

Royaume du Maroc المملكة المغربية

PLAN

ABREVIATIONS	4
LISTE DES FIGURES.....	7
LISTE DES TABLEAUX	10
INTRODUCTION.....	12
MATERIEL ET METHODES.....	24
I. Conception de l'étude	25
II. Population d'étude	26
1. Critères d'inclusion	26
2. Critères d'exclusion	26
III. Méthodes	27
IV. Etudes statistiques	27
RESULTATS	29
I. Résultats descriptifs	30
1. Caractères épidémiologiques	30
2. Données cliniques	36
3. Données paracliniques	42
4. Traitement	61
4.1. Présentation des moyens thérapeutiques utilisés pour nos patients	62
4.1.1. Chimiothérapie	62
4.1.2. Radiothérapie	63
4.1.3. Traitement adjuvant	64
4.2. Le traitement de 1 ^{ère} lignée	64
4.3. Réévaluation de la réponse au traitement de 1 ^{ère} lignée	65
4.4. Traitement de 2 ^{ème} lignée	68
4.5. Réévaluation de la réponse au traitement de 2 ^{ème} lignée.....	68
4.6. Traitement de 3 ^{ème} lignée	72
4.7. Réévaluation de la réponse au traitement de 3 ^{ème} lignée	72

4.8. Traitement de 4 ^{ème} lignée	75
4.9. Réévaluation de la réponse au traitement de 4 ^{ème} lignée.....	75
4.10. Autres lignées	77
5. Suivi et évolution.....	78
II. Résultats analytiques	80
DISCUSSION	84
I. Profil épidémiologique	85
II. Circonstances de découverte	89
III. Signes physiques	90
IV. Diagnostic positif	95
V. Bilan d'extension	98
VI. Classification par stades cliniques et facteurs pronostiques	108
1. Classification d'Ann Arbor modifiée par Cotswolds	108
2. Facteurs pronostiques et groupes pronostiques-thérapeutiques	110
VII. Traitement	113
1. Traitement de première lignée	114
2. Traitement de rattrapage	117
RECOMMANDATIONS ACTUELLES	129
CONCLUSION	130
ANNEXE	144
RESUMES.....	144
REFERENCES.....	153

ABREVIATIONS

ADP	: adénopathie
Ag	: Antigène
ABVD	: Adriamycine–Bléomycine–vinblastine–dacarbazine
AGCS	: autogreffe des cellules souches
BK	: bacille de Koch
BEACOPP	: Bléomycine, Etoposide, Adriamycine, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisone
BEACOPP esc	: BEACOPP escaladé
BEACOPP std	: BEACOPP standard
BOM	: biopsie ostéo–médullaire
CAR–T cells	: cellules T à récepteur antigénique chimérique
Cellules HRS	: cellules de Hodgkin et Reed–Sternberg
CRS	: Cellule de Reed–Sternberg
CRP	: C–reactive protein
CSH	: cellules souches hématopoïétiques
CTAP	: cervico–thoraco–abdomino–pelvienne
CTHD	: chimiothérapie à haute dose
CM	: cellularité mixte
DL	: déplétion lymphocytaire
EBV	: Epstein Barr Virus
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
EMA	: Antigène épithélial membranaire
ETT	: Echographie trans–thoracique.

18 FDG	: Désoxyglucose marqué au fluor 18
GHSG	: German Hodgkin Study Group
GOT	: transaminase glutamique oxalo-acétique
GPT	: transaminase glutamique-pyruvique
HAS	: Haute autorité de Santé
HIV	: human immunodeficiency virus
HRS	: cellule de Hodgkin/Reed-Sternberg
HMG	: hépatomégalie
ICE	: ifosfamide, carboplatine et étoposide
IHC	: immuno histochimie
IMT	: indice médiastino-thoracique
Ig	: Immunoglobuline
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IPS	: international pronostic score
LH	: Lymphome Hodgkinien
LDH	: lactates déshydrogénases
LH	: lymphome de Hodgkin
LHNPL	: lymphome de Hodgkin nodulaires à prédominance lymphocytaire
LMNH	: lymphome malin non hodgkinien
MDH	: maladie de Hodgkin
MNI	: Mononucléose infectieuse
MH	: Maladie de Hodgkin
MHC-SN	: Maladie de Hodgkin classique sclérosante nodulaire
MHC-CM	: Maladie de Hodgkin classique à cellularité mixte
MHC-RL	: Maladie de Hodgkin classique riche en lymphocytes

MHC-DL	: Maladie de Hodgkin classique à déplétion lymphoïde
MHNPL	: Maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire
MMAE	: monométhylauristatine E
NFS	: numération formule sanguine
NFkB	: nuclear factor kappa B
Pax 5	: pair box protein
PD-1	: Programmed cell death 1
PD-L1	: Programmed death–ligand 1
PL	: prédominance lymphocytaire
PNN	: polynucléaires neutrophiles
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORL	: Oto–rhino–laryngologie
RC	: Rémission complète
RP	: rémission partielle
REAL	: Revised European American Lymphoma
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results
SG	: survie globale
SMG	: splénomégalie
SMIOH	: Service de Médecine Interne et d’Onco–Hématologie
SN	: scléro–nodulaire
TDM	: tomodensitométrie
TEP	: tomographie par émission de positrons
TEP au 18–FDG	: Tomographie par émission de positons au 18 fluorodésoxyglucose
VS	: Vitesse de sédimentation
VIH	: Virus d’immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Origine des cellules de Reed–Sternberg	14
Figure 2. Répartition en fonction du sexe	30
Figure 3. Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge	32
Figure 4. Répartition géographique des patients.....	33
Figure 5. Répartition en fonction de l'assurance maladie.....	34
Figure 6 . Répartition des patients selon la profession	35
Figure 7. La répartition des signes fonctionnels	38
Figure 8. Répartition selon les sites ganglionnaires.....	39
Figure 9. Taille des adénopathies périphériques	40
Figure 10. Examen pleuro–pulmonaire initial chez les formes réfractaires et les rechutes	41
Figure 11. Répartition des patients selon le type histologique.....	43
Figure 12. LH scléronodulaire (HES X400) : présence d'un stroma tumoral riche en polynucléaire éosinophile et en lymphocytes [Laboratoire d'anatomie–pathologique, CHU Hassan II, Fès].	44
Figure 13. LH classique à cellularité mixte (HES x400) : présence de cellule de Hodgkin et de cellules de RS (flèche) au sein d'un infiltrat réactionnel comportant des polynucléaires éosinophiles et des lymphocytes [Laboratoire d'anatomie pathologique, CHU Hassan II , Fès].	44
Figure 14. Résultats des principaux marqueurs immunohistochimiques	45
Figure 15. étude immunohistochimique : Marquage positif des cellules tumorales par l'anticorps anti–CD30	46
Figure 16. étude immunohistochimique : Marquage positif des cellules tumorales par	

l'anticorps anti-CD15.	46
Figure 17. Coupe axiale passant par l'étage cervical après injection du produit de contraste iodé montrant de volumineuses adénopathies jugulo-carotidiennes et spinales gauches , confluentes réalisant un magma d'adénopathies refoulant le paquet vasculo-nerveux homolatéral	47
Figure 18. TDM thoracique après injection du produit de contraste iodé ,fenêtre médiastinale : volumineuse masse ganglionnaire médiastinale antérieure et supérieure entourant l'arche aortique et les troncs supra-aortiques.....	49
Figure 19. TDM abdominale , coupes axiales : présence de multiples lésions nodulaires hypodenses hépatiques intéressant les différents segments hépatiques et spléniques,associées à une hépatosplénomégalie.	51
Figure 20. Résultats des principales anomalies de la NFS	55
Figure 21. Résultats de la vitesse de sédimentation	56
Figure 22. Taux de la LDH.....	57
Figure 23. Répartition des stades cliniques selon la classification d'Ann-Arbor	58
Figure 24. Répartition selon la classification d'ann-arbor	59
Figure 25 . Score IPS chez les patients appartenant aux stades avancés de LH.....	60
Figure 26 . Moyens utilisés pour le traitement de nos patients	63
Figure 27.TDM cervico -thoraco-abdomino-pelvienne apres injection du produit de contraste iodé objectivant une progression apres 4 cures d'ABVD	66
Figure 28. TDM cervicale ,coupes axiales, après injection du produit de contraste iodé montrant une progresion après 2 lignées thérapeutiques	71
Figure 29. TDM thoracique fenêtre mediastinale , coupe axiale,après injection du produit de contraste iodé objectivant une rechute	74
Figure 30 . Evolution des patients au long cours.....	78

Figure 31. TDM cervico thoracique après injection du produit de contraste iodé ,en coupes axiales montrant une réponse partielle chez une patiente ayant reçu 2 lignes thérapeutiques :.....	79
Figure 32 . Répartition des cas du lymphome d'Hodgkin selon l'âge et le sexe, RCRC, 2005–2007	88
Figure 33. LH classique scléronodulaire (HES $\times 100$) : présence de septas fibreux découpant le parenchyme ganglionnaire en nodules [Laboratoire d'anatomie pathologique, CHU Hassan II, Fès].	97
Figure 34. (A) Radiographie de thorax de face : syndrome médiastinale en «cheminée », (B) Atteinte médiastinale volumineuse.	100
Figure 35. Coupe axiale scannographique injectée passant par l'étage cervical montrant une volumineuse adénopathie sus-claviculaire gauche, refoulant la veine jugulaire interne et l'artère carotide commune homolatérales.	101
Figure 36. Pet scan objectivant des foyers hypermétaboliques pathologiques au niveau du colon droit, de la loge rénale avec atteinte active pathologique ostéomédullaire assez diffuse et atteinte ganglionnaire sus et sous diaphragmatique	105
Figure 37. Classificaion EORTC des stades localisés	111
Figure 38. Mécanismes d'action du brentuximab vedotin dans les cellules tumorales CD30 positives.....	122
Figure 39. Etapes de production des CAR T – cells	127
Figure 40 . Rôle de la chimiothérapie de lymphodéplétion dans l'expansion et la persistance des CART cells	128

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Echelle de Deauville.....	19
Tableau II. Classification en groupes pronostiques du LH. [29]	21
Tableau III. Répartition géographique des patients.....	33
Tableau IV. Répartition en fonction des variables sociales	34
Tableau V. Antécédents médicaux des patients.....	36
Tableau VI. Antécédents chirurgicaux des patients	37
Tableau VII. Résultats de la TDM TAP.....	52
Tableau VIII. Résultats du Pet scanner.....	53
Tableau IX . Protocoles de chimiothérapie utilisés en 1 ^{ère} lignée.....	64
Tableau X . Résultats de la réévaluation initiale après 4 cures de la chimiothérapie de 1 ^{ère} lignée	65
Tableau XII. Résultats de la réévaluation après 6 cures de la chimiothérapie de 1 ^{ère} lignée	67
Tableau XIII . Résultats de la réévaluation après 8 cures de la chimiothérapie de 1 ^{ère} lignée	67
Tableau XIII. Protocoles de chimiothérapie utilisés en 2 ^{ème} lignée.....	68
Tableau XIV: Résultats de la réévaluation après 2 cures de la chimiothérapie de 2 ^{ème} lignée	69
Tableau XV. Résultats de la réévaluation après 4 cures de la chimiothérapie de 2 ^{ème}	70
Tableau XVI. Protocoles de chimiothérapie utilisés en 3 ^{ème} lignée.....	72
Tableau XVII . Résultats de réévaluation de la réponse après 2 cures de traitement de 3 ^{ème} lignée	73
Tableau XVIII. Protocoles de chimiothérapie utilisés en 4 ^{ème} lignée.....	75

Tableau XIX . Résultats de réévaluation de la réponse au traitement de 4 ^{ème} Lignée après 2 cures	75
Tableau XX. Traitements utilisés aux lignées avancées.....	77
Tableau XXI. Les corrélations entre les différents caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques et la non reponse primaire ou la rechute chez nos patients	81
Tableau XXII. Comparaison de l'incidence du lymphome d'hodgkin avec d'autres pays	87
Tableau XXIII. Comparaison avec les résultats des autres centres hospitaliers	99
Tableau XXIV. Classification d'ann arbor	109
Tableau XXV. Recommandations de prise en charge des lh refractaires ou en rechute [169]	129

INTRODUCTION

Le lymphome de Hodgkin est une hémopathie maligne lymphoïde caractérisée par la présence des cellules de Reed Sternberg. C'est l'un des lymphomes les plus fréquents, son incidence annuelle est de l'ordre de 3 cas pour 100000 personnes [1']

Il est plus fréquent chez l'homme (2 à 5 cas pour 100 000 habitants par an) que chez la femme (1 à 2 cas pour 100000 habitants par an) .

Son incidence paraît globalement stable ou en légère diminution dans les 20 dernières années. Elle peut être observée à tous les âges de la vie, mais avec un pic de survenue pendant la 3^{ème} décennie, et une incidence à nouveau en augmentation chez les personnes de plus de 70 ans [2'].

Le LH est une prolifération maligne lymphoïde B ganglionnaire, qui se distingue des autres lymphomes par la présence de cellules géantes basophiles à noyaux polylobés et multinucléolés, appelées cellules de Reed-Sternberg, au sein d'un infiltrat inflammatoire réactionnel polymorphe [1].

L'étude immunophénotypique de cRS n'a pas permis de préciser l'origine de ces cellules. Celle-ci a finalement été établie grâce à l'étude du réarrangement des régions variables des gènes des immunoglobulines après avoir isolé les cRS par technique de microdissection. Ce réarrangement, spécifique des lymphocytes B, a été retrouvé dans tous les cas étudiés confirmant ainsi que les cRS sont des cellules de la lignée B [3].

Ainsi, la perte d'identité de cellule B serait un moyen d'échapper à l'apoptose notamment par des mutations génétiques d'un inhibiteur de la voie NFkB qui n'est normalement pas activée dans les cellules B, et qui confère à la cellule tumorale un avantage en inhibant l'apoptose. [4] Ceci dit, les Crs dérivent des cellules lymphoïdes B issues des centres germinatifs ganglionnaires ayant échappé à l'apoptose [2] (figure1)



Cependant, certains facteurs peuvent contribuer à la transformation maligne, notamment le déficit immunitaire congénital ou acquis (infection VIH, greffe d'organe, maladie auto-immune...) [5] [6]. , les agents infectieux bactériens (*Helicobacter pylori*) ou surtout viraux (EBV, VIH, HTLV1, HVC, HHV8) [7], les agents toxiques environnementaux (pesticides, produits industriels) [8], ainsi que les facteurs génétiques.

Cliniquement, la MH se traduit par une augmentation du volume des ganglions lymphatiques. Elle est donc révélée dans la majorité des cas par l'apparition, surtout chez un adulte jeune, d'adénopathies périphériques. Elles sont dures, de taille inégale, indolores et sans caractère inflammatoire. [10]

L'atteinte médiastinale est présente chez la majorité des patients lors du diagnostic et peut être découverte sur une radiographie thoracique systématique ou à l'occasion de signes de compression (toux, dyspnée, douleur) avant l'apparition d'adénopathies périphériques.

Des signes généraux, tels que la fièvre persistante sans cause apparente, les sueurs nocturnes ou l'amaigrissement, peuvent précéder l'apparition des adénopathies périphériques ou la découverte d'une atteinte médiastinale.

Un prurit inexpliqué peut persister de façon isolée durant plusieurs mois. Et les douleurs survenant quelques minutes après l'ingestion d'alcool, sont très caractéristiques. [11, 12].

Les manifestations neurologiques sont rarement révélatrices ; il peut s'agir d'une sciatalgie ou exceptionnellement d'un tableau de compression médullaire, conséquence d'une atteinte osseuse rachidienne. [11]

Le diagnostic de la MH est histologique, et consiste en une biopsie-exérèse ganglionnaire.

En l'absence d'adénopathie périphérique, la biopsie d'une masse médiastinale, d'une atteinte extraganglionnaire ou une biopsie médullaire comportant une infiltration tumorale permet le diagnostic. [13]

Le fragment principal de la biopsie est destiné aux études histopathologiques morphologiques et immunophénotypiques après fixation et inclusion en paraffine.

L'examen anatomopathologique, révélera l'association de la présence des cellules de Reed Sternberg, binucléées, à nucléoles proéminents, et d'une destruction de l'architecture normale du ganglion. Il existe également une importante réaction cellulaire faite de lymphocytes T, d'histiocytes et d'éosinophiles.

Les cellules sont typiquement CD15+ et CD30+, souvent CD25+ et, dans près de la moitié des cas LMP+ (marqueur traduisant que les cellules de Reed–Sternberg contiennent le génome du virus d'Epstein–Barr) ; le CD20 (marqueur B) est le plus souvent négatif ; sa positivité devrait faire évoquer un lymphome de Popemma, doit être en revanche vérifiée.

En fonction des données de l'examen anatomopathologique, le lymphome de Hodgkin est classé en quatre sous-types histologiques selon la classification de l'OMS 2016 [14]

- le type 1 à prédominance lymphocytaire (PL) ;
- le type 2 scléro–nodulaire (SN) associé à la présence de sclérose
- le type 3 à cellularité mixte (CM) ;
- le type 4 à déplétion lymphocytaire (DL).

Une fois le diagnostic de la maladie est établi, un examen clinique minutieux ainsi qu'un bilan paraclinique complet vont pouvoir déterminer l'extension de la maladie et analyser les facteurs pronostiques afin de définir la stratégie thérapeutique.

L'examen clinique fait l'inventaire systématique des localisations accessibles :

- aires ganglionnaires superficielles, avec mesure des ganglions palpés, un diamètre supérieur à 1 cm étant considéré comme pathologique ;
- taille du foie et recherche d'une rate palpable (considérée comme pathologique) ;
- examen ORL, avec étude de l'anneau de Waldeyer, recommandé s'il existe une adénopathie cervicale haute.

Un schéma des atteintes ganglionnaires est recommandé.

Les examens biologiques peuvent se limiter à l'hémogramme et à la recherche de signes inflammatoires par la vitesse de sédimentation [15] ou la protéine C-réactive. La présence d'une anémie, d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, d'une lymphopénie ou, plus rarement, d'une éosinophilie ne sont pas spécifiques mais justifient la poursuite d'investigations [16] [17].

Les examens biologiques sont souvent normaux dans les formes localisées sans signes généraux.

Le taux sérique des LDH (lactate déshydrogénase) et le dosage de l'albuminémie par électrophorèse des protéines sériques sont des paramètres pronostiques des formes disséminées. [18]

Le bilan pré-thérapeutique comporte un bilan biologique hépatique, un ionogramme et une recherche de la créatinine.

La radiographie thoracique reste l'examen clé d'un diagnostic précoce car elle montre une image médiastinale anormale chez près de deux tiers des patients lors du diagnostic initial. [19]

Parmi les autres examens courants, l'échographie abdominale peut être contributive au diagnostic d'une fièvre inexpliquée, pour rechercher des nodules spléniques ou des adénopathies profondes devant un examen clinique normal.

La tomodensitométrie cervico- thoraco- abdomino-pelvienne, permet de visualiser les atteintes ganglionnaires – un ganglion de diamètre supérieur à 1 cm est considéré comme pathologique – et extra ganglionnaires, de mesurer les volumes tumoraux, et d'étudier le parenchyme pulmonaire, elle constitue une référence pour l'évolution. [19]

Aux données des résultats du scanner, une classification de Ann Arbor modifiée selon Costwolds [20] peut être établie , définissant les stades I à IV en fonction de l'extension de la maladie et servant de base à la définition des groupes pronostiques, sur lesquels reposent les schémas thérapeutiques. [21]

La tomographie par émission de positons au 18-fluorodéoxyglucose (TEP-FDG) est un progrès important de l'imagerie médicale ; elle détecte davantage de lésions que l'examen clinique et la tomodensitométrie [22][23].

La TEP-FDG peut guider d'autres techniques d'imagerie telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la biopsie, en particulier pour l'évaluation des atteintes osseuses et médullaires. Actuellement, la TEP-FDG est recommandée mais non indispensable dans le bilan initial.

En se basant sur des essais multicentriques internationaux, l'introduction d'une échelle pour l'interprétation de la TEP dans les phases intermédiaires et de fin de traitement, a permis de mieux évaluer la réponse au traitement initial [24] .Elle est fondée sur l'évaluation visuelle de l'absorption du FDG dans les sites concernés et permet de classer le résultat de la TEP en 5 stades, avec comme seuil de positivité le foie, c'est-à-dire une TEP positive en cas de score 4 ou 5.

L'échelle de Deauville a donné lieu à de nouvelles recommandations pour le bilan d'extension et aux critères dits « de Lugano » pour l'évaluation de la réponse thérapeutique [25] [26] (tableau I)

Tableau I. Echelle de Deauville

1-absence de captation

2-Captation inférieure ou égale à celle du médiastin

3-Captation supérieure au médiastin mais inférieure ou égale à celle du foie

4-Captation légèrement supérieure à la captation hépatique

5-Captation nettement supérieure à la captation hépatique, et/ou nouveaux foyers de la maladie.

Une réponse complète correspond à une disparition des lésions cibles. Une réponse partielle nécessite une diminution $> 50\%$ de la somme des produits des diamètres perpendiculaires (SPD) des 6 cibles. L'augmentation $> 50\%$ du SPD d'une seule lésion suffit pour définir la progression.

Le traitement standard de référence varie selon les groupes pronostiques en terme de choix stratégique, modalités et durée de traitements.

Les facteurs pronostiques ont permis de développer une stratégie thérapeutique adaptée à la gravité de la maladie, avec l'objectif de réduire l'incidence et la sévérité de la toxicité à long terme [27]

On distingue en premier lieu 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). Ensuite, au sein de chacune de ces deux grandes formes distinctes, il a été défini différents sous-groupes de patients afin d'affiner encore le pronostic. En effet, au sein des formes localisées, le score de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of

Cancer) permet, à partir de cinq items, de définir deux sous-groupes pronostiques (favorable contre défavorable). Parallèlement, au sein des formes étendues, l'IPSS (International Prognostic Scoring System) permet, à partir de sept items, de définir également deux sous-groupes pronostiques (favorable contre défavorable) (Tableau II) [85].

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

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

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

Pour les formes étendues, L'IPS (International prognostic score) est défini à partir de sept variables indépendantes : l'âge, le sexe masculin, le stade IV, l'hypoalbuminémie, l'anémie, l'hyperleucocytose et la lymphopénie (tableau II).

Tableau II. Classification en groupes pronostiques du LH. [29]

FACTEURS PRONOSTIQUES	GR OUPES THERAPEUTIQUES	
Facteurs pronostiques défavorables de l'EORTC pour les stades I-II sus-diaphragmatiques : -Âge ≥ 50 ans -Aires ganglionnaires envahies > 3 -Symptômes B et VS ≥ 30 mm ou absence de symptômes et VS ≥ 50 -Masse ganglionnaire volumineuse (> 10 cm ou rapport MT $\geq 0,35$)	-Aucun facteur défavorable -Au moins un facteur Défavorable+	-Stades cliniques I-II Favorables -Stades cliniques I-II Défavorables
Score pronostique international pour les stades III-IV · Âge > 45 ans · Sexe masculin · Stade IV · Albuminémie < 40 g/l · Hémoglobine $< 10,5$ g/dl · Leucocytes $\geq 15\ 000/\text{mm}^3$ · Lymphopénie $< 600/\text{mm}^3$ ou $< 8\%$	-0-2 facteurs - ≥ 3 facteurs	-Risque standard -Haut risque

Les protocoles de traitement reposent essentiellement sur la chimiothérapie et/ou la radiothérapie (20 à 30 grays).

Les protocoles de première lignée ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) ou BEACOPP escaladé (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone) sont utilisés selon la présence au diagnostic de facteurs de risque reposant sur l'extension de la maladie et certains critères cliniques et biologiques [30]

La réponse de la maladie au traitement est évaluée sur le plan volumétrique par un scanner et sur le plan métabolique par un TEP-scan selon les critères de Lugano. Un score 1 ou 2 est considéré comme une réponse métabolique complète, même en cas de masse résiduelle. Le score 3 représente probablement une bonne réponse, surtout lors de l'évaluation intermédiaire. Un score 4 ou 5 en fin de traitement correspond à un échec thérapeutique quelle que soit la réduction de la fixation tumorale [25] [26]

Les patients résistants 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. [31].

Il s'agit surtout des formes à forte masse tumorale, à large extension tumorale ou de l'existence de signes généraux. [32]

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 avec des signes en rapport avec la MDH. 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. Le traitement, dans le cas d'une rechute précoce, impliquera une nouvelle association de chimiothérapie suivie par une intensification avec greffe de cellules souches autologues. [33] [34]

En cas de rechute tardive (>12 mois après le traitement initial) un nouveau cycle de traitement peut être repris, il comprend une radiothérapie et/ou une chimiothérapie conventionnelle de type ABVD ou BEACOPP.

En plus de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie, certaines études suggèrent que l'immunothérapie, y compris les anticorps monoclonaux, joue un rôle positif dans le traitement de l'HL. Les résultats d'une immunothérapie ciblée utilisant des récepteurs chimériques anti-CD30 liés à des cellules T cytotoxiques spécifiques à l'EBV peuvent aider à atteindre rémission complète dans certains cas. [35]

MATERIEL ET METHODES

I. Conception de l'étude

Notre travail est une étude rétrospective, type descriptif et analytique. Réalisée à partir des dossiers médicaux informatisés (HOSIX) des patients pris en charge pour lymphome de Hodgkin au service de Médecine Interne et d'Onco-Hématologie du CHU HASSAN II de Fès.

Cette étude a pour objectif :

–Evaluer le profil épidémiologique (les prédispositions héréditaires, l'âge d'apparition, les variations ethniques et géographiques), clinique, paraclinique, évolutif et thérapeutique des lymphomes hodgkiniens chez les malades réfractaires/ou en rechute, pris en charge par le SMIOH du CHU Hassan II de Fès.

- Identifier les facteurs responsables de la mauvaise réponse primaire ou des rechutes chez nos patients.
- Evaluer la réponse de cette population aux autres lignées thérapeutiques.

Sur un total de 251 malades suivis pour MH, nous avons recensé 74 malades qui n'ont pas répondu au traitement initial (réfractaires primaires), ou ont rechuté au traitement après au moins 3 mois de rémission.

Cette étude s'est portée sur une période de 7 ans, allant de Janvier 2013 à Décembre 2019, sur un total de 74 patients, obéissant au suivi de la fiche d'exploitation (annexe) et aux critères d'inclusion et d'exclusion .

II. Population d'étude :

1. Critères d'inclusion

Les patients suivis pour lymphome de Hodgkin, ayant été hospitalisés au service de Médecine Interne et d'Onco-hématologie du CHU Hassan II durant une période de 7 ans, n'ayant pas répondu au traitement initial ou ayant récidivé après au moins 3 mois de rémission complète.

2. Critères d'exclusion

Nous avons exclu de notre étude :

- Tous les patients avec un dossier médical incomplet,
- Patients perdus de vue avant tout traitement,
- Patients perdus de vue ou décédés avant la réévaluation initiale.

III. Méthodes :

Les paramètres recueillis ont été évalués à partir du :

- Registre des malades entrants ,
- Dossiers cliniques des malades,
- Système informatique Hosix.

IV. Etudes statistiques :

- Nous nous sommes basés dans notre étude sur une fiche d'exploitation (annexe)
- Les données ont été colligées sur le logiciel EXCEL et analysées sur le logiciel IBM SPSS 25.
- Nous avons effectué une étude descriptive des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques, et évolutives des patients et analysé les corrélations entre ces données et la non réponse primaire ou la rechute, en utilisant le test de Khi-2. Il s'agit d'une analyse univariée .
- Nous avons aussi calculé les moyennes, les écarts-types, minimum et maximum, et le pourcentage pour les variables qualitatives.
- Cette étude a eu lieu en collaboration avec le service d'épidémiologie et de recherche clinique de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès
- Enfin, nous avons précisé les résultats de notre prise en charge diagnostique et thérapeutique devant cette pathologie et nous les avons discutés à la lumière des données de la littérature.

- Une recherche bibliographique structurée a été réalisée pour chaque section de notre travail. Les recherches bibliographiques ont été réalisées par le moteur de recherche PUBMED. Aussi d'autres sources de document ont été consultées tels que l'EMC et SCIENCE DIRECT, les thèses et les ouvrages d'Onco-hématologie.

RESULTATS

I. Résultats descriptifs

1. Caractères épidémiologiques :

Durant la période de notre étude, allant de Janvier 2013 à Décembre 2019, le service de Médecine Interne et d'Onco-Hématologie du CHU Hassan II a accueilli 251 cas de lymphome de Hodgkin au total avec une moyenne de 33.5 nouveaux cas /an durant notre période d'étude.

Nous avons inclus dans notre travail seules les formes réfractaires et les rechutes qui étaient au nombre de 74, soit 29.48% des patients hospitalisés pour un lymphome de Hodgkin.

a. Sexe :

Nous avons noté dans notre série une légère prédominance féminine (figure 2) : Femmes 55.40% (n=41) et Hommes 44.59% (n=33)

Le sexe ratio F/H était à 1.24

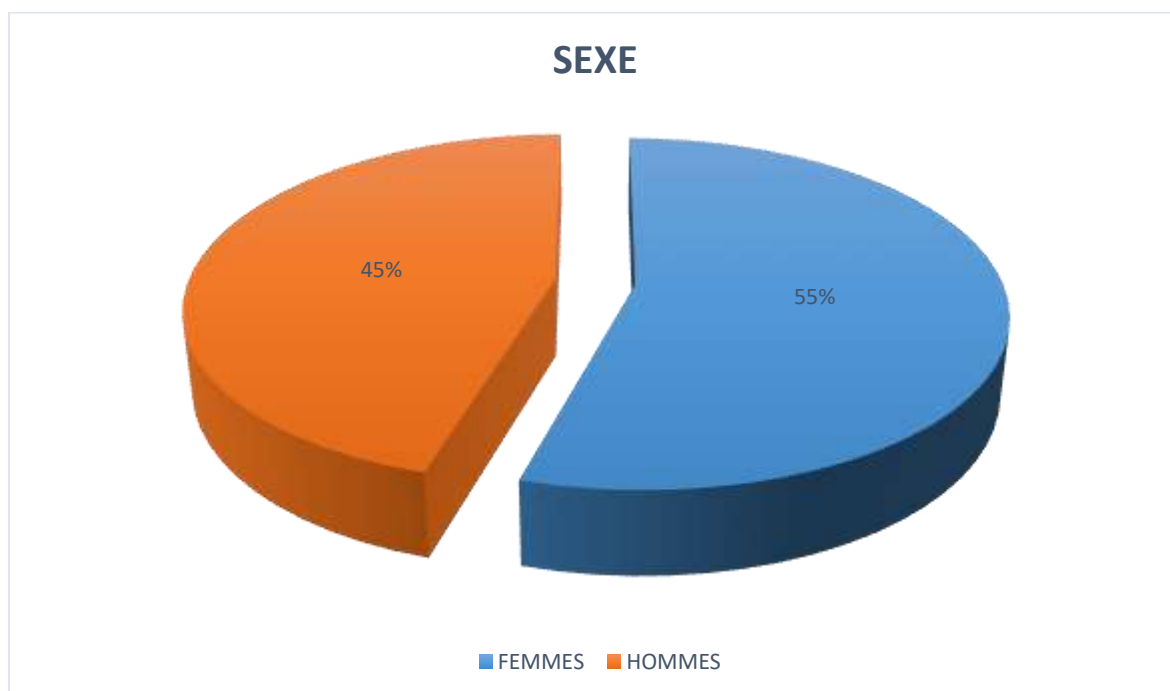


Figure 2. Répartition en fonction du sexe

b. L'âge :

Dans notre étude, l'âge moyen des patients était de 29,38 ans tout sexe confondu, avec +/- un écart type de 11,95.

Les âges extrêmes sont de 16 ans à 61 ans.

L'âge moyen des femmes et des hommes était respectivement de 28.98 ans et de 28.52 ans.

La répartition de notre population d'étude selon l'âge se définit comme suit (figure3) :

- La tranche d'âge de 16 à 30 ans est la plus représentée avec 48 patients (soit 64.86 % des patients), ce qui montre que la maladie de Hodgkin est fréquente chez cette tranche d'âge,
- La population âgée de 31 à 45 ans représente 22.97 %, soit 17 cas,
- La population âgée de 46 à 60 ans représente 10.81%, soit 8 cas ;
- Seulement 1 patient avait un âge > 60 ans.

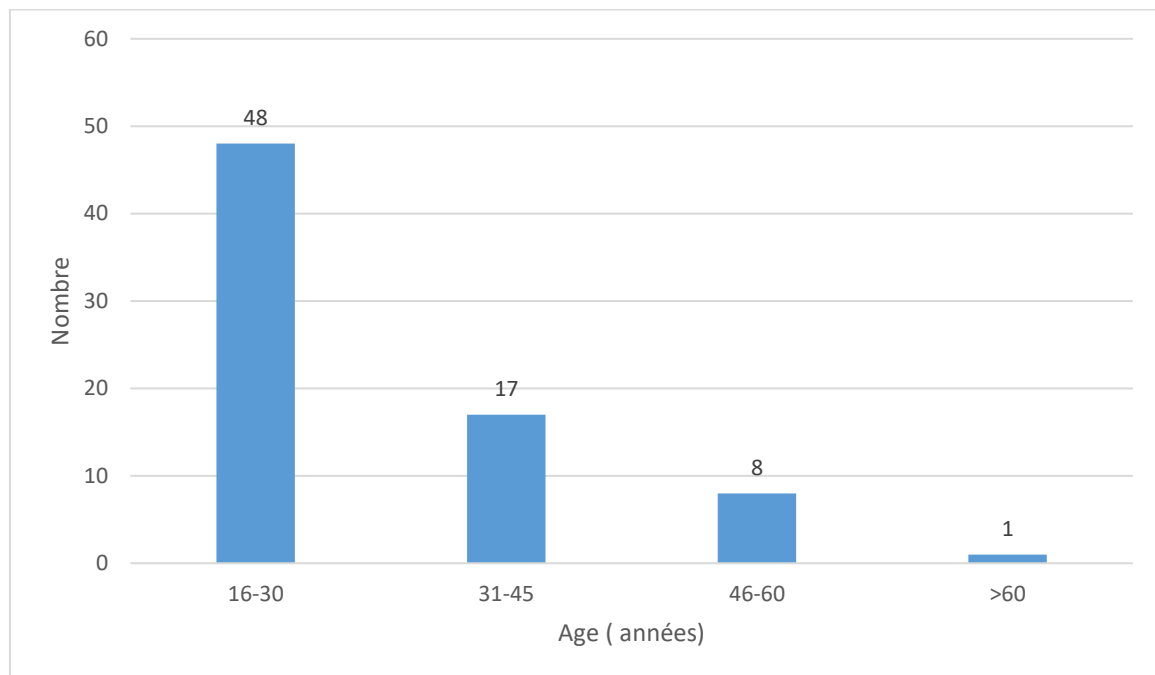


Figure 3. Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge

c. Répartition géographique :

Nous nous sommes intéressés au lieu d'origine et de résidence des patients de notre série afin de déterminer leur profil démographique.

Il est à noter que comme l'étude est rétrospective, certains dossiers ne contenaient pas cette information (6 dossiers).

Nous avons recensé une majorité de 85.13% de cas originaires d'un milieu urbain (n=63), et 6.75% de nos patients étaient originaires du milieu rural (n=5),

Comme le résumant le tableau III et la figure 4 ,

Tableau III. Répartition géographique des patients

	NOMBRE (N)	POURCENTAGE (%)
Origine géographique		
Rural	5	6.75
Urbain	63	85.13

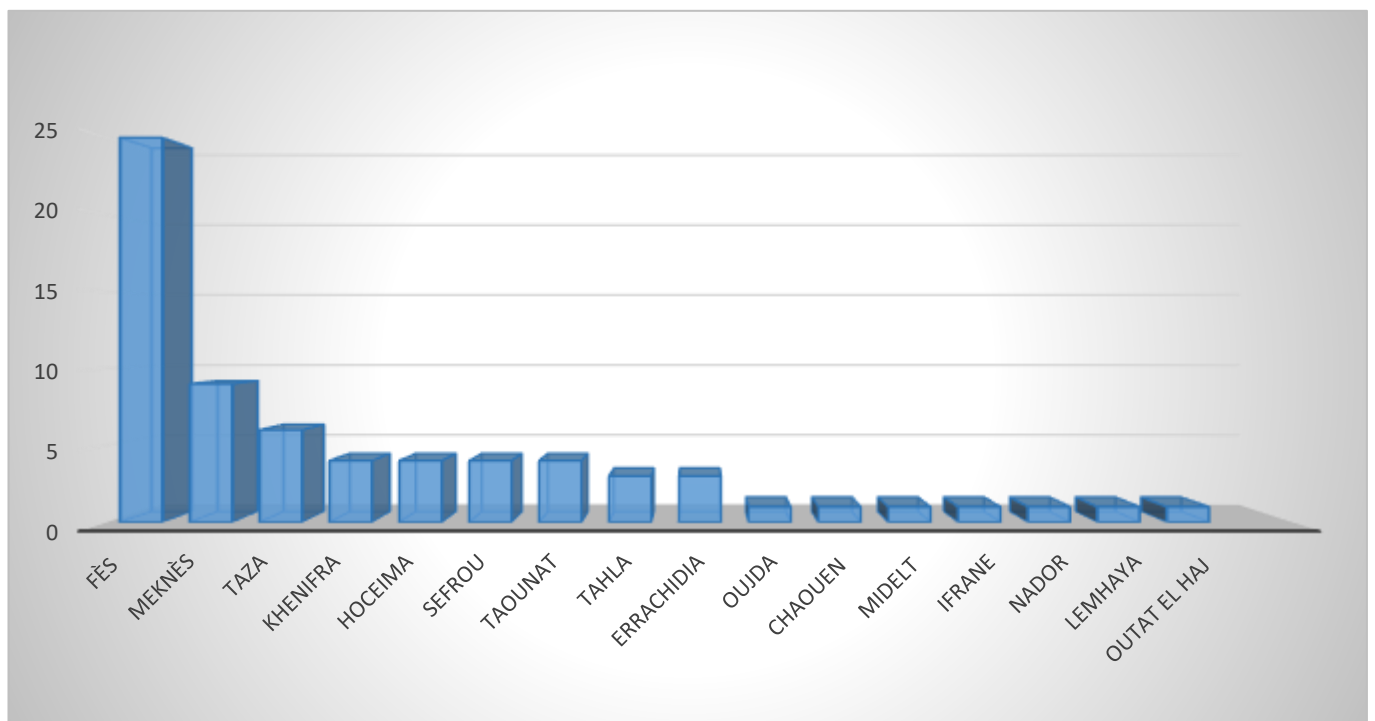


Figure 4. Répartition géographique des patients

d. Couverture sociale

83.78% des patients bénéficiaient du Ramed (soit 62 patients), et 9.45% ne bénéficiaient d'aucune couverture sociale.(figure 5)

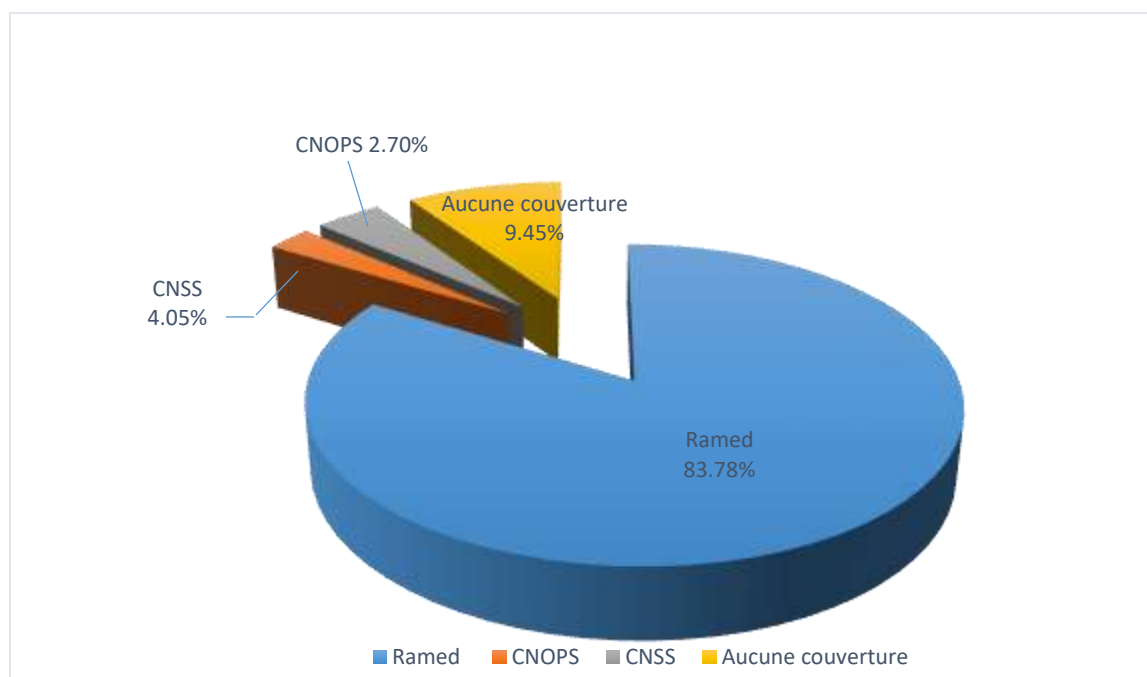


Figure 5. Répartition en fonction de l'assurance maladie

e. Répartition selon les variables sociales :

Vu la nature rétrospective de l'étude, nous n'avons pas pu ressortir ces informations dans certains dossiers.

Tableau IV. Répartition en fonction des variables sociales

	NOMBRE (N)	POURCENTAGE (%)
Profession		
Sans profession	24	32.43
Etudiant	12	16.21
En activité	7	9.45
Statut marital		
Célibataire	48	64.86
Marié	17	22.97

Afin de chercher s'il existe une profession à risque de rechute ou de non réponse de cette hémopathie, nous nous sommes intéressés à l'étude de la profession de chacun de nos patients, ainsi nous rapportons que parmi les 7 patients qui avaient une activité professionnelles : 2 étaient des techniciens, 2 des ouvriers, 1 électricien, 1 infirmier et 1 serveur. (Figure 6)

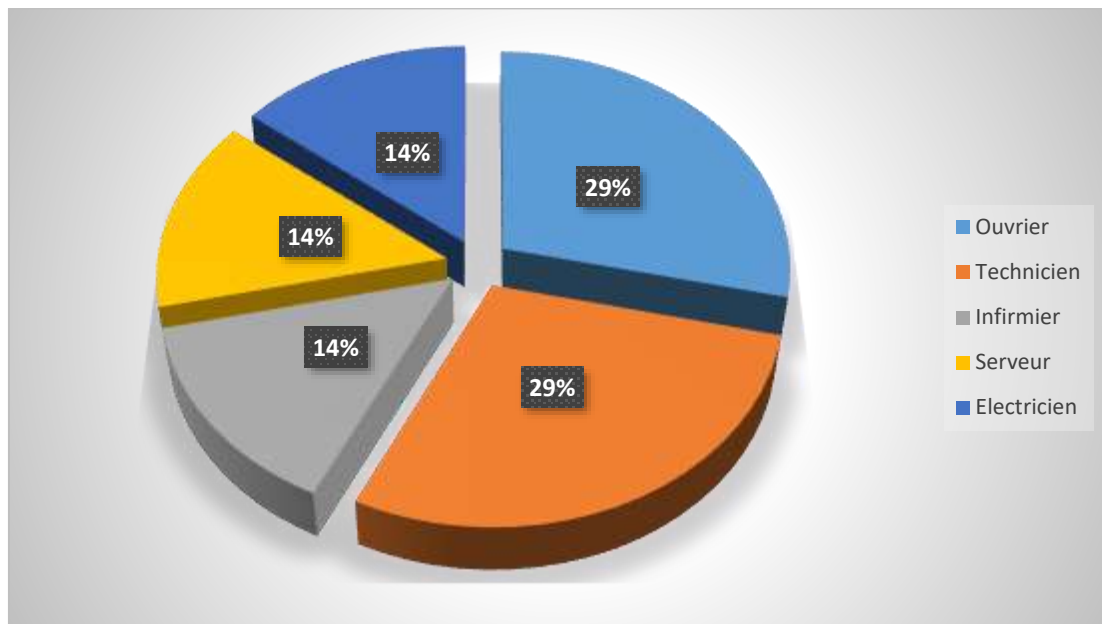


Figure 6 . Répartition des patients selon la profession

2. Données cliniques :

a. Les antécédents pathologiques:

Les antécédents recherchés étaient essentiellement les habitudes toxiques à savoir le tabagisme et l'alcoolisme, ainsi que la tuberculose.

La notion de tabagisme actif a été retrouvée chez 7 patients, tous de sexe masculin, soit 9.45 %. Un seul patient présentait un éthylisme régulier.

Un antécédent de tuberculose traitée et déclarée guérie a été retrouvé chez 2 patients (2.7 %).(tableau V)

Tableau V. Antécédents médicaux des patients

	NOMBRE (N)	POURCENTAGE (%)
TABAGISME	7	9.45
DIABETE	3	4.05
TUBERCULOSE	2	2.7
MALADIE AUTO-IMMUNE	2	2.7
ALCOOL	1	1.35

Par ailleurs, 5 patients (6.75 %) présentaient un antécédent chirurgical ,comme le résume le tableau VI :

Tableau VI. Antécédents chirurgicaux des patients

	NOMBRE (N)	POURCENTAGE (%)
NODULE DU SEIN	2	2.70
FIBROME UTERIN	1	1.35
HEMOPORITOINE POST TRAUMATIQUE	1	1.35
AMYGDALECTOMIE	1	1.35

b– Circonstances de découverte

A l’exploitation des dossiers, les signes suivants ont été notés (figure7) :

- Les adénopathies périphériques chez 64 cas (86.48%) , elles constituent en effet le principal motif de consultation
- L’amaigrissement a été révélateur chez 36 patients soit (48.64%)
- L’asthénie chez 31 patients (41.89%)
- Les sueurs nocturnes chez 5 patients (6.75%)

Une symptomatologie respiratoire chez 23 patients faite de :

- Dyspnée chez 10 patients (13.51%)
- Toux chez 13 patients (17.56%)
- Le prurit chez 12 patients (16.21%)
- La douleur thoracique chez 6 patients (soit 8.10%)
- La pesanteur abdominale chez 4 patients (5.40%)
- La douleur abdominale chez 3 patients (4.05%)
- Les douleurs osseuses chez 1 patients (1.35%) .

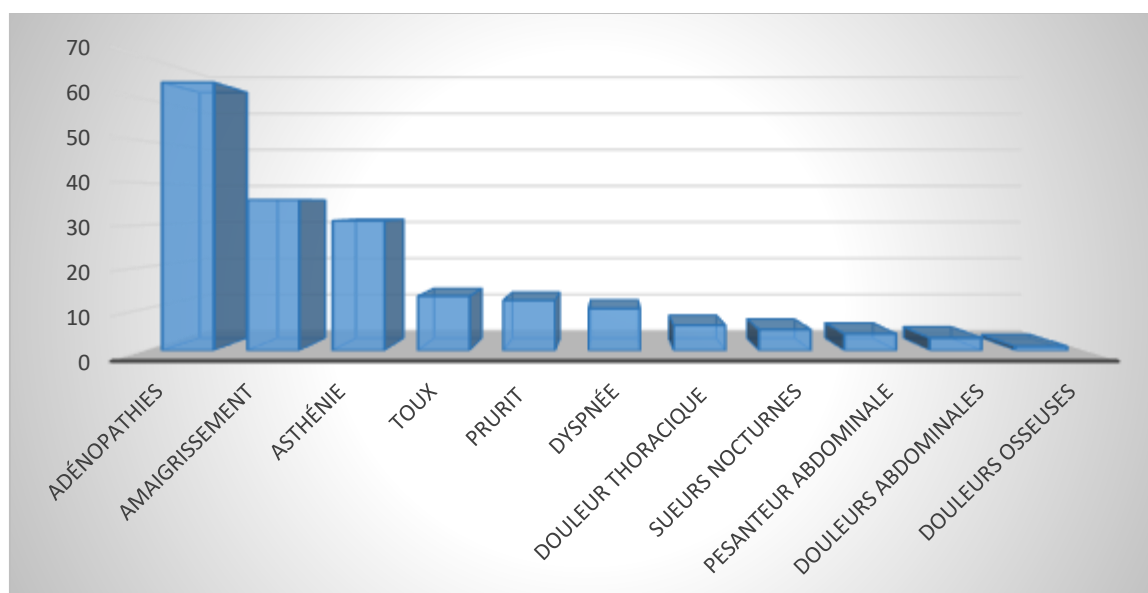


Figure 7. La répartition des signes fonctionnels

b. L'examen physique :

1. Les adénopathies périphériques :

Elles constituent le principal signe clinique retrouvé chez nos patients.

Elles ont été présentes chez 70 patients (94.59 %)

Parmi ces patients, 25 présentaient une adénopathie unique avec une prédominance de la localisation cervicale dans 20 cas (soit 27.02%) suivis en fréquence par les adénopathies inguinales chez 3 cas(4.05%) puis axillaires chez 2 autres (2.70%).

a. Nombre de sites ganglionnaires :

On a étudié le nombre de sites ganglionnaires envahis par la maladie (figure 8),

Nous avons défini les différents sites ganglionnaires périphériques comme suit : cervical, axillaire,inguinal.

Ainsi, une atteinte bilatérale du même site ganglionnaire correspond à 2 sites envahis.

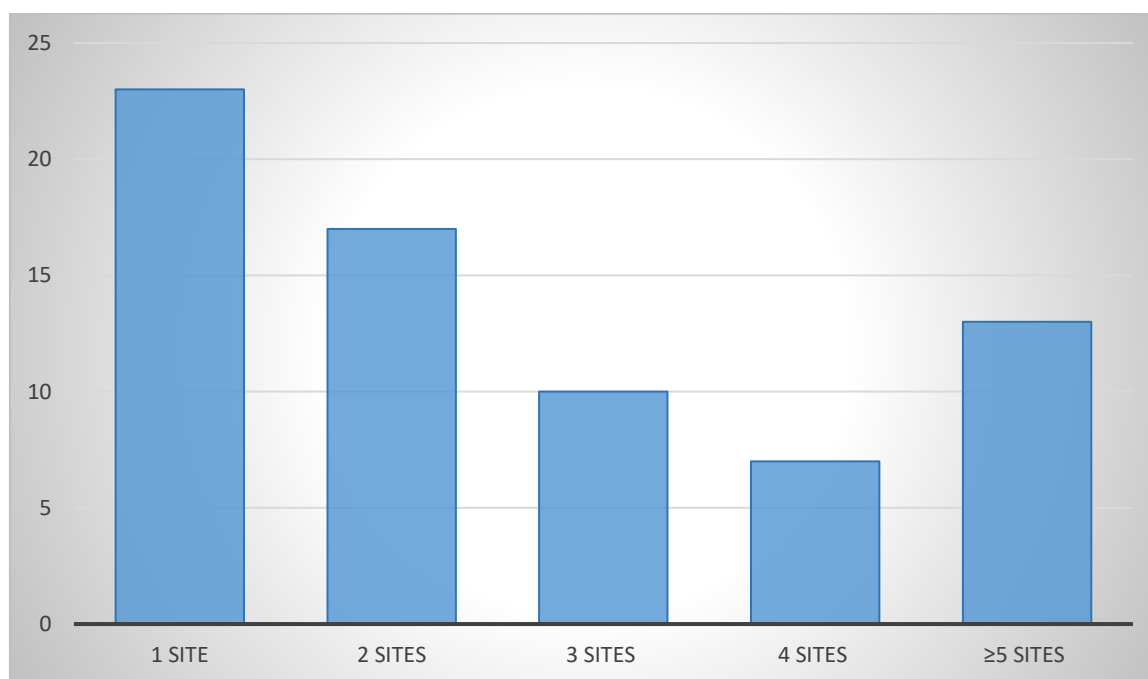


Figure 8. Répartition selon les sites ganglionnaires

b. Taille et retentissement ganglionnaire :

On s'est intéressé à un autre aspect de l'atteinte ganglionnaire qui est la taille des adénopathies appréciée cliniquement afin de chercher si la forte masse tumorale prédispose aux formes réfractaires ou rechute (figure 9).

On a recensé les données concernant le diamètre de la plus grande adénopathie.

La taille ganglionnaire était variable :

- entre 1 et 2cm chez 10 patients (13.51%)
- 3 et 6.5cm chez 51 patients (68.91%),
- et des masses ganglionnaires dépassant 6.5 cm (bulky) chez 9 patients (12.16%) .

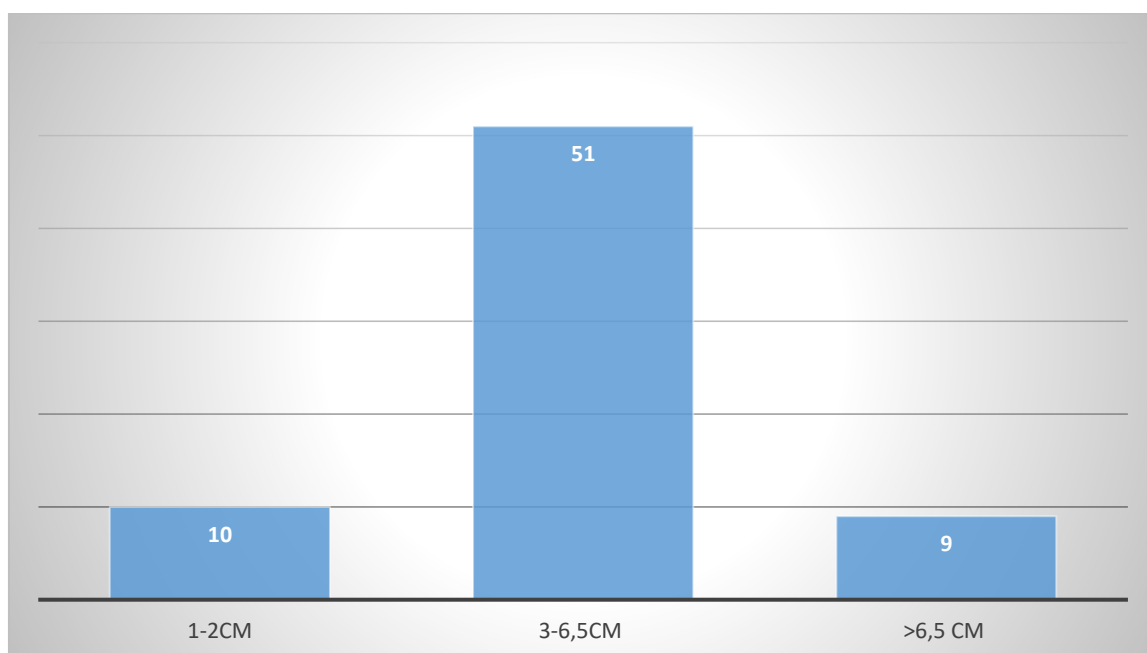


Figure 9. Taille des adénopathies périphériques

c. Caractéristiques des adénopathies

A l'examen, les adénopathies sont dures et mobiles et sans signes inflammatoires en regard chez 28 patients (37.83%)

Les signes compressifs étaient présents chez seulement 4 de nos patients (5.40%).

2. L'examen pulmonaire initial :

23 patients ont consulté pour une symptomatologie respiratoire (soit 31.08 %).

L'examen clinique a objectivé :

- un syndrome de condensation chez 4 patients (5.40%),
- un syndrome pleural chez 3 patients (4.05%)
- et un examen pulmonaire tout à fait normal chez le reste des malades (21.62%)

(figure 10)

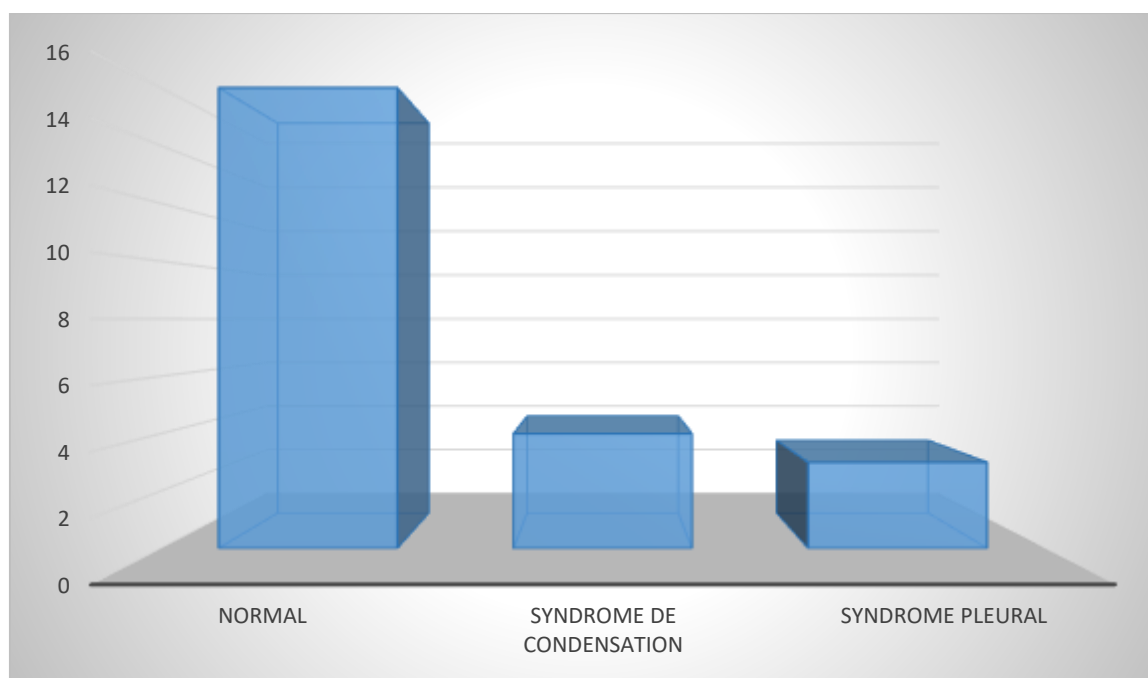


Figure 10. Examen pulmonaire initial chez les formes réfractaires et les rechutes

3. Examen abdominal :

Les signes digestifs n'ont pas été fréquemment rapportés par nos patients.

Cependant, l'examen physique a objectivé une splénomégalie chez 16 cas (soit 21.62%) et une hépatomégalie chez 8 patients (10.81%)

4. Examen neurologique :

Il était normal chez tous nos patients, à l'exception d'un malade qui présentait une paraparésie , en effet , le patient tenait le barré aux membres supérieurs et ne tenait pas le Mingazzini aux 2 membres inférieurs , sans déficit sensitif.

5. Examen dermatologique :

Il était en faveur des excoriations et des lésions de grattage chez 10 patients (13.51 %), en rapport avec le prurit.

6. Examen cardio-vasculaire

Présence d'une tachycardie chez 7 patients (9.45%)

A l'auscultation : présence d'un souffle systolo-diastolique chez 13 patients soit (17.56%) associé à un assourdissement des bruits du cœur chez 7 malades (9.45%)

3. Données paracliniques :

a. Bilan de confirmation

• Etude anatomo-pathologique

Le diagnostic de lymphome hodgkinien a été posé sur une biopsie ganglionnaire chez 68 patients (91.89 %) et une biopsie d'une masse médiastinale chez 6 patients (soit 8.10%).

L'étude anatomopathologique a permis aussi de préciser le sous-type histologique .

En effet, nous avons noté (figure 11) :

- Une prédominance du sous-type scléro-nodulaire chez 63 patients (soit 85.13% des cas) (figure12) ;
- Le sous-type de cellularité mixte chez 04 malades (soit 5.40 % des cas). (figure13) ;
- Le sous- type histologique n'a pas été mentionné sur le dossier médical (Hosix et dossier papier) chez 07 de nos patients, soit (9.45%).

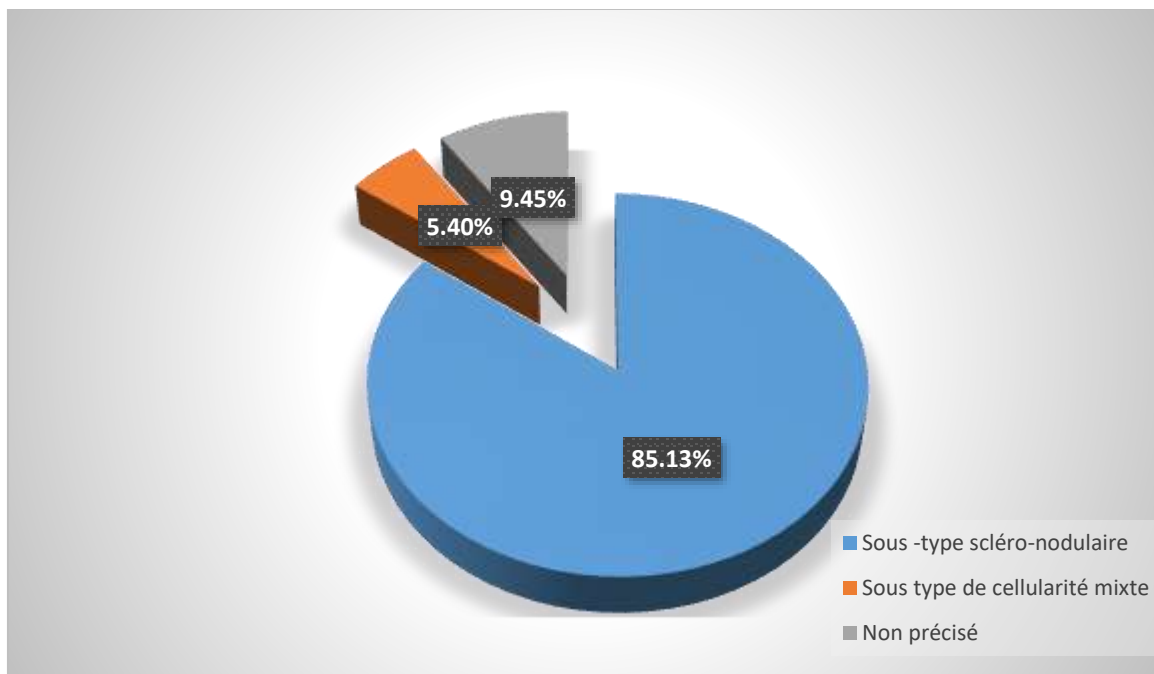


Figure 11. Répartition des patients selon le type histologique

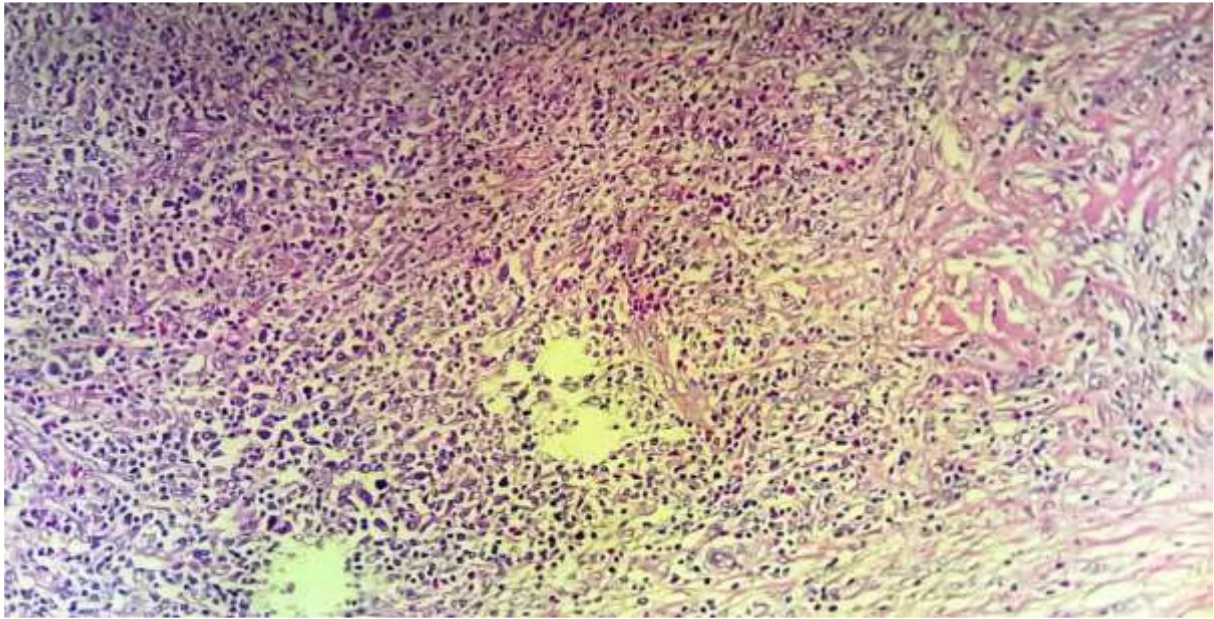


Figure 12. LH scléronodulaire (HES X400) : présence d'un stroma tumoral riche en polynucléaire éosinophile et en lymphocytes [Laboratoire d'anatomie-pathologique, CHU Hassan II, Fès].

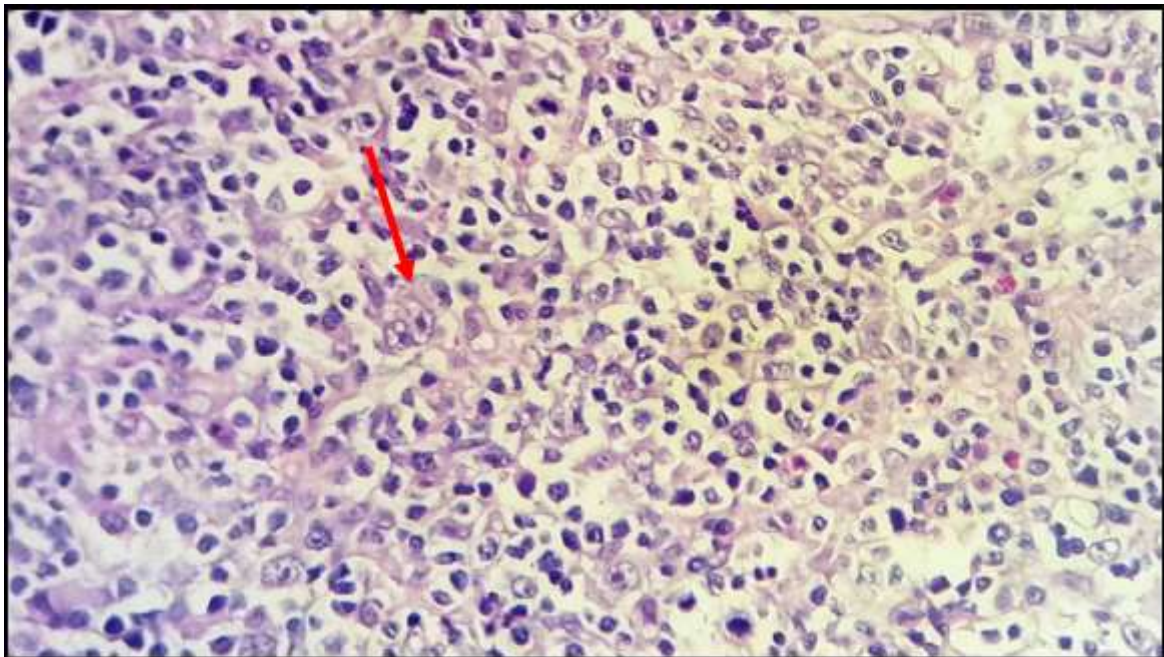


Figure 13. LH classique à cellularité mixte (HES x400) : présence de cellule de Hodgkin et de cellules de RS (flèche) au sein d'un infiltrat réactionnel comportant des polynucléaires éosinophiles et des lymphocytes [Laboratoire d'anatomie pathologique, CHU Hassan II , Fès].

- **Données immunohistochimiques :**

Les marqueurs qui ont été étudiés dans notre série sont CD20, CD30, CD15 , PAX et EMA ;

Les résultats individuels pour chaque marqueur sont (figure14) :

- CD30 a été exprimé par les cellules tumorales chez 55 malades (74.32 %) avec 1 seul cas négatif et n'a pas été étudié chez 18 malades (figure15) ;
- CD15 a été positif chez 54 patients ayant bénéficié de ce marquage (72.97%) ; et négatif dans 02 cas, et n'a pas été étudié dans 18 cas (figure16) ;
- EMA n'a été étudié que dans 36 cas, et n'a été exprimé que dans 03 cas (4.05 %) ;
- PAX 5 a été réalisé chez 32 patients et a été positif dans 12 cas soit (16.21%);

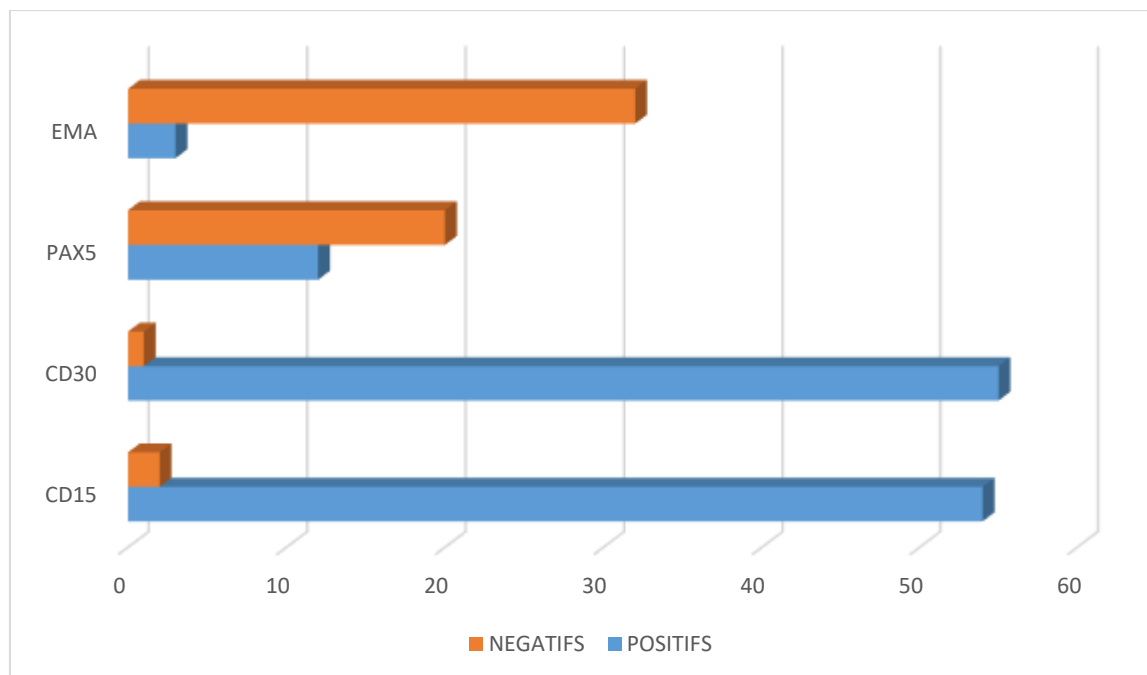


Figure 14. Résultats des principaux marqueurs immunohistochimiques

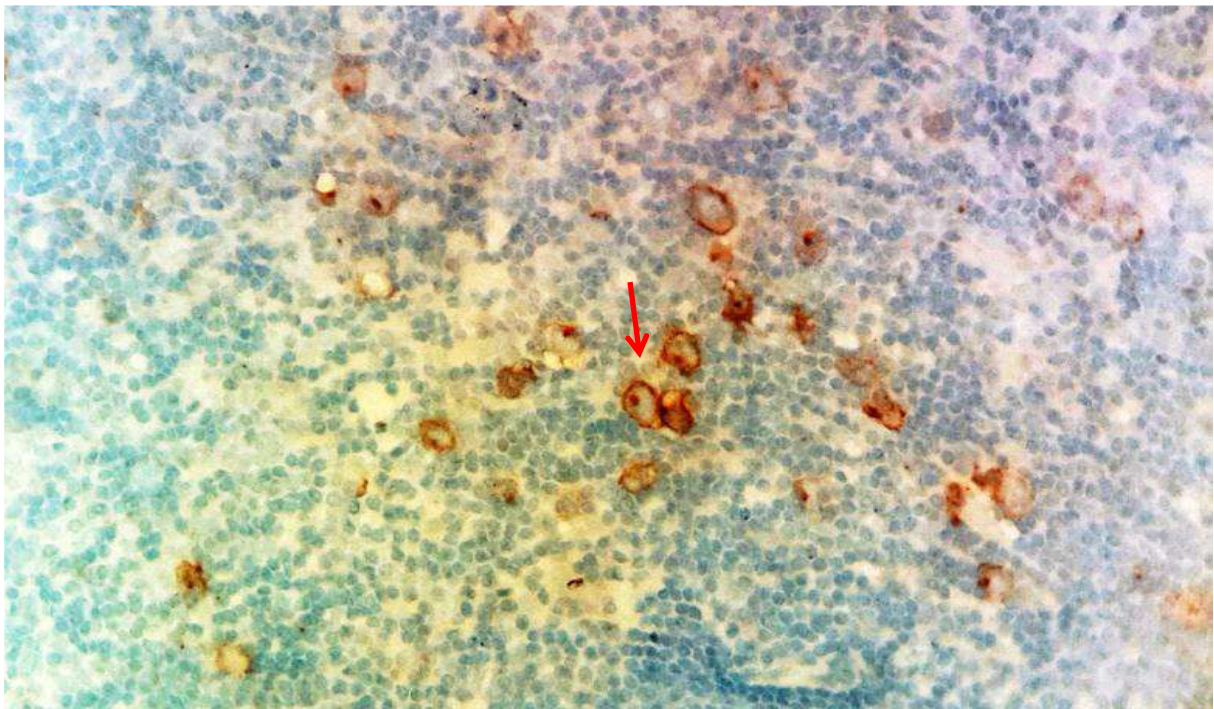


Figure 15. étude immunohistochimique : Marquage positif des cellules tumorales par l'anticorps anti-CD30 (flèche).

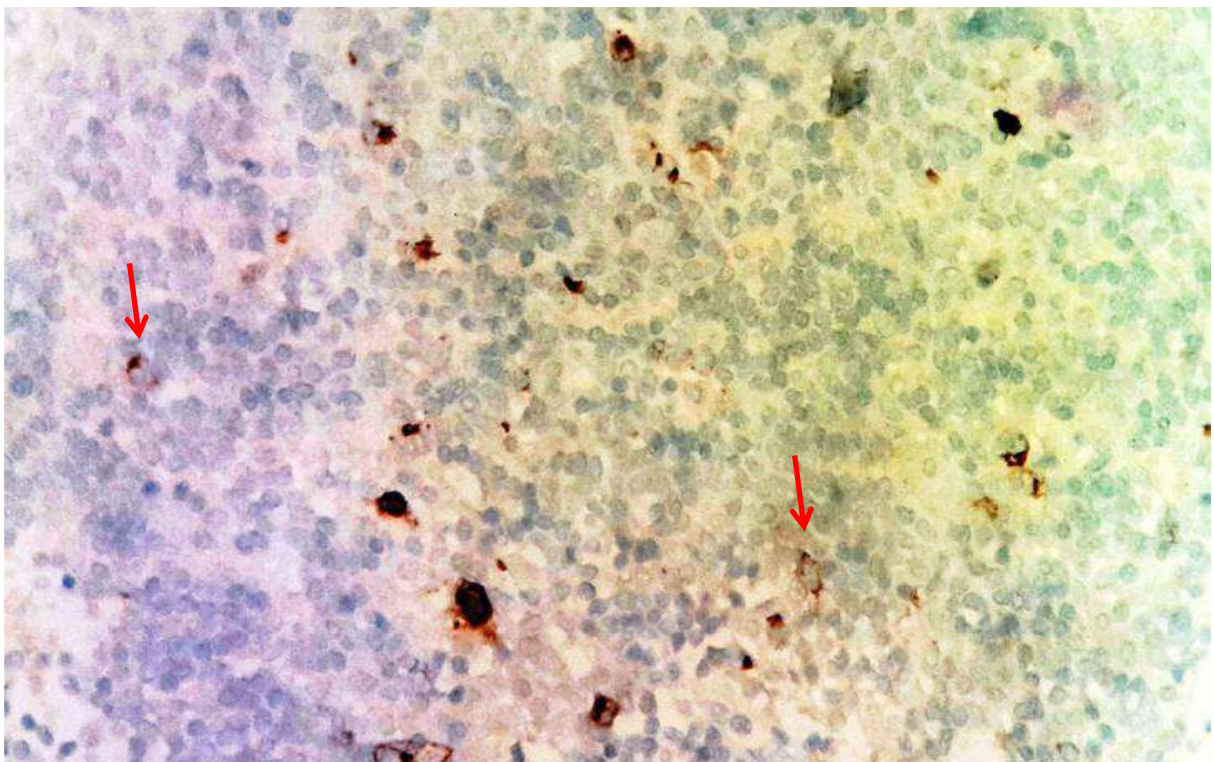


Figure 16. étude immunohistochimique : Marquage positif des cellules tumorales par l'anticorps anti-CD15 (flèches).

b. Bilan d'extension

b.1. TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne:

Réalisée chez tous nos malades (tableau VII) :

- A l'étage cervical :

La TDM a révélé la présence des adénopathies cervicales chez 66 patients (soit 89.18 %) (figure 17)



Figure 17. Coupe axiale passant par l'étage cervical après injection du produit de contraste iodé montrant de volumineuses adénopathies jugulo-carotidiennes et spinales gauches , confluentes réalisant un magma d'adénopathies refoulant le paquet vasculo-nerveux homolatéral

- **A l'étage thoracique :**

Des anomalies de l'étage thoracique ont été observées chez la majorité des patients de notre série.

- Des adénopathies médiastinales ont été présentes dans plus de la moitié des cas (78.37 % ; n=58) avec une masse bulky chez 17 patients (figure 18)
- Une atteinte parenchymateuse a été observée chez 31 malades (41.89 %), il s'agit des nodules et des micronodules pulmonaires ;
- Un épanchement pleural a été retrouvé dans 14 cas (18.91%) ;
- Un épanchement péricardique dans 8 cas (10.81%) ;
- Et une atteinte osseuse chez 6 malades (8.10%)

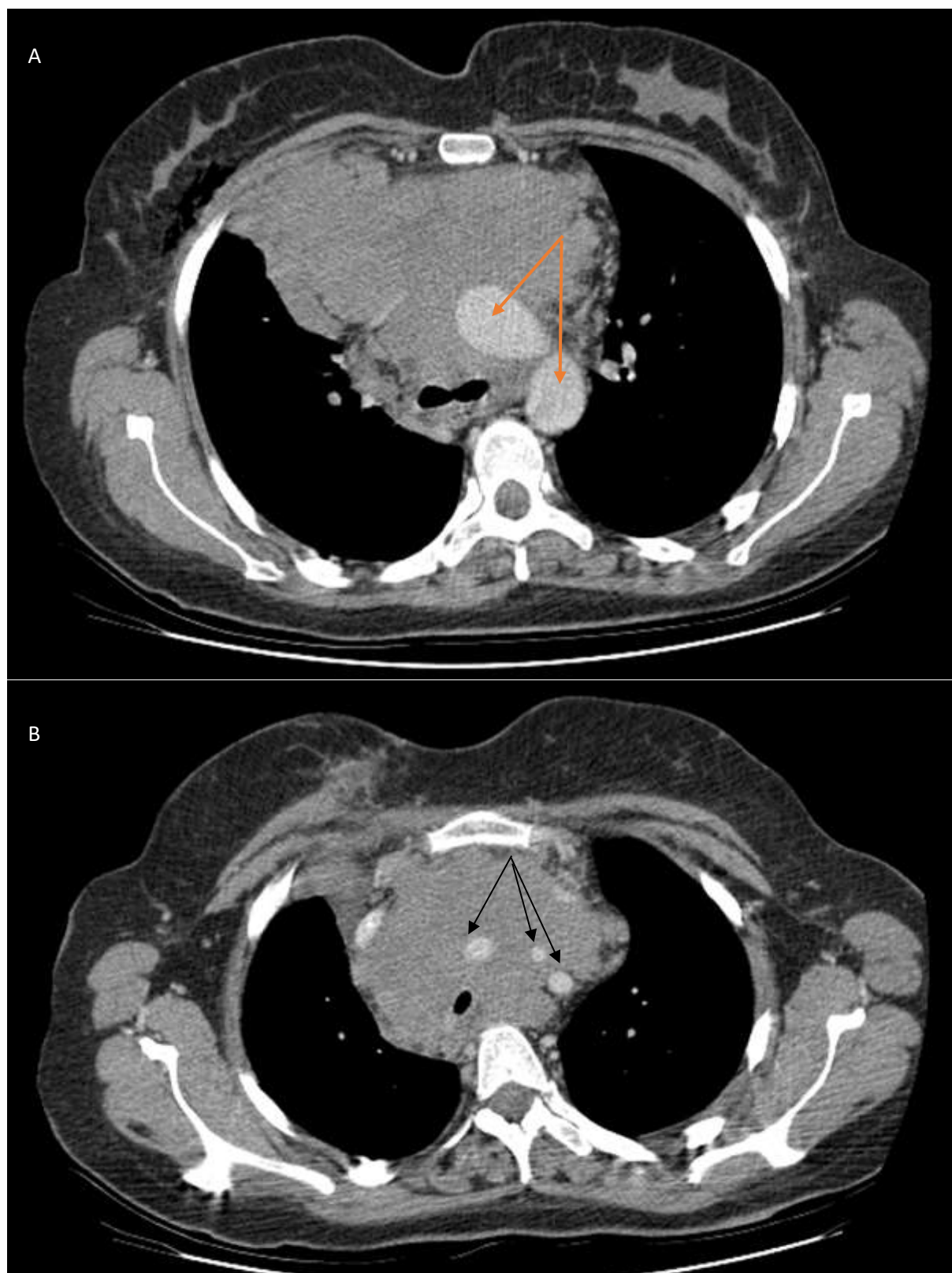


Figure 18. TDM thoracique après injection du produit de contraste iodé ,fenêtre médiastinale : volumineuse masse ganglionnaire médiastinale antérieure et supérieure entourant l'arche aortique (flèches rouges) et les troncs supra-aortiques (flèches noires), qui restent cependant perméables, ainsi que la trachée et les bronches souches qui sont diminués de calibre

– **A l'étage abdominal :**

Les lésions abdominales identifiées sont de quatre types :

- Hépatique : il s'agit de l'hépatomégalie ou des lésions nodulaires hépatiques;
- Splénique : splénomégalie ou lésions nodulaires spléniques ;
- Adénopathies ;
- Ascite.

La TDM a objectivé une splénomégalie chez 22 patients (29.72 %). Une hépatomégalie chez 18 patients (24.32%) ;

Quant aux adénopathies abdominales, elles ont été présentes dans 26 cas (35.13 %). 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. (Figure 19)

L'ascite est relativement plus rare que les autres lésions, on ne l'a retrouvée que chez 4 malades (5.40 %).

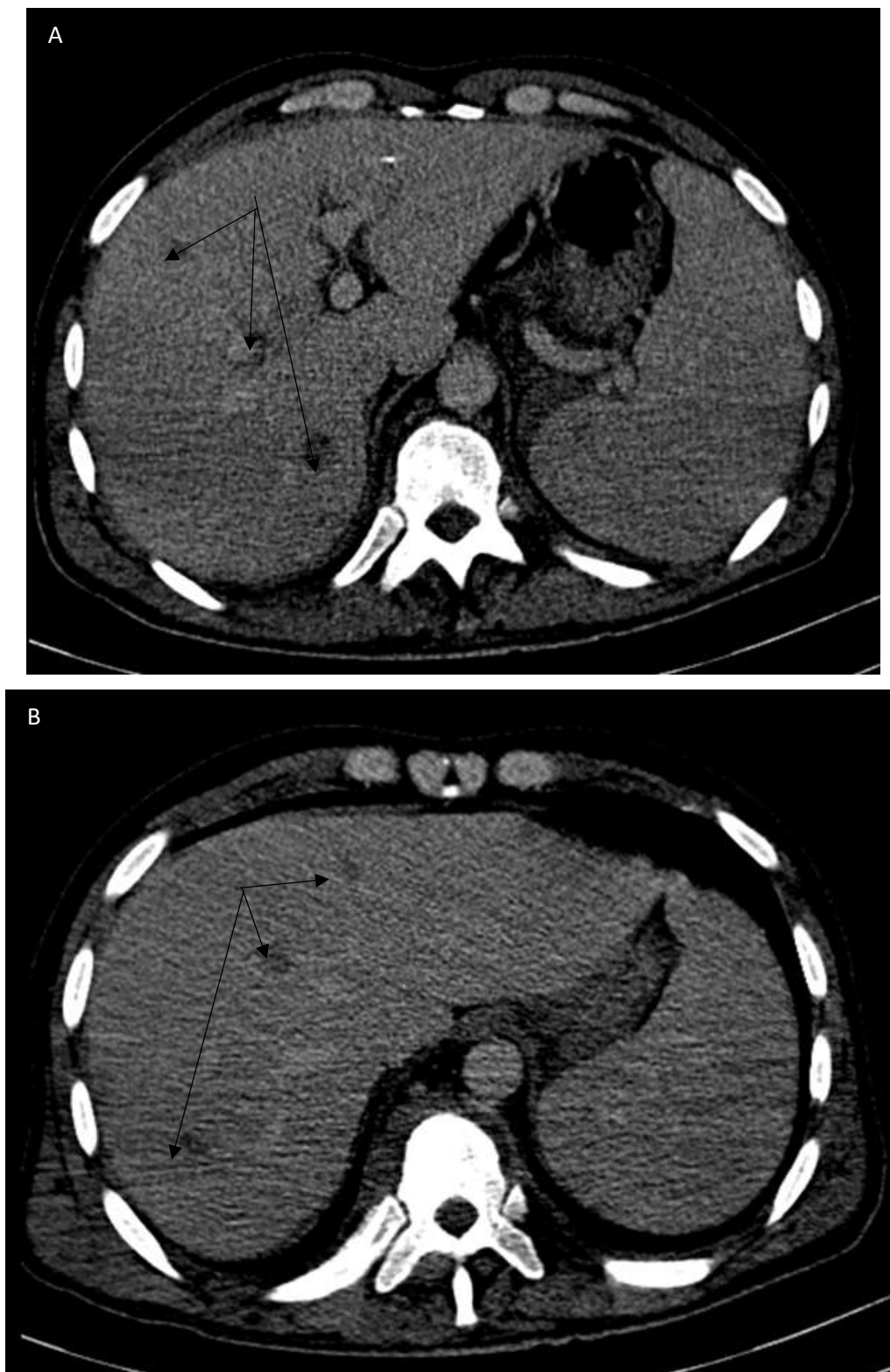


Figure 19. TDM abdominale , coupes axiales : présence de multiples lésions nodulaires hypodenses hépatiques intéressant les différents segments hépatiques et spléniques, associées à une hépatosplénomégalie.

– **A l'étage pelvien :**

La principale anomalie retrouvée à ce niveau est de nature ganglionnaire.

Tableau VII. Résultats de la TDM TAP

	nombre(N)	Pourcentage (%)
Etage cervical		
–Adénopathies	66	89.18
Etage thoracique		
–ADP médiastinales	58	78.37
– Atteinte parenchymateuse	31	41.89
–Masse Bulky	17	22.97
–Epanchement pleural	14	18.91
–Epanchement péricardique	8	10.81
–Atteinte osseuse	7	9.45
Etage abdominal		
–ADP abdominales	26	35.13
–Splénomégalie	22	29.72
–Hépatomégalie	18	24.32
–Ascite	4	5.40
Etage pelvien		
–ADP pelviennes	18	24.32
–Autres	3	4.05

b.2. Pet scanner :

Le PET-scanner n'a pas été réalisé systématiquement dans le cadre du bilan d'extension initial vu sa non disponibilité dans notre région.

Seulement 3 patients (4.05 %) avaient bénéficié d'un Pet scanner initial.

Les résultats du Pet scanner chez ces patients est le suivant (tableau VIII) :

Tableau VIII. Résultats du Pet scanner

Patient1	• Etage sus diaphragmatique : – ADP sus claviculaires hypermétaboliques SUV 2 – ADP axillaires gauches hypermétaboliques SUV 5.2 – ADP paratrachéale bilatérale SUV 3.1 et 3 – ADP hilaires droites hyper métaboliques SUV 3.3 • Etage sous diaphragmatique : – Foyers ganglionnaires hypermétaboliques SUV 6.2 – Hépatomégalie siège de multiples nodules SUV 4.2 – Splénomégalie SUV 3.2 – Foyers osseux hypermétaboliques SUV 3.8 à 7.4 bruit de fond (BDF) médiastinal= 1.6 , BDF hépatique= 2.8
Patient 2	• Etage sus diaphragmatique : – ADP hypermétaboliques supracentimétriques latéro–cervicales gauche SUV max 8.5 – ADP supracentimétriques hypermétabloques SUV max 9.1 axillaires bilatérales ,médiastinales mammaire internes et hilaires – Lésions pulmonaires bilatérales hypermétaboliques SUV max à 6.6 • Etage sous diaphragmatique: – Hypermétabolisme splénique SUV max à 4.8 – Multiples ADP hypermétaboliques SUV max 8.7 diaphragmatiques inférieures et antérieures BDF médiastinal=1.5 , BDF hépatique= 2.5
Patient 3	• Etage sus diaphragmatique : –Masse active ganglionnaire axillaire droite SUV 5 –Lésions pulmonaires bilatérales SUV 3.5 • Etage sous diaphragmatique: – Foyer hypermétabolique splénique SUV 10 BDF médiastinal=1.3 , BDF hépatique= 1.6

b.3. BOM

5 patients ont bénéficié d'une BOM à la recherche d'une infiltration médullaire, elle a été en faveur :

- D'une infiltration médullaire par un lymphome de Hodgkin classique de type scléronodulaire chez 2 patients (2.70%)
- D'une infiltration médullaire par un lymphome de Hodgkin classique à cellularité mixte chez 1 patient (1.35%)
- D'une hyperplasie médullaire portant sur la lignée granuleuse chez 1 patient
- D'une hyperplasie médullaire très floride, associée à une myélofibrose modérée, sans signes d'infiltration tumoral par un lymphome de hodgkin chez 1 patient.

c. Bilan d'évolutivité

Un bilan biologique d'évolutivité a été réalisé chez tous nos patients.

1. Données de la numération sanguine :

Une NFS a été réalisée systématiquement chez nos patients.

- Une anémie inférieure à 10.5 g/dl a été recensée chez 33 malades, soit 44.59 % des cas (figure 20) ,
- Chez 41 patients, la valeur de l'hémoglobine était entre 10,5et 15g/dl (soit 55.40 % des cas) .

La formule leucocytaire objective :

- Une hyperleucocytose $\geq 15\,000$ éléments/mm³ a été présente chez 53 patients soit 71.62 % des patients ; une leucopénie <4000 éléments/mm³ a été retrouvée dans 1 seul cas (figure 20),
- Une lymphopénie < 600 /mm³ a été retrouvée chez 5 patients (6.49 %). (figure 20)

- Un taux de PNN > 7000/mm³ a été retrouvé dans 52 patients (70.27%) et une neutropénie chez un seul malade

La thrombopénie (définie par une valeur de plaquettes < à 150 000 éléments/mm³) a été observée dans 4 cas (5.40%).

A l'opposé, une thrombocytose a été retrouvée chez 35 patients (soit 47.29% des patients)

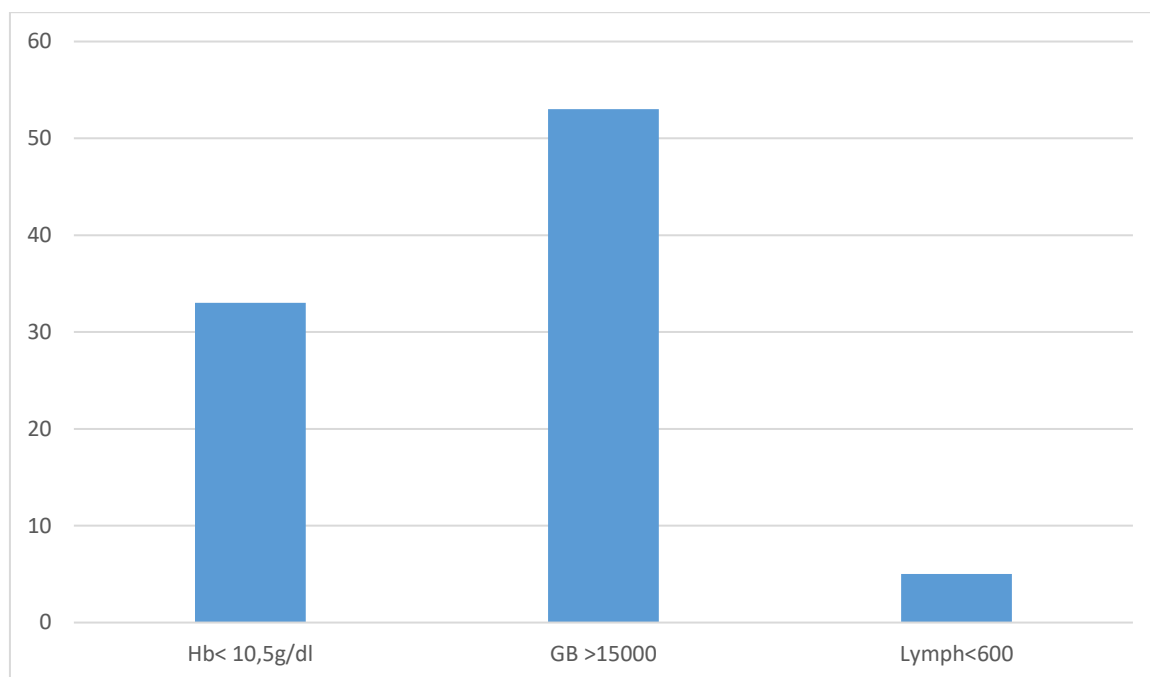


Figure 20. Résultats des principales anomalies de la NFS

2. VS (vitesse de sédimentation) :

Elle constitue un élément principal du bilan inflammatoire.

Elle a été normale chez 21 patients (28.37%) et accélérée dans 53 cas (71.62%),
comme le montre la figure 21 :

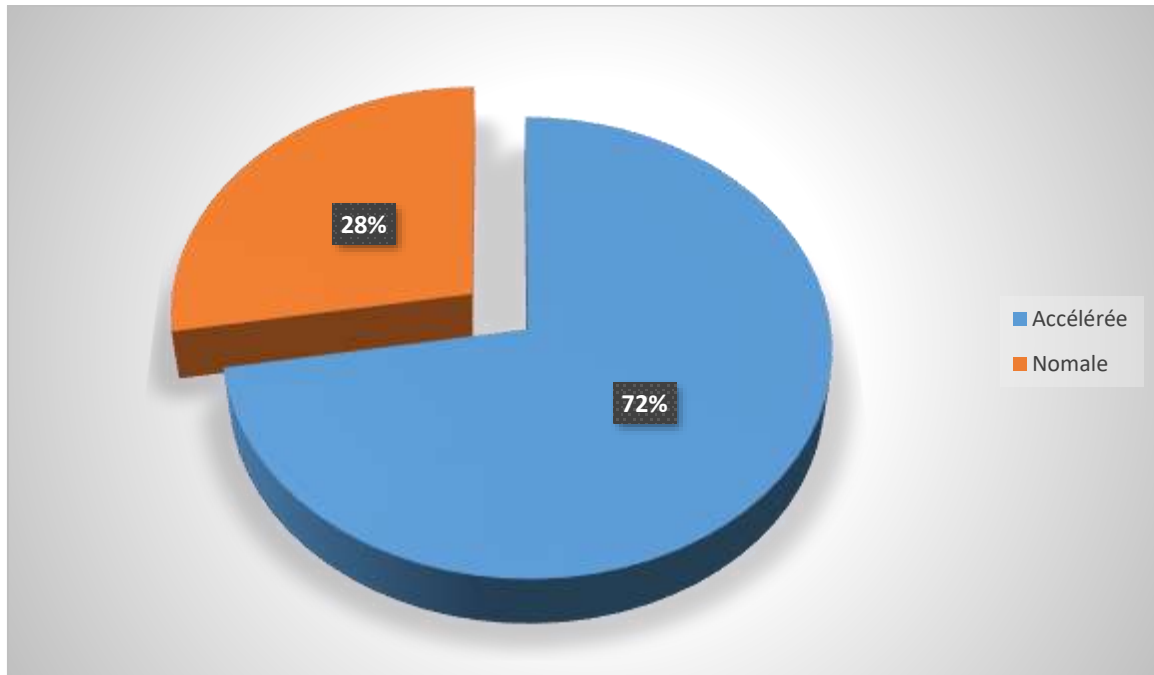


FIGURE 21. Résultats de la vitesse de sédimentation

3. Dosage de la Lactate Déshydrogénase (LDH) :

Ce marqueur a été demandé chez tous nos patients,

Son taux a été élevé (supérieur à 250 UI/l) chez 35 patients (soit 47.29%) et normal chez 39 malades. (Figure 22)

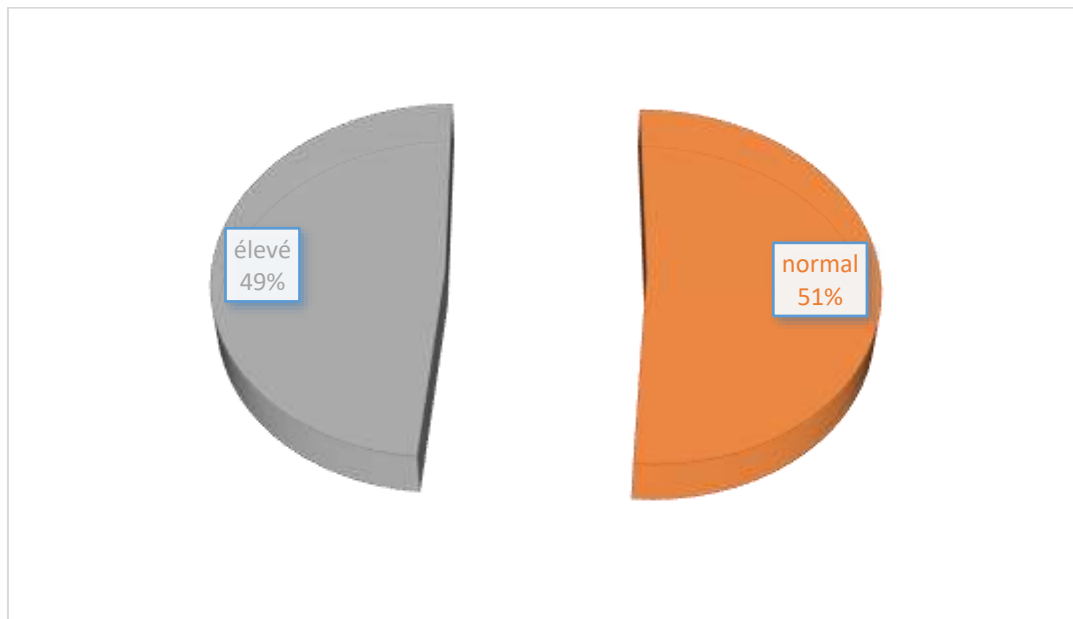


FIGURE 22. Taux de la LDH

4. Electrophorèse des protéines plasmatiques :

L'électrophorèse des protéines plasmatiques n'a été faite que chez 10 patients (13.51%). Ils avaient tous un profil inflammatoire.

d. Classification par stades cliniques et facteurs pronostiques :

➤ Classification d'Ann Arbor :

Au terme du bilan d'extension, nos malades ont été classés selon la classification d'Ann-Arbor en 4 stades (figure 23)

- **Stades cliniques :**

La détermination du stade clinique est possible pour 74 patients, dont la Répartition est la suivante : (figure 23)

- Stade I : 2 cas (2.70%)
- Stade II : 19cas (25.67%)
- Stade III : 13 cas (17.56%)
- Stade IV : 40cas (54.05%).

Ainsi, 21 patients (28.37%) appartiennent aux stades localisés regroupant les stades I et II, et 53 patients (71.62%) appartiennent aux stades disséminés III et IV.

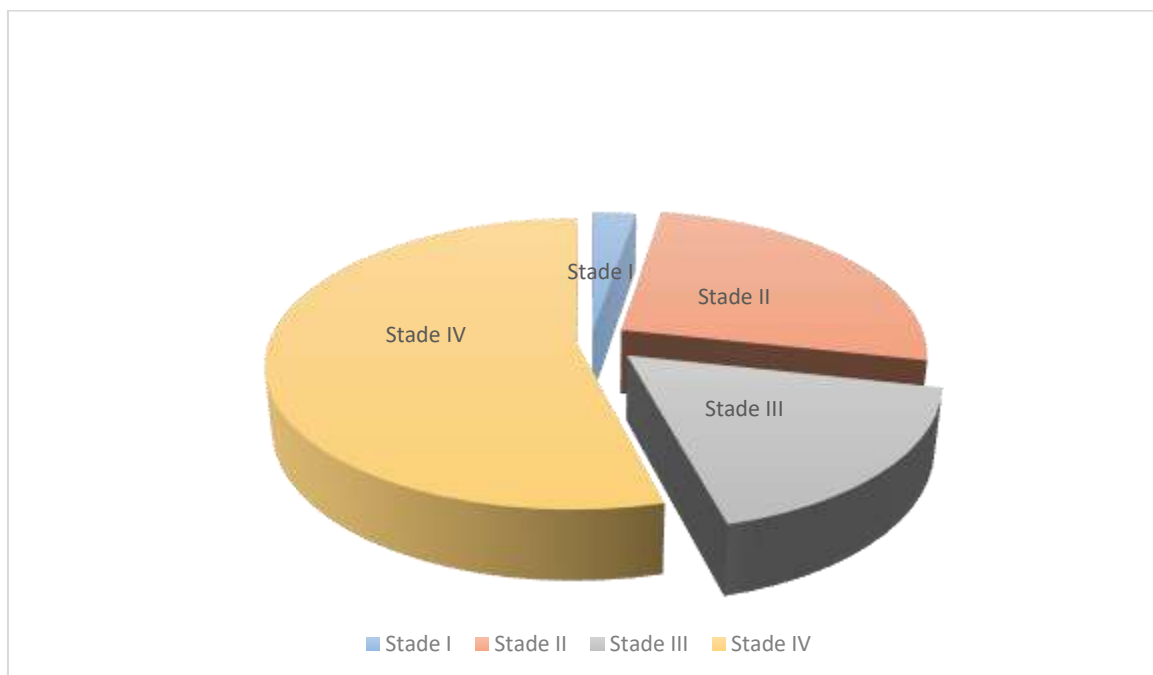


FIGURE 23. Répartition des stades cliniques selon la classification d'Ann-Arbor

- **Signes d'évolutivité cliniques et biologiques (figure 24) :**
 - 48 patients présentant des signes d'évolutivité cliniques (64.86 %) ;
 - 68 patients présentant une évolutivité biologique (91.89%) ;
 - 42 patients présentant des signes d'évolutivité clinique et biologique (Bb) (56.75%) ;
 - Seulement 4 patients qui ont été classés « Aa » (5.40 %).

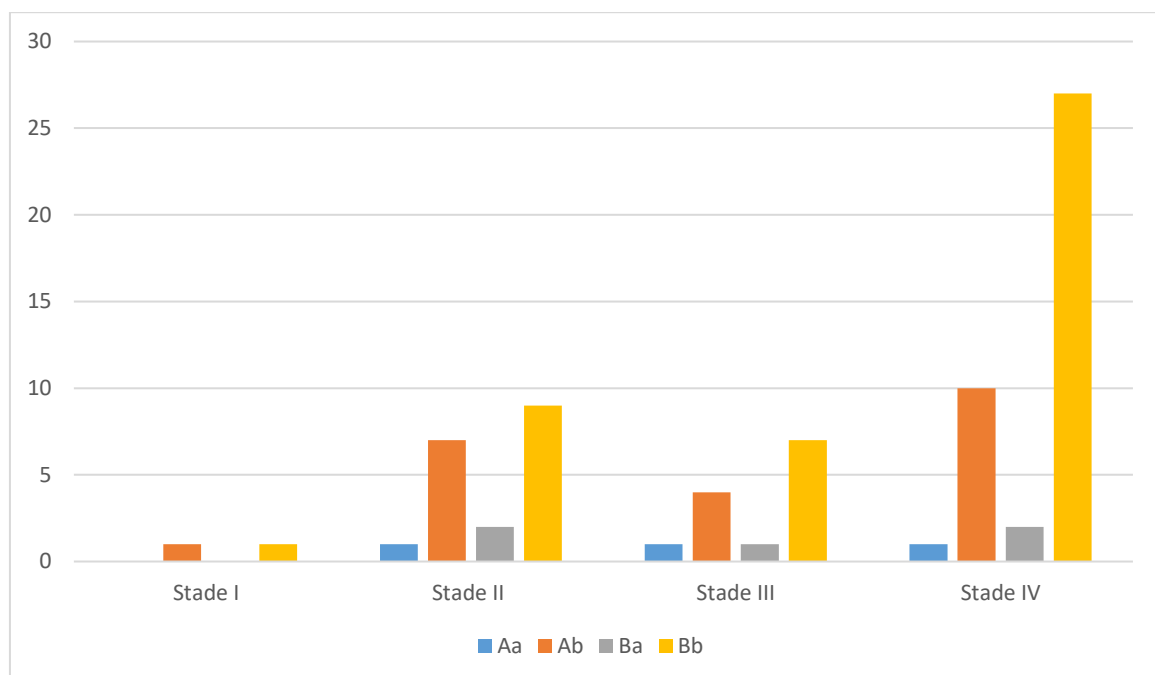


FIGURE 24. Répartition selon la classification d'ANN –ARBOR

➤ **Scores pronostiques d' EORTC et IPS :**

A la lumière de ces données, nous avons classé les patients selon des facteurs pronostiques permettant ainsi de définir les groupes thérapeutiques .

- **Nous avons utilisé le score de l'EORTC pour les 21 patients (28.37%) appartenant aux stades localisés :**

Selon cette classification :

- 9 patients (12.16 %) avaient une masse ganglionnaire volumineuse
- 7 patients (9.45%) avaient une VS $\geq$ 50 mm la 1^{ère} heure sans symptômes B , ou une VS $\geq$ 30mm la 1^{ère} heure en présence de symptômes B
- 10 patients (13.51%) avaient une atteinte de $\geq$ 4 territoires ganglionnaires
- Et seulement 2 patients(2.70%) étaient d'un âge $\geq$ 50 ans

Au total ,18 patients (soit 24.32 %) appartenaient au groupe défavorable de l'EORTC et 3 (4.05%) au groupe favorable .

- **En ce qui concerne les patients appartenant aux stades avancés (53 patients soit 71.62%), on a calculé le score IPS , comme le résume la figure 25 :**

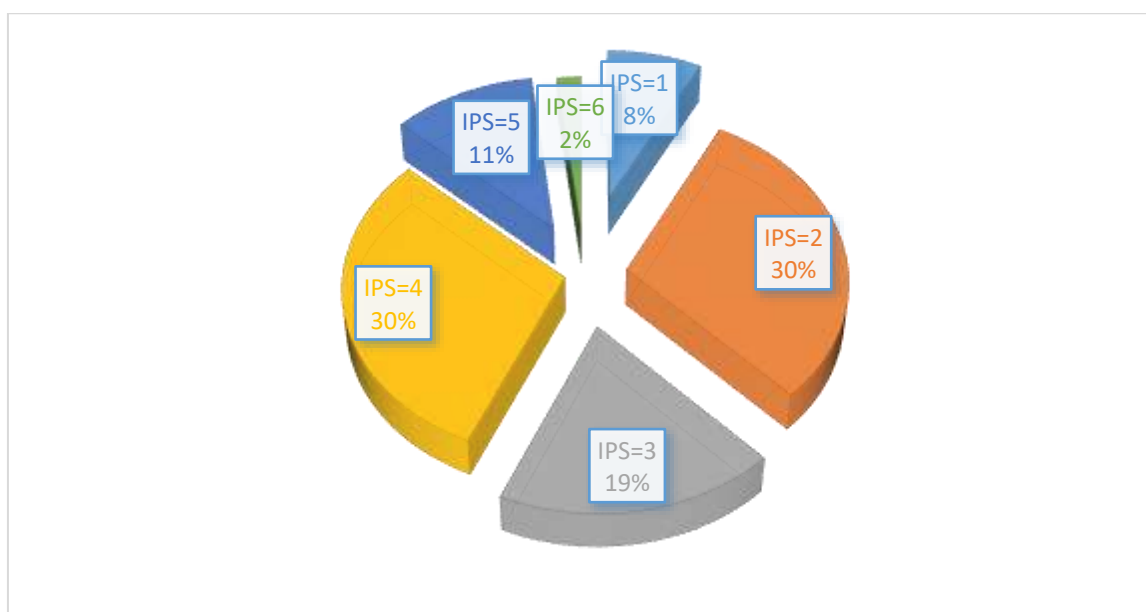


Figure 25 . Score IPS chez les patients appartenant aux stades avancés de LH

a. Bilan pré-thérapeutique

Il a été réalisé chez tous nos patients.

- **Sérologies :**

Les sérologies VIH ,hépatite B et C ont été demandées de façon systématique dans le cadre du bilan pré-thérapeutique de la maladie .

Tous nos patients ont été séronégatifs HIV et HVC.

Un seul cas a été positif pour l'hépatite B.

- **Echocardiographie transthoracique (ETT) :**

Dans le but de prévenir la cardiotoxicité de certaines molécules de chimiothérapie dont l'anthracycline , une échocoeur a été réalisée chez les patients.

Une fraction d'éjection <60% a été notée chez un seul patient.

- **La recherche de BK dans les crachats :**

La recherche de BK dans les crachats 3 jours de suite a été positive chez 1 seul malade.

4. Traitement

Le traitement de la MH dans notre série a fait appel principalement à la polychimiothérapie (figure 26).

Les patients ont reçu leurs cures de chimiothérapie au sein du service de

« Médecine Interne et d'Onco-Hématologie » du centre hospitalier Hassan II, soit en intrahospitalier ou en hôpital du jour .

4.1. Présentation des moyens thérapeutiques utilisés pour nos patients :

4.1.1. Chimiothérapie :

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à deux types de patients :

- Les réfractaires primaires qui n'ont pas répondu à la première lignée de chimiothérapie soit : ABVD, BEACOPP, ou qui ont connu une progression pendant le traitement initial ou dans les 90 jours après la fin du traitement.
- Et les patients en rechute : ceux qui ont subi une récurrence tardive après 90 jours de la réponse au traitement.

Ainsi, les protocoles de polychimiothérapie de deuxième lignée utilisés dans le traitement de nos patients sont : BEACOPP renforcé, DHAP, DHAOX et ESHAP.

D'autres protocoles de chimiothérapie ont été utilisés dans les stades les plus avancés : ICE, ESHAP , ESHAP + Bendamustine , GEMOX , GVD , Brentuximab et d'autres.

4.1.2. Radiothérapie :

Dans notre série, nous avons eu recours au complément de radiothérapie chez 7 de nos patients (soit 9.09 %) (Figure 26), soit à visée antalgique ou pour la réduction de la masse tumorale dans les LH réfractaires.

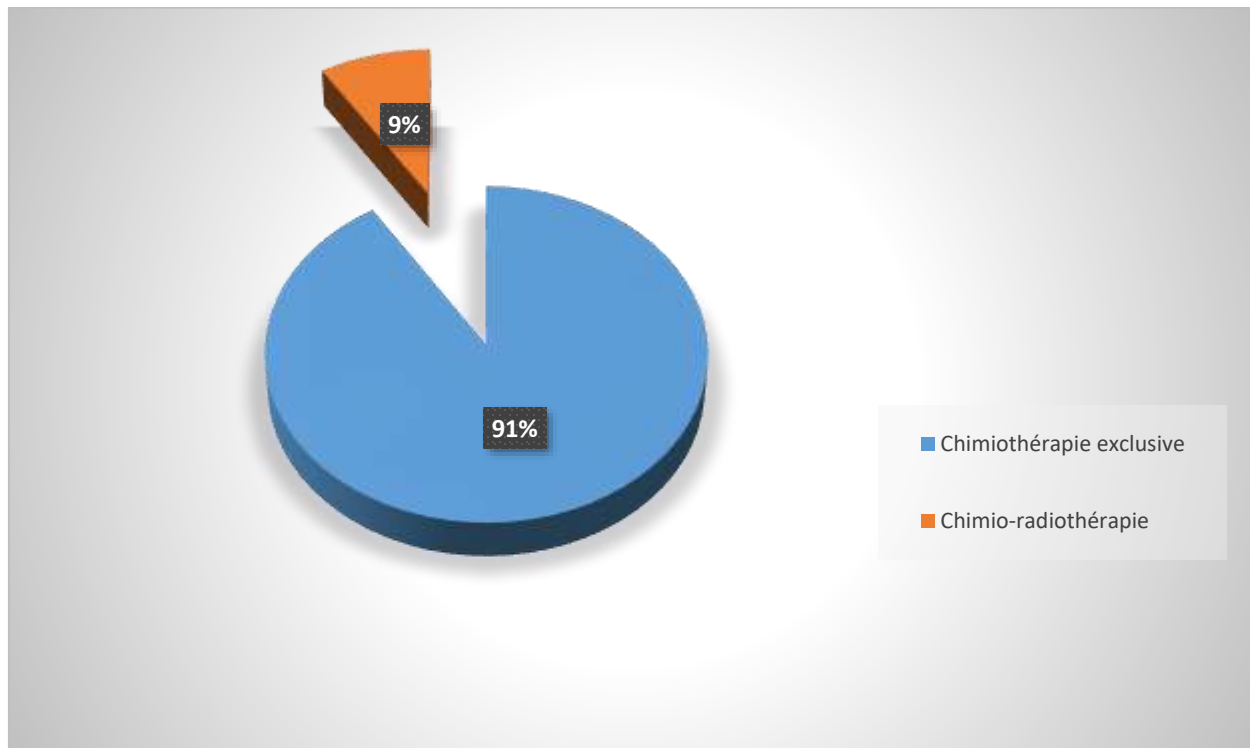


Figure 26 . Moyens utilisés pour le traitement de nos patients

4.1.3. Traitement adjuvant :

Il a consisté en une prise en charge anti-infectieuse, hydro-électrolytique et hématologique.

Des mesures générales d'hygiène et de prévention ont été prises, notamment :

- Un isolement en chambre individuelle en cas de neutropénie importante,
- Une antibioprophylaxie,
- Une antibiothérapie conditionnée par un bilan infectieux et un antibiogramme,
- Une transfusion de culots globulaires en cas d'anémie sévère iso-groupe, isorhésus, de culots plaquettaires en cas de thrombopénie avec risque imminent de saignement ont été réalisées,
- Une perfusion des facteurs de croissance hématopoïétiques pour certains patients permettant de faire respecter la compliance thérapeutique.

4.2. Le traitement de 1^{ère} lignée :

Sur un total de 74 patients :

- 37 patients ont été mis sous le protocole ABVD (soit 50% des cas)
- 37 autres patients ont été mis sous le protocole BEACOPP .(tableau IX)

Tableau IX . Protocoles de chimiothérapie utilisés en 1^{ère} lignée

	ABVD	BEACOPP
Nombre de patients	37	37
Pourcentage	50%	50 %

4.3. Réévaluation de la réponse au traitement de 1^{ère} lignée :

– **Après 4 cures :**

• Moyens :

71 patients ont bénéficié d'une réévaluation initiale à 4 cures de chimiothérapie.

Elle a fait appel au scanner CTAP chez 69 patients et au Pet scanner chez 2 autres.

Concernant les 3 autres malades , 2 ont été réévalués après 6 cures tandis qu'un patient n'a été réévalué qu'après 8 cures .

• Résultats (tableau X) :

Tableau X . Résultats de la réévaluation initiale après 4 cures de la chimiothérapie de 1^{ère} lignée

	Nombre	Pourcentage (%)	Décision
Rémission complète	2	2.70	Suivi
Rémission partielle	37	50	Réévaluation à 6 cures
Stabilisation	21	28.37	2 ^{ème} lignée
Progression	11	14.86	2 ^{ème} lignée
Non réévalués	3	4.05	2 malades ont été réévalués après 6 cures . 1 malade a été réévalué après 8 cures .

Le suivi au long cours des 2 patients ayant répondu à 4 cures de chimiothérapie a décelé une rechute de leur MH.

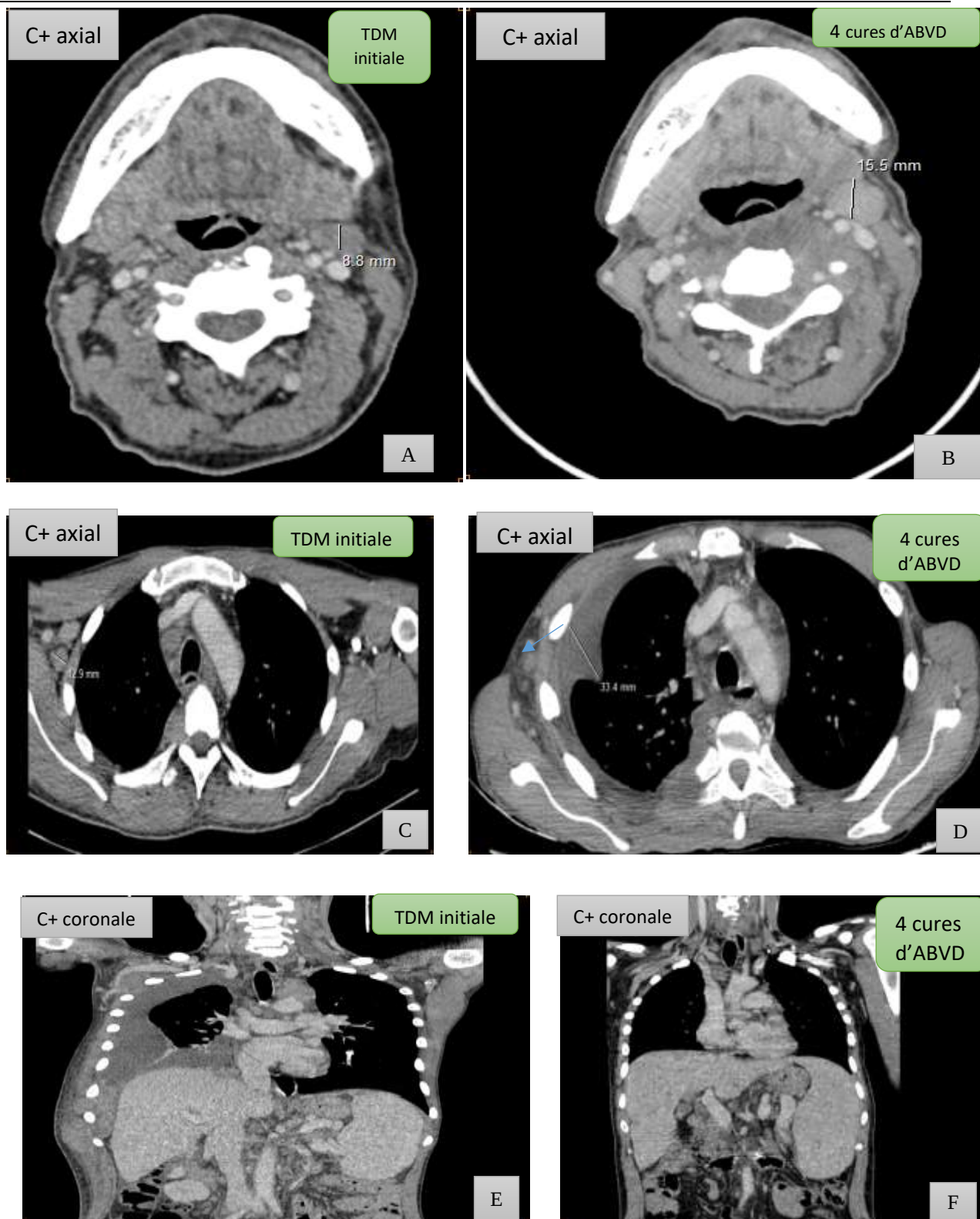


FIGURE 27. TDM CERVICO -THORACO-ABDOMINO-PELVIENNE APRES INJECTION DU PRODUIT DE CONTRASTE IODE OBJECTIVANT UNE PROGRESSION APRES 4 CURES D'ABVD : (A) FORMATIONS GANGLIONNAIRES JUGULO-CAROTIDIENNES GAUCHES DONT LA PLUS GRANDE FAISANT 9MM DE PETIT AXE (B) AUGMENTATION EN TAILLE DE L'ADP JUGULO-CAROTIDIENNE GAUCHE MESURANT 15 MM (C) ABSENCE D'EPAISSISSEMENT PLEURAL (D) EPAISSISSEMENT PLEURALE D'ORIGINE LYMPHOMATEUSE (E)HMG:18 MM ET SMG: 15 MM (F) STABILITE DE L'HMG: 18 MM ET AUGMENTATION DE LA SMG: 18 MM

– **Après 6 cures :**

39 malades ont été réévalués à 6 cures de chimiothérapie de 1^{ère} lignée (tableau XI) .

Cette réévaluation a fait appel au scanner CTAP chez 34 patients (87.17%) et au Pet scanner chez 5 autres (12.82%) .

Tableau XII. Résultats de la réévaluation après 6 cures de la chimiothérapie de 1^{ère} lignée

	Nombre	Pourcentage (%)	Décision
Rémission partielle	9	23.07	Réévaluation à 8 cures
Stabilisation	11	28.20	2 ^{ème} lignée
Progression	19	48.71	2 ^{ème} lignée

– **Après 8 cures :**

10 malades ont bénéficié d'une réévaluation après 8 cures de chimiothérapie de 1^{ère} lignée. (tableau XII)

Tableau XIII . Résultats de la réévaluation après 8 cures de la chimiothérapie de 1^{ère} lignée

	Nombre	Pourcentage (%)	Décision
Stabilisation	6	60	2 ^{ème} lignée
Progression	4	40	2 ^{ème} lignée

4.4. Traitement de 2^{ème} lignée :

Dans notre série, une chimiothérapie de 2^{ème} lignée s'est avérée nécessaire chez 72 patients (tableau XIII) dont 1 malade est décédé avant de recevoir le traitement et 2 malades ont été perdus de vue .

Ceci dit, seulement 69 patients ont bénéficié d'un traitement de 2^{ème} lignée.

Tableau XIII. Protocoles de chimiothérapie utilisés en 2^{ème} lignée

	Effectif	Pourcentage (%)
ICE	1	1.44
BEACOPP R	28	40.57
DHAP	19	27.53
DHAOX	15	21.73
ESHAP	6	8.69

4.5. Réévaluation de la réponse au traitement de 2^{ème} lignée

69 Patients ont bénéficié d'une chimiothérapie de 2^{ème} lignée dont :

- 55 (79.71 %) patients ont bénéficié d'une réévaluation après 2 cures (tableau XIV) : par un scanner CTAP dans 45 cas (figure 28) et un PET scanner dans les 10 autres,
- 4 patients n'ont été **réévalués qu'après 4 cures** du traitement de 2^{ème} lignée,
- 3 patients ont été perdus de vue,
- 5 sont décédés ,
- et 2 patients sont en cours de réévaluation.

Le tableau suivant résume les résultats de la réévaluation de la réponse après 2 cures du traitement de 2^{ème} lignée :

Tableau XIV: Résultats de la réévaluation après 2 cures de la chimiothérapie de 2^{ème} lignée

	Effectif	Pourcentage (%)
Réponse complète	5	9.09
Réponse partielle	10	18.18
Stabilisation	24	43.63
Progression	16	29.09

- En ce qui concerne les 10 patients en réponse partielle :
 - 1 patient est décédé au cours de la réévaluation ,
 - 2 patients ont été perdus de vue,
 - Et 7 patients ont poursuivi leur traitement de 2^{ème} lignée et ont bénéficié d'une **réévaluation après 4 cures** .
- Pour les 24 patients en stabilisation :
 - 2 ont été perdus de vue ,
 - 10 ont été **réévalués à 4 cures** de chimiothérapie ,
 - Et 12 ont nécessité un **traitement de 3^{ème} lignée** .
- En ce qui concerne les 16 patients en progression, ils ont tous nécessité un **traitement de 3^{ème} lignée**.

Au total , la réévaluation après 4 cures de chimiothérapie de 2^{ème} lignée a été réalisée chez 21 malades (tableau XV) :

Tableau XV. Résultats de la réévaluation après 4 cures de la chimiothérapie de 2^{ème}

	Effectif	Pourcentage (%)	Décision
Rémission complète	5	23.80	Suivi
Stabilisation	7	33.33	3 ^{ème} lignée
Progression	9	42.85	3 ^{ème} lignée

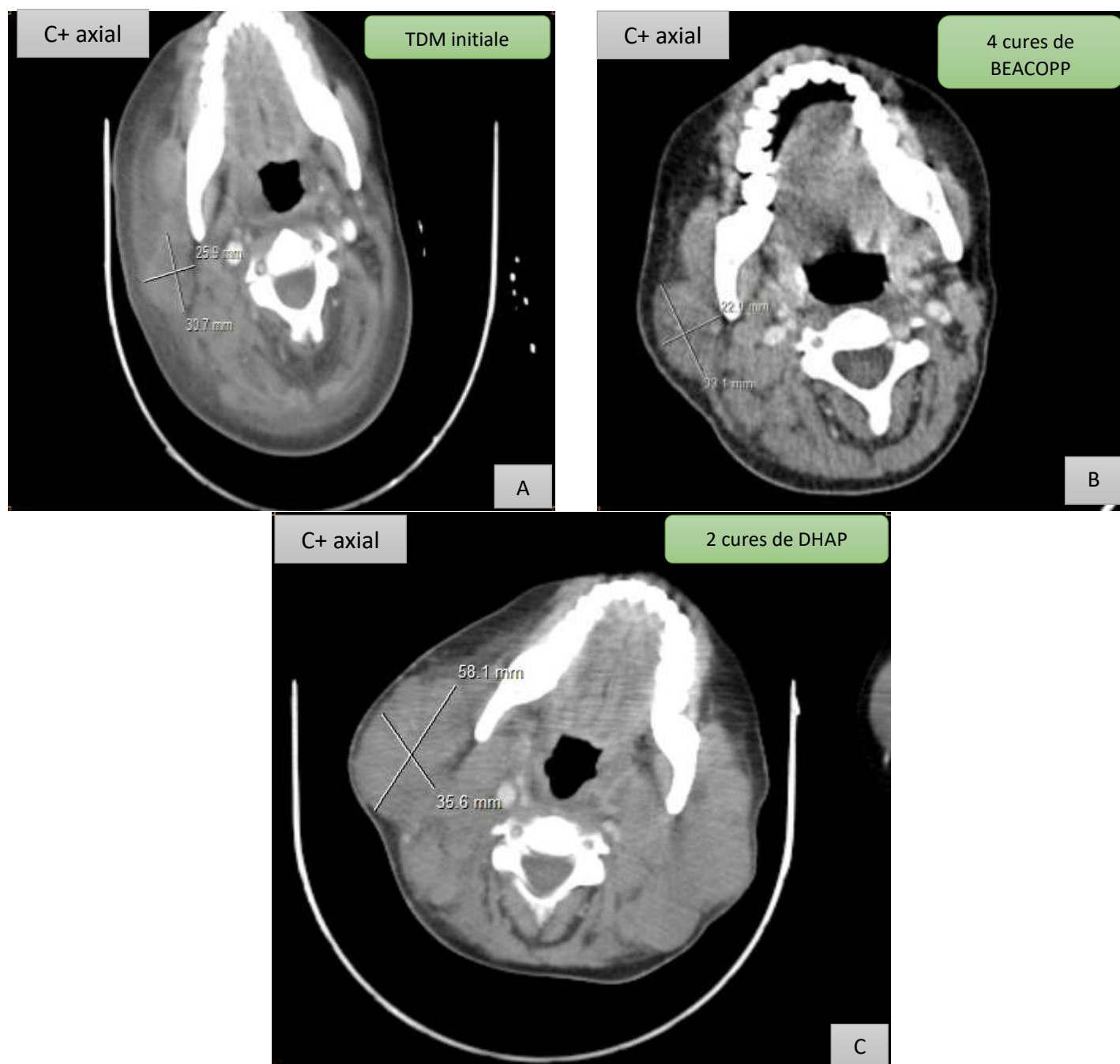


FIGURE 28. TDM cervicale ,coupes axiales, après injection du produit de contraste iodé montrant une progresion après 2 lignées thérapeutiques (A) ADP sous angulo-mandibulaire droite mesurant 30.7mm de grand axe (B) ADP sous angulo-mandibulaire droite ayant augmenté de taille mesurant 33.1 mm de grand axe (C) augmentation en taille de l'ADP sous angulo-mandibulaire droite arrivant à 58.1 mm de grand axe.

Traitement de 3^{ème} lignée :

44 malades (soit 59.45%) ont bénéficié d'une chimiothérapie de 3^{ème} lignée, comme le résume le tableau XVI:

Tableau XVI. Protocoles de chimiothérapie utilisés en 3^{ème} lignée

	Effectif	Pourcentage (%)
ICE	15	34.09
BEACOPP R	1	2.27
DHAP	10	22.72
DHAOX	2	4.54
ESHAP	9	20.45
ESHAP+BENDAMUSTINE	1	2.27
GEMOX	5	11.36
GVD+BENDAMUSTINE	1	2.27

4.6. Réévaluation de la réponse au traitement de 3^{ème} lignée :

Sur les 44 patients ayant reçu une 3^{ème} lignée de chimiothérapie :

- 32 patients ont été **réévalués à la fin de la 2^{ème} cure**, par un scanner CTAP dans 27 cas et d'un Pet scanner pour 5 cas (tableau XVII),
- 7 patients ont été perdus de vue ,
- 4 patients sont décédés ,
- 1 patient est en cours de réévaluation .

**Tableau XVII . Résultats de réévaluation de la réponse après 2 cures de traitement de
3^{ème} lignée**

	Effectif	Pourcentage (%)
Réponse complète	01	3.12
Réponse partielle	07	21.87
Stabilisation	15	46.87
Progression	09	28.12

- Parmi les 7 patients qui étaient en réponse partielle : 4 ont nécessité un traitement de 4^{ème} lignée, 2 autres ont reçu une 4^{ème} cure de chimiothérapie de 3^{ème} lignée et sont en cours de traitement , et un patient est décédé suite à un choc septique.
- Pour les 15 patients qui étaient en stabilisation : 14 ont nécessité un traitement de 4^{ème} lignée et 1 patient a été déclaré guéri après 4 cures de son traitement de 3^{ème} lignée dont le suivi au long cours a permis de déceler une rechute (figure 29)

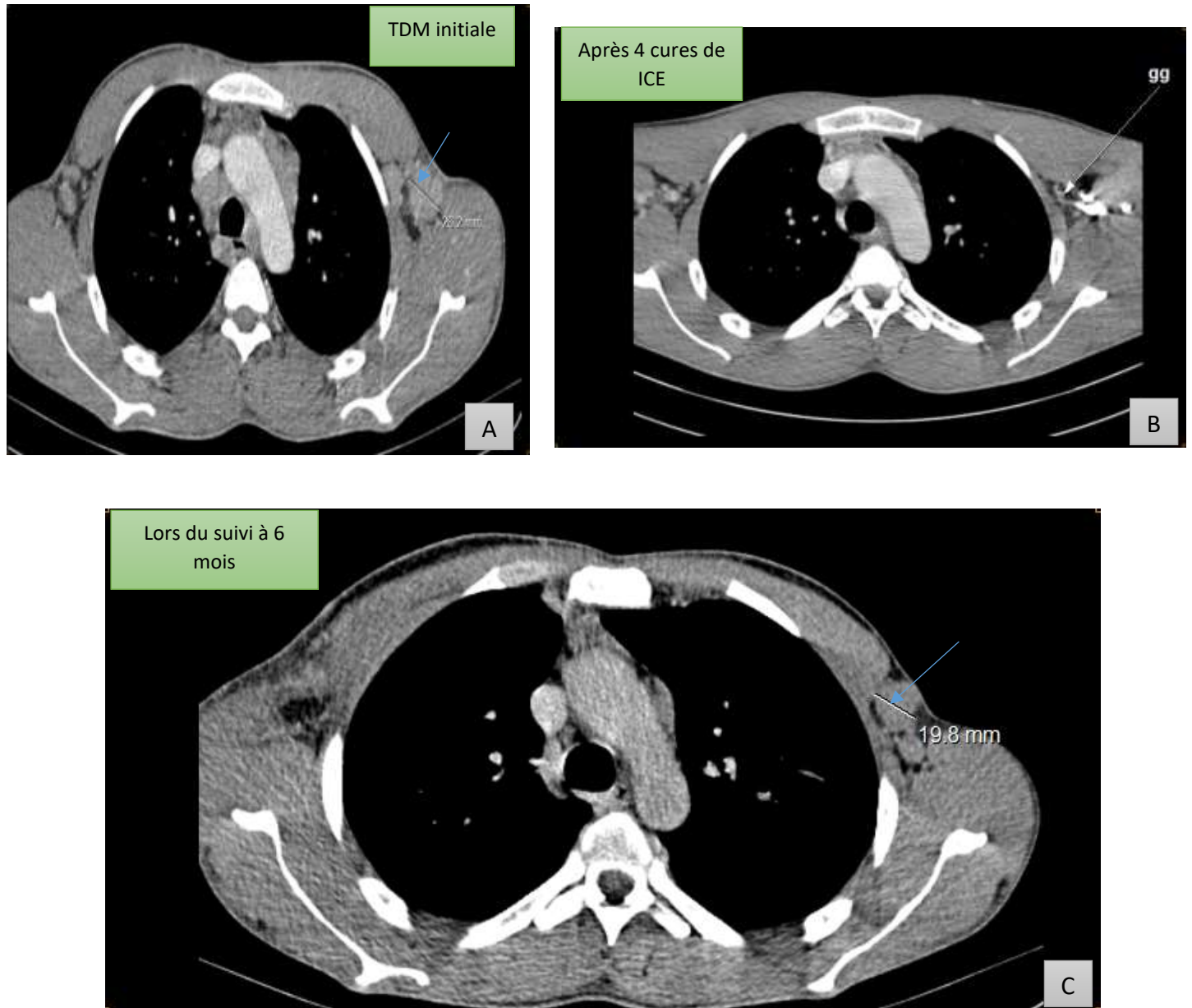


FIGURE 29. TDM thoracique fenêtre mediastinale , coupe axiale,après injection du produit de contraste iodé objectivant une rechute (A) Adénopathies axiales mesurant 26.2 mm (B) régression en taille de l'ADP décrite (C) réascencion de l'ADP axillaire gauche

- En ce qui concerne les 9 patients qui étaient en progression, le traitement de 4^{ème} lignée s'est avéré nécessaire.

4.7. Traitement de 4^{ème} lignée :

27 patients (36.48 %) ont nécessité une chimiothérapie de 4^{ème} lignée, comme le montre le tableau XVIII :

Tableau XVIII. Protocoles de chimiothérapie utilisés en 4^{ème} lignée

	Nombre	Pourcentage (%)
ICE	10	37.03
ESHAP	10	37.03
GEMOX	4	14.81
DHAP	2	7.40
ICE+BENDAMUSTINE	1	3.70

4.8. Réévaluation de la réponse au traitement de 4^{ème} lignée

Parmi les 27 patients qui ont bénéficié d'une chimiothérapie de 4^{ème} lignée,

- 18 patients ont été réévalués après 2 cures :

Tableau XIX . Résultats de réévaluation de la réponse au traitement de 4^{ème} Lignée après 2 cures

	Effectif	Pourcentage (%)
Réponse complète	1	5.55
Réponse partielle	3	16.66
Stabilisation	7	38.88
Progression	7	38.88

- 1 patient a été réévalué jusqu'à 4 cures, et a été déclaré en rémission complète,
- 2 sont décédés
- 3 perdus de vue
- 3 patients sont en cours de réévaluation.

En effet :

- Les 3 patients qui étaient en réponse partielle, ont nécessité un traitement de 5^{ème} lignée ,
- Pour les 7 patients en stabilisation, 5 sont passés au traitement de 5^{ème} lignée et 2 sont décédés ,
- Pour les 7 patients en progression, 5 ont nécessité une 5^{ème} lignée, 1 est décédé et 1 patient est en cours de décision thérapeutique.

4.9. Autres lignées :

Tableau XX. Traitements utilisés aux lignées avancées

Lignée	Effectif	Type de chimiothérapie	Pourcentage
5 ^{ème} lignée	13	ICE	7.69%
		GVD	15.38%
		GEMOX	46.15%
		GVD + B	15.38%
		GEMOX+B	7.69%
		NAVELBINE	7.69%
6 ^{ème} lignée	9	ESHAP	22.22%
		ESHAP + B	11.11%
		GVD + B	22.22%
		GEV+ B	11.11%
		Ac anti CD30	22.22%
		Radiothérapie palliative	11.11%
7 ^{ème} lignée	4	ESHAP+B	25%
		GVD	25%
		GNN	25%
		Navelbine	25%
8 ^{ème} lignée	2	GEMOX +B	50%
		Navelbine	50%

5. Suivi et évolution

Tous nos patients ont été évalués par une imagerie et un bilan biologique.

Le contrôle chez ces 74 patients était en faveur de : (figure 30):

- Une réponse complète pour 11 patients (soit 14.86% des cas) , ces derniers ont tous bénéficié d'un suivi à 3 mois , 6mois et 1 an
- Une réponse partielle pour 1 patient (soit 1.35% des cas)
- Un décès pour 21 patients (soit 28.37% des cas).
- Une perte de vue pour 21 patients (soit 28.37%).
- Par ailleurs, 20 malades sont toujours en cours d'évaluation (27.02%).

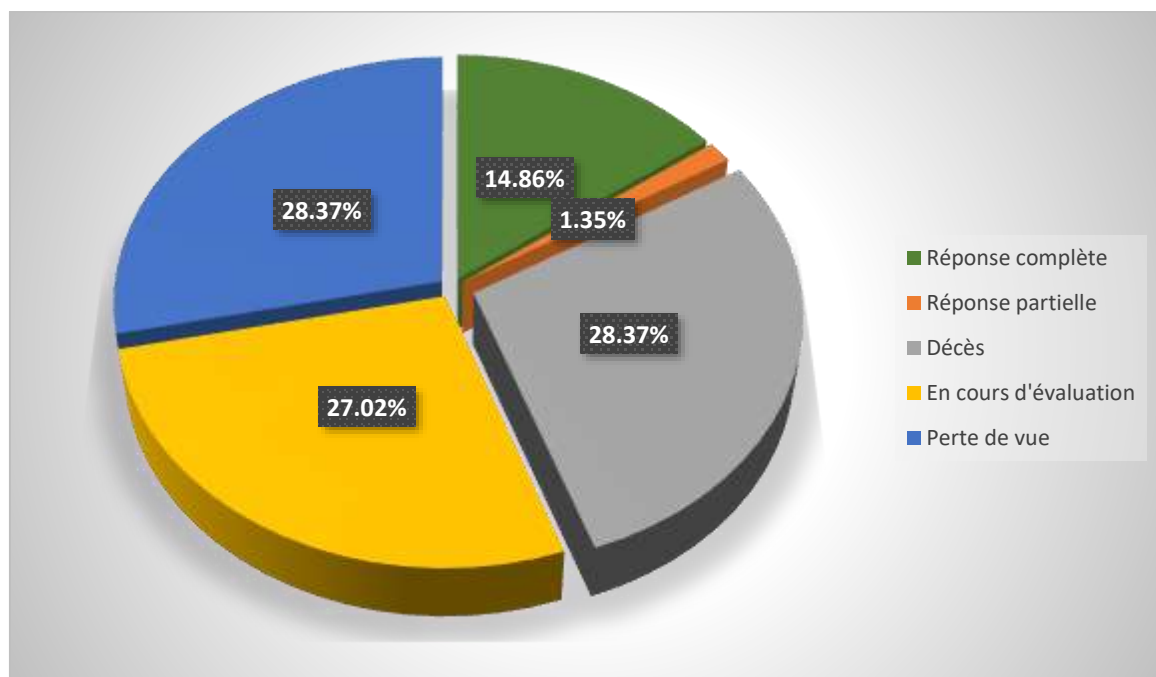
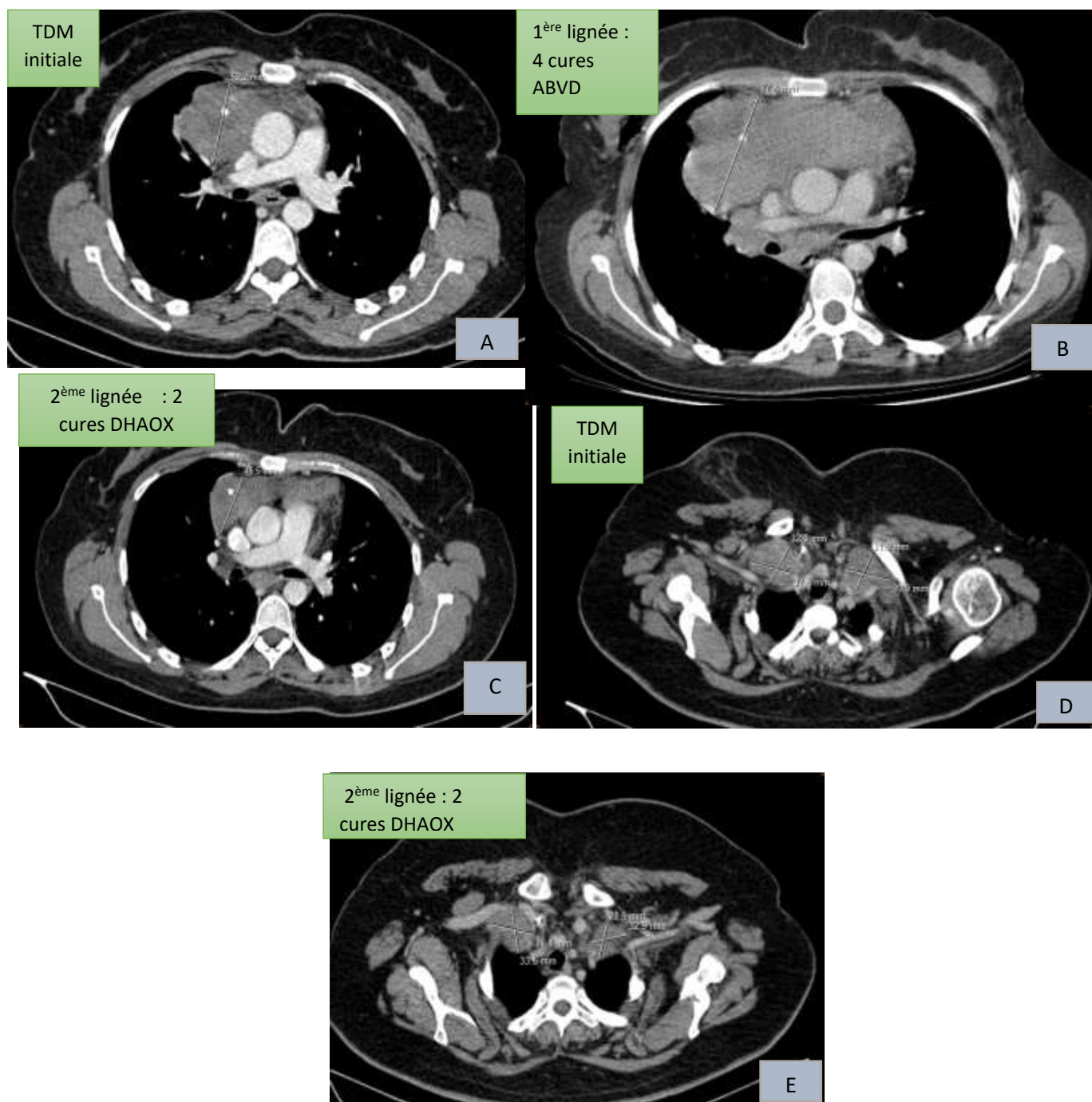


Figure 30 . Evolution des patients au long cours



V

FIGURE 31. TDM cervico thoracique après injection du produit de contraste iodé ,en coupes axiales montrant une réponse partielle chez une patiente ayant reçu 2 lignées thérapeutiques : (A) coulée ganglionnaire médiastinale mesurant 52mm d'épaisseur (B) progression en taille de la coulée mesurant 77m d'épaisseur (C) régression de la coulée d'ADP médiastinale mesurant 46 mm d'épaisseur (D) ADPs sus claviculaires biltérales dont la gauche mesurant 32 mm de petit axe,et la droite 31.9mm de petit axe (E) régression en taille des ADPs sus claviculaire dont la gauche mesure 29mm

c-Résultats analytiques :

Notre objectif principal à travers cette analyse statistique est de rechercher les facteurs (épidémiologiques , cliniques, paracliniques , le traitement utilisé en 1^{ère} lignée) prédictifs d'une mauvaise réponse thérapeutique chez nos patients, cette dernière étant définie par :

- Le caractère réfractaire primaire est défini par une régression des masses tumorales < 50 % après 4 à 6 cycles de chimiothérapie contenant de la doxorubicine ou progression de la maladie pendant la phase d'induction ou dans les 90 jours suivant la dernière chimiothérapie de 1^{ère} lignée ;
- La rechute : la réapparition de signes en rapport avec la MDH après un délai minimum de 3 mois d'une rémission complète.

Secondairement, nous nous sommes proposés d'analyser certaines associations de la maladie dans notre série à la lumière des données de la littérature.

Au terme de notre analyse, nous n'avons établi aucune corrélation significative entre les différents paramètres cités ci-dessus et la mauvaise réponse primaire ou la rechute ($p > 0.05$) (tableau XXI).

Tableau XXI. Les corrélations entre les différents caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques et la non reponse primaire ou la rechute chez nos patients

Variables		Réfractaire N (M%)	P	Rechute N (M %)	P
SEXE	• Féminin	38 (92.7%)	0.522	5 (12.2%)	0.451
	• Masculin	31(93.9%)		2(6.1%)	
Age	• 16–30ans	44(91.7%)	0.591	5(10.4%)	0.920
	• 31–45ans	17(100%)		1(5.9%)	
	• 46–60 ans	7(87.5%)		1(12.5%)	
	• >60 ans	1(100%)		0(0.00%)	
Profession	• Actif	8 (100%)	0.641	0(0.00%)	0.641
	• Etudiant	12(100%)		0(0.00%)	
	• Sans	22(95.7%)		1(4.3%)	
Origine	• Milieu rural	3(75%)	0.234	1(25.0%)	0.302
	• Milieu urbain	42(95.5%)		3(6.8%)	
Classification Ann –Arbor	• Stade I	2(100%)	1	0(0%)	0.250
	• Stade II	18(94.7%)		1 (5.3%)	
	• Stade III	10(83.3%)		3(25%)	
	• Stade IV	38(95%)		3(7.5%)	
Masse Bulky		17(100%)	0.323	0(0.00%)	0.181
Atteinte organique		38(95%)	0.653	3(7.5%)	0.694

IPS	• 1	4(100%)	0.725	0(0.00%)	0.338
	• 2	14 (87.5%)		4(25%)	
	• 3	10(100 %)		0(0.00%)	
	• 4	14 (87.5%)		2(12.5%)	
	• 5	6(100 %)		0(0.00%)	
	• 6	1(100%)		0(0.00%)	
Albumine <40g/dl		41(93.2%)	1	4(9.1%)	1
Hb <10.5g/dl		32(94.1%)	1	2 (5.9%)	0.441
Type Cyto-histologique	• Scléro- nodulaire	58(92.1%)	0.681	7(11.1%)	0.575
	• A cellularité mixte	4(100%)		0(0.00%)	
GB > 15000		40(93%)	1	5(11.6%)	0.692
Lymphocytopénie <600		3(100%)	1	0(0.00%)	1.00
Chimiothérapie de 1 ^{ère} lignée	• ABVD	33(89.2%)	0.358	6(16.2%)	0.107
	• BEACOPP r	36(97.3%)		1(2.7%)	

En pratique :

A travers cette étude, nous pouvons déduire que :

- ❖ Les formes réfractaires et les rechutes ne représentent que 29.48 % de notre série de maladie de Hodgkin ;
- ❖ Ces formes concernent plus le sujet jeune ≤ 45 ans.
- ❖ Il s'agit plus des patients qui présentent une forte masse tumorale et des adénopathies dont le diamètre dépasse 3 cm
- ❖ Le type histologique le plus fréquent chez cette population est le type scléro-nodulaire
- ❖ Plus de 70% comptent parmi les stades avancés d'Ann Arbor (III ou IV)
- ❖ Plus de 50% des malades ont un score IPS ≥ 3
- ❖ La non disponibilité du Pet –scanner pour l'évaluation initiale et après le traitement constitue la principale limite de notre étude
- ❖ Dans notre série, nous avons eu plus de formes réfractaires après 1^{ère} lignée (N=69) que les formes en rechute (N=5) ,
- ❖ Une réponse complète a été notée seulement chez 3 patients ce qui témoigne que les formes réfractaires et les rechutes dans la maladie de Hodgkin constitue encore un défi thérapeutique vu la non disponibilité de la biothérapie
- ❖ A la lumière d'une analyse univariée , nous n'avons pas pu recensé des facteurs reliés significativement au groupe réfractaire ou aux rechutes , cela pourrait être dû à la taille de l'échantillon ,d'où l'intérêt d'un registre national de la maladie de hodgkin afin de bien évaluer ces paramètres .

DISCUSSION

I. Profil épidémiologique

1. Incidence :

Le lymphome hodgkinien est un cancer relativement peu fréquent. [36]

On estime à 1 880 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en France en 2012, ce qui représente environ 0,5 % de l'ensemble des cancers et 10 % de l'ensemble des lymphomes [36, 37],

Les estimations de l'année 2012 dans le monde sont : 1.1 et 0.7/100 000 hommes et femmes respectivement, dont : 2.3 et 1.9/100 000 hommes et femmes dans les pays les plus développés, et 0.8 et 0.5/100 000 hommes et femmes dans les pays les moins développés [38]. Les pays à forte incidence étant l'Italie, la Suisse, la Russie, les Etats-Unis d'Amérique, le Canada [39].

Les estimations de la société américaine du cancer pour le LH en 2016 sont : l'apparition d'environ 8 500 nouveaux cas (3710 femmes et 4790 hommes) et environ 1120 décès (480 femmes et 640 hommes) [40].

Au Maroc, selon le registre des cancers du Grand Casablanca et régions, l'incidence brute du LH était de 1,9 pour 100 000 habitants et standardisée sur la population Mondiale et Marocaine de 1,8 pour 100 000 habitants, durant la période allant entre 2008–2012 .

Les lymphomes de Hodgkin représentaient 1,6% des cas enregistrés durant la même période [41].

2. Le sexe :

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

En grande Bretagne, une étude épidémiologique multicentrique au niveau de plusieurs régions (Angleterre, Ecosse, pays de Galles), a objectivé un taux d'incidence pour 100 000 habitants variable entre les deux sexes, avec 2,65 pour les hommes et 1,81 pour les femmes [42].

En France, l'incidence du LH chez l'homme et la femme est respectivement de 2,5 et 1,3 pour 100 000, ce qui correspond à environ 1 100 nouveaux cas par an [43], comme le montre le tableau XXII.

Pour notre expérience au SMIOH, nous n'avons pas noté de différence de répartition entre les sexes, cependant, dans notre série de formes réfractaires et en rechute nous avons noté une légère prédominance féminine avec un sexe ratio de 1.24.

Ces résultats rejoignent ceux de l'Italie [44] et ceux d'une étude menée à Marrakech en 2017 qui a objectivé une légère prédominance féminine avec un sexe ratio H/F de 0.96 [45] .

Nos résultats sont aussi en concordance avec ceux retrouvés en Tunisie de 0,99 [46].

Tableau XXII. Comparaison de l'incidence du lymphome d'hodgkin avec d'autres pays

	Incidence standardisée	
	Hommes	Femmes
USA 2004–2008 [47].	3.1	2.6
Canada 2003–2004 [48]	3	2.5
France (Francim 2005 [43].	2.3	2.5
Chine (Hong Kong) 1998–2002 [49]	0.9	0.5
Algérie (Oran) 1996–2004 [50]	2.6	1.8
Tunisie (Nord Tunisie) 1999–2003 [46]	2.5	1.3
Maroc RCRC 2005–2007 [41]	2.2	2.1

3. L'âge

La courbe d'incidence en fonction de l'âge est bimodale, avec un premier pic de fréquence pour les adolescents et les adultes jeunes et un deuxième pour des sujets plus âgés. [51,52]

Dans les pays en voie de développement, la maladie touche davantage une population plus jeune. [53]

Au Maroc, selon le registre de cancer de la région du grand Casablanca (RCRC), la maladie de Hodgkin touche la femme à un âge plus jeune que l'homme : la moyenne d'âge chez la femme est de 39,2 ans versus 41,5 ans chez l'homme. À noter que les patients de plus de 60 ans ne représentent que 7,5 % des cas (Figure 32). [53]

Dans notre étude l'âge moyen des patients au diagnostic est de 28.98 ans, avec des extrêmes allant de 16 à 61 ans, nos résultats sont proches de l'étude casablancaise qui a montré un âge moyen de 34 ans [54].

La série de Benlakhhal [41] en Tunisie a objectivé une moyenne d'âge de 30 ans (15–75 ans) , et une étude menée par J.M. Connors et al a aussi objectivé une moyenne d'âge de 36 ans [55]

Le fait que les jeunes adultes sont les plus touchés par cette maladie peut être dû à plusieurs causes qui favorisent l'infection par l'EBV :

La classe sociale, le statut socio-économique (SSE) et le niveau d'instruction, ce qui suggère que les conditions environnementales réglementent l'exposition aux infections et le risque d'avoir cette maladie .

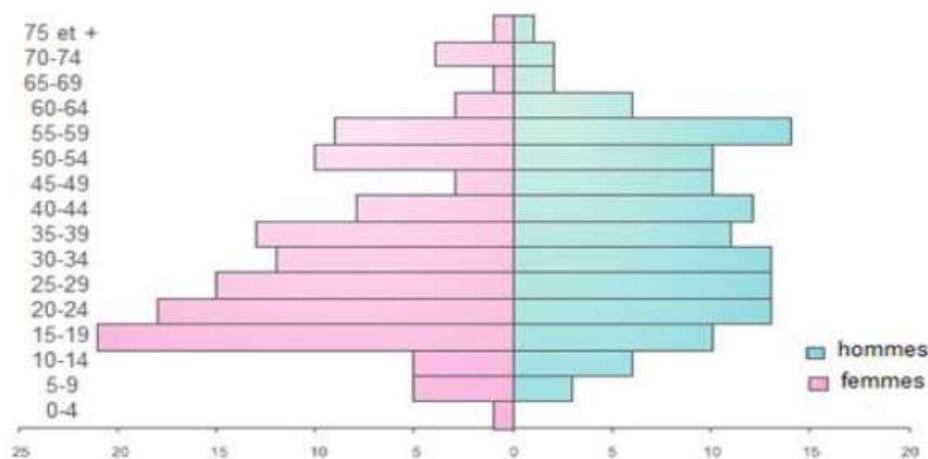


Figure 32 . Répartition des cas du lymphome d'Hodgkin selon l'âge et le sexe, RCRC, 2005–2007 [53]

II. Circonstances de découverte :

Les études [56, 57] ont montré que 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), et dans 10 à 20 % des cas par des signes généraux, tels que fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement et plus rarement prurit ou douleur à l'ingestion d'alcool. L'apparition de ces symptômes est liée à la production systémique anormale de diverses cytokines inflammatoires par les cellules tumorales telles que l'IL-6, l'IFN- γ , l'IL-1 et le TNF- α [58].

Les complications neurologiques sont rarement révélatrices [53]

Les résultats de notre série sont proches de ceux de la littérature : les adénopathies superficielles ont été le principal motif de consultation, retrouvées chez 70 patients soit 85.54 % des cas, les signes compressifs à type de toux, de dyspnée, de douleurs thoraciques ont révélés la maladie chez 29 patients, soit 31.08% des cas. Les signes digestifs (douleur et pesanteur abdominales) ont été le motif de consultation dans 9.45% des cas.

Les signes généraux ont constitué la principale doléance dans 46 cas (62.16%) , ces résultats sont en accord avec la série de Benlakhhal où Les symptômes B étaient présents chez 62,8 % des patients [59] ainsi qu'une étude algérienne menée au service d'hématologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Abdel Ali BENBAATOUCHE [60]

III. Signes physiques :

1. Les adénopathies périphériques :

Les adénopathies périphériques ont été retrouvées dans 94,59% des cas dans notre série.

Leur étude clinique est capitale. Elles révèlent la maladie dans la majorité des cas, et constituent son signe majeur à l'examen clinique. Elles ont aussi des implications pronostiques.

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. Dans chaque territoire envahi, elles sont multiples, mais de volume très inégal, constituant des paquets ganglionnaires où chacune garde son individualité et sa mobilité. Leur nombre est variable, constituant un facteur pronostique.

Il est aussi admis que la taille ganglionnaire représente un facteur pronostique.

Dans notre série, un bulky périphérique a été retrouvé dans 12.16 % des cas , ces résultats sont inférieurs par rapport à l'étude casablancaise où l'atteinte bulky a été présente dans 40% des patients [45] .

Les adénopathies de siège cervical étaient plus fréquentes que les autres localisations. Elles représentaient 87.83 %, de nos cas .

Une étude Coréenne menée par Cheong et al a ressorti des résultats proches des nôtres. Elle a objectivé l'atteinte des adénopathies cervicales dans 75.2% des cas, suivie de localisations axillaires (4.8% des cas) puis inguinales (2.9%). [61]

En Algérie, la prédominance des adénopathies cervicales a été de 70%, suivie par les adénopathies axillaires en 2ème lieu (36.66 %) puis inguinales en 3ème lieu (16.66%) [60].

2. Adénopathies profondes :

Elles sont rarement compressives. Les ADP médiastinales sont révélées par une toux, une dyspnée, une douleur thoracique, une dysphonie ou un syndrome cave supérieur. Elles peuvent être de découverte fortuite, sur un cliché thoracique, révélant la maladie dans 10 % des cas [53].

Les ADP sous diaphragmatiques peuvent être rétro-péritonéales (iliaques, lombo-aortiques) ou intra abdominales (hile splénique, hépatique) [62].

Elles peuvent être compressives et se manifester par des douleurs abdominales, une ascite ou des oedèmes déclives [63].

3. Splénomégalie :

La rate est assimilée à un organe lymphoïde. Son atteinte doit être recherchée systématiquement,

La présence d'une splénomégalie 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.

Elle a été retrouvée dans 21.62 % des cas dans notre étude, résultats supérieurs à ceux de nos voisins algériens (10% des cas) [60]

4. 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.

Concernant notre étude, les signes B d'évolutivité cliniques ont été observés dans 62.16% des cas , un pourcentage assez proche de l'étude casablancaise (70%) [64], et de nos voisins maghrébins qui ont objectivé une fréquence de 50 % et de 62,8% dans les études algérienne [65] et tunisienne respectivement [59].

Une étude multicentrique, menée chez 1334 patients entre 2012 et 2016, a objectivé des signes B chez 58% des patients [55].

5. Les atteintes extra ganglionnaires :

a. l'atteinte 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. Cependant, une 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 [66].

Une atteinte pleurale peut être aussi primitive ou le résultat d'une atteinte médiastinale volumineuse.

Dans notre étude, nous avons recensé un syndrome de condensation dans 5.40% des cas et un syndrome pleural dans 4.05% des cas.

b. Hépatomégalie :

Les localisations hépatiques sont décrites dans environ 5 à 10 % [67] des cas. Elles peuvent se manifester par une hépatomégalie ou par une perturbation du bilan hépatique (cholestase, cytolysé, insuffisance hépatocellulaire) [63, 68].

L'hépatomégalie a été retrouvée dans notre série chez 10 patients, soit 10,81% des cas.

c. L'atteinte oto-rhino laryngée :

Au cours de la MDH, l'atteinte extra-ganglionnaire de la sphère ORL reste rare [69].

Todd rapporte dans une étude portée sur 481 malades, une atteinte de l'anneau de Waldeyer dans 16 cas dont 8 intéressaient l'amygdale palatine (soit 3,5% et 1,7% respectivement). [70]

Dans notre série, nous n'avons relevé aucune atteinte ORL extra-ganglionnaire.

d. L'atteinte cardiaque :

L'atteinte du péricarde est décelée dans 6% des MDH de l'adulte. Elle est toujours en rapport avec de très volumineuses adénopathies s'étendant jusqu'à la masse cardiaque [71].

Dans notre étude, un épanchement péricardique a été objectivé dans 10.81 % des cas .

e. Localisations ostéo-articulaires:

La localisation osseuse du LH est rare et exceptionnellement primitive. Elle est le signe d'une maladie avancée mais peut apparaître très tôt ou être même révélatrice (moins de 2 %). [72].

Elle est due à une dissémination à partir d'un site ganglionnaire primitif.

L'atteinte osseuse est plus fréquemment rencontrée dans la forme scléronodulaire de la maladie de Hodgkin [73].

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.

IV. Diagnostic positif :

Le diagnostic du LH est histologique. Il repose sur l'étude anatomopathologique, d'un ganglion, le plus souvent [74]. Cette biopsie ganglionnaire permet d'affirmer le diagnostic par la mise en évidence de cellules de Reed Sternberg (RS) ou de leurs variantes cytologiques au sein d'un environnement cellulaire particulier, et aussi de préciser le sous-type histologique [52].

1. Siège de la biopsie :

Le diagnostic est souvent posé sur une biopsie ganglionnaire. [56, 53, 75]

Celle-ci est impérative. Elle doit être faite sur une adénopathie aussi typique. Ceci dit, il est préférable de prélever un ganglion cervical qu'un ganglion axillaire (l'un et l'autre étant préférables aux ganglions inguinaux) [56], de taille suffisante et qui évolue depuis suffisamment longtemps (un mois au moins) pour que les lésions y soient facilement identifiables [69, 76].

Il est possible de prélever une adénopathie profonde, médiastinale par médiastinoscopie ou thoracotomie ou d'une adénopathie rétropéritonéale prélevée par biopsie dirigée trans-pariétale sous contrôle TDM, coelioscopique ou laparotomique

La pièce de biopsie ganglionnaire doit être acheminée non fixée (dans une compresse imbibée de sérum physiologique) au laboratoire d'anatomo-pathologie qui doit être averti du prélèvement et réalisera une congélation. Il autorise une étude immunohistochimique sur coupe en paraffine ou coupe congelée, analyse nécessaire pour la classification du processus pathogène autorisant ainsi l'étude de la structure du ganglion ainsi que de multiples études histologiques, immunologiques, voire même de biologie moléculaire.

Dans notre étude, le diagnostic histologique du lymphome de hodgkin a été posé à travers une biopsie ganglionnaire dans 89.18% des cas .Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature .

2. Classification histologique :

La classification OMS 2016 [77] décrit 4 sous-types distincts dans le lymphome de Hodgkin classique, en se basant sur l'architecture tumorale et la composition de la population inflammatoire réactionnelle, qui sont, du plus fréquent au plus rare :

- scléro-nodulaire (figure 33)
- à cellularité mixte ;
- Riche en lymphocytes ;
- et à déplétion lymphocytaire.

Le sous-type scléro-nodulaire représente à lui seul 70% des lymphomes de Hodgkin classiques. Il est plus fréquemment observé dans les pays riches que dans les pays pauvres [78] touchant préférentiellement les adolescents et jeunes adultes.

Dans notre étude, le type scléro-nodulaire a été le plus fréquent , chez 85.13% des cas, ce qui rejoint les données des autres études réalisées à Casablanca [64] , en Algérie [65] , en Tunisie [59] , et en Kuwait [79] .Le type à cellularité mixte a été retrouvé dans 5.40 % des cas .

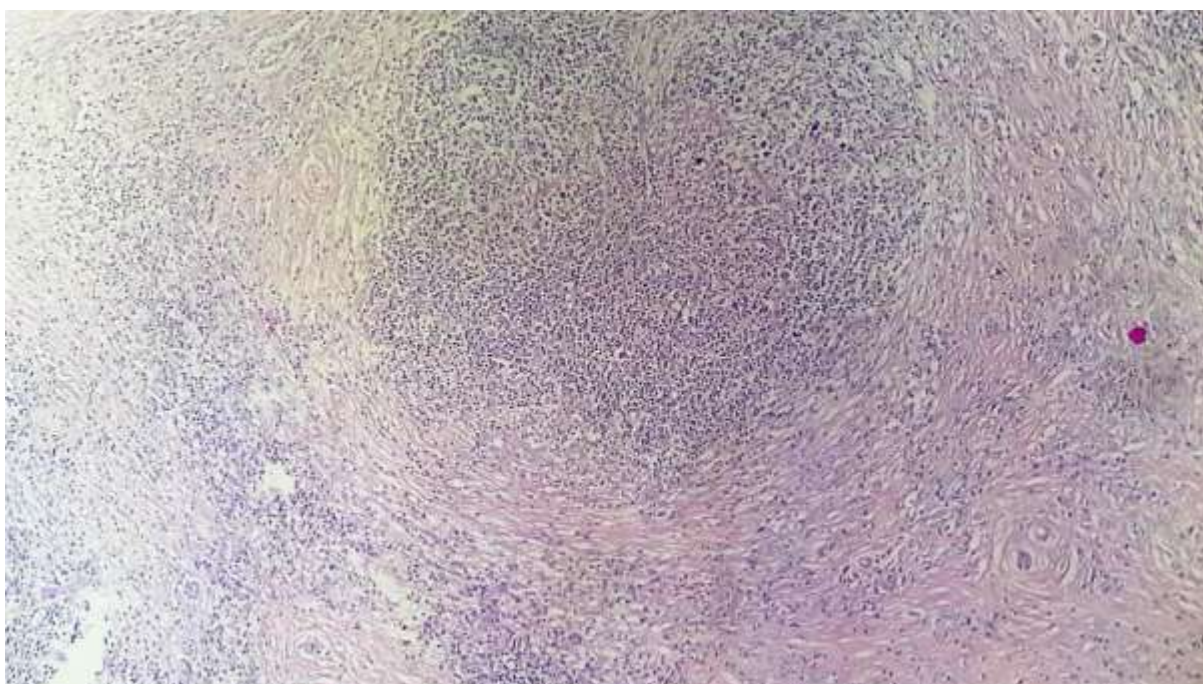


Figure 33. LH classique scléronodulaire (HES $\times 100$) : présence de septas fibreux découpant le parenchyme ganglionnaire en nodules [Laboratoire d'anatomie pathologique, CHU Hassan II, Fès].

V. Bilan d'extension :

Après avoir confirmé le diagnostic du LH par l'histologie, un bilan d'extension doit être établi afin d'évaluer le degré d'extension de la maladie et d'analyser les facteurs pronostiques pour envisager une stratégie thérapeutique.

Tout d'abord, un bon interrogatoire doit être réalisé à la recherche des signes généraux qui sont d'importants indicateurs pronostiques :

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

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

Dans notre série, 66.21 % de nos patients ont présenté au moins un des signes cliniques d'évolutivité, et sont donc classés « B ».

Ce résultat reste comparable à celui des séries tunisienne et algérienne où la fréquence des signes généraux était de 69 % et 50 % respectivement et supérieur à celui de Chetaille et al, et Montalban et al , qui avaient recensé une fréquence plus basse ne dépassant pas la moitié des patients(42% et 34% respectivement) (tableau XXIII). Cette variabilité en fréquence des signes généraux peut être expliquée par le fait que nous avons traité que les formes réfractaires et en rechute .Les signes cliniques d'évolutivité sont corrélés à l'extension de la maladie et à un pronostic plus péjoratif.

L'examen clinique cherche à préciser les territoires ganglionnaires atteints, la taille des ADP, du foie et de la rate.

Il est aussi recommandé de compléter par un examen ORL recherchant une infiltration de l'anneau de Waldeyer en cas d'adénopathies cervicales hautes.

Tableau XXIII. Comparaison avec les résultats des autres centres hospitaliers

	Algérie	Tunisie	Maroc Casablanca	Espagne	France	Corée	Cote d'Ivoire	Maroc Fès
Auteurs	Boukerche et al [24]	Benlakhal et al [23]	Quessar et al [22]	et Montalban et al [47]	Chetaille et al [55]	Cheong et al [54]	Koffi et al [26]	Notre série
Pourcentage (%)	50	69	70	34	42	30	87	66.21.

Le bilan d'extension est fondé sur la biologie et la radiologie :

1. Evaluation radiologique :

L'imagerie a un intérêt majeur pour le bilan d'extension. Il servira de référence dans l'évaluation de la réponse au traitement chimiothérapique et/ou radiothérapique. Elle fait appel à :

a. Radiographie thoracique :

La radiographie de thorax a longtemps servi de référence dans le bilan d'extension, mais est de plus en plus supplantée par les nouvelles techniques.

La radiographie thoracique de face et de profil reste indispensable. L'importance de la masse ganglionnaire médiastinale est évaluée sur le cliché standard (Figure 34), par la mesure de la plus grande largeur du médiastin au niveau de la masse (M) tumorale rapportée à la largeur du thorax (T) mesurée dans l'espace T5-T6 (rapport M/T). La masse médiastinale est définie comme volumineuse (bulky ») lorsque ce rapport atteint 0,35 et très volumineuse pour un rapport supérieur ou égal à 0,45 (Figure 34) ce qui représente un facteur pronostique défavorable [82]

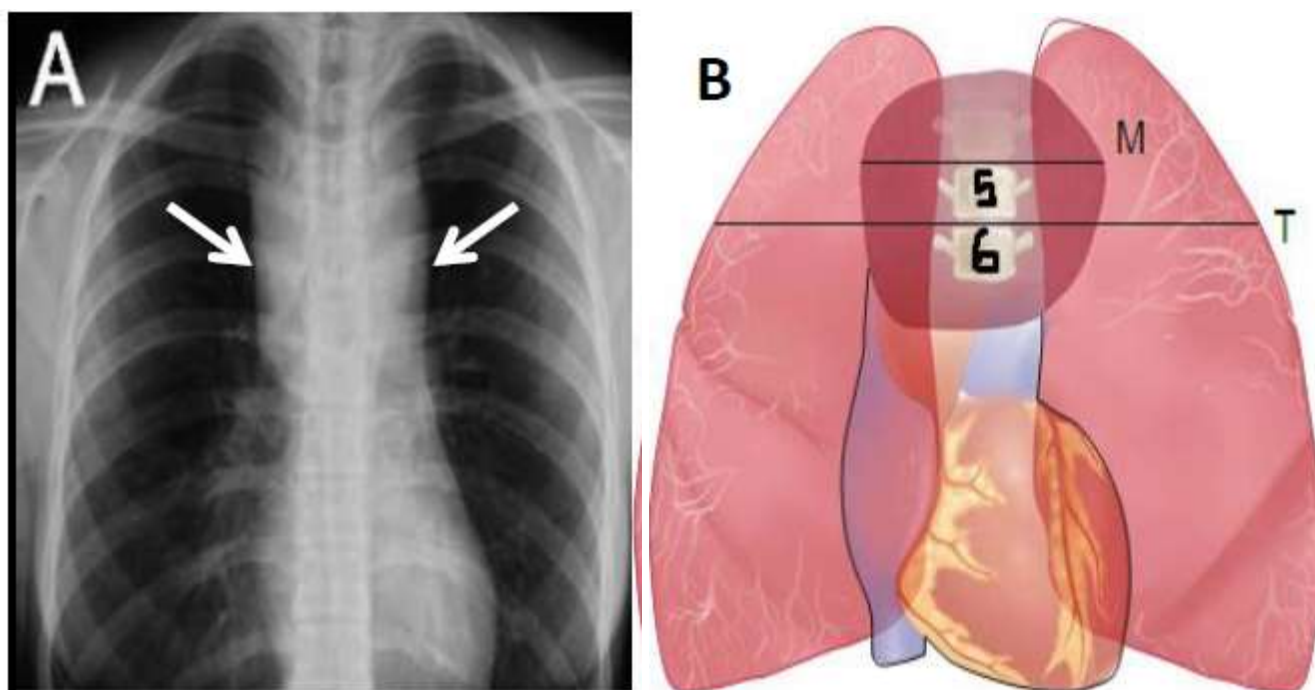


Figure 34. (A) Radiographie de thorax de face : syndrome médiastinal en «cheminée »,
(B) Atteinte médiastinale volumineuse [82].

b. TDM cervico-thoraco-abdominopelvienne :

Elle est devenue systématique pour juger de l'extension ganglionnaire et viscérale de la maladie.

Elle n'est pas systématique au niveau cervical en absence de lésion ORL, les aires ganglionnaires périphériques cervicales étant en général bien accessibles à la palpation.

Au niveau thoracique, le scanner permet de visualiser les adénopathies du médiastin antérosupérieur, hilaires, sous-carinaires, les atteintes pulmonaires, pleurales, péricardiques et de la paroi thoracique [82]. Ainsi que les régions rétropectorales et la partie supérieure du creux axillaire, où certains ganglions sont parfois inaccessibles à l'examen clinique. [83]

A l'étage abdomino-pelvien, La TDM permet d'identifier une atteinte ganglionnaire portale, mésentérique, rétropéritonéale haute et iliaque, précise la taille du foie, de la rate et évalue l'homogénéité de ces parenchymes après injection de contraste [82]. [83, 84]

Dans notre série, l'atteinte ganglionnaire cervicale était de 89.18%. (Figure 35)



Figure 35. Coupe axiale scannographique injectée passant par l'étage cervical montrant une volumineuse adénopathie sus-claviculaire gauche, refoulant la veine jugulaire interne et l'artère carotide commune homolatérales.

A l'étage thoracique, l'atteinte médiastinale était la plus importante dans notre série, des adénopathies médiastinales ont été objectivées dans 78.37% des cas. Cette atteinte a été retrouvée dans 67% des patients selon Filly [85], 84% selon Castellino [71] et dans 61% des patients d'une série de 659 malades [86].

Une masse médiastinale importante type « Bulky » constitue un critère pronostique péjoratif faisant l'unanimité des auteurs [86, 87–88] ; et comporte un risque accru d'épanchement péricardique, pleural ou d'atteinte pariétale associée [84].

Celle-ci a été objectivée chez 22.97% de nos patients.

L'atteinte parenchymateuse (nodules et micronodules) a été retrouvée dans 41.89 % des cas. Ce résultat reste inférieur à celui de Diederich [90] et Mewly [91] qui ont mis en évidence des nodules dans 95% et 88% des cas respectivement .

Quant à l'atteinte pleurale, un épanchement a été retrouvé dans 18.91% des cas dans notre série , ce pourcentage rejoint celui de Diederich (18%) et est assez proche de celui de Castellino qui retrouvait également 13 % d'épanchement pleuraux dans sa série. [71] [90].

Au niveau abdominal, l'atteinte ganglionnaire était prédominante (35.13%), une splénomégalie a été retrouvée dans 29.72% des cas et une hépatomégalie dans 24.32% des cas.

Dans leur étude, Urquahrt et Berg [92] ont ressorti des résultats proches des nôtres, les adénopathies abdominales étaient présentes dans 20 % des cas de la MH.

L'atteinte ganglionnaire a été également prédominante à l'étage pelvien.

c. Echographie abdominale :

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

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

d. TEP scanner : [93]

Examen clé dans le bilan d'extension du LH.

Le TEP donne des renseignements très spécifiques et sensibles. La TEP-FDG a remplacé la scintigraphie au gallium 67.

Elle est couplée, dans la plupart des cas, à une TDM, ce qui permet, après fusion des images TEP et TDM, une meilleure localisation anatomique des foyers hypermétaboliques.

Le LH figure parmi les lymphomes avides pour le 18-FDG. Les performances diagnostiques de la TEP sont supérieures à celles de la TDM, avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 90 % [82].

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.

Au diagnostic, la TEP-FDG permet de mieux évaluer le stade clinique, puisqu'elle va mettre en évidence toutes les cellules ayant un hypermétabolisme . Dans une série allemande, la TEP-FDG a conduit à 20 % de modifications de stade par rapport à l'imagerie conventionnelle, que ce soit dans le sens d'une intensification thérapeutique ou d'une désescalade [35].

La TEP-FDG est également un élément indispensable pour évaluer la réponse précoce à la chimiothérapie et adapter la stratégie thérapeutique [36, 37].

L'interprétation repose sur les critères de Deauville :

- Les scores 1, 2, 3 correspondent à une réponse métabolique complète.
- Les scores 4, 5 avec diminution de l'intensité de fixation des masses résiduelles correspondent à une réponse métabolique partielle.
- Les scores 4 et 5 avec fixation inchangée (non réponse métabolique) ou augmentée (progression métabolique) et l'apparition de nouvelles lésions hypermétaboliques sont considérés comme des échecs thérapeutiques.

Dans notre étude, le TEP-scanner n'a pas été réalisé systématiquement dans le cadre du bilan d'extension initial vu sa non disponibilité dans notre région, nous l'avons réservé à l'évaluation thérapeutique, surtout quand les résultats scannographiques ne sont pas concluants. Il n'a été utilisé que chez 3 patients (soit 4.05% des cas).

(Figure 36)

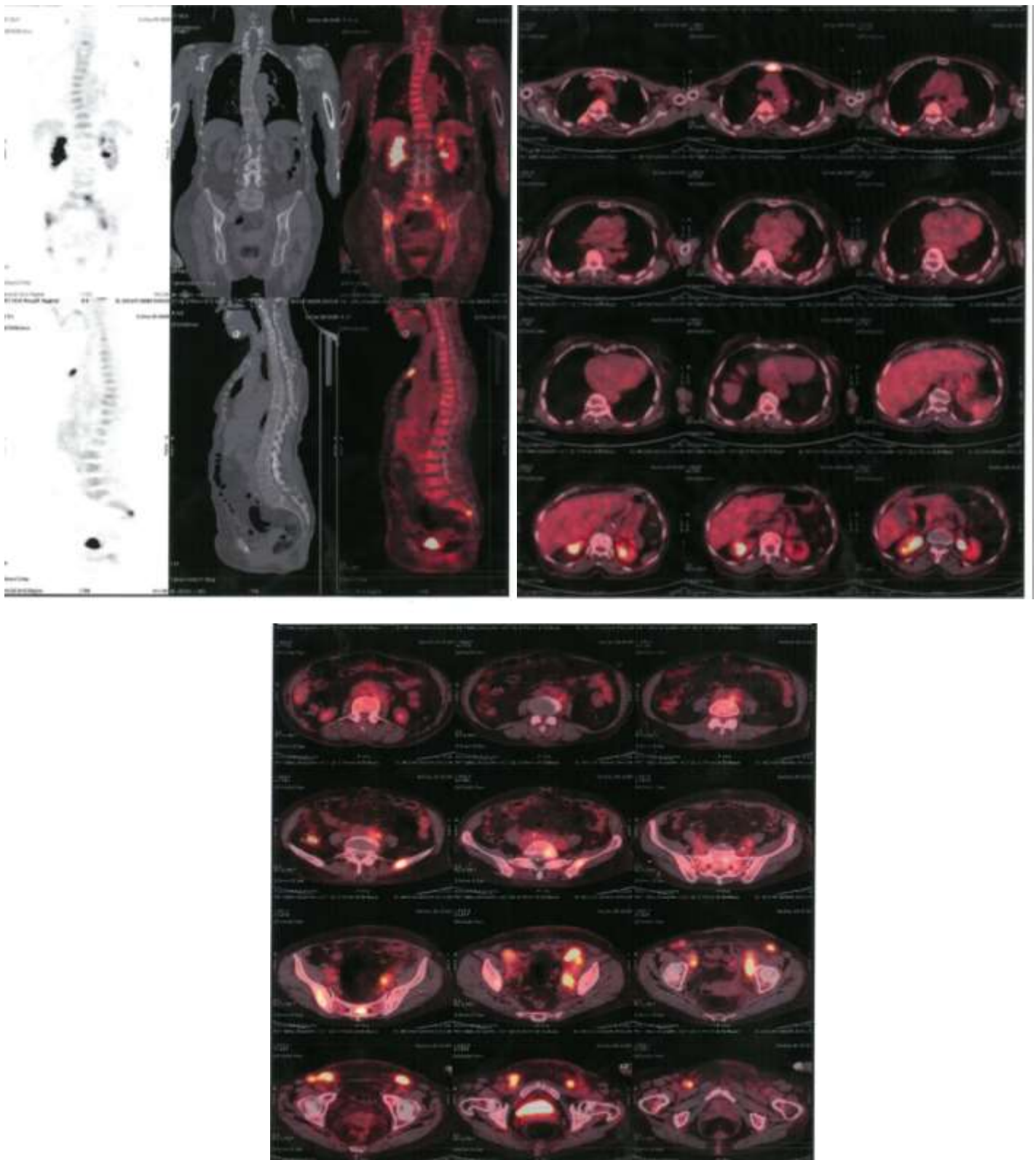


Figure 36. Pet scan objectivant des foyers hypermétaboliques pathologiques au niveau du colon droit, de la loge rénale avec atteinte active pathologique ostéomédullaire assez diffuse et atteinte ganglionnaire sus et sous diaphragmatique

2. Biopsie ostéo-médullaire :

La biopsie ostéo-médullaire doit être systématique en présence de signes généraux, d'une forme disséminée ou d'un déficit immunitaire, elle est devenue optionnelle dans les stades cliniques IA et IIA et donc inutile dans le bilan initial [82] [75]

Elle est également utilisée pour réévaluer la réponse au traitement, pour apprécier son efficacité et pour dépister une éventuelle récurrence sur des examens comparatifs à la fin du traitement [103].

Dans notre série, la BOM a objectivé une infiltration médullaire dans 4.054 % des cas.

3. Evaluation biologique :

Le bilan biologique est nécessaire à la recherche de signes inflammatoires, et d'une évolutivité de la maladie.

a. La Numération de la formule sanguine :

La NFS est indispensable pour l'évaluation des malades.

A la recherche d'une anémie, une hyperleucocytose, une lymphopénie ou une hyperéosinophilie . Ces éléments ont une valeur pronostique prouvée dans la MH.

Le Score Pronostique Internationale (IPS), est le plus largement accepté et utilisé sur le plan international pour définir la stratégie thérapeutique des stades disséminés, il a identifié l'anémie, l'hyperleucocytose et la lymphopénie parmi les variables utilisées dans son score comme facteurs de risque indépendants [4].

L'hyper-éosinophilie sanguine, quoiqu'elle ne figure pas parmi les facteurs pronostiques des différentes équipes, constitue un élément pronostique péjoratif [66].

Dans notre étude, une anémie $<10.5\text{g/dl}$ a été retrouvée chez 44 % des malades au moment du diagnostic, et chez 32% des patients dans une étude récente [94]

Une hyperleucocytose $\geq 15\,000$ éléments/mm³ a été présente chez 71.62 % des patients ; et une lymphopénie < 600 /mm³ chez 6.49 % des patients .

b. Vitesse de sédimentation :

Elle permet de juger de l'évolutivité de la maladie et elle constitue le paramètre biologique courant le plus prédictif pour les stades localisés [65].

Les essais successifs de l'« EORTC » ont retenu la VS pour définir un critère pronostique hautement significatif de la survie sans rechute des formes localisés [95].

Ce même critère a été retenu par le « GHSG » dans sa stratification des facteurs de risque pour les différents stades [96]

Dans notre étude, elle a été accélérée chez 71.62 % des patients.

Ces résultats sont proches de la littérature, dans une étude serbe ,elle a été accélérée dans 60% des cas . [97]

c. Taux de la LDH :

Le taux sérique de l'acide lactique déshydrogénase a été initialement utilisé pour l'évaluation de la masse tumorale dans le LMNH , puis a été reconnu comme facteur pronostique prouvé de survie sans rechute et de survie globale des stades disséminés de LH [98].

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 [99].

Son taux a été élevé (supérieur à 250 UI/l) chez 35 patients soit 47.29% des patients dans notre étude et chez 38.1% de la population dans une étude menée en Chine [100]

Son augmentation témoigne d'une évolutivité de la MH .

d. Albumine :

Un taux d'albuminémie < 40 g/l est corrélé à un plus mauvais pronostic dans les stades avancés du SPI [100].

Notre étude a révélé un taux d'albumine < 40 g/l dans 85 .13% des cas , ce pourcentage est beaucoup plus élevé par rapport à une étude saoudienne , qui a objectivé une hypoalbuminémie < 40 g/l chez 41 % des malades , [2 bis] et d'une série menée en chine où l'hypoalbuminémie < 40 g/l a été présente chez 44.6 % des patients . [101]

Rottino et al avait rapporté une hypoalbuminémie chez les patients ayant des signes évidents d'une MH active et des taux normaux chez les patients en rémission [102]

VI. Classification par stades cliniques et facteurs pronostiques

1. Classification d'Ann Arbor modifiée par Cotswolds :

La classification pronostique d'Ann Arbor modifiée selon Cotswolds permet de définir le stade d'extension du lymphome afin d'adapter la stratégie thérapeutique .

Elle repose sur la localisation sus -et/ou sous diaphragmatique des territoires ganglionnaires atteints, sur l'existence ou non de symptômes généraux et sur l'existence de localisation viscérale de la maladie .

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

Tableau XXIV. Classification d'ann arbor

STADE

I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde extra-ganglionnaire (IE)
II	Atteinte de 2 aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme, éventuellement associée à une seule atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté (IIE)
III	Atteintes ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme, éventuellement associée à une atteinte splénique (III S), atteinte d'un seul organe extra-ganglionnaire de contiguïté (IIIE)
IV	Atteintes extra-ganglionnaire distincte d'une localisation extra-ganglionnaire contiguë

Signes	généraux,	absents	(A)
Présence	d'un	ou	plusieurs
		signes	généraux (B) :
			– Fièvre supérieure 38°C pendant plus d'une semaine sans infection documentée
			– Amaigrissement de plus de 10 % du poids du corps au cours des six derniers mois
			– Sueurs nocturnes profuses obligeant le patient à se changer
E :	Atteinte d'un seul viscère contigu ou situé à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint		

Extrait de HAS : Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Lymphome de Hodgkin classique de l'adulte, Guide de parcours de soin, 2013

Dans notre série, la prédominance des stades disséminés est beaucoup plus nette, atteignant 79 % de l'ensemble des cas. Ce constat nous rapproche d'une étude menée au CHU Med VI de Marrakech qui a objectivé un taux de 73,7% des patients appartenant aux stades étendus [45]

Yang révèle dans sa série un taux de 68.2% des patients aux stades disséminés [104]

Et parallèlement , dans une autre série de 1203 patients , menée en 2016 , les formes étendues étaient légèrement prédominantes 58.43% avec présence des signes d'évolutivité dans 61.34% des cas [105].

Une autre étude réalisée en Kuwait avait montré une nette prédominance des stades disséminés par rapport aux stades localisés, avec 64 % et 36 % respectivement [79].

2. Facteurs pronostiques et groupes pronostiques-thérapeutiques :

Afin d'affiner encore le pronostic et de mieux adapter la stratégie thérapeutique aux facteurs de risque, il est nécessaire de classer les patients selon différents groupes pronostiques-thérapeutiques.

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

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

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

- L'augmentation de la Vitesse de sédimentation.
- Ainsi ,deux groupes pronostiques, favorable et défavorable, sont définis .

A noter que cette stadification n'inclut pas les stades localisés sous-diaphragmatiques .

Dans notre étude , 21 patients ont été classés selon EORTC et seulement 3 patients (4.05%) appartenaient au groupe favorable (figure 37).

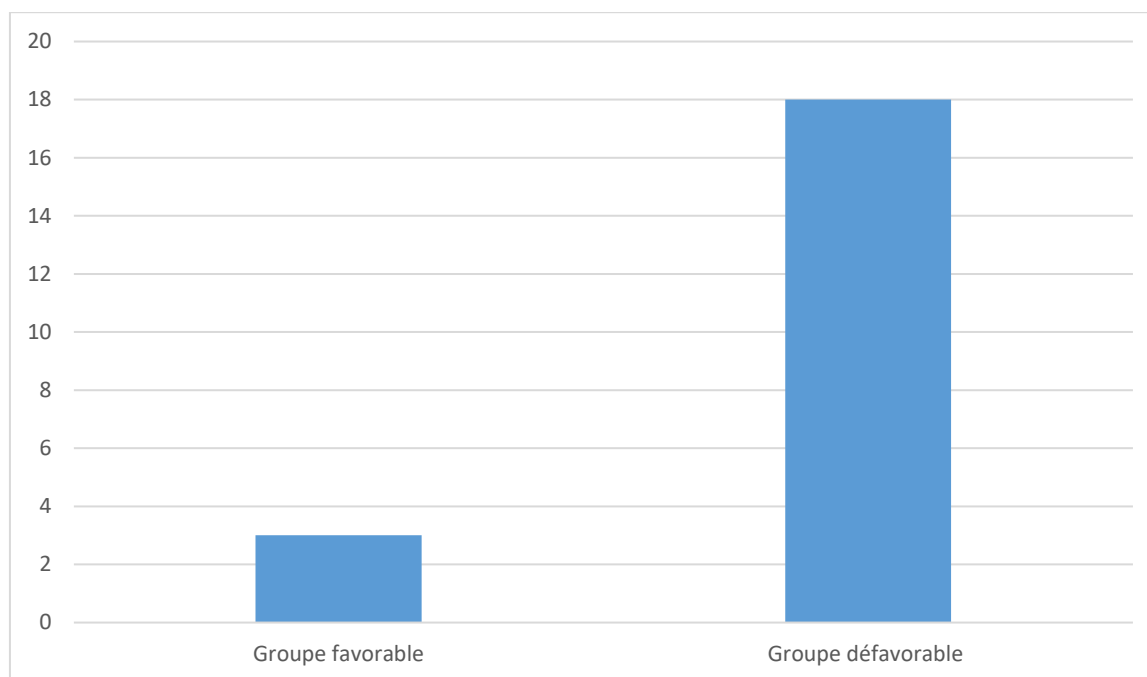


Figure 37. Classificaion EORTC des stades localisés

Score pronostique international :

L'International Prognostic Score (IPS) [100] est un système de notation pronostique à sept facteurs , il a été développé en 1998, utilisé pour guider les décisions thérapeutiques dans la pratique clinique.

À l'ère moderne, l'IPS conserve sa valeur pronostique chez les patients atteints de LH avancé . [106]

L'IPS est défini à partir de sept variables indépendantes : l'âge, le sexe masculin, le stade IV, l'hypoalbuminémie, l'anémie, l'hyperleucocytose et la lymphopénie .

Dans notre série, 44.59% des patients avaient un $IPS \geq 3$ et donc appartiennent au groupe à haut risque.

Une étude menée au CHU Med VI de Marrakech, a ressorti des résultats proches des nôtres 45,2% avaient un $IPS \geq 3$.

VII. 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.

Sa prise en charge a connu beaucoup d'évolution au cours des années, en étant notamment de plus en plus personnalisée pour chaque patient.

L'adaptation de la stratégie thérapeutique a permis d'obtenir une balance efficacité/toxicité de plus en plus optimale.

En effet , la toxicité des traitements a été réduite notamment grâce à la possibilité de distinguer les formes localisées des formes avancées et ainsi d'adapter la thérapeutique, plus particulièrement par l'utilisation de la TEP (tomographe par émission de positons tomodensitométrie au 18 FDG couplée au scanner) qui permet ainsi d'identifier plus aisément les patients réfractaires au traitement de première ligne , et par l'emploi plus rationnel de la radiothérapie.

La réduction de la toxicité thérapeutique, et l'amélioration du pronostic des formes qui rechutent ou qui résistent au traitement standard sont les principaux objectifs actuels des protocoles de recherche.

Les moyens thérapeutiques dont on dispose pour traiter les patients atteints de LH sont la radiothérapie et la chimiothérapie utilisées à doses conventionnelles ou en traitement intensif suivies d'une autogreffe de moelle hématopoïétique dans les formes réfractaires.

En situation de progression ou de rechute l'efficacité des traitements reste perfectible. Pour ces patients, dont la prise en charge ne permet d'espérer qu'environ 60% de succès à long terme, de nouveaux agents thérapeutiques sont disponibles tels que l'anticorps conjugué anti-CD30 (brentuximab vedotin) et les inhibiteurs de PD1. [107]

Dans ce chapitre , nous allons traiter uniquement les formes réfractaires et les rechutes.

1. Traitement de première lignée :

D'après les recommandations [108,109], le traitement de 1^{ère} lignée des patients adultes atteints de LH classique repose sur un protocole de chimiothérapie administré pendant 2 à 6 cycles, suivi, en cas de maladie résiduelle, d'une radiothérapie localisée de la tumeur ou des territoires atteints.

De nombreux protocoles de poly-chimiothérapie pouvant être utilisés et sont décrits dans des revues générales [53] : ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine), BEACOPPesc (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone à doses progressives) ou encore Stanford V (doxorubicine, vinblastine, mechlorethamine, etoposide, vincristine, bleomycine et prednisolone.

Le choix du protocole de chimiothérapie est guidé par le meilleur rapport efficacité/toxicité et dépend principalement du groupe de risque du lymphome (précoce, intermédiaire ou avancé) déterminé à partir des classifications pronostiques EORTC/LYSA, elles-mêmes établies selon le stade clinique de la classification Ann Arbor[110] .

Le choix du protocole thérapeutique dépend également de la présence de certains facteurs de risques liés à la maladie (envahissement, masse médiastinale etc.), du score de risque de l'International Pronostic Factor IPS [100] et des caractéristiques du patient (âge, antécédents médicaux, état général etc.).

Ainsi pour les patients de stade avancé (stades Ann Arbor III et IV), les recommandations préconisent l'utilisation du protocole ABVD ou BEACOPPesc alors que le protocole Stanford V n'est plus recommandé.

Selon les experts, le protocole BEACOPPesc est l'option privilégiée en France pour les patients de moins de 60 ans, en bon état général, avec une maladie avancée et/ou des facteurs de mauvais pronostic. [111]

Ces meilleurs résultats s'accompagnent, cependant, souvent, d'une plus grande toxicité à la fois immédiate (surtout hématologique) et tardive (infertilité et 2 % de leucémies secondaires) suite à l'utilisation d'agents alkylants, d'étoposide.

La supériorité du protocole BEACOPP par rapport au protocole ABVD a en effet été démontrée en termes de survie sans progression (SSP) dans plusieurs essais cliniques mais au prix d'une tolérance dégradée [112].

Des méta-analyses récentes [113,114] qui intègrent notamment ces études suggèrent également sa supériorité en termes de survie globale (environ 10 % de gain en survie à 5 ans).

En effet, le groupe allemand GHSG a montré, via l'essai HD9, un bénéfice du protocole BEACOPP renforcé en termes de survie sans échec au traitement et de survie globale à 10 ans par rapport à un protocole BEACOPP standard. La supériorité du protocole renforcé s'accompagne néanmoins d'une surtoxicité hématologique importante [115].

Pour tenter de remédier à cette surtoxicité, des protocoles BEACOPP alternatifs incluant des diminutions de doses et/ou de cycles ont été testés. Le groupe italien GISL (Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi) a testé un protocole incluant 4 cycles de BEACOPP renforcé et 2 cycles de BEACOPP standard (N = 98) en le comparant à un protocole incluant 6 cycles d'ABVD (N = 99) dans le cadre de l'essai randomisé multicentrique HD2000 [116].

En comparaison aux données de l'essai HD9, le groupe GISL a rapporté un taux de réponse complète plus faible par rapport au protocole BEACOPP renforcé de 8 cycles (91% versus 96 %).

Toutefois, le protocole BEACOPP testé par le groupe GISL dans le cadre de l'essai HD2000 s'est avéré plus toxique que le protocole ABVD ([116]. Ces résultats ont été confirmés par l'essai mené par Viviani et al. ($p < 0,001$). Un surcroît de toxicités non hématologiques a également été rapporté ($p = 0,001$) [117]. En termes de toxicités tardives, des données sur la survenue de second cancer ont été rapportées dans la méta-analyse publiée par Bauer et al. [118].

En ce qui concerne notre étude, la moitié des patients a été traitée par ABVD et l'autre moitié a reçu BEACOPP. Cela nous rapproche d'une série italienne de 331 patients où 50.75% des patients ont été mis sous ABVD et 49.24 % sous BEACOPP [112]

Enfin, un élément primordial de la prise en charge est la réalisation d'une imagerie précoce (un TEP Scan est systématiquement réalisé initialement et après le 2ème cycle de traitement). Elle permet d'identifier précocement les patients réfractaires primaires ainsi que les patients considérés comme bons répondeurs afin d'adapter le traitement de première ligne en adoptant notamment une stratégie de désescalade des doses pour réduire les toxicités associées [105] .

L'obtention d'une réponse complète au traitement de 1ère lignée est généralement observée chez plus de 80% des patients. Le pronostic est toutefois plus sombre lorsque la maladie est diagnostiquée au stade avancé avec 30 à 40 % de rechutes après le traitement initial [119].

2. Traitement de rattrapage :

Le traitement du lymphome de Hodgkin (LH) est associé à des taux de survie à long terme de 70 à > 90 % [120, 121].

La maladie récidive à la suite du traitement de première intention chez environ 20 à 30 % des patients et elle progresse malgré le traitement chez environ 10 % d'entre eux (maladie réfractaire) [122].

Le traitement de ces formes réfractaires/ en rechute est plus difficile : une chimiothérapie de rattrapage associée à une intensification suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (si l'état physiologique du patient le permet) permettent l'obtention d'une guérison dans plus de 50 % des cas [123–124–125].

La durée de survie sans progression est une donnée pronostique majeure puisque les patients réfractaires primaires ont une survie globale à 5 ans de 26% alors que cette survie globale à 5 ans s'élève à 46% pour les patients rechutant précocement (entre 3 et 12 mois après la fin du traitement initial) et à 71% pour les patients en rechute tardive (après 12 mois) [126].

Une publication du groupe allemand d'étude de la maladie de Hodgkin sur 206 patients réfractaires primaires vient confirmer ce devenir péjoratif de ces patients : survie globale à 5 ans de 26 % [127].

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.

En 2013, Le LYSA a publié des recommandations [126] pour la prise en charge des patients atteints de LH en rechute ou réfractaire à une première ligne de traitement.

Trois groupes de risque ont été définis :

- Le groupe à haut risque de rechute est constitué par les patients réfractaires à une première ligne de traitement et les patients rechutant avec deux facteurs de risque (rechute précoce < 1 an et stade III ou IV à la rechute) ;
- Le groupe à risque intermédiaire est constitué par les patients rechutant avec un facteur de risque (rechute précoce < 1 an ou stade III ou IV à la rechute);
- Le groupe à risque standard est constitué par les patients qui rechutent sans aucun facteur de risque [126].

Après le traitement de rattrapage, les patients chimio-sensibles reçoivent une ou deux intensifications thérapeutiques en fonction de leurs facteurs de risque déterminés au moment de la rechute. Une radiothérapie complémentaire est également possible [127].

a. Chimiothérapie de rattrapage :

La chimiothérapie à haute dose (CTHD) suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (AGCS) est le traitement de choix pour les patients admissibles atteints d'un LH réfractaire ou récidivant [128–129].

Il n'existe pas de « gold standard » pour la chimiothérapie de rattrapage.

Le choix doit être individualisé en fonction de la nature de la première ligne de chimiothérapie, de la dose d'anthracycline reçue, de la fonction cardio-pulmonaire résiduelle...

L'objectif du traitement de rattrapage est d'obtenir une réponse, ce qui prouve que la tumeur est chimiosensible et rend le patient éligible pour une intensification.

En corollaire, la réponse à la seconde ligne doit être rapidement évaluée après 2 cycles et le traitement doit être modifié si la TEP reste positive (score de Deauville à 4 ou 5). Dans ces cas, il est recommandé de passer à une troisième ligne thérapeutique, en choisissant des substances non utilisées au préalable et en tenant compte des risques de toxicité cumulative, toujours dans l'espoir d'obtenir une TEP négative avant l'intensification.

La situation n'est pas standardisée en cas de résistance à la troisième ligne thérapeutique. Il y a un risque à répéter les lignes thérapeutiques de se retrouver en face d'un patient complètement chimiorésistant, dans un état fragile contre-indiquant l'intensification.

L'intensification pourrait être utilisée comme quatrième ligne thérapeutique pour induire une réponse, néanmoins seulement une minorité de ces patients aura une survie sans rechute prolongée.

Les schémas de rattrapage recommandés sont : à base de sels de platine (DHAP, ESHAP, PDG) ou à base d'étoposide /ifosfamide (MINE, ICE, IVA, GDP, IGEV)

Vu le risque de toxicité rénale qui pourrait compromettre les traitements ultérieurs, en particulier l'allogreffe, la cisplatine pourrait être remplacée par un autre dérivé de la platine comme l'oxaliplatine (ex : DHAOX) ou la carboplatine (ex : DHAC).

Les schémas à base de gemcitabine et/ou de vinorelbine (IVOX, IGEV) sont aussi parfois utilisés

Plusieurs protocoles de chimiothérapie peuvent être utilisés en traitement de sauvetage, mais aucune comparaison directe de ces options n'a été faite, et donc aucun protocole n'est reconnu comme supérieur.

Le taux de réponse globale (réponse complète et réponse partielle > 50 %) varie entre 54 % et 88 % (88 % pour ICE avec 26 % RC ; 88 % pour DHAP avec 21 % RC) [130] . Trois études ont adopté une stratégie de chimiothérapie complémentaire dans le cas d'une réponse sous-optimale au premier traitement de sauvetage et ont permis d'obtenir des taux de réponse complète de l'ordre de 65 % à 77 % [131,132, 133].

b. Radiothérapie :

Bien que la radiothérapie ait été utilisée en péri-CTHD /AGCS dans plusieurs études, aucune preuve directe d'un éventuel bénéfice de cette option n'est disponible pour le traitement du LH .

Selon l'étude de Josting et coll., publiée en 2005, la radiothérapie seule en traitement de sauvetage chez des patients atteints d'un LH réfractaire ou récidivant permet d'obtenir une réponse complète chez 77 % des patients [134]. Cela se traduit toutefois en taux d'absence d'échec et de survie globale à 5 ans de 28 % et 51 %, respectivement. Les patients les plus susceptibles de bénéficier de la radiothérapie seule sont ceux ne présentant pas de symptômes B (survie à 5 ans, présence : 8 % contre absence : 57 %) et ceux de stade précoce à l'échec (survie globale à 5 ans, stade I : 68%, stade II : 42 % et stades III-IV : 27 %). Ces résultats suggèrent que la radiothérapie offre une certaine efficacité en elle-même, mais dans la pratique actuelle, elle est rarement utilisée seule en traitement de sauvetage.

La plupart des études récentes répertoriées portant sur la CTHD/AGCS en traitement de sauvetage du LH mentionnent que la radiothérapie est considérée en complément à l'AGCS dans certaines situations cliniques. Ces situations sont essentiellement les suivantes : avant l'AGCS, sur une masse résiduelle en postchimiothérapie de sauvetage [131, 135 ;136 392, 427], sur une masse initialement bulky [131] ou après l'AGCS, sur une masse résiduelle [129, 136], ou lors d'une récurrence localisée [137].

Toutefois, le devis de ces études ne permet pas de déterminer si la radiothérapie a apporté un bénéfice aux patients, elle n'a pas été associée à un gain significatif de contrôle de la maladie ni de la survie dans les populations globales étudiées.

Notamment, les différences appréciables de taux de survie en faveur de la radiothérapie dans les études de Biswas et coll. et de Wendland et coll. N'ont pas été statistiquement significatives [139, 140].

Néanmoins, Biswas et coll. ont rapporté que les patients traités par radiothérapie ont eu moins d'échecs locaux que ceux qui n'ont pas reçu de radiothérapie ($p = 0,03$), résultat compatible avec le taux de survie sans échec local relativement élevé obtenu par Goda et coll. [138, 139]

c. Brentuximab vedotin :

Le brentuximab vedotin (BV) est un agent antimitotique conjugué à un anticorps dirigé contre le CD30, un récepteur de facteur de nécrose tumorale (tumor necrosis factor, TNF) exprimé de manière aberrante à la surface des cellules tumorales (Reed–Sternberg) du LH classique [141–142].

Il est constitué d'un anticorps monoclonal anti-CD30, conjugué par une protéase clivable à un puissant agent anti-microtubulaire, la monométhylauristatine E (MMAE), un analogue synthétique de la dolastatin [142a].

Après sa liaison aux cellules CD30-positives, le brentuximab vedotin est intériorisé, libérant le MMAE. Sa fixation à la tubuline perturbe le réseau de microtubules, et induit un arrêt du cycle cellulaire, entraînant la mort par apoptose des cellules tumorales (figure 38) de LH in vitro et inhibe la progression de la maladie dans des modèles de xénogreffes sous-cutanées de LH chez des souris immunodéficientes.

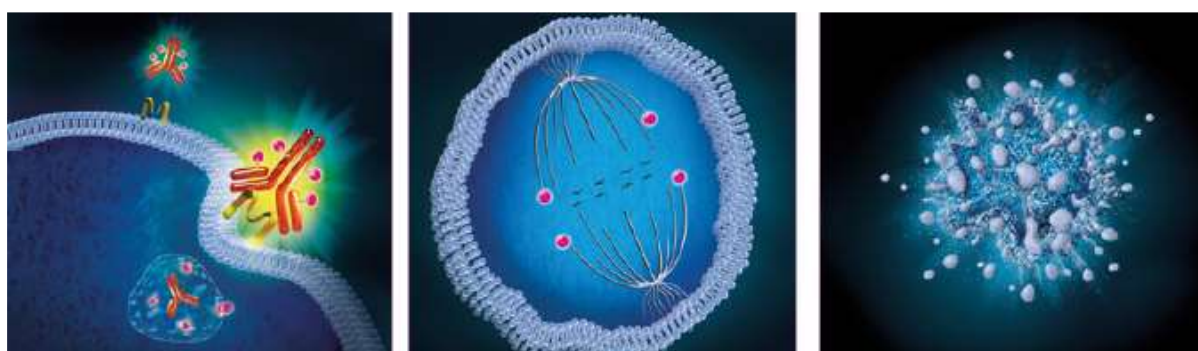


Figure 38. Mécanismes d'action du brentuximab vedotin dans les cellules tumorales CD30 positives

Certains cliniciens seraient enclins à prescrire le BV, s'il était disponible, aux patients dont la réponse à la chimiothérapie de sauvetage est sous-optimale, dans le but d'obtenir une meilleure réponse avant de procéder à la CTHD/ AGCS.

Deux petites études rétrospectives ont évalué l'efficacité du BV à convertir une réponse TEP+ postchimiothérapie de sauvetage en une réponse métabolique complète [143,144]. Après l'administration d'un nombre médian de 4 cycles de BV, une telle conversion (TEP- : Deauville ≤ 2) a été obtenue chez 9 des 30 patients (30 %) de l'étude de Zinzani et coll. et chez 8 des 15 patients (53 %) de l'étude d'Onishi et coll.

Par ailleurs, deux études récentes (2015) ont aussi évalué le BV comme premier traitement de sauvetage, avec la possibilité de recevoir une chimiothérapie complémentaire par la suite en fonction de la réponse obtenue avec le BV [132, 145].

L'avantage de cette approche est qu'elle évite la chimiothérapie de sauvetage et les toxicités qui en découlent dans les cas où la réponse avec le BV est suffisante pour procéder directement à la CTHD/AGCS .

La survie sans événement après autogreffe varie entre $> 80 \%$ et $< 30 \%$ en fonction de l'obtention ou non d'une normalisation de la TEP .

d. Rituximab

Des études précliniques ont montré que l'anticorps monoclonal anti-CD20 ,Rituximab ,peut être une stratégie thérapeutique efficace dans le cHL, à la fois en tuant directement les cellules RS et en ciblant le microenvironnement. C'est une option potentiellement intéressante pour le traitement des lymphomes de Hodgkin nodulaires à prédominance lymphocytaire, car leurs cellules expriment universellement l'antigène CD20 [461].

Toutefois, dans le cadre du traitement du LHNPL réfractaire ou récidivant, son efficacité en monothérapie ou associé à une chimiothérapie n'a pas été comparée directement à celle des protocoles de chimiothérapie usuels; son utilité comparative est donc incertaine.

Deux petites études prospectives et une étude rétrospective ont évalué l'efficacité du rituximab chez des patients atteints d'un LHNPL réfractaire ou récidivant. Dans les études prospectives, le rituximab en monothérapie a été associé à des taux de réponse objective de 93% à 100% et à des taux de réponse complète de 53% à 100% (réponse complète globale : 67%) [252, 462–464].

e. Bendamustine

La bendamustine est une ancienne molécule de chimiothérapie faisant partie de la famille des agents alkylants. Depuis son autorisation de mise sur le marché, son indication ne cesse de s'étendre notamment dans les lymphomes non hodgkiniens à petites cellules et dans le LH [23]. Une étude de phase 2 a testé la bendamustine à une dose de 120mg/m² à J1-J2 tous les 28 jours, chez 36 patients en rechute ou réfractaires (R/R), atteints d'un LH. Le taux de réponse était de 53% incluant 12 RC (33%) et 7 RP (19%). Cinq patients ont présenté des effets secondaires [24].

f. autogreffe

L'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez ces patients réfractaires ou en rechute apporte 50 à 60% de chance d'obtenir une survie sans maladie sur le long terme [146,147].

Il s'agit du traitement de choix pour les patients réfractaires ou en rechute après échec de l'association chimiothérapie +/- radiothérapie [148].

Le schéma actuel comporte une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une intensification thérapeutique et d'une autogreffe [149].

Néanmoins, dans notre contexte, les MDH réfractaires représentent toujours un défi thérapeutique avec des résultats médiocres vu la difficulté d'accès à l'autogreffe de CSH .

g. allogreffe

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques semble être une arme supplémentaire pour traiter les patients réfractaires. En effet, les risques liés à l'allogreffe sont de nos jours mieux traités (risque septique, mortalité liée à la greffe...) [150].

À ce jour, la mortalité liée à l'allogreffe est d'environ 20% (40), et le groupe EBMT (European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation) a démontré une efficacité clinique de cette procédure dans le lymphome de Hodgkin avec une survie globale à 2 ans de 47% et une mortalité liée à la greffe de 15% [151].

h. Thérapies anti-PD 1 :

Une autre approche est de cibler les cellules du micro-environnement tumoral et en particulier les check points immunitaires. Parmi les mécanismes de régulation de la réponse cellulaire T, il a été décrit des récepteurs de surface inhibiteurs comme PD1 (programmed cell death 1 ou PDCD1 ou CD279).

Le nivolumab et le pembrolizumab, des anticorps monoclonaux anti- PD-1, permettent potentiellement de restaurer l'activité anti-tumorale des lymphocytes T infiltrants associés au LH en bloquant l'interaction entre le récepteur PD-1 et ses ligands PD-L exprimés par les cellules de Reed-Sternberg [152-153].

Deux études de phase I ont évalué l'innocuité et l'efficacité des médicaments anti-PD-1 nivolumab (étude CA209-039) et pembrolizumab (étude KEYNOTE013[LH]) pour le traitement du LH réfractaire ou récidivant après une AGCS et/ou un traitement avec le brentuximab [154-155].

Des taux de réponse objective de 65 % ou plus et de réponse complète de 16-17% ont été obtenus. Après 24 semaines de suivi, plus 69 % des patients n'avaient toujours pas progressé.

i. CAR T CELLS

Le CD30 est universellement exprimé par les cellules de Reed–Sternberg et s'est avéré être une cible sûre pour ces nouvelles thérapies.

Les CAR–T cells sont une nouvelle classe d'immunothérapie se basant sur des lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer à leur surface un récepteur antigénique chimérique reconnaissant l'antigène CD30.

Ces récepteurs sont composés d'un domaine de liaison extracellulaire se liant à l'antigène CD30, combiné à un domaine de signalisation intracellulaire du lymphocyte T. Le récepteur chimérique peut donc reconnaître la CRS portant cet antigène cible sans que celui-ci ne doive être présenté par une molécule du Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

Le domaine intracellulaire du CAR transmet l'activation et les signaux de costimulation par l'intermédiaire de la chaîne zeta du CD3 (signal 1) et de molécules de costimulation nécessaires aux fonctions effectrices et à la multiplication du lymphocyte T (signal 2) [164]

Le processus de production des CAR T cells repose sur le respect de règles de bonnes pratiques de fabrication (« GMP ») permettant d'assurer la sécurité, l'efficacité et la reproductibilité de la production. Les lymphocytes du patient ou d'un donneur sain sont prélevés par leucaphérèse puis isolés et activés par des anticorps anti CD3 et/ou anti CD28. Parallèlement une construction génique contenant le scFv et les molécules de costimulation est intégrée à un vecteur de type lentivirus ou gamma–retrovirus dans la plupart des cas. Ce vecteur ADN ou ARN est ensuite introduit dans les lymphocytes du patient ou du donneur sain après stimulation ex vivo, ce qui facilite la transduction du vecteur. Une fois transduites, les cellules monospécifiques pour le scFV sont amplifiées jusqu'à un nombre suffisant pour leur application clinique. Ils donnent lieu aux CAR

autologues lorsqu'il s'agit de lymphocytes du patient ou aux CAR allogéniques lorsqu'il s'agit de lymphocytes d'un donneur sain. Ils sont administrés au patient après contrôle de fonctionnalité et de l'absence de contamination infectieuse. [165,166].(figure 39)

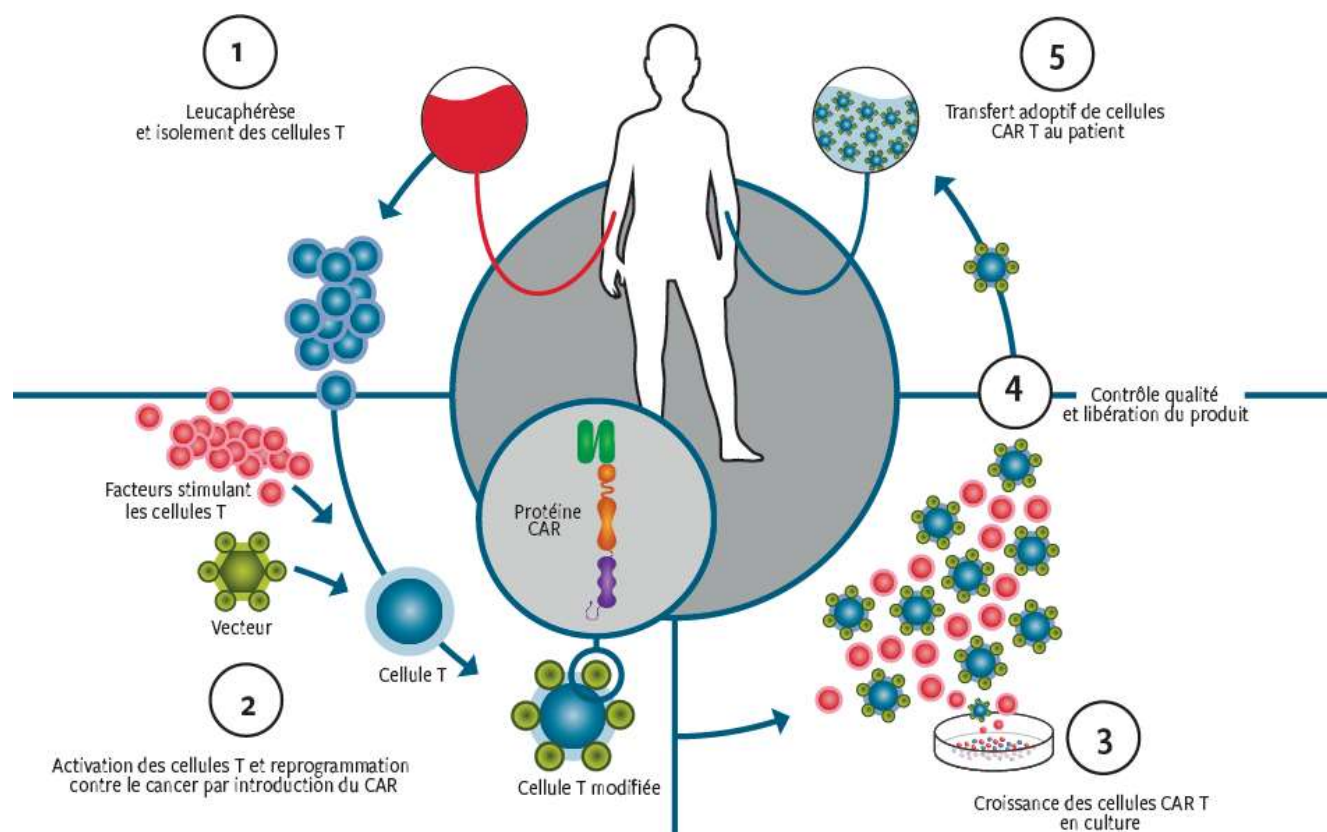


Figure 39. Etapes de production des CAR T – cells

Cette thérapie s'est avérée efficace chez les patients atteints d'un LH CD30 positif en rechute ou réfractaire.

Une étude de phase I d'escalade de dose a été menée chez 7 patients réfractaires ou en rechute d'un LH. Une injection de CAR T cells CD30+ exprimant la molécule de costimulation CD28 a été réalisée sans chimiothérapie préalable.

Sur ces 7 patients, un patient a obtenu une rémission complète plus de 2 ans et demi après la 2^{ème} injection, un patient pendant 2 ans et 3 ont connu une stabilisation de la maladie. [167]

Actuellement, dans la plupart des études utilisant des CAR autologues, les patients reçoivent une chimiothérapie de lymphodéplétion par cyclophosphamide , fludarabine , bendamustine seule ou associée à la fludarabine suivie de l'injection des CAR T cells.

Une étude de phase I a confirmé l'intérêt de l'utilisation d'une chimiothérapie de lymphodéplétion afin d'obtenir une meilleure expansion et une meilleure persistance des CAR T cells. [168] (figure 40)

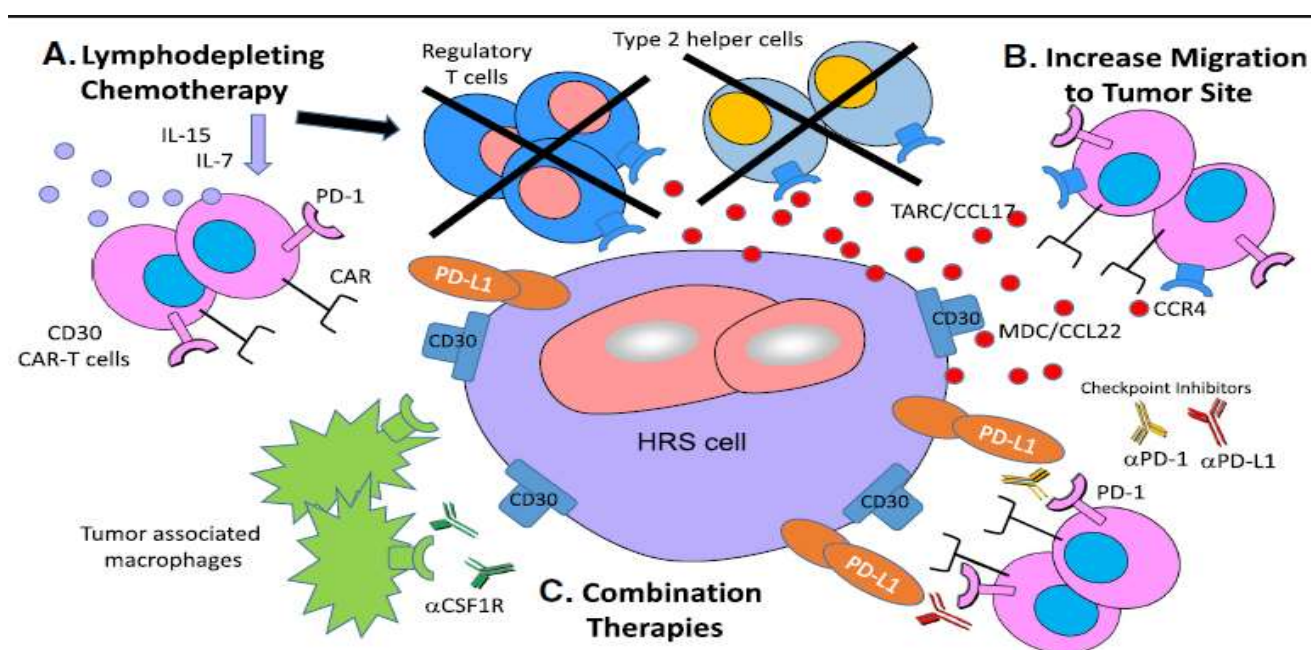


Figure 40 . Rôle de la chimiothérapie de lymphodéplétion dans l'expansion et la persistance des CART cells

A–La chimiothérapie lymphodéplétante réduit le nombre de cellules suppressives, telles que les cellules T régulatrices et les cellules auxiliaires de type 2, qui peuvent perturber le microenvironnement tumoral. Elle stimule également la production de cytokines, telles que l'IL-7 et l'IL-15, qui peuvent favoriser l'expansion de CAR-T cells. B– Les cellules de Hodgkin Reed-Sternberg et une chimiokine régulée par activation CC chimiokine ligand 17 (TARC / CCL17) et chimiokine dérivée de macrophages (MDC / CCL22), qui attirent les cellules auxiliaires de type 2 et les cellules T régulatrices qui expriment CCR4. CAR-T qui sont conçues pour exprimer CCR4 permettent d'améliorer la migration vers le site tumoral. c. Les cellules CAR-T anti-CD30 expriment PD-1, donc elles peuvent être sensibles à la voie PD-1 / PD-L1 qui conduit à une inhibition immunitaire. De plus, les cellules Hodgkin Reed-Sternberg expriment également PD-L1, ce qui peut avoir un effet inhibiteur sur les cellules CAR-T exprimant PD-1. Les inhibiteurs de point de contrôle peuvent interrompre la voie PD-1 / PD-L1 et conduire à une amélioration de l'expansion et de la persistance des cellules CAR-T. Les facteurs de croissance, tels que le facteur 1 de stimulation des colonies (CSF1) qui stimulent les macrophages associés aux tumeurs (TAM) sont anti-inflammatoires et favorisent le développement de la tumeur. La combinaison avec le récepteur CSF1R inhibiteur (CSF1R) pourrait aider à interrompre le microenvironnement inhibiteur de la tumeur et améliorer l'efficacité des cellules CAR-T

RECOMMANDATIONS ACTUELLES :

Quel que soit le protocole appliqué, le but du traitement de sauvetage, par des schémas comprenant DHAP, IGEV ou ICE, est d'atteindre un PET scanner négatif avant HDCT et ASCT.

Tableau XXV. Recommandations de prise en charge des lh refractaires ou en rechute
[169]

Patients	Traitement
Patients réfractaires ou en rechute	CTHD suivie d'une AGCS
Patients à haut risque	AGCS
Patients présentant au moins un facteur de risque*	Consolidation par BV après CTHD
Patients ayant un seul PET ganglionnaire positif après traitement de sauvetage	RT avant CTHD et AGCS
Patients en échec de l'AGCS	BV
Récidive après CTHD suivi d'un traitement AGCS et BV de multiples rechutes**	Anti-PD-1
Patients ne répondant ni à la CTHD ni à l'AGCS	Allogreffe des cellules souches hématopoïétiques ‡
Patients avec de multiples rechutes	Chimiothérapie palliative à base de Gemcitabine et/ou radiothérapie palliative. Ces patients doivent s'inscrire dans des essais cliniques évaluant de nouveaux agents à chaque fois que possible

* Progression primaire de la maladie, rechute précoce <12 mois après la fin de la première lignée de traitement et maladie extranodale à la rechute

** Après HDCT suivi par ASCT et BV

‡ Pour les patients jeunes, chimiosensibles en bon état général

CONCLUSION

Le lymphome de Hodgkin (LH) est une prolifération tumorale de cellules lymphoïdes dans un ou plusieurs organes lymphoïdes, avec parfois une extension dans des sites extraganglionnaires. Il représente environ 30 % de tous les lymphomes.

Les progrès thérapeutiques accomplis ont transformé le LH en une affection curable dans la majorité des cas. Cependant, les 2 à 8 % de patients réfractaires primaires, et les 15 à 30 % de patients qui rechutent, compromettent ce pronostic.

Notre étude rétrospective a permis de recenser 74 cas de formes réfractaires et rechutes parmi 251 patients (soit 29.48%) hospitalisés pour LH durant notre période d'étude.

Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques de notre série ainsi que la répartition histologique des cas sont proches de celles de la littérature.

Les enjeux majeurs se concentrent actuellement dans la prise en charge de ces formes, dont le pronostic demeure réservé malgré les stratégies actuelles de traitements de rattrapage avec intensification thérapeutique, et la démonstration de l'intérêt d'un traitement d'entretien par brentuximab vedotin. C'est dans ces formes graves que les perspectives ouvertes par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et notamment les anticorps anti-PD1 semblent les plus prometteuses.

ANNEXE

Fiche d'exploitation n°

1) Identité :

- Nom et prénom: _____ - IP: _____
- Age : 16-30 ☐ 31-45 ☐
46-60 ☐ >60ans ☐
- Sexe : M ☐ F ☐
- Origine : urbain ☐ rural ☐
- Profession: sans profession ☐ étudiant ☐ autres ☐
- Couverture sociale : Ramed ☐ CNOPS ☐ CNSS ☐ Assurance privée ☐ aucune ☐
- Statut marital: célibataire ☐ marié ☐ divorcé ☐ veuf ☐

2)Antécédents :

- Personnels : -Médicaux : HTA : oui ☐ non ☐
Diabète : oui ☐ non ☐
Tuberculose : oui ☐ non ☐
ADP Traitée comme Tuberculose ganglionnaire : oui ☐ non ☐
Cardiopathie : oui ☐ non ☐
Mononucléose infectieuse : oui ☐ non ☐
VIH : oui ☐ non ☐
Maladie auto-immune : oui ☐ non ☐
Déficit immunitaire congénital : oui ☐ non ☐
Néoplasie : oui ☐ non ☐
- Chirurgicaux : Splénectomie : oui ☐ non ☐
Autres : oui ☐ non ☐
-Toxiques : Tabagisme : oui ☐ non ☐
Alcoolisme : oui ☐ non ☐
- Familiaux : néoplasie : oui ☐ non ☐
hémopathie : oui ☐ non ☐
tuberculose : oui ☐ non ☐

3) Signes fonctionnels au diagnostic :

- Adénopathies: oui ☐ non ☐
- Toux : oui ☐ non ☐
- Dyspnée: oui ☐ non ☐
- Douleur thoracique : oui ☐ non ☐
- Douleur abdominale : oui ☐ non ☐
- Pesanteur abdominale : oui ☐ non ☐
- Douleurs diffuses : oui ☐ non ☐
- Douleurs articulaires : oui ☐ non ☐
- Signes généraux : -asthénie : oui ☐ non ☐
 - prurit : oui ☐ non ☐
 - fièvre : oui ☐ non ☐
 - sueurs nocturnes : oui ☐ non ☐
 - amaigrissement : oui ☐ non ☐
- Signes compressifs : oui ☐ non ☐
- Autres : oui ☐ non ☐

4)Examen physique :

-Syndrome tumoral :

- Adénopathies : Nombre de sites ganglionnaires: 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐
>4 ☐
 - Siège : cervical ☐
 - axillaire ☐
 - inguinal ☐
 - Diamètre le plus important: <1cm ☐
 - 1-6.5 cm ☐
 - >6.5cm ☐
 - Consistance : molle ☐
 - dure ☐
 - Mobilité : fixe ☐
 - mobile ☐
 - Présence de signes inflammatoires: Oui ☐ Non ☐
- Hépatomégalie : Oui ☐ Non ☐

- Splénomégalie : Oui ☐ Non ☐

- Examen pulmonaire: ☐Normal
☐ Pleurésie
☐ Sd de condensation
☐ Autres

-Examen neurologique : ☐Normal
☐ Pathologique :

-Examen cardiologique: ☐Normal
☐ Pathologique :

-Examen dermatologique : ☐Normal
☐ Pathologique :

5) Bilan paraclinique :

a- Bilan de confirmation

-Biopsie :

- Sièges : ☐ ganglionnaire ☐Autres
- Résultats : -cyto-histologie : ☐ Scléro-nodulaire
☐ riche en lymphocytes
☐ de type cellularité mixte
☐ déplétion lymphocytaire

-Présence de cellules de Reed-sternberg : Oui ☐ Non ☐

-Immunohistochimie :

-CD15 : NF ☐	positif ☐	négatif ☐
-CD30: NF ☐	positif ☐	négatif ☐
-CD20: NF ☐	positif ☐	négatif ☐
-EMA: NF ☐	positif ☐	négatif ☐
-Pax 5 : NF ☐	positif ☐	négatif ☐

b-Bilan d'extension:

-Scanner :

		Oui	Non
L'étage cérébral	-Atteinte osseuse		
	-Atteinte parenchymateuse		
L'étage cervical	-ADP		
L'étage thoracique	-ADP médiastinales		
	- Masse tumorale >6.5cm		
	-Atteinte parenchymateuse		
	-Atteinte pleurale		
	-Atteinte cardiaque		
L'étage abdominal	-ADP		
	-Splénomégalie	12-15cm	
		Supérieur à 15 cm	
	-Ascite		
	-Hépatomégalie	12-15cm	
		Supérieur à 15 cm	
	-Autre		
L'étage pelvien	-ADP		
	-Autres		

-Pet-scan : ☐ Oui ☐ Non

Résultats :

- BOM : ☐ Oui ☐ Non

Résultats : ☐ normale ☐ pathologique :

-VS: 1ère heure : normale ☐
accélérée ☐

GB : ☐ < 4000 /mm3 ☐ 4000-10 000 /mm3 ☐ > 10 000 /mm3 ☐

lymphocytes : <600 / mm³ ☐

600-1500 / mm³ ☐

1500-4000 / mm³ ☐

>4000 / mm³ ☐

plaquettes : <150000 / mm³ ☐

 150000-450000 / mm³ ☐

 >450000 / mm³ ☐

-LDH: normale ☐ élevée ☐

Classification par stades cliniques et facteurs pronostiques :

Classification Ann Arbor

Stade I ☐ : a ☐ b ☐
A ☐ B ☐

Stade II ☐ : a ☐ b ☐
A ☐ B ☐

Stade III ☐ : a ☐ b ☐
A ☐ B ☐

Stade III : a ☐ b ☐
A ☐ B ☐

-Facteurs pronostiques pour les stades localisés I-II (EORTC)

- ☐ Masse ganglionnaire volumineuse (≥ 10 cm ou rapport MT $\geq 0,35$)
- ☐ Symptômes B et VS ≥ 30 mm 1re heure / absence de symptômes et VS ≥ 50
- ☐ Aires ganglionnaires envahies ≥ 4
- ☐ Âge ≥ 50 ans

-Score IPS pour les stades avancés (III-IV) :

- ☐ Albuminémie < 40 g/l
- ☐ Hémoglobinémie $< 10,5$ g/dL
- ☐ Sexe masculin
- ☐ Âge ≥ 45 ans
- ☐ Stade IV d'Ann Arbor
- ☐ Leucocytose ($\geq 15\,000/\text{mm}^3$)
- ☐ Lymphocytopénie ($< 600/\text{mm}^3$)

d- Bilan de terrain

-Bilan hépatique:

	GOT	GPT	PAL
N			
1.5N			
≥2N			

-Fonction rénale : normale ☐ insuffisance rénale ☐

-CRP : normale ☐ >6 mg/l ☐

-Bilan de crase :

TP= < 60 % ☐ >60 % ☐

TCA= normale ☐ allongée ☐

fibrinogène : < 2g/l ☐ >2 g/l ☐

-Bilan lipidique : triglycérides = < 1.5g/l ☐ 1.5-2 g/l ☐ >2g/l ☐

HDL = <0.45g/ ☐ >0.45g/l ☐

LDL = <1.6g/l ☐ >1.6g/l ☐

cholesterol total = < 2g/l ☐ >2g/l ☐

c-Bilan préchimiothérapie :

Sérologies: Ag Hbs : positif ☐ négatif ☐ NF ☐

Ac anti HBc : positif ☐ négatif ☐ NF ☐

Ac anti Hbs : positif ☐ négatif ☐ NF ☐

Ac HVC : positif ☐ négatif ☐ NF ☐

HIV 1+2: positif ☐ négatif ☐ NF ☐

Bilan phtysiologique :

BK crachats : positif ☐ négatif ☐ NF ☐

quantiferon : positif ☐ négatif ☐ NF ☐

gène expert : positif ☐ négatif ☐ NF ☐

ETT : Normale ☐ pathologique ☐

FE : <50 % ☐ >50 % ☐

6) Traitement

A-Traitement de première lignée

a -chimiothérapie :

	ABVD	BEACOPP
Protocole		
Nombre de cures		

b- radiothérapie : oui ☐ non ☐

c- Réévaluation initiale à 4 cures selon les critères de Lugano 2014:

Moyens : oui ☐ non ☐
TDM CTAP ☐ Pet scanner ☐
Résultats : -réponse complète ☐
-réponse partielle ☐
-stabilisation ☐
-progression ☐

-Si aspect stable : réévaluation à 6 cures

Moyens : TDM CTAP ☐ Pet scanner ☐
Résultats : -réponse complète ☐
-réponse partielle ☐
-stabilisation ☐
-progression ☐

B -Si rechute ou progression : Traitement de deuxième lignée

ICE ☐
BEACOPP R ☐
DHAP ☐
DHAOX ☐
ESHAP ☐
ESHAP + BENDAMUSTINE ☐
GVD ☐
GNN ☐

Ac anti CD30 ☐

> Réévaluation après 2 cures selon les critères de LUGANO 2014 :

Moyens : TDM CTAP ☐ Pet scanner ☐
Résultats : -réponse complète ☐
- réponse partielle ☐
-stabilisation ☐
-progression ☐

> réévaluation à 4 cures selon les critères de LUGANO 2014 :

Moyens : oui ☐ non ☐
TDM CTAP ☐ Pet scanner ☐
Résultats : - réponse complète ☐
- réponse partielle ☐
-stabilisation ☐
-progression ☐

> C -Si rechute ou progression : Traitement de troisième lignée

ICE ☐
BEACOPP ☐
DHAP ☐
DHAOX ☐
ESHAP ☐
ESHAP + BENDAMUSTINE ☐
GVD ☐
GNN ☐
Ac anti CD30 ☐

> Réévaluation après 2 cures selon les critères de LUGANO 2014 :

Moyens : TDM CTAP ☐ Pet scanner ☐
Résultats : - réponse complète ☐
- réponse partielle ☐
-stabilisation ☐
-progression ☐

>réévaluation à 4 cures selon les critères de LUGANO 2014 :

Moyens : TDM CTAP ☐ Pet scanner ☐
Résultats : - réponse complète ☐
- réponse partielle ☐
-stabilisation ☐
-progression ☐

>D-Si rechute ou progression : Traitement de quatrième lignée

ICE ☐
BEACOPP ☐
DHAP ☐
DHAOX ☐
ESHAP ☐
ESHAP + BENDAMUSTINE ☐
GVD ☐
GNN ☐
Ac anti CD30 ☐
Navelbine ☐
Allogreffe ☐

> Réévaluation après 2 cures selon les critères de LUGANO 2014 :

Moyens : Oui ☐ Non ☐
TDM CTAP ☐ Pet scanner ☐
Résultats : -réponse complète ☐
- réponse partielle ☐
-stabilisation ☐
-progression ☐

>Réévaluation à 4 cures selon les critères de LUGANO 2014 :

Moyens : oui ☐ non ☐
TDM CTAP ☐ Pet scanner ☐
Résultats : -rémission complète ☐
-rémission partielle ☐
-stabilisation ☐
-progression ☐

7) Suivi :

- à 3 mois : radiologique ☐ biologique ☐
- à 6 mois : radiologique ☐ biologique ☐
- à 1 an : radiologique ☐ biologique ☐

8) Evolution :

- rémission complète ☐
- rémission partielle ☐
- malade décédé ☐
- malade perdu de vue ☐
- en cours de réévaluation ☐

RESUME

Résumé

Introduction

La maladie de Hodgkin est une hémopathie maligne caractérisée par la présence de cellules de Reed Sternberg , elle 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. Cependant, les formes réfractaires et les rechutes nécessitent une prise en charge plus lourde.

Objectifs :

Le but de notre travail est :

- d'évaluer le profil épidémiologique, clinique, paraclinique, évolutif et thérapeutique des lymphomes hodgkiniens chez les malades réfractaires ou en rechute,
- d'identifier les facteurs responsables de la mauvaise réponse primaire et des récurrences
- d'évaluer la réponse de cette population aux autres lignées thérapeutiques .

Matériel et méthodes :

C'est une étude rétrospective réalisée au service de Médecine Interne et d'Onco-Hématologie du CHU Hassan II de Fès sur une période de six ans, entre 2013 et 2019, portant sur 74 patients présentant un lymphome de Hodgkin réfractaire ou une rechute.

Résultats :

- La moyenne d'âge était de 29.38 ans (16–61 ans) et le sexe ratio F/H était de 1,24,
- Les adénopathies périphériques étaient le principal signe d'appel, retrouvées chez 86.48% de nos patients ,
- Le type histologique a été précisé chez 90.54% des patients de notre série selon la classification de Lukes–Rye :la forme scléro–nodulaire (85%) a été la plus fréquente suivie de la forme à cellularité mixte,
- L'immunohistochimie a été réalisée pour affirmer le diagnostic et éliminer les diagnostics différentiels : le CD30 a été exprimé dans 74.32% des cas et le CD15 dans 72.97% des cas,
- Selon la classification d'Ann–Arbor, nos malades étaient classés essentiellement stade IV (54.04%) et stade II (25.67%).
- 24.32 % appartenaient au groupe défavorable d'EORTC,
- IPS était à 6 chez seulement 2% des patients, à 5 chez 11% des patients ,4 chez 30% des cas ,3 chez 19%, 2 chez 30 dans 30% des cas et à 1 dans 8% des patients,
- Le traitement de 1ère lignée a fait appel au protocole ABVD chez la moitié de nos patients et au protocole BEACOPP chez l'autre moitié.
- Un traitement de 2ème lignée s'est avéré nécessaire chez tous nos patients, les principaux protocoles utilisés étaient DHAP dans 28.16% des cas et DHAOX dans 21.12 % des cas.
- 44 de nos malades (59.45%) ont bénéficié d'une chimiothérapie de 3ème lignée : ICE chez 34.09% des malades, DHAP chez 10%, ESHAP chez 9%, GEMOX

dans 11.36% des cas , puis BENDAMUSTINE + ESHAP et BENDAMUSTINE + GVD chez les reste des patients ,

- Les protocoles ICE et ESHAP étaient les principaux traitements utilisés chez 74.07 % des malades qui ont nécessité une escalade en chimiothérapie de 4ème lignée,
- D'autres molécules ont été utilisées en traitement avancé des patients réfractaires, notamment Ac anti CD30, navelbine ou même une radiothérapie palliative,
- L'évolution était favorable par une rémission complète dans 11 cas (14.86 %), et une rémission partielle dans 1 cas (1.35%)
- Le décès est survenu chez 21 patients (28.37%),
- 21 patients ont été perdus de vue (28.37%), et 20 patients (27.02 %) sont en cours de traitement.
- Notre étude statistique n'a révélé aucune corrélation significative entre les différents paramètres épidémiologiques, cliniques, paracliniques ou thérapeutiques et la mauvaise réponse primaire ou la rechute ($p > 0.05$).

Discussion :

Les résultats épidémiologiques , cliniques , paracliniques et pronostiques de cette étude restent pertinents au vu des nombreuses similarités avec ceux retrouvées dans la littérature .

Toutefois notre échantillon de LH réfractaires ou en rechute est assez réduit pour pouvoir émettre à partir de celui-ci une statistique significative.

Summary

Introduction:

Hodgkin's disease is a malignant lymphoma characterized by the presence of Reed Sternberg cells, it accounts for about 10% of all lymphomas and 1% of all cancers. Its cure rate has increased markedly in recent decades. It is estimated that 80% of cases of LH are curable, thanks to advances in the development of a therapeutic strategy based on prognostic factors. However, refractory forms and relapses require heavier management.

Objectives:

The goal of our work is:

- To assess the epidemiological, clinical, paraclinical, evolutionary and therapeutic profile of refractory or relapsed patients,
- Identify the factors responsible for poor primary response and recurrence,
- evaluate the response of this population to other therapeutic lines.

Material and methods:

This is a retrospective study, done in the Department of Internal Medicine and Onco-Hematology of the Hassan II Hospital in Fez over a six-year period, between January 2013 and December 2019, involving 74 patients with refractory Hodgkin lymphoma or relapsed .

Results:

- The average age was 29.38 years (16–61 years) and the sex ratio F/H was 1.24,
- Peripheral adenopathies were the main sign of call, found in 86.48% of our patients,
- The histological type was specified in 90.54% of patients in our series according to the Lukes–Rye classification: the sclero–nodular form (85%) was the most frequent followed by the mixed cellularity form,
- Immunohistochemistry was performed to confirm the diagnosis and eliminate differential diagnoses: CD30 was expressed in 74.32% of cases and CD15 in 72.97% of cases,
- According to Ann–Arbor's classification, our patients were classified mainly stage IV (54.04%) and stage II (25.67%).
- 24.32% belonged to the unfavourable group of EORTC,
- IPS was 6 in only 2% of patients, 5 in 11% of patients, 4 in 30% of cases, 3 in 19%, 2 in 30% of cases and 1 in 8% of patients,
- The first line treatment used is the ABVD protocol in half of our patients and the BEACOPP protocol in the other half.
- A 2nd line treatment was needed in all our patients, the main protocols used were DHAP in 28.16% of cases and DHAOX in 21.12% of the cases.
- 44 of our patients (59.45%) received chemotherapy of 3rd line: ICE in 34.09% of patients, DHAP in 10%, ESHAP in 9%, GEMOX in 11.36% of cases, then BENDAMUSTINE – ESHAP and BENDAMUSTINE – GVD in the rest of the patients
- The ICE and ESHAP protocols were the main treatments used in 74.07% of patients who required an escalation in 4th line chemotherapy,
- Other molecules have been used in advanced treatment of refractory patients,

- including antibodies anti-CD30, navelbine or even palliative radiotherapy,
- The evolution was favourable in 11 cases of complete remission (14.86%), and 1 case of partial remission (1.35%) ,
 - Death occurred in 21 cases (28.37 %),
 - 21 patients were lost (28.37%), and 20 (27.02%) are still undergoing treatment.
 - Our statistical study found no significant correlations between epidemiological, clinical, paraclinical or therapeutic parameters and poor primary response or relapse ($p > 0.05$).

Discussion:

The epidemiological , clinical , praclinical and prognostic results of this study remain relevant given the number of similarities with those found in the literature.

However, our sample of refractory and relapsed Hodgkin lymphoma is not large enough to infer significant statistics.

ملخص

مقدمة

مرض هودجكن هو واحد من أخطر سرطانات الدم. يعتمد تشخيصه على البحث عن خلايا ريد ستيرنبرغ. يعد مسئولا عن 10 بالمائة من الأورام اللمفاوية و 1 ٪ من جميع السرطانات. تحسن معدل الشفاء من المرض بشكل لافت في العقود الأخيرة وهذا راجع إلى الاعتماد على بروتوكولات علاجية تأخذ بعين الاعتبار العوامل التي تتحكم في تطور المرض، حيث تشير الدراسات إلى أن حوالي 80 بالمائة هي قابلة للشفاء. لكن الحالات المقاومة والانتكاسات تطرح العديد من الصعوبات لعلاجها. تهدف دراستنا إلى:

- تحديد المعطيات الوبائية والسرييرية وشبه السرييرية وكذا العوامل التطورية والوسائل العلاجية للمرضى الذين لم يستجيبوا للعلاج أو انتكسوا فيما بعد.
- تحديد العوامل المسؤولة عن هذه المقاومة أو الانتكاسة
- تقييم استجابة هذه الفئة لبروتوكولات علاجية أخرى.

المواد والأساليب

هذه دراسة استعادية أجريت بمصلحة الطب الباطني وسرطانات الدم بمستشفى الحسن الثاني بفاس على 74 مريض مصاب بمرض هودجكن، تلقوا علاجهم بالمصلحة في الفترة ما بين يناير 2013 و دجنبر 2019، و لم يستجيبوا له أو انتكسوا في غضون ستة أشهر بعد استجابة أولية.

النتائج

- متوسط أعمار المرضى هو 29.38 سنة.
- نسبة الإناث إلى الذكور 1.24.
- أهم عرض هو انتفاخ العقد اللمفاوية ولوحظ عند 86.48 بالمائة من المرضى.
- النوع النسيجي حدد عند 90.45 بالمائة من المرضى حسب تصنيف Rye Lukes: الشكل العقدي المتصلب (85٪) كان الأكثر شيوعاً يليه الشكل الخلوي المختلط. تم إجراء الكيمياء النسيجية المناعية لتأكيد التشخيص واستبعاد التشخيص الأخرى.
- وفقاً لتصنيف آن أربور ، تم تصنيف مرضانا بشكل أساسي في المرحلة الرابعة (54.04٪) والمرحلة الثانية (25.67٪).
- 24.32 ٪ ينتمون إلى مجموعة EORTC.

- كان 6 IPS في 2% فقط من المرضى ، 5 من 11% من المرضى ، 4 في 30% من الحالات ، 3 في 19% ، 2 من 30 في 30% من الحالات و 1 من 8% من المرضى ،
- استخدم في خط العلاج الأول بروتوكول ABVD في نصف مرضانا وبروتوكول BEACOPP في النصف الآخر.
- كان العلاج الثاني ضروريًا لجميع مرضانا ، وكانت البروتوكولات الرئيسية المستخدمة هي DHAP في 28.16% من الحالات و DHAOX في 21.12% من الحالات.
- 44 من مرضانا (59.45%) تلقوا الخط الثالث من العلاج الكيميائي: ICE في 34.09% من المرضى، DHAP في 10% ، ESHAP في 9% ، GEMOX في 11.36% من الحالات ، ثم BENDAMUSTINE + ESHAP و BENDAMUSTINE + GVD في بقية الحالات المرضى،
- كانت بروتوكولات ICE و ESHAP هي العلاجات الرئيسية المستخدمة في 74.07% من المرضى الذين يحتاجون إلى تصعيد في العلاج الكيميائي للخط الرابع ،
- تم استخدام جزيئات أخرى في العلاج المتقدم للمرضى المقاومين ، ولا سيما مضادات CD30 أو Navelbine أو حتى العلاج الإشعاعي الملطف ،
- كانت النتيجة إيجابية في 11 حالة (14.86%) ،
- حدثت استجابة جزئية في حالة واحدة (1.35%)
- حدثت الوفاة في 21 حالة (28.37%) ،
- 21 مريضاً لم يتموا علاجهم وفقدوا أثناء تتبعهم (28.37%) و 20 (27.02%) لا زالوا تحت العلاج.
- كشفت دراستنا الإحصائية عن عدم وجود علاقة بين مختلف العوامل الوبائية أو السريرية أو شبه السريرية أو العلاجية وبين ضعف الاستجابة الأولية أو الانتكاس ($p < 0.05$).

مناقشة

وجدنا أوجه تشابه بين نتائجنا ونتائج الدراسات الأخرى.
إلا أن العينة كانت ربما صغيرة لإصدار نتائج إحصائية مهمة منها.

REFERENCES

- [1]. Küppers, Ralf, Andreas Engert, et Martin–Leo Hansmann. « Hodgkin Lymphoma ». The Journal of Clinical Investigation 122, no 10 (1 octobre 2012): 3439–47. <https://doi.org/10.1172/JCI61245>.
- [2]. Jaglowski, Samantha M., Erica Linden, Amanda M. Termuhlen, et Joseph M. Flynn. « Lymphoma in Adolescents and Young Adults ». Seminars in Oncology 36, no 5 (octobre 2009): 381–418. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2009.07.009>.
- [3]. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. Blood 2008;112:4384–99
- [4]. 2bis– Garban, F., Zelek, L., Sotto, JJ. (2001). Lymphomes Non Hodgkiniens L'Essentiel (Lymphome non hodgkinien1.ppt) Lymphomes malins non hodgkiniens dans «Guide pratique des hémopathies malignes». *MMI Ed* ; 65–70.
- [5]. Küppers, Ralf, Andreas Engert, et Martin–Leo Hansmann. « Hodgkin Lymphoma ». The Journal of Clinical Investigation 122, no 10 (1 octobre 2012): 3439–47. <https://doi.org/10.1172/JCI61245>
- [6]. Ralf Kupperts T 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. Vol. 91, pp. 10962–10966, Novembre 1994. Medical Science
- [7]. Philippe Gaulard, Nicole Brousse
Maladie de Hodgkin classique : biologie et formes frontières. Ann Pathol 2004 ; 24 : 330–48
- [8]. J. Landman–Parker, S. Gorde–Grosjean.
Lymphome de Hodgkin : données physiopathologiques récentes. Archives de Pédiatrie 2009;16:667–668

[9]. Amiel C.

Cancer et VIH : comprendre et agir.

Médecine et maladies infectieuses 2008 ; 38 : 625–641.

[10]. Kapatai G, Murray P.

Contribution of the Epstein–Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma.

J Clin Pathol 2007;60: 1342–9.

[11]. 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: 117–12

[12]. Fermé, C., et O. Reman. « Lymphome de Hodgkin de l'adulte ». EMC–Hématologie 1, no

4 (novembre 2004): 115–34. <https://doi.org/10.1016/j.emch.2004.08.001>.

[13]. Jean–Marie Andrieu., Pierre Colonna. (1991). Maladie de Hodgkin. Paris: ESTEM ;

1–31P

[14]. Mertelsmann, R., Engelhardt, M., Berger, DP. (2011). Précis d'hématologie et

d'oncologie, Section 7 : Hémopathies malignes. Verlag France, Paris : Springer;

464–483P

[15]. Laila Hamdi. (2013). Recherche de facteurs de risque immunologiques associés

au lymphome hodgkinien de l'enfant. Université Paris Sud – Paris : *HAL Id* ; 10–

36P

[16]. Jaffe, ES., Harris, NL., Stein, H., Vardiman, JW (eds). World Health Organization

classification of tumours : Pathology and genetics of tumours of haematopoietic

and lymphoid tissues. Ann Oncol ; 13 (3): 490–491. Lyon, France: IARCpress.

352p 2008323–5

- [17]. JJ. Pessey, X. Rose, S. Vergez ; Adénopathies cervicales ;2008 ;EMC 20-870-A-1
- [18]. D. Hasenclever et al. A prognostic score for advanced HD. International Prognostic Factors Project on Advanced HD. N Engl J Med 1998; 339: 1506-151
- [19]. JE. Kahn et al. Causes non parasitaires des grandes hyperéosinophilies. Presse Med. 2006; 35: 144-52
- [20]. 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: 1173-118
- [21]. Lister, TA., Crowther, D., Sutcliffe, SB., Glatstein, E., Canellos, GP., Young, RC., et al. (1989). Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Onol; 7: 1630-6
- [22]. Fermé, C., Reman, O. (2011). Lymphome de Hodgkin de l'adulte. EMC-Hématologie ; 1-1
- [23]. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting.
- [24]. Hodgkin Lymphoma National Comprehensive Cancer Network. Version2.2015
- [25]. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014, 32:3059-3068.
- [26]. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol 2014, 32:3048-3058

- [27]. Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH. The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. 1992 ; 11 : 1847-50
- [28]. Drouet, F., Cahu, X., Pointreau, Y., Denis, F., Mahé, MA. (2010). Lymphome de Hodgkin. *Cancer/Radiothérapie* ; 14 Suppl. 1 :S198-S20
- [29]. C. Fermé, O. Reman.
Lymphome de Hodgkin de l'adulte.
EMC-Hématologie 2004 ; 1 : 115-134.
- [30]. Johnson P, McKenzie H. How I treat advanced classical Hodgkin lymphoma Blood 2015;125(11):1717-23
- [31]. Josting A. Prognostic factors in Hodgkin lymphoma. Expert Rev Hematol 2010;3(5):583-92
- [32]. Canellos GP, Horwich A. Management of recurrent Hodgkin's disease. In: Mauch PMArmitage JODiehl V*Hodgkin's disease* Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins, 1999; 507-519
- [33]. JerusalemG,BeguinyY,FassotteMF,BelhocineT,HustinxR, Rigo P et al. Early detection of relapse by whole-body positronemission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2000; 14: 123-130 Sirohi B, Cunningham D, Powles R, Murphy F, Arkenau T, Norman A, et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2008;19(7):1312-9
- [35]. P. Brice.
Actualités thérapeutiques dans le lymphome hodgkinien classique.
Bull Cancer 2014; 101 : 68-74.

- [36]. Gaulard, P., Brousse, N. (2004). Classical Hodgkin's lymphoma: biology and grey zones. *Ann Pathol* ; **24 (04)**: 330–48
- [37]. Guide Comprendre le lymphome de Hodgkin, France Lymphome Espoir, 2008. www.francelymphomeespoir.fr
- [38]. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., et al. (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide. In: *IARC CancerBase No 11*. (<http://globocan.iarc.fr>. Accessed on day/month/year. International Agency for Research on Cancer).
- [39]. Abad, MT., et al. Epidémiologie de la maladie de Hodgkin en Algérie (Période : 2008–2012).
- [40]. Hodgkin disease (2014). American Cancer Society. (www.cancer.org) Page05
- [41]. A. Benider, M. Harif, A. Quessar, M. Karkouri, S. Sahraoui, S. Sqalli Registres des cancers de la région du Grand Casablanca, 2005–2006–2007. Edition 2012. Registre des cancers de la Région du Grand Casablanca 2008–2012, édition 2016
- [42]. RA. Cartwright, PA. McKinney, N. Barnes ; Epidemiology of the Lymphomas in the United Kingdom: Recent Developments ; Bailliere's Clinical Haematology Vol. 1, No.
- [43]. Belot A et al. Incidence et mortalité des cancers en France durant la période 1980–2005 Revue D'Epidémiologie et de Santé Publique 2008 ; 56 : 159–175.
- [44]. 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
- [45]. K. EL BOUHADI , L. MAHMAL Evaluation du protocole national du traitement de la maladie de Hodgkin expérience de service d'hématologie de CHU Med VI 2017

- [46]. Registre des cancers Nord-Tunisie : 1999 – 2003
- [47]. SEER Cancer Statistics Review 1975–2008. National Cancer Institute.
- [48]. Cancer incidence in Canada 2003–2004. Second edition. 16. Vincent T Devita, Jr
Samuel Hellmann, Steven A Rosenberg. Cancer : principles and practice of
oncology. 5th edition. Lippincott – Raven.
- [49]. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P, Cancer
Incidence in Five Continents, Vol. IX, eds (2007), IARC Scientific Publications
N°160
- [50]. Registre du cancer d’Oran (Algérie). 13ème rapport Mars 2006 Résultats 1996 –
200
- [51]. R. Herbrecht Maladie de Hodgkin
Université Louis Pasteur – Faculté de Médecine–2005/2006 – DCEM3 – Module 17–
item 164 –Maladies du Sang et Transfusion
- [52]. J. Gabarre.
Maladie de Hodgkin. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS
Encyclopédie Pratique de Médecine 1998 ; 4 : 0170.
- [53]. C. Fermé, O. Reman ; Lymphome de Hodgkin de l’adulte ;
EMC–Hématologie 2004 ; 1 : 115–134
- [54]. 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: 117–12
- [55]. J.M. Connor et al
Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin’s Lymphoma
The New England Journal of Medicine 2018 Jan 25;378(4):331–344. doi:
10.1056/NEJMoa1708984. Epub 2017 Dec 10.

- [56]. Jean-Marie Andrieu., Pierre Colonna. (1991). Maladie de Hodgkin. Paris: ESTEM ;
1-31P
- [57]. Mertelsmann, R., Engelhardt, M., Berger, DP. (2011). Précis d'hématologie et
d'oncologie, Section 7 : Hémopathies malignes. Verlag France, Paris : Springer;
464-483P.
- [58]. Pr. Berthou. Maladie de Hodgkin (Item 164). (2006). C40 ECN.
(pedro.weiss.free.fr/telechargement/3emeANNEE/fichiers-IFSI/.../hodgkin.pdf)
- [59]. R. Benlakhhal.
Groupe d'étude du Lymphome Hodgkinien de l'adulte en Tunisie, protocole MDH
2008. Journées nationales d'Hématologie 2014
- [60]. RAZI Sofia , AFOUTNI Rachida, Etude clinique, histopathologique et
immunohistochimique du lymphome hodgkinien , Université des Frères Mentouri
Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie , 05/06/2016
- [61]. June-Won Cheong et al. Treatment of Hodgkin's Disease: A Twenty-Year Follow
up of Patients at a Center in Korea; Yonsei Medical Journal Vol. 47, No. 4, pp.
455- 465, 2006
- [62]. Chetaille B.
Facteurs pronostiques biopathologiques des lymphomes Hodgkiniens: Influence
du microenvironnement Thèse; La Faculté de Médecine de Marseille 2010.
- [63]. Colonna P, Andrieu J.
Maladie de Hodgkin.
Universités francophones ed: France; ESTEM; 1991.
- [64]. A. Quessar et al.
Lymphomes Hodgkiniens de l'adulte : l'expérience Casablancaise Service
d'Hématologie et d'Oncologie CHU Ibn Rochd Casablanca

[65]. A. Boukerche et al.

La maladie de Hodgkin dans L'ouest algérien

Service de radiothérapie, CHUO, Oran, Algérie

[66]. 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

[67]. 67. 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

[68]. Brice P, Sénécal D

Le lymphome hodgkinien. 2 ed.

John Libbey Eurotext; 2012.

[69]. Jacques Diebold et al. Hémopathies malignes : définition et différentes variétés
selon la classification de l'OMS 2001. Revue Francophone des Laboratoires–
janvier 2008–N°398 pages 65–71.

[70]. TODD.GB, MICHEALS.L.

Hodgkin disease involving Waldeyer's ring. Cancer 1974; 34: 1769–78.

[71]. 71] CASTELLINO.RA.

Hodgkin's disease: pratical concepts for the diagnostic radiologist. Radiol 1986;
59: 305–10.

- [72]. 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
- [73]. GUERMAZI.A, BRICE.P, DE KERVILER.E, FERME.C, HENNEQUIN.C, MEIGNIN.V,
FRIJA.J.
Extranodal Hodgkin disease: spectrum of disease. RadioGraphics 2001; 21: 161–
179.
- [74]. Laila Hamdi. (2013). Recherche de facteurs de risque immunologiques associés
au lymphome hodgkinien de l'enfant. Université Paris Sud – Paris : HAL Id ; 10–
36P.
- [75]. JJ. Pessey, X. Rose, S. Vergez ; Adénopathies cervicales ; 2008 ; EMC 20–870–A–
10
- [76]. Difficultés d'interprétation histologique dans le diagnostic entre lymphomes et
modifications réactionnelles et/ou inflammatoires en pathologie ganglionnaire ;
Revue Francophone des Laboratoires – Novembre 2008 – N°406
- [77]. Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H.,
Thiele, J., Vardiman, J.W. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic
andLymphoid Tissues, Fourth . Edition. 2008
- [78]. Philippe Gaulard, Nicole Brousse ; Maladie de Hodgkin classique : biologie et
formes frontières ; Ann Pathol 2004 ; 24 : 330–48
- [79]. 79– Salem H. Al-Shemmari et al. Hodgkin's Disease: Kuwait Experience; Med
Princ Pract 2004; 13: 201–205

- [80]. 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; Volume 22 Number 9 MAY 2004
- [81]. 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
- [82]. Fermé, C., Reman, O. (2011). Lymphome de Hodgkin de l'adulte. EMC–Hématologie ; 1–17.
- [83]. F. Montravers, C. de Bazelaire, K. Kerrou, C. Farges, V. Huchet, JN. Talbot, J. Frija et E. de Kerviler ; Imagerie radiologique et TEP scanner des lymphomes de l'adulte et de l'enfant ; J Radiol 2008 ; 89 : 371–86
- [84]. B. Dupas et al.
Tomodensitométrie des lymphomes de l'adulte. Journal de Radiologie ; Vol 79, N° 12–décembre 1998 ; p. 1469
- [85]. Filly R. et al. Radiographic distribution of intrathoracic disease in previously untreated patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Radiology 1976 ; 120 : 277–281
- [86]. TV. Colby. Hodgkin's disease: clinico-pathologic study of 659 cases. Cancer 1981; 49: 1848–58.
- [87]. Rostock RA: New aspects of Hodgkin's disease: staging for conservative management. Critical Review of Oncology and Hematology 1984; 1: 295–321.
- [88]. Liew KH. et la. : Bulky mediastinal Hodgkin's disease management and prognosis. Hematol and Oncol 1984 ; 2 : 45–59.
- [89]. I. Glimelius et al. Bulky disease is the most important prognostic factor in Hodgkin lymphoma stage IIB. Eur J Haematol 2003; 71: 327–33.

- [90]. S. Diederich et al. Pulmonary manifestations of Hodgkin's disease: radiographic and CT findings. Eur Radiol 2001; 11 : 2295–305.
- [91]. Mewly JP. et al. Hodgkin's disease of the lung : CT findings in 39 patients. Br J Radiol 1996
- [92]. Andrew Urquhart, MD; Richard Berg, MS Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma of the Head and Neck ; Laryngoscope 111: September 2001
- [93]. C. Bodet-Milin, T. Eugène, T. Gastinne, C. Bailly et al.
La place de la TEP au FDG dans l'évaluation des lymphomes en 2012.
Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle, 2013 ; 94 : 164 –174
- [94]. T. de La Motte Rouge, M. Schneider ; Anémie et lymphome ; Bull Cancer 2005; 92 (5) : 429–31
- [95]. M. Tubiana et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in HD. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964–1987. Blood 1989; 73: 47–56
- [96]. 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
- [97]. LJUBOMIR R. JAKOVIC et al
The prognostic relevance of tumor associated macrophages in advanced stage classical Hodgkin lymphoma . Clinic for Hematology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, October 2011; 52(10): 1913–1919
- [98]. R. Garcia, J.M. Hernandez, M.D. Caballero, M. Gonzalez, J. Galende, M.C. del Cainizo, L. Vazquez & J.F. San Miguel , Serum lactate dehydrogenase level as a prognostic factor in Hodgkin's disease Servicio de Hematologia/Departamento Medicina Hospital Universitario, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain

- [99]. 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
- [100].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
- [101].Qin Wang Department of Medical Oncology, Beijing Key Laboratory of Clinical Study on Anticancer Molecular Targeted Drugs, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China September 06, 2016
- [102].Rottino A, Suchoff D, Stern KG. Electrophoretic study of the blood serum from lymphogranulomatous patients. J Lab Clin Med 1948 ;33 :624–631
- [103].SAHUT.D'IZARN, JJ et al
Imagerie des lymphomes
Encycl. méd. Chir Radiodiagnostic. Appareil digestif, 33660 B10, 1992,14P
- [104].Yang et al
Clinical characteristics and prognostic factors of primary extranodal classical Hodgkin lymphoma: a retrospective study HEMATOLOGY 2019, VOL. 24, NO. 1, 413–419 <https://doi.org/10.1080/16078454.2019.1598678>
- [105].Peter Johnson, M.D.,
Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma , the new england journal of medicine June 23, 2016 vol. 374 no. 25
- [106].Girish Venkataraman, M. Kamran Mirza, Dennis A. Eichenauer, Volker Diehl
Current status of prognostication in classical Hodgkin Lymphoma British Journal

of Haematology, 2014; 165: 287–299

[107].Morschhauser F, Brice P, Fermé C, Diviné M, Salles G, Bouabdallah R, et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. J Clin Oncol 2008;26(36):5980–7.

[108].Cédric Rossi , René-Olivier Casasnovas

Actualités thérapeutiques dans le lymphome de Hodgkin 2017.

[109].DB. Duggan, GR. Petroni, JL. Johnson et al.

Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial J Clin Oncol 2003; 21: 607–14.

[110].Eichenauer D.A et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow up. Ann Oncol. 2018;29(4):iv1 – iv29.

[111].NCCN Clinical practice Guidelines in oncology. Hodgkin lymphoma. Version2.2019. 15 juillet 2019.

[112].Lister TA. 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

[113].Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPPABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 2003;348:2386–2895

[114].Simonetta Viviani, M.D

ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned N Engl J Med 2011;365:203–1

- [115].Skoets N. et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14:943–952.
- [116].Skoetz N. et al.. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD007941.
- [117].Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig WD et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(27):4548–54
- [118].Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A et al. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(5):805–1
- [119].Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when highdose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011;365(3):203–12.
- [120].Bauer K, Skoetz N, Monsef I, Engert A, Brillant C. Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(8):CD007941
- [121].CHMP extension of indication variation assessment report ADCETRIS. 13 December 2018. EMA/6661/2019

- [122].Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, Berger B, Greil R, Willborn KC, Wilhelm M, Debus J, Eble MJ, Sokler M, Ho A, Rank A, Ganser A, Trumper L, Bokemeyer C, Kirchner H, Schubert J, Kral Z, Fuchs M, Muller-Hermelink HK, Muller RP, Diehl V. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363(7):640–652.
- [123].Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, Green MR, Gottlieb A, Peterson BA. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992;327(21):1478–1484.
- [124].Illes A, Jona A, Miltenyi Z. Brentuximab vedotin for treating Hodgkin's lymphoma: an analysis of pharmacology and clinical efficacy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11(3):451–459.
- [125].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. *Societe Francaise de Greffe de Moelle. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1999;17(1):222–9.
- [126].Ferme C, Mounier N, Divine M, Brice P, Stamatoullas A, Reman O, et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2002;20(2):467–75.
- [127].Brice P. Managing relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *British journal of haematology.* 2008;141(1):3–13

- [128].Van Den Neste E, Casasnovas O, André M, Touati M, Seneca ID, Edeline V, et al. Classical Hodgkin's lymphoma: the Lymphoma Study Association guide lines for relapsed and refractory Adult patients eligible for transplant. *Haematologica* 2013; 98(8):1185–95.
- [129].Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig W–D, et al. Escalated dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of followup of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009; 27(27): 4548–54.
- [130].Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, Chopra R, Milligan D, Hudson GV. Dose intensification with autologous bone–marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993;341(8852):1051–1054.
- [131].Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, Boissevain F, Zschaber R, Muller P, Kirchner H, Lohri A, Decker S, Koch B, Hasenclever D, Goldstone AH, Diehl V. Aggressive conventional chemotherapy compared with high–dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem–cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9323):2065–2071
- [132].Référentiel de prise en charge des cancers en région Centre –Réseau de cancérologie Centre Val de Loire 2018
- [133].Moskowitz CH, et al
Normalization of pre–ASCT, FDG–PET imaging with second–line, non–cross–resistant, chemotherapy programs improves event–free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012;119(7):1665–1670.
- [134].Moskowitz AJ, et al .
PET–adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by

augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(3):284–292.

[135].Chen R et al

Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(12):2136–2140.

[136].D. A. Eichenauer, et al

Hodgkin lymphoma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up , December 2017 DOI: 10.1093/annonc/mdy080

[137].Moskowitz CH, et al

Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;385(9980):1853–1862.

[138].Mocikova H,et al

Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52(9):1668–1674.

[139].Puig N, Pintilie M, Seshadri T, Al-Farsi K, Nagy T, Franke N, Tsang R, Keating A, Crump M, Kuruvilla J.

Different response to salvage chemotherapy but similar posttransplant outcomes in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2010;95(9):1496–1502.

[140].Goda JS, Massey C, Kuruvilla J, Gospodarowicz MK, Wells W, Hodgson DC, Sun A, Keating A, Crump M, Tsang RW. Role of salvage radiation therapy for patients

with relapsed or refractory hodgkin lymphoma who failed autologous stem cell transplant *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(3):e329–335.

- [141].Biswas T, Culakova E, Friedberg JW, Kelly JL, Dhakal S, Liesveld J, Phillips GL, Constine LS. Involved field radiation therapy following high dose chemotherapy and autologous stem cell transplant benefits local control and survival in refractory or recurrent Hodgkin lymphoma. *Radiother Oncol* 2012;103(3):367–372.
- [142].Wendland MM, Asch JD, Pulsipher MA, Thomson JW, Shrieve DC, Gaffney DK. The impact of involved field radiation therapy for patients receiving high-dose chemotherapy followed by hematopoietic progenitor cell transplant for the treatment of relapsed or refractory Hodgkin disease. *Am J Clin Oncol* 2006;29(2):189–195.
- [143].Falini B, Pileri S, Pizzolo G, Durkop H, Flenghi L, Stirpe F, Martelli MF, Stein H. CD30 (Ki-1) molecule: a new cytokine receptor of the tumor necrosis factor receptor superfamily as a tool for diagnosis and immunotherapy. *Blood* 1995;85(1):1–14.
- [144].Seattle Genetics. Monographie de produit de ADCETRIS. 2013. 47 p.
- [145].Wahl A F et al. The anti-CD30 monoclonal antibody SGN-30 promotes growth arrest and DNA fragmentation in vitro and affects antitumor activity in models of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 62, 3736–3742 (2002)
- [146].Zinzani PL, Pellegrini C, Cantonetti M, Re A, Pinto A, Pavone V, Rigacci L, Celli M, Broccoli A, Argnani L, Pulsoni A. Brentuximab Vedotin in Transplant-Naive Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: Experience in 30 Patients. *Oncologist* 2015.
- [147].Onishi M, Graf SA, Holmberg L, Behnia S, Shustov AR, Schiavo K, Philip M, Libby

EN, Cassaday RD, Pagel JM, Roden JE, Maloney DG, Green DJ, Till BG, Press OW, Smith SD, Gopal AK. Brentuximab vedotin administered to platinum–refractory, transplant–naïve Hodgkin lymphoma patients can increase the proportion achieving FDG PET negative status. *Hematol Oncol* 2014.

[148].Chen R, Palmer JM, Martin P, Tsai N, Kim Y, Chen BT, Popplewell L, Siddiqi T, Thomas SH, Mott M, Sahebi F, Armenian S, Leonard J, Nademanee A, Forman SJ. Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second– Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(12):2136–2140.

[149].Colpo A, Hochberg E, Chen Y–B. Current status of autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin’s lymphoma. *The Oncologist*. 2012;17(1):80-90.

[150].Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, Miller JS, McGlave PB, Slungaard A, et al. Long– term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin’s lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. oct 2006;12(10):1065-72.

[151].André 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 Francaise de Greffe de Moelle. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. janv 1999;17(1):222-9.

[152].Coman T. Lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute: quels traitements pour quels malades? *Hématologie*. 2010;16(3):244-52.

- [153].Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. févr 2013;85(2):216-37.
- [154].Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, Daadi S, Allen J, Natkunam Y, Bartlett NL. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2014;32(9):912–918
- [155].Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES, Han J, van Krieken JM, Poppema S, Marafioti T, Franklin J, Sextro M, Diehl V, Stein H. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. Blood 2000;96(5):1889–1899. 462. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT, Natkunam Y, Bartlett NL, Horning SJ. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. Blood 2003;101(11):4285–4289. 463. Rehwald U, Schulz H, Reiser M, Sieber M, Staak JO, Morschhauser F, Driessen C, Rudiger T, Muller-Hermelink K, Diehl V, Engert A. 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 2003;101(2):420–424
- [156].Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, Elter T, Driessen C, Rudiger T, Borchmann P, Schnell R, Diehl V, Engert A, Reiser M. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). Blood 2008;111(1):109–111

- [157].Cheson BD, Brugger W, Damaj G, Dreyling M, Kahl B, Kimby E, et al. *Optimal use of bendamustine in hematologic disorders: Treatment recommendations from an international consensus panel – an update. Leuk Lymphoma. 2016 ;57(4):766–82*
- [158].Moskowitz AJ, Hamlin PA Jr, Perales MA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, et al. *Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2013 Feb 1 ;31(4):456–60*
- [159].Anderlini P, Saliba R, Acholonu S, Okoroji G–J, Donato M, Giralt S, et al. Reduced–intensity allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin’s disease: low transplant–related mortality and impact of intensity of conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant. Mai 2005;35(10):943–51.*
- [160].Yamamoto R, Nishikori M, Kitawaki T, Sakai T, Hishizawa M, Tashima M, Kondo T, Ohmori K, Kurata M, Hayashi T, Uchiyama T. PD–1–PD–1 ligand interaction contributes to immunosuppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma. *Blood 2008;111(6):3220–3224.*
- [161].Jiang Y, Li Y, Zhu B.
T–cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Cell Death Dis 2015;6:e1792.*
- [162].Ansell SM et al P. PD–1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin’s lymphoma. *N Engl J Med 2015;372(4):311–319.*
- [163].Ansell S, Armand P, Timmerman JM, Shipp MA, Garelik MBB, Zhu L, Lesokhin AM. Nivolumab in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (R/R cHL): Clinical Outcomes from Extended Follow–up of a Phase I Study (CA209–039). *Blood 2015;126(23):583.*
- [164].Ramos CA, Heslop HE, Brenner MK. CAR–T Cell Therapy for Lymphoma. *Annu Rev Med 2016;67:165–83.*

- [165]. Davila ML, Sadelain M. Biology and clinical application of CAR T cells for B cell malignancies. *Int J Hematol* 2016;104:6–17.
- [166]. Wang X, Rivière I. Manufacture of tumorand virus–specific T lymphocytes for adoptive cell therapies. *Cancer Gene Ther* 2015;22:85–94
- [167]. Ramos CA, Ballard B, Zhang H, Dakhova O, Gee AP, Mei Z, et al. Clinical and immunological responses after CD30–specific chimeric antigen receptor–redirected lymphocytes. *J Clin Invest* 2017;127:3462–71.
- [168]. Carlos A. Ramos, Anti–CD30 CAR–T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma
- [169]. D.A. Eichenauer et al Hodgkin lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis , treatment and follow–up 2020



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة

ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/068

سنة 2021

مرض هودجكن المنتكس والمقاوم
المعطيات الوبائية ، السريرية ، شبه السريرية،
العوامل التطورية والوسائل العلاجية
(بصدد 74 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/02/11

من طرف

السيدة كوثر المجاطي

المزداة في 25 دجنبر 1994 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

مرض هودجكن - مقاوم - انتكاس - علاج كيميائي

الجنة

الرئيس	السيدة غزلان براضي..... أستاذة مبرزة في الطب الداخلي وسرطان الدم
المشرف	السيدة زينب خمار..... أستاذة مبرزة في الطب الداخلي وسرطان الدم
أعضاء	السيدة الفقير سميرة..... أستاذة في علم الأوبئة السريري
	السيد مولاي يوسف العلوي الامراني..... أستاذ مبرز في الأشعة
	السيدة نوال حماس..... أستاذة مبرزة في التشريح المرضي الدقيق