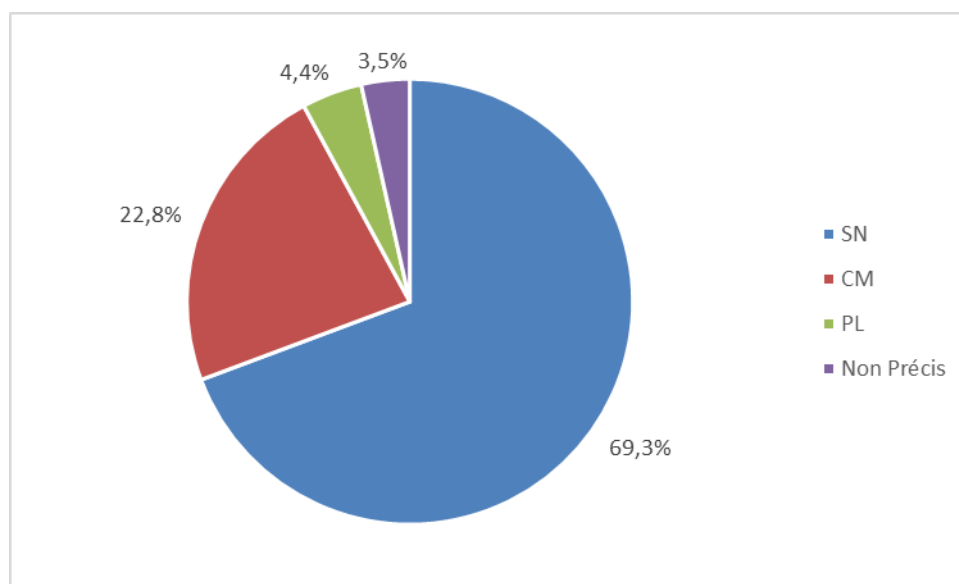


Figure 11 : type histologique :

3. Immunohistochimie :

Elle est réalisée chez 104 patients, soit 91,2% des cas, les marqueurs étudiés sont :

- L'anticorps anti CD30 dans 103 cas.
- L'anticorps anti CD15 dans 101 cas.
- L'anticorps anti CD20 dans 81 cas.
- L'anticorps anti CD3 dans 58 cas.

- L'anticorps anti EMA dans 39 cas.
- L'anticorps anti LMP1 dans 8 cas.
- La cytokératine dans un seul cas.
- L'anticorps anti CD45 dans 3 cas.

3.1. Résultats individuels pour chaque marqueur:

Tableau VIII : Résultats individuels pour chaque marqueur

marqueur	positif	négatif	Non fait
CD30	97,1%	1,9%	1%
CD15	85,6%	11,5%	2,9%
CD20	28,9%	49%	22,1%
CD3	20,2%	35,6%	44,2%
EMA	3,8%	33,7%	62,5%
LMP1	1,9%	5,8%	92,3%
CK	1%	0%	99%
CD45	0%	2,9%	97,1%

3.2. Résultats de l'IHC en fonction des types histologiques :

Type histologique « scléronodulaire »

- CD30 : + dans 70 cas - dans un seul cas, soit 88,6% de positivité.
- CD15 : + dans 60 cas - dans 9 cas, soit 75,9% de positivité.
- CD20 : + dans 18 cas - dans 36 cas.
- CD3 : + dans 16 cas - dans 22 cas.
- EMA : + dans 2 cas - dans 24 cas.
- LMP1 :- dans 3 cas.

Tableau IX : Résultats de l'IHC du type « scléronodulaire »

	CD30	CD15	CD20	CD3	EMA	LMP1
positif	88,6%	75,9%	22,8%	20,3%	2,5%	-
négatif	1,3%	11,4%	45,6%	27,8%	30,4%	3,8%

Type histologique à « cellularité mixte » :

- CD30 : + dans 25 cas jamais négatif.
- CD15 : + dans 23 cas - dans 2 cas, soit 88.5% de positivité.
- CD20 : + dans 9cas - dans 12 cas.
- CD3 : + dans 3 cas - dans 11 cas.
- EMA : + dans 1 cas - dans 10 cas.
- LMP1 : + dans 2 cas -dans 1cas.

Type histologique «riche en lymphocytes » :

- CD30, CD15 : + dans 4 cas - dans 1 cas.
- CD20 : + dans 3 cas - dans 2 cas.
- CD3 : + dans 2 cas - dans 3 cas.
- EMA : + dans 1 cas - dans un cas.
- LMP1 : - dans un seul cas.

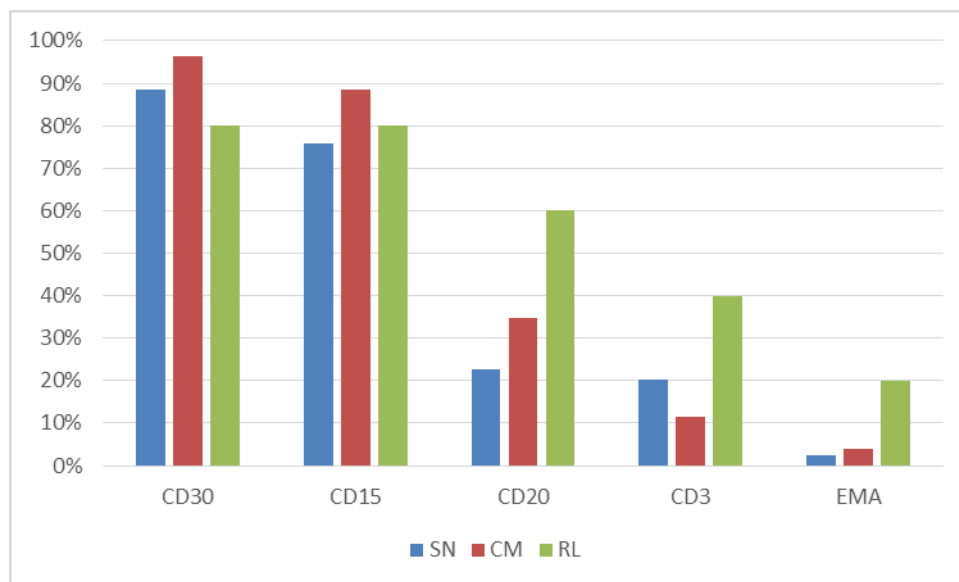


Figure 12 : Résultats des marqueurs phénotypiques en fonction des types histologiques.

IV. Bilan pré-thérapeutique :

Le bilan préthérapeutique de la maladie a comporté un examen clinique complet et des examens complémentaires biologiques et radiologiques.

1. Bilan du terrain :

1-1 bilan biologique :

a. Bilan inflammatoire :

a.1. Numération formule sanguinne :

L'hémogramme a été réalisé systématiquement chez tous les malades, révélant plusieurs anomalies :

- La valeur de l'hémoglobine varie entre 4,1 g/dl et 15,5 g/dl, une anémie a été retrouvée dans 70 cas soit 61,4% des cas, elle était de type hypochrome microcytaire dans 48 cas (68,6%) et normochrome normocytaire chez 22 patients soit 31,4%. Chez 45 patient soit 39,5% La valeur de l'hémoglobine était <10,5 g /dl.
- Une hyperleucocytose a été retrouvée chez 49 patients, soit 43% des cas. Chez 28 patients le taux de GB était >15000 soit 24,5%.
L'étude de la formule leucocytaire a révélé une neutrophilie chez 46 patients, soit 40.4% des cas, une éosinophilie dans 7 cas, soit 6,1% des cas.
- L'étude des plaquettes a montré une thrombopénie (définie par une valeur de plaquettes < à 150 000 éléments/mm³) chez 3 patients soit 2,6%. Un taux < 100 000 a été observé dans deux cas et une hyperplaquettose chez 40 patients, soit 35,1 % des cas, et elle a été associée à une anémie de type hypochrome microcytaire chez 28 patients, soit 70% des cas.

a.2. Vitesse de sédimentation (VS) :

La VS a été réalisée chez tous les malades. Elle a été normale dans 23 cas soit 20,2% des cas et accélérée chez 91 malades soit 79,8% des cas.

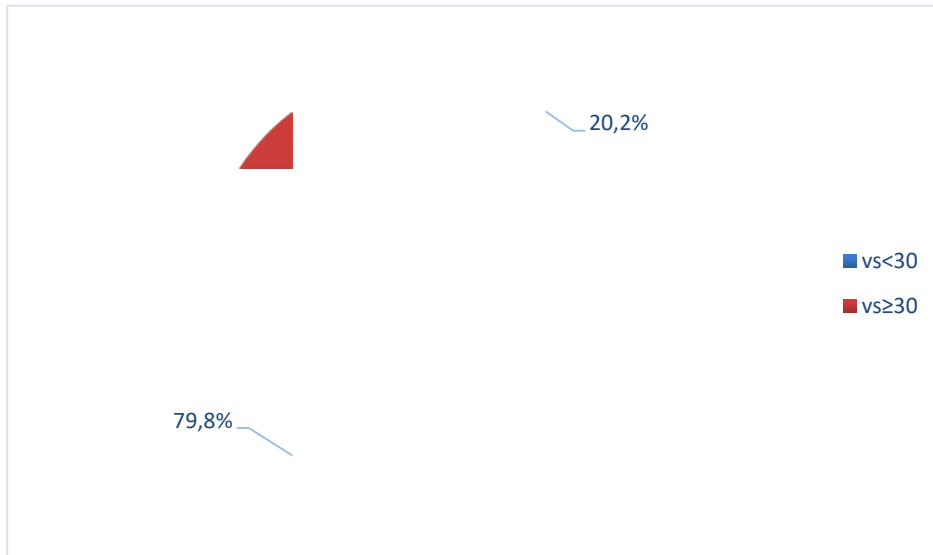


Figure 13 : Anomalies de la VS

a.3. La lactico-déshydrogénase (LDH) :

La LDH a été pratiquée dans tous les cas. Elle a été normale chez 77 malades soit 67,5% des cas et élevée chez 37 patients soit 32,5% des cas.

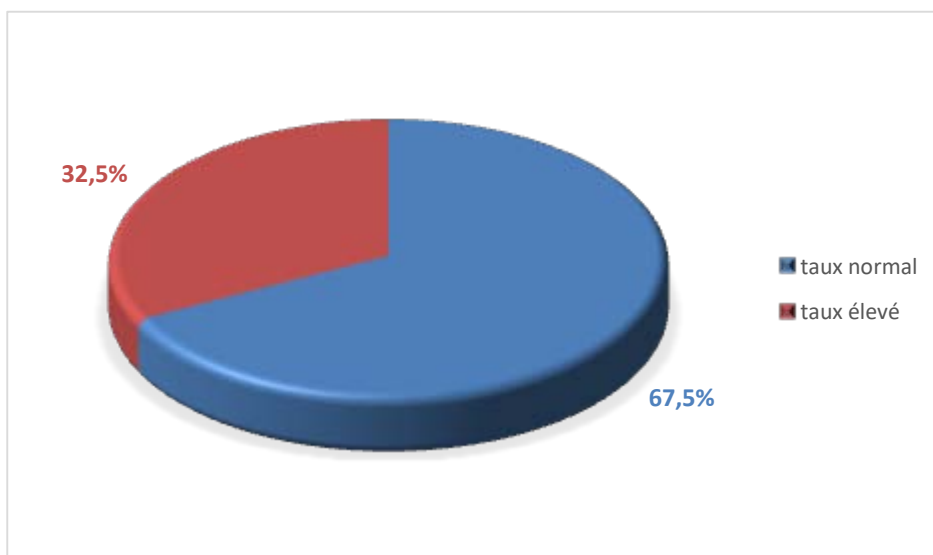


Figure 14 : Taux de la LDH

a.4. Protidémie et électrophorèse des protéines plasmatiques :

La protidémie a été faite dans 32 cas (28,1%), normale dans 24 cas (75%), diminuée (<60g /dl) chez cinq patients (15,6%) et augmentée chez trois malades (9,4%).

L'albuminémie est faite dans 29 cas (25,4%), normale dans 21 cas (72,4%) et diminuée chez 8 malades (27,6%).

L'électrophorèse des protéines (EPP) a été réalisée chez 19 malades (16,7%) et, elle a été perturbée dans 11 cas (57,9%) avec association à la fois : d'une hyper- α 1, une hyper- α 2 et une hyper- γ -globulinémie.

Une hyper- β -globulinémie a été retrouvée chez 7 malades (36,8%).

b. bilan hépatique :

Le bilan hépatique réalisé a comporté un bilan de cytolyse incluant les enzymes ASAT et ALAT, et un bilan de choléstase comportant les phosphatases alcalines et la bilirubine totale. Il a été réalisé chez tous les malades.

Tableau X : Répartition des anomalies du bilan hépatique

valeur	ASAT(%)	ALAT(%)	PAL(%)	BT(%)
N	106 (93)	104 (91.2)	63 (55,3)	110 (96,5)
1,5N	2 (1.7)	6 (5.3)	19 (16.7)	1 (0.9)
2N	1 (0,9)	3 (2,6)	14 (12,2)	1 (0,9)
≥2,5 N	5 (4,4)	1 (0,9)	18 (15,8)	2 (1,7)

c. bilan rénal :

Le bilan rénal (urée, créatinémie) a été réalisé chez 111 malades, soit 97,4% des cas ; une insuffisance rénale a été retrouvée chez un seul malade soit 0,9% des cas.

d. sérologie :

Les sérologies réalisées sont celle de l'hépatite virale B, de l'hépatite virale C et de l'HIV (premier et deuxième déterminisme) elles étaient réalisées dans 93 cas soit 81,6%.

Ce bilan a objectivé trois cas séropositif à VIH (3,2%), un cas d'hépatite virale B (Ag HBs +) (1,1%), et la sérologie de l'hépatite viral C était négative dans tous les cas.

1-2 Bilan radiologique :

➤ échocardiographie :

Elle a été pratiquée chez 92 patients soit 80,7% des malades, elle est normale chez 91 patients (98,9%) 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 82% avec une moyenne de 65,7%.

2. Bilan d'extension :

2.1 Bilan radiologique :

a. Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique est réalisée systématiquement chez tous les patients. Elle a objectivé des anomalies dans 83 cas (72,8%).

Un élargissement médiastinal est objectivé chez 76 cas (66,7 %) dont 31 sont des médiastins bulky (27,2 %).

La radiographie thoracique a révélé une opacité parenchymateuse chez 25 malades (21.9%).

Une pleurésie est retrouvée dans 16 cas (14%).

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

Anomalies de la Radio	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Elargissement médiastinal	76	66,7
Médiastin Bulky	31	27,2
opacité parenchymateuse	25	21,9
Pleurésie	16	14

b. Echographie abdominal :

L'échographie abdominale a été réalisée chez 105 malades, soit 92,1% des cas, pathologique chez 71 malades soit 67.6% des cas.

Les ADP profondes ont été retrouvées chez 58 malades, soit 55,2% des cas, ces ADP sont de siège variable.

L'hépatomégalie est retrouvée chez 20 malades (19%), hétérogène dans 2 cas et homogène chez 18 malades. Le foie est de taille normale chez 85 patients (81%), il a été homogène dans 82 cas et hétérogène dans 3 cas.

La splénomégalie est retrouvée chez 21,9% des malades (23 cas), hétérogène chez 12 malades et homogène chez 11 patients. La rate est de taille normale chez 82 malades (78,1%), homogène dans 79 cas et nodulaire dans 3 cas.

L'ascite a été notée chez 6 patients, soit 5,7% des cas.

c. TDM thoraco-abdomino-pelvienne:

c.1. TDM thoracique :

La TDM thoracique a été pathologique chez 90 patients soit 78.9% des cas et normale chez 24 patients soit 21.1% des cas, et. Elle a objectivé les anomalies suivantes :

- ✓ Une localisation ganglionnaire médiastinale chez 82 malades (71,9%).
- ✓ Des lésions du parenchyme pulmonaire chez 30 malades (26,3%), ces lésions étaient répartis en cinq types :
 - des Lésions nodulaires et micronodulaires : représentent la principale lésion parenchymateuse pulmonaire (70%) retrouvés chez 21 patients (18,4%).
 - Envahissement parenchymateux par contigüité : retrouvé chez 3 patients, soit 2,6 % de tous les patients.
 - processus tumoral : retrouvé dans 3 cas (2,6%).
 - syndrome interstitiel : retrouvé dans 2 cas (1,8%).
 - Atélectasie : dans un seul cas.

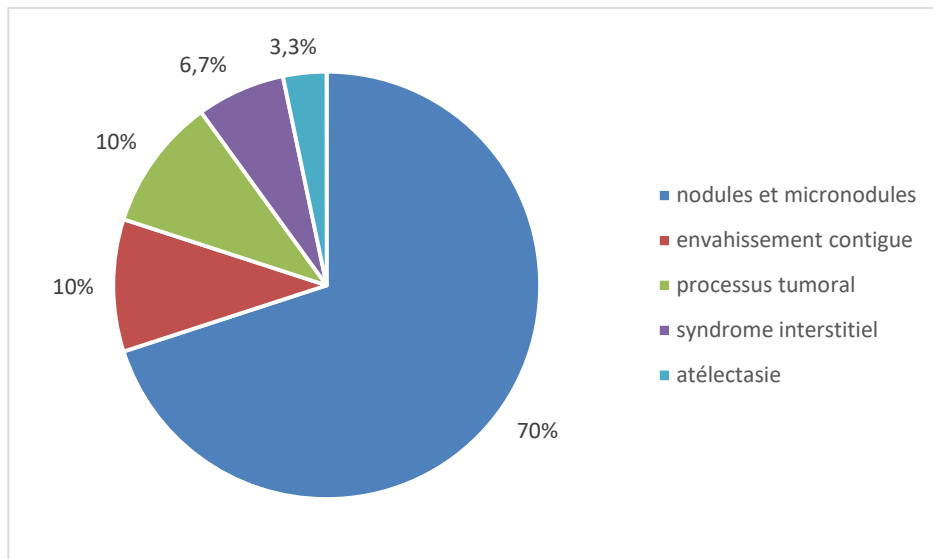


Figure 15 : répartition des lésions du parenchyme pulmonaire

- ✓ Une pleurésie a été trouvée chez 20 patients soit 17,5% des cas, et on a objectivé un seul cas de pneumothorax (0,9%).
- ✓ épanchement péricardique dans 4 cas (3,5%).

Une infiltration de la paroi thoracique a été également mise en évidence par la TDM chez 5 patients soit 4,4% des cas. La description des cinq cas est la suivante :

- un cas de lyse osseuse parasternal.
- Deux cas de lésions vertébrales une de D6 l'autre de D11.
- Un cas d'envahissement de cartilage costal.
- Un cas d'envahissement de muscle droit et de grand pectoral.

c.2. TDM abdominal :

La TDM abdominale a été pathologique chez 75 malades, soit 65,8% des cas, et normale chez 39 malades, soit 34,2% des cas. Elle a révélé :

- des ADP profondes chez 61 patients, Soit 53,5% des cas. Ces adénopathies siègent préférentiellement au niveau des régions rétro-péritonéales, latéro-aortiques, inter-

aortico-caves ou iliaques, les hiles hépatiques et spléniques, et dans les territoires mésentériques.

- atteinte hépatique chez 31 patients soit 27.2% des cas, avec une hépatomégalie chez 25 patients soit 22% des cas, homogène dans 23 cas et hétérogène dans 2 cas, l'atteinte nodulaire du foie sans hépatomégalie a été objectivé dans 6 cas (soit 5,2%).

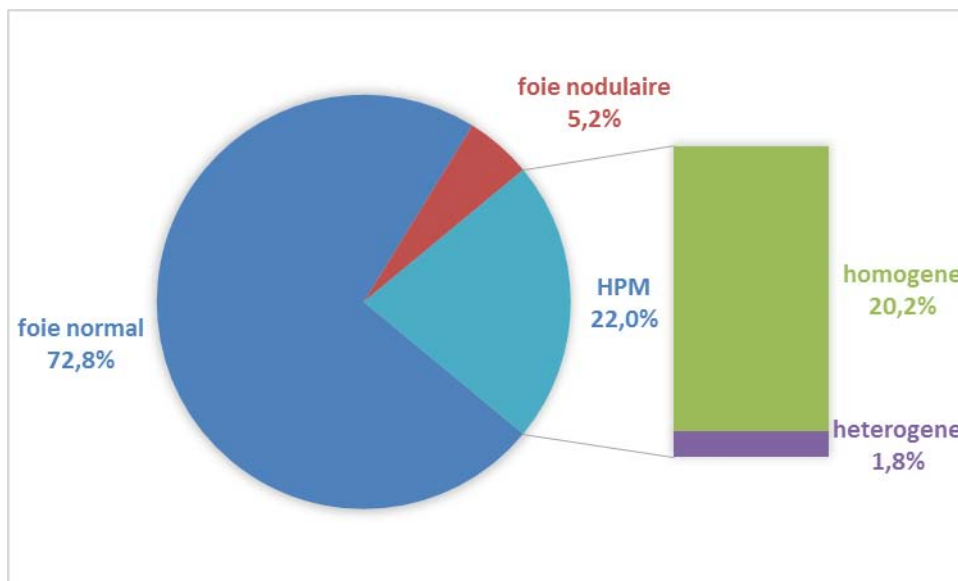


Figure 16 : anomalies hépatiques objectivées par la TDM

- la rate était pathologique chez 37 malades soit 32,5% : Une splénomégalie a été retrouvée chez 28 patients, soit 24,6% des cas, Celle-ci était homogène dans 19 cas et hétérogène dans 9 cas. La rate était nodulaire, de taille normale dans 9 cas, soit 7.9% des cas.

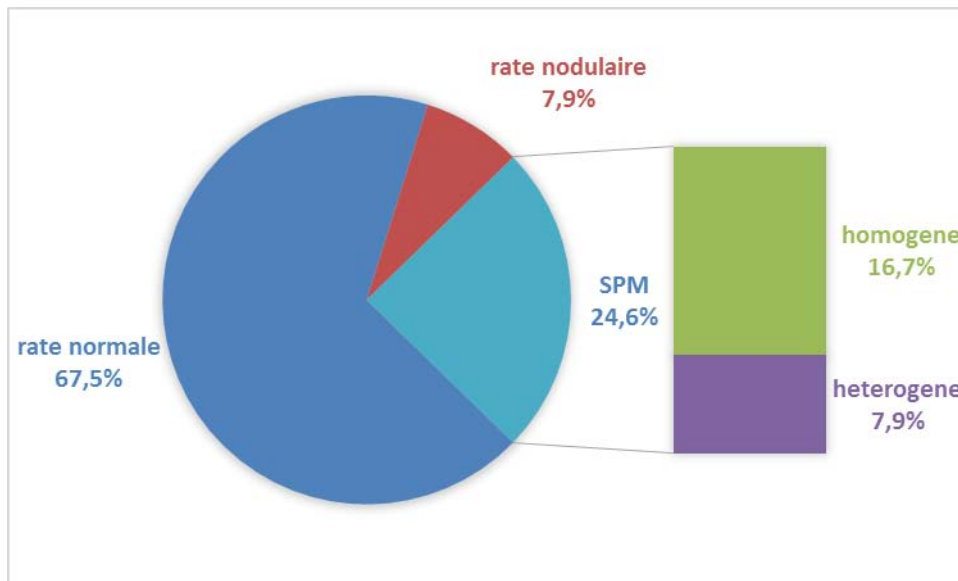


Figure 17 : Anomalies spléniques objectivées par la TDM abdominale

- L'ascite est relativement plus rare que les autres lésions, on ne l'a retrouvée que chez 3 malades soit 2,6% des cas.

c.3. TDM pelvien :

L'anomalie retrouvée à ce niveau est surtout de nature ganglionnaire. C'est le cas de 9 patients soit 7.9% des cas. Ils avaient tous des anomalies abdominales associées, sauf dans un seul cas.

On note aussi un seul cas de lésion lytique de l'os iliaque.

2.2 Bilan histologique :

a. Biopsie ostéo-médullaire (BOM) :

La BOM est faite chez 109 malades soit 95,6% des cas : normale chez 101 cas (92,7%) et pathologique chez 8 malades (7,3%) objectivant une infiltration médullaire par la maladie.

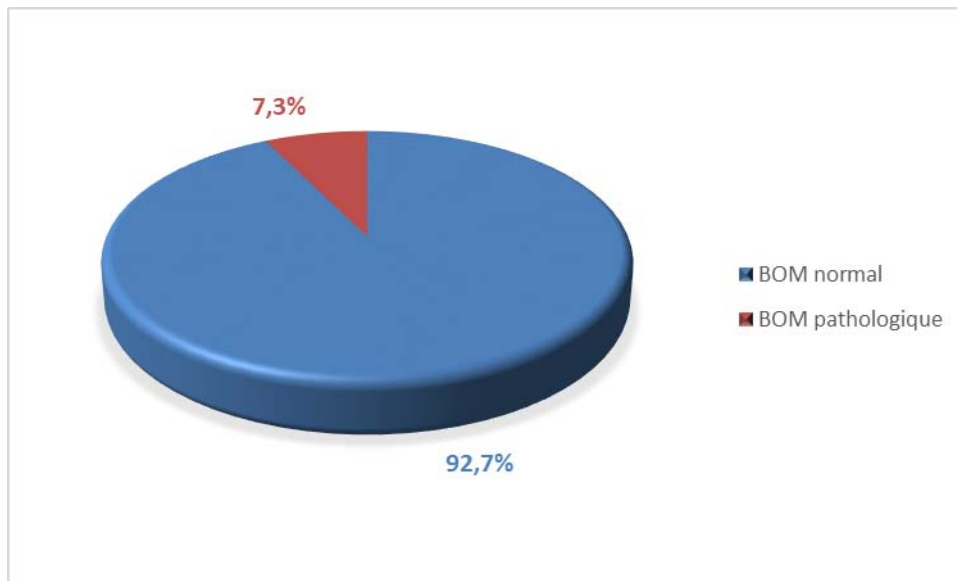


Figure 18 : Envahissement de la moelle osseuse

L'infiltration médullaire concerne 4 femmes et 4 hommes.

L'âge moyen des patients ayant une atteinte médullaire est de 36.

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

Le type histologique prédominant dans le cas d'atteinte médullaire est Le type « scléronodulaire » retrouvé chez 5 patients, soit 62,5 %, est celui « à cellularité mixte » retrouvé chez les 3 cas restants.

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

b. Autres biopsies :

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

Tableau XII : résumé les différentes biopsies réalisées ainsi que leurs résultats.

biopsie	résultat	Nombre de cas
Bronchique	-Normale	1
	-Infiltration lymphomateuse	1
Hépatique	-Infiltration lymphomateuse	1
Cavum	-Végétations adénoïdes	2
Rénale	-Lésions glomérulaires minime	1
Sein	-Dermatite périvasculaire superficiel	1
Peau	-Lichen	1
Gastro duodéal	-Gastrite érosive sans lésion suspect	1
	-Duodénite sub aigu sans lésion suspect	1
	-normale	1

V. Stadification :

1. Classification d'Ann Arbor :

Dans notre série, 7 cas sont de stade I, 23 cas sont de stade II, 31 cas sont de stade III et 53 cas sont de stade VI.

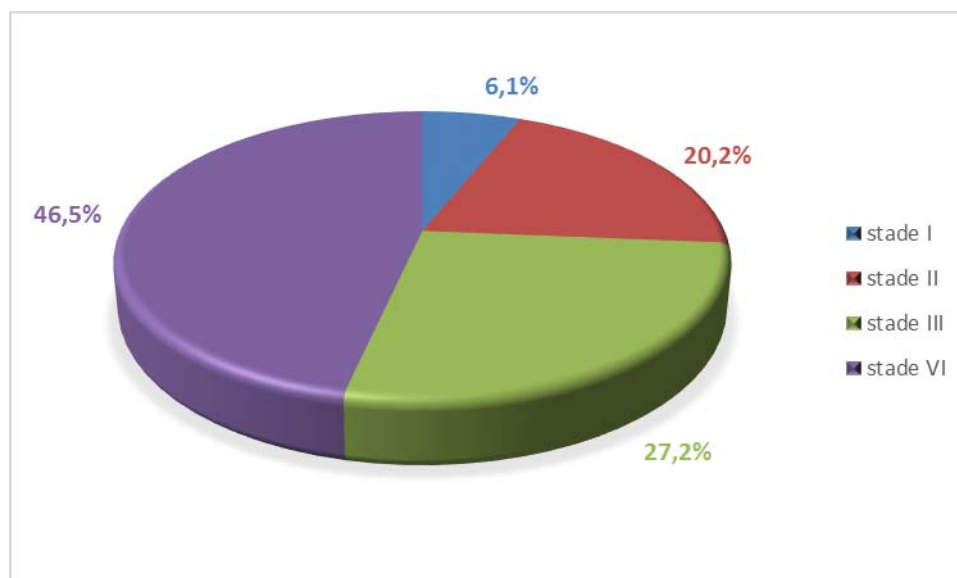


Figure 19 : Répartition des stades cliniques selon la Classification d'Ann-Arbor

Au terme de cette stadification 30 malades (26,3%) appartiennent aux stades localisés (I, II), et 84 patients (73,7%) appartiennent aux stades disséminés (III, IV).

Le déterminisme du stade IV est le plus souvent lié à une atteinte multi-viscérale (30 cas soit 56,6% des malades du stade IV).

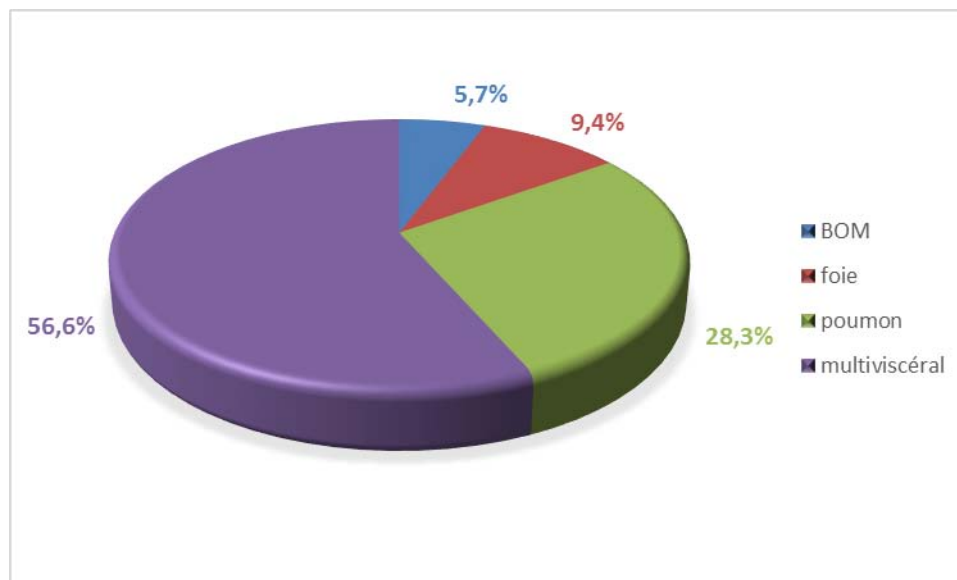


Figure 20 : déterminisme du stade IV

2. Signes d'évolutivité cliniques et biologiques (Bb):

- Les signes B d'évolutivité cliniques étaient présents chez 93 malades, soit 81,6% des cas.
- Les signes b d'évolutivité biologique étaient retrouvés dans 86,8% des cas, soit 99 patients.
- 83 patients présentant des signes d'évolutivité clinique et biologique (Bb) (72,8%).
- Seulement 5 patients (4,4%) sont classés « Aa ».

3. Classification finale :

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

Stade	Nombre de cas	Pourcentage (%)
IAa	2	1,8
IAb	2	1,8
IBb	3	2,6
IIAa	2	1,8
IIAb	6	5,3
IIBa	2	1,8
IIBb	13	11,4
IIIAa	1	0,9
IIIAb	5	4,4
IIIBa	4	3,5
IIIBb	21	18,4
IVAb	3	2,6
IVBa	4	3,5
IVBb	46	40,4

VI. traitement :

1. Moyens :

Le traitement de la MH dans notre série a fait appel aux deux moyens thérapeutiques classiques de cette affection: chimiothérapie et radiothérapie. Il s'agit, soit d'un traitement combiné chimio-radiothérapie ce qui est le cas de 24.6% des malade (soit 28 cas), soit d'un traitement à base de chimiothérapie seule réalisé chez 86 patients soit 75.4% des cas.

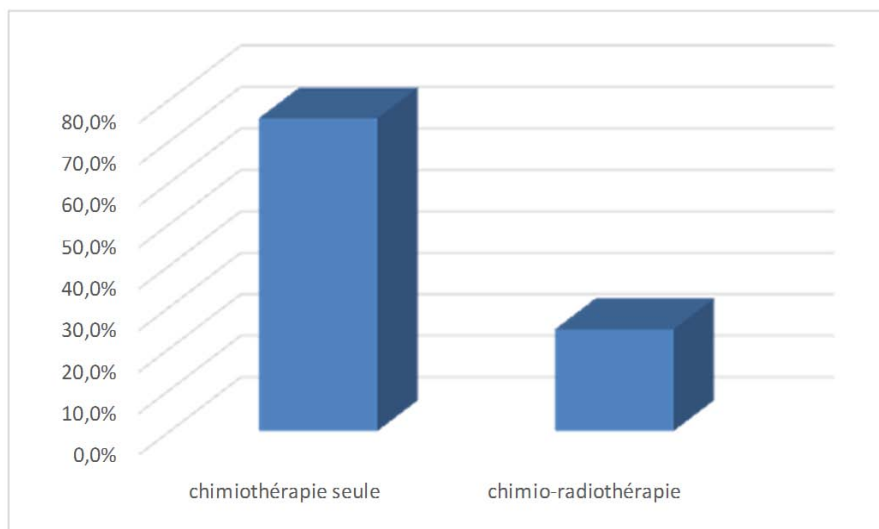


Figure 21 : Moyens utilisés pour le traitement de nos patients

1-1 chimiothérapie :

a. Protocoles :

Les malades sont traités essentiellement par 2 protocoles ABVD ou ABVP ;

- 88 patients traités selon le protocole ABVD soit 77.2%.
- 24 patients traités selon le protocole ABVP soit 21%.

A noté que 2 patients était traité par le BEACOPP.

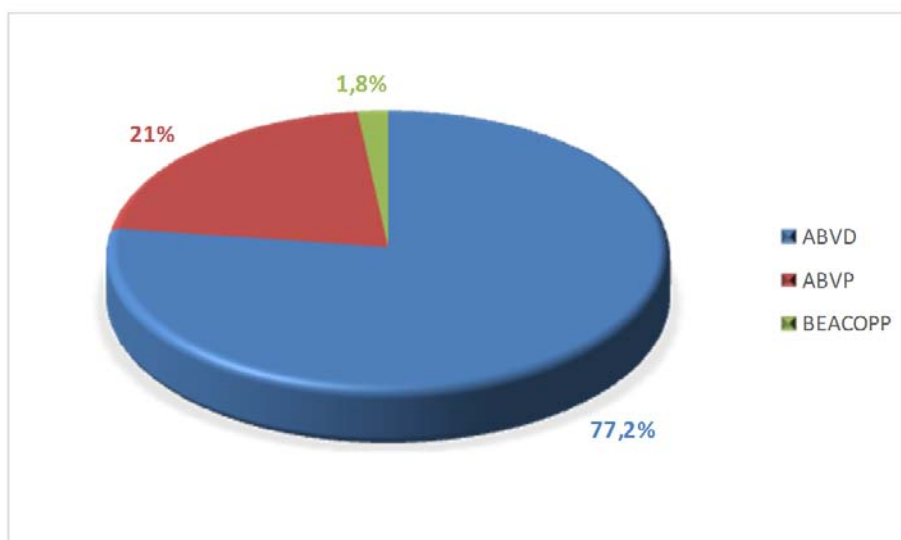


Figure 22 : Protocoles de chimiothérapie utilisés

Le nombre de cures reçu varie entre 2 et 8 cures avec une moyenne de 8 cures.

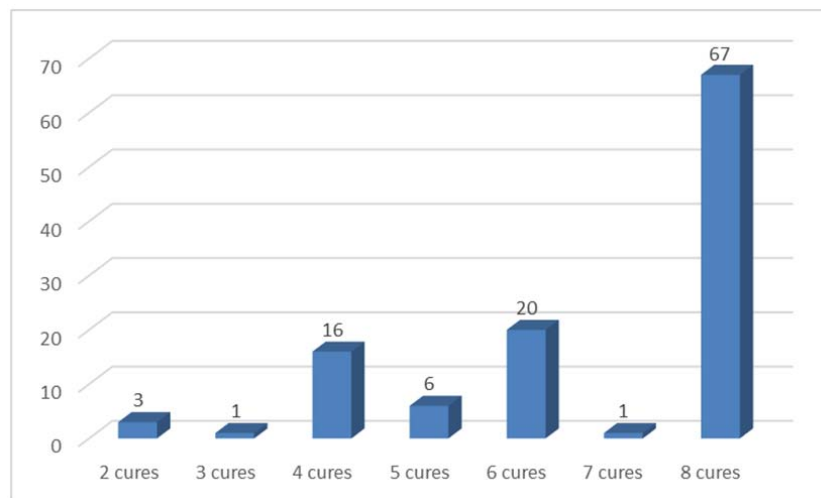


Figure 23 : répartition de nombre de cures reçu

b. Résultats du traitement initial:

b.1. Evaluation après 4 cures :

- rémission complète obtenue chez 48 patients soit 42,1%.
- rémission partiel chez 35 patients soit 30,7%.
- échec thérapeutique chez 22 cas soit 19,3%.
- 9 patients était perdus de vue.

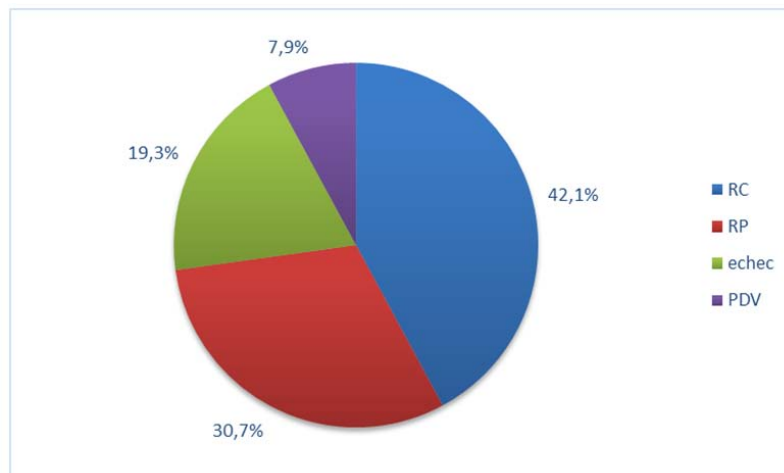


Figure 24 : Résultats de l'évaluation après 4 cures

b.2. Evaluation en fin de traitement initial :

- Rémission complète : 70 cas soit 61,4%.
- Rémission partiel : 10 cas soit 8,8%.
- échec thérapeutique : 15 cas soit 13,2%.
- Perdu de vu : 16 patients soit 14%.
- 3 patients ont décédé deux par arrêt cardiaque d'origine indéterminé et un par HTA maligne.

- Résultats pour chaque stade :

**Tableau XIV : résultats thérapeutiques selon les stades cliniques
 (Les chiffres représentent le nombre de patients).**

	Rémission complète	Rémission partiel	échec	décès	Perdu de vue	total
Stade I	6	–	1	–	–	7
Stade II	21	–	1	–	1	23
Stade III	15	5	1	1	9	31
Stade IV	28	5	12	2	6	53
total	70	10	15	3	16	114

- Résultat pour les stades localisés :

Tableau XV : résultats thérapeutiques pour les stades localisés

	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Rémission complète	27	90
échec thérapeutique	2	6,7
Perdu de vue	1	3,3

- Résultat pour les stades disséminés :

Tableau XVI : résultats thérapeutiques pour les stades disséminés

	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Rémission complète	43	51,2
Rémission partiel	10	11,9
échec thérapeutique	13	15,5
Décès	3	3,6
Perdu de vue	15	17,8

b.3. Résultats de La tomographie par émission de positons (TEP):

Elle était réalisée uniquement chez 8 patients en fin de traitement pour l'évaluation de la réponse thérapeutique et pour la caractérisation des masses résiduelles : elle a été normale dans 4 cas ; a objectivé chez deux patients un aspect de masse résiduelle active et chez les deux autres un aspect de formation séquellaire au niveau médiastinal.

1-2 radiothérapie :

a. statut des patients avant radiothérapie :

20 patients étaient en rémission complète, 6 en rémission partielle et deux autres en échec thérapeutique, pour ces deux derniers le traitement par radiothérapie était dans un but palliatif décompressif.

b. Délai entre la dernière cure de CTH et le début de la RTH :

Le délai moyen a été estimé à 69.3 jours, avec des extrêmes de 15 et 151 jours.

39.3% des patients (11 patients) ont commencé leur RTH dans un délai supérieur à 3 mois. Et 3 patients seulement dans un délai inférieur à un mois.

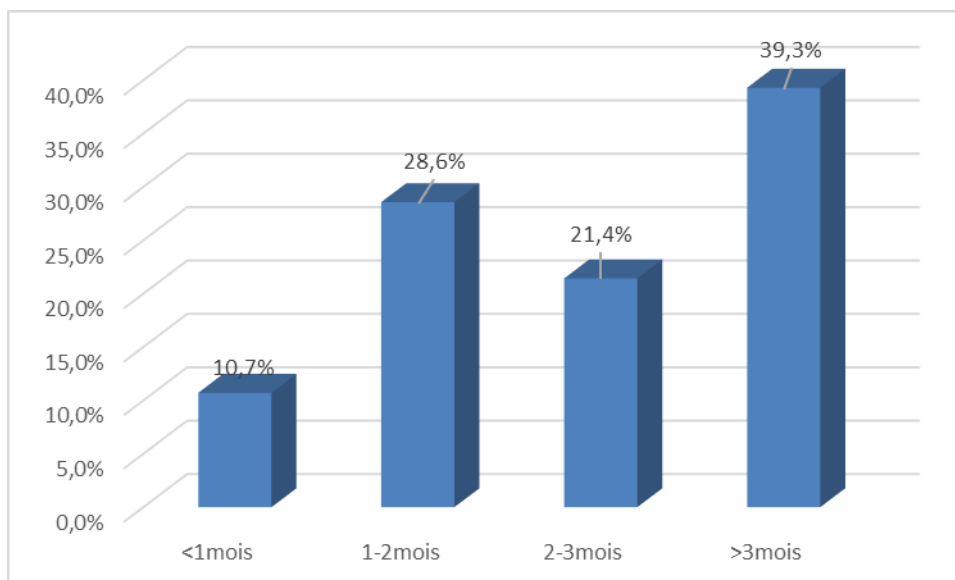


Figure 25 : Délai entre la dernière cure de CTH et le début de la RTH

c. Volume irradiée :

18 patients (64.3%) ont bénéficié d'une irradiation localisée IF (Involved Field) un patient a eu une irradiation en mantelet, un autre une irradiation en Y inversé.

Les masses bulky était irradié dans 5 cas.

La masse résiduelle était irradiée dans trois cas.

Tableau XVII : répartition des modalités d'irradiation.

	Stades cliniques				total	Pourcentage (%)
	I	II	III	IV		
Irradiation localisé IF	3	11	1	3	18	64.3
mantelet	0	1	0	0	1	3.6
Y inversé	0	0	0	1	1	3.6
bulky	0	5	0	0	5	17.8
Masse résiduel	0	1	2	0	3	10.7

d. Dose d'irradiation :

La dose totale a été de 30 Gy chez 3 (10.7%) patients, de 36 Gy chez 19 patients (67.9%) et de 40 Gy chez 6 patients 21.4%.

e. Résultat de la radiothérapie :

Tableau XVIII : résultat de la radiothérapie

	Avant RTH			Après RTH		
	RC	RP	échec	RC	RP	échec
Nombre de cas	20	6	2	25	1	2
Pourcentage (%)	71.4	21.4	7.1	89.3	3.6	7.1

2. résultat final :

- 75 patients en rémission complète soit 65,8%.
- 5 patients en rémission partiel soit 4,4%.
- 15 patients en échec thérapeutique soit 13,2%.

3. caractéristique des patients en échec thérapeutique :

Parmi les patients en échec thérapeutique 12 patients soit 85,7% des cas étaient de stade IV (IVB pour 11 cas et IVA pour un seul cas), un patient était de stade IIIB, un était de stade IIA et un autre était de stade IB.

Le type histologique était le scléronodulaire dans 11 cas (73,3%) et de type cellularité mixte dans 4 cas (26,7%).

13 patients ont reçu une chimiothérapie de 2^{ème} ligne de type DHAP (soit 86,7%), un seul patient a été traité par MINE et un autre par GEMOX.

La rémission partielle a été obtenue chez 5 patients (soit 33,3%), 7 patients et tjrs en échec thérapeutique (46,7%), deux patients étaient perdus de vue et un patient est décédé.

Tableau XIX : caractéristiques des patients en échec thérapeutique

âge	sexe	Type histologique	stade	TTT 1 ^{er} ligne	TTT 2 ^{ème} ligne	résultat
19	F	SN	IVB	ABVP	DHAP	PDV
20	H	CM	IVB	ABVD	DHAP	ECHEC
24	F	SN	IVB	ABVD	DHAP	décès
28	H	CM	IVB	ABVP	DHAP	ECHEC
31	F	SN	IVB	ABVD	MINE	ECHEC
35	F	SN	IVB	ABVP	DHAP	ECHEC
36	H	CM	IB	ABVD	DHAP	RP
45	H	SN	IIA	ABVD	DHAP	RP
46	F	SN	IVB	ABVP	DHAP	ECHEC
55	H	SN	IVB	ABVD	DHAP	RP
25	H	SN	IVA	ABVD	DHAP	RP
24	H	SN	IIIB	ABVD	DHAP	ECHEC
19	H	SN	IVB	ABVD	DHAP	RP
30	F	SN	IVB	ABVD	DHAP	ECHEC
69	H	CM	IVB	ABVD	GEMOX	PDV

4. Evolution :

4.1. rémission complète maintenue :

La RC a été maintenue chez 65 patients (57%) avec un recul compris entre 6 mois et 5 ans.

4.2. rechutes :

Elle a été observée chez 10 malades et elle est survenue à des périodes variables de 6 mois à 3 ans, 3 malades ont rechuté après 6 mois, 3 malades après 1 an, 3 malades après 2 ans et un seul malade après 3 ans de RC.

Les caractéristiques des patients en rechute sont :

- L'âge des malades qui ont rechuté varie entre 18 et 51 ans.
- Le sexe masculin présentait 55,6% des cas et le sexe féminin présentait 44,4%.
- Le type histologique scléro-nodulaire est retrouvé chez 8 patients (soit 80% des cas) et le type cellularité mixte retrouvé chez 2 patients (20%).
- Parmi les rechutes, 1 patient était au stade II, 3 au stade III, et 6 au stade IV soit 60% des cas.
- Le protocole de chimiothérapie de première ligne était l'ABVP dans 5 cas l'ABVD dans 5 cas.
- parmi les rechutés 2 patients ont reçu un traitement par radiothérapie.
- 9 patients ont reçu une chimiothérapie de 2^{ème} ligne de type DHAP (soit 90%), et un seul patient a été traité par MINE.

Tableau XX : caractéristique des patients en rechute

âge	sexe	Type histologique	stade	Siège de rechute	Type histologique	Chimio 1ère ligne	RHT	chimio 2ème ligne	Réponse
18	F	SN	IV	cervical	SN	ABVP	oui	DHAP	rechute
20	H	SN	III	inguinal	SN	ABVP	non	DHAP	rp
22	F	CM	II	Sus clav	CM	ABVD	non	MINE	rechute
23	F	CM	IV	Foie/rate	-	ABVP	non	DHAP	rechute
30	H	SN	IV	cervical	SN	ABVD	non	DHAP	rechute
51	F	SN	IV	pulmonaire	SN	ABVP	oui	DHAP	rechute
32	H	SN	IV	Sus clav	-	ABVD	non	DHAP	rc
46	H	SN	IV	inguinal	SN	ABVD	non	DHAP	pdv
47	H	SN	III	cervical	-	ABVP	non	DHAP	rc
20	F	SN	III	cervical	SN	ABVD	non	DHAP	rechute

5. perdus de vue (PDV)

vingt-quatre patients étaient perdus de vue, soit 21.1% des cas.

Tous ces patients avaient des stades disséminés excepté un seul. 16 patients n'ont pas complété leurs cures de chimiothérapie dont 10 patients ont présentés des complications; hématologique dans 6 cas (5 patients ont présenté une anémie et un patient a présenté une neutropénie), cutanéomuqueuses à type de mucite dans 2 cas, cardiaque à type de cardiomyopathie chez un cas et neurologique à type de paresthésie des membres inférieurs chez un seul patient.

Cinq malades ont été perdus de vue après avoir eu leurs lettres pour radiothérapie, 1 malade a été PDV en rechute, et 2 malades ont été PDV en échec thérapeutique.

6. Résultats jusqu'à la date point :

- Rémission complète maintenue : 67 patients soit 58.8%, actuellement sous surveillance.
- Rémission partiel : 6 patients soit 5,2%.

- Rechute : 13 cas soit 11,4%. Tous ces patients ont reçu une chimiothérapie de troisième ligne. 5 entre eux était mis par la suite sous traitement palliatif de type Cop. L'autogreffe de cellule souche était proposé chez quatre patients.
- Décès : 4 cas soit 3,5%.
- Perdu de vue : 24 cas soit 21,1%.

7. complication du traitement :

Les complications du traitement sont détectées chez 54 cas des patients traités soit 47,4% des cas :

- complication hématologique : chez 19 patients (35,2%), 17 patients ont présenté une anémie, un patient a présenté une neutropénie et un autre a présenté une aplasie post chimiothérapie.
- complication digestive : chez 12 malades (22,2%), 6 malades parmi eux ont présenté des vomissements et 4 malades ont présenté des épigastalgies et 2 patients ont présenté une œsophagite grade 2 avec une gastrite érosive.
- complication cardiaque : observé chez 2 malades, un patient a présenté une cardiomyopathie avec $fe=40\%$ et l'autre a présenté une insuffisance cardiaque gauche avec insuffisance mitrale grade 3 post radique.
- complication neurologique : à type de paresthésie chez 9 patients soit 16,7%.
- complication cutanéomuqueuse : observé chez 9 patients soit 16,7%, dont 8 ont présenté une mucite et un a présenté une radiodermite grade 1.
- complication infectieuse : 3 patients ont présenté une pneumonie (5,5%).

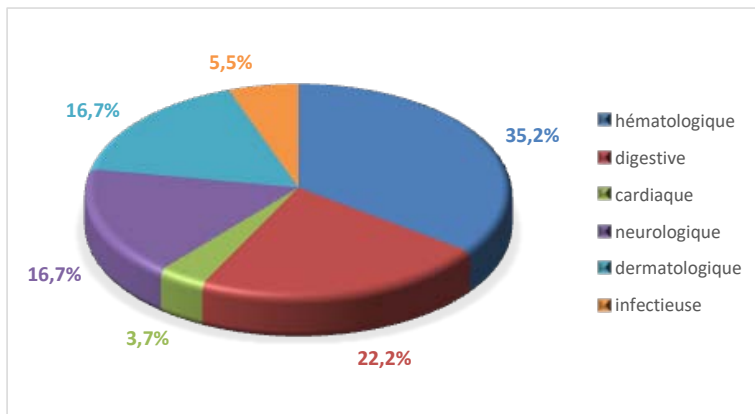


Figure 26 : répartition des différentes complications thérapeutiques

8. Etude de la survie de nos patients :

La date de début (date d'inclusion) retenue pour l'évaluation de ces courbes de survie est celle du début de traitement et non pas celle du diagnostic de la maladie.

8.1. survie globale :

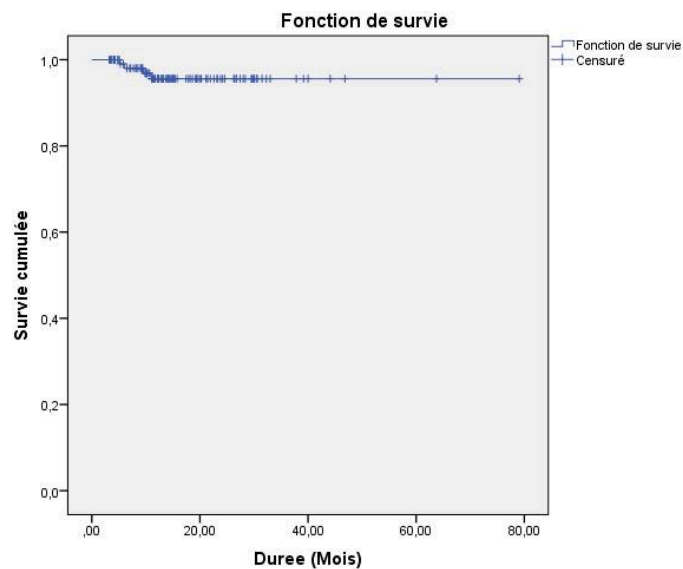


Figure 27 : courbe de survie globale

La survie globale à 5 ans a été de 95,57%.

8.2. survie sans rechute :

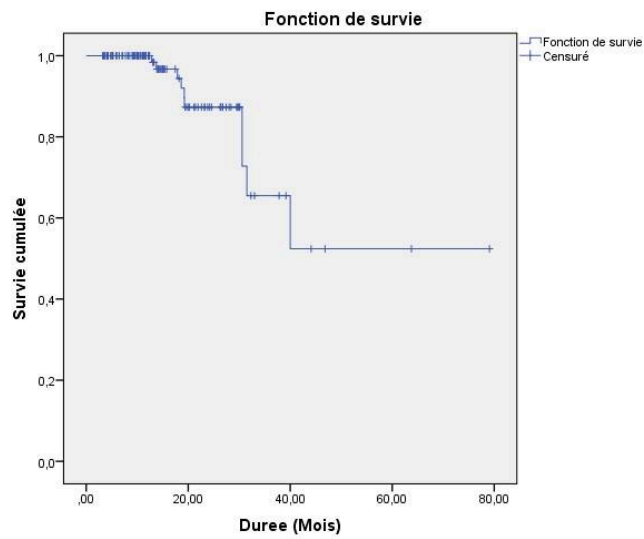


Figure 28 : courbe de survie sans rechute

A 5 ans la SSR était de 52,39%.

8.3. survie sans événement :

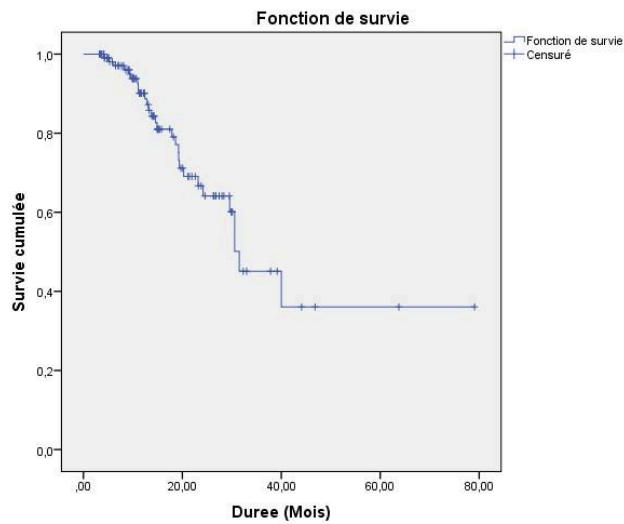


Figure 29 : Courbe de survie sans événement

La SSE à 5 ans était de 36,07%.

9. Etude du taux de rémission et de la survie en fonction des facteurs pronostiques :

9.1. Taux de RC et survie selon des facteurs cliniques :

a. Age :

On a réparti les patients en 2 groupes, un premier groupe d'âge < 50 ans et un deuxième groupe d'âge > 50 ans.

Tableau XXI : Taux de rémission complète en fonction de l'âge

	Nombre total	Nombre de RC	Taux de RC
Age < 50	97	61	62,9%
Age > 50	17	6	35,3%

Le taux de RC est plus important chez les patients âgés de moins de 50 ans.

Tableau XXII : Taux de survie en fonction de l'âge

	SSE		Valeur de P
	A 3 ans	A 5 ans	
Age < 50	52,38%	31,85%	0,975
Age > 50	42,47%	22,31%	

La survie est plus importante chez les malades dont l'âge est inférieur à 50 ans. La différence n'a pas été statistiquement significative ($p = 0.975$).

b. Sexe :

Tableau XXIII : Taux de rémission complète en fonction du sexe

	Nombre total	Nombre de RC	Taux de RC
Femme	58	39	67,2%
Homme	56	28	50%

Par rapport au taux de RC, on remarque que les malades de sexe féminin ont un taux de guérison supérieur (67,2%) à celui observé chez ceux du sexe opposé (50%).

Tableau XXIV : Taux de survie en fonction du sexe

	SSE		Valeur de P
	A 3 ans	A 5 ans	
Femme	52,68%	31,85	0,497
Homme	38,63%	38,63%	

Selon le sexe, la survie a été de 52,68% pour les femmes versus 38,63% pour les hommes sans différence statistiquement significative ($p = 0.497$).

c. Signe B :

Tableau XXV : Taux de rémission complète en fonction de signe d'évolutivité clinique B

	Nombre total	Nombre de RC	Taux de RC
présent	93	48	51,6%
absent	21	19	90,5%

Le taux de RC est très important chez les patients n'ayant pas présenté des signes d'évolutivité clinique.

Tableau XXVI : Taux de survie en fonction de signe d'évolutivité clinique B

	SSE		Valeur de P
	A 3 ans	A 5 ans	
présent	41,29%	30,97%	0,372
absent	66,78%	66,78%	

La survie est plus élevée chez les patients n'ayant pas le signe B. cela est statistiquement non significatif vu que $p=0,372$.

d. Nombre de sites ganglionnaires envahis :

Tableau XXVII : Taux de rémission complète en fonction du nombre de sites ganglionnaires envahis

	Nombre total	Nombre de RC	Taux de RC
≥ 3 sites	56	29	51,8%
< 3 sites	58	38	65,5%

Pour ce qui concerne le nombre de sites ganglionnaires envahis, la RC est plus élevée chez les patients ayant un nombre de sites <3.

Tableau XXVIII : Taux de survie en fonction du nombre de sites ganglionnaires envahis

	SSE		Valeur de P
	A 3 ans	A 5 ans	
≥ 3 sites	41,81%	41,81%	0,210
< 3 sites	50,87%	35,53%	

Le taux de survie est plus important chez les patients ayant moins de 3 sites envahis, sans différence statistiquement significative ($p = 0.210$).

e. ADP bulky :

Tableau XXIX : Taux de rémission complète selon l'ADP bulky

	Nombre total	Nombre de RC	Taux de RC
oui	8	2	25%
non	106	65	61,3%

Les patients n'ayant pas une ADP bulky ont un taux de RC plus important (61.3%) par rapport à ceux qui l'ont (25%).

Tableau XXX : Taux de survie selon l'ADP bulky

	SSE		Valeur de P
	A 3 ans	A 5 ans	
oui	15,87%	15,87%	0,022
non	49,74%	37,31%	

Le taux de survie est plus élevé chez les patients n'ayant pas d'ADP bulky (49,74%) par rapport aux patients qui l'ont (15,87%). $P < 0.05$ et donc cette conclusion peut être retenue car elle statistiquement significatif.

f. Médiastin bulky

Tableau XXXI : Taux de rémission complète selon le médiastin bulky

	Nombre total	Nombre de RC	Taux de RC
oui	31	10	32,3%
non	83	57	68,7%

Les patients ayant un médiastin bulky ont une RC inférieur (32,3%) à ceux qui ne l'ont pas (68,7%).

Tableau XXXII : Taux de survie selon le médiastin bulky

	SSE		Valeur de P
	A 3 ans	A 5 ans	
oui	33,8%	33,8%	0,743
non	59,4%	37,05%	

Les taux de survie est plus important chez les patients n'ayant pas de médiastin bulky. Sans différence statistiquement significative ($p = 0.743$).

g. Rate nodulaire :

Tableau XXXIII : Taux de rémission complète selon la rate nodulaire

	Nombre total	Nombre de RC	Taux de RC
Rate nodulaire	18	4	32,3%
Rate homogène	96	63	65,6%

Le taux de RC est plus important chez les patients ayant une rate homogène (65,6%).

Tableau XXXIV : Taux de survie selon la rate nodulaire

	SSE		Valeur de P
	A 3 ans	A 5 ans	
Rate nodulaire	36,92%	23,46%	0,000
Rate homogène	67,84%	67,84%	

La SSE chez les malades ayant une rate homogène, est plus importante (67,84%) que chez les malades ayant une rate nodulaire (36,92%). Cette différence est statistiquement significative ($p=0,000$).

h. Stade clinique :

Tableau XXXV : Taux de rémission complète selon le stade clinique

	Nombre total	Nombre de RC	Taux de RC
Stade localisé	30	26	86,7%
Stade disséminé	84	41	48,8%

Le taux de RC est plus important chez les malades présentant un stade localisé (86,7%) relativement à ceux présentant un stade disséminé (48,8%).

Tableau XXXVI : Taux de survie selon le stade clinique

	SSE		Valeur de P
	A 3 ans	A 5 ans	
Stade localisé	71,59%	71,59%	0,009
Stade disséminé	37,25%	24,83%	

Les patients présentant un stade localisé ont une SSE nettement supérieure par rapport à ceux présentant un stade disséminé avec une différence statistiquement significative ($p = 0,009$).

9.2. Taux de RC et survie selon des facteurs biologiques :

a. Taux de RC selon les facteurs biologiques :

Tableau XXXVII : taux de RC selon des facteurs biologiques

	Nombre total	Nombre de RC	Taux de RC
GB>15000	28	13	46,4%
GB<15000	86	54	62,8%
Hb<10,5	45	22	48,9%
Hb>10,5	69	45	65,2%
VS≥50	48	21	43,8%
VS<50	66	46	69,7%
LDH Elevée	37	12	32,4%
LDH normal	77	55	71,4%

- Le taux de guérison (RC) chez les patients dont le chiffre initial de globules blancs est inférieur à 15000 (62,8%) est plus élevé que chez les patient ayant présenté une hyperleucocytose initiale supérieur à 15000 (46,4%) ;
- La rémission complète chez les malades avec un chiffre d'hémoglobine supérieur à 10,5g/dl, est plus importante (65,2%) que chez les malades ayant une anémie initiale inférieure à 10,5g/dl (48,9%).
- Le taux de RC chez les patients ayant une valeur de VS<50 (69,7%) est meilleur que celui des patients ayant une valeur de VS≥50 (43,8%).
- les patients ayant une valeur de LDH normal ont un taux de RC plus important que ceux qui ont une valeur de LDH élevée.

b. Taux de survie selon des facteurs biologiques :

Tableau XXXVIII : taux de survie selon des facteurs biologiques

	SSE		Valeur de p
	A 3 ans	A 5 ans	
GB>15000	27,89%	13,85%	0,047
GB<15000	53,93%	53,93%	
Hb<10,5	35,51%	35,51%	0,120
Hb>10,5	51,64%	41,31%	
VS≥50	30,12%	20,31%	0,007
VS<50	63,2%	63,2%	
LDH Elevée	23%	23%	0,001
LDH normal	60,03%	60,03%	

- le taux de survie des patients ayant une valeur initiale de globules blancs inférieur à 15000 est meilleur (53,93%) que celui des patients ayant une hyperleucocytose initiale supérieure à 15000 (27,89%). Cette différence est statistiquement significative (p=0.047).
- La SSE chez les malades avec un chiffre d'hémoglobine supérieur à 10,5g/dl, est plus importante (51,64%) que chez les malades ayant une anémie initiale inférieure à 10,5g/dl (35,51%). Cette différence est statistiquement non significative (p=0,120)
- les patients ayant une valeur de VS<50 ont un taux de SSE plus important que ceux qui ont une valeur de VS≥50 (SSE a 3 ans 63,2% versus 30,12%). Cela est statistiquement significatif (p=0.007).
- La survie est plus importante chez les malades dont la valeur initiale de LDH était normale. P=0.001, donc on peut garder cette conclusion.

9.3. taux de RC et survie selon des facteurs histologiques :

a. RC selon des facteurs histologiques :

Tableau XXXIX : taux de RC selon des facteurs histologiques

	Nombre total	Nombre de RC	Taux de RC
Types histologiques			
Scléronodulaire	79	53	67,1%
Cellularité mixte	26	10	38,5%
Riche en lymphocytes	5	2	40%
Non précisé	4	2	50%
CD20			
Positif	30	10	33,3%
Négatif ou non fait	84	57	67,9%
Infiltration de la moelle osseuse			
Oui	8	0	0%
Non	106	67	63,2%

- Le taux de RC est plus important chez les malades dont le type histologique est scléronodulaire (67,1%).
- La RC chez les malades ayant un CD20 positif en immunohistochimie est nettement inférieure (33,3%), que chez les malades ayant un CD20 négatif ou non fait (67,9%).
- le taux de RC est plus important chez les malades n'ayant pas une infiltration de la moelle osseuse (63,2%).

b. Taux de survie selon des facteurs histologiques :

Tableau XL : taux de survie selon des facteurs histologiques

	SSE		Valeur de p
	A 3 ans	A 5 ans	
Types histologiques			
Scléronodulaire	48,97%	39,18%	0,136
Cellularité mixte	31,16%	31,16%	
CD20			
Positif	30,51%	22,32%	0,363
Négatif ou non fait	48,69%	38,95%	
Infiltration de la moelle osseuse			
Oui	17,12%	0%	0,000
non	51,93%	41,54%	

- le taux de SSE chez les patients de types scléronodulaire est plus élevé que chez les patients de type cellularité mixte. A noté que le taux de SSE n'a pas pu être calculé pour le type riche en lymphocytes vu qu'il n'a été présent que chez 5 malades dont 2 étaient perdu de vue. Par conséquent, la réalisation de l'analyse statistique n'a pas été possible. La différence n'a pas été statistiquement significative ($p=0,136$).
- les patients n'ayant pas une infiltration de la moelle osseuse ont une survie meilleure (SSE à 3 ans 51,93%) que les patients ayant une moelle infiltrée (SSE à 3 ans 17,12%). Cela est statistiquement significative ($p=0,000$).

9.4. taux de RC et survie selon les groupes pronostique :

a. Taux RC selon les groupes pronostique :

Pour les stades localisés sus-diaphragmatiques 75% des patients appartient au groupe défavorable selon l'EORTC. Tandis que pour les stades disséminés 45,2% des patients avaient un $IPS \geq 3$ et donc appartient au groupe à haut risque.

Par rapport au taux de RC, on remarque que les malades appartenant au groupe favorable de l'EORTC ont un taux de guérison supérieur (100%) à celui observé chez ceux du groupe défavorable (90,5%).

En ce qui concerne les stades disséminés le taux de RC est meilleur chez les patients ayant un $IPS < 3$ (63%) que chez ceux ayant un $IPS \geq 3$ (31,6%).

Tableau XLI : taux de RC selon les groupes pronostique

	Groupe pronostique	Nombre total	Nombre de RC	Taux de RC
Stade localisé sus diaphragmatique	Défavorable de l'EORTC	21	19	90,5%
	Favorable de l'EORTC	7	7	100%
Stade disséminé	$IPS \geq 3$	38	12	31,6%
	$IPS < 3$	46	29	63%

b. taux de survie selon les groupes pronostique :

Tableau XLII : taux de survie selon les groupes pronostique

	Groupe pronostique	SSE		Valeur de p
		A 3 ans	A 5 ans	
Stade localisé sus diaphragmatique	Défavorable de l'EORTC	46,88%	46,88%	0,261
	Favorable de l'EORTC	100%	100%	
Stade disséminé	IPS ≥ 3	12,24%	0%	0,003
	IPS < 3	67,95%	67,95%	

Les patients appartenant au groupe favorable de l'EORTC ont une SSE meilleur que ceux du groupe défavorable de l'EORTC. Cela est statistiquement non significative (p=0,261).

Le taux de survie est plus élevé chez les patients avec un IPS < 3 avec une différence statistiquement significative (p = 0.003).

10. taux de survie selon le protocole utilisé ABVD / ABVP :

Tableau XLIII : taux survie selon le protocole utilisé ABVD / ABVP

	SSE		Valeur de P
	A 3 ans	A 5 ans	
ABVD	43,15%	43,15%	0,318
ABVP	45,14%	45,14%	

Le taux de survie sans évènement à 3 ans a été de 45,14% pour les patients traité par le protocole ABVP versus 43,15% pour les patients traité par le protocole ABVD. Néanmoins, le taux de SSE n'a pas pu être calculé pour le BEACOPP vu que 2 malades seulement étaient traités par ce protocole. Par conséquent, la réalisation de l'analyse statistique n'a pas été possible (p=0.318).

11. taux de survie selon le traitement par radiothérapie :

Tableau XLIV : taux de survie selon le traitement par radiothérapie

	SSE		Valeur de P
	A 3 ans	A 5 ans	
oui	44,23%	33,17%	0,045
non	36,67%	29,02%	

Le taux de survie est plus élevé chez les patients traités par radiothérapie, avec une différence statistiquement significative ($p = 0.045$).



DISCUSSION



I. Définition du lymphome de Hodgkin :

La maladie de Hodgkin (MH) est une affection maligne du tissu lymphatique.

Elle doit son nom à Thomas Hodgkin, qui fut le premier à décrire la maladie en 1832 comme étant une atteinte primitivement ganglionnaire par opposition aux atteintes ganglionnaires secondaires aux infections ou aux cancers.

Elle affecte le plus souvent des adultes jeunes, de sexe masculin plus souvent que féminin, et on l'observe dans tous les pays. Elle est initialement localisée à un ganglion ou un groupe ganglionnaire, puis elle s'étend par voie lymphatique et par voie sanguine aux ganglions contigus, et aux tissus non lymphoïdes voisins.

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

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

Les classifications REAL et OMS distinguent d'une part la MH « classique »

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

L'étiologie de la MH est encore inconnue. Cependant de nombreuses études ont montré l'existence d'une association fréquente de la MHC avec le virus d'Epstein-Barr (EBV) [3].

II. PHYSIOPATHOLOGIE :

1. Origine de la cellule de Reed–Sternberg :

Ce sont principalement les travaux de Küppers et al. qui ont conduit à la conclusion que les cellules HRS dérivent de cellules lymphoïdes B issues des centres germinatifs ganglionnaires [6]. L'utilisation des techniques de vidéo-microdissection, permettant l'analyse par PCR de cellules HRS isolées, a permis de démontrer que les cellules HRS étaient clonales et qu'elles présentaient les caractéristiques de cellules lymphocytaires B en cours de maturation. En effet, l'analyse de plusieurs cellules HRS issues d'un ganglion pathologique montre la présence d'un réarrangement clonal de la portion hypervariable des gènes (V) des chaînes légères ou lourdes des immunoglobulines (Ig). Les cellules HRS sont porteuses de mutations somatiques des gènes IgV. Ces mutations sont associées dans les lymphocytes B normaux à la phase de prolifération puis d'apoptose des cellules B dans les centres germinatifs ganglionnaires. Schématiquement les mutations observées dans les cellules HRS conduisent à faire l'hypothèse que ces cellules porteuses de réarrangements en règle non fonctionnels, des IgV échappent néanmoins à l'apoptose par le biais de mécanismes oncogéniques complexes.

Si ces analyses ont permis d'élucider la nature des cellules HRS, il existe toutefois de rares observations de LH de phénotype T porteur de réarrangement du récepteur des cellules T (TCR) et ne présentant pas de réarrangement IgV [7–8].

2. Mécanismes à l'origine du phénotype des cellules HRS :

Le phénotype des cellules HRS est très éloigné d'un lymphocyte B « normal » traduisant une « reprogrammation » de la cellule: ces cellules ne présentent pas d'immunoglobuline de surface fonctionnelle et ont globalement perdu l'expression de nombreux gènes associés au phénotype B [7].

Plusieurs raisons à cette observation sont avancées: présence de mutations somatiques non fonctionnelles (« crippling mutations »), mais également absence d'expression des facteurs de transcription Oct-2 et Bob-1 dans les cellules RS [9]. La présence de ces deux derniers facteurs, qui est requise pour l'expression des gènes d'Ig dans les cellules B, n'est en effet pas retrouvée au niveau de l'ARNm (Northern Blot et RT-PCR) ainsi qu'au niveau protéique (Western Blot, immunohistochimie) dans des lignées de MH. En outre, l'absence d'expression de ces facteurs a pu être secondairement documentée par les techniques d'immunohistochimie sur les coupes tissulaires tumorales des patients porteurs d'une MH [10].

Toutefois les cellules HRS gardent la capacité d'interagir avec les lymphocytes T avec en particulier l'expression commune du CD30, du CD40 et du CD80, et sécrètent de nombreuses chémokines et cytokines conduisant au recrutement des cellules inflammatoires probablement essentielles à leur survie [7].

La rareté des cellules HRS a longtemps limité l'identification des lésions géniques à l'origine de leur phénotype. De nombreuses anomalies cytogénétiques sont rapportées dans la littérature mais celles-ci sont très variables et semblent aléatoires traduisant une instabilité chromosomique à ce jour mal expliquée. Toutefois des approches combinant les analyses du transcriptome des HRS, la cytogénétique moléculaire ainsi que l'analyse des lignées cellulaires permettent de montrer la présence de plusieurs mécanismes associés à la transformation de ces cellules [8].

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

Contrairement aux autres lymphomes (à l'exception des lymphomes B médiastinaux), de nombreux récepteurs de tyrosines kinases sont exprimés par les cellules HRS par un phénomène

paracrine et autocrine et contribuent à la survie et la prolifération cellulaire. Enfin, plus récemment, des délétions du gène TP53 dans 10 % des cas ont été décrites [7].

De nombreux autres mécanismes contribuant au phénotype du LH sont également rapportés notamment épigénétiques conduisant à la dérégulation des facteurs de transcription associés au développement des cellules B et à l'activation des signaux de survie des cellules HRS [11].

Enfin, les cellules HRS attirent beaucoup de cellules dans le tissu tumoral ce qui est responsable d'un microenvironnement inflammatoire. Cet environnement favorise la survie des cellules HRS et les aide à échapper à une attaque par des cellules T cytotoxiques ou des cellules NK [12].

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

Outre l'infiltrat réactionnel qui constitue la majorité de la prolifération dans la MH, le tableau clinique avec présence de signes généraux (fièvre, amaigrissement, syndrome biologique inflammatoire...) suggère l'intervention de cytokines dans la pathogénie de la MH. Etant donné la difficulté de réaliser des techniques de RT-PCR fiables sur des cellules isolées par microdissection, ce sont les techniques d'hybridation in situ qui se sont révélées les plus performantes et ont montré que les cellules RS étaient capables d'exprimer une variété de cytokines incluant l'Interleukine-2, l'Il-5, l'Il-9, l'Il-10... [3].

3. Etiopathogénie :

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

virus d'Epstein-Barr (EBV) est l'agent principalement incriminé, notamment du fait de sa mise en évidence dans les cellules tumorales de la moitié des malades [13].

3.1. L'hypothèse virale

a. EBV :

Trente à 50 % des LH expriment les gènes de latence de type II du virus EBV : LMP1, LMP2, EBNA1 et BamH1A. Les études épidémiologiques puis biologiques ont suspecté le rôle du virus EBV dans le développement du LH. Une étude récente a permis de confirmer ce lien en montrant l'existence d'un risque multiplié par 4 de développer un LH EBV+ dans les 5 ans suivant une mononucléose infectieuse [14]. In vitro et in vivo les principaux arguments en faveur du rôle pathogène de l'EBV sont multiples [15] : 1) l'intégration du génome EBV dans les cellules HRS est clonale montrant que celle-ci survient préalablement au développement de la maladie ; 2) l'expression stable du gène LMP-1 dans les cellules lymphoïdes reproduit le phénotype des cellules HRS et active de nombreux signaux de survie cellulaire ; 3) l'expression de LMP-2 dans les souris transgéniques modifie l'expression de nombreux gènes spécifiques de la lignée B ; 4) un modèle de cellules B issues des centres germinatifs ganglionnaires confirme que le virus EBV permet à ces cellules BCR négatives d'échapper à l'apoptose ; 5) les LH présentant des mutations somatiques non fonctionnelles des Ig V sont plus fréquemment EBV+.

b. VIH :

De nombreuses études épidémiologiques ont trouvé un risque accru de maladie de Hodgkin au cours de l'infection par le VIH, allant d'un facteur 5 à 50 [16]. La MH, associée à l'infection VIH semble reconnaître certaines spécificités : stades cliniques avancés, une fréquence accrue des formes disséminées avec atteinte viscérale et de l'envahissement médullaire, une prédominance de sous types histologiques cellularité mixte et déplétion lymphoïde, une réponse thérapeutique faible et une association quasi-constante avec le virus Epstein-Barr. Ainsi l'incidence de la mortalité et de la morbidité liée à la MH, est

nettement supérieure ($\times 10-30$) chez les patients infectés par le VIH que dans population générale.

3.2. Facteurs génétiques :

a. Cas familiaux :

Les formes familiales sont connues depuis la fin des années 1970, il existe un risque multiplié par 3 à 7 chez les sujets apparentés, et un risque relatif élevé chez les jumeaux homozygotes. L'hypothèse d'un (ou plusieurs) gènes de susceptibilité est fortement suspectée [17].

b. Déficiences immunitaires :

Les pathologies favorisant le développement de la MH sont connues et restent exceptionnelles. Il s'agit principalement des déficiences immunitaires constitutionnelles tels que: l'ataxie télangiectasie, les syndromes lympho-prolifératifs liés à l'X, les déficiences immunitaires combinés et les syndromes récemment identifiés liés aux anomalies des voies d'apoptose. Des déficiences immunitaires acquises après leucémies aiguës, transplantations médullaires ou transplantations d'organes et après traitement prolongé par immunosuppresseurs ont également été rapportés à l'origine du développement de LH [7].

Un risque élevé de MH, a été aussi rapporté chez les patients ayant un antécédent personnel ou familial de la sarcoïdose [18]

3.3. Facteurs environnementaux :

Quelques études ont mis en évidence une augmentation significative du risque de la maladie de Hodgkin lié aux activités agricoles et à l'exposition aux produits phytosanitaires (pesticides). Dans tous les cas, les risques étaient multipliés par un facteur de 2 à 7, par rapport à des témoins non exposés [19].

III. Profil épidémiologique :

1. Incidence :

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

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

En France, le taux d'incidence du lymphome hodgkinien était de 2,2 pour 100 000 habitants par an en 2000. Une décroissance nette est observée par rapport à 1980 où ce taux était de 2,9 pour 100 000 habitants [20].

Au Maroc, selon le registre des cancers de Rabat, l'incidence brute de la MH est estimée en 2005 à 1,2 pour 100 000 habitants. Elle représenterait 10,4 % de l'ensemble des hémopathies malignes [21]. Selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC), le taux d'incidence du lymphome hodgkinien est de 1,7 pour 100 000 habitants par an pour les hommes et de 1,6 pour 100 000 habitants par an pour les femmes en 2004.

2. L'âge:

La distribution en fonction de l'âge est bimodale, tant chez la femme que chez l'homme. Ainsi décrit-on classiquement un premier pic entre 20 et 30 ans, et un second après 50 ans [22].

En fait, on a observé lors des dernières décennies une diminution de l'incidence du lymphome Hodgkinien chez les personnes âgées en Europe et aux Etats-Unis. En Amérique du Nord, cette baisse s'est accompagnée d'une augmentation de l'incidence du lymphome Hodgkinien chez les jeunes adultes. Il existe peu de preuves d'un semblable phénomène en Europe [23].

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

Dans notre étude l'âge moyen des patients au diagnostic avoisinant 33 ans, avec des extrêmes allant de 16 à 70 ans, nos résultats sont proches de l'étude casablancaise qui a montré un âge moyen de 34 ans [24]. la série de Benlakhhal [25] en Tunisie a objectivé une moyenne d'âge de 30 ans (15-75 ans).

3. Sexe :

La prédominance masculine est bien individualisée dans la majorité des études.

Cette prédominance est beaucoup plus marquée dans les pays en voie de développement : En Afrique, le sex-ratio dépasse en général 2 ; deux études en Côte d'Ivoire et au Mali ont montré des ratios de 2,5 et 2,6 respectivement [26, 27]. alors que dans les pays occidentaux, le sex-ratio varie de 1,3 à 1,5.

Dans notre série Le sex-ratio M/F est de 0,96, soit 51 % pour le sexe féminin, contre 49% pour le sexe masculin.

En comparaison avec la littérature, le sexe ratio est inférieur à celui retrouvé à Casablanca qui est de 1,7 [24], il est proche de celui retrouvé en Tunisie qui est de 0,99 [25].

IV. présentation clinique :

1. Le délai entre le début de la symptomatologie et la consultation :

Le délai entre le début de la symptomatologie et la consultation dans notre série est de 10.9 mois en moyenne, il est plus grand par rapport à l'étude casablancaise [24] et algérienne [28] qui ont recensé, respectivement, des délais de 8 et de 5,5 mois.

2. Circonstances de découverte :

La MH est révélée dans 80 % des cas par une adénopathie (ADP) périphérique (cervicale, sus claviculaire le plus souvent), dans 10 % des cas par des ADP médiastinales, découvertes sur une radiographie thoracique systématique ou à l'occasion de signes de compression (toux, dyspnée, douleur), enfin dans 10 à 20 % des cas par des signes généraux, tels que la fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement et plus rarement prurit ou douleur à l'ingestion d'alcool. Les complications neurologiques sont rarement révélatrices. Enfin, le lymphome Hodgkinien peut être découvert par la biopsie d'une ADP chez un sujet porteur de virus de L'immunodéficience humaine (VIH) [1].

Notre série reprend ces caractéristiques de façon quasi-similaire : les adénopathies superficielles ont été le principal motif de consultation, retrouvées chez 84 patients soit 73,7 % des cas, les signes compressifs à type de toux, de dyspnée, de douleurs thoraciques ont révélés la maladie chez 12 patients, soit 10,5% des cas, Les signes généraux ont constitué la principale doléance dans 9 cas (7,9%). Les signes digestifs (douleurs abdominales, diarrhée chronique) ont été le motif de consultation dans 4,4% des cas.

3. signes physiques :

3.1. ADP périphérique :

L'étude clinique de ce symptôme est capitale pour plusieurs raisons. D'une part, ils révèlent la maladie dans la majorité des cas, et constituent son signe majeur à l'examen clinique, d'autre part, certaines de leurs caractéristiques ont des implications pronostiques certaines.

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

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

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

L'examen clinique doit préciser les aires ganglionnaires atteintes et les adénopathies pathologiques sont notées sur un schéma daté avec leur diamètre maximal mesuré en centimètre.

Dans notre étude les adénopathies périphériques a été retrouvés dans 93,9%, le site primitif était cervical dans 85% et inguinal dans 8,5% ce qui concorde avec les données de la littérature. Bulky périphérique a été retrouvé dans 7% résultats inférieur par rapport à l'étude casablancaise ou l'atteinte bulky a été retrouvée dans 40%.

3.2. signes généraux :

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

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

NB : Le prurit n'est pas un signe B.

Les signes généraux sont à considérer en premier à cause de leur intérêt pour le classement de l'affection dans l'un des stades évolutifs A ou B. Ces symptômes accompagnent habituellement les poussées ganglionnaires, mais peuvent apparaitre en dehors de toute poussée apparente et ils doivent alors faire rechercher une localisation profonde, en particulier sous diaphragmatique.

Concernant notre étude Les signes B d'évolutivité cliniques ont été observés dans 81,6% des cas. Fréquence plus élevée par rapport à l'étude casablancaise (70%) [24], et par rapport à nos voisins maghrébins qui ont objectivé une fréquence de 50 % et de 62,8% dans les études algérienne [28] et tunisienne respectivement [25].

Si on prend ces signes généraux séparément, on constate que L'amaigrissement est le principal signe général avec une fréquence avoisinant 66 %. La fièvre est présente chez 46 de nos malades, soit 40,4% des cas. Les sueurs nocturnes sont moins fréquentes avec un pourcentage avoisinant 33 % (n=38).

3.3. La splénomégalie :

Elle doit être recherchée systématiquement. Sa présence est en faveur d'une diffusion sous diaphragmatique de la maladie, tout en sachant qu'une rate de taille normale peut être envahie, et une splénomégalie n'est pas toujours synonyme d'envahissement hodgkinien.

Dans notre série la splénomégalie était retrouvée dans 16.7% des cas.

3.4. Les localisations extra-ganglionnaires :

a. Hépatique :

Les localisations hépatiques sont décrites dans environ 5 à 10 % [29] des cas. Elles peuvent se manifester par une hépatomégalie.

L'hépatomégalie a été retrouvée dans notre série chez 21 patients, soit 18,4% des cas.

b. Broncho-pulmonaire :

L'atteinte pulmonaire est retrouvée dans 8 à 20 % des cas des maladies de Hodgkin, le plus souvent par contiguïté à partir d'adénopathies médiastinales. En revanche, l'atteinte primitive du parenchyme pulmonaire est beaucoup plus rare. Des localisations pulmonaires sont également observées dans les formes « disséminées » de la maladie et traduisent alors une diffusion hématogène et/ou lymphatique des cellules lymphomateuses [30].

L'endoscopie bronchique est un examen rentable pour la détection de localisations endobronchiques de la maladie de Hodgkin, souvent méconnues du fait de l'attribution des anomalies parenchymateuses à une compression médiastinale [31–32].

c. Atteinte des séreuses :

Un épanchement pleural ou péricardique peut être spécifique ou d'origine mécanique en cas d'atteinte médiastinale volumineuse. Il peut être révélé par un syndrome d'épanchement liquidien à l'examen clinique.

d. Oto-rhino-laryngologiques :

La localisation de la maladie de Hodgkin au niveau de la tête et du cou est souvent ganglionnaire, l'atteinte extraganglionnaire reste rare, 10 à 35 % des lymphomes ORL [33].

L'envahissement du cavum au cours des lymphomes de la tête et du cou survient chez moins de 10 % des patients et uniquement 2 % sont des formes Hodgkiniennes. L'atteinte primitive reste exceptionnelle (1 %). La symptomatologie est généralement pauvre et d'évolution lente [34].

e. Ostéoarticulaire : [35]

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

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

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

Lors d'une atteinte osseuse, l'atteinte axiale serait retrouvée dans environ 77 % des cas contre une atteinte périphérique seulement dans 23 %.

f. médullaire : [36]

L'atteinte médullaire de la MH recherchée et connue dans les formes évoluées (15 % des patients) est rarement au premier plan. Diagnostiquer par la BOM.

g. neurologique : [37-38]

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

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

Un envahissement méningé est lui aussi tout à fait exceptionnel.

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

h. Cutané : [39-40]

La peau peut être le site de manifestations non spécifiques telle qu'une urticaire, un eczéma, un érythème polymorphe, un érythème noueux, etc.

L'envahissement proprement dit de la peau et des tissus sous cutanés revêt deux aspects distincts. Le plus rare est une localisation purement cutanée de la MH, dont l'existence même est contestée. Le plus fréquent est un envahissement par contiguïté à partir des ganglions Hodgkiniens. Par exemple de la paroi thoracique antérieure ou des glandes mammaires.

V. Diagnostic positif :

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

1. Sièges de la biopsie :

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

Dans notre étude le diagnostic histologique de la maladie de Hodgkin était porté sur une biopsie ganglionnaire dans 100 % des cas. Ces données sont assez comparables avec celles retrouvées dans la littérature qui était de 96% [41].

Le ganglion biopsie était périphérique dans 93%. Et profonde dans 7%.

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

2. Classification histologique :

La démonstration de la nature lymphoïde, généralement B, de la cellule RS a conduit à inclure la MH dans les classifications récentes des lymphomes, et à proposer la dénomination « lymphome Hodgkinien » (LH). Ainsi, la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2016 [2] définit deux entités clinicopathologiques du LH que sont :

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

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

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

3. aspect morphologique :

3.1. Maladie de Hodgkin classique :

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

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

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

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

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

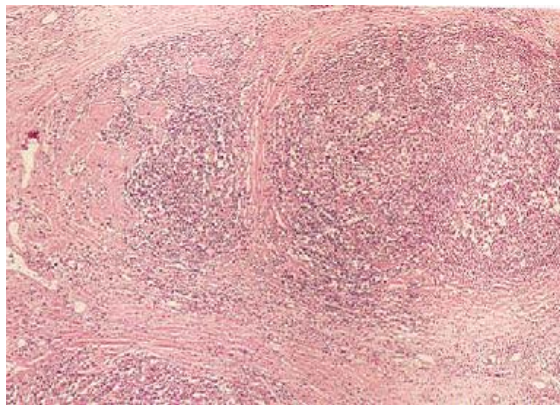


Figure 30 : MHC-SN; bandes de fibrose de collagène découpant le parenchyme ganglionnaire en nodules (HES $\times 100$) [42]

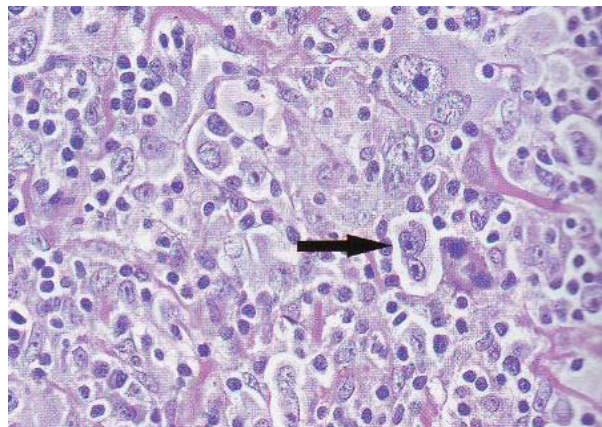


Figure 31 : MHC-SN la flèche indique une cellule lacunaire [42]

- Forme à cellularité mixte : 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.

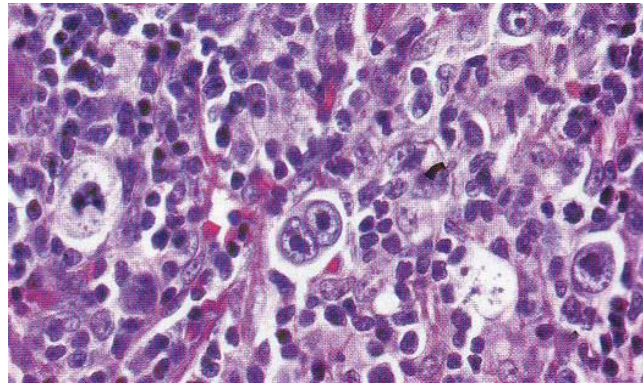


Figure 32 :MHC-CM; une CRS typique dans un infiltrat de lymphocytes, des macrophages et éosinophiles sont visibles [42]

- Forme riche en lymphocytes : prolifération de petits lymphocytes qui peut être confondue avec le paraganulome de Poppema mais avec des CRS typiques en immuno- histochimie.
- Forme à déplétion lymphocytaire : forme la plus rare 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.

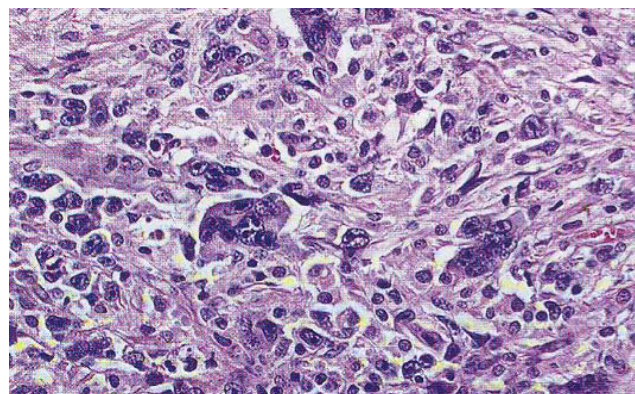


Figure 33 : MHC-DL avec prédominance des cellules tumorales polymorphes, parfois à noyaux allongés, dans un tissu fibreux pauvre en cellules inflammatoires réactionnelles [42]

Le lymphome hodgkinien classique représente 95% de tous les lymphomes hodgkiniens, tandis que la maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire, ne représente que 5

% des lymphomes hodgkiniens [43]. Ces données sont pratiquement comparables à ceux retrouvées dans notre série où tous les patients avaient un lymphome hodgkinien classique, soit 100% des cas.

Concernant les sous types, dans notre étude nous avons noté une prédominance du sous type scléronodulaire (69.3%) suivi du type « cellularité mixte» (22.8%), et du type «riche en lymphocytes.» (4,4%), résultats proche de l'étude tunisienne qui a objectivé le type SN dans 76% et le type CM dans 22% [25].

3.2. Maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire :

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

4. Données immunohistochimiques :

En dehors de la forme SN où le critère morphologique est suffisant pour poser le diagnostic, l'immunohistochimie reste indispensable pour confirmer le diagnostic dans les autres cas où le critère morphologique ne permet pas, à lui seul, de trancher à propos de la nature de la tumeur.

Pour ce qui concerne l'immunohistochimie dans la MHC, l'expression de CD30 est retrouvée dans la quasi-totalité des cas; les cellules RS expriment dans environ 80 % des cas l'antigène CD15; cette expression est caractéristique, mais non spécifique, car elle peut être détectée dans des LMNH B et T et même dans des tumeurs non lymphoïdes. Elles n'expriment pas le CD45 et rarement l'antigène EMA. Elles expriment la protéine de latence LMP-1 dans environ 40 % des cas, plus fréquemment dans les formes à cellularité mixte. Les cellules RS

peuvent, dans environ 30 % des cas, exprimer CD20 et/ou CD79a, le plus souvent de façon hétérogène. Les cellules tumorales sont entourées de lymphocytes T réactionnels CD3+ [3].

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

Dans notre série, CD30 et CD15 ont été très fréquemment exprimés par les cellules tumorales, avec 88,6 et 78,1 % respectivement, résultat proche de de l'étude de Montalban et al. En Espagne [44] qui ont objectivé une positivité de 99,6% pour CD30 et de 76,4 % pour CD15. Le CD20 été exprimé dans 26,3%.

Les cellules tumorales de la MHNPL ont un profil immunohistochimique caractéristique qui les différencie de la MHC. Elles expriment habituellement le CD45 et les marqueurs B : CD20 (98 %) et CD79a (80 %). Elles expriment Bcl6. L'EMA est exprimé dans 50 % des cas. Elles n'expriment pas le CD15 ni le CD30 excepté dans de rares cas, où il existe une expression de CD30 par quelques cellules. Cependant, l'étude de Anagnostopoulos et al. qui mettait en évidence initialement 8 % de cellules tumorales CD30 +, montre après relecture plus précise que les cellules marquées sont plus petites que les cellules tumorales et correspondent en fait à des immunoblastes « activés » situés dans les zones interfolliculaires.

VI. Bilan d'extension :

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

1. Evaluation clinique :

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.

2. Evaluation biologique :

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

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

Un bilan rénal, dosage d'albumine.

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

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

Les sérologies de l'hépatite virale B et de l'hépatite virale C et la sérologie de l'HIV sont recommandées dans le bilan de la MDH [33-45].

3. Evaluation radiologique :

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

3.1. 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).

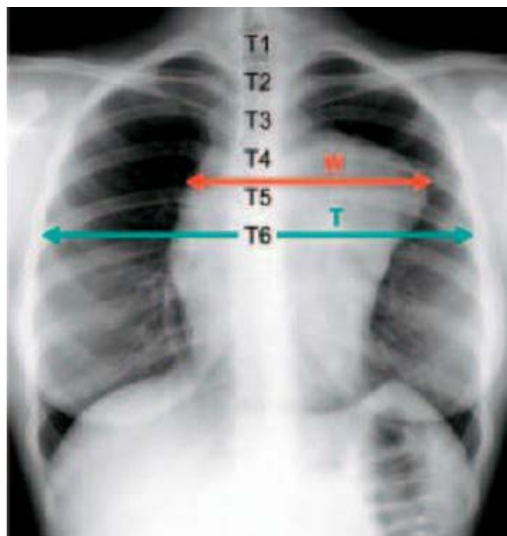


Figure 34 : Méthode de calcul de l'index médiastino-thoracique. Dans ce cas, le rapport $M/T \equiv 0,57$ ce qui correspond à un médiastin « bulky » [46]

3.2. Echographie abdominale :

Elle permet une bonne exploration de la région hépato-splénique et de l'étage sus-mésocolique. Réalisée par un opérateur entraîné, elle est très contributive, y compris pour de

petits ganglions. Leur taille est considérée comme pathologique au-delà de 1cm. Elle peut parfois contribuer à déceler des nodules spléniques au sein d'une rate de volume normal ou augmenté. Néanmoins, elle ne détecte pas les anomalies de structure. En cas de lésion nodulaire hépatique, une ponction biopsie guidée sous échographie permettra d'affirmer ou non le caractère spécifique de la lésion.

3.3. Tomodensitométrie :

a. TDM thoracique : [46]

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

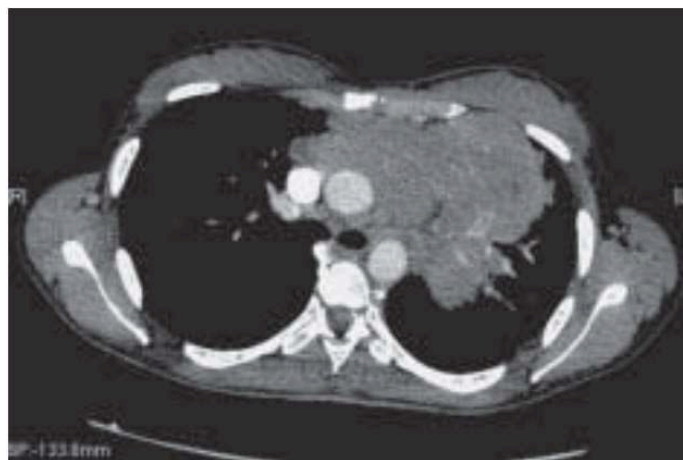


Figure 35 : Examen tomodensitométrique médiastin révélant une masse ganglionnaire médiastinale et culminale avec obstruction de la bronche culminale [49]

b. TDM abdomino-pelvienne :

Elle recherche les atteintes ganglionnaires, précise la taille du foie, de la rate et évalue l'homogénéité de leur parenchyme après injection de produit de contraste.

Les localisations ganglionnaires préférentielles sont les aires rétropéritonéales, latéro-aortiques, inter-aortico-caves ou iliaques, les hiles hépatiques et spléniques. Les territoires mésentériques sont rarement envahis. Les ganglions sont pathologiques si leur taille excède 10 à 15 mm de diamètre.



Figure 36 : Examen tomodensitométrie abdominal révélant des adénopathies gastrohépatiques, hilaires spléniques et cœliaques [54]

3.4. Rôle de la TEP-FDG couplée au scanner dans le bilan d'évaluation du LH :

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

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

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

L'examen TEP au FDG en fin de traitement est fondamental, puisqu'il permet une évaluation avec une exactitude de 80 à 90 %, largement supérieure à la TDM dont l'exactitude ne dépasse pas 40 %. La TEP au FDG permet en effet de distinguer le tissu viable du tissu cicatriciel des masses résiduelles souvent présentes chez des patients sans signes cliniques ou biologiques d'activité tumorale [46-47].

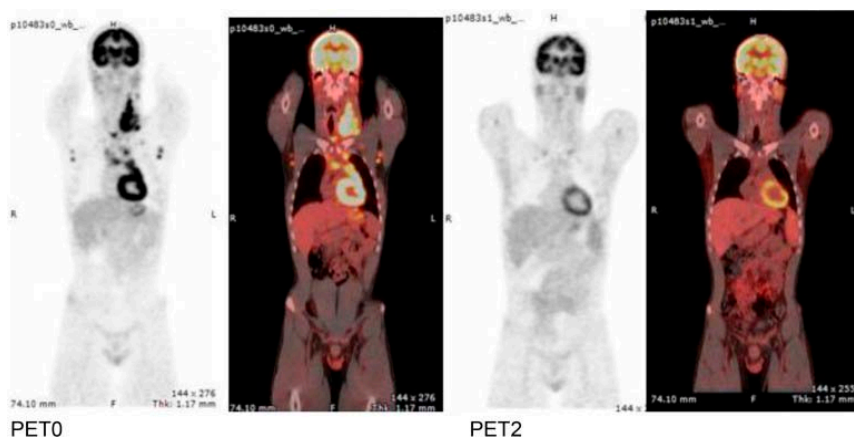


Figure 37 : Tomographie par émission de positons au 18-FDG dans une maladie de Hodgkin avant (PET0) et après traitement (PET2) [91]

3.5. Autres investigations optionnelles :

Certaines investigations sont indiquées en fonction du contexte.

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

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

4. Biopsie ostéo-médullaire :

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

devenue optionnelle dans les stades cliniques IA et IIA. L'envahissement médullaire est confirmé par la présence de Cellules RS au sein d'un granulome inflammatoire.

VII. Résultat du bilan d'extension :

- Sur le plan clinique :

Résultats détailler dans le chapitre « signe physique ».

- Sur le plan biologique :

Une anémie a été retrouvé dans 61,4% résultats plus élevé par rapport à la littérature ou on retrouve une anémie au diagnostic chez 32 % des patients [48], 39,5% des patients ont une valeur d'hémoglobine <10,5, résultat proche de l'étude de benlakhhal (35,6%) [25]. Le chiffre des globules blancs excédant 15000 a été retrouvé dans 24,5%, La VS était accélérée chez 79,8% des patients, une VS>50 a été noté dans 42,1% des cas. L'albuminémie était diminuée dans 27,6% des cas. LDH était augmenté dans 32.5% La sérologie VIH était positive chez 3.2% des cas, et la sérologie de l'hépatite B était positive chez 1,1% des cas.

- Sur le plan radiologique :

Un élargissement médiastinal est objectivé sur la radiographie thoracique chez 66,7 % de nos patients ce qui concorde avec les données de la littérature [49], dont 27,2 % sont des médiastins bulky résultat proche de l'étude casablancaise (21% de médiastin bulky) [24].

Dans notre série, l'atteinte ganglionnaire médiastinale à l'examen tomодensitométrique du thorax était retrouvée chez 71,9% des cas. Ce qui est assez comparable avec les données de la littérature cette atteinte existe chez 61 % des patients d'une série incluant 659 cas [50]. L'atteinte du parenchyme pulmonaire était retrouvée chez 26,3% des cas, Ce pourcentage est plus élevé que celui retrouvé dans la littérature qui est de 14% [50].

Un épanchement pleural était noté chez 17.5 % De Nos malades, cette fréquence et assez proche au données de la littérature qui était de 18% [51].

L'épanchement péricardique était retrouvé dans 3,5% des cas, contre 6% dans la littérature [52].

Dans notre série, l'atteinte pariétale était retrouvée dans 4.4% des cas. Ce qui est assez comparable avec les données de la littérature [53].

Les adénopathies abdominales profondes étaient objectivées dans 53,5%. Ce taux est plus élevé que celui retrouvé dans la littérature qui est de 30% [54].

L'atteinte splénique radiologique était retrouvée dans 32,5% des cas. Ces données sont assez comparables avec la littérature 37% [54], cette atteinte était variable allant de SPM dans 24,6% à une rate nodulaire de taille normale dans 7.9% des cas.

L'atteinte hépatique radiologique était retrouvée dans 27.2% des cas, pourcentage plus élevé que celui retrouvé dans la littérature (5% à 10%) [55], HPM était retrouvé dans 22% des cas alors que l'atteinte nodulaire du foie sans hépatomégalie a été objectivée dans 5,2% des cas. L'ascite est relativement plus rare que les autres lésions, on ne l'a retrouvée que chez 3 malades soit 2,6% des cas.

- Résultat de la BOM :

Dans notre série, La BOM a été réalisée chez 95.6% des cas. Elle a montré un envahissement de la moelle osseuse dans 7,3% des cas. Ces données sont pratiquement comparables avec la littérature (5-15%) [56].

VIII. Classification de la maladie :

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

Ainsi on définit quatre stades différents selon le nombre d'aires ganglionnaires atteintes (I vs II et III) et leur localisation par rapport au diaphragme (I et II contre III) et par la présence ou non d'atteinte extra-ganglionnaires d'origine hématogène (I-II-III vs IV).

Le stade est complété par l'apposition de sigles, de définition clinico-biologique, correspondant à la présence (ou non): de signes généraux d'évolution, d'une masse ganglionnaire bulky, d'une atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté, d'un syndrome inflammatoire.

Tableau XLV : Classification d'Ann Arbor – modifiée selon Costwolds [57]

Stade	Description
Stade I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde (médiastin = 1 ; cervical gauche = 1 ; rate = 1 ; anneau de Waldeyer = 1)
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les deux hiles sont considérés indépendamment du médiastin comme des « régions » ganglionnaires). Le nombre de territoires ganglionnaires est indiqué en indice (II _n)
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
III1	Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions coeliaques ou du tronc porte
III2	Atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III1
Stade IV	Atteinte extra-ganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse
A	Absence de signes généraux
B	Présence de fièvre, sueurs, ou amaigrissement
X	Importante masse tumorale : <ul style="list-style-type: none"> • masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral T5-T6 (sur un cliché thoracique de face) • masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm dans son diamètre maximum
E	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint

IX. Facteurs pronostiques et notion de groupes pronostiques :

Les facteurs pronostiques d'un LH sont :

1. Facteurs liés à l'hôte :

1.1. Age :

L'âge avancé, au-delà de 50 ans, constitue un facteur pronostic péjoratif pour les patients atteints de LH [58].

1.2. Sexe :

Le sexe masculin est associé à un pronostic plus grave dans plusieurs études [59].

2. Facteurs liés à la maladie :

2.1. L'extension de la maladie :

Évalué par le stade clinique, le nombre de territoire ganglionnaires et de viscères atteints, ainsi que le volume tumoral figure dans la classification de cotswolds [57].

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

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

2.2. la masse tumorale :

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

L'atteinte splénique étendue, définie par la présence d'au moins cinq nodules, et la masse tumorale totale sont moins couramment utilisées pour évaluer le pronostic avant traitement [65].

2.3. Facteurs biologiques :

a. Vitesse de sédimentation :

Elle permet de juger de l'évolutivité de la maladie et elle est le paramètre biologique courant le plus prédictif pour les stades localisés [60].

Les essais successifs de l'« EORTC » ont permis de combiner la VS et les signes généraux (VS supérieure à 50 mm et absence de signes généraux ou VS supérieure à 30 mm et présence de signes généraux) pour définir un critère pronostique hautement significatif de la survie sans rechute des formes localisés [59]. Ce même critère a été retenu par le « GHSG » dans sa stratification des facteurs de risque pour les différents stades [61].

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

Le Score Pronostique Internationale (SPI), qui est modèle le plus largement accepté et utilisé sur le plan international pour définir la stratégie thérapeutique des stades disséminés, a identifié l'anémie, l'hyperleucocytose et la lymphopénie parmi les variables utilisées dans son score comme facteurs de risque indépendants [62].

c. L'hyper-éosinophilie :

L'hyper-éosinophilie sanguine, quoiqu'elle ne figure pas parmi les facteurs pronostiques des différentes équipes, constitue un élément pronostique péjoratif [63].

d. Taux de LDH :

Ce marqueur, utilisé initialement pour l'évaluation de la masse tumorale au cours des LMNH, constitue aussi un facteur pronostique prouvé de survie sans rechute et de survie globale des stades disséminés. Il est même retenu parmi les critères utilisés dans le modèle pronostique

des stades « IIIB-IV » proposé par Straus au Memorial Sloan Kettering Cancer Center à New York [64].

e. L'hypoalbuminémie :

Un taux d'albuminémie < 40 g/l est corrélé à un plus mauvais pronostic dans les stades avancés du SPI [62].

2.4. Facteurs phénotypiques :

Certaines données phénotypiques pourraient avoir une valeur pronostique. Il a été ainsi proposé que l'expression de CD15, également celle de Bcl-2, p53, p21 et PCNA soient associées à une résistance au traitement et/ou une survie défavorable. L'importance de la population T cytotoxique réactionnelle pourrait aussi être un facteur de mauvais pronostic.

La valeur pronostique de l'expression de LMP-1 n'est pas clairement établie [3].

L'analyse des facteurs pronostiques avant traitement conduit à classer les patients selon différents groupes pronostiques-thérapeutiques, pour permettre de définir la stratégie thérapeutique adaptée aux facteurs de risque. En Europe, l'attitude adoptée par de nombreuses équipes pour la stratification des patients comporte deux options :

La première option, suivie par le groupe Coopérateur Lymphome de l'Organisation Européenne de Recherche sur le Traitement du Cancer (EORTC) et le GELA (Groupe d'Etude des lymphomes de l'adulte) pour les essais européens récents et en cours, distingue, pour les stades localisés sus-diaphragmatiques, les groupes favorables et défavorables définis selon les critères de l'EORTC. Pour les stades disséminés, le Score Pronostique International (SPI) est utilisé pour définir les patients à risque élevé. Les stades localisés sous-diaphragmatiques n'entrent pas dans cette stratification.

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

Tableau XLVI : Classification en groupes pronostiques de la MH

Facteurs pronostiques	Groupes thérapeutiques	
Facteurs pronostiques défavorables de l'EORTC pour les stades I-II sus-diaphragmatiques : <ul style="list-style-type: none"> • Âge \geq 50 ans • Aires ganglionnaires envahies $>$ 3 • Symptômes B et VS \geq 30 mm ou absence de • symptômes et VS \geq 50 • Masse ganglionnaire volumineuse ($>$ 10 cm ou rapport MT \geq 0,35) 	<ul style="list-style-type: none"> – Aucun facteur défavorable – Au moins un facteur Défavorable 	<ul style="list-style-type: none"> – Stades cliniques I-II Favorables – Stades cliniques I-II Défavorables
Score pronostique international pour les stades III-IV <ul style="list-style-type: none"> • Âge $>$ 45 ans • Sexe masculin • Stade IV • Albuminémie $<$ 40 g/l • Hémoglobine $<$ 10,5 g/dl • Leucocytes \geq 15 000/mm³ • Lymphopénie $<$ 600/mm³ ou $<$ 8 % 	<ul style="list-style-type: none"> – 0-2 facteurs – \geq 3 facteurs 	<ul style="list-style-type: none"> – Risque standard – Haut risque
Critères du German Hodgkin Lymphoma Study Group Facteurs de risque (FR) : <ul style="list-style-type: none"> • Masse médiastinale volumineuse • Atteinte splénique massive • Atteinte extra-ganglionnaire • Symptômes B et VS \geq 30 mm ou absence de symptômes et VS \geq 50 • Aires ganglionnaires envahies \geq 3 	<ul style="list-style-type: none"> – SC IA, IB, IIA, IIB sans Facteurs de risque (FR) – SC IA, IB, IIA, IIB avec FR ; SC III sans FR – SC IIB avec atteinte médiastinale volumineuse et/ou extra-ganglionnaire – SC III avec FR - SC IV 	<ul style="list-style-type: none"> – « Early stages » – Stades Intermédiaires – Stades avancés

En ce qui concerne notre série :

- 14,9% de nos patients avait un âge supérieur à 50 ans.
- Le sexe masculin a été retrouvé dans notre série dans 49%.
- La répartition selon le stade clinique (SC) a objectivé les résultats suivants : 6.1% des patients étaient classé stade I, 20,2% stade II, 27.2% stade III et 46,5 % des

patients étaient classés stade IV. Résultats proches de l'étude casablancaise (SC I = 9 % ; SC II = 29 % ; SC III = 26 % ; SC IV = 46%). Au terme de cette stadification 26,3% des patients appartiennent aux stades localisés (I, II), 73,7% appartiennent aux stades disséminés (III, IV).

- Les signes d'évolutivité cliniques ont été retrouvés chez 81,6% de nos patients.
- L'atteinte médiastinale volumineuse était retrouvée chez 27,2% des patients de notre série.
- Pour les facteurs biologiques voir « résultat du bilan d'extension : sur le plan biologique ».
- Pour ce qui concerne les stades localisés sus-diaphragmatiques 75% des patients appartient au groupe défavorable selon l'EORTC. Tandis que pour les stades disséminés 47,5% des patients avaient un IPS ≥ 3 et donc appartient au groupe à haut risque.

X. Traitement :

Le LH est une affection potentiellement curable dans la majorité des cas, il est un exemple des progrès thérapeutiques accomplis en cancérologie depuis 40 ans. Les moyens thérapeutiques dont on dispose pour traiter les patients atteints de MH sont la radiothérapie et la chimiothérapie utilisées à doses conventionnelles ou en traitement intensif suivi d'une autogreffe de moelle hématopoïétique.

Avant toute initiation de traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie, un bilan général et un bilan organe par organe sont réalisés ; dit bilan préthérapeutique :

- peser le patient pour pouvoir calculer une surface corporelle nécessaire à la prescription des drogues de chimiothérapie,

- un bilan cardiaque comprenant examen physique, pouls et tension artérielle, radiographie thoracique, électrocardiogramme, échographie cardiaque avec mesure de la fraction d'éjection ventriculaire,
- bilan de la fonction rénale avec mesure de la créatinine, voire la clairance, une échographie rénale si nécessaire,
- un bilan biologique hépatique (transaminases, gamma GT, phosphatases alcalines). Une ponction biopsie hépatique peut être proposée en cas d'anomalies biologiques ou d'imagerie,
- une cryoconservation du sperme sera proposée à tout patient jeune avant le début du traitement [3].

1. Moyens thérapeutique :

1.1. Chimiothérapie :

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.

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

1.2. Radiothérapie : [66]

L'abandon de la radiothérapie exclusive dans le traitement des stades localisés sus diaphragmatiques depuis la fin des années 1990, les indications désormais réduites de la

radiothérapie dans le traitement des stades disséminés, les progrès moderne des techniques d'irradiation sont les changements récents qui expliquent le développement des nouveaux concepts de la radiothérapie.

a. Rayonnements utilisés :

Les photons X de haute énergie des accélérateurs linéaires ont remplacé les photons du cobalt 60 et présentent plusieurs avantages : un rendement en profondeur excellent et un rayonnement diffusé latéral réduit permettant une protection des tissus sains, un sous dosage des plan superficielles par rapport au plan profond, une répartition de dose relativement homogène. Les électrons produits par les accélérateurs peuvent être utilisés pour délivrer des suppléments de dose limités à des localisations superficielles, comme la paroi thoracique.

b. Volumes irradiés :

L'irradiation étendue sus -diaphragmatique en mantelet (incluant les deux régions cervico-sus-claviculaire et axillaire, le médiastin et les hiles pulmonaires), complétée par une irradiation de la rate et lomboaortique (irradiation lymphoïde subtotale) ou en Y inversé (irradiation lymphoïde totale), incluant les chaînes ganglionnaires iliaques et régions inguinales est abandonnée par la plupart des équipes depuis la fin des années 1990.

Seuls les territoires ganglionnaires initialement atteints sont maintenant irradiés : aires cervicale, axillaire, médiastin, latéroaortique, iliaque et inguinaocrurale. Cette irradiation «involved-field» est devenue le volume standard pour une association chimiothérapie radiothérapie.

b.1. L'irradiation peut intéresser les territoires initialement envahis :

Par conséquent les territoires adjacents ne doivent pas être irradiés en prophylaxie. Chaque territoire ganglionnaire principal est considéré séparément :

- Territoire cervical :

L'atteinte cervicale unilatérale implique l'irradiation du territoire cervical homolatéral. L'atteinte cervicale bilatérale implique l'irradiation des aires cervicales bilatérales. L'atteinte sus-claviculaire et cervicale implique l'irradiation de la totalité du territoire cervical. Si l'atteinte sus-claviculaire est isolée, on peut abaisser la limite supérieure à C2-C3 (os hyoïde) pour épargner les parotides.

- **Limite supérieure** = Ligne passant 1 à 2 cm au dessus de l'extrémité inférieure de l'apophyse mastoïde, par le milieu de la branche montante de la mandibule et passant par le milieu de la pointe du menton.
- **Limite inférieure** = Ligne passant sous l'articulation acromioclaviculaire et à 1-2 cm sous la clavicule en externe.
- **Limite latérale** = ligne passant au niveau des 2/3 externe de la clavicule.
- **Limite médiale** = Si le creux sus-claviculaire n'était pas initialement atteint et que les ganglions cervicaux atteints n'étaient pas médians, la limite médiale = bord homolatéral du corps. Si le creux sus-claviculaire était initialement atteint ou que les ganglions cervicaux atteints étaient médians, la limite médiale est le bord controlatéral du corps vertébral. Si le creux sus-claviculaire était initialement atteint et que les ganglions cervicaux atteints n'étaient pas médians, la limite médiale est le bord controlatéral du corps vertébral mais avec brique médiane protégeant le rachis cervical haut et le larynx, d'emblée ou au moins à partir de 20Gy.

- Territoire Axillaire et creux sus-claviculaire et/ou sous-claviculaire

- **Limite supérieure** = ligne horizontale passant par C5-C6 et l'articulation acromioclaviculaire. S'il existe une atteinte susclaviculaire, cette limite doit être remontée en C2-C3.
- **Limite inférieure** = ligne horizontale passant à hauteur de la pointe de l'omoplate (arc moyen de la 6ème côte).

- **Limite latérale** = ligne passant par l'articulation acromio-claviculaire et qui longe le bord interne de l'Humérus.
- **Limite médiale** = 1cm de poumon en DD du rebord costal jusqu'au bord homolat du corps vertébrale (ou bord controlat du corps vertébrale mais avec brique médiane protégeant le rachis cervical haut et le larynx, si atteinte sus-clav).

- Territoire médiastinal :

L'atteinte médiastinale est celle notée au début de la radiothérapie en tenant compte de la réduction obtenue par la chimiothérapie : En longueur l'atteinte médiastinale est considérée en se référant à celle avant le début de la chimiothérapie alors qu'en largeur, le volume cible doit prendre en considération la réduction obtenue par chimiothérapie afin d'épargner le tissu pulmonaire quand c'est possible (en dehors d'un envahissement pariétal). Dans le cas de l'atteinte médiastinale, les hiles pulmonaires sont à inclure entièrement. Quand le hile pulmonaire est atteint même isolément, tout le médiastin doit être inclus. La limite supérieure se situe au bord supérieur des premières côtes, limites latérales en tenant compte de l'atteinte effective précisée par la masse ganglionnaire ou les structures normales (il est autorisé d'étendre latéralement à la partie supérieure pour inclure les creux sus claviculaires). La limite inférieure doit être choisie à 4 cm en dessous de la limite visible de la tumeur avant la chimiothérapie ou au niveau de l'interligne D10-D11.

En cas d'atteinte sus claviculaire la limite supérieure doit être élargie pour inclure les cervicaux jusqu'à C2-C3 avec un cache médian.

- Territoire ganglionnaire lombo-splénique :

L'irradiation inclus les chaînes ganglionnaires lombo-aortiques ainsi que la rate avec son pédicule. La limite supérieure doit être choisie à 4 cm au dessus de la limite visible de la tumeur avant chimiothérapie ou au niveau de l'interligne D10-D11 en respectant les contraintes de jonction avec un éventuel champs sus diaphragmatique (Cache moelle). La limite inférieure est fixée à l'interligne des disques L4-L5.

- Territoire des chaînes iliaques primitives et externes :

La limite supérieure est l'interligne L4-L5. La limite externe est une ligne allant de l'extrémité externe de l'apophyse transverse de L5 au bord externe du toit de la cotyle. La limite inférieure dans les régions iliaques rétro-cruales est une ligne oblique joignant le toit de la cotyle d'un point situé à 1 cm en dedans de la partie externe de ce dernier à la limite interne du trou obturateur sous la branche iliopubienne. La limite interne tient compte essentiellement de la limite des ganglions iliaques en assurant au mieux une protection de la vessie et du rectum.

- Territoire des chaînes inguinales :

La limite supérieure doit être à 0,5 cm à la peau de la limite inférieure du faisceau iliaque. Les limites externe et inférieure doivent être assez larges pour couvrir les inguinaux externes et vers le bas irradier jusqu'à la pointe du triangle de Scarpa (à peu près jonction tiers supérieur, tiers moyen de la cuisse). L'irradiation inguinale se fait par un champ antérieur direct en DSP (distance source peau).

- Territoire de l'anneau de Waldeyer :

L'irradiation intéresse le cavum, les loges amygdaliennes, la base de la langue ainsi que les ganglions cervicaux. Le malade est en décubitus dorsal, on utilise deux faisceaux latéraux opposés également pondérés.

b.2. L'Irradiation peut intéresser le site ganglionnaire résiduel :

Dans ce cas le volume cible comprend le volume ganglionnaire résiduel objectivé par l'examen et/ou l'imagerie et une marge de sécurité autour du volume macroscopique tenant compte du mouvement de l'organe et des paramètres de l'irradiation : en général une marge de 1 à 3 cm isocentrique autour du ganglion résiduel.

c. Doses, étalement, fractionnement :

L'irradiation étant délivrée après la chimiothérapie, la dose délivrée sur les territoires initialement envahis est de 30 à 36 Gy en cas de régression complète et de 36 à 40 Gy en cas de

régression partielle. L'irradiation exclusive étant abandonnée, la dose classique de 40 Gy n'est donc plus recommandée et les surdosages au-delà de 40 Gy ne sont pas justifiés. Un étalement «classique» délivrant 9 à 10 Gy (en cinq séances) par semaine reste recommandé. Le rôle majeur de la dose par fraction dans la survenue des complications tardives de la radiothérapie étant démontré, les recommandations sont de ne dépasser en aucun cas 2 Gy par fraction.

d. Faisceaux et techniques de l'irradiation :

Les volumes sont traités le même jour par deux faisceaux, antéropostérieur et postéroantérieur, sur un patient en décubitus dorsal. Les contrôles de dosimétrie et la réalisation de films de contrôle sous l'appareil doivent être systématiques. Les techniques modernes d'irradiation reposent sur l'utilisation de coupes tomodensitométriques (TDM) pour définir les champs d'irradiation et l'amélioration de la qualité de l'imagerie.

Les avancées technologiques sophistiquées que représente l'irradiation de conformation et l'irradiation avec modulation d'intensité permettent désormais de délivrer une irradiation uniquement au niveau des ganglions initialement atteints et non plus sur toute l'aire ganglionnaire. Ces deux technologies sont en cours d'application dans la MH; elles permettent une irradiation précise des ganglions tumoraux avec une protection maximale des tissus sains, particulièrement importante chez des sujets jeunes.

1.3. Autogreffes de cellules souches :

Des autogreffes sont réalisées dans la MH depuis le milieu des années 1980, dans trois situations principales : maladie réfractaire, en rechute, ou plus rarement ayant d'emblée des facteurs de mauvais pronostic. Les cellules souches peuvent être recueillies de deux manières : La première solution consiste à recueillir les cellules souches présentes dans le sang périphérique ou bien si cette méthode ne parvient pas à donner suffisamment de cellules souches, il est possible d'aller les chercher directement dans la moelle osseuse. Les conditionnements, variables, font le plus souvent appel au BEAM, au CBV (cyclophosphamide, carmistine, éctoposide) [67-68].

1.4. Perspectives d'immunothérapie :

L'expression d'antigènes viraux par les cellules tumorales a conduit plusieurs auteurs à proposer des protocoles d'immunothérapie; le premier basé sur l'administration de lymphocytes T EBV- spécifiques d'origine autologue ou allogénique dans un objectif de thérapie cellulaire adoptive. Le deuxième est une stratégie d'immunothérapie à base d'anticorps bispécifiques anti-CD30 et anti- CD16, en cours d'essai chez l'homme. Le troisième est une technique de radioimmunothérapie.

La quatrième demeure du domaine de la recherche fondamentale et consiste à utiliser des molécules inhibant l'hyperactivation de la voie NFkB [70- 71].

Des études dans les LMNH, in vitro et in vivo, ont démontré que l'expression de CD20 sur les cellules tumorales était corrélée à l'efficacité de l'anticorps anti-CD20 (Rituximab). La question a été soulevée dans la MH dans deux études utilisant l'anticorps anti-CD20 dans des maladies CD20+ en rechute menées par le GHSG [72] Des taux de réponse de 100 % et de 86 % ont été observés avec une bonne tolérance. Des études sont en cours avec d'autres anticorps anti-CD20, ou en association avec des chimiothérapies.

2. Stratégie thérapeutique :

2.1. Traitement des stades localisés :

a. Stades localisés sus diaphragmatique:

Les stratégies de traitement des stades localisés sus diaphragmatiques ont évolué au cours des dernières années. La radiothérapie exclusive est abandonnée, la chimiothérapie suivie de l'irradiation des territoires initialement atteints est le traitement de référence [78-79].

Le traitement standard comporte la chimiothérapie initiale de type ABVD en 3 à 4 cycles pour les stades sus diaphragmatiques favorable, et ,4 à 6 cycles pour les stades défavorables. Suivie de l'irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 à 36 Gy en cas de

rémission complète, et d'un complément à 40 Gy en cas de réponse partielle de bonne qualité [83].

La durée de la chimiothérapie, la dose d'irradiation sur les territoires atteints sont les principales questions posées dans les essais thérapeutiques récents et à venir dans le but de réduire les complications tardives liées au traitement.

Les essais du groupe GHSG ont montré que 2 cycles d'ABVD et une radiothérapie de type « involved field » à une dose de 20Gy, pour le traitement de stade localisé favorable sont avérés aussi efficaces que quatre cycles combinés à 30 Gy après un suivi médian de 79 à 91 mois.une réduction des doses n'est pas recommandée en dehors des essais thérapeutiques et que pour l'instant, ces derniers utilisent encore une dose d'irradiation de 30 Gy [80–81].

b. Sous diaphragmatique :

En ce qui concerne des formes localisées plus rares, les stades I/II sous diaphragmatiques avec critères défavorables, les recommandations thérapeutiques sont de les traiter comme les stades III/IV, c'est-à-dire par 6 cycles de chimiothérapie sans radiothérapie associée. Si les critères pronostiques sont favorables, le traitement comporte 6 cures de chimiothérapie par ABVD avec une évaluation de la réponse après 4 cures, la radiothérapie étant associée en fonction de l'âge du patient [82].

2.2. traitements des stades avancés :

Depuis l'étude de Canellos et ses collaborateurs en 1992, l'ABVD est le régime de premier choix, puisqu'il a surpassé le MOPP en termes d'efficacité tout en diminuant les toxicités aiguës et à long terme (leucémie, infertilité). Les taux de réponse étaient de 67 % pour le groupe MOPP, de 82 % pour ABVD et de 83 % pour ABVD en alternance avec MOPP. L'efficacité de l'ABVD était donc comparable à celle du régime ABVD en alternance avec MOPP mais causait moins d'effets indésirables, principalement sur le plan de la myélotoxicité. C'est la raison pour laquelle le protocole recommandé par la plupart des auteurs est 8 cycles d'ABVD [85–86].

La place exacte de la radiothérapie est moins précise dans le LH avancé que dans le LH de stade localisé. En cas de réponses partielles à la suite de la chimiothérapie, la radiothérapie doit certainement être utilisée. La controverse existe plutôt lorsqu'une réponse complète a été obtenue. Dans l'étude d'Aleman et ses collaborateurs, les patients souffrant d'un LH de stade III ou IV recevaient tous initialement six à huit cycles de MOPP-ABV. Ensuite, s'ils obtenaient une réponse complète, ils étaient répartis aléatoirement pour recevoir une radiothérapie de consolidation ou pour ne subir aucune intervention. S'ils obtenaient une réponse partielle après la chimiothérapie, ils recevaient automatiquement des traitements de radiothérapie. Les trois groupes ont été comparés sur le plan de la survie sans maladie et de la survie globale, et aucune différence n'est ressortie. Donc, les patients dont la chimiothérapie a mené à une réponse partielle semblent bénéficier d'une radiothérapie de consolidation alors que ceux qui ont obtenu une réponse complète ne semblent pas y trouver d'avantages [87].

Le régime ABVD combiné ou non à de la radiothérapie demeure le traitement standard pour les personnes ayant un LH de stade avancé. Six à huit cycles sont généralement nécessaires, avec une réévaluation de la maladie après quatre cycles. Le régime BEACOPP intensifié pourrait éventuellement prendre une plus grande place, selon les résultats à venir. Certains auteurs le recommandent d'emblée pour les patients âgés de moins de 60 ans ou encore le réservent aux patients ayant plusieurs facteurs de mauvais pronostic [84-88]. Pour le moment, aucune étude n'a démontré sa supériorité quant à la survie globale par rapport à l'ABVD. La radiothérapie devra être envisagée pour des patients présentant une maladie volumineuse au moment du diagnostic (> 10 cm) ou qui n'ont pas obtenu de réponse complète avec la chimiothérapie [88].

2.3. Recommandations thérapeutiques pour les sujets âgés :

Le traitement des sujets âgés dépend des comorbidités et du stade de la maladie : en l'absence de comorbidité avec stade localisé, on utiliserait une chimiothérapie courte (ABVD, 2-4

cures) suivie d'une radiothérapie localisée ; pour les stades avancés, on utilise une chimiothérapie type ABVD de 6 cures sans radiothérapie.

Pour les sujets avec comorbidité, on utilise des chimiothérapies de faible dose, sinon une approche palliative dans le but de préserver une qualité de vie acceptable [84].

3. Evaluation thérapeutiques :

L'objectif du traitement est l'obtention d'une rémission complète. Celle définit comme la normalisation de toutes les anomalies cliniques, biologiques et morphologiques présentes au diagnostic. Cette évaluation est basée sur l'examen clinique, la radiographie thoracique et la tomodensitométrie en fin du traitement qui sont habituellement suffisants pour définir une RC.

En cas de masse médiastinale persistante, la TDM est insuffisante pour distinguer une maladie résiduelle active d'un tissu cicatriciel. Des équipes ont montré l'intérêt de la TEP au 18-FDG dans l'évaluation de la réponse thérapeutique en fin de traitement et dans la caractérisation des masses résiduelles, et ont signalé la supériorité de la TEP au 18-FDG, en terme de sensibilité et de spécificité en comparaison avec la TDM [73-74-75]. Les masses résiduelles seraient observées dans plus de 40 % des cas après traitement complet bien conduit par les méthodes d'imagerie morphologique conventionnelle, mais 20 % seulement seraient en rapport avec une maladie résiduelle [75].

En plus, la TEP au 18-FDG est la base des nouveaux critères de réponse thérapeutique publiés en 2007 par Cheson et al [76], permettant une simplification de la classification de la réponse avec la disparition de la catégorie « réponse complète non confirmée ». Cette catégorie, correspondant à une diminution supérieure à 75 % du volume des lésions détectées par la TDM, est maintenant considérée comme une réponse complète si la TEP-FDG est totalement négative. [46].

La positivité d'une TEP au 18-FDG après traitement constitue un élément majeur prédictif de rechute, conduisant le clinicien à un complément d'explorations, un suivi rapproché et à adapter l'attitude thérapeutique [77]. La TEP était réalisée dans notre contexte uniquement chez 8 patients : normal chez 4 patients ; objectivant chez deux patients un aspect de masse résiduelle active, et chez 2 patients un aspect de formation séquellaire au niveau médiastinal sans foyer d'hypermétabolisme.

L'évaluation précoce à la quatrième cure dans notre série a objectivé le résultat suivant : RC obtenue dans 42,1%, RP dans 30,7% et un taux d'échec à 19,3%.

La RC en fin de traitement était de 61,4%, la RP observé dans 8,8%. Un taux d'échec à 13,2%, alors qu'en ce qui concerne les décès, ils représentent 2,6%.

Tableau XLVII : Comparaison avec les résultats d'autres centres

	Nombre de patients	protocole	Evaluation a la 4eme cure				Evaluation fin de traitement			
			RC	RP	échec	décès	RC	RP	échec	décès
Notre série	114	ABVD ABVP	42.1%	30.7%	19.3%	-	61,4%	8,8%	13,2%	2,6%
Fès [89]	169	ABVP	-	-	-	-	62,9%	37,1%	-	-
Casa[24]	75	ABVP	-	-	-	-	82,5%	-	10,5%	1,5%
Tunisie [25]	444	ABVD BEACOPP	83,2%	12,1%	3,5%	1,2%	92,1%	3%	3,5%	1,5%
Algérie [90]	117	ABVD	-	-	-	-	87,1%	-	12,8%	-

Dans notre étude, la RTH adjuvante n'a pas amélioré significativement le taux de la RC post-CTH (de 61.4% à 65.8%), vu que seulement 24.6% des patients y ont bénéficié.

La place de la RTH adjuvante après obtention d'une rémission complète ou partielle par la CTH, a été démontrée et analysée par plusieurs études rétrospectives et prospectives [93].

Tableau XLVIII : Rémission complète post-CTH et post-RTH adjuvante.

Auteurs	Stade	RC post-CTH	RC post-RTH
Fès [89]	I à IV	63.5%	93.6%
FERME et al [93]	Localisé	64%	86%
BONADONNA et al [98]	Localisé	89%	100%

3.1. Rémission complète et survie :

Le taux de rémission complète est proche de 80 % dans les pays développés selon les données de la littérature où la fréquence de la RC obtenue après traitement dans les différentes séries varie de 46 à 91% [96-93].

La survie globale est de l'ordre de 90% à 5 ans.

Dans notre étude la RC est estimé à 58.8%, la survie globale est de 95,57%.

Tableau XLIX : Comparaison avec les résultats d'autres centres

	Notre série	Fès[93]	Tunisie[25]	Algérie[90]	Australie[92]
Année d'étude	2007-2015	2000-2007	2008-2013	2002-2006	1999-2014
Nombre de patients	114	169	444	117	189
rechute	11,4%	30 patients	7,8%	4,9%	15%
Survie globale	95.57%(5ans)	93%(3ans)	90%(5ans)	80%(5ans)	91%(5ans)

Tableau L : Etudes comparant l'ABVD avec d'autres protocoles.

	Année d'étude	protocole	Nombre de patients	RC	rechute	SG	SSE
Notre série	2007–2015	ABVD /ABVP	114	58.8%	11,4%	95,57%	36,07%
EORTC 2012 [96]	2002–2010	ABVD	275	83%	12,7%	86,%	63,7%
		4 BEACOPPesc + 4 BEACOPP standard	274	83%	7,7%	90,3%	69,3%
Italy HD2000 [94]	2000–2007	ABVD	99	84%	16,9%	84%	68%
		BEACOPP	98	91%	9%	92%	81%
		CEC	98	83%	9,9%	91%	78%
Italy [95]	2000–2007	ABVD	168	76%	11%	84%	71%
		4 BEACOPPesc + 4 BEACOPP standard	163	81%	4%	89%	78%
USA [85]	1995–2000	ABVD	433	76,4%	21,5%	82%	63%
		MOPP/ABV	419	80,4%	19,6%	81%	66%
United Kingdom [97]	1998–2006	ABVD	261	46%	5%	74%	76%
		Stanford V	259	44%	6%	92%	90%

Plusieurs études prospectives ont comparé la chimiothérapie par ABVD avec le BEACOPPesc chez des patients de moins de 60 ans. Dans la plupart des cas le risque de rechute, mesuré par la survie sans événement, est en faveur du BEACOPPesc avec une différence entre 10 et 15 %, mais son degré de toxicité est plus élevé :

- dans l'étude (EORTC–2012), comparant le régime BEACOPP (quatre cycles intensifiés suivis de quatre cycles standards) et l'ABVD (huit cycles) la survie sans événement était similaire entre les deux groupes de traitement, Cependant, les progressions et les rechutes ont été observées plus avec ABVD. La survie globale n'a pas été améliorée avec BEACOPP.

– Un traitement de six cycles d'ABVD a été comparé au BEACOPP (quatre cycles intensifiés suivis de deux cycles standards) et au CEC dans l'étude HD2000 du groupe italienne [94]. Les résultats démontrent une supériorité du régime BEACOPP en termes de survie sans progression par rapport à l'ABVD (81 % contre 68 %). Mais aucune différence n'est notée quant à la survie globale. Cependant, le régime BEACOPP a été responsable d'un plus grand nombre complication.

3.2. Rémission complète et survie en fonction des facteurs pronostiques :

En ce qui concerne l'âge, on a réparti les patients en 2 groupes, un premier groupe d'âge <50 ans et un deuxième groupe d'âge >50 ans. On a constaté que le taux de rémission complète ainsi que le taux de survie sans événement étaient plus importants chez les patients âgés de moins de 50 ans (RC : 62,9%, SSE : 52,38%) par rapport à ceux âgés de plus de 50 ans (RC : 35,3%, SSE: 42,47%).

En ce qui concerne le sexe, le taux de RC était plus important chez les patients de sexe féminin avec 67,2% contre 50% chez les patients de sexe masculin.

a. RC et survie en fonction des signes cliniques :

– 90,5 % des patients n'ayant pas le signe B était en RC, contre 51,6% de patients ayant le signe B, la SSE aussi était meilleur chez les patients sans signe B (66,78% contre 41,29%).

– 65,5 % des patients ayant moins de 3 sites envahis était en RC, contre 51,8% de patients ayant 3 sites envahis ou plus, la SSE aussi était légèrement meilleur chez les patient ayant moins de 3 sites envahis (50,87% contre 41,81%).

– le taux de rémission complète ainsi que le taux de survie sans événement étaient plus importants chez les patients n'ayant pas un médiastin bulky (RC : 68,7%, SSE : 59,4%) par rapport à ceux qui l'avaient (RC : 32,3%, SSE: 33,8%) et n'ayant

pas une ADP bulky (RC : (61,3%, SSE : 49,74%) par rapport à ceux qui l'avaient (RC : 25%, SSE : 15,87%).

– La SSE chez les malades ayant une rate homogène, est plus importante (67,84%) que chez les malades ayant une rate nodulaire (36,92%). A noté que l'atteinte splénique massive constitue un facteur pronostic chez Le Groupe d'étude allemand Hodgkin (GHSG) [61].

– les patients ayant un stade localisé avaient un taux de RC et une SSE nettement plus importante (RC : 86.7%, SSE : 71,59%) par rapport à ceux ayant un stade disséminé (RC : 48,8%, SSE : 37,25%). Résultat proche de la littérature [92] où la SSE à 5ans des patients ayant un stade localisé est de 84% contre 63% chez les patients ayant un stade avancé.

Pour tous les facteurs cliniques, cette différence retrouvée dans la SSE n'est pas statistiquement significatif excepté le stade clinique (localisé / disséminé), L'ADP bulky et la rate nodulaire ou le P était $< 0,05$.

b. survie en fonction des facteurs biologiques :

– la SSE chez les patients hyper-leucocytaires à plus de 15 000 (27,89%) était inférieur par rapport à celle des patients non hyper-leucocytaire (53,93).

– les patients ayant une Hb $> 10,5$ avaient une SSE plus importante (51,64%) que ceux ayant une Hb $< 10,5$ (35.51%) de même que les patients ayant une VS < 50 (63,2%) par rapport à ceux ayant une VS ≥ 50 (30.12%).

– En ce qui concerne les patients avec une LDH élevé, la SSE était nettement inférieur (23%) à celle des patients avec une LDH normale (60,03%).

Pour tous ces facteurs biologiques, les conclusions peuvent être retenue vu que $p < 0,05$. Sauf pour la valeur d'hémoglobine. L'étude de Benlakhhal [25] a aussi montré l'influence significative de ses facteurs sur la SSE.

c. survie en fonction des facteurs histologiques :

- Le taux de survie sans événement à 3 ans pour les types histologiques SN et CM a été respectivement de 48,97 et 31,16%. Néanmoins, le taux de SSE n'a pas pu être calculé pour le type PL vu qu'il n'a été présent que chez 5 malades. Par conséquent, la réalisation de l'analyse statistique n'a pas été possible ($p = 0.136$). Le type cellularité mixte et déplétion lymphocytaire étaient considéré comme des facteurs de mauvais pronostic, mais au cours des 20 dernières années, le type histologique n'est plus un facteur pronostic prédominant, car le type scléronodulaire, qui représente 80% des cas, ce répartit dans tous les stades et le type déplétion lymphocytaire et très rare [60].
- Les patients ayant une infiltration de la moelle osseuse avaient un taux de SSE très diminué (17,12%) par rapport à ceux n'ayant pas d'infiltration de la moelle osseuse (51,93%). Cette différence peut être retenue vu que le $p = 0,000$. Ces résultats concordent avec l'étude de Azim [92] qui a objectivé, chez les patients ayant une infiltration de la moelle osseuse, un taux de SSE à 5ans de 8% contre 75% chez les patients ayant une BOM normal.

d. survie en fonction du groupe pronostique :

- En ce qui concerne le stade localisé, le taux de RC ainsi que la SSE était plus important chez les patients appartenant au groupe favorable de l'EORTC (RC : 100%, SSE : 100%) que ceux de groupe défavorable. Cette différence est statistiquement non significative.
- Pour les stades disséminé, la SSE chez le groupe avec un $IPS < 3$ était nettement supérieur par rapport au groupe avec un $IPS \geq 3$ (67,95% vs 12,24%), cette différence est statistiquement significative ($p=0,003$).

4. COMPLICATIONS THERAPEUTIQUES :

Bien que le taux de guérison des patients atteints de LH, tous stades confondus, soit de 75 %, l'excès de mortalité observé au-delà de 15 ans est lié essentiellement à l'apparition de seconds cancers et aux complications cardiaques.

La dose de radiothérapie et les agents alkylants seraient les principaux facteurs de risque. La combinaison d'une radiothérapie étendue avec une chimiothérapie pourrait aussi jouer un rôle. Le risque semble diminuer avec l'ABVD, qui ne contient pas d'agent alkylant, mais il pourrait demeurer similaire avec les thérapies pouvant être utilisées en deuxième ligne [99].

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

4.1. COMPLICATIONS NON MALIGNES :

a. Complications hématologiques :

La toxicité hématologique représente la principale complication précoce au cours de traitement du LH, tant par ses risques propres (infections, hémorragie) que par le fait qu'elle peut imposer l'arrêt du traitement constituant ainsi le principal obstacle au respect du programme thérapeutique défini initialement.

Ainsi une surveillance rigoureuse s'impose par la pratique d'une numération formule sanguine avant chaque séance de chimiothérapie et aussi avant de démarrer la RTH, au début, au milieu et à la fin de chaque séance d'irradiation.

BONADONNA et al [98], dans leur série de 140 patients de stade localisé traités par 4 cures d'ABVD+RTH-IF, ont rapporté une fréquence de neutropénie grade III de 9% et grade IV de 0.9% uniquement.

Il a été démontré également que la réduction du nombre de cures de la CTH permet de réduire l'incidence de cette hématotoxicité : 22% si traitement par 4 cycles d'ABVD+RTH-IF vs 15% si traitement par 2 cycles d'ABVD+RTH-IF.

Cette hématotoxicité est proportionnelle au volume irradié : 42% des irradiations sus et sous diaphragmatiques contre 11.5% des irradiations d'un seul côté du diaphragme [88]. Elle est plus fréquente après irradiation sous diaphragmatique (40% pour un Y inversé) que lors d'irradiation sus-diaphragmatique (25% pour le mantelet), vu que la proportion de moelle osseuse active irradiée dans le premier cas est plus importante que celle impliquée dans le second cas [91].

Dans notre série, la toxicité hématologique a intéressé 19 patients (35.2%) l'anémie a été observée dans 17 cas, un patient a présenté une neutropénie et un autre a présenté une aplasie médullaire.

b. Complication cardio-vasculaire : [100]

Actuellement, les complications cardio-vasculaires figurent parmi les complications non malignes les plus fréquentes, ils constituent la deuxième cause de mortalité liée au traitement après les complications néoplasiques, chez les patients ayant reçu une CTH incluant les antracyclines ou une RTH médiastinale, avec un risque relatif élevé durant les 5 premières années suivant le traitement.

La survenue de ces complications est tardive avec une latence qui peut atteindre plus de 20 ans.

Ces complications cardio-vasculaires sont représentés essentiellement par :

- Les cardiomyopathies et la pancardite : le risque de survenue d'une atteinte myocardique augmente en cas d'association avec une CTH incluant les antracyclines. Dans de nombreuses publications parues sur le suivi des patients traités pour LH, on retrouve une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche dans 30 à 50% des cas.
- Les péricardites aiguës exsudatives survenant au cours de l'irradiation médiastinale surtout à dose élevée (35-40 Gy). La fréquence de survenue des péricardites est

estimée aux alentours de 2 à 7% pour des doses d'irradiation médiastinale de 35-40Gy. Le taux de mortalité par atteinte péricardique est de 0.7% chez les patients traités pour LH. Les péricardites ont disparu grâce aux nouvelles techniques d'irradiation (IMRT, RTC-3D).

- Les anomalies valvulaires : l'atteinte des valvules se fait indirectement par fibrose myocardique péri valvulaire entraînant leur dysfonctionnement [66]. Ils sont souvent de type IM (insuffisance mitrale) et IA (insuffisance aortique).
- Les anomalies des artères coronaires : sont dues à l'atteinte ischémique causée par la RTH qui endommage l'endothélium vasculaire en activant les facteurs mitogènes aboutissant à la fibrose. Ils sont plus rares que les complications péricardiques, souvent asymptomatiques.

En ce qui concerne notre étude les complications cardiaques étaient observées chez 2 malades, un patient a présenté une cardiomyopathie avec fe=40% et l'autre a présenté une insuffisance cardiaque gauche avec insuffisance mitral grade 3 post radique.

c. Complications pulmonaires :

Les complications pulmonaires n'affectent pas de façon significative la survie des malades contrairement aux atteintes cardiaques. Néanmoins, elles interfèrent avec leur qualité de vie [66].

L'atteinte pulmonaire survenue essentiellement après irradiation médiastinale peut revêtir plusieurs aspects : des symptômes transitoires (toux, dyspnée) apparaissant dans le mois qui suit l'irradiation, fibrose médiastinopulmonaire, sclérose des apex, pneumothorax spontané et plus rarement la maladie veino-occlusive, alors que la pleurésie post radique a complètement disparu [66, 86]. Le risque du poumon radique dépend essentiellement de la dose délivrée au médiastin, de la dose par fraction, du volume irradié et de la technique d'irradiation.

Ces complications sont aggravées par l'association d'une CTH contenant la bléomycine qui induit une toxicité pulmonaire chez environ 10% des patients avec une atteinte fatale dans

1% des cas, de plus l'effet de la bléomycine est dose dépendant : l'incidence de la fibrose interstitielle augmente régulièrement avec des doses cumulées supérieures à 450 mg [66].

De même, il a été rapporté une toxicité pulmonaire avec la doxorubicine.

D'après DUGGAN et al [84], l'incidence des toxicités pulmonaires induites par la bléomycine varie de 0 à 28%, l'utilisation concomitante du G-CSF (facteur de stimulation des granulocytes) accroît le risque de survenue de ces toxicités.

La fibrose pulmonaire est de manifestation clinique rare ($\leq 2\%$) mais a une traduction radiologique fréquente chez environ 20% des patients. Elle apparaît habituellement dans un délai de 6 mois après la fin du traitement et reste stable au-delà de 12 à 18 mois [101].

KOONTZ [102], sur une série de 181 patients a rapporté 8 cas d'atteinte pulmonaire, 6 cas après RTH à 40Gy seule dont 3 étaient fatales et 2 cas après ABVD+RTH-IF à 30Gy.

d. Complication digestives :

Les troubles digestifs à type de nausées/vomissements peuvent survenir. Leur fréquence et importance dépendent du volume irradié.

L'utilisation d'une CTH utilisant la dacarbazine à la RTH fait accentuer ces toxicités digestives.

Les complications digestives tardives graves favorisées par la chirurgie abdominale et des doses par fraction supérieures à 2 Gy ne devraient plus être observées.

L'irradiation des glandes salivaires peut induire une sécheresse buccale (xérostomie) favorisant ainsi le développement des caries dentaires et des mycoses buccales. Même à forte dose (35Gy à 45Gy), cette hyposialie est réversible après arrêt de la RTH, cette complication survient essentiellement dans l'irradiation cervicale haute.

Les lésions oeso-gastriques peuvent se voir lorsque la RTH est délivrée à une dose élevée qui avoisine 40Gy.

D J.STRAUS et al [103], sur une série de 152 patients de stade I-IIIa traités par 6 cures d'ABVD+RTH-IF, notent que les nausées et les vomissements sont survenus dans 10% des cas.

Ces complications étaient observées chez 12 patients (22,2%), 6 malades parmi eux ont présenté des vomissements et 4 malades ont présenté des épigastralgies. Et 2 patients ont présenté une œsophagite grade 2 avec une gastrite érosive.

e. Complications cutanées et muqueuses :

Observé chez 9 patients soit 16,7%, dont 8 ont présenté une radio-mucite et un a présenté une radiodermite grade 1.

f. Complications infectieuses :

Les complications infectieuses sévères les plus fréquentes sont les pneumonies, les bactériémies, les infections cutanées, les méningites ; les germes les plus souvent isolés sont le *Streptococcus pneumoniae*, le *Staphylococcus aureus*, le *Staphylococcus epidermidis*, plus rarement des bacilles à Gram négatif. Les infections à virus herpès sont favorisées par l'impact des traitements sur les fonctions immunitaires des patients, elles sont assez fréquentes dans les deux ou trois ans qui suivent le traitement. Le risque d'infection pneumococcique peut être réduit par une vaccination antipneumococcique.

Dans notre étude 2 patients ont présenté une pneumonie (5,5%).

g. Complications thyroïdiennes : [99]

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

h. Complications neurologiques :

Elles sont représentées essentiellement par la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie. La myélite radique est décrite après des doses supérieures à 40 Gy.

On ce qui concerne notre étude les complications neurologique à type de paresthésie étaient observées chez 9 patients soit 16,7% des cas.

i. Altération de la fertilité :

L'infertilité est parmi les effets secondaires à long terme les plus significants chez les patients de LH traités avec succès.

Les conséquences du traitement de la MDH sur la fertilité sont dominées par le risque de stérilité qui est lié essentiellement à l'utilisation d'agents alkylants (méchloréthamine, procarbazine, cyclophosphamide) de la CTH et à l'irradiation sous diaphragmatique (aires iliaques et inguinaux).

➤ Chez la femme :

L'altération de la fonction ovarienne représentée essentiellement par l'aménorrhée et la ménopause précoce, est liée à l'irradiation pelvienne qui, associée aux agents alkylants dont les plus gonadotoxiques : le cyclophosphamide et la procarbazine qui détruisent les follicules primaires et réduisent ainsi leur nombre, peut induire une insuffisance ovarienne irréversible et par conséquent une stérilité définitive [104].

L'atteinte ovarienne est plus fréquente quand le traitement associe une RTH et une CHT, elle est directement liée au volume et dose d'irradiation et/ou de la CTH, à l'âge au moment du traitement ainsi qu'à la position des ovaires au moment de la RTH [104].

Ce risque est d'autant plus élevé que la dose d'irradiation délivrée aux ovaires dépasse 5Gy, ainsi cette dose d'irradiation représente le facteur prédictif le plus important d'une atteinte ovarienne [96]. La transposition ovarienne surtout latérale permet de préserver la fonction ovarienne chez 83% des patientes ayant subi une irradiation pelvienne [96].

Par ailleurs, plusieurs auteurs ont démontré que la sévérité et l'importance de l'altération de la fonction ovarienne dépend du protocole de CTH utilisée, de sa dose ainsi que de l'âge de la patiente au moment du traitement [104]. Les femmes d'âge avancé ont significativement un

risque plus élevé d'atteinte ovarienne et un taux de guérison faible. L'incidence d'une insuffisance ovarienne est plus élevée avec le MOPP et le BEACOPP par rapport à d'autres protocoles de CTH et peut atteindre 35–40% des femmes traitées par MOPP. Cette insuffisance ovarienne survient chez 30% des femmes de moins de 26 ans et chez 80% des femmes de plus de 26 ans traitées par MOPP. Il a été rapporté qu'une dose de 9– 20g de cyclophosphamide chez des femmes âgées de 20–40 ans peut entraîner une aménorrhée irréversible. L'aménorrhée chez les femmes de moins de 26 ans est plus souvent réversible.

Avec l'utilisation de nouveaux protocoles de CTH et l'abandon du MOPP exclusif, la stérilité définitive est devenue une complication plus rare.

Pour protéger la fertilité chez les femmes traitées pour MDH, la transposition ovarienne ou l'ovariopexie s'avère nécessaire en cas d'irradiation sous diaphragmatique dont l'indication est actuellement limitée.

➤ Chez l'homme :

Le dysfonctionnement gonadique primaire peut exister déjà au moment du diagnostic chez 30 à 40% des malades. L'irradiation pelvienne à haute dose peut être à l'origine d'une oligospermie ou azoospermie transitoire, mais le retour à la normale est de règle dans la majorité des cas.

BONADONNA et al [98] rapportent 2 cas d'azoospermie permanente parmi 140 patients traités par 4 cures d'ABVD+RTH-IF.

Dans une étude plus récente, l'EORTC/GELA ont analysé la fertilité des hommes atteints de LH de stade localisé sus diaphragmatique traités par RTH ou CTH avec ou sans agents alkylants, en se basant sur le dosage du FSH. Avec un suivi de 32 mois après le traitement, le taux d'élévation de FSH a été de 3% pour les patients traités par RTH exclusive vs 8% pour ceux traités par CTH sans agents alkylants (ABVD, EBVP) vs 60% pour les patients ayant reçu la CTH avec des agents alkylants (MOPP, MOPP/ABV, BEACOPP) avec différence statistiquement significative. L'atteinte de la fertilité a été réversible dans 82% des cas traités sans agents

alkylants, après une durée moyenne de 19 mois. Ils ont également constaté que l'élévation de FSH a été plus importante et la guérison a été moins fréquente et de longue durée, si la dose d'alkylants administrée a été élevée.

Pour prévenir le risque de stérilité, une cryoconservation du sperme avant le traitement doit être envisageable de même que l'utilisation de coquilles plombées pour protéger les testicules lors de l'irradiation sous diaphragmatique [105].

4.2. complications malignes :

Le risque de second cancer doit être pris en compte dans la stratégie initiale et justifie, pour les patients potentiellement guéris, une surveillance régulière au-delà de 10 ans. L'analyse de la base de données internationale montre que les seconds cancers représentent 10 % des causes de décès après LH, le taux cumulé d'incidence à 15 ans est de 11,2 %.

a. Les leucémies aiguës et les myélodysplasies : [99]

Ils ont un taux cumulé d'incidence à 15 ans compris entre 1,4 et 4,1 %. L'augmentation du risque par rapport à la population générale est comprise entre 9 et 30 cas pour 10 000 habitants et par an. Le risque est maximal entre 4 et 8 ans après le traitement. Le risque augmente après chimiothérapie MOPP, paraît lié à la dose totale de caryolysine avec une augmentation significative du risque pour une dose équivalente à trois cycles de MOPP. En revanche, le risque serait négligeable après ABVD seul ou après irradiation seule. Le risque de leucémies secondaires est majoré par les traitements prolongés ou itératifs, et par la splénectomie, mais le rôle d'une irradiation étendue reste controversé. Les leucémies secondaires sont souvent précédées d'une phase de myélodysplasie et sont habituellement chimiorésistantes.

b. Lymphome non hodgkinien (LNH) :

Les LNH faisant suite au traitement de MDH surviennent moins fréquemment, l'incidence cumulative varie entre 1.2 et 2.1% et se développent 5 à 15 ans après le traitement. La base

internationale de données montre un taux cumulatif d'incidence à 15 ans de 1.8%. Le GHSG, rapporte dans une étude réalisée chez 5520 patients atteints de LH une incidence d'apparition nettement diminué de LNH de 0.9% uniquement.

Ces LNH sont pour la plupart des lymphomes B intermédiaires ou agressives, ils sont le plus souvent extra-ganglionnaires et se présentent habituellement sous forme de masses abdominales. Il semble que 50% de ces lymphomes soient curables par les traitements usuels.

Certains auteurs constatent que le risque de développement d'un LNH est similaire en cas de traitement par une RTH seule, une CTH seule ou une association CTH-RTH ; alors que d'autres auteurs ont noté un risque plus élevé lié au traitement combiné incluant des agents alkylants surtout le MOPP. Selon LINCH et al [106], le risque de LNH secondaire a été de 43.8 après traitement par CTH RTH vs 31.5 après RTH.

MEYER [107], sur une série de 399 patients de stade localisé a observé 3 cas de LNH, 1 cas après CTH seule et 2 cas après CTH-RTH.

Par ailleurs, le risque élevé de survenue d'un LNH après traitement de MDH est associé à plusieurs facteurs qui sont : l'âge avancé, le sexe masculin, le déficit immunitaire lié au LH et/ou à son traitement, le stade clinique III, le type histologique à PL et l'irradiation splénique.

c. Cancer solides :

Ces cancers se développent en général tardivement, 10 à 15 ans après la MDH avec un risque qui atteint 16.8%, ce risque reste élevé même à 25 ans après la maladie et avoisine 22% [108].

MEYER, sur une série de 399 patients de stade localisé, a noté 8 cas de cancers solides dont 2 cas après traitement par CTH seule et 6 autres après association CTH-RTH [107]. De même, STRAUSS et al [103], ont constaté la survenue de cancers solides chez 8 patients parmi 152 de stade I-III dont 3 ont reçu une CTH seule et 5 ont été traités par CTH combinée à la RTH.

Il a été démontré que le risque de développement d'un cancer solide dépend essentiellement de la dose et du volume d'irradiation. Ce risque s'élève surtout après traitement

par une RTH exclusive à large champs et à dose atteignant 35–40 Gy. Alors que SWERDLOW et al, ont noté un risque relatif d'un cancer solide similaire chez les patients traités par une CTH seule, une RTH étendue ou par une association CTH–RTH.

DIEHL et al [109], sur une série de 1131 patients de stade localisé traités par 2 cures d'ABVD+20–30 RTH-IF, ont rapporté 5 cas de cancers solides, 4 cas de LNH et un cas de LAM.

Les localisations les plus fréquentes sont le poumon, le sein, la thyroïde, l'os et les cancers digestifs (estomac, intestin et colon).

5. Traitement des patients réfractaires primaires et en rechute :

Les progrès thérapeutiques ont transformés la MH en une affection potentiellement curable dans la majorité des cas, mais les situations d'échecs primaires et de rechutes compromettent sévèrement le pronostic. Les patients résistant au traitement initial par une absence de réponse ou une reprise évolutive dans les 3 mois suivant la fin du traitement sont appelés patients réfractaires primaires. Sont exclus de ce terme les patients en rechute. Une MH réfractaire primaire représente 5 % des formes localisées et 10 % des formes disséminées. Cette situation est difficilement contrôlable.

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

Dans les stades localisés sus-diaphragmatiques, l'EORTC rapporte un taux cumulé de rechutes de 33 % dans une série de plus de 1000 malades. Dans les stades disséminés, l'incidence des rechutes est plus importante, estimée à 30 – 40 % dans les 5 ans qui suivent la fin du traitement. Ainsi, tous stades confondus, le traitement des échecs et rechutes concernent plus d'un tiers des malades.

Une publication du groupe allemand d'étude de la maladie de Hodgkin sur 206 patients réfractaires primaires confirme le devenir péjoratif de ces patients : survie globale à 5 ans de 26 % [110].

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

Il est reconnu que l'efficacité du traitement de rattrapage dépend de l'intervalle entre la fin du traitement de première ligne et la rechute. Ainsi chez les patients présentant une rechute tardive, l'utilisation d'une chimiothérapie conventionnelle identique à celle de la première ligne (type ABVD) peut amener à une deuxième rémission complète [84].

Dans les maladies réfractaires et les rechutes précoces, la chimiothérapie conventionnelle de deuxième ligne n'a virtuellement aucune efficacité curative [111], mais présente deux intérêts : permettre une réduction de la masse tumorale (débulking) avant chimiothérapie intensive, et provoquer une mobilisation vers le sang périphérique des progéniteurs hématopoïétiques en vue de leur collecte pour autogreffe. Les chimiothérapies conventionnelles de rattrapage les plus utilisées sont le DHAP (cisplatine, cytarabine haute dose, dexamétasone), l'ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide), l'IGEV (ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine). Aucune étude randomisée n'est disponible pour permettre d'établir la supériorité d'une de ces chimiothérapies sur les autres [84].

Dans le but d'améliorer le pronostic de ces patients, la chimiothérapie à forte dose suivie d'autogreffe a de plus en plus été utilisée. L'utilisation de l'autogreffe chez les patients réfractaires ou en rechute se justifie actuellement pleinement, surtout en cas de maladie sensible à la chimiothérapie [68-69]. Les résultats de cette modalité thérapeutique sont meilleurs chez les patients en réponse partielle ou en rechute (70 à 80 % de survie estimée à 5 ans).

Une étude européenne a comparé, chez 161 patients en rechute sensible à une chimiothérapie par Dexaméthasone-B EAM, une consolidation par deux cycles supplémentaires à une autogreffe conditionnée par BEAM. Avec un suivi médian de 39 mois, l'intervalle sans

rechute à 3 ans est meilleur après autogreffe (55 versus 34 %, $p = 0,019$) indépendamment de la durée de la première réponse. Cet avantage n'est pas retrouvé en survie [67].

La Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire a rapporté chez 86 patients réfractaires ou en rechute une probabilité à 5 ans de survie globale de 35 %, et de survie sans événement (SSE) de 25 % [112].

En cas de rechute nécessitant une chimiothérapie intensive, avec greffe de cellules souches, le pronostic apparaît plus favorable chez les patients qui sont restés chimio-sensibles. La TEP au 18-FDG permet une évaluation efficace de la persistance de la chimio-sensibilité et les patients avec TEP au 18-FDG négative après chimiothérapie non myéloablative lors de la rechute sont les meilleurs candidats à la chimiothérapie myéloablative suivie de greffe de cellules souches [113].

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

L'allogreffe est à ce jour limitée à un petit nombre de malades présentant une résistance au traitement initial ou en rechute après autogreffe. L'expérience accumulée sur plus de 20 ans par l'équipe de Seattle [114] et les données du registre européen [115] sont concordantes : la survie globale n'excède pas 25 %.

Pour conclure, le traitement des patients réfractaires primaires ou en rechute précoce est basé sur : chimiothérapie de réduction tumorale, suivie, chez les patients chimiosensibles, d'autogreffe de cellules souches périphériques. Pour les rechutes tardives, le choix entre chimiothérapie à doses conventionnelles et chimiothérapie intensive avec autogreffe dépend des facteurs pronostiques. L'allogreffe peut être recommandée en cas de rechute après une autogreffe et chez les patients réfractaires après 1 à 2 lignes thérapeutiques.

6. surveillance et bilan post thérapeutique

A l'issue de traitement, la surveillance répond au double objectif de contrôler le maintien de la rémission complète, et de s'assurer de l'absence de complications liées au traitement. Le rythme recommandé est une consultation tous les 3 mois pendant la première année, tous les 6 mois pendant la deuxième et la troisième année et ensuite une fois par an. Durant les cinq premières années, le risque de survenue d'une rechute justifie la répétition d'examen systématiques, tels qu'un hémogramme avec numération des plaquettes, une vitesse de sédimentation et une radiographie du thoracique en cas d'atteinte médiastinale. La tomodensitométrie est nécessaire pour confirmer une rémission complète, une tomodensitométrie supplémentaire n'est pas recommandée sauf pour l'évaluation d'une maladie résiduelle.

La pratique régulière d'un examen gynécologique et d'une mammographie est recommandée chez la femme à partir de la dixième année qui suit le traitement initial (Annexe VII).



CONCLUSION

La maladie de Hodgkin est une hémopathie maligne qui représente environ 10% de tous les lymphomes et 1% de tous les cancers.

Son taux de guérison a nettement augmenté dans les dernières décennies. On estime que 80 % des cas de LH sont curables, grâce aux progrès qui ont permis de développer une stratégie thérapeutique fondée sur les facteurs pronostiques et de définir pour chaque groupe pronostique-thérapeutique un traitement standard optimal. Le traitement initial par chimiothérapie (protocole ABVD /ABVP), suivie de radiothérapie reste le traitement standard dans notre contexte. L'objectif est l'obtention d'une rémission complète et d'améliorer le taux de survie tous en diminuant les complications liées au traitement.

Dans cette étude, nous avons évalué le devenir de 114 patients traités selon le protocole ABVD /ABVP suivi ou non par la radiothérapie, sur une durée de 9 ans entre 2007 et 2015. L'association chimio-radiothérapie a été réalisée seulement chez 24.6% des patients.

Le taux de RC est estimé à 58.8%, le taux de rechute à 11,4%, le taux de survie global à 5 ans de 95,57% et un taux de survie sans événement à 5 ans de 36,07%. Résultat au deçà par rapport à ceux de la littérature, vu que 73,7% de nos patients avaient un stade avancé associé à plusieurs facteurs de mauvais pronostic.

21.1% des patients étaient perdus de vue, la plupart avant la fin de la chimiothérapie et dont la majorité a présenté des complications thérapeutiques.

Les facteurs de mauvais pronostic que nous avons retenus influençant la SSE sont essentiellement L'ADP bulky, les formes diffuses (stades III et IV), la rate nodulaire, une valeur de GB>15000, une VS \geq 50, un taux de LDH élevé et l'infiltration de la moelle osseuse.

Dans notre contexte on constate aussi un taux élevé de complication (47,4%) principalement hématologique.

Selon les données de la littérature, une désescalade thérapeutique portant sur le volume et la dose d'irradiation ainsi que sur les nombres de cures de chimiothérapie permet de réduire la fréquence et la sévérité des complications à court et à long terme tout en gardant la même efficacité thérapeutique.

Dans notre étude, vu qu'elle est rétrospective, les complications thérapeutiques à long terme étaient mal estimées ce qui nous ramène à doubler nos efforts afin d'assurer une surveillance régulière, prolongée et orientée après 5 ans vers la détection de ces complications.

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 enfin par une prise en charge multidisciplinaire entre hématologues, anatomopathologistes, et radiothérapeutes et radiologues.



Bilan rénal :	Urée :	créatininémie :			
	Glycémie :	Ionogramme sanguin :		K+	Na+
Ca2+					
	Sérologies :	Ag Hbs	Positive	Négative	NF
		Ac HVC	Positive	Négative	NF
		HIV 1+2	Positive	Négative	NF
	Rx thorax :	normale	oui	non	
	Si pathologique :	RM /T	Bulky	Non Bulky	
		Poumon :			
		Plèvre :			
		Péricarde :			
	Echographie abdominal :	normal	oui	non	
	Si pathologique	ADP	oui	non	
		HPM : oui non	si	oui	homogène ou hétérogène
		SPM : oui non	si	oui	homogène ou hétérogène
	TDM : _____ thorax :	normal	oui	non	
	Si pathologique :	médiastin			
		Poumon			
		Plèvre			
		Péricarde			
<u>Abdomen :</u>		normal	oui	non	
	Si pathologique :	ADP			
		Foie			
		Rate			
<u>Pelvis :</u>		normal	oui	non	si pathologique :
TEP-SCAN					
BOM :		normal	oui	non	si pathologique :
Classification de la maladie (Ann-Arbor) :					
	I	II	III	IV	
	A B	A B	A B	A	B
Mesure et recommandation avant traitement :					
Echocardiographie :	fraction d'éjection du VG :		normal	pathologique	
Autres :					
Traitement :					
Date de début :					
Polychimiothérapie de 1 ^{er} ligne :			ABVD	ABVP	
Autres :					
Nombre de cures :					
Evaluation de la réponse : après 4 cycles					
Statut après évaluation :	rémission complète		rémission partielle		maladie évolutive
Echec	maladie stable		décès		perdu de vue

Annexe II :

classification de l'OMS

<ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire
<ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Hodgkin classique : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Forme scléronodulaire ✓ Forme à cellularité mixte ✓ Forme riche en lymphocytes ✓ Forme à déplétion lymphocytaire

Annexe III :

La toxicité neurologique selon l'échelle du NCI

<i>Toxicité</i>	0	1	2	3	4
<i>Sensitive</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Paresthésies</i> • <i>Trb sensitifs objectifs</i> • <i>Retentissement fonctionnel</i> 	Aucune 0	Discrètes 0	Modérées Modérées 0	Sévères Sévères +	Sévères Sévères +
<i>Motrice :</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Trb moteurs</i> • <i>Gène fonctionnel</i> • <i>Aréflexie</i> 	Aucun 0 0	subjectifs 0 +	Discrètes 0 +	Objectifs + +	Paralysie + +

Annexe IV :

Cotation OMS des effets toxiques aigus et subaigus des médicaments anticancéreux

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hématologique (adulte)					
Hémoglobine	> 11g/100 ml > 6,8 mmol/l	9,5-10,9 g/100 ml 5,6-6,7 mmol/l	8,0-9,4 g/100 ml 4,95-5,8 mmol/l	6,5-7,9 g/100 ml 4,0-4,9 mmol/l	< 6,5 g/100 ml < 4,0 mmol/l
Leucocytes (G/l)	> 4,0	3,0-3,9	2,0-3,9	1,0-1,9	< 1,0
Poly. neutrophiles (G/l)	> 2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Plaquettes (G/l)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémorragie	Absence	Pétéchies	Modérée	Moyenne	Importante
Gastro-intestinal					
Bilirubine	< 1,25 x N	1,26 – 2,5 x N	2,6 – 5 x N	5,1 – 10 x N	> 10 x N
Transaminases	< 1,25 x N	1,26 – 2,5 x N	2,6 – 5 x N	5,1 – 10 x N	> 10 x N
Phosphatases alcalines	< 1,25 x N	1,26 – 2,5 x N	2,6 – 5 x N	5,1 – 10 x N	> 10 x N
Muqueuse buccale	Sans changement	Douleur	Érythème	Ulcération, alimentation liquide seulement	Alimentation impossible
Nausées, vomissements	Absence	Nausées	Vomissements Transitoires	Vomissements nécessitant un traitement antiémétique	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Absence	Transitoire < 2 jours	Tolérable > 2 jours	Intolérable demandant traitement	Hémorragies - Déshydratation

**Cotation OMS des effets toxiques aigus
 et subaigus des médicaments anticancéreux « suite »**

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Rénal					
Urémie ou créatininémie	< 1,25 x Na	1,26 –2,5 x Na	2,6 –5 x Na	5 – 10 x Na	> 10 x Na
Protéinurie	Sans changement	1 + ou < 3 g/l	2–3 + ou 3-10 g/l	4 + ou > 10 g/l	Syndrome néphrotique
Hématurie	Sans changement	Microscopique	Macroscopique	Macroscopique + Caillots	Anurie
Pulmonaire	Sans changement	Léger symptôme	Dyspnée d'effort	Dyspnée de repos	Repos au lit complet
Fièvre	Absente	< 38 °C	38 °C – 40 °C	> 40 °C	Fièvre avec hypotension
Réaction allergique	Sans changement	Œdème	Bronchospasme n'appelant pas réanimation	Bronchospasme appelant réanimation	Choc anaphylactique
Cutané	Sans changement	Érythème	Desquamation Vésicules Prurit	Suintement Desquamation Ulcération	Dermatite exfoliative Nécrose appelant une exérèse
Effet alopeciant	Sans changement	Perte de cheveux	Alopécie modérée par plaques	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
Infection	Absence	Mineure	Modérée	Majeure	Choc infectieux
Neurotoxicité					
État de conscience	Vigile	Assouplissements	Somnolence < 50 % des heures d'éveil	Somnolence > 50 % des heures d'éveil	Coma
Périphérique	Absence	Paresthésies et/ou diminution des réflexes tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse modérée	Paresthésies intolérables et/ou diminution importante de la force motrice	Paralysie
Douleur	Absence	Légère	Modérée	Météorisme Abdominal	Météorisme et vomissements
Cardiaque	Absence	Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement	Modérée Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement	sévère	Intolérable

Annexe V:

Classification d'Ann Arbor – modifiée selon Costwolds

Stade	Description
Stade I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde (médiastin = 1 ; cervical gauche = 1 ; rate = 1 ; anneau de Waldeyer = 1)
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les deux hiles sont considérés indépendamment du médiastin comme des « régions » ganglionnaires). Le nombre de territoires ganglionnaires est indiqué en indice (II _n)
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
III1	Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions coeliaques ou du tronc porte
III2	Atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III1
Stade IV	Atteinte extra-ganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse
A	Absence de signes généraux
B	Présence de fièvre, sueurs, ou amaigrissement
X	Importante masse tumorale : <ul style="list-style-type: none">• masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral T5-T6 (sur un cliché thoracique de face)• masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm dans son diamètre maximum
E	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint

Annexe VI :

Principales associations de chimiothérapie pour le traitement du LH

PROTOCOLE	Voie	Dose mg/m ²	Jours
ABVD			
Doxorubicine	IV	25	J1 et J15
Bléomycine	IV	10	J1 et J15
Vinblastine	IV	6	J1 et J15
Dacarbazine	IV	375	J1 et J15
BEACOPP Baseline			
Bleomycine	IV	10	J8
Etoposide	IV	100	J1, J2, J3
Doxorubicine	IV	25	J1
Cyclophosphamide	IV	650	J1
Vincristine	IV	1.4	J8
Procarbazine	PO	100	J1 à J7
Prednisone	PO	40	J1 à J14
BEACOPP escalated			
Bleomycine	IV	10	J8
Etoposide	IV	200	J1, J2, J3
Doxorubicine	IV	35	J1
Cyclophosphamide	IV	1250	J1
Vincristine	IV	1,4	J8
Procarbazine	PO	100	J1 à J7
Prednisone	PO	40	J1 à J14
MOPP\ABV hybrid			
Mechlorethamine	IV	6	J1
Vincristine	IV	1.4 (max 2mg)	J1
Procarbazine	PO	100	J1 à J7
Prednisone	PO	40	J1 à J7
Doxorubicine	IV	35	J8
Bleomycine	IV	10	J8
COPP			
CYCLOPHOSPHAMIDE	IV	600	J1 et J8
ONCOVIN	IV	1,4 (max 2mg)	J1 et J8
PROCARBAZINE	PO	100	J1 et J14
PREDNISONE	PO	40	J1 et J14
STANFORD V			
Chlormetine	IV	6	S1, 5, 9
Doxorubicine	IV	25	S1,3,5,7,9,11
Vinblastine	IV	6	S1,3,5,7,9,11
Vincristine	IV	1,4	S2,4,6,8,10,12
Bleomycine	IV	10	S2,4,6,8,10,12
Etoposide	IV	60*2	S2,4,6,8,10,12
Prednisone	PO	40	S1 - 12

Principales associations de chimiothérapie pour le traitement du LH

« suite »

PROTOCOLE	Voie	Dose mg/m ²	Jours
VABEM			
Vinblastine	IV	6	J8
Vindésine	IV PC	1.0 (PC sur 24H)	J1 à J5
Doxorubicine	IV PC	33 (PC sur 24H)	J1 à J3
BCNU	IV	140	J3
Etoposide	IV	200	J3, J4, J5
Methylprednisolone	IV	120	J1 à J5
MINE			
Mitoguazone	IV	500	J1 et J5
Ifosfamide	IV	1500	J1 à J5
Vinorelbine	IV	15	J1 et J5
Etoposide	IV	150	J1, J2, J3
Uromitexan	IV	1500	J1 à J5
GCSF	SC		
DHAP			
Dexamethasone	IV	40 mg	J1 à J4
Cisplatine	IV	100 Continu sur 24H	J1
Cytarabine	IV	2 x 2000 q 12H	J2
ICE			
Ifosfamide	IV	5000 Continu sur 24H	J2
Carboplatine	IV	AUC 5 (max 800 mg)	J2
Etoposide	IV	100	J1, J2, J3
Uromitexan	IV	5000	J2
PDG			
Cisplatine	IV PC	33 (sur 24H, 4 fractions)	J1, J2, J3
Gemcitabine	IV	1000	J1 et J8
Dexamethasone	PO	40	J1 à J4
GCSF	SC	9	
Dexa-BEAM			
Dexamethasone	PO	3 X 8 mg, q8H	J1 à J10
Carmustine (BCNU)	IV	60	J2
Etoposide	IV	75	J4 à J7
Cytarabine	IV	2 X 100, q12H	J4 à J7
Melphalan	IV	20	J3
Mini-BEAM			
Carmustine (BCNU)	IV	60	J1
Etoposide	IV	75	J2, J3, J4, J5
Cytarabine	IV	2 x 100, q12H	J2, J3, J4, J5
Melphalan	IV	30	J6
BEAM			
Carmustine (BCNU)	IV	300	-6
Etoposide	IV	2 x 100, q12H	-5, -4, -3, -2
Cytarabine	IV	2 x 200, q12H	-5, -4, -3, -2
Melphalan	IV	140	-1

Annexe VII :

Dates des examens de surveillance après la fin du traitement

Surveillance	Examen Clinique	Bilan Biologique	Radio. de Thorax*	Scanner**	Toxicité précoce ou tardive
3 mois	+	+	+	+	
6 mois	+	+	+		TSH
9 mois	+	+	+	+	
12 mois	+	+	+		TSH
15 mois	+	+	+	+	
18 mois	+	+	+		TSH
21 mois	+	+	+	+	
24 mois	+	+	+		Echo. Cœur TSH
30 mois	+	+	+		
36 mois	+	+	+		TSH, mammographie
42 mois	+	+	+		
48 mois	+	+	+		Echo. Coeur, TSH, mammographie
54 mois	+	+	+		
60 mois	+	+	+		TSH, mammographie
1 fois par an	+	+	+		

* : Si atteinte médiastinale initiale

** : Si masses résiduelles en fin de traitement



RESUME

Notre étude rétrospective a porté sur 114 patients atteints d'une maladie de Hodgkin colligés au service d'hématologie du CHU Mohammed VI de Marrakech et traités selon le protocole ABVD /ABVP sur une période de 9ans (de 2007 à 2015).

L'âge moyen est de 33 ans. Le sexe ratio est de 0,96.

L'adénopathie est le signe révélateur dans 73.7%, des cas avec siège cervical dans 91,4 % des cas.

Le délai moyen de consultation était tardif, 57.9% des cas au-delà de 6 mois.

Le diagnostic de la maladie de Hodgkin est anatomopathologique après biopsie ganglionnaire dans tous les cas. Selon la classification de L'OMS, le type scléro-nodulaire est dominant (69,3%).

La classification Ann Arbor utilisée après bilan d'extension a montré la prédominance des formes étendues (stade III et IV) 73,7%, 72,8% des patients présentant des signes d'évolutivité clinique et biologique (Bb), en ce qui concerne les stades localisés sus-diaphragmatiques 75% des patients appartient au groupe défavorable selon l'EORTC. Tandis que pour les stades disséminés 47,5% des patients avaient un IPS ≥ 3 et donc appartient au groupe à haut risque.

Nos patients étaient traités par chimiothérapie (protocole ABVD/ABVP), suivie de radiothérapie.

La rémission clinique est obtenue chez 67 malades soit 58.8% des cas, la rechute est observé dans 11,4% des malades, 4 patients ont décédés. Le taux de survie global à 5 ans était de 95,57% et un taux de survie sans événement de 36,07%.

Les facteurs de mauvais pronostic que nous avons retenus influençant la SSE sont essentiellement l'ADP bulky, les formes diffuses (stades III et IV), la rate nodulaire, valeur de GB>15000, VS ≥ 50 , un taux de LDH élevé et une infiltration de la moelle osseuse.

Summary

Our retrospective study included 114 patients with Hodgkin's disease who were treated in the Hematology Department of the CHU Mohammed VI in Marrakech and treated according to the ABVD / ABVP protocol over a period of 9 years (2007 to 2015).

The average age is 33 years. The sex ratio is 0.96.

The lymphadenopathy is the revealing sign in 73.7% of cases, with cervical seat in 91.4% of cases.

The average period of consultation was late, 57.9% of cases were beyond 6 months.

The diagnosis of Hodgkin's disease is pathological after lymph node biopsy in all cases. According to the WHO classification, the sclero-nodular type is dominant (69.3%).

The Ann Arbor classification, used after extension, showed the predominance of extended forms (Stage III and IV) 73.7%, 72.8% of patients with signs of clinical and biological evolution (Bb), for the supradiaphragmatic localized stages 75% of the patients belong to the unfavorable group according to the EORTC. Whereas for the disseminated stages 47.5% of the patients had an IPS \geq 3 and therefore belongs to the high-risk group.

Our patients were treated with chemotherapy (ABVD / ABVP) followed by radiotherapy.

Clinical remission is obtained in 67 patients so 58.8% cases, relapse is observed in 11.4% of patients, 4 patients have died. The overall survival rate at 5 years was 95,57% and 36,07% event-free survival rate.

Factors of poor prognosis that we selected influencing the SSE are essentially bulky ADP, the diffuse forms (stages III and IV), nodular spleen, value of GB > 15000, VS \geq 50, a high rate of LDH and infiltration of bone marrow.

ملخص

قمنا بدراسة استيعادية شملت 114 مريضا يعانون من مرض هودجكن داخل مصلحة الدم بالمستشفى الجامعي بمراكش وتمت معالجتهم وفقا للبروتوكول ABVD/ABVP على مدى 9 سنوات (من عام 2007 إلى عام 2015).

يبلغ متوسط العمر 33 عاما. نسبة الجنس هي 0,96.

يعتبر تضخم العقد اللمفاوية هو العلامة المنبهة في 73,7% غالبيتها على مستوى العنق 91,4%.

متوسط الفحص كان متأخرا حيث تجاوز 6 أشهر في 57,9% من الحالات.

تشخيص مرض هودجكن يتم عبر التشريح المرضي لخزعة لعقدة لمفاوية في جميع الحالات. وفقا

لتصنيف منظمة الصحة العالمية، يعتبر نوع التصلب العقدي هو النوع السائد 69,3%.

أظهر تصنيف أن أربور المستخدم بعد تقييم انتشار المرض سيادة المراحل المتقدمة 73,7%، 72,8%

من المرضى أظهروا علامات تقدم سريرية أ مختبرية.

فيما يتعلق بالمراحل المحلية فوق الحجاب الحاجز 75% من المرضى ينتمون للمجموعة الغير مواتية

حسب EORTC، في حين 47,5% من المرضى ذوا الحالات المتقدمة لديهم $IPS \geq 3$ وبالتالي ينتمون

للمجموعة عالية الخطورة.

ولقد خضع مرضانا للعلاج الكيماوي (بروتوكول ABVD/ABVP) يليه العلاج الإشعاعي.

ثم بلوغ الشفاء السريري عند 67 مريض (58,8%) من الحالات، لوحظ الانتكاس في 11,4% من

الحالات وتوفي 4 مرضى.

وكان معدل البقاء الإجمالي على قيد الحياة في 5 سنوات 95,57%، ومعدل البقاء على قيد الحياة بدون

حدث 36,07%.

العوامل المؤثرة سلبا على معدل البقاء على قيد الحياة بدون حدث التي وجدنا أساسا هي، العقدة اللمفاوية

الضخمة، المراحل المتقدمة (المرحلة الثالثة والرابعة)، الطحال العقيدية، تجاوز نسبة الكريات البيضاء في الدم

15000، ارتفاع قيمة LDH، $VS \geq 50$ ، والتسرب إلى النخاع العظمي.



BIBLIOGRAPHIE



1. **William Townsend, David Linch**
Hodgkin's lymphoma in adults
Lancet 2012; 380: 836-47
2. **Swerdlow SH et al.**
The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms.
Blood 2016;127: 2375-2390
3. **Philippe Gaulard, Nicole Brousse**
Maladie de Hodgkin classique : biologie et formes frontières.
Ann Pathol 2004 ; 24 : 330-48.
4. **Connors JM**
State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma.
J Clin Oncol 2005;23:6400-8.
5. **Nelson Spector , Mario Alberto Costa , José Carlos Moraisl , Irene Bi As Oli , Cristiana Solza , Maria De Fatima Gaui , et Al.**
Intensified ABVP chemotherapy for the primary treatment of Hodgkin's disease.
Oncology Reports 9: 439-442, 2002.
6. **Küppers R, Rajewsky K, Zhao M, et al.**
Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development.
Proc Natl Acad Sci USA 994; 91:10962-6.
7. **J. Landman-Parker, S. Gorde-Grosjean.**
Lymphome de Hodgkin : données physiopathologiques récentes.
Archives de Pédiatrie 2009;16:667-668.
8. **Küppers R.**
The biology of Hodgkin's lymphoma.
Nat Rev Cancer 2009; 9:15-27.
9. **D. Re, M. Müschen, T. Ahmadi, C. Wickenhauser, A. Staratschek-Jox, U. Holtick, V. Diehl, J. Wolf ;**
Oct-2 and Bob-1 deficiency in Hodgkin and Reed-Sternberg cells.
Cancer Research 2001; 61 : 2080-2084.

10. **Jundt F, Kley K, Anagnostopoulos I, Schulze Probsting K, Greiner A, Mathas S et al.**
Loss of PU.1 expression is associated with defective immunoglobulin transcription in Hodgkin and Reed–Sternberg cells of classical Hodgkin disease. *Blood* 2002; 99 : 3060–2
11. **Rachael S. Felberbaum**
The Molecular Mechanisms of Classic Hodgkin's Lymphoma
Yale Journal of Biology and Medicine 78 (2005), pp. 201–207
12. **K. Roman, D. Re, J. Wolf, V. Diehl**
Part I: Hodgkin's lymphoma: molecular biology of Hodgkin and Reed–Sternberg cells
Lancet Oncol 2004; 5: 11–18
13. **Thomas R, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V.**
Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma.
European Society for Medical Oncology 2002:148–152.
14. **Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al.**
Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis.
N Engl J Med 2003; 349:1324–32.
15. **Kapatai G, Murray P.**
Contribution of the Epstein–Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma.
J Clin Pathol 2007;60: 1342–9.
16. **Amiel C.**
Cancer et VIH : comprendre et agir.
Médecine et maladies infectieuses 2008 ; 38 : 625–641.
17. **Pang D, Alston D, Eden TO, et al.**
Cancer risks among relatives of children with Hodgkin and non–Hodgkin lymphoma.
Int J Cancer 2008; 123 : 1407–10.
18. **M. Setakhr, L. Monfort;**
Sarcoïdose et réaction pseudo–sarcoïdosique associées aux affections malignes. *Louvain médical*; 124, janvier 2005 : 66–69
19. **Neil E. Caporaso, MD, Lynn R. Goldin, PhD, William F. Anderson, MD et al.**
Current Insight on Trends, Causes, and Mechanisms of Hodgkin's Lymphoma.
Cancer Journal 2009;15: 117–123

20. **L. Remontet, A. Buemi, M. Velten, A. Jouglu, J. Esteve.**
Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000.
Invs 2003
21. **Mohammed Adnane Tazi et al.**
Registre des cancers de Rabat, édition 2009
22. **BOISSEL N.**
Lymphomes malins.
La conférence d'hippocrate 2005;1-10-164 :14-23.
23. **H. Hjalgrim et al.**
Incidence of Hodgkin's disease in Nordic countries;
Lancet 2001; 358: 297-98
24. **A. Quessar et al.**
Lymphomes Hodgkiniens de l'adulte : l'expérience Casablancaise
Service d'Hématologie et d'Oncologie CHU Ibn Rochd Casablanca
25. **R. Benlakhel.**
Groupe d'étude du Lymphome Hodgkinien de l'adulte en Tunisie, protocole MDH 2008.
Journées nationales d'Hématologie 2014
26. **DA. Diallo et al.**
Epidémiologie actuelle des hémopathies malignes dans les services d'hématologie
oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du Point G, Bamako, Mali ; 1 :
service d'hématologie oncologie médicale ; 2 : service de médecine interne, hôpital du
Point G, Bamako, Mali.
27. **KG. Koffi et al.**
Résultats du traitement de 62 cas de maladie de Hodgkin en Côte d'Ivoire ; Bull Soc
Pathol Exot, 2000, 93, 1, 55-57
28. **A. Boukerche et al.**
La maladie de Hodgkin dans L'ouest algérien
Service de radiothérapie, CHUO, Oran, Algérie
29. **Elie Serge ZAFRANI**
Hémopathies malignes et foie
Département de Pathologie.Hôpital Henri Mondor –Université Paris 12 Val de Marne et
Assistance Publique– Hôpitaux de Paris

30. **J.-M. Cournac, E. Romeo, E. Poisnel, J.-S. Blade, et al**
Atteinte pulmonaire dans la maladie de Hodgkin : à propos de cinq observations
La Revue de Médecine Interne Volume 32, Supplement 2, December 2011, Pages S325-
S326
31. **Y. Ben Naoum et al.**
Localisation bronchique révélatrice d'une maladie de Hodgkin
Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 599-601
32. **H. Rachid et al.**
Maladie de Hodgkin à localisation endobronchique
Service des Maladies Respiratoires, Hôpital Ibn Rochd, Casablanca, Maroc
33. **Rayakar Vinayak , K. B. Chandrappa, K.P. Basavaraju**
HODGKINS LYMPHOMA OF THE MAXILLARY SINUS: A RARE OCCURRENCE
journal of Evolution of Medical and Dental Sciences 2013; Vol2, Issue 34, August 26;
Page: 6474- 6477
34. **Kochbati, N. Chraiet, C. Nasr**
Maladie de Hodgkin du cavum : à propos de 3 cas.
Cancer/Radiothérapie 10 (2006)142-144
35. **D. Jaubert , H. Eghbali, J.G. Fuzibet, A. Pesce,et al**
Localisations osseuses révélatrices de la maladie de hodgkin. À propos de 11
observations
La Revue de Médecine Interne Volume 13, Issue 1, January-February 1992, Pages 21-26
36. **K. Doghmi, J.-V. Malfuson, M. El Ouennass**
Maladie de Hodgkin avec atteinte médullaire
La Presse Médicale – Février 2005
37. **A. Alkhalil a, C. Elziere a , C. Kelaidi b , C. Belin a et al**
Lésion intracrânienne révélatrice d'une maladie de Hodgkin
Revue neurologique 164 (2008) 200-205
38. **J. Serratrice a, A. Ben Amri a, R. Bouabdallah b, M. Ceccaldi c, et al.**
Méningite et confusion fébrile a` rechute : encéphalite limbique révélant une maladie
d'Hodgkin
Revue neurologique 165 (2009) 76-80

39. **Loubna Elmachbouh, Fouzia Hali, Farida Marnissi, Hakima Benchikhi et al**
Ichtyose acquise révélant une maladie de Hodgkin
Presse Med. (2015),
40. **C. Alliot, P. Lenvers, M. Besson**
Forme cutanée pure de la maladie de Hodgkin
Rev Méd interne 2001; Suppl 4
41. **41) Asabbane A, Kebdani T, Rami K, Kabbaj H, Mouhout A, Hassouni K et al.**
Maladie de Hodgkin de stades I et II sus- et sous-diaphragmatiques à l'institut national
d'oncologie de Rabat.
Cancer/Radiothérapie 2009 ;13:644-697.
42. **Word Health Organization classification of tumours**
Pathology and Genetics Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues Edited by Elaine
S Jaffe Nancy Lee Harris HSHodgkin lymphoma.
Chapitre 8: 237-253
43. **Pileri S, Ascani S, Leoncini L, Sabattini E, Zinzani P, Piccaluga P, et al.**
Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint.
J Clin Pathol 2002;55:162-176.
44. **C. Montalban et al.**
Influence of Biologic Markers on the Outcome of Hodgkin's Lymphoma: A Study by the
Spanish Hodgkin's Lymphoma Study Group
JCO 2004; Volume 22 Number 9
45. **K L Grogg, R F Miller, A Dogan**
HIV infection and lymphoma
J Clin Pathol 2007;60:1365-1372
46. **F. Montravers, C. de Bazelaire, K. Kerrou, C. Farges, et al**
Imagerie radiologique et TEP scanner des lymphomes de l'adulte et de l'enfant ;
J Radiol 2008 ; 89 : 371-86
47. **C. Bodet-Milina, T. Eugènea , T. Gastinne b, C. Baillya et al**
La place de la TEP au FDG dans l'évaluation des lymphomes en 2012
J Radio Diagnostique et Interventionnelle (2013) 94, 164-174

48. **T. de La Motte Rouge, M. Schneider ;**
Anémie et lymphome
Bull Cancer Volume 92, numéro 5, Mai 2005
49. **Cracco C, Divine M, Maitre B.**
Atteintes thoraciques au cours des lymphomes hodgkiniens.
Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 999-1012.
50. **TV. Colby.**
Hodgkin's disease: clinico-pathologic study of 659 cases.
Cancer 1981; 49: 1848-58.
51. **Diederich S, Link TM, Zühlsdorf H, Steinmeyer E, et al**
Pulmonary manifestations of Hodgkin's disease: radiographic and CT findings.
Eur Radiol 2001; 11 : 2295-305.
52. **RA. Castellino et al.**
Hodgkin disease: contributions of chest CT in the initial staging evaluation.
Radiology 1986; 160 : 603-5.
53. **Carette M, Bazot M, Khalil A, Tassart M, Chopier J, Breton C, et al.**
Imagerie thoracique des lymphomes.
Feuillets de radiologie 1997;38:184-197.
54. **Vinnicombe SJ, Reznick RH.**
Computerised tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003; 30(suppl 1):S42-S55).
55. **Elie Serge ZAFRANI**
Hémopathies malignes et foie
Département de Pathologie – Hôpital Henri Mondor –Université Paris 12 Val de Marne et
Assistance Publique– Hôpitaux de Paris
56. **K.Doghmi. et al.**
Maladie de Hodgkin avec atteinte médullaire : Intérêt de la tomодensitométrie par
émissions de positons.
Presse Med 2005; 34 : 227-9

57. **Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al.**
Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting.
J Clin Oncol 1989; 7:1630-6.
58. **Glass C, MD, John Peter Smith Hospital, Fort Worth, Texas.**
Role of the Primary Care Physician in Hodgkin Lymphoma.
American Family Physician 2008; 78:616.
59. **By M. Tubiana, M. Henry-Amar, P. Carde, J.M.V. Burgers, M. Hayat, E. Van der Schueren, et Al.**
Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages i and ii in hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group Controlled Clinical Trials: 1964-1987.
Blood. Vol 73. No 1 (January), 1989: pp 47-56.
60. **Paul J. Bröckelmanna , Maria K. Angelopouloub , Theodoros P. Vassilakopoulosb**
Prognostic factors in Hodgkin lymphoma
Seminars in Hematology 53 (2016) 155-164
61. **M. Sieber et al.**
Treatment of Hodgkin's disease: results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group.
Ann Oncol 2000; 11 suppl1: 81-85
62. **D. Hasenclever et al.**
A prognostic score for advanced HD. International Prognostic Factors Project on Advanced HD.
N Engl J Med 1998; 339: 1506-1514
63. **JE. Kahn et al.**
Causes non parasitaires des grandes hyperéosinophilies.
Presse Med. 2006; 35: 144-52
64. **Straus DJ, Gaynor JJ, Myers J, Merke DP, Caravelli J, Chapman D et al.**
Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease with alternating potentially non cross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy.
J Clin Oncol 1990; 8: 1173-1186

65. **Eghbali H, Soubeyran P, Soubeyran I, Monnerau A, Cazorla S.**
Actualités des lymphomes.
Bulletin du Cancer 2002 ; 89 :89-99.
66. **F. Droueta, X. Cahub, Y. Pointreuc, F. Denisd, M.A. Mahé.**
Lymphome de Hodgkin.
Cancer/Radiothérapie 2010; 14 Suppl. 1: S198-S209.
67. **Norbert Schmitz, Beate Pfistner, Michael Sextro, Markus Sieber, Angelo M Carella, Matthias Haenel, et Al.**
Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial.
The Lancet, Vol 359, June 15, 2002.
68. **Séverine Lissandrea, Aline Tanguy-Schmidta, Marie-Pierre Molesa, Norbert Ifraha.**
Place de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement des hémopathies de l'adulte.
Revue Francophone des Laboratoires Volume 2007, Issue 395, September-October 2007, Pages 37-44.
69. **Federico M., Bellei M., Brice P., Brugiattelli M., Nagler A., Gisselbrecht C., et al**
High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy,
J. Clin.Oncol 21(12)(2003) 2320-2325
70. **M.T. Rubio, H. Ghesquières, J. Yves Blay**
La maladie de Hodgkin : la biologie au service du clinicien vers de nouveaux facteurs pronostiques et de nouvelles approches thérapeutiques
Bulletin du cancer. Vol 88, N° 11, 1081-90, Novembre 2001, Synthèse
71. **S Depil, O Moralès, Ca URIAULT**
Maladie de Hodgkin et virus Epstein-Barr : Physiopathologie et perspectives thérapeutiques
Annale de biologie Clinique, Vol62, N°6,639-48, Novembre-Décembre 2004, revue générale.
72. **U. Rehwald et al.**
Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group
Blood, 15 January 2003, Vol.101, No. 2, pp. 420-424

73. **N. Boisson et al.**
La TEP-TDM dans la maladie de Hodgkin : expérience clermontoise
Médecine Nucléaire 31 (2007) 562-567
74. **H. Dittmann, M. Sokler, C. Kollmannsberger, BM. Dohmen, C. Baumann, A. Kopp et al.**
Comparison of 18FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma.
Oncol Rep 2001; 8: 1393-1399
75. **D. de Verbizier, E. Barbotte, M. Baudard, F. Comte, M. Rossi, D. Mariano-Goulart ;**
La tomographie par émission de positons au 18-FDG dans la caractérisation des masses résiduelles en fin de traitement dans les lymphomes : étude quantitative rétrospective ;
Médecine Nucléaire 31 (2007) 99-109
76. **BD. Cheson, B. Pfistner, ME. Juweid, RD. Gascoyne, L. Specht, SJ. Horning, et al.**
Revised response criteria for malignant lymphoma.
J Clin Oncol 2007; 25: 579-86.
77. **MR. Weihrauch, D. Re, K. Scheidhauer, S. Ansen, M. Dietlein, S. Bischoff et al.**
Thoracic positron emission tomography using (18) fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin's disease. Blood
2001; 98: 2930-2934
78. **SEAM P, JANIK JE, LONGO DL, DEVITA VT.**
Role of chemotherapy in Hodgkin's lymphoma.
Cancer J 2009; 15: 150-4.
79. **YAHALOM J.**
Role of radiation therapy in Hodgkin's lymphoma.
Cancer J 2009; 15: 155-60.
80. **ENGERT A., FRANKLIN J., EICH HAT ET AL.**
Two cycles of ABVD plus EF-RT is superior to RT alone in early favourable Hodgkin's Lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. Hodgkin's
J Clin Oncol 2007; 25 (23): 3495-502.75
81. **Engert A, Diehl V, Pluetschow A, Eich HT, Herrmann R, Doerken B et coll.**
Two cycles of ABVD followed by involved field radiotherapy with 20 gray is the new standard of care in the treatment of patients with early-stage Hodgkin lymphoma: final analysis of the randomized German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 [abstract].
Blood 2009; 114:299.

- 82. John Radford**
Limited-Stage Disease: Optimal Use of Chemotherapy and Radiation Treatment;
Hematology 2008 American Society of Hematology 321-325
- 83. C. Ferme ;**
Lymphome de Hodgkin : traitement des stades localisés sus diaphragmatiques
Oncologie (2008) 10: 303-306
- 84. E. Brusamolino et al.**
Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up ;
Haematologica 2009 ; 94 (4) ; 550-565
- 85. DB. Duggan et al.**
Randomized Comparison of ABVD and MOPP/ABV Hybrid for the Treatment of Advanced Hodgkin's disease: Report of an Intergroup Trial;
J Clin Oncol 21:607-614. 2003 by American Society of Clinical Oncology.
- 86. John Kuruvilla ;**
Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma; American Society of Hematology 2009; 497-506
- 87. Aleman BM, Raemaekers JM, Tomisic R, Baaijens MH, Bortolus R, Lybeert ML et coll.**
Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67:19-30.
- 88. Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M.**
Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.
Ann Oncol 2009;20(suppl. 4):108-9.
- 89. Zerhouni s.**
Place de la radiothérapie dans le lymphome de hodgkin de l'adulte
Thèse Doctorat Médecine Fès ; 2011 ; N° 159 ; 179 pages.
- 90. .HAMOUR, M.BENHALILOU, el al**
Résultat du protocole ABVDPlat versus ABVD dans le traitement de la maladie de HODGKIN
Service d'hématologie Service de radiothérapie CHU.CONSTANTINE Algérie

91. **Michel Meignan, Martin Hutchings, Lawrence H. Schwartz**
Imaging in Lymphoma: The Key Role of Fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography
Oncologist. 2015 Aug; 20(8): 890–895.
92. **Azim Jalali, Francis J. Ha , Geoff Chong et al**
Hodgkin lymphoma: an Australian experience of ABVD chemotherapy in the modern era
Ann Hematol. 2016 Apr; 95(5):809–16
93. **FERME C., EGHBALI H., MEERWALDT JH.**
Chemotherapy plus involved field radiation in early stage HD.
N Engl J Med 2007; 357: 1916–57.
94. **Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A et coll.**
ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: Results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo studio dei Linfomi Trial.
J Clin Oncol 2009; 27:805–11
95. **Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al.**
ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned.
N Engl J Med 2011; 365 : 203–12.
96. **Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al.**
ABVD (8 cycles) vs BEACOPP (4 escalated cycles => 4 baseline) in stage III–IV high risk Hodgkin Lymphoma (HL): first results of EORTC Intergroup 2012 study.
ASCO 2012
97. **Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, Jack A, Mead B, Hancock BW et coll.**
Randomized comparison of the Stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244.
J Clin Oncol 2009; 27:5390–6
98. **Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S.**
ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results.
J Clin Oncol 2004; 22: 2835–41.
99. **Andrea K.**
Late effects of Hodgkin's disease and its treatment
Cancer J. 2009 Mar–Apr; 15(2):164–8

- 100. Andrea K.**
Review of the cardiac long-term effects of therapy for Hodgkin lymphoma Br J Haematol. 2011 Jul; 154(1):23-31
- 101. Jóna Á, Miltényi Z, Ujj Z, Garai I, Szilasi M, Illés Á.**
Late pulmonary complications of treating Hodgkin lymphoma: bleomycin-induced toxicity.
Expert Opin Drug Saf. 2014 Oct; 13(10):1291-7.
- 102. Koontz B, Kirkpatrick J, Clough R, Et Al.**
Combined modality therapy versus radiotherapy alone for treatment of early stage Hodgkin disease: cure versus complications.
J Clin Oncol 2005; 24: 605-11.
- 103. D J. Straus, et al**
Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease
Blood, 1 December 2004 . Volume 104, number 12
- 104. FRANCHI-REZGUI P., ROUSSELOT P., ESPIE M ET AL.**
Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for HL and NHL.
Haematol 2003; 4: 116-20.
- 105. FITOUSSI O., EGHBALI H., BERJON JP.**
Semen analysis and cryoconservation before treatment in Hodgkin Disease.
Ann Oncol 2000; 11: 679-84
- 106. D C. Linch et al**
Hodgkin's Lymphoma: Choice of Therapy and Late Complications
Hematology 2000
- 107. MEYER et al.**
Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group.
J Clin Oncol. 2005 Jul 20; 23(21):4634-42. Epub 2005 Apr 18.
- 108. DORES GM, METAYER C, CURTIS RE, ET AL.**
Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease.
J Clin Oncol. 2002; 20: 3484-3494.

- 109. V. Diehl et al.**
HD10: Investigating reduction of combined modality treatment intensity in early stage Hodgkin's lymphoma. Interim analysis of a randomized trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG).
Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005: 6506
- 110. Andreas Josting et al.**
Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group;
Blood 2000; 96: 1280-1286
- 111. A. Josting, J. Franklin, M. May, P. Koch, MK. Beykirch, J. Heinz, et al.**
New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group.
J Clin Oncol 2002; 20:221-30.
- 112. Andre M, Henry-Amar M, Pico JL, Brice P, Blaise D, Kuentz M, et al.**
Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: a case-control study.
Société Française de Greffe de Moelle.
Clin Oncol 1999; 17: 222-9.
- 113. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P et al.**
Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation.
Blood 2003; 102:53-9.
- 114. JE. Anderson, MR. Litzow, FR. Appelbaum, G. Schoch, LD. Fisher, CD. Buckner, et al.**
Allogeneic, syngeneic, and autologous marrow transplantation for Hodgkin's disease: the 21 year Seattle experience.
J Clin Oncol 1993 ; 11 2342-50.
- 115. AJ. Peniket, MC. Ruiz de Elvira, G. Taghipour, C. Cordonnier, E. Gluckman, T. de Witte, et al.**
European Bone Marrow Transplantation Lymphoma Registry. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation.
Bone Marrow Transplant 2003;31:667-78.

قسم الطب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية
لل قريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخاً لكل زميل
في المهنة الطبية

مُتعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيّتي، نقيّة ممّا
يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 010

سنة 2017

**تقييم البروتوكول الوطني لعلاج مرض الهودجكين
تجربة مصلحة أمراض الدم
بالمستشفى الجامعي محمد السادس**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 01 / 02 / 2017

من طرف

السيدة خديجة البوهادي

المزودة في 27 يناير 1987 بإنزكان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مرض الهودجكين – بروتوكول - البالغين - عوامل النذير- الشفاء السريري - الانتكاس.

اللجنة

الرئيس

أ. التازي

السيد

المشرف

أستاذ مبرز في أمراض الدم

ل. مهمال

السيد

أستاذ في أمراض الدم

م. خوشاني

السيدة

أستاذة مبرزة في العلاج بالأشعة

ع. العمراني

السيد

أستاذ مبرز في العلاج بالأشعة

الحكام