

**LOCALISATION RÉNALE DE  
LA MALADIE DE HODGKIN**  
(À PROPOS D'UN CAS AVEC REVUE DE LA LITTÉRATURE)

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le:.....2016*

PAR

**Mr Yassine EL Bnaissi**

Né le 05 juin 1990 à Sefrou

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES : maladie de Hodgkin, localisation rénale, extra ganglionnaire**

MEMBRES DE JURY

**M. A.ALBOUZIDI**

Professeur d'Anatomo-pathologie

**M. M. EL BAAJ**

Professeur de Médecine interne

**M. K.DOGHMI**

Professeur d'hématologie clinique

**M. A. ABOUZAHIR**

Professeur de médecine interne

**M. L. HESSISEN**

Professeur d'hémato-oncologie pédiatrique

**M. H. EDDOU**

Professeur Assistant d'hématologie clinique

**PRÉSIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

**MEMBRE ASSOCIE**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

|                          |                             |
|--------------------------|-----------------------------|
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| Pr. TAOBANE Hamid*       | Chirurgie Thoracique        |

**Mai et Novembre 1982**

|                         |                      |
|-------------------------|----------------------|
| Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
|-------------------------|----------------------|

**Novembre 1983**

|                               |              |
|-------------------------------|--------------|
| Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie |
|-------------------------------|--------------|

**Décembre 1984**

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Pr. MAAOUNI Abdelaziz    | Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i> |
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation                   |
| Pr. SETTAF Abdellatif    | pathologie Chirurgicale                   |

**Novembre et Décembre 1985**

|                                       |                         |
|---------------------------------------|-------------------------|
| Pr. BENJELLOUN Halima                 | Cardiologie             |
| Pr. BENSALD Younes                    | Pathologie Chirurgicale |
| Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie              |

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

### **Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

### **Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

### **Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation –*Doyen de la FMPO*  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*  
Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed

Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale

Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - *Dir. HMIMV*  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrie  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie Obstétrique

**Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. EZZAITOUNI Fatima

Pr. LAZRAK Khalid \*

Pr. BENKIRANE Majid\*

Pr. KHATOURI ALI\*

Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Gastro-Entérologie

Neurologie – *Doyen Abulcassis*

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Néphrologie

Traumatologie Orthopédie

Hématologie

Cardiologie

Anatomie Pathologique

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*

Pr. AIT OUMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pr. EL FTOUH Mustapha

Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*

Pr. ISMAILI Hassane\*

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*

Pr. TACHINANTE Rajae

Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-ptisiologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-ptisiologie

Neurochirurgie

Traumatologie Orthopédie

Anesthésie-Réanimation **inspecteur SS**

Anesthésie-Réanimation

Médecine Interne

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia

Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Pr. AJANA Fatima Zohra

Pr. BENAMR Said

Pr. CHERTI Mohammed

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Pr. EL HASSANI Amine

Pr. EL KHADER Khalid

Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*

Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Pr. HSSAIDA Rachid\*

Pr. LAHLOU Abdou

Pr. MAFTAH Mohamed\*

Pr. MAHASSINI Najat

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Pr. NASSIH Mohamed\*

Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie

Dermatologie

Gastro-Entérologie

Chirurgie Générale

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Pédiatrie

Urologie

Rhumatologie

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Anesthésie-Réanimation

Traumatologie Orthopédie

Neurochirurgie

Anatomie Pathologique

Pédiatrie

Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale

Neurologie

**Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

**Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil

Anesthésie-Réanimation

Pr. BALKHI Hicham\*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENABDELJLIL Maria

Neurologie

Pr. BENAMAR Loubna

Néphrologie

Pr. BENAMOR Jouda

Pneumo-phtisiologie

Pr. BENELBARHDADI Imane

Gastro-Entérologie

Pr. BENNANI Rajae

Cardiologie

Pr. BENOUACHANE Thami

Pédiatrie

Pr. BEZZA Ahmed\*

Rhumatologie

Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Anatomie

Pr. BOUMDIN El Hassane\*

Radiologie

Pr. CHAT Latifa

Radiologie

Pr. DAALI Mustapha\*

Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad\*

Radiologie

Pr. EL HIJRI Ahmed

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Neuro-Chirurgie

Pr. EL MADHI Tarik

Chirurgie-Pédiatrique

Pr. EL OUNANI Mohamed

Chirurgie Générale

Pr. ETTAIR Said

Pédiatrie

Pr. GAZZAZ Miloudi\*

Neuro-Chirurgie

Pr. HRORA Abdelmalek

Chirurgie Générale

Pr. KABBAJ Saad

Anesthésie-Réanimation

Pr. KABIRI EL Hassane\*

Chirurgie Thoracique

Pr. LAMRANI Moulay Omar

Traumatologie Orthopédie

Pr. LEKEHAL Brahim

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Pr. MAHASSIN Fattouma\*

Médecine Interne

Pr. MEDARHRI Jalil

Chirurgie Générale

Pr. MIKDAME Mohammed\*

Hématologie Clinique

Pr. MOHSINE Raouf

Chirurgie Générale

Pr. NOUINI Yassine

Urologie

Pr. SABBAH Farid

Chirurgie Générale

Pr. SEFIANI Yasser

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Pédiatrie

**Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*

Anatomie Pathologique

Pr. AMEUR Ahmed \*

Urologie

Pr. AMRI Rachida

Cardiologie

Pr. AOURARH Aziz\*

Gastro-Entérologie

Pr. BAMOU Youssef \*

Biochimie-Chimie

Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. EL MANSARI Omar\*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 Pr. RHOU Hakima  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 Pr. HACHI Hafid  
 Pr. JABOURIK Fatima  
 Pr. KHABOUZE Samira

Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Gynécologie Obstétrique

Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie

Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation **directeur ERSSM**  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie

Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*

Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale

Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamyia  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. ZOUHAIR Said\*

**PROFESSEURS AGREGES :**  
**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*

Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie  
Microbiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie

Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie biologique  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| Pr. EN-NOUALI Hassane*        | Radiologie                              |
| Pr. ERRGUIG Laila             | Physiologie                             |
| Pr. FIKRI Meryim              | Radiologie                              |
| Pr. GHANIMI Zineb             | Pédiatrie                               |
| Pr. GHFIR Imade               | Médecine Nucléaire                      |
| Pr. IMANE Zineb               | Pédiatrie                               |
| Pr. IRAQI Hind                | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Pr. KABBAJ Hakima             | Microbiologie                           |
| Pr. KADIRI Mohamed*           | Psychiatrie                             |
| Pr. LATIB Rachida             | Radiologie                              |
| Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra | Médecine Interne                        |
| Pr. MEDDAH Bouchra            | Pharmacologie                           |
| Pr. MELHAOUI Adyl             | Neuro-chirurgie                         |
| Pr. MRABTI Hind               | Oncologie Médicale                      |
| Pr. NEJJARI Rachid            | Pharmacognosie                          |
| Pr. OUBEJJA Houda             | Chirurgie Pédiatrique                   |
| Pr. OUKABLI Mohamed*          | Anatomie Pathologique                   |
| Pr. RAHALI Younes             | Pharmacie Galénique                     |
| Pr. RATBI Ilham               | Génétique                               |
| Pr. RAHMANI Mounia            | Neurologie                              |
| Pr. REDA Karim*               | Ophtalmologie                           |
| Pr. REGRAGUI Wafa             | Neurologie                              |
| Pr. RKAIN Hanan               | Physiologie                             |
| Pr. ROSTOM Samira             | Rhumatologie                            |
| Pr. ROUAS Lamiaa              | Anatomie Pathologique                   |
| Pr. ROUIBAA Fedoua*           | Gastro-Entérologie                      |
| Pr. SALIHOUN Mouna            | Gastro-Entérologie                      |
| Pr. SAYAH Rochde              | Chirurgie Cardio-Vasculaire             |
| Pr. SEDDIK Hassan*            | Gastro-Entérologie                      |
| Pr. ZERHOUNI Hicham           | Chirurgie Pédiatrique                   |
| Pr. ZINE Ali*                 | Traumatologie Orthopédie                |

### **Avril 2013**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Pr. EL KHATIB Mohamed Karim* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| Pr. GHOUNDALE Omar*          | Urologie                                  |
| Pr. ZYANI Mohammad*          | Médecine Interne                          |

*\*Enseignants Militaires*

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| Pr. ABOUDRAR Saadia              | Physiologie                            |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima           | Biochimie – chimie                     |
| Pr. ALAOUI KATIM                 | Pharmacologie                          |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma   | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. ANSAR M'hammed               | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed              | Génétique Humaine                      |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz          | Applications Pharmaceutiques           |
| Pr. BOURJOUANE Mohamed           | Microbiologie                          |
| Pr. BARKYOU Malika               | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie – chimie                     |
| Pr. DAKKA Taoufiq                | Physiologie                            |
| Pr. DRAOUI Mustapha              | Chimie Analytique                      |
| Pr. EL GUESSABI Lahcen           | Pharmacognosie                         |
| Pr. ETTAIB Abdelkader            | Zootchnie                              |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbas       | Pharmacologie                          |
| Pr. HAMZAOUI Laila               | Biophysique                            |
| Pr. HMAMOUCHE Mohamed            | Chimie Organique                       |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine            | Biologie moléculaire                   |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine         | Biologie                               |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med   | Chimie Organique                       |
| Pr. REDHA Ahlam                  | Chimie                                 |
| Pr. TOUATI Driss                 | Pharmacognosie                         |
| Pr. ZAHIDI Ahmed                 | Pharmacologie                          |
| Pr. ZELLOU Amina                 | Chimie Organique                       |

*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



# *Dédicaces*



*✿ Je dédie cette thèse à ... ✍*

*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde.*

**A**  
**FEU SA MAJESTE LE ROI**  
**HASSAN II**



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.*

**A**  
**SA MAJESTE LE ROI**  
**MOHAMED VI**  
*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces*  
*Armées Royales.*  
*Roi du MAROC et garant de son interité territorial*



*Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume*

**A**  
**SON ALTESSE ROYALE**  
**LE PRINCE HERITIER**  
**MOULAY EL HASSAN**



*Que Dieu le garde*

*A*  
**SON ALTESSE ROYALE  
LE PRINCE MOULAY RACHID**



*Que Dieu le protège*

*A*  
**TOUTE LA FAMILLE ROYALE**

*A*

*Monsieur le Général de Corps d'Armée*

*Bouchaib Aaroub*

*Inspecteur Général des FAR et Commandant la Zone Sud*

*En témoignage de notre grand respect, notre profonde  
considération et sincère admiration*

*A*

*Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*Abdelkrim MAHMOUDI*

*Professeur de Réanimation.*

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.*

*En témoignage de notre grand respect, notre profonde  
considération*

*A*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Abdelhamid HDA*

*Professeur de Cardiologie.*

*Directeur de l'HMIMV –Rabat.*

*En témoignage de notre respect*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Hachemi L'Kassmi*

*Professeur de biologie*

*Médecin chef de l'HMMI-Meknès*

*En témoignant de notre grand respect & notre profonde  
considération*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*SAIR Khalid*

*Professeur de Chirurgie Viscérale*

*Médecin chef de l'Hôpital Militaire Avicenne de  
Marrakech En témoignant de notre grand respect & notre  
profonde considération*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel*

*BAITE Abdelouahed*

*Professeur d'Anesthésie -Réanimation.*

*Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération.*

*A*

*Monsieur le Médecin Lieutenant Colonel*

*Abdelaziz BOUSNANE*

*Commandant du groupement de formation et d'instruction*

## ***A la mémoire de ma très chère Mère TOURIA***

*Je te dédie ce très modeste travail en regrettant que tu ne puisses être à mes cotes dans cette étape importante de ma vie.*

*Malheureusement tu nous a quitté trop tôt mais c'est le destin qui en a décidé ainsi.*

*Que la clémence de dieu règne sur toi et que sa miséricorde apaise ton âme.*

## ***A mon très cher père MOHAMMED***

*Ce modeste travail est le fruit de tout sacrifice déployé pour notre éducation.*

*Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.*

*Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à notre égard.*

*C'est grâce à vos percepts que nous avons appris à compter sur nous-mêmes.*

*Père : J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.*

## *A la mémoire de mes grands- pères*

*Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi, je vous en serais à jamais reconnaissant.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon affection, ma reconnaissance et mon grand attachement.*

*Que Dieu vous accorde sa miséricorde.*

## *A mes grandes mères*

*Nulle dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et l'affection que j'ai pour vous. Vous m'avez comblé d'amour et d'affection.*

*Vos prières et vos encouragements tout au long de mes études ont été pour moi d'un grand soutien.*

## *A mon cher frère Saïd et son épouse Douha*

## *A mes chères sœurs Ikram et Salma*

## *A ma belle-mère Fouzia et ma Tante Nadia*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et du soutien que vous m'avez toujours donné.*

*Je vous remercie énormément pour votre soutien et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous.*

*Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.*

*À ma chère fiancée*

*Soukaina Ben ADOU. Idrissi*

*Je remercie Dieu. Le clément de m'avoir offert une âme sœur  
amoureuse, compréhensive et indulgente.*

*Tu es ma raison de vivre, ma source de bonheur et de fierté, toujours  
compréhensive, toujours présente.*

*Tu es tout simplement spéciale et unique mon amour.*

*Veillez trouver dans ce travail, dont vous m'avez partagé le  
plaisir de réalisation, mes purs sentiments de reconnaissance et de  
gratitude.*

*Que Dieu le tout puissant qui nous a réunis sur terre, vous préserve  
santé et vous offre réussite et prospérité.*

*À mes très chers oncles Khalid et Nourreddine et à leurs  
épouses Nadia et Souad*

*Pour vos soutien et vos encouragements, puisse ce travail être le  
témoignage de ma profonde affection.*

*Je vous en serai toujours reconnaissant et soyez assurés de mon estime  
et mon profond respect.*

*Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité  
dans votre vie et vous protège.*

*À mes chères tantes MALIKA et ZAHRA et leurs époux*

*Vous êtes pour moi ma deuxième famille, je ne peux exprimer avec des  
mots tout l'amour et l'affection que j'ai pour vous.*

*J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés, et je vous souhaite  
beaucoup de bonheur et de réussite.*

*Veillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour, ma  
gratitude et mon grand attachement.*

*A tous mes chers ONCLES : Moustapha, Hamid,  
Abdeltif, Azzedine, Najibe*

*A travers mon travail, je vous transmets mes meilleurs  
sentiments d'amour. Que Dieu vous donne longue vie pour le  
maintien de l'union de notre grande famille.*

*A mes cousins et cousines*

*Veillez, tous, trouver dans ce travail l'expression de ma  
reconnaissance, ma gratitude et mon respect le plus profond, en  
réponse de votre sympathie, gentillesse, votre aide et l'aimabilité avec  
laquelle vous m'avez entouré.*

*Je n'oublierai jamais les souvenirs d'enfance que, j'espère, partagerons  
aussi avec nos enfants...*

*Puisse Dieu vous garder en bonne santé, et vous prêter longue vie  
pleine de bonheur et de succès.*

*À tous (tes) mes amis (es) civils et militaires*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé*

*À tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer.*

*À tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin à  
l'élaboration de ce travail.*

*À tous mes maîtres.*

*À toutes les personnes malades et qui souffrent  
Que Dieu vous garde et vous accorde des jours meilleurs.*

# *Remerciements*



*A notre maître et Président du jury de thèse*

*Monsieur le Professeur A.ALBOUZIDI*

*Professeur d'Anatomo-pathologie*

*Chef de Pole des laboratoires*

*A l'H.M.M.V-RABAT*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en  
acceptant de présider notre jury de thèse.*

*Nous vous exprimons notre grande admiration pour vos hautes  
qualités morales, humaines et professionnelles.*

*Nous vous prions de trouver, dans ce modeste travail,  
l'expression de notre sincère reconnaissance et notre respectueuse  
admiration.*

*A notre maître et Rapporteur de thèse*

*Monsieur le Professeur M. EL BAAJ*

*Professeur de médecine interne*

*Médecin-chef du Service de médecine interne*

*A l'HMMI-Meknès*

*Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté d'encadrer ce travail ; nous vous en sommes profondément reconnaissants.*

*Vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour ; vos remarques judicieuses ont permis de l'affiner.*

*Ce travail, c'est le votre ; il serait incongru de vous en remercier.*

*Croyez seulement à notre sincère reconnaissance pour votre gentillesse et votre disponibilité.*

*A nôtre maître et juge de thèse*

*Monsieur le Professeur K. DOGHMI*

*Professeur d'hématologie clinique*

*A l'H.M.M.V-RABAT*

*Vous avez accepté de siéger parmi le jury de notre thèse. Ce geste dénote non seulement de votre gentillesse mais surtout de votre souci du devoir envers vos étudiants.*

*Veillez accepter Monsieur le Professeur, ma profonde reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.*

*Soyez assuré que c'est une fierté pour nous de vous compter parmi les membres de notre jury.*

*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le Professeur A.ABOUZAHIR,*

*Professeur de Médecine interne*

*Médecin chef du service de centre de diagnostic*

*A l'H.M.M.V-RABAT*

*Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi les membres de notre jury de thèse.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre gratitude et notre profond respect.*

*Veillez nous permettre de vous formuler l'assurance de notre haute considération et de notre sincère reconnaissance.*

*A notre maître et juge de thèse*

*Madame le Professeur L.HESSISSEN*

*Professeur d'hémato-oncologie pédiatrique*

*Au CHU, RABAT-SALE*

*Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse et la  
spontanéité de votre accueil.*

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en  
acceptant de juger cette thèse.*

*Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.*

*A mon Co-encadrant de thèse*

*Monsieur le Professeur assistant H. EDDOU*

*Professeur assistant en hématologie clinique*

*A l'HMMI-Meknès*

*Je ne saurais vous remercier pour votre constante disponibilité,  
votre effort inlassable, votre soutien indéfectible et votre  
compétence à toutes les étapes de ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de mon respect et de mes  
sentiments les plus distingués en symbole de reconnaissance.*

# Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>RAPPEL THERORIQUE.....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>I. RAPPEL HISTORIQUE : .....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>II. EPIDEMIOLOGIE :.....</b>  | <b>7</b>  |
| 1. Incidence globale :.....  | 7         |
| 2. L'incidence du LH varie dans le temps : .....   | 7         |
| 3. L'incidence du LH varie selon le sexe :.....  | 8         |
| 4. L'incidence du LH subit des variations géographiques :.....   | 9         |
| 5. L'incidence du LH varie selon l'âge : .....   | 11        |
| 6. Lymphome Hodgkinien et ethnicité : .....  | 13        |
| 7. La Mortalité :.....   | 13        |
| 8. Facteurs favorisants :.....   | 14        |
| <b>III. PHYSIOPATHOLOGIE : .....</b>   | <b>16</b> |
| 1. La cellule HRS : .....  | 16        |
| 2. le Rôle du virus EBV : .....  | 18        |
| 3. Pathogenèse moléculaire du LH : .....   | 19        |
| 4 Les Modes d'extension : .....  | 27        |
| <b>IV. DIAGNOSTIC POSITIF : .....</b>  | <b>28</b> |
| 1. circonstances de découvertes .....  | 28        |
| 2. signes physiques :.....   | 29        |
| 3. L'étude immunohistologique = diagnostic positif.....  | 31        |
| <b>V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :.....</b>   | <b>43</b> |
| 1. Lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire (MHNPL) ou<br>paragranulome de Poppema et Lennert : ..... | 43        |
| 2. Lymphome B à grandes cellules, riche en lymphocytes T et /ou en<br>histiocytes : .....                    | 44        |
| 3. Les lymphomes B à grande cellule du médiastin : .....   | 45        |
| 4. Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules : .....   | 46        |

|   |           |
|---|-----------|
| 5. Lymphomes T de type angio-immunoblastique (LAI) :.....   | 47        |
| 6. Mononucléose infectieuse (MNI) : .....   | 48        |
| 7. Syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV : .....   | 48        |
| <b>VI. BILAN D'EXTENSION ET D'EVOLUTIVITE :</b> .....   | <b>51</b> |
| 1. Bilan d'extension : .....  | 51        |
| 1.1 Evaluation clinique :.....  | 51        |
| 1.2 Evaluation biologique :.....  | 51        |
| 1.3 Évaluation radiologique :.....  | 53        |
| 1.4 Biopsie médullaire :.....   | 59        |
| 1.5 Investigations optionnelles :.....  | 59        |
| 1.6 Classifications :.....  | 60        |
| 1.7 Résultat du bilan d'extension : .....   | 62        |
| 1.7.1 Atteinte médullaire au cours du LH :.....   | 62        |
| 1.7.2 L'atteinte oto-rhino laryngée : .....   | 63        |
| 1.7.3 Atteinte thoracique : .....   | 63        |
| 1.7.4 L'atteinte sous-diaphragmatique :.....  | 68        |
| 1.7.5 atteinte ostéoarticulaire : .....   | 71        |
| 1.7.6 atteinte du système nerveux central : .....   | 73        |
| 2. bilan d'évolutivité : .....  | 75        |
| 2.1 Clinique :.....   | 75        |
| 2.2 Biologique :.....   | 76        |
| <b>VII. FACTEURS ET GROUPES PRONOSTIQUES :</b> .....  | <b>77</b> |
| 1 <i>Facteurs pronostiques</i> .....  | 77        |
| 1.1 Facteurs liés à l'hôte :.....   | 77        |
| 1.2 Facteurs liés à la maladie :.....   | 78        |
| 2 <i>scores pronostiques et groupes pronostiques-thérapeutiques</i> :.....  | 81        |
| 2.1 Facteurs pronostiques de l'Organisation européenne pour la<br>recherche et le traitement du cancer (EORTC) :..... | 81        |
| 2.2 Score pronostique international (SPI) :.....  | 82        |
| 2.3 Score pronostique du German Hodgkin Lymphoma Study Group : 83   |           |

|   |            |
|---|------------|
| <b>VIII-TRAITEMENT :</b>  | <b>85</b>  |
| 1. <i>Moyens thérapeutiques :</i>                                   | 85         |
| 1.1 Chimiothérapie classique :                                      | 85         |
| 1.2 Radiothérapie :   | 89         |
| 1.3 Intensification thérapeutique :                                 | 92         |
| 1.4 Nouvelles molécules en développement dans le traitement du LH : | 93         |
| 2 <i>Stratégies thérapeutiques initiales :</i>                      | 99         |
| 2.1 Traitement des stades localisés I-II :                          | 99         |
| 2.2 Traitement des stades avancés III- IV :                         | 102        |
| 2.3 Formes particulières :  | 104        |
| 3 <i>Évaluation post-thérapeutique :</i>                            | 107        |
| 4 <i>Traitement des rechutes et des formes réfractaires :</i>       | 107        |
| 4.1 Fréquence :   | 107        |
| 4.2 Facteurs pronostiques :   | 108        |
| 4.3 Les modalités du traitement :                                   | 109        |
| 5 COMPLICATIONS THERAPEUTIQUES :                                    | 111        |
| 5.1 <i>Complications malignes :</i>                                 | 112        |
| 5.1.1 Les leucémies aiguës et les myélodysplasies                   | 113        |
| 5.1.2 Les lymphomes non hodgkiniens                                 | 113        |
| 5.1.3 Les tumeurs solides secondaires                               | 113        |
| 5.2 <i>Complications non malignes :</i>                             | 114        |
| 5.2.1 Les complications cardiovasculaires                           | 114        |
| 5.2.2 Les complications pulmonaires :                               | 115        |
| 5.2.3 Les complications infectieuses :                              | 116        |
| 5.2.4 Complications endocriniennes :                                | 116        |
| 6 SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT :                                   | 117        |
| <b>OBSERVATION.....</b>   | <b>119</b> |

|   |            |
|---|------------|
| <b>DISCUSSION .....</b>                                   | <b>140</b> |
| 1. INFILTRATION RENALE LYMPHOMATEUSE : .....              | 142        |
| 2. INFILTRATION AMYLOÏDE : .....                          | 144        |
| 3. SYNDROME NEPHROTIQUE PARANEOPLASIQUE : .....           | 145        |
| 4. ALTERATION DE LA FONCTION RENALE AU COURS DU LH :..... | 148        |
| <b>CONCLUSION.....</b>                                    | <b>149</b> |
| <b>RESUMES .....</b>                                      | <b>154</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>                                | <b>149</b> |

# ABREVIATIONS

- LH** : Lymphome Hodgkinien
- LMNH** : Lymphome malin non Hodgkinien
- MHNPL** : Maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire
- LAGC** : Lymphome anaplasique à grande cellule
- ADPs** : Adénopathies
- HRS** : cellule de Hodgkin/Reed-Sternberg
- L&H** : lymphohistiocytaire
- EBV** : Epstein Barr Virus
- MNI** : Mononucléose infectieuse
- TDM-CTAP** : scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien
- TEP** : Tomographie par émission de positrons
- 18 FDG** : Désoxyglucose marqué au fluor 18
- VIH** : Virus d'immunodéficience acquise
- EMA** : Antigène épithélial membranaire
- Ig**: Immunoglobuline
- IL**: Interleukines
- TNF**: Tumor-Necrosis-Factor
- VS** : Vitesse de sédimentation
- LDH** : Lacticodéshydrogénase
- ASCT** : Greffe Autologue de Cellules Souches
- SPI** : score pronostique international
- GHSg**: Le groupe allemand d'étude de Hodgkin.
- EORTC**: l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer.
- RTH** : radiothérapie
- CHU** : Centre hospitalier universitaire



# INTRODUCTION



La maladie de Hodgkin est une hémopathie lymphoïde maligne caractérisée par la prolifération de cellules de grande taille dites « cellules de Reed Sternberg » au sein d'un environnement particulier, fait de lymphocytes et parfois d'un granulome inflammatoire, associé à un degré variable de fibrose.

Son incidence est relativement rare, évaluée entre 2 et 4 cas pour 100 000 habitants par an. Elle représente 1 % de l'ensemble des tumeurs malignes et affecte le plus souvent des adultes jeunes de sexe masculin. [1]

Depuis la première description de la maladie par Thomas Hodgkin en 1832, de nombreux progrès ont été réalisés dans la caractérisation clinique, histopathologique et biologique de la maladie. [1-2]

Même si des facteurs étiologiques infectieux, environnementaux, génétiques ont été incriminés, l'origine de la maladie de Hodgkin reste encore inconnue. [3]

La démonstration de la nature lymphoïde généralement B de la cellule HRS a conduit à inclure la maladie de Hodgkin dans les classifications récentes des lymphomes, et de proposer la dénomination « lymphome hodgkinien ». [4]

Généralement localisée à un seul territoire ganglionnaire, l'extension vers d'autres territoires se fait par voie lymphatique et accessoirement sanguine. [5] Les localisations extra nodales primitives sont rares et réalisent des formes singulières de la maladie de Hodgkin. Leur fréquence est estimée à 0,25% de l'incidence globale de la maladie de Hodgkin. [6]

Parmi les localisations extra nodales, l'atteinte parenchymateuse rénale du LH est rarissime. Les dysfonctions rénales en rapport avec un syndrome paranéoplasique, une compression des voies excrétrices ou une toxicité médicamenteuse sont eu par contre bien établies.

À ce propos, nous rapportons l'observation d'un cas de maladie de Hodgkin à localisation rénale colligé au service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès.

L'objectif de notre travail est de :

- Rappeler les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de la maladie de Hodgkin.
- Souligner l'incidence des différentes localisations extra-ganglionnaires de la maladie de Hodgkin.
- Rapporter les différentes atteintes rénales associées à une maladie de Hodgkin.



# **RAPPEL THEORIQUE**



## **I.RAPPEL HISTORIQUE : [7]**

En 1832, Thomas Hodgkin, un médecin quaker et anti-esclavagiste actif, décrit au St. Guy's Hospital de Londres les observations autopsiques de sept patients atteints d'adénomégalies, associées dans six cas à une splénomégalie. Établissant un lien entre les deux faits, il pensait qu'il pouvait s'agir d'une entité morbide originale, bien qu'un patient fût atteint de syphilis et un autre de tuberculose.

Près d'un quart de siècle plus tard, en 1856, dans le même hôpital, Samuel Wilks rapportait des cas similaires, retrouvait la communication de Thomas Hodgkin, définissait l'évolution de l'affection, la classait parmi les affections malignes, et y attachait le nom de son prédécesseur.

Non informés de ces observations, d'autres auteurs décrivaient les mêmes aspects sous d'autres noms, par exemple Trousseau en 1865 avec l'adénie dans ses « Cliniques de l'Hôtel-Dieu ».

La maladie de Hodgkin a été établie dans son originalité après que les anatomopathologistes du XIXe siècle comme Virchow aient progressivement distingué les leucémies des lymphomes. Ce sont les Viennois Paltauf et son élève Sternberg (1898) qui sont crédités de l'identification des cellules caractéristiques, ainsi que Dorothy Reed (1902).

En dépit de la précision de leurs descriptions, Sternberg et Reed considéraient l'affection comme étant de nature inflammatoire. Aussi, pendant la première moitié du siècle dernier, a-t-on beaucoup cherché une étiologie infectieuse à la maladie, en incriminant tour à tour et sans succès des mycobactéries, des bactéries ou des virus.

Mais parallèlement à ces controverses infructueuses, la connaissance de la maladie de Hodgkin a progressé d'une part grâce à la description de sous-types histologiques par Rosenthal (1936) et surtout Jackson et Parker (1947), d'autre part grâce au lien établi par Vera Peters au Canada (1950) entre l'extension de la maladie et son évolution après radiothérapie.

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

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

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

## **II.EPIDEMIOLOGIE :**

### **1. Incidence globale :**

Dans les pays occidentaux, le LH est une affection peu fréquente avec une incidence annuelle estimée entre 20 et 30 nouveaux cas par an et par million d'habitants.

Au Maroc, selon le registre du cancer de Rabat, l'incidence brute du LH est estimée en 2005 à 1,2 pour 100 000 habitants. Elle représenterait 10,4 % de l'ensemble des hémopathies malignes [8]. Selon les résultats du registre du cancer du grand Casablanca rapportant les données de 3 années d'études (2005 à 2007) le LH représente 2,5 % de tous les cancers. [9]

### **2. L'incidence du LH varie dans le temps :**

Dans beaucoup d'études, on constate une décroissance progressive de l'incidence du LH au fil des années. À titre d'exemple, une estimation faite à partir des résultats des registres français a montré que le taux d'incidence du LH est passé de 2,9 pour 100 000 habitants par an en 1980 à 2,2 pour 100 000 habitants par an en 2000. [10]

On a constaté la même chose aux États-Unis, avec -12 % de cas incidents entre 1973 et 1991. [11]

La standardisation du taux d'incidence sur la population mondiale a montré qu'on est passé de 2,9/100 000 en 1980 à 2,0/100 000 en 2000 chez l'homme (taux annuel moyen=-1,37) et de 2,1/100 000 à 2,0/100 000 chez la femme (taux annuel moyen=-0,50). [10]

### 3. L'incidence du LH varie selon le sexe :

Partout dans le monde, on retrouve une différence d'incidence de la maladie entre hommes et femmes, avec une incidence plus élevée chez les hommes :

- Aux États-Unis, l'incidence du lymphome de Hodgkin est d'environ 2,3 à 3,1 pour 100.000 hommes et de 1,6 à 2,3 pour 100 000 femmes. [9,12]
- En grande Bretagne, une étude épidémiologique multicentrique au niveau de plusieurs régions (Angleterre, Écosse, 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. [13]
- En France, l'incidence du LH chez l'homme et la femme est respectivement de 2,5 et 1,3 pour 100 000. [14]

Suivant ces données, le sex-ratio se situe aux alentours de 1,5.

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

Tableau 1 : Tableau récapitulatif montrant la prédominance masculine selon plusieurs études.

| <b>Pays</b>               | <b>Nombre de cas</b> | <b>Hommes</b> | <b>Femmes</b> | <b>Sex-ratio (H/F)</b> |
|---------------------------|----------------------|---------------|---------------|------------------------|
| <b>Maroc (casa) [15]</b>  | 119                  | 75            | 44            | 1,7                    |
| <b>Tunisie [16]</b>       | 251                  | 140           | 111           | 1,3                    |
| <b>Algérie [17]</b>       | 140                  | 78            | 62            | 1,3                    |
| <b>Mali [18]</b>          | 35                   | 25            | 10            | 2,5                    |
| <b>Cote d'ivoire [19]</b> | 62                   | 45            | 17            | 2,6                    |
| <b>Kuwait [20]</b>        | 140                  | 83            | 57            | 1,5                    |

#### **4. L'incidence du LH subit des variations géographiques :**

L'incidence du lymphome de Hodgkin varie considérablement entre les pays occidentalisés et ceux économiquement défavorisés (figure 1). Les taux sont ainsi plus élevés aux États-Unis, au Canada, en Suisse et au nord de l'Europe. Ils sont intermédiaires dans le sud et l'est de l'Europe, alors qu'ils sont faibles dans l'est de l'Asie. [21]

Dans le même pays, il existe aussi une différence d'incidence entre les régions, comme c'est le cas aux États-Unis où on trouve des zones de faible incidence (0,5/100 000) et d'autres à plus forte incidence atteignant 4/100 000 habitants. [11]

Cette variabilité a conduit Correa et O'Conor a proposé trois modèles épidémiologiques dans le début des années 1970 : [22]

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

Au Maroc, on ne retrouve pas de différence géographique puisque les résultats de trois CHU du royaume montrent qu'il existe un taux de recrutement semblable entre ces trois CHU, tout en sachant que chacun d'eux draine une région géographique distincte de notre pays.[23]

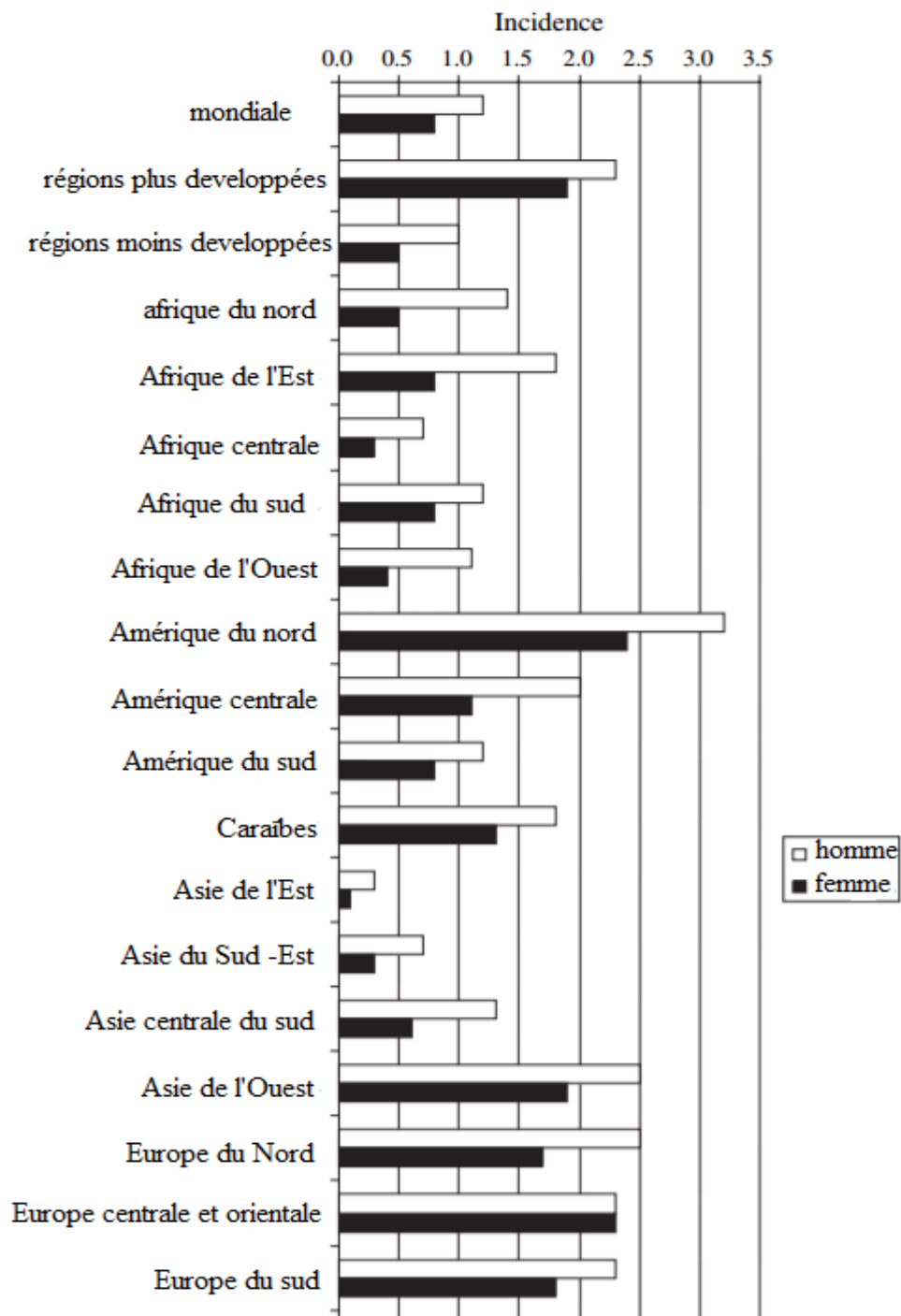


Figure 1 : L'incidence mondiale du lymphome hodgkinien en 2002, par sexe et par région. Taux Normalisés selon l'âge pour 100.000 personnes-années (population mondiale de 2000).

[24]

## **5. L'incidence du LH varie selon l'âge :**

La courbe d'incidence en fonction de l'âge est bimodale, avec un premier pic de fréquence pour les adolescents et les adultes jeunes et un deuxième pour des sujets plus âgés. Cette description faisant longtemps l'unanimité des auteurs est de plus en plus reconsidérée puisque cette distribution bimodale tend à s'estomper progressivement. [11,14]

En fait, on a observé lors des dernières décennies une diminution de l'incidence du Lymphome Hodgkinien chez les personnes âgées en Europe et aux Etats Unis. En Amérique du Nord, cette baisse s'est accompagnée d'une augmentation de l'incidence du lymphome Hodgkinien chez les jeunes adultes. Il existe peu de preuves d'un semblable phénomène en Europe. [25]

Dans les pays en voie de développement, la maladie touche davantage une population plus jeune. [26]

Au Maroc, selon le registre de cancer de la région du grand Casablanca, le Lymphome Hodgkinien 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 2, 3). [9]

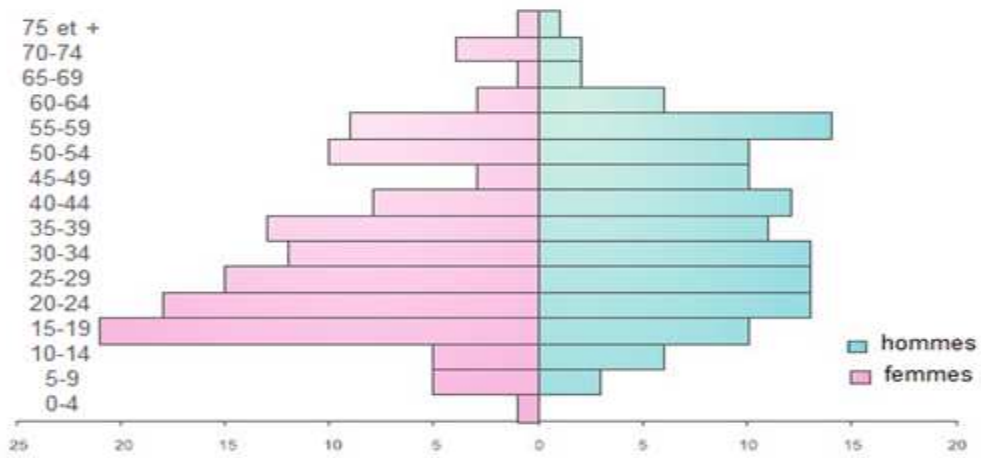


Figure 2 : la répartition des cas du lymphome de Hodgkin selon l'âge et le sexe dans la région du grand Casablanca, entre les années 2005-2007. [9]

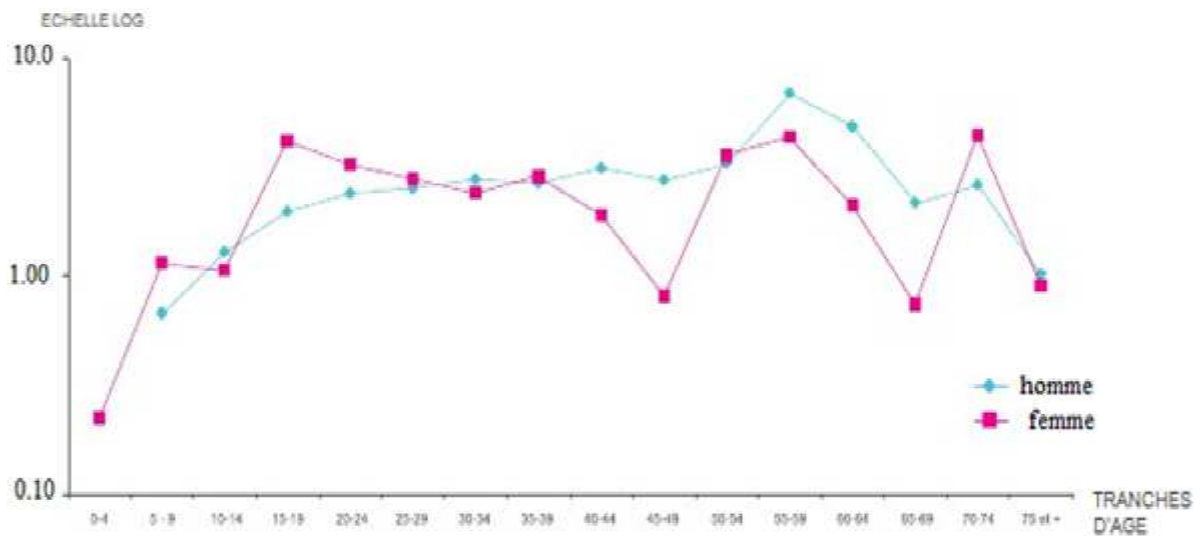


Figure 3 : l'incidence spécifique du lymphome de Hodgkin selon l'âge et le sexe dans la région du grand Casablanca, entre les années 2005-2007. [9]

## **6. Lymphome Hodgkinien et ethnicité :**

L'incidence du LH serait différente d'un groupe ethnique à un autre. Une étude canadienne récente a prouvé que l'incidence du LH était significativement plus élevée chez les citoyens canadiens provenant de l'Amérique du Nord par rapport à ceux originaires de l'Europe. [27]

Aussi, aux États-Unis, une étude sur l'incidence du Lymphome Hodgkinien en Californie a trouvé que la maladie touche plus fréquemment les sujets blancs, suivi des Hispaniques et Africains tandis que la plus faible incidence a été observée chez les personnes d'origine asiatique. [28]

Une grande partie de la différence d'incidence entre Blancs et Noirs en Amérique du Nord peut être attribuée à une incidence plus élevée dans les classes socioéconomiques supérieures. [21]

## **7. La Mortalité :**

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

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

D'après les données de la cohorte 1992-1994 d'Eurocare, le taux de survie à 5 ans, tous stades confondus, pour les huit pays retenus est de 83,7 %. [10]

Au Maroc, selon GLOBOCAN 2002, le taux de mortalité standardisé est de 1,1 /100 000 hommes/an chez le sexe masculin, versus 0,5/100 000 femmes/an chez le sexe féminin (tableau 2). [29]

Tableau 2 - Répartition des données de l'incidence et de la mortalité estimées du lymphome Hodgkinien au Maroc, en fonction du sexe, GLOBOCAN 2002. [29]

|   | Incidence |        | Mortalité |        |
|---|-----------|--------|-----------|--------|
|   | Hommes    | Femmes | Hommes    | Femmes |
| <b>Nombre de cas</b>                              | 273       | 145    | 146       | 76     |
| <b>Taux brut<br/>(pour 100 000<br/>personnes)</b> | 1,8       | 0,9    | 0,9       | 0,5    |
| <b>TSA</b>  | 1,9       | 1,0    | 1,1       | 0,5    |

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

## 8. Facteurs favorisants :

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

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

du LH. Au cours de l'évolution de l'infection à VIH, le risque de développer un LH est augmenté, dans ce cadre le LH est EBV+ dans 100 % des cas. [30]

Le syndrome sarcoïdose-lymphome est une entité qui a été décrite dans plusieurs séries de cas. Tous les types de lymphomes ont été décrits lors du syndrome mais le LH prédomine. Ce syndrome implique en général des patients avec une sarcoïdose active chronique diagnostiquée depuis quelques années et à un âge plus avancé que ce qui est attendu habituellement. [31,32]

La contribution génétique à l'étiologie du lymphome hodgkinien provient d'études montrant que le LH est presque 100 fois plus susceptible de se développer chez le jumeau monozygote d'une personne atteinte qu'entre des jumeaux dizygotes. Des parents au premier degré d'une personne atteinte de la maladie ont un risque cinq fois plus élevé de développer le lymphome. Il est possible que des individus génétiquement prédisposés réagissent différemment à l'EBV, ce qui augmenterait le risque de développer un néoplasme lymphoïde. [21]

De plus, en se basant sur des études cliniques, des facteurs environnementaux sont mis en évidence dans le développement du LH. Une étude de PRESSON et coll, a détecté une augmentation significative du risque de la maladie chez les menuisiers et les bûcherons exposés aux bois frais et aux produits phytosanitaires (pesticides). Dans tous les cas, les risques étaient multipliés par un facteur de 2 à 7 par rapport à des témoins non exposés. [33]

### **III. PHYSIOPATHOLOGIE :**

Depuis la description par Thomas Hodgkin en 1832, le LH a connu de nombreuses hypothèses étiopathogéniques. Ce n'est que récemment, au cours des 10 dernières années, que de nombreuses avancées ont permis de mieux décrire la nature de la cellule de Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS), les lésions oncogénétiques récurrentes présentes et le rôle pathogène de l'EBV. [30]

#### **1. La cellule HRS :**

Si la cellule HRS a été décrite voilà plus de 100 ans, ce n'est que récemment que l'origine lymphoïde B a été identifiée dans la majorité des LH. Les études anciennes basées sur le phénotype des cellules HRS avaient conduit à l'hypothèse que les cellules dendritiques ou les macrophages, voire les granulocytes étaient à l'origine des cellules HRS. Ce sont principalement les travaux de Küppers et al. qui ont conduit à la conclusion que les cellules HRS dérivent de cellules lymphoïdes B issues des centres germinatifs ganglionnaires. [34]

L'utilisation des techniques de vidéo-microdissection, permettant l'analyse par PCR de cellules HRS isolées, a permis de démontrer que les cellules HRS étaient clonales et qu'elles présentaient les caractéristiques de cellules lymphocytaires B en cours de maturation.

En effet, l'analyse de plusieurs cellules HRS issues d'un ganglion pathologique montre la présence d'un réarrangement clonal de la portion hypervariable des gènes (V) des chaînes légères ou lourdes des immunoglobulines (Ig). Les cellules HRS sont porteuses de mutations somatiques des gènes IgV. Ces mutations sont associées dans les lymphocytes B

normaux à la phase de prolifération puis d'apoptose des cellules B dans les centres germinatifs ganglionnaires. [30]

Bien que cela est vrai dans la plupart des cas, il existe dans de rares observations de LH de phénotype T porteur de réarrangement du récepteur des cellules T (TCR) et ne représentant pas de réarrangement IgV, ce qui indique l'existence d'une sous-population (1-2 %) de LH originaire des cellules T. [30, 35]

Dans environ 25 % des cas où les réarrangements de gènes Ig clonales ont été identifiés dans les cellules HRS, les mutations non-sens ou de suppressions ont modifié le cadre de lecture rendant ainsi les gènes Ig non fonctionnels. Dans le développement des cellules B normales, les cellules avec ces protéines non fonctionnelles seraient détruites par le mécanisme d'apoptose en raison du manque de signaux de survie du récepteur de cellule B intacte. Les cellules HRS ont acquis des moyens pour remédier à ces signaux d'apoptose tel que l'activation du NF- $\kappa$ B, JAK /STAT ou l'expression de la protéine membranaire latente (LMP) dans les cellules infectées par le virus d'Epstein-Barr (EBV). [36]

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

Toutefois, les HRS gardent la capacité d'interagir avec les lymphocytes T, en particulier avec l'expression commune du CD30, du CD40 ou du CD80. [30]

## **2. le Rôle du virus EBV :**

Découvert en 1964 dans une lignée de lymphome de Burkitt africain, l'EBV appartient à la famille des herpes viridae, famille dont les membres ont la particularité de persister à l'état latent dans l'organisme après la primo-infection. L'EBV est présent chez plus de 95 % de la population adulte.

Dans les pays en développement, ce sont habituellement les enfants qui sont infectés, alors que dans les pays développés, les adolescents sont plus souvent atteints ; dans près de 30 % de nouveaux cas, l'infection se manifeste par une mononucléose infectieuse. Les antécédents de cette maladie augmentent de trois fois la probabilité de développement d'un Lymphome Hodgkinien. [21]

L'infection par EBV est contrôlée de manière efficace par le système immunitaire, ce qui explique l'absence de pathogénicité du virus chez la plupart des individus.

L'EBV est cependant un virus oncogène associé à différentes pathologies tumorales ; les lymphomes de Burkitt, certains adénocarcinomes gastrique, carcinome indifférencié du nasopharynx, Lymphome de Hodgkin, lymphome T/NK et les syndromes lymphoprolifératifs de l'immunodéprimé.

Trente à 50 % des LH expriment les gènes de latence de type II du virus EBV : LMP1, LMP2, EBNA1 et BamH1A. In vitro et in vivo, les principaux arguments en faveur du rôle pathogène de l'EBV sont multiples [37] :

- 1) l'intégration du génome EBV dans les cellules HRS est clonale montrant que celle-ci survient préalablement au développement de la maladie.
- 2) L'expression stable du gène LMP-1 dans les cellules lymphoïdes reproduit le phénotype des cellules HRS et active de nombreux signaux de survie cellulaire.

- 3) L'expression de LMP-2 dans les souris transgéniques modifie l'expression de nombreux gènes spécifiques de la lignée B.
- 4) un modèle de cellules B issues des centres germinatifs ganglionnaires confirme que le virus EBV permet à ces cellules BCR négatives d'échapper à l'apoptose.
- 5) Les LH présentant des mutations somatiques non fonctionnelles des Ig V sont plus fréquemment EBV+.

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

### **3. Pathogenèse moléculaire du LH :**

#### **3.1 L'Epigénétique des cellules HRS :**

La rareté des cellules HRS a longtemps limité l'identification des lésions génétiques à l'origine de leur phénotype. De nombreuses anomalies cytogénétiques sont rapportées dans la littérature mais celles-ci sont très variables et semblent aléatoires, traduisant une instabilité chromosomique à ce jour mal expliquée. Toutefois, des approches combinant les analyses du transcriptome des HRS, la cytogénétique moléculaire ainsi que l'analyse des lignées cellulaires permettent de montrer la présence de plusieurs mécanismes associés à la transformation de ces cellules. [38]

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

Les facteurs spécifiques de la transcription des cellules B, PU 1, Oct-2 et BOB 1 qui activent normalement l'expression des divers gènes des cellules B, y compris le gène d'Ig, ne sont pas détectables dans les cellules HRS. [39]

La baisse de la régulation et les anomalies fonctionnelles d'autres gènes liés aux cellules B tels que l'E2A (également connu sous le nom de TCF3) et du facteur EBF sont proposées pour contribuer à la perte du phénotype des cellules B. [40,41]

Au contraire, l'IRF4, un marqueur des cellules plasmocytaires est fréquemment exprimé dans les cellules HRS et favorise également leurs proliférations. De nombreuses études suggèrent que cela résulte de l'activation de la voie NF-kB. [42,43]

### **3.2 Les voies de signalisation :**

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

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

#### **3.2.1 La voie NF-Kb : [35,44]**

L'étude des anomalies génétiques récurrentes touchant les facteurs de transcription essentiels au développement de la cellule HRS a permis de découvrir que l'activation constitutive de la voie NF-kB était essentielle à sa survie et à sa prolifération. (figure 4)

Le NF- $\kappa$ B est un homo-ou hétéro dimère formé à partir de 5 sous unités : p50, p52, p65, RelB et c-Rel. À l'état inactif, le complexe NF- $\kappa$ B est inhibé par I $\kappa$ B qui le séquestre dans le cytoplasme. Une fois dans le noyau, le complexe NF- $\kappa$ B régule la transcription de divers gènes cibles, y compris une variété de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs anti-apoptotiques (Bcl-xL, cIAP2, FLIP).

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

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

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

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

Le gène TNFAIP3 qui encode le A 20 (un inhibiteur de l'activité NF- $\kappa$ B) est inactivé dans 40 % des cas de LH classique. Plus intéressant, la mutation de TNFAIP3 est presque mutuellement exclusive dans les cas infectés par EBV, ce qui suggère que l'inactivation de TNFAIP3 et l'infection EBV se complètent dans la pathogenèse du LH.

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

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

### **3.2.2 La voie JAK/STAT :**

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

Les études moléculaires récentes ont montré que la voie de signalisation JAK/STAT était dérégulée dans certaines lignées de lymphome de Hodgkin donnant un signal de prolifération et un signal anti-apoptotique aux cellules tumorales. [45]

Les cellules de Hodgkin comportent une activation de STAT3, STAT5, STAT6, médiée par des cytokines comme IL13 ou IL21. Ces cytokines sont produites par les cellules tumorales elles-mêmes ou par le microenvironnement, suggérant une stimulation autocrine. [46]

JAK 2 est une protéine à activité tyrosine kinase, jouant le rôle de médiateur dans la signalisation des cytokines. L'activation de JAK2 active les protéines STAT qui régulent l'expression des gènes cibles de la survie cellulaire, de la prolifération et de la différenciation cellulaire, comme SOCS, BCL-XL, CDKN1A, CCND1 et MYC. [47]

Dans les cellules de Hodgkin, de nombreuses anomalies génétiques touchant cette voie ont été identifiées.

Le gain de copies de la région 9p24.1 contenant le gène JAK2 est une anomalie récurrente dans le lymphome de Hodgkin, mise en évidence dans 30 à 40 % des cas [48,49], et semble être le mécanisme prédominant de la dérégulation de JAK2 dans le lymphome de Hodgkin.

Des altérations de régulateurs négatifs de la voie JAK/STAT comme SOCS1 et PTPN2 ont été décrites. SOCS-1 codant pour un inhibiteur de la voie JAK/STAT est inactivé par mutation dans environ 40 % des lymphomes de Hodgkin classiques. [35]

Hao et al. ont montré récemment in vitro et in vivo que l'inhibiteur de JAK2 (fedratinib) ralentissait la prolifération des cellules de Hodgkin. De plus, l'effet du fedratinib était dépendant du nombre de copies de la région 9p24.1 contenant le gène JAK2. [50]

### **3.2.3 La voie PI3K et MEK : [30]**

La voie PI3K peut être activée à l'aide des signaux transmis par CD40, CD30, RANK et du récepteur à l'activité tyrosine kinase (TRKs). L'activation de la voie MAPK/ERK régule l'apoptose, la prolifération et le déclenchement des signaux de différenciation.

Son rôle dans la pathogenèse du LH a été démontré par :

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

### **3.3 Rôle des cytokines et chémokines dans le LH :**

Les altérations génétiques ne sont pas la seule cause de l'activité constitutive des voies de signalisation. Les cytokines et chémokines produites par les cellules HRS ainsi que les cellules du microenvironnement stimulent, d'une manière paracrine et/ou autocrine, l'activation des signaux de transcription dérégulés dans LH et contribuent à la prolifération des cellules HRS. [51]

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

Plusieurs autres cytokines telles que : l'IL-1.2.3.4.5.6.7.8.9.10.12, RANKL, CD30L, CD40L, et des chémokines : RANTES (CCL5), Eotaxin, TARC(CCL17), MIP-3 $\alpha$  (CCL20) influencent sur la survie des cellules HRS et le maintien d'un microenvironnement favorable. [35]

### **3.4 Interaction entre le microenvironnement et les cellules HRS :**

Les cellules inflammatoires du microenvironnement tumoral du LH auraient un rôle de stimulation de la prolifération sur les cellules de Reed Sternberg par la sécrétion de cytokines et de chémokines dans le but de maintenir une immunosuppression vis-à-vis de ces cellules tumorales (figure 5). [52]

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

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

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

Diverses autres cellules dans le microenvironnement interagissent également avec les cellules HRS pour maintenir son microenvironnement pathologique.  
[35]

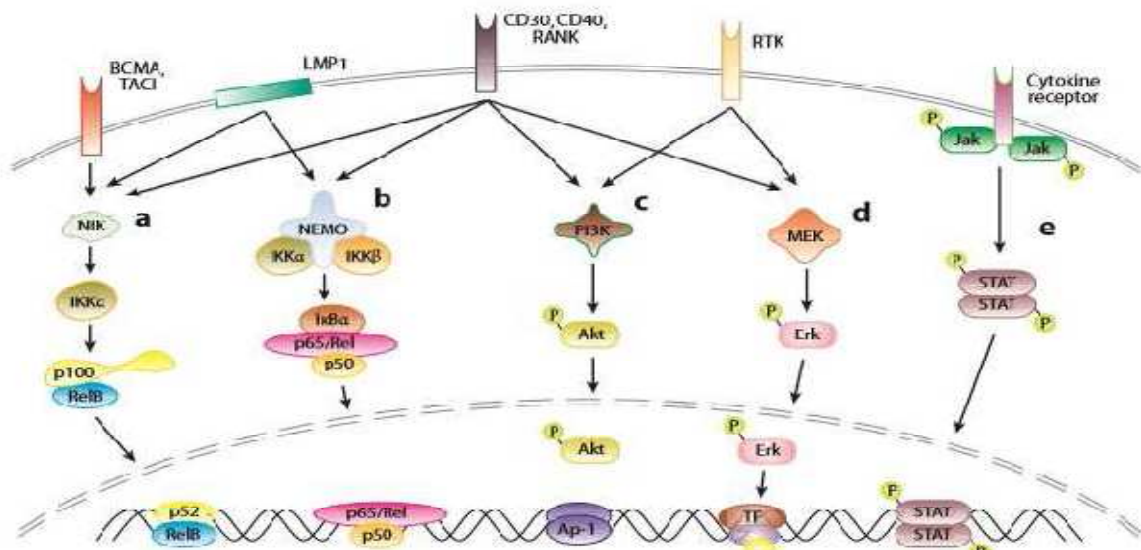


Figure 4 : Voies de signalisation dans le lymphome de Hodgkin.

La voie « a » représente la voie alternative de NF-κB, la voie « b » représente la voie canonique de NF-κB, « c » représente la voie PI3K, « d » représente la voie MEK, « e » représente la voie JAK/STAT. [46]

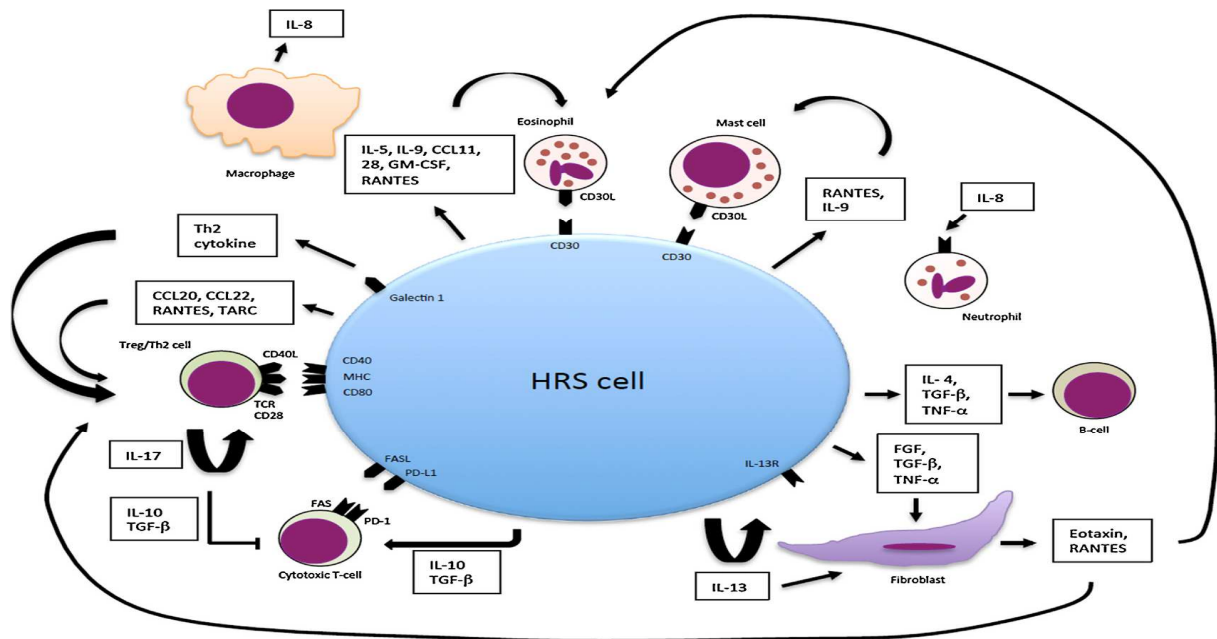


Figure 5 : l'Interaction complexe des cellules HRS avec les cellules du microenvironnement.

[35]

#### **4 Les Modes d'extension :**

Le concept d'un début ganglionnaire, uni focal du LH, et d'une extension de proche en proche aux territoires ganglionnaires adjacents par voies lymphatiques se fonde sur les études menées par Kaplan et Psenberg à l'université de Stanford et Teillet à l'hôpital Saint-Louis, Paris.

Le site initial est, par ordre de fréquence : intra-thoracique, cervical haut ou moyen, inguino-crural ou lombaire et axillaire.

L'extension lymphoïde se fait à partir :

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

Aussi la localisation sus-claviculaire, notamment gauche, constitue plus un carrefour de diffusion qu'un site initial.

La diffusion hémotogène est le second mode d'extension expliquant l'atteinte splénique, osseuse, médullaire, pulmonaire et hépatique. Cette dernière peut aussi résulter d'une extension lymphoïde à partir des ganglions lombo-aortiques et de la rate.

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

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

## IV. DIAGNOSTIC POSITIF :

### 1. circonstances de découvertes

#### ○ Adénopathies périphériques :

Le LH est révélé dans 70-80 % des cas par une adénopathie (ADP) périphérique :

- cervicale, sus-claviculaire le plus souvent
- rarement inguinale.

#### ○ Adénopathies profondes :

Dans 10 % des cas, le LH est révélé par des adénopathies profondes :

- Essentiellement médiastinales, découvertes sur une radiographie thoracique systématique ou à l'occasion de signes de compression (toux, dyspnée, douleur).
- Rarement par des signes de compressions urinaires ou digestives en rapport avec des adénopathies abdominales.

#### ○ Signes généraux

Dans 10 à 20 % des cas, la maladie est révélée par des signes généraux, tels que la fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement et plus rarement prurit ou douleur à l'ingestion d'alcool. [53]

#### ○ Autres :

Des Signes en rapport avec une atteinte viscérale primitive :

- Atteinte médullaire : signes d'insuffisance médullaire.
- Atteinte osseuse : douleurs profondes.
- Atteinte pulmonaire : signes respiratoires...

○ **Syndrome paranéoplasique :**

L'association d'un LH à des syndromes paranéoplasiques est classiquement rapportée dans la littérature, à type de : manifestations cutanées (ichtyose acquise, pemphigus, nécroses digitales...), neurologiques (syndrome cérébelleux, encéphalite limbique) ou de syndrome néphrotique. [54]

**2. signes physiques :**

**2.1 Adénopathies périphériques :**

Présente dans 80 % des cas et peuvent être uniques ou multiples. 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. [55]

Les territoires cervicaux représentent environ 70 % des cas, les axillaires ou inguinaux environ chacun 10 %. Dans le territoire cervical, les ADPs sus-claviculaires plus fréquentes que les cervicales hautes. (Figure 6)

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



Figure 6 : Ganglion sus-claviculaire gauche (suspicion de LH). [56]

## **2.2 Adénopathies profondes :**

Au niveau médiastinal, les adénopathies peuvent se manifester par une toux, une dyspnée, une dysphonie ou un syndrome cave supérieur. [55]

Les ADPs sous-diaphragmatiques rétropéritonéales (iliaques, lombo-aortiques) ou intra abdominales (hile splénique, hépatique) peuvent contribuer à un gonflement abdominal, des troubles de défécation ou même une obstruction urétérale. [57]

## **2.3 La rate :**

Assimilée à un territoire ganglionnaire, son atteinte se manifeste généralement par une splénomégalie qui doit être recherchée systématiquement, sa présence est en faveur d'une diffusion sous-diaphragmatique de la maladie.

## **2.4 Signes généraux :**

À considérer en premier lieu à cause de leur intérêt pour le pronostic et pour le classement de l'affection dans l'un des stades évolutifs : [7]

- Altération de l'état général : asthénie, anorexie, amaigrissement.
- Amaigrissement : lorsqu'il atteint ou dépasse 10 % du poids habituel dans les six mois précédant le diagnostic, il est considéré comme un symptôme B.
- Fièvre au long cours, présente dans environ 25 % des patients au moment du diagnostic, en absence d'infection concomitante. Elle est le plus souvent discrète ; sauf dans les stades avancés, pouvant revêtir tous les types, généralement la forme d'une fièvre ondulante de Pel-Ebstein (périodes fébriles de 1 à 2 semaines suivies d'intervalles apyrétiques de même durée) pathognomonique de la maladie. [7, 55, 57]
- sueurs nocturnes abondantes mouillant le linge. [55]

- prurit parfois associé à des lésions de grattage [14] est souvent observé chez les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin, précédant l'apparition d'ADP de plusieurs mois. Il est généralement diffus et réfractaire au traitement antihistaminique. [57]

### **3. L'étude immunohistologique = diagnostic positif**

Le diagnostic du LH est histologique. Ainsi, il repose sur la mise en évidence de cellules de Reed Sternberg (RS) ou de leurs variantes cytologiques au sein d'un environnement cellulaire particulier. Il peut être suspecté sur une ponction ganglionnaire et confirmé à l'examen histologique par une biopsie-exérèse préférable et nécessaire pour préciser le sous-type histologique. [53]

#### **3.1 Techniques de prélèvement :**

##### **3.1.1 Cytologie ganglionnaire :**

La ponction d'un ganglion à l'aiguille a l'avantage d'être un geste simple et d'interprétation rapide, peut orienter sur sa nature tumorale (éventuellement Hodgkinienne) mais cet examen cytologique est toujours insuffisant, il n'a de valeur que positif, dans tous les cas il ne saurait constituer qu'une étape dans le diagnostic.

##### **3.1.2 Biopsie ganglionnaire :**

Le diagnostic positif du LH repose sur l'examen histologique d'un ganglion biopsié chirurgicalement. Si l'abord chirurgical est anodin pour les ADPs périphériques, la réalisation d'un geste chirurgical plus lourd pour l'abord des ADPs profondes isolées ne se discute pas (médiastinoscopie, thoracotomie, laparotomie). Lors de ce prélèvement, un fragment doit être congelé.

L'étude immunologique sur coupe de paraffine et coupe en congélation est indispensable au diagnostic différentiel dans les cas difficiles.

### **3.1.3 Autres :**

En l'absence d'ADP biopsiable, le diagnostic repose sur l'examen histologique d'un tissu infiltré tel le nasopharynx, biopsie ostéomédullaire, biopsie pulmonaire, splénectomie ou ponction-biopsie hépatique.

## **3.2 La cellule de Reed Sternberg et ses variantes :**

### **3.2.1 Les cellules de Reed Sternberg (HRS):**

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

C'est une cellule géante (environ 50  $\mu\text{m}$ ) au noyau grossièrement symétrique (noyau en miroir) tantôt monlobé ou bilobé, tantôt polylobé donnant l'aspect d'une cellule multinuclée. Les noyaux contiennent un ou plusieurs nucléoles. Souvent, le nucléole est très volumineux, pouvant atteindre la taille d'un lymphocyte ou éosinophile, avec des contours rectilignes en pans coupés et cerné par un halo clair. (figure 7, 8)

### **3.2.2 cellules de Hodgkin :**

Un autre type de cellules tumorales correspond aux cellules de Hodgkin, qui sont de grandes cellules mononuclées ressemblant à de grands immunoblastes avec des nucléoles volumineux et un cytoplasme basophile. (figure 9)

### **3.2.3 Cellules lacunaires :**

Ces cellules tumorales ont un abondant cytoplasme vide, fragile, donnant l'impression que le noyau siège dans une lacune. (figure 10)

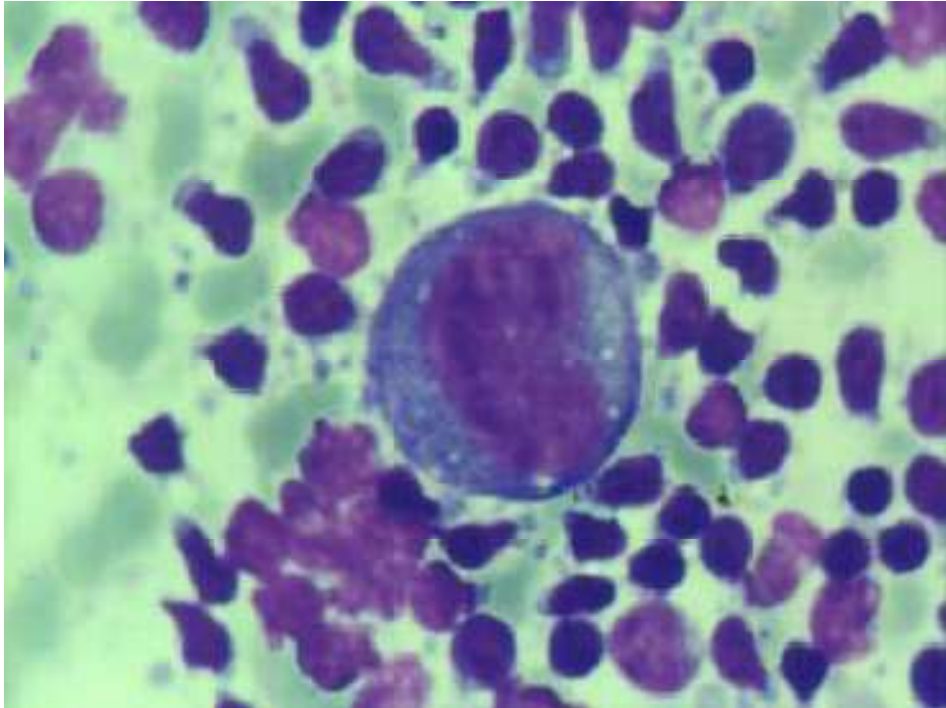


Figure 7 : image microscopique montrant l'aspect de noyaux en miroir qui caractérise la cellule RS.

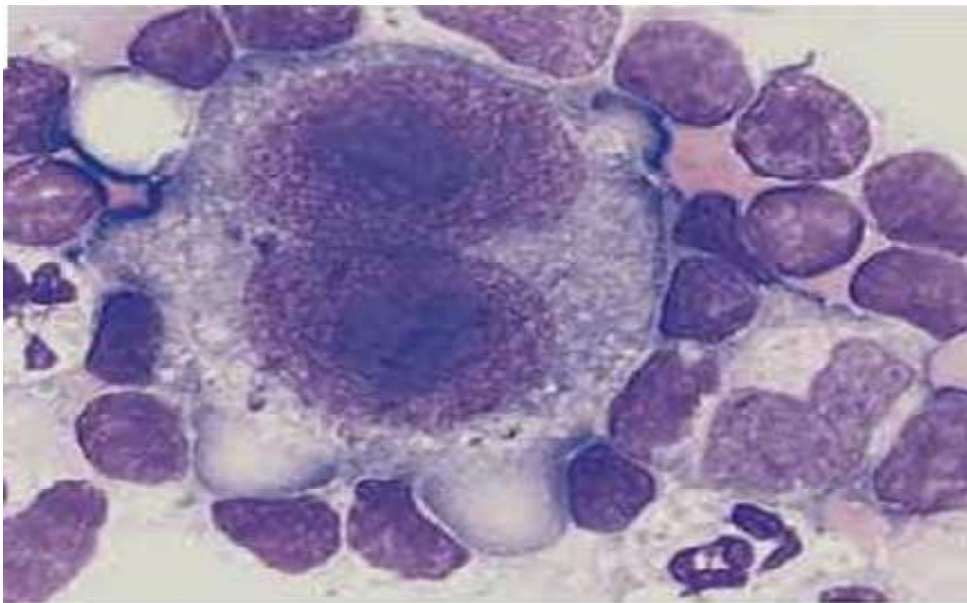


Figure 8 : Aspect microscopique de la cellule RS (fort grossissement).

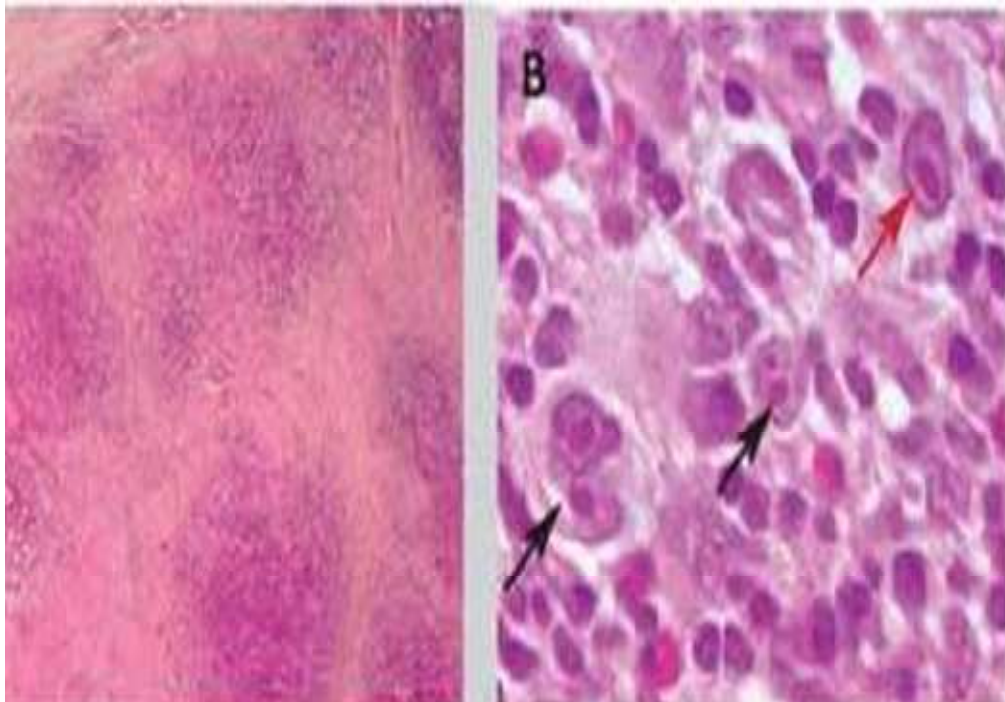


Figure 9 : Aspect macroscopique de la cellule de Hodgkin



Figure10 : Aspect morphologique de la cellule lacunaire typique (HE  $\times$  400).

### **3.3 Aspects morphologiques et immunologiques : [1, 31,58]**

#### **3.3.1 aspects morphologiques du LHC :**

L'histopathologie du LHC est caractérisée par :

- une destruction totale ou partielle de l'architecture ganglionnaire.
- une infiltration du tissu lymphoïde par de nombreuses cellules inflammatoires (granulome « Hodgkinien ») : polynucléaires, éosinophiles et parfois neutrophiles, plasmocytes, histiocytes et cellules épithélioïdes.
- La présence de cellules tumorales peu nombreuses, dispersées au sein de l'infiltrat inflammatoire.
- Divers degrés de fibrose, en particulier sclérose annulaire, découpant des nodules dans le ganglion.

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

- la forme sclérosante nodulaire (LHC-CN) : caractérisée par des bandes de fibrose découpant des nodules contenant des cellules tumorales de type lacunaire. (figure 11)
- La forme dite à cellularité mixte (LHC-CM) : sans fibrose annulaire, sans cellule de type lacunaire, mais avec des cellules RS typiques. La prolifération cellulaire est ici diffuse et la population cellulaire réactionnelle est polymorphe. (figure 12)
- La forme riche en lymphocytes : Elle a été définie par la présence de cellules RS dispersées sur un fond de petits lymphocytes, sans polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles et sans sclérose.

Il existe deux variantes, une nodulaire, la plus fréquente, et l'autre diffuse. (figure 13)

- La forme avec déplétion lymphoïde : cette variante est de diagnostic difficile. Deux aspects peuvent être distingués :
  - L'un dénommé variante fibro-histiocytaire comprenant une fibrose collagène diffuse, des cellules RS et peu de lymphocytes. (figure 14)
  - Le deuxième aspect, anciennement dénommé « Hodgkin sarcome » ou « Maladie de Hodgkin riche en cellules tumorales », contient de très nombreuses cellules tumorales.

### **3.3.2 Les aspects immunologiques : [1]**

#### **a- Marqueurs classiques :**

Plusieurs affections, souvent confondues dans le passé avec un LHC, peuvent lui ressembler. Il s'agit essentiellement du lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire (MHNPL), du lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC), des rares lymphomes B à grandes cellules riches en lymphocytes T (LBGCT), des lymphomes T périphériques de type angioimmunoblastique (LAI), et de pathologies liées à l'EBV.

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

Les cellules de Hodgkin et les cellules RS expriment de nombreux antigènes. Aucun d'entre eux, pris isolément, n'est spécifique de la maladie de Hodgkin, mais certains sont très utiles au diagnostic, réalisant un profil immunophénotypique spécifique ou très évocateur, selon les cas.

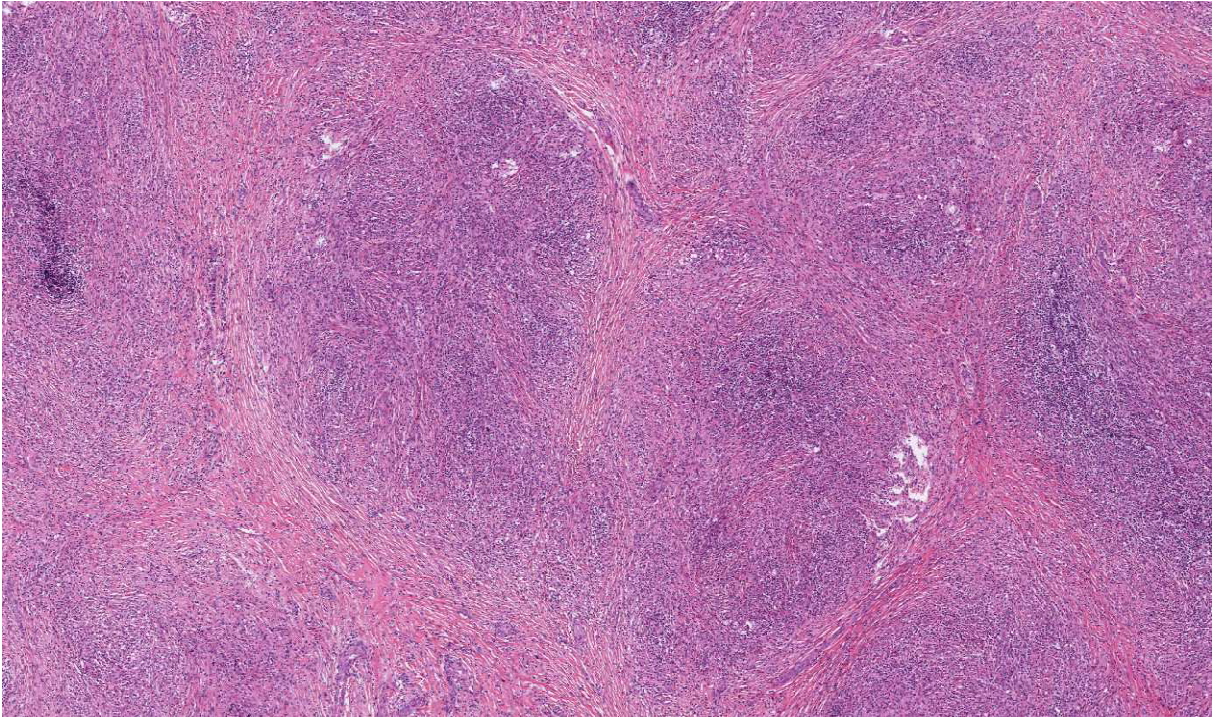


Figure 11 : Présence de septas fibreux disséquant le parenchyme ganglionnaire du Lymphome de Hodgkin scléronodulaire. [59]

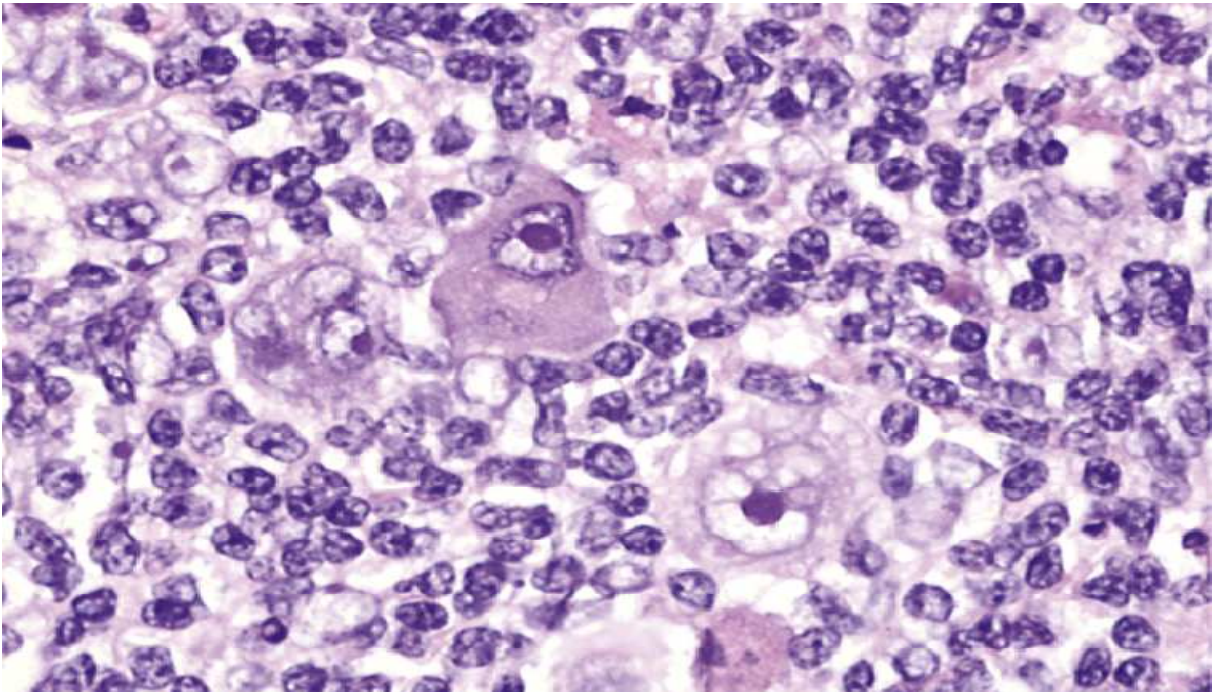


Figure 12 : Présence de cellules de Reed-Sternberg en miroir et des cellules de Hodgkin, au sein d'un infiltrat réactionnel dans la forme à cellularité mixte du LH. [59]

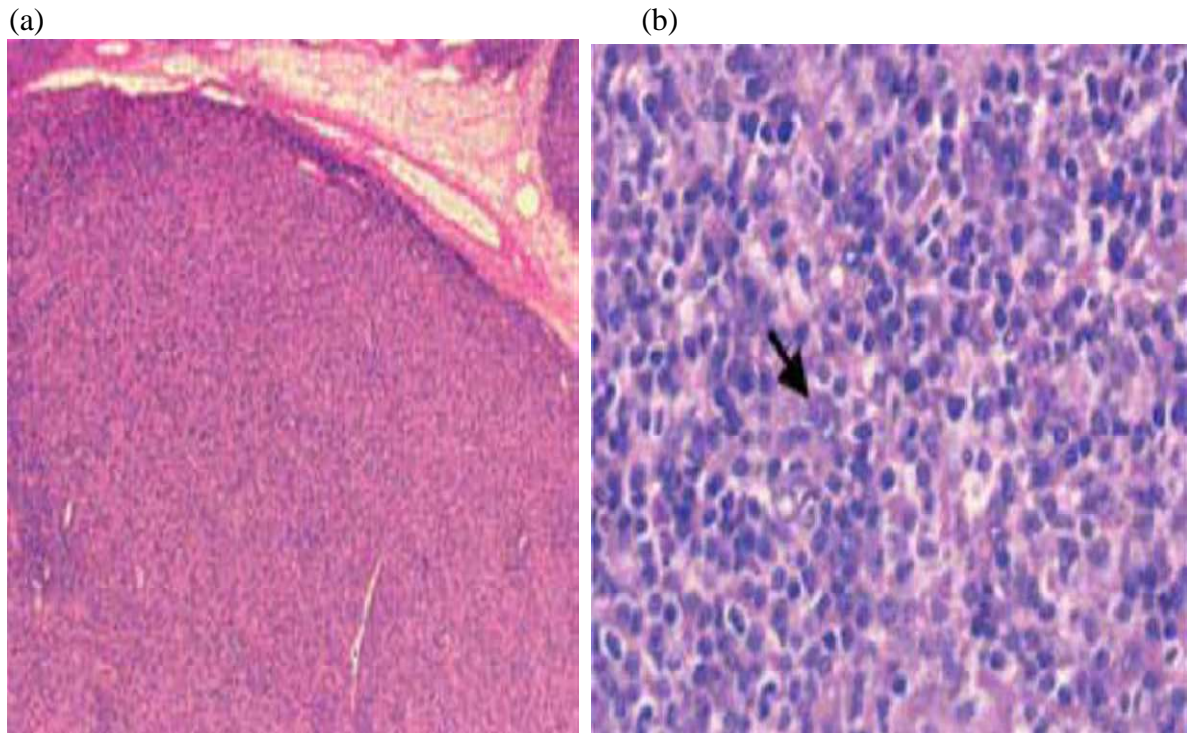


Figure 13 : Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes ; a) architecture diffuse (HES  $\times$  50) ; b) cellules de Reed-Sternberg et de Hodgkin dispersées sur un fond de petits lymphocytes (HES  $\times$  400). [4]

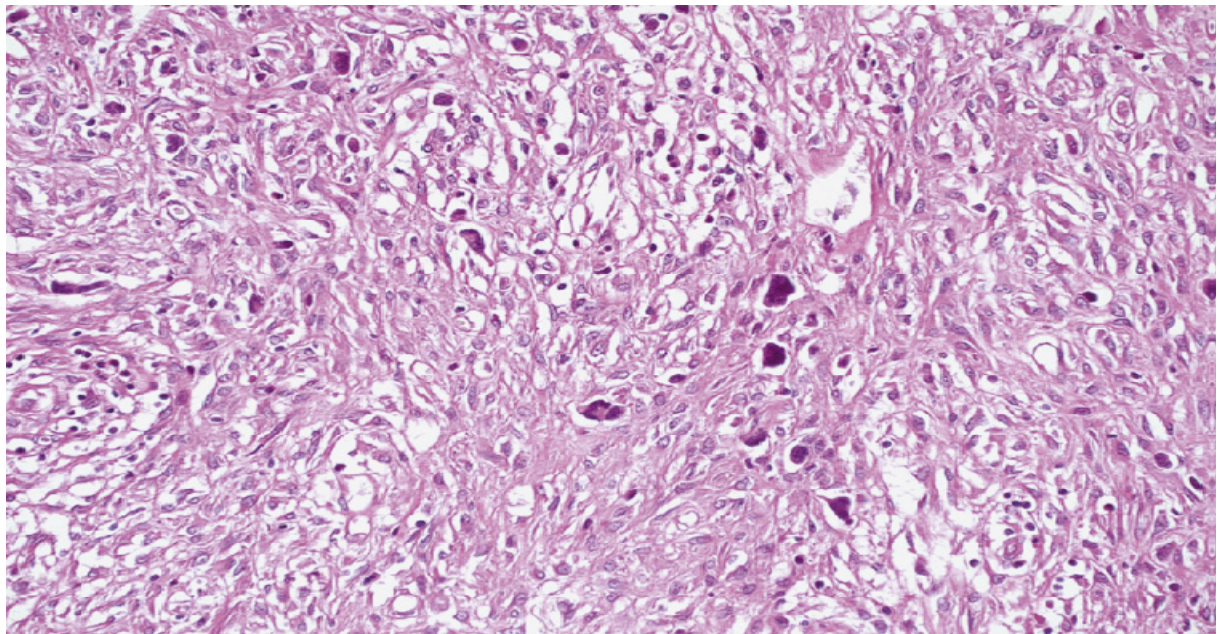


Figure 14 : le sou type fibro-histocytaire du LH à déplétion lymphoïde. [59]

Dans le LHC, l'expression de CD30 est retrouvée dans la quasi-totalité des cas ; les cellules RS expriment dans environ 80 % des cas l'antigène CD15 ; cette expression est caractéristique, mais non spécifique, car elle peut être détectée dans des LMNH B et T et même dans des tumeurs non lymphoïdes.

Elles n'expriment pas le CD45 et rarement l'antigène EMA. Elles expriment la protéine de latence LMP-1 dans environ 40 % des cas, plus fréquemment dans les formes à cellularité mixte.

Les cellules RS peuvent, dans environ 30 % des cas, exprimer CD20 et/ou CD79a, le plus souvent de façon hétérogène. Les cellules tumorales sont entourées de lymphocytes T réactionnels CD3+, réalisant souvent un aspect de rosette.

Le profil d'expression antigénique du LHC est : CD30+, CD15+, CD20+/-, CD45-, EMA-.

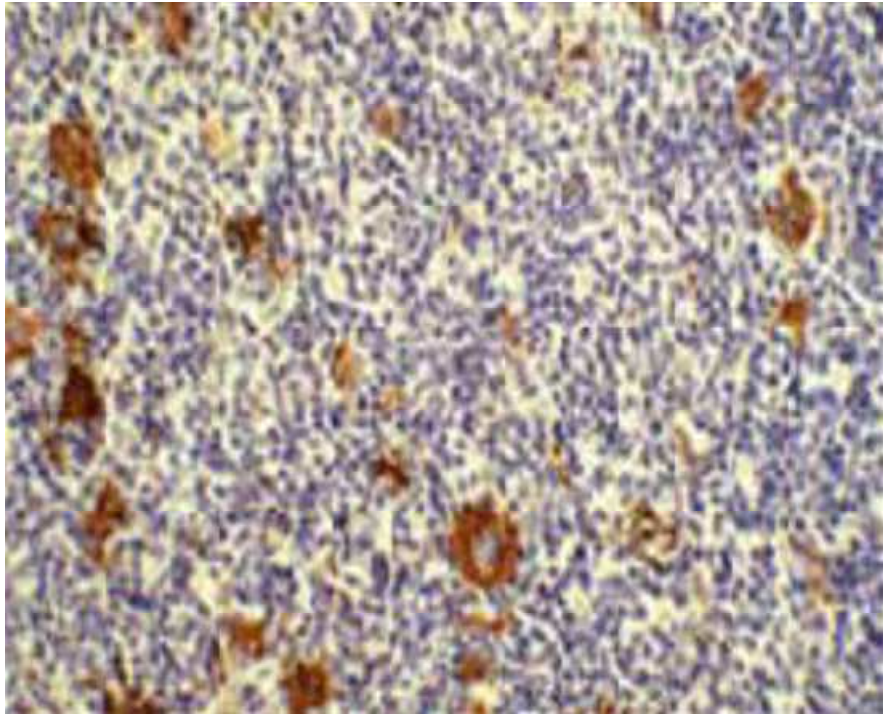
#### **b- Les nouveaux marqueurs,**

De nouveaux marqueurs, actuellement non utilisés en routine, pourraient être utiles dans l'avenir pour différencier le LHC des formes dites « frontières »,

Il s'agit essentiellement des facteurs de transcription Oct2, BOB.1, PU.1, BSAP, IRF4 (le produit du gène MUM-1) ainsi que le proto-oncogène Bcl-6.

Dans le LHC, on a une absence d'expression des facteurs de transcription Oct2, BOB.1 et PU.1, avec un phénotype MUM.1+, BSAP+ et une expression variable du Bcl-6.

(a)



(b)

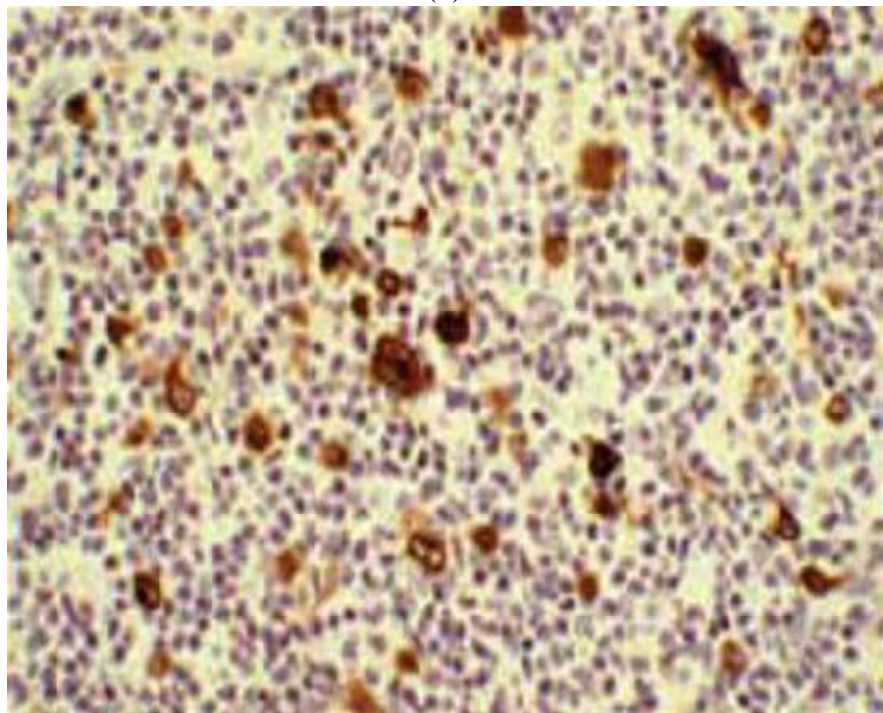


Figure 15 : Marquage immunohistochimique des cellules tumorales du LHC  
(a) expression de CD30 +, (b) expression de LMP-1. [4]

### 3.4 Classification histologique

Contrairement aux lymphomes malins non Hodgkiniens (LMNH), les variantes histologiques de la maladie de Hodgkin sont peu nombreuses. De ce fait, la classification histologique de cette affection n'a connu que peu de changements.

La classification historique de Lukes-Rye (1966) (tableau 3) reconnaissait 4 entités de la maladie de Hodgkin selon l'architecture et l'aspect cytologique. Cette classification a été utilisée pendant 30 ans, car elle permettait une bonne reproductibilité et une bonne corrélation clinique. [60,61]

Actuellement, la démonstration de la nature lymphoïde, généralement B, de la cellule RS a conduit à inclure la maladie de Hodgkin dans les classifications récentes des lymphomes, et à proposer la dénomination « lymphome Hodgkinien » (LH). [4]

Ainsi, la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2008 (tableau 4) [62] définit deux entités clinicopathologiques du LH qui sont :

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

La MHNPL, antérieurement appelée paraganulome de Poppema et Lennert, est une entité rare, actuellement reconnue comme distincte du LHC. Elle correspond à un lymphome B indolent dérivé d'une cellule B du centre germinatif, et possède des profils cliniques, histopathologiques et phénotypiques distincts du LHC. [1,4]

Dans le lymphome de Hodgkin classique, quatre variétés histologiques sont décrites.

La mise à jour de la classification de l’OMS en 2008 n’a rien changé dans l’entité « maladie de Hodgkin classique », la seule modification a concerné la dénomination des cellules atypiques de la forme à prédominance lymphocytaire. Ces cellules, initialement désignées variante lympho-histiocytaire des cellules RS (cellules L&H) ou « popcorn cells » sont maintenant appelées cellules LP pour « lymphocytic predominant cells (LP cells) ». [62]

Tableau 3 : Classification de Lukes-Rye de la maladie de Hodgkin (1966). [26]

---

**Classification de Lukes-Rye (1966)**

**Type 1 : à prédominance lymphocytaire**

**Type 2 : scléronodulaire**

**Type 3 : à cellularité mixte**

**Type 4 : à déplétion lymphoïde**

Tableau 4 : Classification de l’OMS (2008) de la maladie de Hodgkin. (2008)

---

**Classification de l’OMS (2008)**

**1. Lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire (MHNPL)**

**2. Lymphome de Hodgkin classique :**

**Forme scléronodulaire**

**Forme à cellularité mixte**

**Forme riche en lymphocytes**

**Forme à déplétion lymphoïde**

## **V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :**

Avant l'étape de la biopsie ganglionnaire et de son examen histologique, la présentation clinique peut faire évoquer d'autres pathologies : infectieuses (Toxoplasmose, mononucléose infectieuse, infection à VIH, tuberculose), systémiques (la sarcoïdose) ou néoplasique (primitive ou secondaire). [3]

Les données phénotypiques et les résultats des études moléculaires permettent de différencier le LH de lésions tumorales ou bénignes morphologiquement proches - parfois appelées « formes frontières » avec le LHC mais qui en diffèrent sur le plan physiopathologique et du comportement clinique et évolutif.

### **1. Lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire (MHNPL) ou paragranulome de Poppema et Lennert : [1]**

Il s'agit d'une forme rare, souvent localisé, ayant les caractéristiques d'un lymphome B indolent. Il partage morphologiquement avec le lymphome de Hodgkin classique le fait de comporter un faible nombre de cellules tumorales dispersées parmi de nombreuses cellules réactionnelles.

Il peut poser un problème de diagnostic différentiel avec le lymphome de Hodgkin classique surtout avec les formes scléronodulaires débutantes et la variante riche en lymphocytes.

Les cellules tumorales ont un aspect caractéristique : grandes, avec un noyau volumineux, clair, polylobé « pop-corn » comportant plusieurs petits nucléoles. Des cellules ressemblant à des cellules de Sternberg peuvent être présentes. L'architecture est nodulaire, typiquement sans fibrose. Les polynucléaires éosinophiles et les plasmocytes sont absents.

Il existe en fait une hyperplasie des follicules lymphoïdes, homogénéisés, dans lesquels sont dispersées les cellules tumorales.

L'immunophénotype des cellules tumorales est caractéristique (tableau 5), elles expriment les antigènes CD20 et CD79a associés aux cellules B, ainsi que BCL6. L'expression constante de CD20 est à l'origine de l'utilisation thérapeutique récente d'anticorps monoclonaux anti-CD20 (Rituximab).

Elles expriment également CD45 RA et l'EMA alors que l'expression de CD30 est absente ou plus rarement faible. Elles n'expriment pas CD15. Le virus EBV est absent. Au contraire des cellules RS, les cellules popcorn expriment les facteurs de transcription OCT-2, BOB.1 et PU-1 qui jouent un rôle dans la synthèse d'Ig.

## **2. Lymphome B à grandes cellules, riche en lymphocytes T et /ou en histiocytes : [1]**

Le diagnostic de lymphome B à grandes cellules, lymphome le plus fréquent, est le plus souvent facile : prolifération diffuse monomorphe de grandes cellules de type centroblastique, rarement immunoblastique, exprimant les Ag CD20 et CD79a. Les cellules sont CD30- pour la majorité d'entre elles. (Tableau 5)

Mais dans de rares cas, le diagnostic peut être difficile en raison du polymorphisme cellulaire dû à la très grande richesse en petites cellules de phénotype T, souvent associées à de nombreux histiocytes, masquant la prolifération lymphoïde B à grandes cellules, et responsable de la dénomination « lymphome B à grandes cellules riche en cellules T et en histiocytes ».

À la différence du LH à cellularité mixte :

- Les polynucléaires éosinophiles et les plasmocytes sont absents ou très rares.

- Les cellules tumorales ont un phénotype identique à celui des cellules « popcorn » de la MHNPL : CD20+, CD79a+, souvent EMA+, en règle CD30- et CD15-.
- Il n'existe pas d'association avec EBV.
- Sur le plan clinique, il s'agit souvent d'une maladie disséminée, agressive, avec notamment une atteinte médullaire fréquente.

### **3. Les lymphomes B à grande cellule du médiastin : [1]**

Le diagnostic différentiel du LH à localisation médiastinale peut se poser avec les lymphomes B à grandes cellules du médiastin. Ces 2 tumeurs ont en commun une présentation clinique similaire. Le diagnostic de lymphome B à grandes cellules du médiastin est habituellement facile lorsqu'il existe une prolifération dense de cellules de grande taille, au cytoplasme souvent clair, parsemées de fines travées de fibrose sans caractère annulaire, ayant un phénotype B CD20+, CD79a+ homogène sans expression de CD15.

Parfois, la présence de cellules volumineuses, multilobées, situées dans la fibrose, rend le diagnostic difficile, surtout sur de petites biopsies, d'autant qu'une expression (souvent faible) de CD30 est rapportée dans 70 % des cas. Il n'existe pour l'instant aucun critère immunohistochimique formel distinguant ces deux affections. Néanmoins, en faveur du LH, on retient la négativité ou l'expression hétérogène de CD20, l'expression de CD15, la mise en évidence d'une association avec l'EBV, et argument moins formel, l'absence de clonalité B par PCR. La mise en évidence de marqueurs caractéristiques des lymphomes à grandes cellules B du médiastin, comme l'expression du gène MAL ou du gène de réponse à l'IL-4 – appelé FIG16- pourrait également être utile.

Toutefois, des études récentes du profil d'expression génique des lymphomes B à grandes cellules du médiastin indiquent l'existence d'un profil moléculaire commun avec le LH-SN et certains ont suggéré que les 2 entités, qui sont distinctes sur le plan clinique et évolutif, puissent partager une origine commune à partir d'une cellule B thymique. La connaissance de ce diagnostic différentiel nécessite un prélèvement médiastinal de qualité, de bonne taille, non écrasé, parfois, de type chirurgical.

#### **4. Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules :**

La difficulté la plus couramment rencontrée est de différencier certaines formes du LH riches en cellules tumorales d'un lymphome anaplasique à grandes cellules dans sa variété dite Hodgkinoïde (Hodgkin's like).

Malgré le nombre sans cesse croissant de marqueurs susceptibles de distinguer ces deux types de prolifération, deux anticorps semblent dans ce contexte utiles : l'anticorps CBF78 et surtout l'anticorps ALK1 qui détecte une protéine hybride associée à la translocation t (2,5) et qui est actuellement le meilleur marqueur permettant de différencier les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (ALK1+) du lymphome de Hodgkin (ALK1-). [63]

L'application des techniques de bio-puces pourrait fournir de nouveaux outils diagnostiques, ainsi qu'il vient d'être proposé pour le gène clusterine dont l'expression semble spécifique des lymphomes anaplasiques T ou nul.

Le diagnostic différentiel ne se pose pas au niveau cutané. En effet, les localisations cutanées des lymphomes Hodgkiniens sont exceptionnelles. Alors que les lymphomes anaplasiques CD30+ de localisation initialement cutanée, sont considérés à part et bénéficient d'un traitement essentiellement local vu leur excellent pronostic. La présentation clinique est essentielle pour différencier ces deux affections. [1]

## **5. Lymphomes T de type angio-immunoblastique (LAI) : [1]**

Le lymphome T angio-immunoblastique (LAI) représente, parmi les lymphomes T périphériques, l'entité anatomo-clinique la plus fréquente.

La présentation clinique associe typiquement une polyadénopathie, une hépato-splénomégalie, une altération de l'état général et parfois une atteinte cutanée sous forme de rush. Des anomalies biologiques telles une hypergammaglobulinémie ainsi que des manifestations auto-immunes sont fréquentes.

L'aspect morphologique est souvent caractéristique, associant un effacement de l'architecture (avec respect des sinus périphériques et parfois de quelques Follicules), une prolifération diffuse polymorphe comportant des petits lymphocytes, quelques plasmocytes, des polynucléaires éosinophiles et des histiocytes, ainsi que quelques grandes cellules lymphoïdes dispersées de phénotype B, et une prolifération vasculaire post-capillaire à l'endothélium turgescent.

L'immunohistochimie montre un réseau de cellules folliculaires dendritiques hyperplasique et dissocié renfermant la prolifération lymphoïde T. Il peut exister des cellules atypiques dispersées de grande taille, évoquant rarement des cellules RS. Ces cellules probablement d'origine B (CD20+) sont souvent CD30+, LMP1+ et peuvent même exprimer CD15, posant alors le problème du diagnostic différentiel avec un LH.

La mise en évidence d'un réarrangement clonal des gènes des récepteurs T, d'une population de cellules atypiques T de taille moyenne à grande exprimant CD10 et d'une hyperplasie du réseau de cellules folliculaires dendritiques peut aider au diagnostic de lymphome T de type LAI.

## **6. Mononucléose infectieuse (MNI) : [1]**

L'aspect morphologique peut parfois évoquer un lymphome de Hodgkin. Avant de porter le diagnostic du LH sur une localisation ganglionnaire cervicale et/ou amygdalienne, il faut être très prudent surtout chez l'enfant et l'adolescent, afin d'éliminer un syndrome infectieux fébrile et/ou une angine dans les semaines précédentes.

En effet, dans la MNI, l'aspect morphologique peut être très inquiétant et l'architecture ganglionnaire effacée. Parfois, persistent quelques follicules lymphoïdes. La population inter-folliculaire est dense, polymorphe, constituée de petits lymphocytes, de cellules lymphoïdes pléomorphes et de nombreux immunoblastes. Les images de mitose et d'apoptose sont fréquentes. Parfois, existent des cellules atypiques de type Sternberg.

L'immunohistochimie montre que les petits lymphocytes et certains éléments pléomorphes sont des cellules T CD3+ de phénotype cytotoxique (CD8+, TIA1+, Granzyme B+) et les grandes cellules « atypiques » sont CD20+, EBV+ (LMP1+) et souvent CD30+.

Il existe de rares cas de MNI grave survenant dans un contexte de déficits immunitaires primitifs récessifs liés au chromosome X. Dans ce contexte, la dénomination précise du type de pathologie (MNI, lymphome, LH) est souvent difficile. Si le déficit immunitaire est inconnu au moment du diagnostic, la difficulté diagnostique sera d'autant plus grande.

## **7. Syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV : [1]**

Le LH peut parfois, morphologiquement, prêter à confusion avec un syndrome lympho-prolifératif associé à l'EBV. Ces lymphoproliférations surviennent typiquement chez les malades immunodéprimés (déficits

immunitaires primitifs de l'enfant, transplantés d'organes, SIDA) et sont surtout de phénotype B.

Ils sont LMP1+ et souvent CD30+. Là encore, l'importance du contexte clinique permet une meilleure approche du diagnostic. L'étude en biologie moléculaire peut montrer un réarrangement clonal des gènes des Ig, permettant dans les cas difficiles de redresser le diagnostic.

D'autres rares lymphoproliférations associées à l'EBV, survenant chez des malades sans contexte d'immunosuppression connu, peuvent comporter une prolifération polymorphe avec des cellules de type Sternberg. Il s'agit de la Granulomatose lymphomatoïde de siège pulmonaire, de phénotype B associée à une réaction T exubérante et du lymphome T/NK de type nasal, autrefois dénommé granulome malin centrofacial. Ce lymphome, de phénotype T ou NK, exprime fréquemment CD30. La topographie de ces lymphoproliférations et leur phénotype permettent d'éliminer le diagnostic du LH.

Tableau 5 : principaux caractères morphologiques et immunohistochimiques différenciant le lymphome de Hodgkin classique des MHNPL, LBGCRTH et des LAGC

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

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

## **VI. BILAN D'EXTENSION ET D'EVOLUTIVITE :**

### **1. Bilan d'extension :**

Le diagnostic du LH étant affirmé par l'histologie, on est conduit à pratiquer un bilan d'extension.

La qualité du bilan initial est une condition pour obtenir la guérison et réduire le risque de rechute.

Ce bilan (clinique, biologique et radiologique) vise la recherche des territoires ganglionnaires et/ou viscéraux envahis, le volume tumoral et le retentissement général de la maladie.

Il permet d'établir le degré d'extension de la maladie (classement en stades) et l'analyse des facteurs pronostiques dont découle la stratégie thérapeutique ; celle-ci étant fondée sur la notion des « groupes pronostiques ».

#### **1.1 Evaluation clinique (figure 16) :**

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

Le siège précis des adénopathies cervicales est important à noter car il conditionne les caractéristiques des champs d'irradiation, si une radiothérapie est envisagée.

L'examen clinique précise les autres territoires ganglionnaires atteints. Un examen ORL à la recherche d'une infiltration de l'anneau de Waldeyer est recommandé en cas d'adénopathie cervicale haute.

#### **1.2 Evaluation biologique :**

Le bilan biologique recherche :

- Des signes inflammatoires : une augmentation de la vitesse de sédimentation, hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, hyperfibrinémie, hyper- $\alpha$ 2-globulinémie et une augmentation des plaquettes.
- Des signes d'évolutivité de la maladie : une anémie, lymphopénie, et une augmentation des lactico-déshydrogénases sériques (LDH).

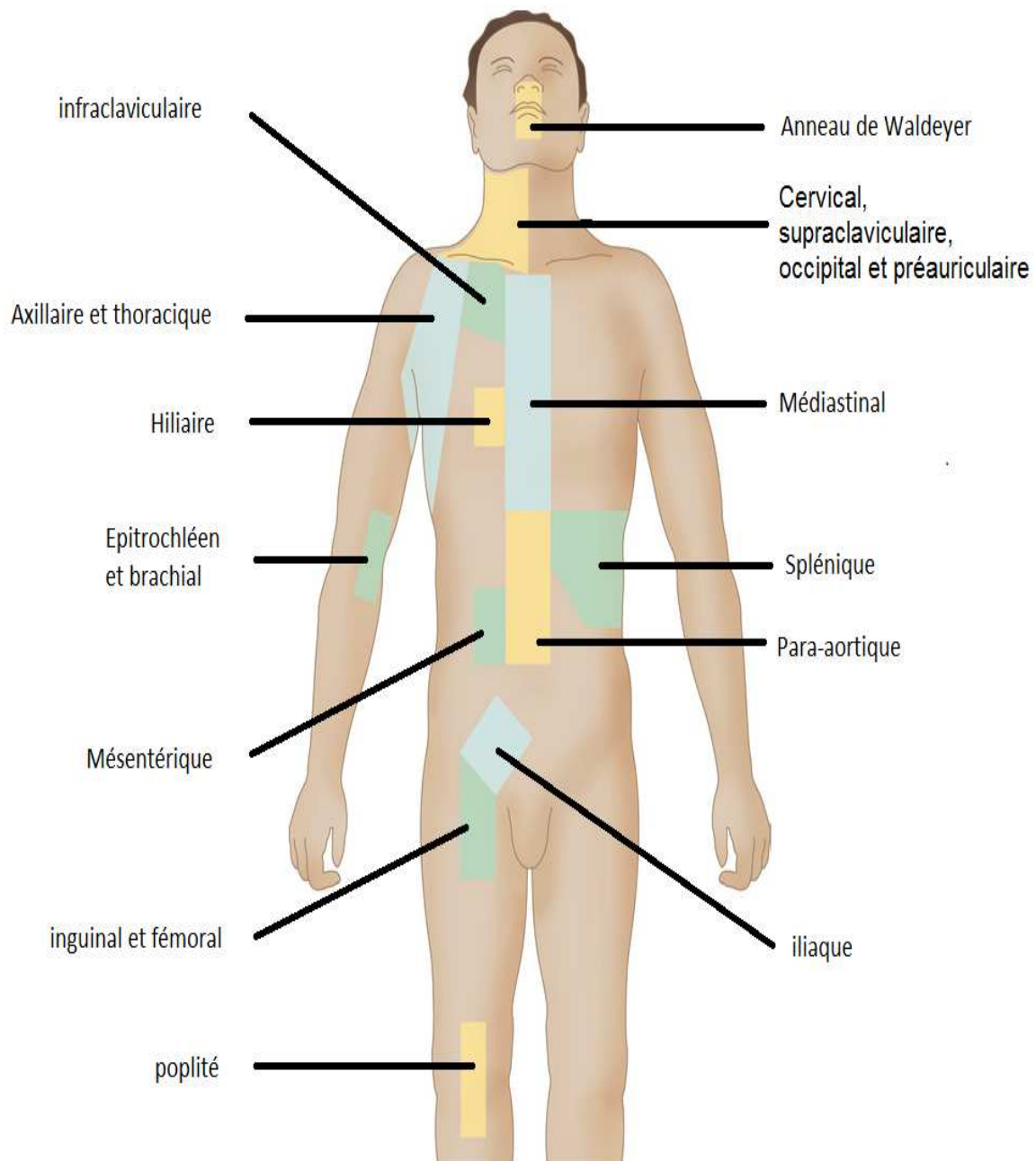


Figure 16 : Définition anatomique des régions ganglionnaires pour la stadification du lymphome de Hodgkin. [21]

D'autres anomalies ne sont pas spécifiques :

- une hyperéosinophilie, une cytopénie traduisant soit un envahissement médullaire, soit, exceptionnellement, une hémolyse ou une thrombopénie auto-immune.
- une augmentation des phosphatases alcalines traduisant une atteinte hépatique, médullaire ou osseuse.
- Une cholestase peut être la conséquence d'une obstruction des voies biliaires par des adénopathies compressives, ou de localisations intra hépatiques massives.

### **1.3 Évaluation radiologique :**

Le diagnostic du LH est établi grâce à une analyse anatomo-pathologique d'une biopsie ganglionnaire. L'imagerie (TDM, échographie) peut intervenir à ce stade en guidant la biopsie d'une adénopathie profonde.

Une fois ce diagnostic est affirmé, on réalise un bilan d'extension radiologique pour définir les différents sites atteints, rechercher une atteinte extraganglionnaire et déterminer ainsi une stadification de la maladie afin de décider de la stratégie thérapeutique adéquate ; ceci se fait grâce aux moyens de l'imagerie suivants :

#### **1.3.1 Radiographie thoracique :**

La radiographie du thorax a longtemps servi de référence dans le bilan d'extension, mais elle est de plus en plus supplantée par les nouvelles techniques. Elle reste utile dans les formes médiastinales du LH, car elle permet de calculer le rapport médiastino-thoracique M/T qui reste un facteur pronostique important.

Ce rapport se calcule en mesurant sur un cliché de thorax la largeur maximale du médiastin au niveau de la masse (M), que l'on divise par le diamètre interne du thorax (T) à hauteur de la 6<sup>e</sup> vertèbre thoracique (figure17).

Si ce rapport est supérieur à 0,33 le médiastin est gros « bulky », ce qui représente un facteur pronostique défavorable.

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

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

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

### **1.3.2 TDM thoracique et abdomino-pelvienne : [64,65]**

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

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

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

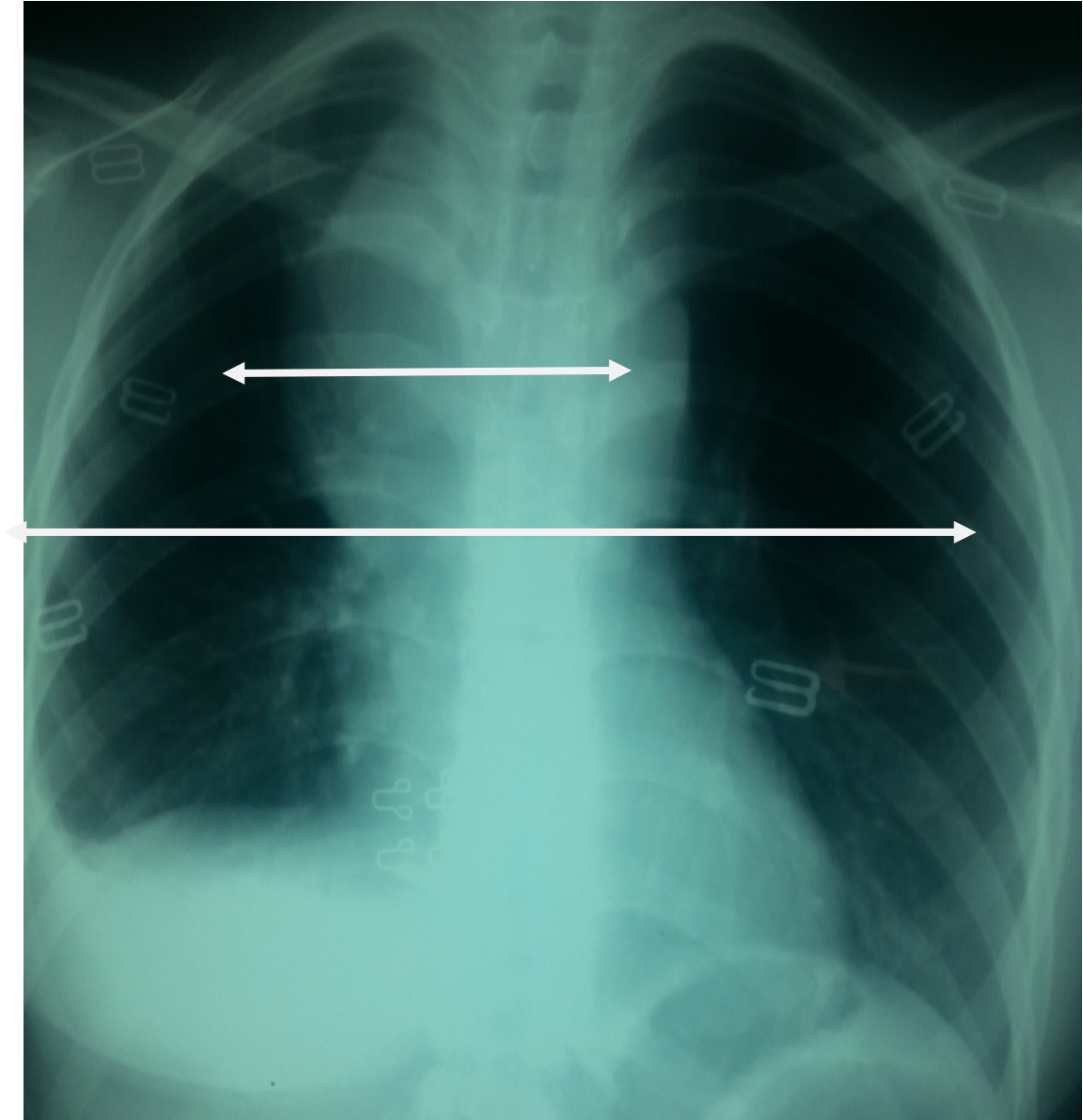


Figure 17 : Radiographie thoracique montrant une atteinte médiastinale avec une importante masse tumorale [service de médecine interne, Hôpital Molay Ismail, Meknès]

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

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

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

### **1.3.3 Echographie abdominale**

Elle permet une bonne exploration de la région hépato-splénique et de l'étage sus-mésocolique. Réalisée par un opérateur entraîné, elle est très contributive, y compris pour de petits ganglions. Leur taille est considérée comme pathologique au-delà de 1 cm. Elle peut parfois contribuer à déceler des nodules spléniques au sein d'une rate de volume normal ou augmenté. Néanmoins, elle ne détecte pas les anomalies de structure. En cas de lésion nodulaire hépatique, une ponction-biopsie guidée sous échographie permettra d'affirmer ou non le caractère spécifique de la lésion.

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

### **1.3.4 La tomographie par émission de positrons au fluoro-désoxyglucose : [66]**

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

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

En effet ; l'évaluation par TEP-FDG présente une sensibilité et une spécificité de plus de 95 %, permettant des modifications du stade dans 10 à 20 % des cas, avec un impact majeur sur les stades TDM I/II engendrant parfois des modifications de prise en charge thérapeutique.

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

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

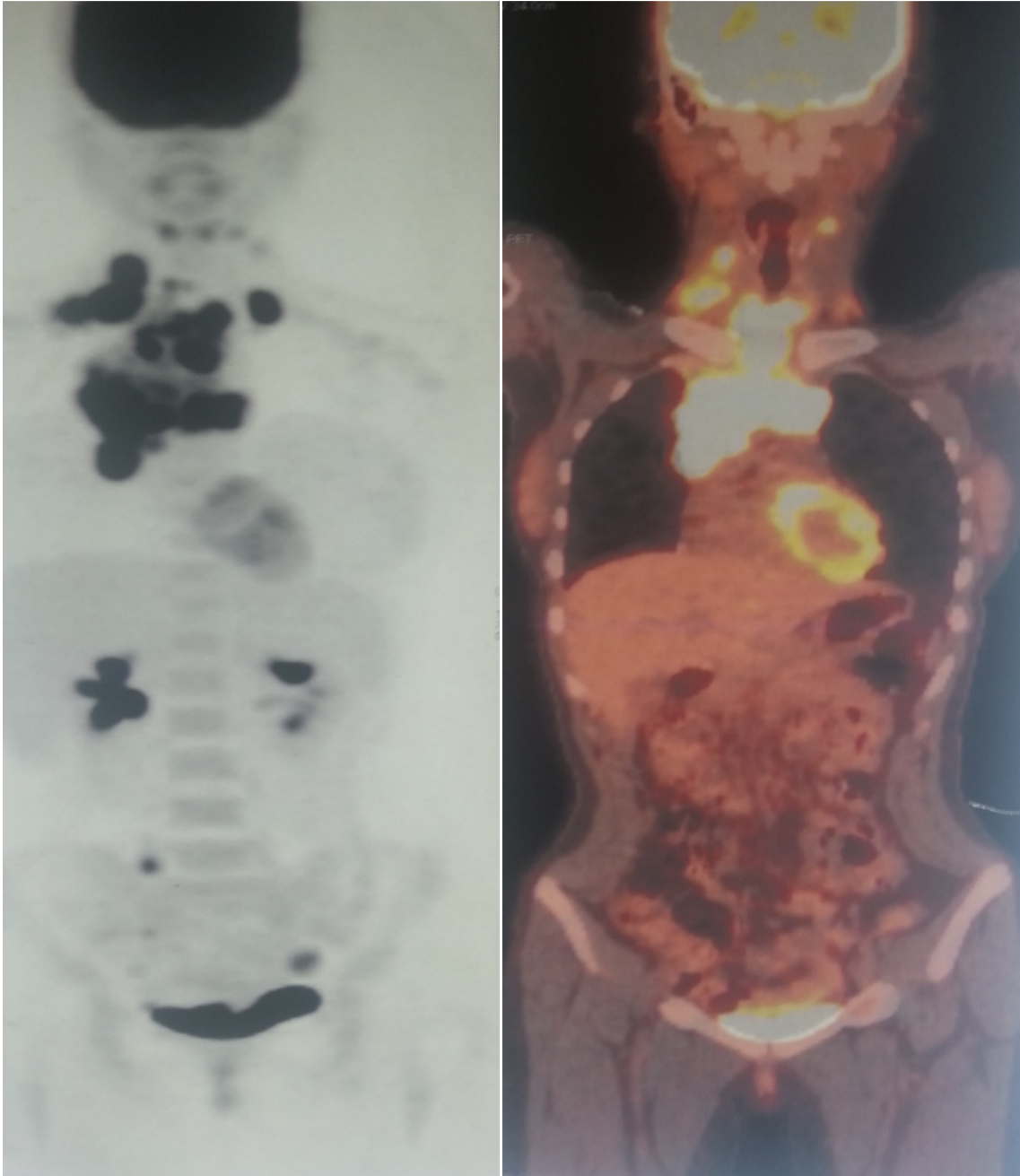


Figure 18 : tomographie par émission de positron chez un patient atteint de LH avec une grosse masse médiastinale [service de médecine interne, Hôpital Molay Ismail, Meknès]

#### **1.4 Biopsie médullaire : [26]**

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

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

Le myélogramme, insuffisant pour déceler une atteinte médullaire, est inutile dans le bilan initial.

#### **1.5 Investigations optionnelles : [26]**

Certaines investigations sont indiquées en fonction du contexte.

- La scintigraphie osseuse oriente la recherche de localisations osseuses dans les formes disséminées avec des signes généraux, en révélant d'éventuels foyers d'hyperfixation.
- L'imagerie par résonance magnétique est contributive pour rechercher les localisations osseuses, épidurales, musculaires parfois suspectées en présence d'une symptomatologie douloureuse et/ou neurologique.
- La fibroscopie bronchique peut être utile dans certaines formes avec atteinte médiastinale volumineuse ou en cas de localisation pulmonaire, pour rechercher une atteinte bronchique.
- Une biopsie transcutanée du foie peut être nécessaire en présence d'une choléstase sans atteinte spécifique au scanner, ou pour rechercher une pathologie associée.
- La laparotomie exploratrice comportant une splénectomie, une biopsie hépatique, une biopsie des ganglions suspects, a été largement réalisée avant 1980.

L'abandon de la laparotomie/splénectomie au profit du classement clinique résulte des progrès de l'imagerie, de l'efficacité de la chimiothérapie pour éradiquer les éventuelles lésions occultes, de l'arrêt de la radiothérapie exclusive, des risques infectieux et de seconds cancers liés à la splénectomie.

### **1.6 Classifications :**

La classification d'Ann Arbor, basée sur une évaluation chirurgicale de l'abdomen (stades anatomiques), définit les stades I à IV en fonction de l'extension de la maladie. (Tableau 6) Cette classification a été, durant plus de 20 ans, le principal élément de décision pour la stratégie thérapeutique.

Le recours au seul classement clinique a conduit à proposer une modification du système de Ann Arbor, dite classification de Cotswolds qui diffère de l'ancienne par :

- L'ajout de la lettre X indique la présence d'une atteinte ganglionnaire volumineuse définie soit comme une masse ganglionnaire périphérique ou abdominale supérieure à 10 cm, soit comme une atteinte médiastinale avec une valeur du rapport M/T supérieure à 0,35.
- Distingue les stades III1 limités, correspondant habituellement à l'extension splénique et lomboaortique d'une atteinte initiale sus-diaphragmatique, et les stades III2, étendus. [26]

Tableau 6 : Classification en stades du lymphome de Hodgkin : modifications dites « de Cotswolds » de la classification d'Ann Arbor

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

## **1.7 Résultat du bilan d'extension : [26]**

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

- Les formes localisées sus-diaphragmatiques représentent environ deux tiers des patients, et se répartissent selon les facteurs pronostiques de l'EORTC en groupe favorable (60 %), et groupe défavorable (40 %).
- Les formes localisées sous-diaphragmatiques sont peu fréquentes (moins de 5 %).
- Les stades disséminés représentent environ un tiers des patients.
- Les localisations extraganglionnaires les plus fréquentes sont médullaires, pulmonaires, pleuro-péricardiques, hépatiques et osseuses.

### **1.7.1 Atteinte médullaire au cours du LH :**

Au cours du lymphome de Hodgkin, la pratique systématique de la biopsie médullaire permet de montrer des localisations spécifiques au niveau de la moelle osseuse dans 5 à 14 % des cas alors que la présentation médullaire initiale n'est trouvée que dans 1 % des observations.

Les formes avec une atteinte médullaire initiale sont observées à un âge moyen plus élevé que les présentations habituelles, et particulièrement après 50 ans, avec une prédominance masculine.

Elles se traduisent par une altération fébrile de l'état général et une pancytopénie, associées à un syndrome inflammatoire aspécifique. [67]

Sur le plan histologique, l'atteinte médullaire au cours du LH se présente sous forme de nodules ou de plages plus étendues comportant des foyers granulomateux parcourus d'une fibrose plus ou moins mutilante. Dans la grande majorité des cas, les éléments cellulaires caractéristiques, à type de cellules de

Sternberg et/ou de Hodgkin, sont retrouvés, même s'ils sont souvent peu nombreux et d'identification difficile. [67]

Ces présentations où la dissémination par voie hématogène prime sur la dissémination lymphatique, sont pratiquement l'apanage des types histologiques 3 (cellularité mixte) ou 4 (déplétion lymphoïde) de la classification OMS. [68]

### **1.7.2 L'atteinte oto-rhino laryngée :**

La localisation du lymphome de Hodgkin au niveau de la tête et du cou est souvent ganglionnaire. L'atteinte extraganglionnaire a été rarement rapportée [69]. Les lymphomes les plus fréquents de la région de la tête et du cou sont les lymphomes malins non hodgkiniens, le lymphome de Hodgkin n'en représente que 10 à 35 % des cas. [70,71]

Dans une étude portant sur 311 cas de lymphomes de la tête et du cou, Urquahrt et Berg ont rapporté 76 cas du LH dont seulement trois cas avec atteinte extraganglionnaire [72]. Le lymphome de Hodgkin primitif de l'anneau de Waldeyer est exceptionnel (1 % des cas), de même que l'envahissement du cavum au cours du lymphome de Hodgkin (1 %). Eavey et Goodman ont posé la question de la fréquence réelle de l'atteinte du cavum dans le LH. En effet, l'atteinte souvent sous-muqueuse pourrait être à l'origine d'un « sous-diagnostic » et ils proposent de ce fait une biopsie systématique du cavum au cours de l'exploration du LH. [73]

### **1.7.3 Atteinte thoracique :**

L'atteinte thoracique initiale lors du LH est fréquente, et peut être classée selon qu'il s'agisse d'un envahissement ganglionnaire médiastinal ou hilair, d'une atteinte du parenchyme pulmonaire, d'une atteinte pleurale ou d'une atteinte bronchique.

### **1.7.3.1 Atteinte de la paroi thoracique : [74]**

L'atteinte de la paroi thoracique au cours du LH se voit chez 6.4 % des cas, survient au moment du diagnostic initial ou lors d'une rechute de la maladie. Sa présence augmente le risque d'échec thérapeutique puisqu'elle change la stadification du LH, et nécessite donc un traitement plus agressif.

Elle se manifeste le plus souvent par une infiltration des parties molles parasternales à partir des ganglions médiastinaux antérieurs, principalement ceux des chaînes mammaires internes. L'atteinte du rachis thoracique, lorsqu'elle est présente, est souvent due à une diffusion directe à partir des ganglions médiastinaux postérieurs.

### **1.7.3.2 Atteinte du parenchyme pulmonaire :**

Elle peut survenir par atteinte de contiguïté à partir d'une adénopathie médiastinale, ou par extension lymphatique, voire par diffusion hémotogène. [75]

L'envahissement du parenchyme pulmonaire, présent dans 10 à 14 % des cas au moment du diagnostic est révélateur dans moins de 5 % des cas [76]. Le parenchyme pulmonaire est plus fréquemment atteint dans les rechutes et les récurrences du LH qu'au stade initial de la maladie.

L'atteinte parenchymateuse est souvent associée à une atteinte ganglionnaire médiastinale ou hilare. Peu de cas d'atteinte pulmonaire primitive sans adénomégalies médiastinales ont été reportés. [74]

En cas d'atteinte ganglionnaire hilare unilatérale, l'atteinte parenchymateuse (quand elle est présente) se voit dans le côté homolatéral. Cette atteinte peut se présenter en imagerie sous trois formes [74] :

- Un ou plusieurs nodules, souvent périphériques et lobaires supérieurs, à bords irréguliers, avec parfois une cavitation centrale. C'est la forme la plus fréquente. (figure 19)
- Des infiltrats péri broncho-vasculaires.
- Des condensations lobaires ou segmentaires, mimant parfois l'aspect d'une pneumonie.

Ces formes peuvent coexister parfois chez le même patient.

#### **1.7.3.3 Atteinte bronchique :**

Une atelectasie était mise en évidence chez 8 % des patients dans les séries, soit par une compression du fait d'une hypertrophie ganglionnaire, soit par atteinte endo-bronchique. [75]

#### **1.7.3.4 Atteinte pleurale :**

Elle peut être de deux types : soit sous forme d'un épanchement pleural, soit sous forme d'une infiltration tumorale prenant son origine au contact d'une masse médiastinale volumineuse.

L'épanchement pleural n'est pas rarement rencontré au bilan initial du LH et il est noté chez 18 % des malades de la série de Diederich, chiffre proche de celui de Castellino qui retrouvait également 13 % d'épanchement pleuraux dans sa série [77]. Cet épanchement est typiquement la conséquence d'une obstruction lymphatique. Pour cette raison, la découverte d'un épanchement pleural sur un examen radiologique ne modifie souvent pas la thérapeutique. En fait, il n'a de valeur pronostique que lorsqu'il s'accompagne d'une masse pleurale, situation rarement rencontrée. (Figure 20) [74]

La localisation pleurale du Lymphome de Hodgkin est rare, elle constitue moins de 3 % des localisations thoraciques [78]. Elle peut se manifester sous forme de plaques, de nodules ou d'une combinaison des deux. Les plaques peuvent siéger n'importe où sur la surface pleurale et s'accompagnent souvent d'un épanchement liquidien. [74]

#### **1.7.3.5 Atteinte cardiaque :**

La prévalence de l'atteinte cardiaque par le lymphome de Hodgkin à l'autopsie est estimée à 7,5 %. [74]

L'épanchement péricardique peut être observé chez les patients avec de grandes masses médiastinales, il ne traduit pas toujours un envahissement péricardique mais une stase en amont de l'obstacle créé par la masse tumorale.

Les seuls critères pour parler d'atteinte péricardique tumorale sont soit un bourgeonnement de la masse Hodgkinienne dans la cavité péricardique, soit la mise en évidence de masses tumorales péricardiques. [79]

#### **1.7.3.6 Atteinte thymique : [74]**

L'hypertrophie thymique est rencontrée dans 30 à 56 % des patients ayant une localisation intra thoracique du LH au bilan initial ; par ailleurs, l'atteinte thymique isolée est très rare dans le LH et oriente vers d'autres diagnostics en premier.

L'atteinte thymique est considérée comme une atteinte nodulaire et ne modifie pas le stade et la stratégie thérapeutique quand elle est présente.

Deux critères morphologiques suggèrent la présence d'une hypertrophie thymique sur la TDM et sont : la configuration triangulaire de la masse et la présence de kystes (de petites zones légèrement hypodenses). (Figure 21)

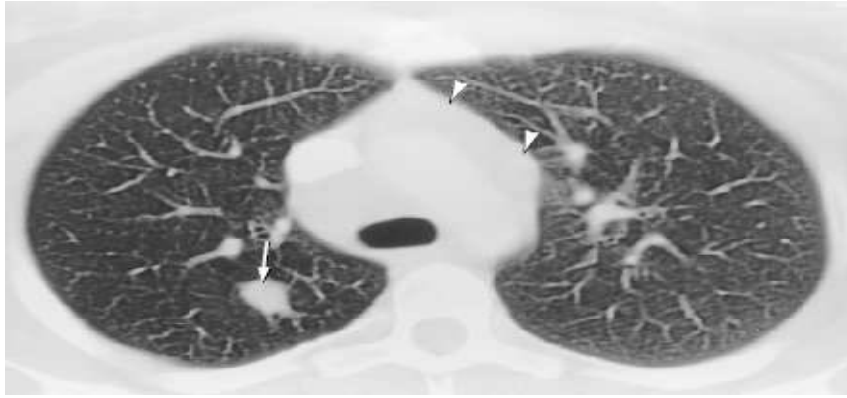
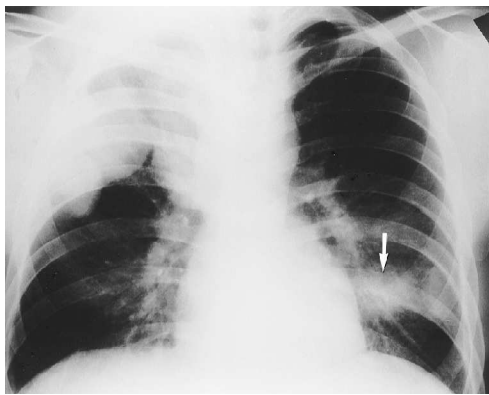
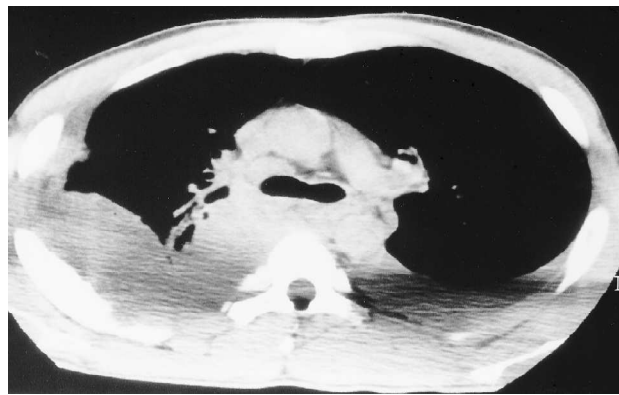


Figure 19 : TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse montrant une lésion nodulaire mal limitée dans le poumon droit avec des adénopathies médiastinales. [74]



(a)



(b)

Figure 20 : lymphome de Hodgkin à localisation pleurale chez un homme de 26 ans. [74]  
 (a) Radiographie thoracique montrant des masses pleurales  
 (b) TDM thoracique objectivant une masse pleurale droite et un épanchement pleural.

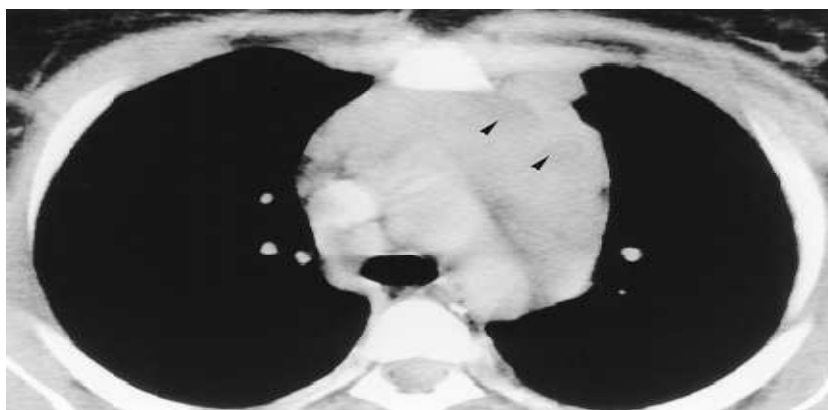


Figure 21 : TDM thoracique montrant une atteinte thymique au cours du LH.

## **1.7.4 L'atteinte sous-diaphragmatique :**

### **1.7.4.1 L'atteinte hépatique :**

L'atteinte hépatique est retrouvée chez 6 à 20 % des patients au moment du diagnostic. L'atteinte primitive est très rare [74]. Aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, le foie est rarement atteint sans une atteinte associée de la rate. [80]

L'atteinte hépatique se présente souvent sous la forme :

- d'une infiltration diffuse (la plus fréquente).
- De petites lésions nodulaires qui sont observées dans 10 % des cas,
- d'une combinaison des deux formes qui se produit chez moins de 3 % des patients. [74]

Une hépatomégalie ne signifie pas une infiltration hépatique par le LH (environ 50 % des patients ayant une hépatomégalie n'ont pas de preuve histologique du LH), alors que des patients avec un foie de taille normale peuvent avoir une atteinte lymphomateuse du foie [80]. Une biopsie hépatique peut être réalisée devant une élévation isolée des phosphatases alcalines sans lésion décelable morphologique.

Sur les prélèvements histologiques par ponction-biopsie, biopsie guidée ou biopsie chirurgicale, la présence d'un granulome portal et de cellules de Sternberg est inconstante et le diagnostic peut être difficile devant un aspect de granulome épithélioïde. [26]

La localisation lymphomateuse biliaire primitive ou secondaire est exceptionnelle. Elle peut prendre un aspect d'infiltration localisée ou diffuse, avec dilatation des voies biliaires d'amont. Le plus souvent, ce sont les ganglions hilaires qui entraînent une obstruction biliaire.

#### **1.7.4.2 L'atteinte digestive :**

L'atteinte primitive du tractus digestive est un événement rare. Parmi les organes de l'appareil digestif, l'estomac est le plus fréquemment en cause, suivi de l'intestin grêle, du côlon et de l'œsophage. [81]

L'atteinte œsophagienne au cours du lymphome de Hodgkin reste une complication rare : 3 à 5 % des cas dans les séries autopsiques et 0,7 % des cas en clinique. Elle est surtout connue comme une localisation tardive des formes avancées. Beaucoup plus rarement, elle en est révélatrice. [82]

L'estomac est le site le plus fréquemment touché par les lymphomes malins du tractus gastro-intestinal et le LH représente 9 % de l'ensemble de ces lymphomes gastriques. Son aspect radiologique est celui d'un processus infiltrant avec un épaississement de la paroi gastrique (figure 23). [74]

Sur le plan histologique, la muqueuse et la sous-muqueuse sont infiltrées par une population cellulaire polymorphe, nodulaire et diffusent, constituée de petits lymphocytes, de cellules plasmiques, des histiocytes, des éosinophiles et des cellules HRS binucléées caractéristiques. L'infiltrat polymorphe peut se propager à la musculuse et la séreuse entraînant des perforations. [83]

Bien que rare, l'atteinte primaire du tractus digestif peut imiter la présentation clinique, les impressions radiographiques et endoscopiques de maladie inflammatoire de l'intestin (MII) posant ainsi un défi diagnostique. [81]

Sur le plan pronostique, les patients avec une localisation digestive du LH ont un taux de survie à 5 ans plus faible que ceux présentant une autre localisation de la maladie. [81]

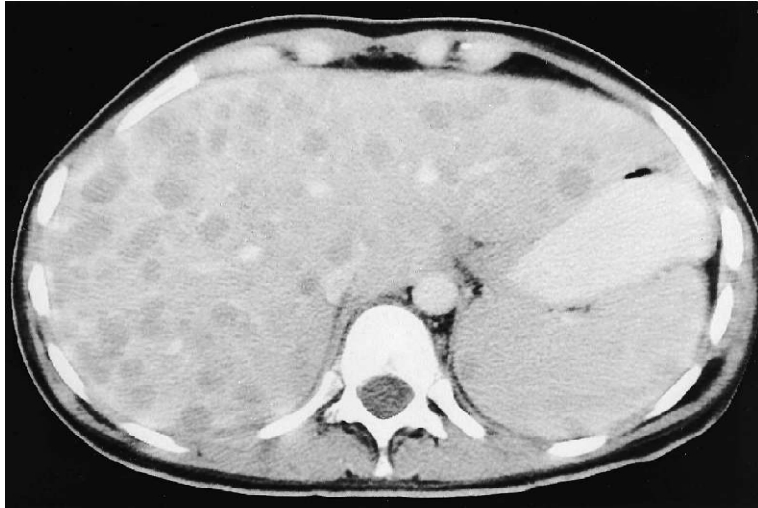


Figure 22 : TDM abdominale objectivant de multiples lésions hypodenses dans le foie et la rate. [74]

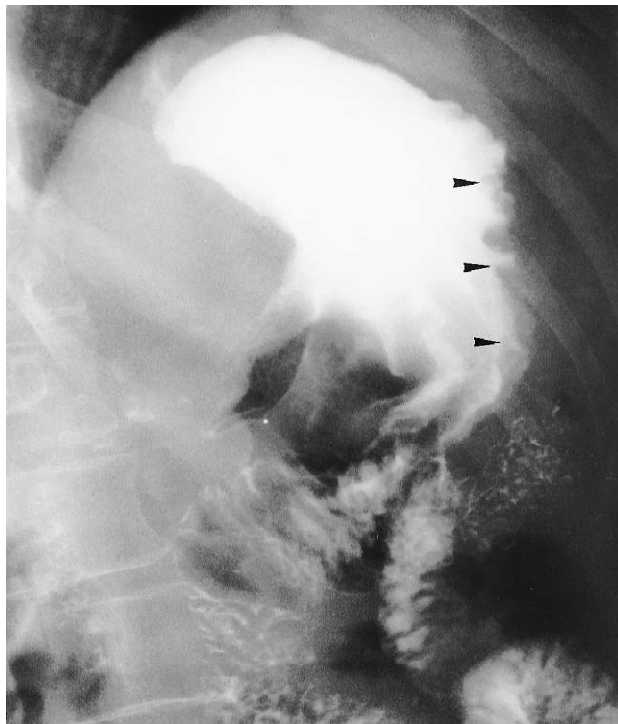


Figure 23 : *lavement baryté* en double contraste montrant un épaissement des plis de l'estomac (flèches). [74]

### **1.7.4.3 L'atteinte pancréatique :**

Le lymphome hodgkinien du pancréas est rare, retrouvé dans des formes largement disséminées de la maladie. Une augmentation du volume de toute la glande a été reportée et peut être dû à une infiltration directe.

Les adénopathies péri pancréatiques rétro péritonéales peuvent parfois envahir, agrandir ou déformer le pancréas.

Au scanner, l'infiltration pancréatique peut apparaître sous forme d'un élargissement focal ou diffus. [84].

### **1.7.5 atteinte ostéoarticulaire : [85]**

Des lésions osseuses sont observées dans 10 à 20 % des LH, et plus fréquemment à un stade avancé.

Lorsqu'une atteinte osseuse est présente, elle est décelée au diagnostic ou lors du bilan d'extension dans deux tiers des cas.

Une localisation osseuse pure, sans manifestation extraosseuse initialement ou dans l'évolution, est très inhabituelle. Presque constamment, les lésions osseuses, qu'elles soient uniques ou multiples, s'associent à des lésions extraosseuses initialement ou dans les six mois.

L'atteinte osseuse affecte préférentiellement le squelette axial ou la partie proximale des os longs.

Les manifestations cliniques comportent des douleurs osseuses, et des signes neurologiques fréquents en cas d'atteinte rachidienne, et parfois des signes généraux.

L'aspect radiologique est varié, lytique, condensant ou mixte. Un aspect condensant est plus fréquemment retrouvé dans le LH comparativement aux LNH, et est présent dans environ 25 % des cas. La périphérie des lésions est mal définie, avec une extension dans les parties molles et parfois une réaction périostée. Au rachis, l'atteinte condensante est responsable de la classique « vertèbre ivoire ». La survenue d'une hypercalcémie est exceptionnelle (< 1 %).



Figure 24 : coupe sagittale d'IRM montrant l'atteinte des corps vertébraux de L2 et L3 avec extension épidurale. Aspect d'imagerie par résonance magnétique en T1 : les lésions sont en hyposignal et prennent le gadolinium de façon hétérogène

## **1.7.6 atteinte du système nerveux central :**

### **1.7.6.1 Atteinte cérébrale :**

L'envahissement intracrânien au cours du lymphome de Hodgkin est rare, estime à 0,25 %, voire 0,50 %. Le mécanisme de l'atteinte intracrânienne suppose une dissémination par voie hématogène ou à partir d'une localisation osseuse par contiguïté. [74]

Le plus souvent, la localisation cérébrale se voit chez des patients atteints du LH depuis de nombreuses années (métastase intracrânienne d'un lymphome de Hodgkin systémique) et traduit une rechute durant les épisodes de rémission ou une progression de la maladie. [2]

Les localisations intracrâniennes siègent préférentiellement dans les lobes frontaux et temporaux dans leur portion basale. Elles apparaissent toutefois plus fréquentes si l'on y inclut l'atteinte des nerfs Crâniens. [63,86]

Le diagnostic est aisément évoqué lorsque la maladie est connue ; il est plus difficile dans les atteintes isolées et n'est posé qu'à l'issue de l'étude anatomopathologique de la lésion intracrânienne. La présentation clinique est sans spécificité et l'existence d'une tumeur intracrânienne peut donner lieu à des céphalées, des crises d'épilepsie, des signes déficitaires focaux, voire des paralysies des nerfs crâniens. [87]

L'examen du LCR est habituellement normal, parfois, il existe des anomalies peu spécifiques, exceptionnellement des cellules de Reed-Sternberg peuvent être détectées.

L'aspect histologique le plus fréquent des atteintes cérébrales est de type scléronodulaire suivi du type cellulaire mixte. [87]

Le traitement lors des atteintes intracrâniennes isolées sollicite l'exérèse chirurgicale, lorsqu'elle est possible, associée à la radiothérapie seule ou combinée avec la chimiothérapie, les résultats sont immédiatement satisfaisants. [87]

#### **1.7.6.2 Atteinte de la moelle épinière : [74, 88]**

Le Lymphome de Hodgkin n'est qu'exceptionnellement responsable d'une atteinte intra-médullaire. Quelques cas ont été rapportés dans la littérature.

Le syndrome de compression médullaire est la manifestation la plus fréquente au cours du LH à manifestation neurologique, retrouvé chez 3 à 7.6 % des cas.

La physiopathologie d'une localisation médullaire n'est pas univoque. La dissémination hématogène, via les plexus veineux ou par voie artérielle, s'inscrit le plus souvent dans des localisations multiples et distantes du lymphome de Hodgkin. L'extension par contiguïté est possible bien que rare et est surtout le fait des épидуритес hodgkiniennes. L'infiltration et la dissémination par le liquide céphalorachidien le long des espaces de Virchow-Robin ont bien été documentées sur des pièces nécropsiques.

Le diagnostic est actuellement dominé par l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'examen clinique étant peu spécifique et l'étude du liquide céphalorachidien le plus souvent non contributive. Effectivement, si l'hyperproteinorachie et l'hypoglycorachie sont habituelles dans le liquide céphalorachidien, la mise en évidence de cellules de Reed- Sternberg et d'un infiltrat éosinophile est tout à fait exceptionnelle. Habituellement, les métastases médullaires ont un hyposignal en T1 et un hypersignal en T2 témoignant de la lésion et de son œdème périphérique.

## **2. bilan d'évolutivité :**

### **2.1 Clinique :**

Se basant sur les signes généraux suivants :

- Sueurs nocturnes abondantes mouillant le linge.
- Fièvre supérieure à 38 °C pendant plus de huit jours sans point d'appel infectieux.
- Amaigrissement > 10 % du poids corporel en moins de six mois.

L'absence de ces signes généraux classe le patient en stade d'évolutivité A, tandis que la présence d'au moins un de ces signes le classe en stade B, témoignant ainsi sur l'évolutivité de la maladie, la modification du pronostic et de la stratégie thérapeutique. [26]

La lecture des études disponibles à ce sujet permet de remarquer qu'il existe des variations considérables de la fréquence des signes « B ».

Au niveau national, l'étude casablancaise [15] a retrouvé une fréquence de 70 % ; tandis que nos voisins maghrébins ont objectivé une fréquence de 50 % et de 69 % dans les études algérienne et tunisienne respectivement. (Tableau 7)

En Europe, cette fréquence est plus basse, ne dépassant jamais la moitié des patients ; en fait, l'étude multicentrique française avait recensé une fréquence d'environ 42 %, alors qu'en Espagne, cela avoisine les 34 %.

Tableau 7 : Fréquence des signes généraux selon plusieurs études.

| Auteurs                | Pays          | Pourcentage % |
|------------------------|---------------|---------------|
| Quessar et al. [15]    | Maroc (casa)  | 70            |
| Boukerche et al. [17]  | Algérie       | 50            |
| Benlakhhal et al. [16] | Tunisie       | 69            |
| Chetaille et al. [89]  | France        | 42            |
| Montalban et al. [90]  | Espagne       | 34            |
| Koffi et al. [19]      | Côte d'Ivoire | 87            |
| Cheong et al. [91]     | Corée         | 30            |

## 2.2 Biologique :

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

- VS > 40 mm (H1)
- fibrinogène > 5 d/L
- albumine < 30 g/L
- alpha2 globulinémie > 10 g/L
- gammaglobulinémie > 20 g/L
- fer < 9 micromol/L
- leucocytose > 12 G/L

L'absence d'un syndrome inflammatoire classe le patient en stade « a », tandis que la présence d'au moins deux signes biologiques ou plus le classe en stade « b ». [92]

## **VII. FACTEURS ET GROUPES PRONOSTIQUES :**

### **1 Facteurs pronostiques**

Depuis plus de 20 ans, de nombreuses études cliniques ont permis d'identifier des facteurs pronostiques permettant d'individualiser des groupes dont la survie peut varier de 60 à près de 100 % et la survie sans rechute de 45 à 90 %.

Mais actuellement, aucune étude ne permet de repérer, au diagnostic, un groupe de très mauvais pronostic et seule la réponse à la chimiothérapie initiale permet d'identifier les 5 à 10 % des patients qui seront réfractaires au traitement. [93]

Les facteurs pronostiques peuvent se diviser en 2 catégories :

#### **1.1 Facteurs liés à l'hôte :**

Les facteurs pronostiques liés à l'hôte sont communs à tous les stades et figurent parmi les facteurs de risque des scores pronostiques, ce sont :

- L'âge : Un âge supérieur à 45 ans est un critère défavorable parmi d'autres et ne doit pas en aucun cas être considéré comme un élément limitant.
- Le sexe : le sexe masculin est associé à un pronostic plus grave. [53]
- Les antécédents médicaux (traitement immunosuppresseur) et les comorbidités.
- Le statut sérologique des personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

## **1.2 Facteurs liés à la maladie :**

### **1.2.1 Facteurs cliniques :**

Les signes cliniques d'évolutivité sont corrélés à l'extension de la maladie, leur présence est un facteur pronostique défavorable.

L'extension de la maladie, évaluée par le stade clinique, le nombre de territoires ganglionnaires ainsi que le volume tumoral figurent dans la classification de cotwolds. [26]

### **1.2.2 Facteurs biologiques :**

L'augmentation de vitesse de sédimentation reste le paramètre biologique courant le plus prédictif pour les stades localisés.

Les essais de l'EORTC (european organization for research and treatment of cancer), ont permis de combiner la VS et les signes généraux pour définir un critère pronostique hautement significatif de la survie sans rechute. [94]

Dans les stades disséminés, la valeur pronostique de l'anémie et d'une augmentation du taux des lactodéshydrogénases (LDH) sériques, de l'hyperleucocytose, de la lymphopénie, ainsi que d'une diminution du taux d'albumine sérique ont été démontrées. [95]

### **1.2.3 Facteurs radiologiques :**

L'atteinte médiastinale volumineuse, présente chez 15 à 20 % des patients de stade I-II, est un facteur défavorable pour la survie sans rechute après association de chimio-radiothérapie des stades localisés. [53]

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

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

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

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

- 95 % pour ceux qui avaient une TEP-FDG négative en fin de traitement par chimiothérapie.
- 69 % pour les groupes avec une TEP-FDG positive. [96]

Dans L'étude HD-15, la positivité de la TEP-FDG après la chimiothérapie avec BEACOPP était associée à un risque plus élevé d'échec du traitement ultérieur. La survie sans progression à 48 mois était de 92,6 % et 82,6 %, respectivement, pour les patients TEP-FDG positives et TEP négatives. [97]

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 (Tableau 8). [98]

Elle est fondée sur l'évaluation visuelle de l'absorption du FDG dans les sites concernés et permet de classer le résultat de la TEP en 5 stades, avec comme seuil de positivité le foie, c'est-à-dire une TEP positive en cas de score 4 ou 5.

Tableau 8 : échelle de Deauville

---

### 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.**

#### **1.2.4 Facteurs histologiques :**

Le type histologique n'est plus un facteur pronostique prédominant, car la forme scléronodulaire, qui représente jusqu'à 80 % des cas, se répartit dans tous les stades, et les progrès thérapeutiques conduisent à reconsidérer la signification pronostique de l'histologie. Plus récemment, une division du type scléronodulaire en grades 1 et 2 a été proposée par la British National Lymphoma Investigational Group mais leur valeur pronostique est controversée.

D'autres facteurs de description récents peuvent avoir un intérêt naissant, en particulier l'hyperéosinophilie tissulaire qui témoignerait d'un pronostic défavorable. [99]

#### **1.2.5 Facteurs phénotypiques :**

L'agressivité clinique d'un lymphome de Hodgkin pourrait être corrélée à ses mécanismes biologiques. Cela explique pourquoi la recherche de nouveaux facteurs pronostiques s'oriente désormais vers l'étude de la valeur pronostique des taux sériques des différentes molécules impliquées dans la prolifération et l'apoptose des cellules tumorales.

Plusieurs cytokines et formes solubles d'antigènes détectés dans le sérum des patients avant traitement semblent refléter le nombre total de cellules tumorales, en particulier le récepteur soluble de l'interleukine 2 (CD25), le CD8, l'interleukine 6 et le CD30 soluble dont l'augmentation dans le sérum a été décrite comme un facteur défavorable.

Les nouveaux marqueurs biologiques et marqueurs d'expression du profil des gènes sont étudiés pour tenter de mieux identifier, dès le diagnostic, les groupes pronostiques. [26]

Un panel de 23 gènes a été développé qui peut identifier au moment du diagnostic, les patients qui sont à risque accru d'échec du traitement. Ces biomarqueurs peuvent devenir des critères pour la définition du pronostic, basé sur la biologie plutôt que des résultats cliniques, mais ils ont encore besoin de la validation prospective avant qu'ils entrent dans une utilisation de routine. [100]

## **2 Scores pronostiques et groupes pronostiques-thérapeutiques :**

L'analyse des facteurs pronostiques avant le traitement conduit à classer les Patients selon différents groupes pronostiques-thérapeutiques, pour permettre de définir la stratégie thérapeutique adaptée aux facteurs de risque.

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

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

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

Deux groupes pronostiques, favorable et défavorable, sont définis (tableau 9).

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

## **2.2 Score pronostique international (SPI) :**

Le score pronostique international (SPI) pour les LH disséminés a été introduit en 1998 en se basant sur l'analyse de données internationales comportant près de 4695 patients atteints de stades disséminés, entre l'âge de 15 ans et 65 ans, traités par chimiothérapie ou chimio radiothérapie. [99]

Le SPI est défini à partir de sept variables indépendantes : l'âge, le sexe masculin, le stade IV, l'hypoalbuminémie, l'anémie, l'hyperleucocytose et la lymphopénie (tableau 9).

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

Au cours des dix dernières années, le SPI était le score pronostique le plus utilisé. Cependant, son impact sur la stratégie de traitement n'a pas été univoque. Ce score n'a pas été utilisé par le groupe allemand German Hodgkin Lymphom Study Groupe (GHSG) qui la cependant décrit, car sa valeur prédictive est limitée par l'usage du protocole BEACOPP. [26]

Comme les patients pris en compte pour le développement initial du SPI ont été traités avant 1992, il est difficile de savoir si cet outil est encore applicable pour les patients subissant actuellement un traitement du LH. [99]

Plus récemment, la réponse précoce à la chimiothérapie, évaluée par la TEP dans les stades disséminés, est décrite comme un facteur indépendant du SPI pour la survie sans progression. [53]

### **2.3 Score pronostique du German Hodgkin Lymphoma Study Group :**

Les facteurs de risque définis par le GHSG (tableau 9) s'appliquent à tous les stades et conduisent à individualiser 3 groupes. Ces facteurs comprennent :

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

Tableau 9 : Classification en groupes pronostiques du LH. [26]

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

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer.

GHSG: German Hodgkin Lymphoma Study Group.

FR : facteur de risque.

SC : stade clinique.

VS : vitesse de sédimentation.

## VIII- TRAITEMENT :

Au cours des 60 dernières années, le lymphome de Hodgkin, qui était presque systématiquement mortel, a été transformé en une maladie généralement curable. Ce succès remarquable a créé un paradigme sur lequel repose en grande partie la thérapie oncologique moderne. Les principes qui sous-tendent les modalités du traitement combiné et de la polychimiothérapie qui constituent les piliers du traitement actuel bénéfique de nombreuses tumeurs malignes, ont d'abord démontré leur efficacité sur le lymphome de Hodgkin.

La nécessité de trouver un équilibre entre l'intensité, donc la toxicité, du traitement initial et le risque de complications tardives pénibles, parfois mortelles, a fait prendre conscience de l'importance des perspectives à long terme.

### 1. Moyens thérapeutiques :

#### 1.1 Chimiothérapie classique :

Le traitement doit se faire selon des protocoles précis adaptés aux facteurs pronostiques initiaux, puis à la chimiosensibilité appréciée le plus souvent après 2-4 cures, le but étant de guérir un maximum de patients tout en limitant la toxicité tardive liée à ces mêmes traitements.

La chimiothérapie de référence est l'**ABVD** (adriblastine, bléomycine, vinblastine et d'écicène) utilisée depuis les années 1980. Le protocole **ABVD** s'est montré plus efficace que le **MOPP** (méchloréthamine, vincristine, procarbazine et prednisone) dans une étude randomisée, et équivalent à la chimiothérapie hybride (**MOPP/ABV**) avec une moindre toxicité. [101]

L'**ABVD** (J1-J15), qui se fait tous les 14 jours en hôpital de jour, est une chimiothérapie bien tolérée sur le plan hématologique avec peu de risques de neutropénies fébriles et pas d'indication de facteurs de croissance en

prophylaxie primaire. La toxicité est surtout digestive et nécessite une prévention par des antiémétiques. Par contre, l'**ABVD** contenant de la bléomycine peut être toxique au niveau pulmonaire, en particulier après 60 ans. Il faut alors limiter la dose cumulative de bléomycine ou d'utiliser le protocole **PVAG** (prednisone, vinblastine, adriamycine et gemcitabine). [102]

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

À l'inverse, chez l'enfant, en raison de la toxicité cardiaque de la doxorubicine, le protocole **ABVD** n'est pas utilisé et les enfants sont traités par le protocole **OEPA** (oncovine, étoposide, adriamycine et prednisone) seul ou suivi d'un traitement sans adriamycine, le **COPDAC** (cyclophosphamide, oncovine, dacarbazine et prednisone). [103]

Dans certaines formes avancées, le protocole de chimiothérapie **BEACOPP** escalade (bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, Oncovin, procarbazine et Prednisone) est associé à des résultats intéressants en diminuant le nombre de patients chimio-réfractaires, le nombre de rechutes, et en augmentant la survie. [104]

Ces meilleurs résultats s'accompagnent, comme souvent, d'une plus grande toxicité à la fois immédiate (surtout hématologique) et tardive (infertilité et 2 % de leucémies secondaires). Plusieurs études prospectives ont comparé la chimiothérapie à base **ABVD** avec le **BEACOPP** escalade chez des patients de moins de 60 ans [104,105].

Dans tous les cas, le risque de rechute mesuré par la survie sans événement est en faveur du **BEACOPP** escalade avec une différence entre 10 et 15 %, mais en dehors de l'étude initiale allemande il n'y a pas de différence en survie. Cette absence de différence peut être liée au suivi encore insuffisant, aux effectifs trop faibles, et au fait que dans l'étude allemande le bras de référence était du **COPP/ABVD**, soit une association plutôt moins efficace que l'**ABVD**. [104]

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

La bonne nouvelle est qu'actuellement, 6 cures de **BEACOPP** escalade comme traitement standard dans les formes avancées permettent de guérir la majorité des patients en 4 mois.

L'étude HD-15 a effectivement comparé le traitement par **BEACOPP** escalade 6 cures (n = 726) vs 8 cures (n = 728) et montre une absence de différence dans les 2 bras sur la survie (95 vs 92 %) et la survie sans rechute avec une toxicité moindre. [97]

Les nouvelles études dans ce domaine vont être de proposer le **BEACOPP** escalade aux patients des formes avancées et de moins de 60 ans mais de faire moins de cures pour limiter la toxicité tardive en s'aidant de la réponse précoce évaluée par la TEP.

D'autres protocoles de chimiothérapie utilisés dans le traitement du LH sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 10 : principales associations de chimiothérapie pour le lymphome de Hodgkin. [53]

|                           | <b>Dose mg/m2</b> | <b>Jours</b>              | <b>RC%</b> | <b>SSP% (ans)</b> | <b>SG% (ans)</b> |
|---------------------------|-------------------|---------------------------|------------|-------------------|------------------|
| <b>MOPP :</b>             |                   |                           | <b>84</b>  | <b>66 (14)</b>    | <b>48 (14)</b>   |
| Chlorméthine              | 6 IV              | 1 et 8                    |            |                   |                  |
| Vincristine               | 1,4 IV            | 1 et 8                    |            |                   |                  |
| Procarbazine              | 100 PO            | 1 à 14                    |            |                   |                  |
| Prednisonne               | 40 PO             | 1 à 14                    |            |                   |                  |
| <b>ABVD</b>               |                   |                           | <b>82</b>  | <b>61(5)</b>      | <b>73(5)</b>     |
| Doxorubicine              | 25 IV             | 1 et 15                   |            |                   |                  |
| Bléomycine                | 10 IV             | 1 et 15                   |            |                   |                  |
| Vinblastine               | 6 IV              | 1 et 15                   |            |                   |                  |
| Dacarbazine               | 375 IV            | 1 et 15                   |            |                   |                  |
| <b>MOPP-ABVD alternés</b> |                   |                           | <b>83</b>  | <b>65(5)</b>      | <b>75(5)</b>     |
| <b>MOPP/ABV hybride</b>   |                   |                           | <b>97</b>  | <b>90,5 (7)</b>   | <b>93,5(7)</b>   |
| Chlorméthine              | 6 IV              | 1                         |            |                   |                  |
| Vincristine               | 1,4 IV            | 1                         |            |                   |                  |
| Procarbazine              | 100 PO            | 1 à 7                     |            |                   |                  |
| Prednisonne               | 40 PO             | 1 à 14                    |            |                   |                  |
| Doxorubicine              | 35 IV             | 8                         |            |                   |                  |
| Bléomycine                | 10 IV             | 8                         |            |                   |                  |
| Vinblastine               | 6 IV              | 8                         |            |                   |                  |
| <b>Stanford V</b>         |                   |                           | <b>99</b>  | <b>89 (5)</b>     | <b>93 (5)</b>    |
| Chlorméthine              | 6 IV              | S 1, 5, 9                 |            |                   |                  |
| Doxorubicine              | 25 IV             | S 1, 3, 5, 7, 9, 11 S 1,  |            |                   |                  |
| Vinblastine               | 6 IV              | 3, 5, 7, 9, 11 S 2, 4, 6, |            |                   |                  |
| Vincristine               | 1,4 IV            | 8, 10, 12 S 2, 4, 6, 8,   |            |                   |                  |
| Bléomycine                | 10 IV             | 10, 12 S 2, 4, 6, 8, 10,  |            |                   |                  |
| Étoposide                 | 60 × 2 IV         | 12 S 1-12                 |            |                   |                  |
| Prednisonne               | 40 PO             |                           |            |                   |                  |
| <b>ChIVPP/EVA</b>         |                   |                           | <b>65</b>  | <b>82 (5)</b>     | <b>95 (5)</b>    |
| Chlorambucil (total)      | 10 total PO       | 1 à 7                     |            |                   |                  |
| Vinblastine (total)       | 6 IV              | 1 et 8                    |            |                   |                  |
| Procarbazine(total)       | 150 PO            | 1 à 7                     |            |                   |                  |
| Prednisolone(total)       | 50 PO             | 1 à 7                     |            |                   |                  |
| Étoposide                 | 200 IV            | 8                         |            |                   |                  |
| Vincristine (total)       | 2 IV              | 8                         |            |                   |                  |
| Adriamycine               | 50 IV             | 8                         |            |                   |                  |
| <b>BEACOPP baseline</b>   |                   |                           | <b>88</b>  | <b>76 (5)</b>     | <b>88 (5)</b>    |
| Bléomycine                | 10 IV             | 8                         |            |                   |                  |
| Étoposide                 | 100 IV            | 1 à 3                     |            |                   |                  |
| Adriamycine               | 25 IV             | 1                         |            |                   |                  |
| Cyclophosphamide          | 650 IV            | 1                         |            |                   |                  |
| Vincristine               | 1,4 IV            | 8                         |            |                   |                  |
| Procarbazine              | 100 PO            | 1 à 7                     |            |                   |                  |
| Prednisonne               | 40 PO             | 1 à 14                    |            |                   |                  |

RC : rémission complète ; SSP : survie sans progression ; SG : survie globale.  
PO : voie orale ; IV : voie intraveineuse ; S : semaine

## **1.2 Radiothérapie :**

Bien qu'elle ait permis de guérir les premiers patients atteints de LH, la radiothérapie n'est actuellement utilisée qu'en adjuvant d'une chimiothérapie efficace et surtout dans les formes localisées. L'utilisation de la radiothérapie après réponse à la chimiothérapie permet de réduire à la fois les champs d'irradiation (sites initialement atteints ou sites volumineux ou sites résiduels) et la dose totale (30 à 36 Gy), ainsi de limiter la toxicité tardive observée dans les années 1980 après des irradiations étendues à 40/45 Gy [53,93].

### **1.2.1 Rayonnements utilisés : [53]**

Les photons X de haute énergie des accélérateurs linéaires ont remplacé les photons du cobalt 60 et présentent plusieurs avantages :

- Un rendement en profondeur excellent et un rayonnement diffusé latéral réduit, permettant une protection des tissus sains,
- un sous-dosage des plans superficiels par rapport aux plans profonds,
- une répartition de dose relativement homogène.

Les électrons produits par les accélérateurs peuvent être utilisés pour délivrer des suppléments de doses limités à des localisations superficielles, comme la paroi thoracique.

### **1.2.2 Volumes irradiés : [53]**

L'irradiation étendue sus-diaphragmatique en mantelet (incluant les deux régions cervico-sus-claviculaires et axillaires, le médiastin et les hiles pulmonaires), complétée par une irradiation de la rate et lombo-aortique (irradiation lymphoïde subtotale) ou en Y inversé (irradiation lymphoïde totale), incluant en outre les chaînes ganglionnaires iliaques et les régions inguinales, est abandonnée, dans le traitement initial, depuis la fin des années 1990.

Ces volumes étendus ont laissé place à l'irradiation des seuls territoires ganglionnaires initialement atteints : aires cervicale, axillaire, médiastinale, latéro-aortique, iliaque et inguinocrurale.

Cette irradiation INVOLVED-FIELD (IFRT) est devenue le volume standard pour une association chimiothérapie-radiothérapie.

La mise en preuve de l'irradiation ganglionnaire (involved node INRT) nécessite l'utilisation d'une imagerie performante (scanner, FDG-PET) dans la détermination des nouveaux champs d'irradiation et des méthodes de fusion automatique des images.

### **1.2.3 Dose, étalement, fractionnement :**

L'irradiation étant délivrée après la chimiothérapie, la dose délivrée sur les territoires initialement envahis est de 30GY.

Dans les stades localisés sus-diaphragmatiques sans facteur de risque, après obtention d'une réponse complète induite par la chimiothérapie, une réduction possible de la dose à 20 GY a été démontrée dans les essais thérapeutiques récents. [106,107]

Un étalement « classique » délivrant 9 à 10 GY (en cinq séances) par semaine reste recommandé. Le rôle majeur de la dose par fraction dans la survenue des complications tardives de la radiothérapie étant démontré, les recommandations sont de ne dépasser en aucun cas 20 GY par fraction. [53]

### **1.2.4 Faisceaux et techniques modernes de l'irradiation : [53]**

Les volumes sont traités le même jour par deux faisceaux, antéropostérieur et postéro antérieur, sur un patient en décubitus dorsal. Les contrôles de dosimétrie et la réalisation de films de contrôle sous l'appareil doivent être systématiques. Les techniques modernes d'irradiation reposent sur la fusion des images TDM-TEP réalisée avant la chimiothérapie en position de traitement, l'irradiation de

conformation et l'irradiation avec modulation d'intensité. Ces techniques sophistiquées permettent de délivrer une irradiation uniquement au niveau des ganglions initialement atteints (INRT) et non plus sur toute l'aire ganglionnaire (involved-field radiotherapy- IFRT). Elles augmentent la précision de l'irradiation tumorale et la protection des organes sains.

#### **1.2.5 Organes à risque et contraintes de dose : [108]**

- La moelle épinière : la dose maximale (Dmax) doit être inférieure à 45 Gy, c'est-à-dire que moins de 2 % de la moelle épinière doivent recevoir une dose supérieure à 45 Gy.
- Les glandes parotides : la dose moyenne doit être inférieure à 30 Gy et le V26 (c'est-à-dire le volume qui reçoit plus de 26 Gy) doit être inférieur à 50 %, dans chacune des deux parotides.
- La thyroïde : lorsque la thyroïde est irradiée dans sa totalité, la Dmax doit être inférieure à 40 Gy, c'est-à-dire que moins de 2 % de la thyroïde doit recevoir une dose supérieure à 40 Gy.
- Les poumons : le V30 (c'est-à-dire le volume qui reçoit plus de 30 Gy) doit être inférieur à 20 %. Le V20 (c'est-à-dire le volume qui reçoit plus de 20 Gy) doit être inférieur à 35 %.
- Le cœur : lorsque le cœur est irradié dans sa totalité, la Dmax doit être inférieure à 30 Gy, c'est-à-dire que moins de 2 % du cœur doit recevoir une dose supérieure à 30 Gy. Lorsque le cœur n'est irradié que partiellement, il faut essayer de protéger au maximum le ventricule gauche et le V40 (c'est-à-dire le volume qui reçoit plus de 40 Gy) doit être le plus faible possible.

- Les reins : en l'absence d'insuffisance rénale, une dose maximale de 20 Gy peut-être délivrée dans un volume cumulé équivalent à un rein entier.
- Les ovaires : la Dmax doit être inférieure à 5 Gy, c'est-à-dire que moins de 2 % d'un ovaire doit recevoir une dose supérieure à 5 Gy.  
Au besoin, il est possible d'organiser une transposition chirurgicale des ovaires avant la réalisation d'une irradiation pelvienne.
- Les têtes humérales : Lors d'une irradiation axillo-susclaviculaire ou d'un mantelet complet, les têtes humérales doivent être protégées par cache.

### **1.3 Intensification thérapeutique :**

#### **1.3.1 Autogreffe :**

L'intensification thérapeutique avec autogreffe n'est pas indiquée dans le traitement de première ligne. Les premiers essais tendaient à montrer un possible bénéfice de l'intensification thérapeutique précoce chez les patients ayant un stade disséminé avec facteurs de risque. Pour ces patients, trois essais thérapeutiques ont montré une équivalence en termes de survie sans rechute et de survie globale entre une consolidation par conditionnement autogreffe en première réponse versus une chimiothérapie à doses conventionnelles comportant la doxorubicine, ou avec intensité de dose. [53]

#### **1.3.2 allogreffe : [109]**

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

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

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

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

#### **1.4 Nouvelles molécules en développement dans le traitement du LH :**

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

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

La recherche de nouveaux médicaments va donc vers de nouvelles thérapies plus ciblées pour limiter les effets secondaires et pour améliorer les résultats des patients qui rechutent après autogreffe ou qui sont réfractaires primaires. [93]

#### **1.4.1 L'Utilité du brentuximab vedotin (SGN-35) dans le LH :**

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

La surexpression de CD30 peut entraîner l'activation de la voie NF-kB, indépendamment de son ligand. Elle peut également avoir un rôle dans le maintien de la mémoire Lymphocytes T CD4 + et dans la co-stimulation de l'interleukine-4 et CD28 au cours de l'activation des cellules T. [110]

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

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

La combinaison de la chimiothérapie avec le brentuximab vedotin montre également une action anti-tumorale dans des modèles précliniques. [110]

L'essai pivot en phase II du développement clinique [111] sur 102 patients en rechute ou réfractaires après une Greffe autologue de moelle osseuse, a objectivé un taux de réponse de 75 %, dont 34 % de réponses complètes et 41 % de réponses partielles. La réponse au traitement par Brentuximab était rapide (12 semaines en moyenne) avant d'atteindre une réponse complète à 20 mois du traitement. Pour la survie sans progression, elle était de 5,6 mois alors que la survie globale était 22,4 mois.

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

La FDA a également approuvé un essai clinique qui combine adriamycine, la vinblastine, dacarbazine/SNG-35 contre ABVD seul dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne (la bléomycine exclue de la première combinaison à cause de son risque élevé de toxicité pulmonaire). [110]

Les principaux effets secondaires de l'anti-CD30 sont hématologiques en plus de rare cas de leucoencéphalopathies causés par la réactivation du Virus JC (Papovavirus). [112,113]

#### **1.4.2 L'utilité des Inhibiteurs de désacétylase d'histone :**

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

La conception de stratégies thérapeutiques visant à corriger les troubles du code des histones, principalement grâce à l'utilisation des inhibiteurs d'HDAC (HDACi) constitue une voie prometteuse pour améliorer le pronostic des patients avec des affections impliquant des perturbations épigénétiques. À cet égard, plusieurs essais comprenant des inhibiteurs des HDAC, tels le vorinostat, panobinostat et romidepsine ont été lancés dans le lymphome de Hodgkin. [110]

Pour le Panobinostat, qui a été évalué dans des essais cliniques en phase-IA/II chez les patients atteints de LH, une réponse partielle a été obtenue chez 38 % patients avec une bonne tolérance au traitement en dehors d'une thrombocytopénie, de nausées et de diarrhées. [110]

Les résultats initiaux sur l'entinostat montrent que sur 23 patients qui ont pu être évalués, 65 % ont obtenu le contrôle de la maladie et 35 % ont progressé au cours du traitement. [114]

Plusieurs essais utilisent d'autres inhibiteurs des HDAC (mocetinostat et Mocetinostat) sont en cours. [115, 116, 117]

### **1.4.3 L'utilité de la Bendamustine :**

Le bendamustine est un médicament classé comme agent alkylant. Il induit l'apoptose en raison de son activité d'alkylation p53-dépendante, avec un effet endommageant l'ADN. [110]

Une étude de phase II publiée en 2012, réalisée sur 36 patients atteints de LH en rechute ou chimio réfractaire et qui ne sont pas des candidats à la greffe autologue de moelle osseuse ou qui ont rechuté après ce traitement, montre que le taux de réponse global était de 53 %, dont 33 % des réponses complètes et 19 % partielles. La durée moyenne de la réponse était de 5 mois. Le traitement consistait en une perfusion de 120 mg/m<sup>2</sup> pendant 30 minutes aux jours 1 et 2 tous les 28 jours. Les principaux effets secondaires observés sont d'ordre hématologique. [118]

Plus récemment, des auteurs travaillent sur la possibilité de combiner ce traitement avec d'autres agents qui pourraient maintenir la durée de la réponse. Une combinaison qui pourrait être prometteuse est brentuximab vedotin avec bendamustine, l'évérolimus, la lénalidomide ou gemcitabine, ce qui pourrait élargir les possibilités du traitement. [110,119]

#### **1.4.4 L'utilité du Lenalidomide :**

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

Diverses études ont montré son activité clinique dans divers types de lymphomes. Le Lénalidomide interagit avec le microenvironnement de la tumeur entraînant des actions : immunomodulatrices, anti-angiogéniques, et pro-apoptotiques (Figure 26). [110]

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

Les toxicités communes de grade 3-4 observées sont : les neutropénies (47 %), les anémies (29 %) et les thrombopénies (18 %). [120]

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

#### **1.4.5 Les autres traitements : [110]**

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

Le Lestaurtinib est un inhibiteur de multiples kinases qu'inhibe la phosphorylation de JAK2, STAT5 et STAT3, ce qui provoque la réduction de l'expression de BclxL, ce qui explique son effet pro-apoptotique sur les cellules de Hodgkin. Un autre inhibiteur oral de JAK2 (pacritinib) a montré un effet clinique sur le lymphome de Hodgkin réfractaire dans un essai de phase I. [121]

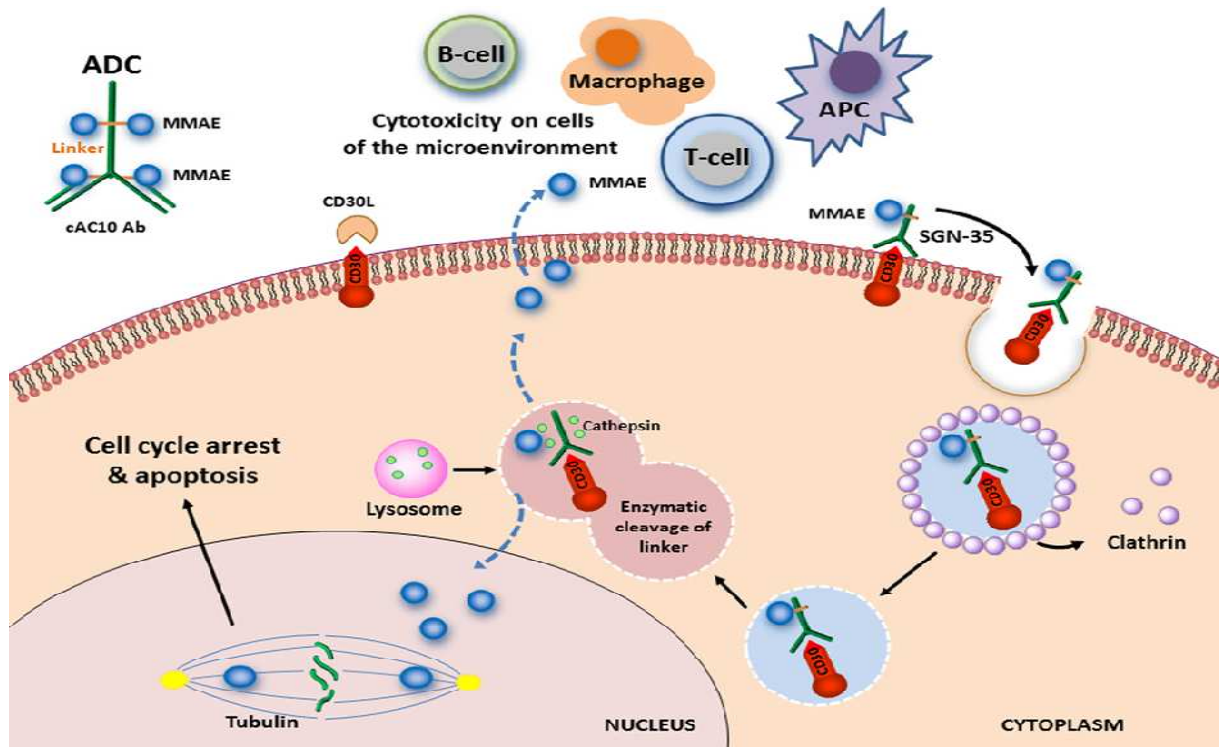


Figure 25 : Mécanisme d'action de SGN-35. Les anticorps se lient au médicament, conjugué à des molécules CD30 sur la surface des cellules HRS.

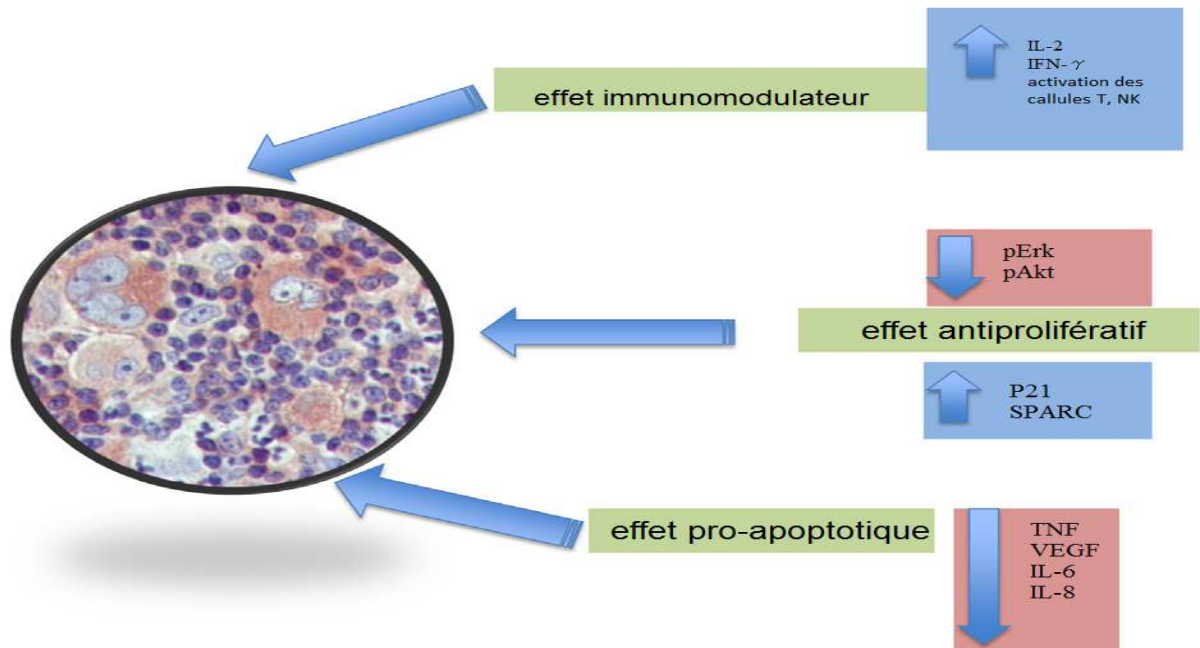


Figure 26 : Le mécanisme d'action du Lénalidomide.

## **2 Stratégies thérapeutiques initiales :**

D'un point de vue thérapeutique pratique, on distingue les patients au stade III ou IV, atteints d'une tumeur massive ou de symptômes B, dont la maladie est dite avancée, des patients qui ne présentent pas ces caractéristiques et dont la maladie est dite limitée. Les patients atteints de maladie limitée sont classés en plus selon les résultats favorables ou défavorables. [93]

### **2.1 Traitement des stades localisés I-II :**

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

La durée de la chimiothérapie, les doses de radiothérapie, la place de la chimiothérapie exclusive sont des questions d'actualité qui justifient la poursuite d'essais thérapeutiques. [26]

#### **2.1.1 Stades localisés favorables :**

Le traitement standard comporte la chimiothérapie initiale de type **ABVD** en trois à quatre cycles, suivie de l'irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy en cas de rémission complète, et d'un complément à 36 Gy en cas de réponse partielle.

Une alternative du protocole **ABVD** est d'administrer 2 cures du protocole **Stanford V**.

Les résultats attendus sont un taux de survie sans rechute à 5 ans de l'ordre de 90-95 % et un taux de survie de l'ordre de 95-98 %.

Dans le groupe favorable, la durée de la chimiothérapie, la dose d'irradiation sur les territoires atteints sont les principales questions posées dans les essais thérapeutiques récents et à venir. [26]

Effectivement, le traitement classique à base de 4 cures d'**ABVD** suivie de radiothérapie (*involved-field radiotherapy, IFRT*) pourrait être réduit par exemple en diminuant le nombre de cures de chimiothérapie ou en supprimant la radiothérapie. L'étude HD10 du GHSG, chez des patients présentant une forme localisée avec facteurs pronostiques favorables, suggère qu'un traitement par 2 cures d'**ABVD** suivi de 20 Gy d'IFRT serait aussi efficace qu'un traitement par 4 cures d'**ABVD** suivi de 30 Gy d'IFRT. ce qui minimise le risque d'effets indésirables à long terme, tels que les tumeurs solides, les troubles cardiaques et thyroïdiens, principaux problèmes chez ce type de patients.[98]

D'autres schémas thérapeutiques sont en cours de validation se basant cette fois sur l'évaluation intermédiaire de la TEP après 2-3 cures de chimiothérapie (**ABVD**) :

- Les patients chez qui le score de Deauville de 1 ou 2, une simple surveillance clinique s'impose.
- Tandis que ceux dans le score de Deauville à 3 ou 4 auront une cure de chimiothérapie (**ABVD**) supplémentaire (total de 4) suivie d'une radiothérapie ISRT (*involved site radiotherapy*).
- La biopsie est recommandée pour tous les patients avec un score de Deauville à 5 après l'achèvement d'**ABVD**. La radiothérapie ISRT est recommandée pour les patients ayant une biopsie négative, tandis que les patients avec une biopsie positive devraient être gérés comme une forme réfractaire. [98]

### **2.1.2 Stades localisés défavorables :**

Le traitement standard comporte la chimiothérapie initiale de type **ABVD**, quatre à six cycles suivis de l'irradiation des territoires initialement atteints selon les mêmes modalités que pour le groupe favorable. Les résultats attendus

sont un taux de survie sans rechute à 5 ans de l'ordre de 80-85 %, et des taux de survie de l'ordre de 85-90 %

Là aussi l'**ABVD** peut être remplacé par le **Stanford V** avec des résultats presque identiques, cependant, la facilité d'administration de l'**ABVD** par rapport au **Stanford V** en fait le régime de choix.

Les essais thérapeutiques récents cherchent à définir les modalités optimales de l'association chimio-radiothérapie

L'essai HD11 du groupe allemand a évalué la dose de radiothérapie en comparant, après quatre cycles d'**ABVD** ou **BEACOPP** standard, 30 Gy contre 20 Gy de radiothérapie sur les territoires initialement atteints et dont les résultats récents montrent une équivalence en termes de survie sans échec et de survie globale avec un suivi médian de 28 mois. Cependant, le groupe ayant reçu des doses de radiothérapie plus élevées ont eu plus d'effets indésirables. [98]

Le nombre de cycles de chimiothérapie dépendra de la présence ou non de facteurs de mauvais pronostic et de l'évaluation de la TEP.

- *Pour les formes non bulky*, 4 cures d'**ABVD** sont initialement administrées suivies par une évaluation intermédiaire avec TEP :
  - Une radiothérapie ISRT ou 2 cures supplémentaires d'**ABVD** (total de 6) sont recommandées pour les patients avec un score de Deauville de 1 à 3.
  - Les patients avec un score de Deauville de 4 sont traités avec 2 cures supplémentaires d'**ABVD** seules (total de 6), suivie par une restadification. La radiothérapie ISRT est recommandée pour ceux avec un score de Deauville de 1 à 3 ou un score de 4 à 5 avec une biopsie négative, après l'achèvement de 6 cycles d'**ABVD**.

- La biopsie est recommandée pour les patients avec un score de Deauville de 5
  - Deux cures supplémentaires d'**ABVD** (total de 6) avec une radiothérapie ISRT sont recommandées pour ceux avec une biopsie négative
  - les patients ayant une biopsie positive devraient être gérés comme une maladie réfractaire.
- ***Pour les formes bulky*** avec ou sans symptômes B, 4 cures d'**ABVD** sont initialement administrées suivies par une évaluation intermédiaire avec TEP.
  - Les patients avec un score de Deauville de 1 à 3 sont traités avec une radiothérapie seule ou en combinaison avec 2 cures supplémentaires d'**ABVD** (total de 6),
  - ceux avec un score de Deauville de 4 sont traités avec 2 cures supplémentaires d'**ABVD** (total de 6) suivi d'une ISRT.
  - La biopsie est recommandée pour tous les patients avec un score de Deauville de 5. Si la biopsie est négative, les patients doivent recevoir 2 cycles supplémentaires d'**ABVD** (total de 6) avec une ISRT. Les patients ayant une biopsie positive devraient être gérés comme une maladie réfractaire. [98]

## **2.2 Traitement des stades avancés III- IV :**

Malgré une amélioration de la survie globale de l'ordre de 10 à 15 % au cours des 30 dernières années, seulement 40 à 60 % des stades IIIB et IV sont en vie à 10 ans d'après la base de données internationale. Ces résultats justifient le développement de stratégies adaptées aux facteurs pronostiques, en tenant compte également de la toxicité à long terme.

La chimiothérapie exclusive à doses conventionnelles comportant la doxorubicine, selon le protocole **ABVD**, avec un total de huit cycles sous réserve d'obtention d'une réponse complète après six cycles, est le traitement de référence des stades IIIB et IV. L'équivalence entre huit et six cycles n'a pas été démontrée pour ce groupe de patients. Au-delà de huit cycles, la poursuite du traitement n'apporte pas de bénéfice supplémentaire en termes de durée de réponse, mais augmente les risques de toxicité. Après la chimiothérapie à doses conventionnelles, 10 à 20 % des patients sont réfractaires et 30 à 40 % des patients mis en rémission complète rechutent dans les 5 ans.

Le protocole **Stanford V** suivi d'une irradiation des atteintes volumineuses permet des résultats intéressants et peut constituer une alternative à l'**ABVD**.

Le protocole **BEACOPP** renforcé introduit une intensité de dose dès la chimiothérapie initiale permet une réduction du taux de progression précoce, une amélioration de la survie sans échec et de la survie globale par rapport au protocole **BEACOPP** standard et **COPP/ABVD**, avec une toxicité hématologique plus importante. [53]

**Actuellement**, il y a une tendance à déterminer les protocoles thérapeutiques idéals en se basant sur l'évaluation de la TEP-FDG : [98]

- Le protocole **ABVD** : initialement administré pendant 4 cycles suivis par une réévaluation avec la TEP.
  - Pour les patients avec un score de Deauville de 1 à 3 on rajoute 2 cures supplémentaires (total de 6).
  - Pour les patients avec un score de Deauville de 4 ou 5, il existe 2 attitudes :
    - Rajouter 4 cures **AVBD** puis réévaluation par TEP.
    - Alternation avec le **BEACOPP** escalade (4 cycles).

- Le protocole **Stanford V** : administré 3 cycles suivis par une réévaluation à la TEP.
  - Les patients avec un score Deauville de 1 à 4 et pour ceux avec un score de Deauville à 5 avec une biopsie négative doivent bénéficier d'une radiothérapie (30-36 Gy) dans les 2-3 semaines après la fin de la chimiothérapie, sur les sites initiaux dont la taille > 5 cm ainsi que splénique.
  - pour les patients avec une biopsie positive devrait être géré comme une maladie réfractaire.
- Le protocole **BEACOPP** renforcé : administré pendant 6 cycles suivis par une réévaluation avec la TEP.
  - Aucun autre traitement n'est nécessaire pour les patients avec un score de Deauville 1 ou 2.
  - une radiothérapie ISRT aux sites TEP-positifs résiduels > 2,5 cm est recommandée pour les patients avec un score Deauville de 3 ou 4.
  - Une biopsie est recommandée pour tous les patients avec un score Deauville à 5. La surveillance est l'option chez les patients avec une biopsie négative tandis que les patients ayant une biopsie positive devraient être gérés comme une maladie réfractaire.

## 2.3 Formes particulières :

### 2.3.1 Lymphome de Hodgkin pendant la grossesse :

Entre 0,5 et 1,0 % des cas de lymphome de Hodgkin surviennent durant une grossesse. L'attitude spécifique pour chaque patiente dépend de l'âge de la grossesse et de la présentation de la maladie. [122]

Le risque fœtal lié aux traitements conduit à différer le traitement au-delà du premier trimestre, excepté pour les patientes ayant une maladie symptomatique, disséminée ou une atteinte médiastinale volumineuse. Les options de traitement comportent une irradiation sus-diaphragmatique localisée avec protection utérine et monitoring de la dose délivrée au fœtus, une chimiothérapie par vinblastine ou **ABVD**. En cas d'atteinte cervicale ou axillaire isolée, une irradiation adaptée peut précéder le traitement plus complet après l'accouchement.

Au cours du deuxième et du troisième trimestre, les indications d'un traitement adapté ne doivent pas être différées, et la prise en charge par l'équipe obstétricale permet d'organiser l'accouchement dans les conditions optimales.

L'interruption volontaire de grossesse est envisageable avant 20 semaines, en présence de critères de gravité ou en présence d'une rechute d'une maladie antérieurement traitée.

Chez la femme en âge de procréation, la réalisation d'un test de grossesse avant traitement est nécessaire et le maintien d'une contraception pendant le traitement est recommandé. [123]

### **2.3.2 Lymphome de Hodgkin et syndrome d'immunodéficience acquise :**

Le traitement du LH coïncidant avec l'infection à VIH est difficile en raison de la fréquence des infections opportunistes, de la probabilité de dysfonctionnement des organes à cause du VIH ou d'autres infections virales telles que l'hépatite, de la nécessité d'employer un traitement anti-VIH et d'autres antibiotiques, ainsi que des médicaments de soutien qui peuvent tous interagir avec les agents chimiothérapeutiques nécessaires.

Le meilleur traitement combine les médicaments antirétroviraux hautement actifs (HAAR) avec une prophylaxie anti-infectieuse (antiherpétiques et antifongiques) et le recours à des facteurs de croissance hématopoïétique. [124]

Cependant, même avec des soins de soutien intensifs et de la chimiothérapie appropriée, les taux de réponse et la guérison sont plus faibles que dans la population non infectée par le VIH. Le taux de rémission complète est de l'ordre de 60 % [20] et atteint 79 % dans une seule série française rétrospective. [91] La survie médiane est voisine de 13 à 22 mois [124,125] et est influencée par le taux de CD4.

### **2.3.3 Lymphome de Hodgkin chez les personnes âgées : [21]**

Chez les patients âgés atteints d'un lymphome de Hodgkin, les résultats thérapeutiques sont moins efficaces. Le taux de survie globale à 5 ans, qui est de 80 % chez les patients de moins de 65 ans, tombe à moins de 50 % chez ceux âgés de plus de 65 ans. Les explications sont notamment le stade plus avancé au moment du diagnostic, les comorbidités, un diagnostic tardif, une stadification incomplète, les difficultés d'application des protocoles thérapeutiques et du maintien des doses nécessaires.

Il est à noter que, lorsque des patients âgés supportent une chimiothérapie aux doses semblables à celles qui sont utilisées chez des plus jeunes, on peut obtenir des résultats équivalents. La meilleure démarche thérapeutique pour les patients âgés est de tenter de les traiter comme les plus jeunes. Pour les patients ayant des antécédents pulmonaire ou cardiaque, il peut être nécessaire de réduire ou d'éliminer respectivement la bléomycine ou la doxorubicine.

### **3 Évaluation post-thérapeutique :**

La rémission est affirmée par un bilan clinique et d'imagerie des localisations initiales voire une BOM en cas d'atteinte médullaire initiale. Le but du traitement est d'obtenir une rémission complète (RC), c'est-à-dire une disparition de toutes les lésions initiales (ou des adénopathies inférieures à 15 mm).

En cas de masse médiastinale persistante, la TDM est insuffisante pour distinguer une maladie résiduelle active d'un tissu cicatriciel. Dans les années 1990 on avait introduit le concept de RC incertaine qui correspondait à une rémission partielle de plus de 75 %, stable sur 2 examens successifs et avec la même valeur qu'une RC. [22] Ces masses résiduelles se sont avérées négatives à la TEP en cas de RC vraie. La TEP couplée au scanner est devenue essentielle pour l'évaluation des lésions résiduelles post-thérapeutiques

La positivité d'une TEP-FDG après traitement constitue un élément majeur prédictif de rechute, conduisant le clinicien à un complément d'explorations, un suivi rapproché et à adapter l'attitude thérapeutique [24]

### **4 Traitement des rechutes et des formes réfractaires :**

#### **4.1 Fréquence :**

Environ 10 à 20 % des patients rechutent après obtention d'une réponse complète (5 à 10 % dans les stades localisés favorables, 15 à 20 % dans les stades localisés défavorables) alors que 10 à 15 % des patients voient leur maladie évoluer après une réponse initiale aux traitements.

La plupart de ces rechutes sont révélées par un examen clinique régulier, plus que par des investigations radiologiques ou tomodensitométriques.

Cependant, l'apparition de nouveaux outils comme la tomographie avec émission de positons (TEP-FDG) pourrait permettre de détecter encore plus précocement ces rechutes ou l'absence de réponse complète. [26]

#### **4.2 Facteurs pronostiques :**

La durée de la réponse au traitement initial était le premier facteur rapporté dès 1979 comme prédictif d'une efficacité du traitement de rattrapage et permettait de séparer trois groupes :

- les formes réfractaires, sans réponse au traitement initial ;
- les rechutes précoces, survenant dans les 12 mois après la fin du traitement ;
- les rechutes tardives.

Un score pronostique établi à partir d'une base de données de 4 754 patients traités dans les essais thérapeutiques allemands entre 1988 et 1999, dont 422 rechutes, est fondé sur trois variables :

- la durée de la réponse initiale (plus ou moins de 12 mois),
- le stade à la rechute (stade I/II ou III/IV)
- et le degré d'anémie (taux d'hémoglobine inférieur à 120 g/l pour les hommes, inférieur à 105 g/l pour les femmes).

Ce score permet une stratification des rechutes en quatre groupes pronostiques dont la survie et la survie sans seconde progression sont différentes. [53]

Une stratification un peu différente, utilisée par des équipes françaises, est fondée sur la durée de la réponse inférieure à 12 mois, les stades III ou IV lors de la progression, et la rechute en territoire irradié à 30 Gy. Elle permet de définir trois groupes : [53]

- groupe à haut risque comportant les patients réfractaires au traitement initial et les rechutes avec deux ou trois facteurs de risque.
- groupe de risque intermédiaire comportant les rechutes avec un facteur de risque.
- groupe comportant les rechutes sans facteur de risque

Cependant, le manque de concordance entre les études rapportées par rapport aux autres variables qui influent sur les résultats (par exemple l'âge, les symptômes B, ou la rechute dans un champ de rayonnement précédent) reflète probablement la variabilité biologique sous-jacente de la maladie, insuffisamment capturé par les paramètres cliniques disponibles.

### **4.3 Les modalités du traitement :**

#### **4.3.1 Maladie réfractaire primaire**

Les patients avec une maladie réfractaire primaire, est défini comme la progression ou la non-réponse pendant le traitement d'induction ou dans les 90 jours de la fin du traitement, ont généralement une évolution clinique lamentable.

Chez ces patients, La Chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe de cellules souches autologues (HDCT-ASCT) est actuellement considérée comme le traitement de choix. Une analyse des résultats du traitement chez les patients atteints du LH réfractaire primaire dans 2 études rétrospectives multicentriques, a montré que la survie sans échec à 5 ans et la survie globale étaient

respectivement à 17 et 26 %, contre 31 et 43 % pour ceux traités par chimiothérapie standard ou une HDCT-ASCT. [126,127]

#### **4.3.2 Maladie en rechute**

En pratique, il était courant de traiter les patients en rechutes tardives (>12 mois après le traitement initial) avec le même régime de chimiothérapie qu'ils avaient reçu comme traitement de première ligne. Avec une réponse secondaire complète de 80 % et un taux de survie médiane d'environ 4 ans. [128]

En revanche, pour les patients atteints d'une rechute dans les 12 mois, différents régimes de chimiothérapies de rattrapage ont été testés. (Tableau 11)

Ces essais montrent des taux de réponse globale de 60 % à 87 %, avec chevauchement des intervalles de confiance de 95 %. La toxicité signalée dans ces essais est largement hématologique, bien que la toxicité gastro-intestinale (nausées et vomissements) soit également fréquente. Le nombre optimal de cycles de chimiothérapie de rattrapage à administrer n'est pas connu, typiquement, 2-3 cycles de traitement sont administrés.

L'utilisation d'un schéma de traitement de rattrapage présentant un taux de réponse élevé et une toxicité acceptable, qui ne porte pas atteinte à la mobilisation des cellules souches, est recommandé. [129]

Cependant, aucun des essais randomisés n'a comparé l'efficacité des différents régimes classiques dans le traitement de rattrapage, ainsi, aucune norme de traitement n'a été identifiée.

Malgré les réponses à ces approches thérapeutiques, les patients rechutent ensuite et meurent de la maladie ou de la progression des complications du traitement d'où la nécessité de consolider les résultats obtenus par ASCT. [128] La survie sans événement à 3 ans est supérieure à 50 % chez les patients traités avec intensification. [129]

Tableau 11 : régimes de chimiothérapies de rattrapage dans le lymphome de Hodgkin récidivant ou réfractaire. [129]

| Regime de chimiothérapie | N. de patients | CR (%), 95 % CI | PR (%), 95 % CI |
|--------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Dexa –BEAM</b>        | 144            | 27(20-34)       | 54(46-62)       |
| <b>Mini-BEAM</b>         | 55             | 49(35-63)       | 33(21-47)       |
| <b>ICE</b>               | 65             | 26(16-39)       | 59(46-71)       |
| <b>DHAP q2wk</b>         | 102            | 21(13-29)       | 68(59-77)       |
| <b>GDP</b>               | 23             | 17(5-39)        | 52(31-73)       |
| <b>GVD</b>               | 91             | 19              | 51              |
| <b>IEV</b>               | 51             | 76(60-88)       |                 |
| <b>MINE</b>              | 157            | NM              | NM              |
| <b>IV</b>                | 47             | 45(30-60)       | 38(25-54)       |

CR : réponse complète, CI : intervalle de confiance, PR : réponse partielle, NM : non mesuré.

DHAP : dexaméthasone, ara-C, cisplatine.

GDP : gemcitabine, dexaméthasone, cisplatine.

GVD : gemcitabine, vinorelbine, doxil (liposomal doxorubicin).

ICE : ifosfamide, carboplatine, etoposide.

IEV : ifosfamide, etoposide, vinorelbine.

IV : ifosfamide ; vinorelbine.

MINE : mitoguazone, ifosfamide, vinorelbine; etoposide.

## 5 Complications thérapeutiques :

Bien que le taux de guérison des patients atteints de LH, tous stades confondus, soit proche de 80 %, l'excès de mortalité observé au-delà de 15 ans est lié essentiellement à l'apparition de seconds cancers et aux complications cardiaques. [53]

La dose de radiothérapie et les agents alkylants seraient les principaux facteurs de risque. Le risque semble diminuer avec l'ABVD, qui ne contient pas d'agent alkylant.

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

### **5.1.Complications malignes :**

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

Bien évidemment, de multiples facteurs liés au traitement lui-même concourent à la survenue d'un second cancer dont : le type et la dose de chimiothérapie associée à la radiothérapie, la taille des faisceaux d'irradiation, la localisation de l'irradiation, la dose d'irradiation.... Mais, par ailleurs, il a pu être montré que certaines habitudes de vie chez les patients traités (tabagisme, exposition solaire, régime alimentaire...) pouvaient accroître encore plus le risque, et ce de manière plus importante que pour la population générale. [5]

Une Méta-analyse récente réalisée par Franklin et ses collègues a montré que le risque de développer des cancers secondaires était plus faible avec le traitement combiné de chimio-radiothérapie qu'avec une radiothérapie seule. [130]

Presque tous les types de cancer sont augmentés en incidence (sauf notamment les cancers de la prostate) mais par ordre de fréquence, les seconds cancers les plus fréquents chez les patients traités pour un lymphome de Hodgkin sont : [26]

### **5.1.1 Les leucémies aiguës et les myélodysplasies**

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

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

### **5.1.2 Les lymphomes non hodgkiniens**

Le taux cumulé d'incidence à 15 ans est compris entre 1,2 et 2,1 %. L'augmentation du risque est comprise entre 9,2 et 14 cas pour 10 000 habitants et par an.

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

### **5.1.3 Les tumeurs solides secondaires**

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

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

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

## **5.2 Complications non malignes :**

### **5.2.1 Les complications cardiovasculaires**

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

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

Ces complications cardio-vasculaires sont représentées essentiellement par :

- insuffisance cardiaque par cardiomyopathie.
- Infarctus du myocarde et/ou insuffisance cardiaque par coronaropathie.
- Péricardite constrictive.
- Valvulopathies.
- Troubles de conduction.
- Troubles du rythme cardiaque.

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

Les anomalies des artères coronaires, dues à l'atteinte ischémique causée par la RTH, atteints 15 % des patients dans les 5 premières années de traitement, leur incidence augmente significativement après 10 ans. [98]

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

### **5.2.2 Les complications pulmonaires :**

Les complications pulmonaires n'affectent pas de façon significative la survie des malades contrairement aux atteintes cardiaques. Néanmoins, elles interfèrent avec leur qualité de vie. [5]

L'atteinte pulmonaire survenue essentiellement après irradiation médiastinale peut revêtir plusieurs aspects : des symptômes transitoires (toux, dyspnée) apparaissant dans le mois qui suit l'irradiation, fibrose médiastinopulmonaire, sclérose des apex, pneumothorax spontané et plus rarement la maladie veino-occlusive, alors que la pleurésie post radique a complètement disparu [5,131].

Ces complications sont aggravées par l'association d'une chimiothérapie contenant la bléomycine qui induit une toxicité pulmonaire chez environ 10 % des patients avec une atteinte fatale dans 1 % des cas, de plus l'effet de la bléomycine est dose dépendante : l'incidence de la fibrose interstitielle augmente régulièrement avec des doses cumulées supérieures à 450 mg [5]. Il survient plus fréquemment chez les sujets d'âge avancé et peut entraîner des dégâts très sévères quand elle s'associe à la gemcitabine. [132]

Martin et ses collègues ont rapporté que la toxicité pulmonaire induite par la bléomycine diminue de façon significative le taux de survie globale à 5 ans, en particulier chez les patients âgés de plus de 40 ans. Ils ont également montré que l'utilisation de facteur de stimulation des granulocytes (G-CSF) avec la chimiothérapie augmente de manière significative l'incidence de la BPT (26 % vs. 9 %). [133,134]

### **5.2.3 Les complications infectieuses : [53]**

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

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

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

### **5.2.4 Complications endocriniennes : [53]**

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

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

Les conséquences sur la fertilité sont dominées par le risque de stérilité, et résultent essentiellement des chimiothérapies contenant des alkylants. L'azoospermie est quasi constante et le plus souvent définitive après alkylants.

Après **ABVD**, l'azoospermie survenant chez environ la moitié des patients est le plus souvent réversible.

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

## **6 Surveillance après traitement :**

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

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

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

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

Au cours des cinq premières années, le risque de survenue d'une rechute justifie la réalisation d'examens systématiques (radiographie thoracique, numération-formule sanguine, VS) ; la TDM est utile chez les patients ayant des localisations thoraciques ou sous-diaphragmatiques et en cas de suspicion d'évolution. Au-delà de 5 ans, la surveillance est orientée vers la prévention et la détection de complications, en particulier cardiaques, thyroïdiennes, gonadiques et des secondes tumeurs. [53]

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

Les patients qui ont subi une radiothérapie de la tête ou du cou doivent suivre un programme strict de prophylaxie dentaire en raison des effets délétères d'une diminution de la sécrétion de salive, il faut également doser la thyroïdostimuline (TSH) chaque année en raison d'un risque de 50 % d'hypothyroïdie. [21]



# OBSERVATION



Nous rapportons dans ce travail le cas d'un patient présentant un lymphome de Hodgkin à localisation rénale, traité dans le service de médecine interne de l'hôpital Moulay Ismail à Meknès

## **1- Identité et histoire de la maladie :**

Il s'agissait de Mr BA, âgé de 74 ans qui occupait la fonction d'un chauffeur et qui est actuellement en retraite.

Dans ces antécédents on notait surtout :

- Un tabagisme chronique à 50 paquets/année.
- Une appendicectomie en 1998
- Une Cure pour une hypertrophie bénigne de la prostate en 2001.

Le patient a été admis, en juillet 2008, pour des masses cervicales droites évoluant depuis 6 mois et augmentant progressivement de taille, associée à une altération de l'état général faite d'une asthénie d'aggravation progressive et d'un amaigrissement important estimé à environ 10Kg. Le patient rapportait également la survenue de fièvre intermittente et des sueurs nocturnes.

## **2- L'examen clinique :**

L'examen clinique, à l'admission, retrouvait un patient apyrétique avec un Performens Status à 1, les conjonctives légèrement décolorées, pesant 61 Kg pour une taille de 173 cm (soit une surface corporelle de 1,8 m<sup>2</sup>).

L'examen des aires ganglionnaires montrait des adénopathies cervicales bilatérales et inguinales droites (figure 27). Ces adénopathies étaient de consistance molle, mobiles par rapport au plan profond et superficiel, bien limités avec une taille qui varie entre 1 et 3 cm. L'abdomen souple avec une

splénomégalie (pointe de la rate) sans hépatomégalie ou d'autres masses palpables. Il n'existait pas de masse donnant le contact lombaire ni globe vésicale.

Le reste de l'examen somatique, notamment cardiaque, pleuro-pulmonaire, neurologique était sans particularité et la pression des reliefs osseux était indolore.

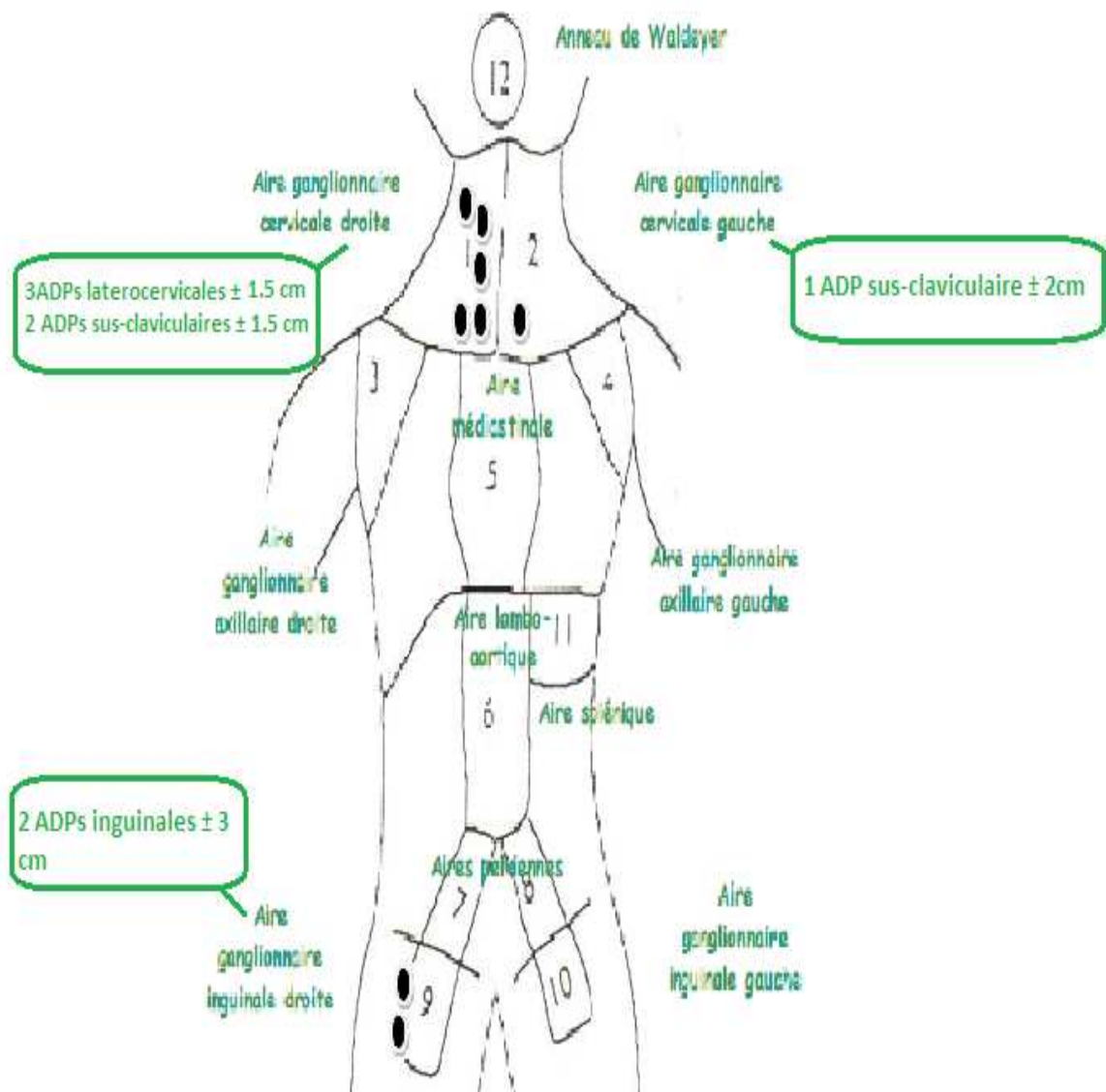


Figure 27 : schéma détaillé des aires ganglionnaires atteintes.

### 3- Diagnostic positif : Étude anatomo-pathologique

La biopsie d'une ADP cervicale avec étude immunohistochimique a établi le diagnostic d'un LH en montrant une architecture ganglionnaire totalement effacée et détruite, remplacée par une population cellulaire réactionnelle, constituée de petits lymphocytes, de plasmocytes matures, d'histiocytes et de rares polynucléaires éosinophiles. Sur ce fond, existait de nombreuses cellules de Hodgkin (cellules de taille moyenne avec des noyaux clairs et un nucléole proéminent) et de quelques cellules de Reed-Sternberg (cellules de grande taille, possèdent des noyaux bilobés, parfois en miroir présentant deux volumineux nucléoles. Le cytoplasme de ces cellules était assez abondant, amphophile). Cet aspect évoquait un Lymphome de Hodgkin à cellularité mixte (figure 28).

L'étude immunohistochimique a confirmé le diagnostic du lymphome de Hodgkin en objectivant une expression du CD30 et du CD15 par les cellules de Reed-Sternberg. (Tableau 12)

Tableau 12 : résultat des marqueurs immun histochimiques

| Anticorps utilisés                            | Cellules néoplasiques |  |
|---|-----------------------|--|
|   | Intensité             | %  |
| <b>Anti CD 15</b><br><b>Clone 80h5</b>        | ++                    | Positivité para nucléaire d'assez nombreuses cellules de Sternberg |
| <b>Anti CD30 (Ki-1)</b><br><b>Clone HRS-4</b> | ++                    | Positivité membranaire de quelques cellules de Sternberg           |

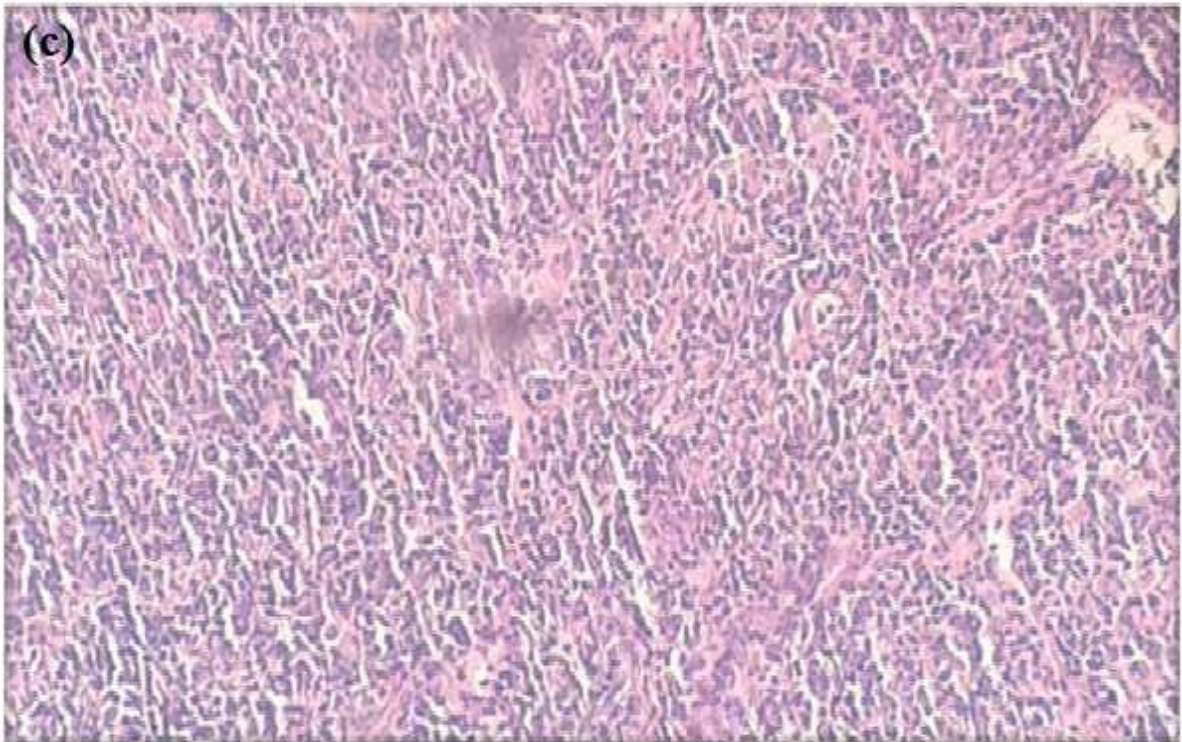
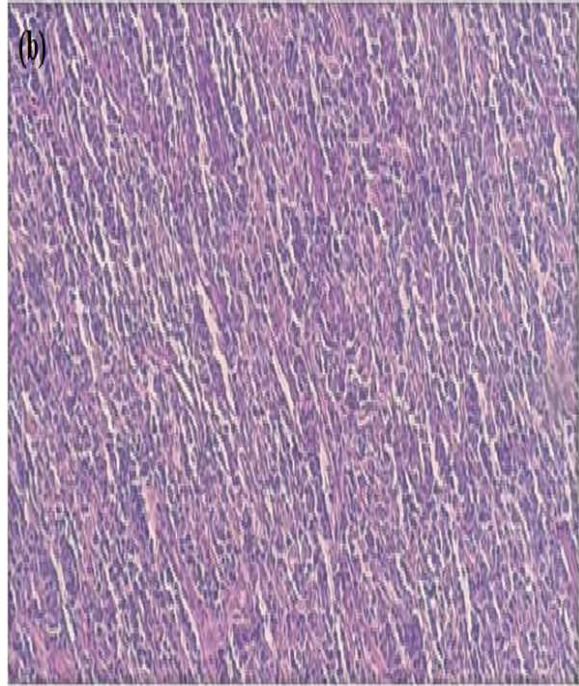


Figure 28 : aspect histologique de la biopsie ganglionnaire.

(a) : HE x 100 ; (b) : HE x 200; (c) : HE x 400

## 4- Bilan d'extension pronostique et pré-thérapeutique :

### 4.1 Bilan d'extension :

Le bilan d'extension\_réalisé en cours d'hospitalisation comportait :

- a. **Radiographie pulmonaire de face** : n'a pas montré d'opacité médiastinale ou d'atteinte pleuro-pulmonaire. (Figure 29)
- b. **TDM thoraco-abdominal** : a objectivé :
  - o À l'étage abdominal : un rein droit augmenté de volume par un processus tissulaire hétérodense (79/70 mm) renfermant des zones liquidiennes mal limitées. Ce processus infiltre en arrière la graisse rétro péritonéales et s'étendait en avant vers le pédicule rénal avec la présence d'une adénopathie du hile hépatique hypodense de 3 cm. (figure 30)
  - o À l'étage thoracique : présence d'adénopathies au niveau la loge de baretty et de la fenêtre aorto-pulmonaire avec une petite condensation mal limitée d'allure séquellaire apical droite, sans signe d'épanchement pleural ou péricardique. (Figure 31)
- c. **L'IRM abdominale** a confirmé la présence d'un gros rein droit, siège d'un processus lésionnel infiltrant en hypo signal T1 et Hyper signal T2 cortico médullaire occupant également le sinus rénal. Ce processus mesurait 80/70 mm mal limité envahissant le pédicule rénal et engainant l'artère rénale droite homolatérale. Il existait une discrète dilatation pyélocalicielle de ce rein avec une composante kystique polaire supérieur de 30 mm de diamètre avec de multiples adénopathies au niveau du hile rénal droit. (figure 32, 33,34)



Figure 29 : Radiographie thoracique normale

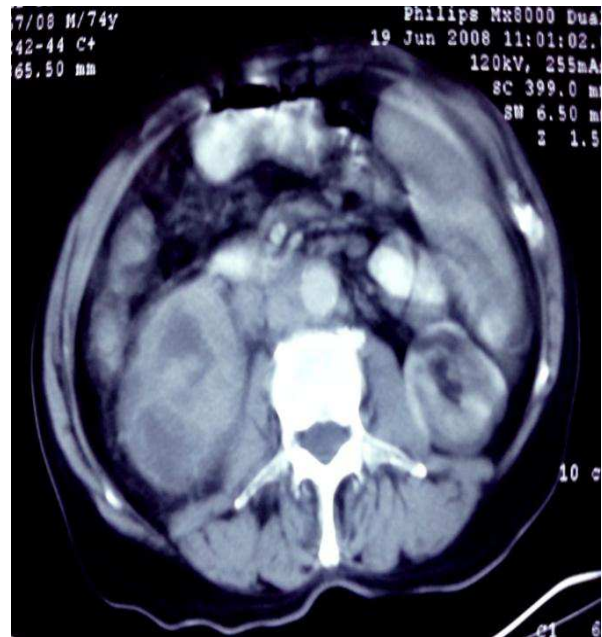


Figure 30 : TDM abdominale objectivant un rein droit augmenté de volume, siégeant d'un processus tissulaire hétérodense et renfermant des zones liquidiennes mal limitées.

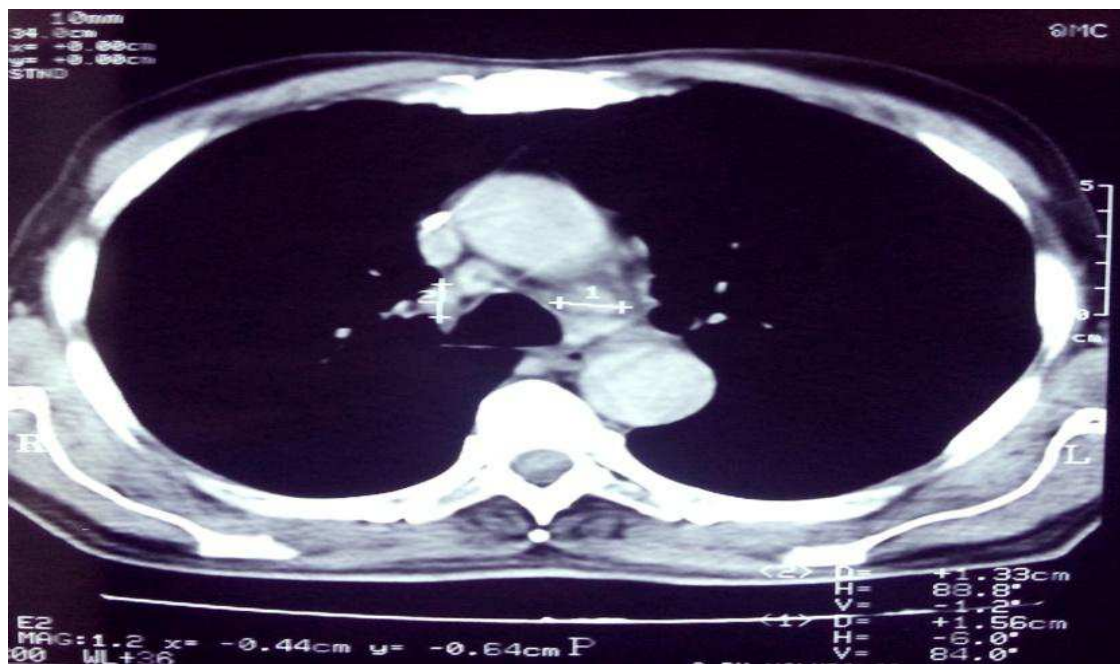


Figure 31 : TDM thoracique en fenêtre médiastinale objectivant des adénopathies de la loge de barety.

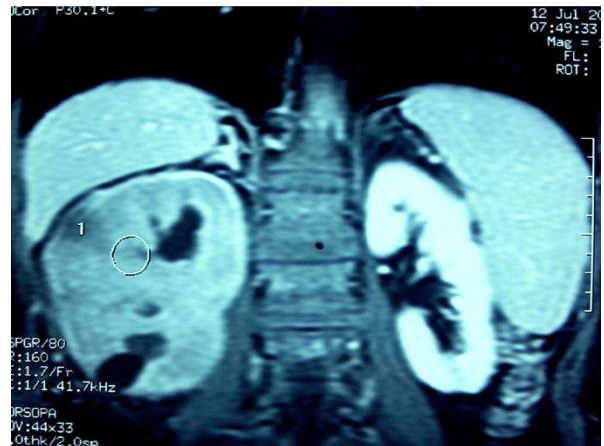
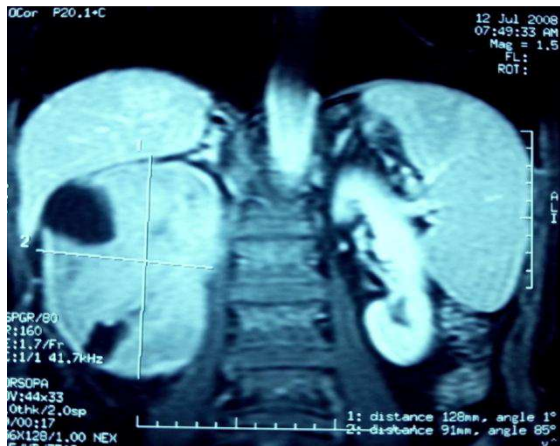


Figure 32 : coupes sagittales en séquence pondérée T1 montrant un volumineux processus tumoral rénal droit avec une composante polaire.

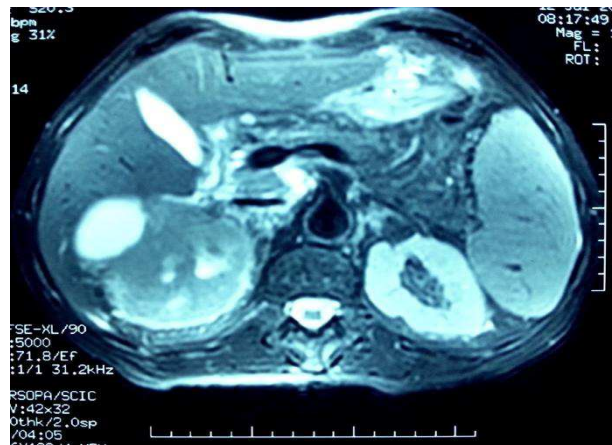
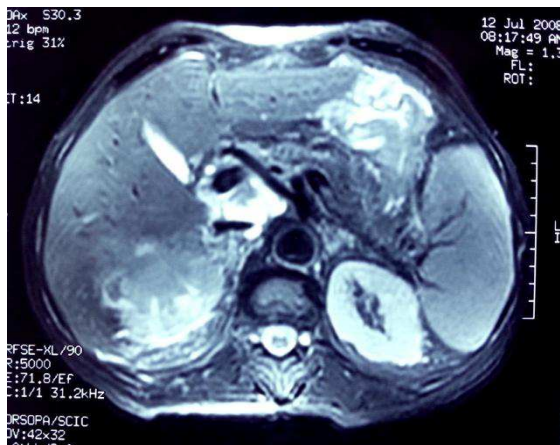


Figure 33 : coupes axiales en séquence pondérée T2 montrant un processus lésionnel hyper signal cortico médullaire.

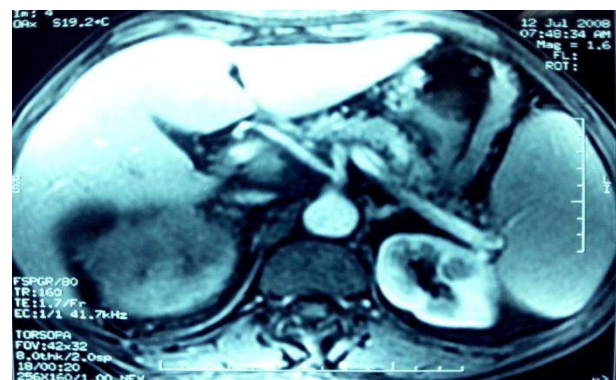
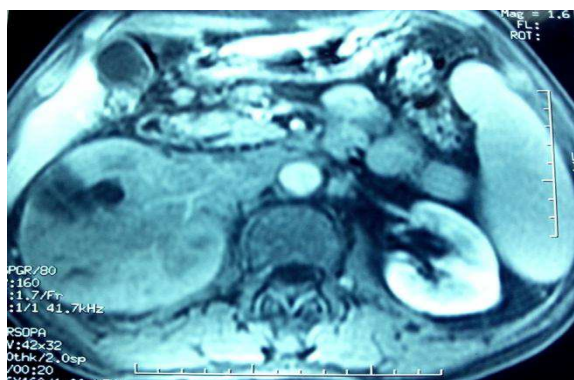


Figure 34 : coupes axiales en séquence pondérée T1 montrant un processus lésionnel hypo signal cortico médullaire.

d. *La Biopsie ostéo-médullaire* avec étude histologique a retrouvé des espaces médullaires remaniés par une fibrose dense, englobant une prolifération cellulaire polymorphe et riche, intéressant les 3 lignées hématopoïétiques. Il s'y associé des cellules de type « Hodgkin », à noyau volumineux, fortement nucléolé et des cellules de type « Sternberg », binucléées avec image en miroir, confirmant ainsi la localisation médullaire du Lymphome de Hodgkin.

e. *L'examen anatomopathologique de la biopsie de la masse rénale* droite a mis en évidence une architecture rénale détruite, remplacée par une population cellulaire réactionnelle, constituée de petits lymphocytes, de plasmocytes matures, d'histiocytes et de rares polynucléaires éosinophiles. Sur ce fond, existe de nombreuses cellules de Hodgkin et de rares cellules de Reed-Sternberg. (figure 35)

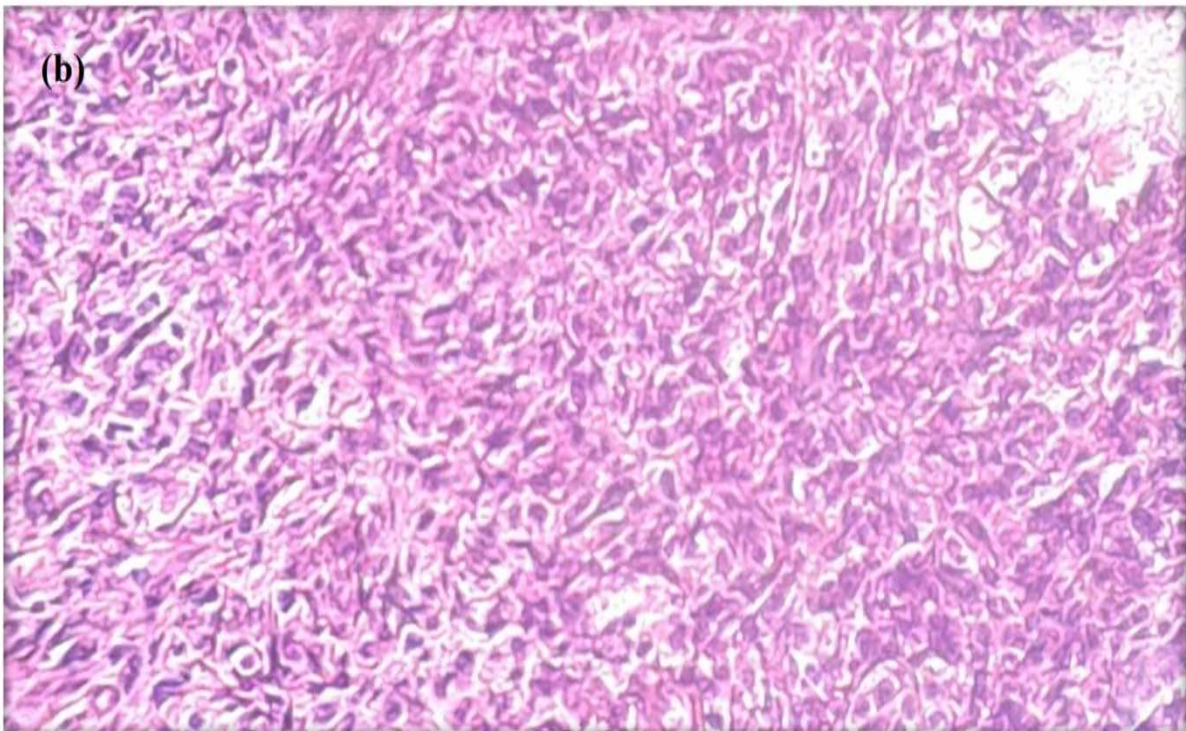
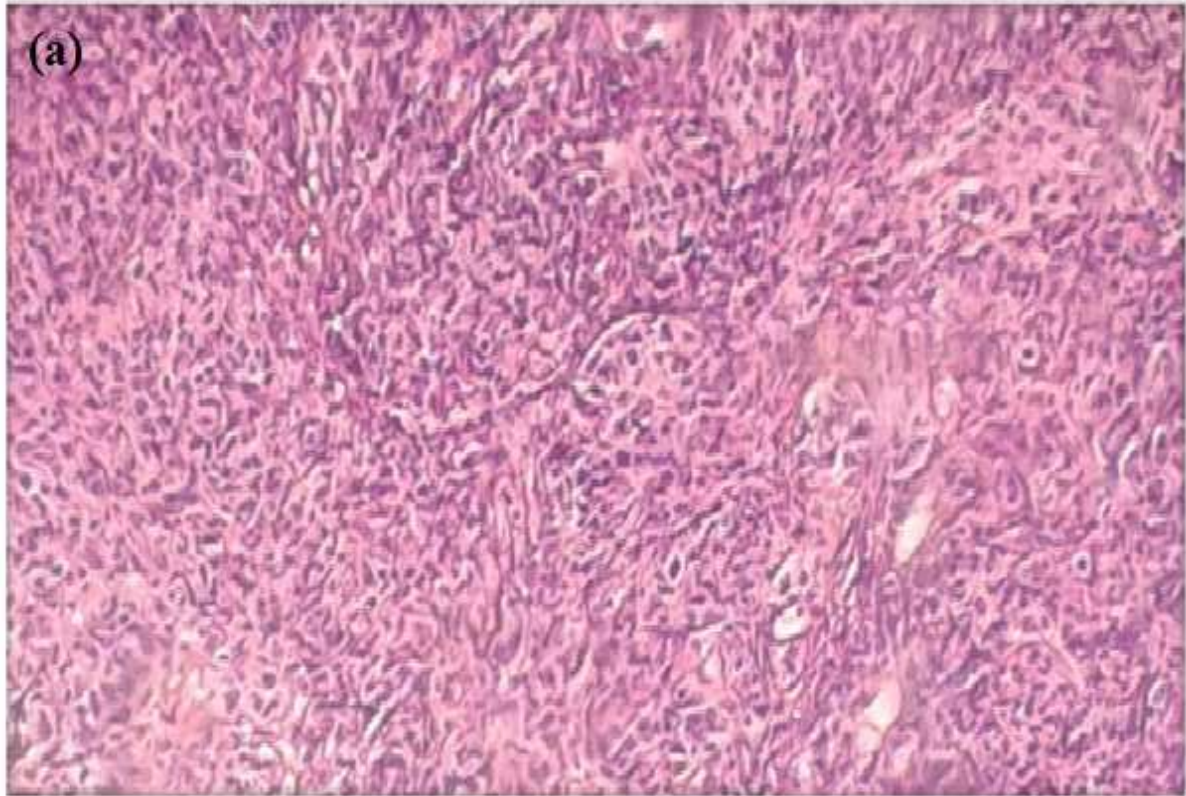


Figure 35 : aspect histologique d'une biopsie rénale. (a) HE x 200 ; (b) : HE x 400

## 4.2 Bilan pronostique et pré-thérapeutique

Afin de déterminer une stratégie thérapeutique adaptée, un bilan pronostique et pré-thérapeutique a été réalisé comprenant :

a. Hémogramme montrait :

- une anémie hypochrome microcytaire à 9,2 g/dl (VGM à 73  $\mu\text{m}^3$  et CCMH 31%)
- Absence d'hyperleucocytose ou de lymphopénie (GB :  $5.7 \times 10^3/\text{ul}$  et Lymphocytes : 1200/ul)
- Taux de plaquettes normal à 203 Giga/l. .

b. Présence d'un syndrome inflammatoire :

- Augmentation de la protéine C-réactive à 82 mg/l,
- hyperfibrinogénémie à 6.8 g/l,
- hyper- $\alpha$ -2-globulinémie à 9.5 g/l,
- hyper gammaglobulinémie à 19 g/l,
- hypoalbuminémie à 30 g/l,
- hyposidérémie (fer sérique à 0.17 mg/l) avec élévation de ferritinémie à 310 ug.

c. L'ionogramme montrait :

- Une natrémie et une kaliémie normales
- Un bilan phosphocalcique normal (calcium : 87.8 mg/l, phosphore : 36.2 mg/l).
- Fonction rénale normale (uree 0.39g/l, créatinine : 12 mg/l).

- Taux de Lactate déshydrogénase normale (207UI/L).
- d. Le bilan hépatique ne montrait pas signes de choléstase ou de cytolyse.
- e. Protéinurie : 150 mg/24H
- f. Bilan thyroïdien sans anomalie (TSH : 0.76 mUI/ l).
- g. Sérologies HIV, HVC, HVB et Syphilis négatives.
- h. L'examen cyto bactériologique des urines (*ECBU*) stérile.
- i. Recherche de BK dans les crachats négatifs
- j. l'échocardiographie montre une fonction cardiaque normale avec une fraction d'éjection du ventricule gauche à 67 %.

**À l'issu de ce bilan, la maladie de notre patient a été classée en stade IVBb (atteinte médullaire et rénale) de mauvais pronostic selon le SPI avec :**

- Âge élevé
- Stade IV
- Sexe masculin
- Hypoalbuminémie
- Anémie

## **5-Prise en charge thérapeutique :**

En vue du bilan d'extension réalisé, des facteurs de risques et du terrain du patient, la décision thérapeutique était de faire 8 cures de chimiothérapie (ABVD) avec un contrôle intermédiaire après la 4<sup>ème</sup> cure.

### **Chimiothérapie :**

le patient a bénéficié d'une chimiothérapie selon le protocole **ABVD** (adriblastine, bléomycine, vinblastine et déticène) selon le schéma suivant :

- Diticene : 375 mg/ m<sup>2</sup>      J1 et J 15
- Adriblastine : 25 mg/m<sup>2</sup>      J1 et J 15
- Vinblastine : 6 mg/ m<sup>2</sup>      J1 et J 15
- Bléomycine : 10 mg/m<sup>2</sup>      J1 et J 15

### **5.1 Tolérance du traitement :**

#### **5.1.1 Complications hématologiques :**

Au cours du traitement, le patient a présenté des neutropénies grade 2-3, surtout après la 2<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> cure qui a bien évolué sous facteurs de croissance occasionnant parfois des retards de 2 à 3 jours dans l'administration des cures suivantes. (Figure 35)

Concernant le taux de plaquettes, il est resté normal tout au long la chimiothérapie comme le montre la figure 36.

Tout au long de son traitement, le patient a gardé une anémie entre 8 et 12 g/dl ayant bénéficié une seule fois d'une transfusion de 2 culots globulaires. (Figure 37)

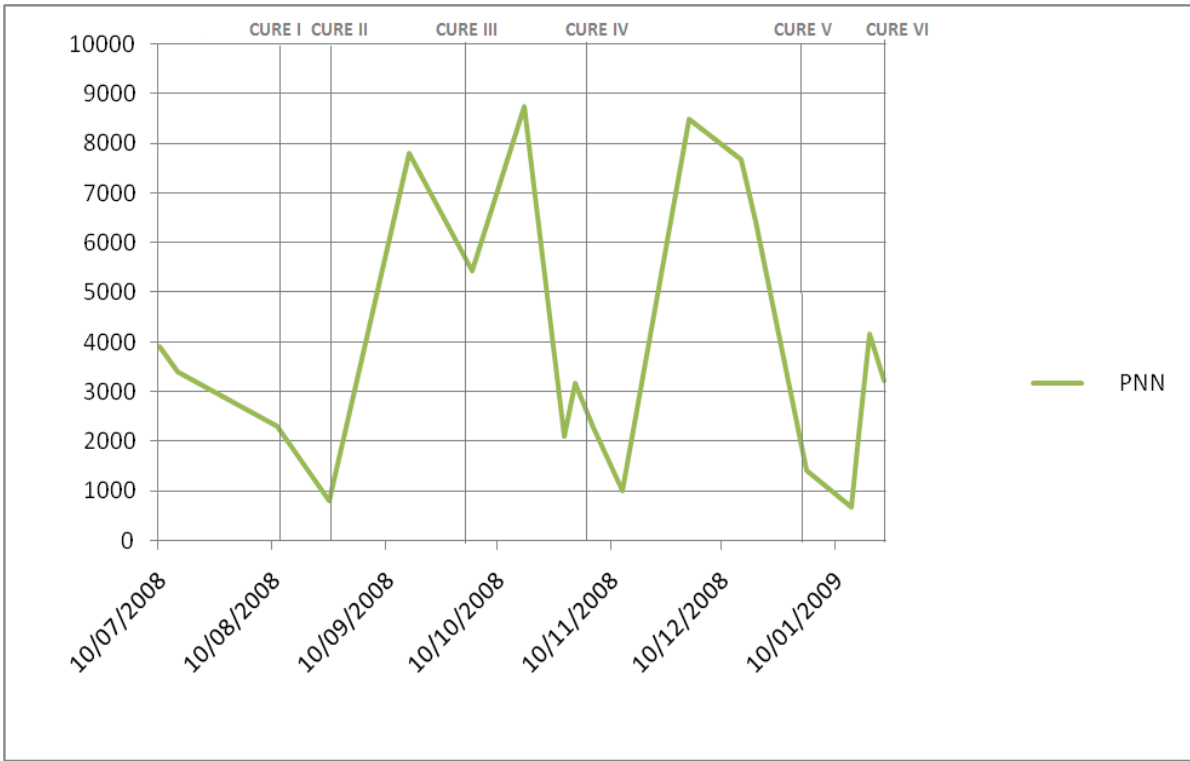


Figure 35 : variation du taux des polynucléaires neutrophiles (PNN) au cours du traitement

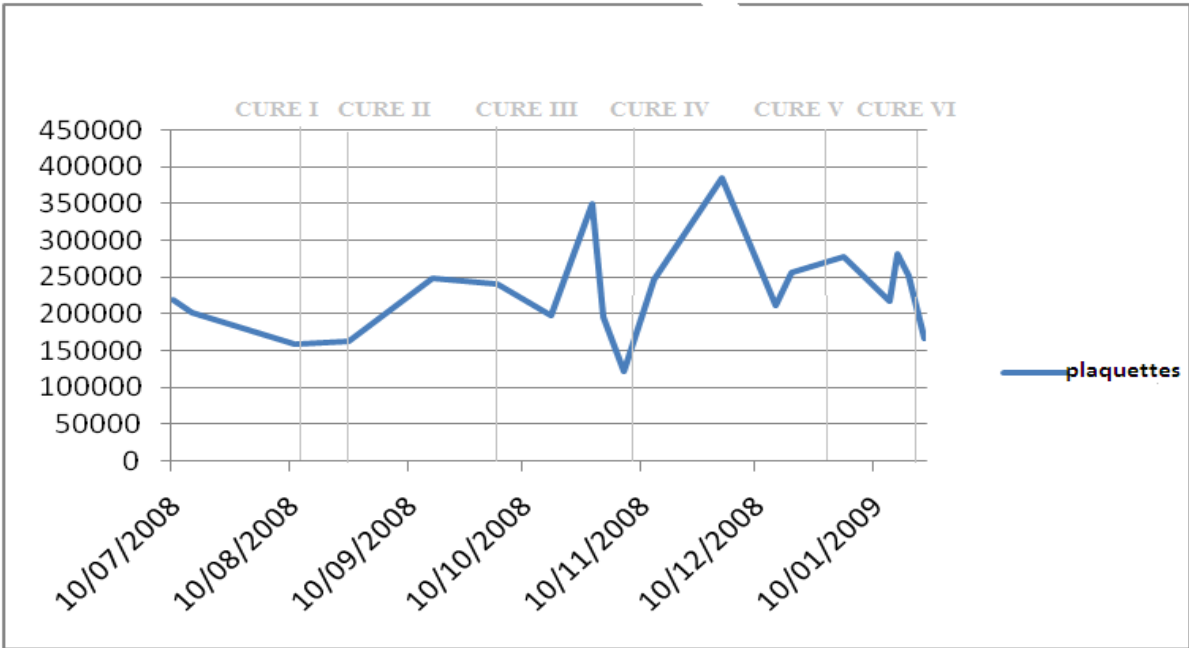


Figure 36 : variation du taux des plaquettes au cours de la chimiothérapie.

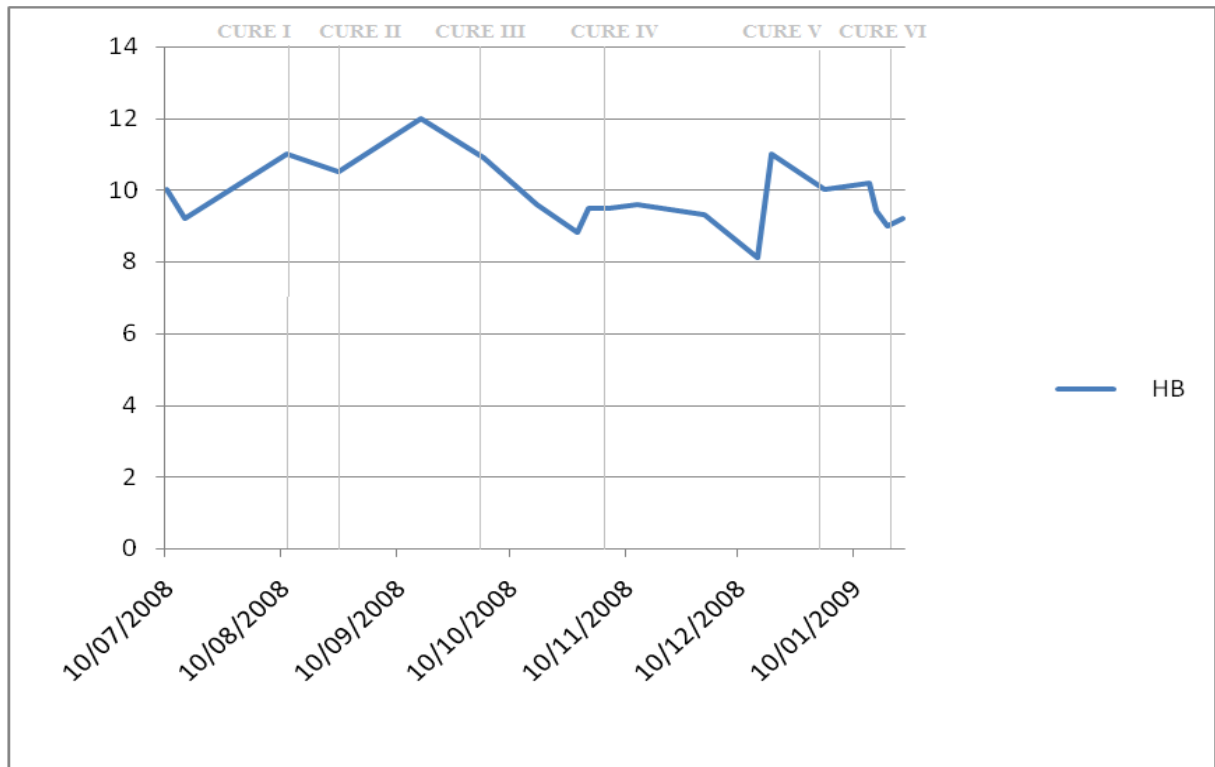


Figure 37 : variation du taux de l'hémoglobine au cours de la chimiothérapie.

### 5.1.2 Complications infectieuses :

au cours de son traitement le patient a développé :

- 2 épisodes de broncho-pneumopathies qui ont bien évolué sous antibiothérapie à base d'amoxicilline – acide clavulanique et de ciprofloxacilline.
- Erysipèle du pied et de la jambe droite sur des onychomycoses après la 6<sup>ème</sup> cure de chimiothérapie, mis sous amoxicilline et antifongiques.

### **5.1.3 Complications neurologiques :**

À l'issue de la 4<sup>ème</sup> cure, le patient rapportait l'apparition de paresthésies rattachées à une toxicité aux vinca-alcaloïdes. L'EMG a montré des signes de polyneuropathie sensitive. Le patient a été mis sous vitaminothérapie et l'arrêt de la vinblastine avec une bonne évolution clinique.

### **5.1.4 Complications pulmonaires :**

À J 18 de la 6<sup>ème</sup> cure, le patient a été admis dans un tableau de dyspnée d'installation brutale avec désaturation (SaO<sub>2</sub> à 87%) évoluant dans un contexte d'apyrexie, la radiographie pulmonaire a montré un syndrome interstitiel bilatéral prédominant aux bases pour lequel le patient était mis sous oxygénothérapie et une bi-antibiothérapie.

Vu l'aggravation de la dyspnée sous traitement, le patient a bénéficié d'une TDM thoracique qui a confirmé le syndrome interstitiel et surtout la présence de signes de fibrose en rapport fort probablement avec une toxicité de la bléomycine, favorisée par les antécédents de tabagique du patient. Après un court passage en réanimation et sous corticothérapie on notait une amélioration des symptômes respiratoires.

*On raison de ces multiples effets secondaires (hématologique, infectieuse, neurologique et surtout pulmonaire), il a été décidé de s'arrêter à 6 cures de chimiothérapie.*

## 6 Évaluation de l'efficacité thérapeutique

### 6.1 à l'issu de la 4<sup>ème</sup> cure :

- Cliniquement : le patient était asymptomatique avec une disparition des adénopathies périphériques. Par ailleurs, l'examen clinique notait la persistance d'une petite splénomégalie (pointe de rate).
- Biologiquement : on notait la diminution du syndrome inflammatoire avec une protéine C-réactive augmentée à 27.53 mg/ l et une vitesse de sédimentation à 53 mm.
- la biopsie ostéo-médullaire ne trouvait plus d'infiltration tumorale.
- TDM CTAP : a montré la persistance d'adénomégalies au niveau de la loge de barety et au niveau de la fenêtre aorto pulmonaire, avec une splénomégalie homogène d'environ 15 cm et une Adénomégalie au niveau du hile hépatique d'environ 3.5 cm. Tandis que le Rein droit est devenu de petite taille avec une dédifférenciation cortico- médullaire. (figure 38, 39). La réponse a été estimée à 70 %.

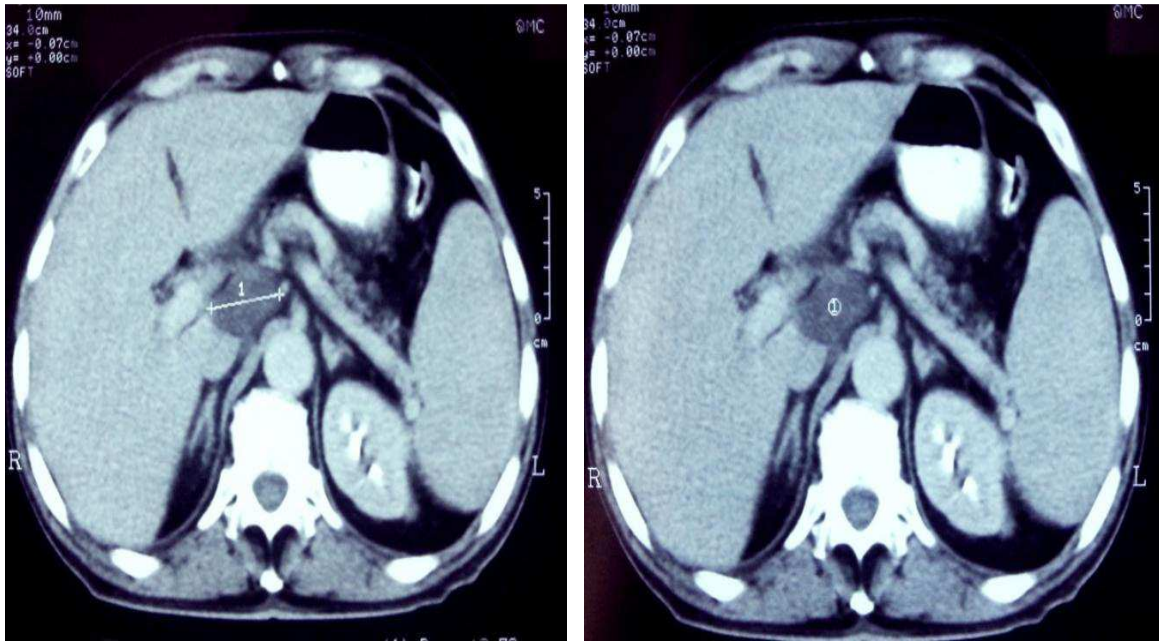


Figure 38 : TDM abdominale montrant une image hypo dense au niveau du hile hépatique d'environ 3.5 cm.

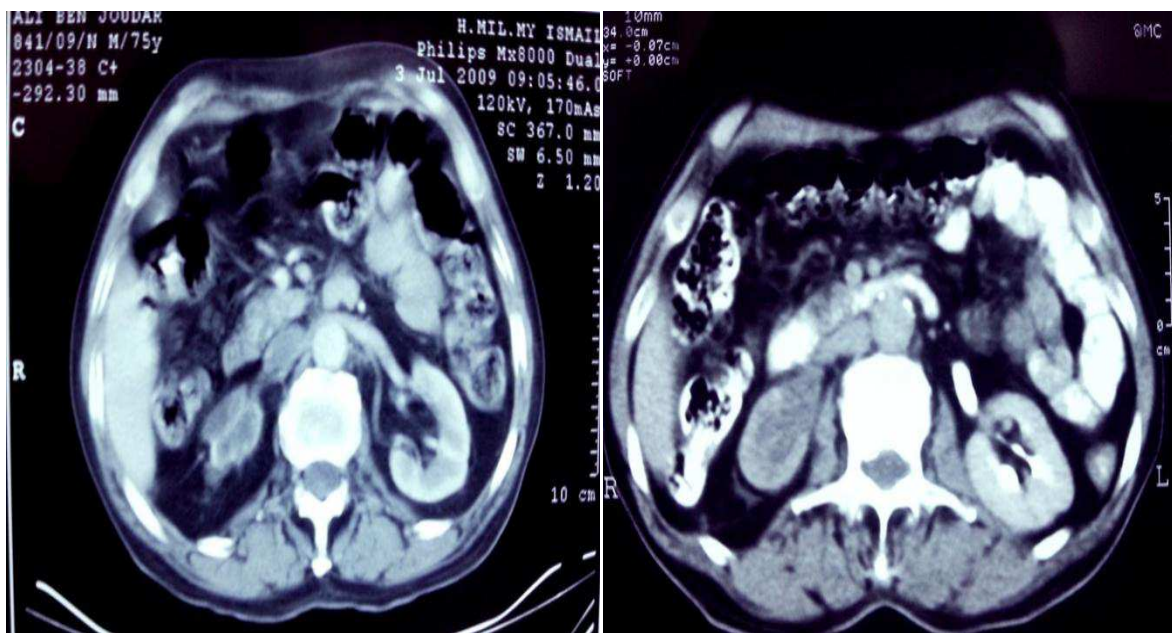


Figure 39 : TDM abdominale montrant un petit rein droit différencié sans dilatation des cavités pyélo-calicielles.

## **6.2 En fin de traitement**

- Sur le plan clinique : l'examen clinique note une disparition des adénopathies périphériques et de la splénomégalie.
- Sur le plan biologique : disparition du syndrome inflammatoire
- Sur le plan radiologique : le résultat de la TDM thoraco-abdominale a mentionné une persistance de l'adénopathie de la loge de barety et coelio mésentérique avec une rate de taille sensiblement normale et une disparition de la lésion tumoral au niveau du rein droit qui est devenu atrophique.

Le patient a été considéré en Rémission complète.

## **7. La surveillance post thérapeutique :**

À l'issu de son traitement, le patient était vu en consultation tous les trois mois. La surveillance comportait un examen clinique et un bilan biologique trimestriel, alors qu'un bilan radiologique (TDM CTAP) a été réalisé tous les 6 mois.

Après 30 mois d'évolution, le patient a présenté une rechute de sa maladie diagnostiquée :

- Cliniquement : sur l'aggravation de l'état général (fièvre, amaigrissement et sueurs nocturnes).
- Biologiquement sur :
  - réapparition du syndrome inflammatoire.
  - une augmentation du taux de LDH à 416 UI/L.
- radiologiquement : réapparition d'une splénomégalie et d'adénopathies abdominales

Vu l'âge du patient et son état général qui ne permettait pas une intensification thérapeutique, un simple traitement de support a été décidé.

Le décès est survenu 6 mois après le diagnostic de la rechute dans un tableau de détresse respiratoire sur broncho-pneumonie.



# **DISCUSSION**



Les localisations extra nodales du LH réalisent habituellement des formes sévères en raison du caractère disséminé de l'hémopathie et de la dysfonction de l'organe atteint.

Ces formes extra nodales représentent environ 20 % des cas de LH avec prédominance des atteintes médullaire, pulmonaire et hépatique

L'atteinte rénale dans le lymphome de Hodgkin est un événement très rare, documenté chez moins de 1 % des patients au moment du diagnostic. [135]

Mais ce pourcentage peut paraître sous estimé en se basant sur le travail présenté à la société pathologique de Londres en 1878 par SUTTON et TUNER, traitant pour la première fois l'atteinte rénale au cours de la maladie de Hodgkin.

Dans leur conclusion autopsique sur 9 patients atteints de la maladie de Hodgkin, on notait que 5 d'entre eux présentaient une atteinte rénale au cours de l'évolution de la maladie. [136]

Un siècle plus tard, des études histologiques ont signalé une implication rénale dans 13 % à 18 % des patients atteints du lymphome de Hodgkin (Jackson et Parker en 1940, Richmond et al en 1962) [136]. (Tableau 13)

En dehors de ces cas autopsiques, l'atteinte rénale dans le cadre d'un LH reste limitée dans la littérature ne permettant pas pour le moment de connaître précisément sa vraie incidence.

Tableau 13 : incidence de l'atteinte rénale sur trois séries autopsiques.

| <b>Auteurs</b>         | <b>Nombres de cas d'autopsie</b> | <b>Incidence de localisation rénale de la maladie de Hodgkin</b> |
|------------------------|----------------------------------|--|
| <b>Jackson, Parker</b> | 137                              | 18 %   |
| <b>Richmond, Al</b>    | 272                              | 13 %   |
| <b>Sutton et Al</b>    | 9                                | 60%  |

Indépendamment de l'infiltration parenchymateuse par le processus lymphomateux, d'autres atteintes rénales en cours du LH peuvent se voir qui sont plus fréquentes et de mécanismes variés : [137]

- Compression vasculaire ou des voies excrétrices par des masses ganglionnaires abdominales.
- Amylose rénale.
- Désordres immunologiques induisant une glomérulopathie avec syndrome néphrotique paranéoplasique.
- Complications liées au traitement.

### **1. Infiltration rénale lymphomateuse :**

L'envahissement rénal par le LH peut être soit par contiguïté à partir d'adénopathies rétro-péritonéales ou par diffusion hématogène s'intégrant dans le cadre d'une atteinte multi-viscérale [138]. Cet envahissement peut être unilatéral ou bilatéral.

Les signes d'appel les plus fréquents au cours de l'atteinte rénale sont la perception d'une masse lombaire, des douleurs lombaires ou abdominales en rapport avec la distension de la capsule rénale. Tandis que l'hypertension artérielle ou une hématurie macroscopique sont plus rares. [138]

Les principaux aspects scanographiques sont la présence de multiples nodules intraparenchymateux (60 % -70 %) (Figure 40), d'une masse solitaire (10 % -20 %) (Figure 41) ou d'une infiltration diffuse (5 -10 %) [80]. Ces lésions rénales sont hypodenses respectant le parenchyme rénal qui les entoure, se rehaussent peu et tardivement après injection de contraste [138].

En échographie, les masses rénales lymphomateuses apparaissent sous forme de nodules hypoéchogènes ou anéchogènes qui peuvent déformer le parenchyme rénal normal, l'aspect hyperéchogène est très rarement observé. [139]



Figure 40 : TDM abdominale montrant une atteinte rénale bilatérale diffuse

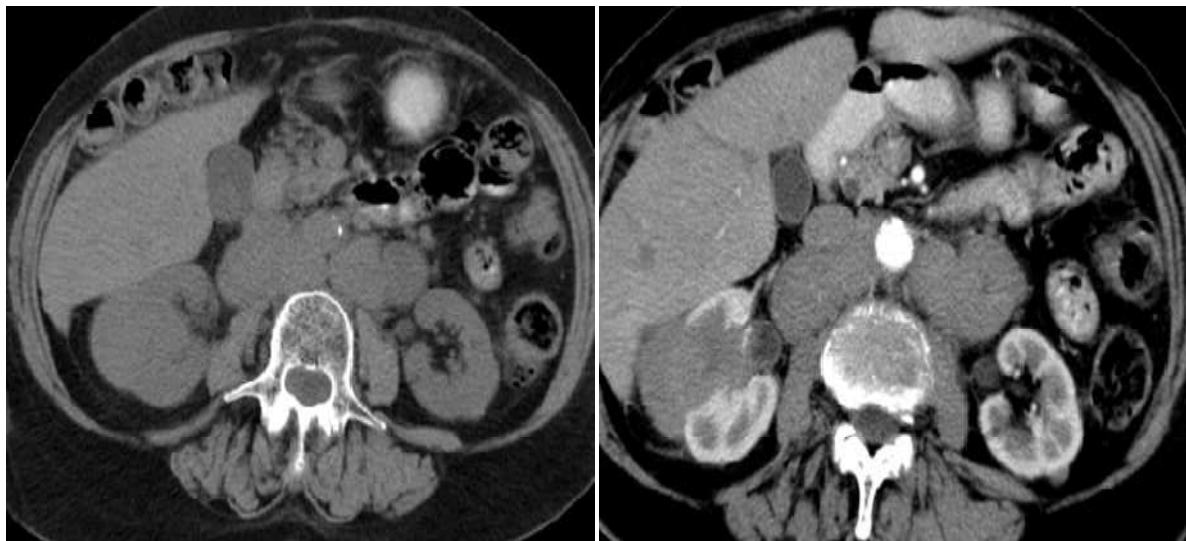


Figure 41 : TDM abdominale montrant une atteinte rénale unilatérale

L'envahissement rénal par un lymphome disséminé semble d'avantage l'apanage des formes diagnostiquées tardivement [138], effectivement, en se basant sur les cas rapportés dans la littérature, l'atteinte rénale survient surtout dans le cadre d'une rechute de la maladie après une radiothérapie ou lors d'une atteinte multi viscérale. [140-141]

La biopsie rénale permet de confirmer l'envahissement parenchymateux évoqué devant un syndrome de masse rénale à l'imagerie. Cette biopsie doit être guidée par un repérage échographique ou scanographique. Histologiquement, les formes scléronodulaires et à cellularités mixtes sont les seules rapportées dans la littérature. [141,142]

La biopsie rénale permet de rechercher également des atteintes glomérulaires et/ou tubulo interstitielles associées. [143]

Sur le plan thérapeutique, le faible effectif des cas publiés ne permet pas de tirer de conclusions en termes de pronostic ou de prise en charge. La seule particularité que peut avoir cette atteinte est une fréquence assez élevée théoriquement d'insuffisance rénale qui nécessitera des adaptations thérapeutiques.

## **2. infiltration amyloïde : [144]**

Elle survient généralement après un long délai d'évolution du lymphome. C'est classiquement la forme principale associée au lymphome de hodgkin.[138]

L'atteinte rénale se manifeste le plus souvent par un syndrome néphrotique évoluant progressivement vers une insuffisance rénale. L'atteinte glomérulaire s'accompagne d'une protéinurie avec albuminurie prédominante qui persiste jusqu'au stade d'insuffisance rénale terminale. [145]

La confirmation du diagnostic est histologique, Elle implique donc la réalisation d'une biopsie rénale et son étude après coloration spécifique, principalement par le rouge Congo. [145]

L'amylose à localisation rénale secondaire au LH est rarement rapportée. Dans les données de la littérature, seulement 40 cas ont été signalés entre 1930 et 1986[146]. Il faut noter que la plupart des cas d'amylose secondaire au LH ont été publiés avant 1970, et ont eu lieu tard dans l'évolution de la maladie.

La baisse marquée de l'incidence de l'amylose au cours du Lymphome de Hodgkin est probablement attribuable aux progrès réalisés en terme de traitement qui induit une rémission rapide de l'hémopathie. [147]

### **3. Syndrome néphrotique paranéoplasique : [148]**

Le syndrome néphrotique paranéoplasique est une rare manifestation des cancers, associée généralement aux lymphomes et aux tumeurs non épithéliales. L'incidence du syndrome néphrotique (précédant, synchrone ou révélateur) au cours du lymphome de Hodgkin est faible, estimée à environ 0,5 à 1%. Ni le stade de la maladie, ni l'âge ou le sexe des sujets présentant cette association n'offrent de caractéristique particulière. Une prédominance de la forme scléronodulaire est singulièrement constatée.

Dans la majorité des cas rapportés de syndrome néphrotique compliquant un lymphome de Hodgkin, la lésion histologique de base est de type lésion glomérulaire minime. D'autres formes histologiques ont été également décrites :

- Hyalinose segmentaire et focale,
- Glomérulonéphrite extramembraneuse,
- Glomérulopathie membranoproliférative.

Dans deux séries anciennes cumulées portant sur 1 700 cas de lymphome de Hodgkin, un syndrome néphrotique est documenté dans 0,5% des cas :

- 80% des cas sont liés à une lésion glomérulaire minime (LGM).
- 20% des cas secondaires à l'amylose.

Dans une étude plus récente, Moulin et al ont objectivé une prédominance de LGM (42 %) chez 106 patients atteints de LH associé à des glomérulopathies. (Tableau 14)

Tableau 14 : les lésions glomérulaires associées au LH. [149]

| Lésions glomérulaires | Nombre de cas de LH |
|-----------------------|---------------------|
| LGM                   | 45 (42 %)           |
| Amylose AA            | 39 (37 %)           |
| FSGS                  | 4                   |
| GEM                   | 5                   |
| GNMP                  | 2                   |
| GNEC                  | 6                   |
| Autres GNP            | 5                   |

FSGS : La glomérulosclérose segmentaire focale,  
 GEM : La glomérulonéphrite extra-membraneuse,  
 GNMP : glomérulonéphrite membranoproliférative,  
 GNEC : glomérulonéphrite extracapillaire,  
 GNP : glomérulonéphrite proliférative,  
 LGM : lésion glomérulaire minime,

L'association entre lymphome de Hodgkin et néphropathie à lésions glomérulaires minimes n'est pas parfaitement expliquée ; néanmoins, certaines hypothèses physiopathologiques ont été proposées :

- Désordres immunologiques induits par le lymphome de Hodgkin avec production par les lymphocytes T8 de lymphokines augmentant la perméabilité de la membrane basale glomérulaire.
- Production par les cellules tumorales et/ou par le granulome réactionnel (hyperactivation de monocytes macrophages et lymphocytes T), de cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'IL-13 entraînant une augmentation de la perméabilité capillaire et de la membrane basale glomérulaire avec fuite protéique.
- Induction podocytaire et dans les cellules de RS d'un nouveau gène *c-mip* qui pourrait constituer la signature moléculaire de cette association.

Les syndromes néphrotiques peuvent évoluer parallèlement au lymphome de Hodgkin ou les précéder de quelques mois. Audard et al. [150] ont montré que les SNLGM, apparaissant avant le lymphome de Hodgkin, sont fréquemment corticorésistants ou corticodépendants et que le diagnostic et le traitement de l'hémopathie étaient dans la grande majorité des cas associés à la rémission de l'atteinte glomérulaire.

La réapparition de la protéinurie peut témoigner d'une rechute ; la recherche d'une protéinurie est donc un élément essentiel de la surveillance chez les patients qui en sont atteints.

#### **4. Altération de la fonction rénale au cours du LH :**

L'altération de la fonction rénale peut être causé par : compression vasculaire, la déshydratation, la nécrose tubulaire, l'hypercalcémie, l'obstruction des voies urinaires, glomerulopathies (surtout MGN) ou l'infiltration cellulaire du parenchyme rénal qui est très rarement rencontré. [151]

Le mécanisme de l'insuffisance rénale par infiltration lymphoïde n'est pas clair, cependant, cela peut être du à l'obstruction intra-rénale et l'ischémie suite à l'infiltration diffuse qui compresse les tubes rénaux et la micro-vascularisation rénale. Cette hypothèse est également confirmée par le fait qu'il y a une amélioration rapide de la fonction rénale suit au traitement du LH.

Une autre hypothèse suggère que l'insuffisance rénale résulte d'une fibrose interstitielle, causée par les cytokines (l'interleukine 1 et 6) et les facteurs de nécrose tumoral  $\alpha$  et  $\beta$  libérés par les cellules tumorales [151]. Cette fibrose peut être aussi une complication d'un traitement par radiothérapie

L'altération de la fonction rénale indirecte par le biais d'une compression urétérale doit être recherchée. Elle peut être liée à une compression par des masses ganglionnaires rétro-péritonéales et/ou par une infiltration urétérale par le processus malin (figure 42).

Selon une étude autopsique portant sur 272 sujets décédés de maladie de Hodgkin, on a décelé une compression urétérale dans 3,5 % des cas (bilatérale 2 %, unilatérale 1,5 %) et un envahissement dans 2,5 % des cas (bilatéral 2 %, unilatéral 0,5 %). [138]

La compression ou l'infiltration des veines rénales ou de la veine cave inférieure peuvent également être responsables de la survenue d'une insuffisance rénale ou d'une anurie. La réversibilité sous traitement est inconstante en raison de la constitution d'une thrombose.

La compression du tronc de l'artère rénale responsable d'une hypertension artérielle est beaucoup plus rare que l'atteinte des ramifications artérielles intra rénales avec infarctus corticaux (figure 43). [138]

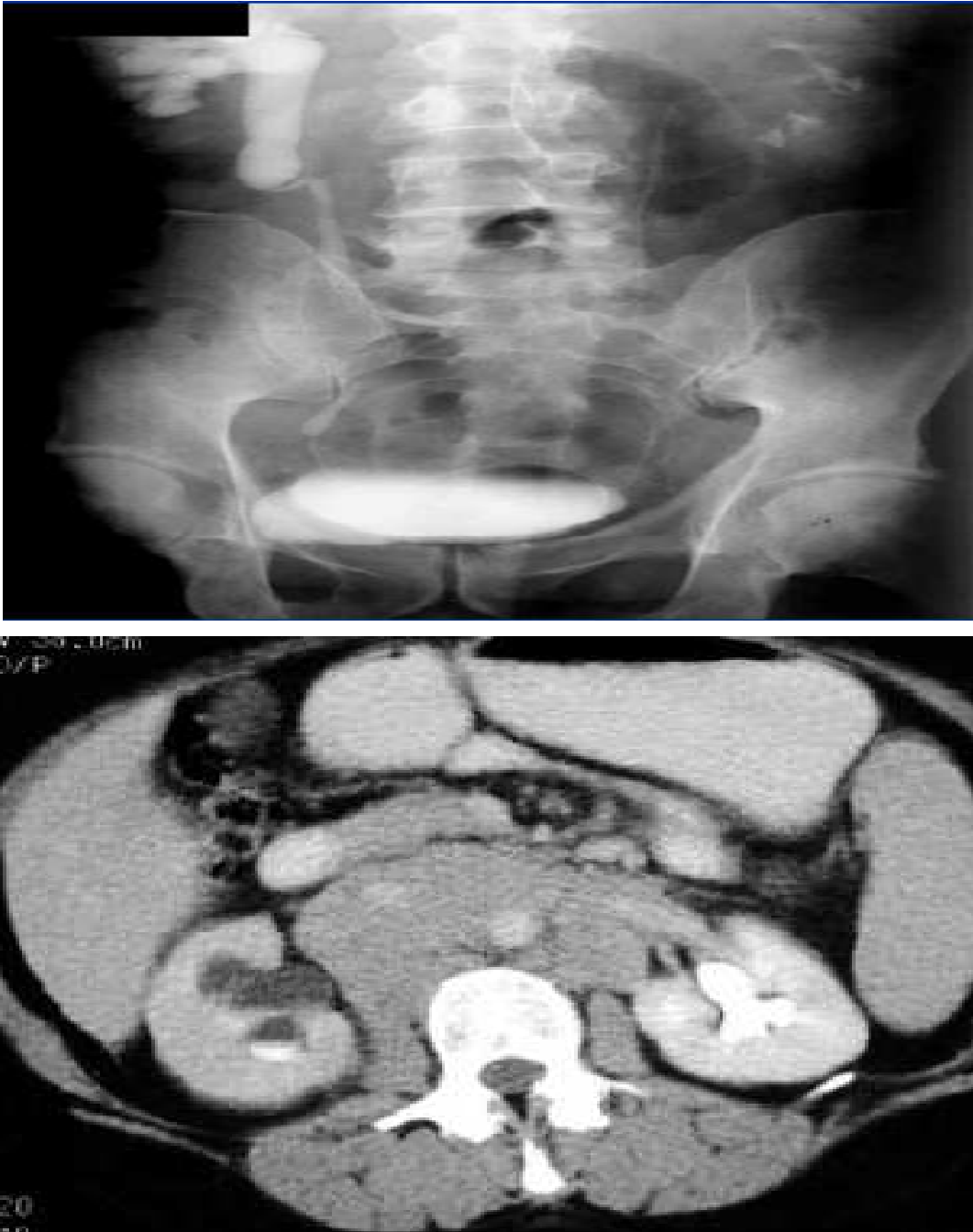


Figure 42 : urographie intraveineuse et TDM abdominale montrant une sténose urétérale droite

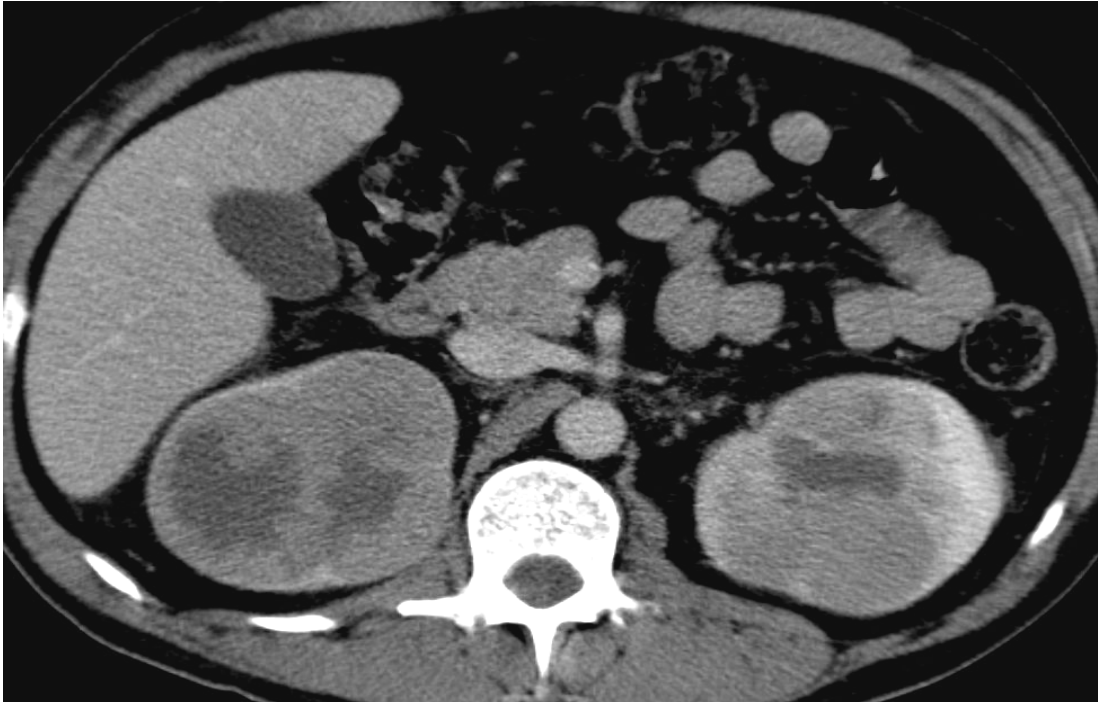


Figure 43 : TDM abdominale montrant des remaniements nécrotico-hémorragique rénaux au cours d'un LH

Pour notre patient, l'atteinte rénale était silencieuse sans manifestation clinique ou biologique (pas de protéinurie, d'hématurie ou d'insuffisance rénale) découverte fortuitement lors du bilan d'extension. La confirmation de l'infiltration lymphomateuse sans atteinte néphrologique a fait appel à une biopsie scanoguidée de la masse rénale droite. Dans notre observation il n'y avait pas d'adénopathies rétro-péritonéales suggérant une diffusion hématogène de l'atteinte rénale et non une atteinte par contiguïté. Le traitement a fait appel à l'ABVD sans influence de l'atteinte rénale sur les résultats et il faut noter que même la rechute n'a pas intéressé les reins.



# CONCLUSION



Le lymphome de Hodgkin est une hémopathie maligne caractérisée par la présence de cellules de Reed Sternberg, dont l'origine lymphoïde est démontrée, mais dont la cause reste inconnue.

L'atteinte nodulaire (ganglions, rate et thymus) domine le tableau clinique du lymphome de Hodgkin et elle est souvent sus diaphragmatique. L'atteinte extra nodulaire est moins fréquemment rencontrée et elle détermine le stade 4 de la maladie.

Les lésions extraganglionnaires au cours du lymphome de Hodgkin peuvent se développer dans pratiquement tous les organes, simulant d'autres maladies néoplasiques ou infectieuses.

L'implication rénale au cours du lymphome de Hodgkin est rarement rapportée dans la littérature émanant surtout des séries autopsiques et se produit par plusieurs mécanismes qui diffèrent sur le plan clinique, biologique et histologique.

Le but de notre travail était de décrire un cas de lymphome de Hodgkin caractérisé par une infiltration rénale unilatérale purement tumorale, sans atteinte néphrologique. À travers ce cas et les diverses publications, on peut dire que l'infiltration rénale semble être l'apanage des formes diagnostiquées tardivement et dont la confirmation de l'atteinte repose sur la biopsie rénale.



# RÉSUMÉS



## RESUME

**Titre :** Localisation rénale de la maladie de Hodgkin.

**Auteur :** El Bnaissi Yassine

**Rapporteur :** Pr. M.EL BAAJ

**Mots clés :** maladie de Hodgkin, localisation rénale, extra-ganglionnaire.

### **Introduction :**

La maladie de Hodgkin est une prolifération lymphoïde maligne caractérisée sur le plan histologique par la présence de cellules de Reed-Strenberg. Nous rapportons dans ce travail le cas d'un patient présentant un lymphome de Hodgkin à localisation rénale ainsi qu'une revue de la littérature sur le sujet.

### **Observation :**

Il s'agit d'un patient âgé de 75 ans, sans antécédents pathologiques, admis pour des masses cervicales droites évoluant depuis 6 mois, chez qui l'examen anatomopathologique d'une biopsie ganglionnaire a conclu à un lymphome de Hodgkin type cellularité mixte. Le bilan d'extension radiologique a montré un processus rénal droit dont la biopsie a confirmé la localisation rénale de la maladie. Le patient était mis sous chimiothérapie selon le protocole ABVD avec l'obtention d'une rémission complète après 6 cures du traitement.

### **Discussion :**

L'atteinte rénale dans le lymphome de Hodgkin est un événement très rare, documenté chez moins de 1 % des patients au moment du diagnostic. Les présentations cliniques de l'atteinte sont diverses. Les aspects radiologiques et les perturbations biologiques sont variables. L'envahissement rénal semble d'avantage l'apanage des formes diagnostiquées tardivement. Les formes scléronodulaires et à cellularités mixtes sont les seules rapportées dans la littérature. Au niveau thérapeutique, la seule particularité que peut avoir cette atteinte est une fréquence assez élevée théoriquement d'insuffisance rénale qui nécessitera des adaptations thérapeutiques.

### **Conclusion :**

Le faible effectif des cas publiés dans la littérature ne permet pas d'élucider les particularités de l'atteinte rénale au cours du lymphome de Hodgkin.

## ABSTRACT

**Title:** Renal localization of Hodgkin Disease.

**Author:** EL Bnaissi yassine

**Thesis director:** Pr. M .EL BAAJ

**Keywords:** Hodgkin disease, kidney localization, extra nodal.

### **Introduction:**

Hodgkin disease is a type of cancer that develops in the lymph system. The Reed-Sternberg cell is the malignant cell in Hodgkin disease. we report in this in study a case of patient with renal localization of Hodgkin lymphoma and a literature review.

### **Case report**

A 75-year-old man without any medical history was admitted for right cervical masses evolving for six months, Pathologic examination of a lymph node biopsy concluded to Hodgkin lymphoma of the mixed cellularity type. The radiological examination revealed tumoral process in the right kidney and the biopsy confirmed the localization of Hodgkin lymphoma in the kidney. The patient treated by chemotherapy with a complete remission after 6 cycles of ABVD regimen.

### **Discussion**

Renal involvement in Hodgkin's disease is a very uncommon event, documented in < 1% of patients at diagnosis; Clinical, laboratory and radiological features are various. Renal invasion is principally made for cases diagnosed late. The mixed cellularity and nodular sclerosis are the only form reported in the literature. At therapeutic level, the only peculiarity can have is a high frequency of renal failure that requires adaptations of treatment.

### **Conclusion**

The small number of cases reported in the literature does not permit to understand the particularities of renal involvement in Hodgkin's disease.

## ملخص

**العنوان:** التموضع الكلوي لمرض هودجكين

**الكاتب :** البنعيسي ياسين

**المشرف :** البعاج محمد

**الكلمات الأساسية :** مرض هودجكين , التموضع الكلوي , خارج العقد اللمفاوية  
**مقدمة :**

مرض هودجكين هو عبارة عن سرطان دم يتميز من ناحية التشريح الطبي بتكاثر خلايا ستيرنبرغ .  
نعرض في هذه الاطروحة حالة مريض مصاب بمرض هودجكين على مستوى الكلي مع استعراض ما  
كتب حول الموضوع.

**ملاحظة سريرية :**

المريض ذو 75 سنة, دون سوابق مرضية, يشكو منذ 6 أشهر من تورمات على مستوى العنق, و بفضل  
فحص لنسيج عقدة لمفاوية مستأصلة ثم اكتشاف مرض هودجكين المختلطة الخلايا, أبرزت الفحوصات  
الإضافية عن تواجد الورم في الكلية اليمنى. تلقى المريض 6 حصص من العلاج الكيميائي من نوع  
(ABVD) مع شفاء كامل .

**مناقشة:**

تعد إصابة الكلي بلمفوم هودجكين من الحالات النادرة, وثقت في أقل من 1 % عند المصابين بالمرض.  
أعراضه السريرية متنوعة, المظهر الراديولوجي و الاضطرابات البيولوجية مختلفة. من الواضح أن  
غزو الكلية بالخلايا السرطانية متعلقة أساسا بالحالات التي شخصت متأخرا. تمثل الأنواع المتصلبة  
العقدية و المختلطة الخلايا الوحيدة التي وثقت في الدراسات العلمية. على مستوى العلاج, يعد ظهور  
الفشل الكلوي من تبعيات العلاج الأكثر شيوعا و التي تلزم بإجراء تعديلات على الخطة العلاجية.

**خلاصة:**

الحالات القليلة الموثقة في الدراسات العلمية لا تسمح بتوضيح خصوصيات إصابة الكلي بمرض  
هودجكين.



# **BIBLIOGRAPHIE**



- [1] philippe gaulard, N. cole brousse  
Maladie de Hodgkin classique : biologie et formes frontières.  
Ann Pathol 2004; 24: 330-48.
- [2] J. Diebold, P. Jungman, T. Molina.  
Recent advance in Hodgkin's disease.  
CurrDiag Pathol 1995; 2: 153- 162.
- [3] R bouabdellah, H.A gastaut.  
Maladie de Hodgkin, P : 317-324.
- [4] A. Carbonnelle, R. Delarue, D. Canioni, N. Brousse.  
La maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire et ses diagnostics différentiels.  
Ann Pathol, Avril 2004 ; 24 : 136-48.
- [5] F. Drouet, X. Cahu, Y. Pointreau, F. Denis, M.A. Mahé.  
Lymphome de Hodgkin.  
Cancer/Radiothérapie 14 Suppl. 1 (2010) S198–S209.
- [6] L. Wood, A. Coltman, Col Charles.  
Localized primary extranodal hodgkin's disease.  
Annals of Internal Medecine 1973; 78: 113-118.
- [7] J.M Andrieu, P. Colonne.  
La maladie de Hodgkin.  
ESTEM. 1991.
- [8] Mohammed Adnane Tazi et al.  
Registre des cancers de Rabat : 2006-2008.  
Ecaner 2013; 7: 338.
- [9] 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.
- [10] L. Remontet, A. Buemi, M. Velten, A. Jouglà, J. Esteve.  
Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000.  
Editions INVS 2002; P : 217.
- [11] R. Herbrecht.  
Maladie de Hodgkin.  
Université Louis Pasteur – Faculté de Médecine-2005/2006 - DCEM3 - Module 17-item 164 -  
Maladies du Sang et Transfusion.

- [12] LAG. Ries, D. Harkins, M. Krapcho et al.  
SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003.  
Bethesda, (MD): National Cancer Institute; (2006).
- [13] RA. Cartwright, PA. McKinney, N. Barnes.  
Epidemiology of the Lymphomas in the United Kingdom: Recent Developments.  
Bailliere's Clinical Haematology Vol. 1, No. 1.
- [14] J. Gabarre.  
Maladie de Hodgkin. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS.  
Encyclopédie Pratique de Médecine 1998 ; 4 : 0170.
- [15] A. Quessar et al.  
Lymphomes Hodgkiniens de l'adulte : l'expérience Casablancaise.  
Ières Journées Maghrébines d'Hématologie Djerba, 30 avril-2 mai 2004.
- [16] R. Benlakhhal.  
Groupe d'étude du Lymphome Hodgkinien de l'adulte en Tunisie.  
Protocole MDH (2002).
- [17] A. Boukerche et al.  
La maladie de Hodgkin dans L'ouest algérien ; à propos de 140 cas traités par association de  
chimiothérapie et de radiothérapie.  
Service de radiothérapie, CHUO, Oran, Algérie 2009 ; P : 644–697.
- [18] DA. Diallo et al.  
Épidémiologie actuelle des hémopathies malignes dans les services d'hématologie oncologie  
médicale et de médecine interne de l'hôpital du Point G, Bamako, Mali.
- [19] KG. Koffi et al.  
Résultats du traitement de 62 cas de maladie de Hodgkin en Côte d'Ivoire.  
Bull Soc Pathol Exot 2000; 93 : 55-57.
- [20] H. Salem. Al. Shemmari et al.  
Hodgkin's disease: Kuwait Experience.  
Med Princ Pract 2004; 13 : 201–205.
- [21] Joseph M. Connors.  
Lymphome de Hodgkin.  
Chapitre 192, extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, 24<sup>th</sup> edition.
- [22] P. Correa, G. O'Connor.  
Epidemiologie patterns of Hodgkin's disease.  
Int J Cancer 1971; 8: 192-201.

- [23] MA. Bezzari.  
La maladie de Hodgkin (propos de 60 cas).  
Thèse N°054 2010 Fès.
- [24] Ola Landgren, MD, PhD, Neil E. Caporaso, MD.  
New Aspects in Descriptive, Etiologic, and Molecular Epidemiology of Hodgkin's Lymphoma.  
Hematol Oncol Clin N Am 2007; 21: 825–840.
- [25] H. Hjalgrim et al.  
Incidence of Hodgkin's disease in Nordic countries.  
Lancet 2001 ; 358 : 297–98.
- [26] C. Fermé, O. Reman.  
Lymphome de Hodgkin de l'adulte.  
EMC-Hématologie 2004 ; 1 : 115–134.
- [27] P. Pahwa et al.  
Ethnicity and incidence of Hodgkin lymphoma in Canadian Population.  
BMC Cancer 2009; 9:141.
- [28] CI. Perkins, CR. Morris, WE. Wright et al.  
Cancer incidence and mortality in California by detailed race/ethnicity, 1988–1992.  
Sacramento (CA) : California Department of Health Services Surveillance Section; 1995.
- [29] Ferlay J et al.  
GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide.  
International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon, France : IARC Press ; 2004.
- [30] J. Landman-Parker, S. Gorde-Grosjean  
Lymphome de Hodgkin : données physiopathologiques récentes.  
Archives de Pédiatrie 2009; 16:667-668.
- [31] M. Setakhr, L. Monfort.  
Sarcoïdose et réaction pseudo-sarcoïdique associées aux affections malignes.  
Louvain médical, janvier 2005 ; 124 : 66-69.
- [32] D. Laflamme, V. Leclerc, L. Lanthier, P. Charron.  
Sarcoïdose et lymphome : lorsque les lymphocytes se dérèglent !  
Can J Gen Intern Med 2009; 4:188-189.
- [33] Rachid Hanafi.  
Maladie de Hodgkin : Aspects morphologiques immunohistochimiques et histopronostiques  
Thèse N°151 2003 Casa.

- [34] R. Kuppers, K. Rajewsky, M. Zhao et al.  
Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development.  
Proc Natl Acad Sci USA, November 1994; 91:10962-6.
- [35] Eri Matsuki, Anas Younes  
Lymphomagenesis in Hodgkin lymphoma.  
Seminars in Cancer Biology 2015; 34 : 14–21.
- [36] H. Herbst, F. Dallenbach, M. Hummel, N. Niedobitek, S. Pileri et al.  
Epstein–Barr virus latent membrane protein expression in Hodgkin and Reed–Sternberg cells.  
Proc Natl Acad Sci USA, 1991; 88 : 4766–70.
- [37] G. Kapatai, P.Murray.  
Contribution of the Epstein-Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma.  
J Clin Pathol 2007; 60 : 1342-9.
- [38] R. Kuppers.  
The biology of Hodgkin’s lymphoma.  
Nat Rev Cancer 2009; 9:15-27.
- [39] : Re D, Muschen M, Ahmadi T, Wickenhauser C, Staratschek-Jox A, Holtick U, et al.  
Oct-2 and Bob-1 deficiency in Hodgkin and Reed–Sternberg cells.  
Cancer Res 2001; 61:2080–4.
- [40] CB. Hertel, XG. Zhou, SJ. Hamilton-Dutoit, S. Junker.  
Loss of B cell identity correlates with loss of B cell-specific transcription factors in Hodgkin/Reed–Sternberg cells of classical Hodgkin lymphoma.  
Onco gene 2002; 21:4908–20
- [41] S. Mathas, M. Janz, F. Hummel, M. Hummel, B. Wollert-Wulf, S. Lusatis et al.  
Intrinsic inhibition of transcription factor E2A by HLH proteins ABF-1 and Id2 mediates reprogramming of neoplastic B cells in Hodgkin lymphoma.  
Nat Immunol 2006; 7:207–15.
- [42] D. Aldinucci, M. Celegato, C. Borghese, A. Colombatti, A. Carbone  
IRF4 silencing inhibits Hodgkin lymphoma cell proliferation, survival and CCL5 secretion.  
BrJ Haematol 2011; 152:182–90.
- [43] D. Aldinucci, B. Rapana, K. Olivo, D. Lorenzon, A. Gloghini, A. Colombatti et al.  
IRF4 is modulated by CD40L and by apoptotic and anti-proliferative signals in Hodgkin lymphoma.  
Br J Haematol 2010; 148:115–8.

- [44] R. Küppers.  
New insights in the biology of Hodgkin lymphoma.  
ASH Educ Program Book. 2012; 2012(1):328-34.
- [45] R. Küppers.  
The biology of Hodgkin's lymphoma.  
Nat Rev Cancer. janv 2009 ;9 (1):15-27.
- [46] R. Schmitz, J. Stanelle, M-L. Hansmann, R. Küppers.  
Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma.  
Annu Rev Pathol. 2009; 4:151- 74.
- [47] JS. Rawlings, KM. Rosler, DA. Harrison.  
The JAK/STAT signaling pathway.  
J Cell Sci. 15 mars 2004;117(Pt 8):1281-3.
- [48] MR. Green, S. Monti, SJ. Rodig, P. Juszczynski, T. Currie, E. O'Donnell et al.  
Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma.  
Blood. 28 oct 2010; 116(17): 3268-77.
- [49] C. Meier, S. Hoeller, C. Bourgau, P. Hirschmann, J. Schwaller, P. Went et al.  
Recurrent numerical aberrations of JAK2 and deregulation of the JAK2-STAT cascade in lymphomas.  
Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. mars 2009; 22(3):476-87.
- [50] Y. Hao, B. Chapuy, S. Monti, HH. Sun, SJ. Rodig, MA. Shipp.  
Selective JAK2 inhibition specifically decreases Hodgkin lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma growth in vitro and in vivo.  
Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 mai 2014; 20(10):2674-83.
- [51] C. Steidl, JM. Connors, RD. Gascoyne.  
Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment.  
J Clin Oncol 2011;29 : 1812–26.
- [52] BF. Skinnider, TW. Mak.  
The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma.  
Blood. 15 juin 2002; 99(12) : 4283-97.
- [53] C fermé. O reman.  
Lymphome de Hodgkin de l'adulte.  
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hematologie, Elsevier manson, 2011 ; 13-016-A-05.

- [54] Carole Poiraud, C. Durant, M. Saint-Jean, J. Connault, S. Barbarot, B. Planchon.  
A rare cause of digital necrosis : Hodgkin's disease.  
Presse Med, 2011 ; 40 : 432-435.
- [55] N. Boissel.  
Maladie de Hodgkin.  
Association Institut La Conférence Hippocrate 2003-2005 ; 1-10-164.
- [56] C. de Bazelaire, P. Bourrier, O. Mathieu, C. Farges, C. Sicard, E. de Kerviler, J. Frija.  
Quand et comment biopsier un ganglion superficiel?  
Radiologie, Hôpital Saint-Louis, Paris.
- [57] W. Jonathan, M.D. Friedberg.  
Hodgkin's Lymphoma: Diagnosis and Treatment, P 476.
- [58] H. Eghbali, P. Soubeyran, S. Cazorla.  
Actualités des lymphomes.  
Bulletin du Cancer. Synthèses, Janvier 2002 ; 89 (1) : 89-99.
- [59] Fred F. Ferri, MD, FACP.  
Ferri's Clinical Advisor 2016: Hodgkin's lymphoma, P : 631-636.
- [60] Rachael S. Felberbaum.  
The Molecular Mechanisms of Classic Hodgkin's Lymphoma.  
Yale Journal of Biology and Medicine, 2005; 78 : 201-207.
- [61] K. Roman, D. Re, J. Wolf, V. Diehl.  
Part I: Hodgkin's lymphoma : molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells.  
Lancet Oncol 2004 ; 5 : 11-18.
- [62] Georges Delsol.  
Classification OMS 2008 des lymphomes.  
Annales de pathologie, 2008 ; 28S : S20—S24.
- [63] P. Bernard, S. Vinzio, F. Talarmin.  
Encéphalite limbique révélatrice d'une maladie de Hodgkin.  
La revue de médecine interne, 2003 ; 24 : 257-260.
- [64] F. Montravers.  
Imagerie radiologique et TEP scanner des lymphomes de l'adulte et de l'enfant.  
J Radiol 2008 ; 89:371-86.
- [65] B. Dupas et al.  
Tomodensitométrie des lymphomes de l'adulte.  
Journal de Radiologie ; Vol 79, N° 12-décembre 1998 ; p : 1469

- [66] 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
- [67] P. Fenaux, JP. Jouet, C. Delerive, M. Simon, JP. Pollet, P. Savinel et al.  
Maladie de Hodgkin révélée par une myélofibrose en apparence primitive : A propos de deux observations.  
Rev Med Interne 1988; 9 : 149-52.
- [68] K.Doghmi, JV. Malfuson, M. El Ouennass, T.Fagot, A. Forel et al  
Maladie de Hodgkin avec atteinte médullaire Intérêt de la tomодensitométrie par émissions de positons.  
Presse Med 2005 ; 34 : 227-9.
- [69] MD. Brette, JP. Monteil.  
Manifestations ORL des hémopathies de l'adulte.  
EMC ORL 2004; 1 : 56-72.
- [70] SL. Hollander.  
Uncommon presentations of Hodgkin's disease. Case 2. Hodgkin's disease of the nasopharynx.  
J Clin Oncol, 2004 ; 22:195-6.
- [71] DD. Malis, D. Moffat, GW. McGarry.  
Isolated nasopharyngeal Hodgkin's disease presenting as nasal obstruction.  
Int J Clin Pract 1998; 52:343-6.
- [72] The American Laryngological Rhinological and Otological Society.  
Hodgkin and Non Hodgkin Lymphoma of the head and neck.  
Laryngoscope 2001 ; 111:1565-9.
- [73] Kochbati, N. Chraiet, C. Nasr.  
Maladie de Hodgkin du cavum : à propos de 3 cas.  
Cancer/Radiothérapie, 2006; 10 : 142-144.
- [74] : A. Guermazi, P. Brice, E. De Kerviler, C. Ferme et al.  
Extranodal Hodgkin disease: spectrum of disease.  
RadioGraphics 2001; 21: 161-179.
- [75] C. Cracco1, M. Divine, B. Maitre.  
Atteintes thoraciques au cours des lymphomes hodgkiniens.  
Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 999-1012.

- [76] M.V. Vodoff, B. Gilbert, F. Bertin et al.  
Maladie de Hodgkin de localisation intrathoracique pure. À propos d'un cas.  
Arch Pédiatr 2001 ; 8 : 614-6.
- [77] S. Diederich, TM. Link, H. Zühlsdorf, E. Steinmeyer, D. Wormanns, W. Heindel.  
Pulmonary manifestations of Hodgkin's disease: radiographic and CT findings.  
Eur Radiol 2001 ; 11 : 2295-305.
- [78] K. Marc, S. Tellou, M. Soualhi, R. Zahraoui, J. Benamor, J. Bourkadi, G. Iraqui.  
Localisation pleurale de la maladie de Hodgkin : à propos d'un cas.  
Revue des Maladies Respiratoires, Janvier 2004 ; 21 : 80.
- [79] B. Dupas et al.  
Tomodensitométrie des lymphomes de l'adulte.  
Journal de Radiologie, décembre 1998 ; 79 : 1469.
- [80] P. Toma, C. Granata, A. Rossi, A. Garaventa.  
Multimodality imaging of Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphomas in children.  
RadioGraphics 2007 ; 27 : 1335-1354.
- [81] MR. Kashi, L. Belayev, A. Parker.  
Primary extranodal Hodgkin lymphoma of the colon masquerading as new diagnosis of Crohn's disease.  
Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8:A20.
- [82] M. Njeh, N. Yengui, N. Tahri, M. Kchaou, A. Sellami, R. Jlidi, M.S. Krichen.  
Localisation œsophagienne révélatrice d'une maladie de Hodgkin.  
Rev Méd Interne 2000 ; 21 : 893-6.
- [83] JS. Gandhi, A. Mehta, A. Sharma et al.  
Primary Hodgkin lymphoma of the ileum.  
J Cancer Res Ther 2010 ; 6:342-3.
- [84] S. Sheth, EK. Fishman.  
Imaging of uncommon tumors of the pancreas.  
Radiol Clin North Am 2002; 40 : 1273-1287.
- [85] S. Roux, X. mariette.  
Manifestations ostéoarticulaires des hémopathies malignes (myélome exclu).  
EMC-Rhumatologie Orthopédie, 2005 ; 2 : 109–124.
- [86] K. Hadadi, H. Sifat, I. Saadi.  
Localisation intracranienne de la maladie de Hodgkin : à propos d'un cas.  
Cancer/Radiothérapie, 2002 ; 6 : 285-288.

- [87] A. Alkhalil , C. Elziere C. Kelaidi, C. Belin, J. Salama.  
Lésion intracrânienne révélatrice d'une maladie de Hodgkin.  
Revue neurologique, 2008 ; 164 : 200-2005.
- [88] F. Jardin, A. Stamatoullas, C. Fruchart et al.  
Atteinte de la moelle épinière et envahissement méningé lors d'une maladie de Hodgkin. À propos d'un cas et revue de la littérature.  
Rev Med Interne 1999 ; 20 : 267-71.
- [89] Bruno Chetaille et al.  
Molecular profiling of classical Hodgkin lymphoma tissues uncovers variations in the tumor microenvironment and correlations with EBV infection and outcome.  
BLOOD, 19 March 2009; 113 (12).
- [90] 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, MAY 2004; 22 (9).
- [91] 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, 2006; 47 (4) : 455-465.
- [92] T. Coman, I. Karin.  
Cahier des ECN : hématologie oncohématologie.  
Elsevier septembre 2011, P : 219-224.
- [93] P. Brice.  
Actualités thérapeutiques dans le lymphome hodgkinien classique.  
Bull Cancer 2014; 101 : 68-74.
- [94] M. Tubiana, M. Henry-Amar, P. Carde, JM. Burgers, M. Hayat et al.  
Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987.  
Blood 1989; 73 : 47-5.
- [95] D. Hasencover, V. Diehl.  
A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease.  
N Engl J med 1998; 339 : 1506-14.
- [96] DJ. Sher, M. Lepine, J. Verreault, F. Bernard  
Prognostic value of PET using 18-F-FDG in Hodgkin's disease for post treatment evaluation.  
J Nucl Med 2003; 44 : 1225-1231.

- [97] A. Engert, H. Haverkamp, C. Kobe et al.  
Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomized, open-label, phase 3 non-inferiority trial.  
Lancet 2012; 379 : 1791-9.
- [98] Hodgkin Lymphoma.  
National Comprehensive Cancer Network. Version 2.2015.
- [99] 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.
- [100] Marcus Remer, Peter W. M. Johnson.  
Risk and response adapted strategies for the management of Hodgkin lymphoma.  
Chin Clin Oncol 2015; 4(1):13.
- [101] 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.
- [102] B. Boll, H. Bredenfeld, H. Gorgen et al.  
Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma.  
Blood 2011; 118 : 6292-8.
- [103] C. Mauz-Korholz, D. Hasenclever, W. Dorfell et al.  
Procarbazine- Free OEPA-COPDAC Chemotherapy in Boys and Standard OPPACOPP in Girls Have Comparable Effectiveness in Pediatric Hodgkin's Lymphoma : The GPOH-HD-2002 Study  
J Clin Oncol 2010 ; 28 : 3680-6.
- [104] A. Engert, V. Diehl, J. Franklin et al.  
Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study.  
J Clin Oncol 2009; 27 : 4548-54.
- [105] P. Carde, M. Karrasch, C. Fortpied et al.  
ABVD (8 cycles) vs BEACOPP (4 escalated cycles =>4 baseline) in stage III-IV high risk Hodgkin Lymphoma (HL): first results of EORTC Intergroup 2012 study. ASCO 2012

- [106] H. Eghbali, P. Brice, GY. Creemers, M. Van Marwijk Kooij, P. Carde et al.  
Comparison of three radiation dose levels after EBVP regimen in favorable supra diaphragmatic clinical stages (CS) I-II Hodgkin's lymphoma (HL): Preliminary results of the EORTC-GELA H9-F Trial.  
Blood 2005; 106 : 240a [abstract 814].
- [107] A. Engert, A. Plütschow, HT. Eich, A. Lohri, B. Dörken, P. Borchmann et al.  
Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma.  
N Engl J Med 2010; 363:640-52.
- [108] Guide des procédures de radiothérapie externe 2007.  
Cancer Radiother 2008; 12 : 143-313.
- [109] A. Sureda, S. Robinson, C. Canals et al.  
RIC conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma, an analysis from the lymphoma working party of the EBMT.  
J Clin Oncol 2008 ; 26 : 455-62.
- [110] M. Provencio , A Sánchez, M S-Beato.  
New drugs and targeted treatments in Hodgkin's lymphoma.  
Cancer Treatment Reviews, 2014; 40 : 457–464.
- [111] A. Younes, AK. Gopal, SE. Smith et al.  
Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma.  
J Clin Oncol 2012; 30:2183–9.
- [112] AK. Gopal, R. Ramchandren, OA. O'Connor et al.  
Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation.  
Blood 2012; 120:560–8.
- [113] US Food and Drug Administration.  
FDA drug safety communication: new boxed warning and contraindication for Adcetris (brentuximab vedotin), janvier 2012.
- [114] A. Younes, F. Hernandez, RG. Bociek et al.  
ENGAGE-501 : phase 2 study investigating the role of epigenetic therapy with entinostat (SNDX-275) in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma (HL), interim results. Blood ASH.  
Ann Meet Abstr 2010; 116:3959.

- [115] M. Lemoine, E. Derenzini, D. Buglio et al.  
The pan-deacetylase inhibitor panobinostat induces cell death and synergizes with everolimus in Hodgkin lymphoma cell lines.  
Blood 2012; 119:4017–25.
- [116] MH. Kirschbaum, BH. Goldman, JM. Zain et al.  
A phase 2 study of vorinostat for treatment of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Study S0517.  
Leuk Lymphoma 2012; 53:259–62.
- [117] A. Younes, Y. Oki, RG. Bociek et al.  
Mocetinostat for relapsed classical Hodgkin's lymphoma : an open-label, single-arm, phase 2 trial.  
Lancet Oncol 2011; 12:1222–8.
- [118] AJ. Moskowitz, PA. Hamlin, MA. Perales et al.  
Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma.  
J Clin Oncol 2012.
- [119] G. Corazzelli, F. Angilli, A. D'Arco et al.  
Efficacy and safety of bendamustine for the treatment of patients with recurring Hodgkin lymphoma.  
Br J Haematol 2012.
- [120] TA. Fehniger, S. Larson, K. Trinkaus et al.  
A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma.  
Blood 2011 ; 118:5119–25.
- [121] A. Younes, J. Romaguera, M. Fanale, P. McLaughlin, F. Hagemeister et al.  
Phase I study of a novel oral Janus kinase 2 inhibitor, SB1518, in patients with relapsed lymphoma: evidence of clinical and biologic activity in multiple lymphoma subtypes.  
J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 Nov 2012; 30(33):4161-7.
- [122] J. Yahalom  
Treatment options for Hodgkin's disease during pregnancy.  
Leuk Lymphoma 1990; 2:151–61.
- [123] Joseph M. Connors.  
Hodgkin lymphoma: special challenges and solutions.  
Hematol Oncol 2015; 33 : 21–24.

[124] S. Roithmann, JM. Tourani, JA. Gastaut, P. Brice, M. Raphaël, P. Dujardin et al.  
Maladie de Hodgkin survenant au cours de l'infection à VIH : caractéristiques cliniques et évolution.

Bull Cancer 1992 ; 79:873–82.

[125] U. Tirelli, D. Errante, R. Dolcetti, A. Gloghini, D. Serraino, E. Vaccher et al.  
Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and tumors.  
J Clin Oncol 1995 ;13:1758–67.

[126] C. Ferme, N. Mounier, M. Divine 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.

J Clin Oncol 2002; 20 : 467–475.

[127] A. Josting, U. Rueffer, J. Franklin et al.

Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group.

Blood 2000; 96:1280–1286.

[128] Stephen M. Ansell, M.D, Ph.D.

CME Information : Hodgkin lymphoma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management

American Journal of Hematology, Juillet 2014; 89 (7)

[129] John Kuruvilla, Armand Keating, Michael Crump.

How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma.

BLOOD, 21 avril 2011; 117 (16).

[130] J. Franklin, A. Pluetschow, M. Paus et al.

Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials.

Ann Oncol 2006; 17:1749-1760.

[131] YW. Choi, RF. Munden, JJ. Erasmus.

Effects of radiation therapy of the lung.

Radio Graphics 2004; 24 : 965-77.

[132] H. Bredenfeld, J. Franklin, L.Nogova.

Severe pulmonary toxicity in patients with advanced stage Hodgkin Disease treated with a modified BEACOPP regimen.

J Clin Oncol 2004 ; 22 : 2424-9.

- [133] V. Diehl, J. Franklin, M. Pfreundschuh et al.  
Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPPABVD for advanced Hodgkin's disease.  
N Engl J Med. 2003; 348 : 2386-2395.
- [134] WG. Martin, KM. Ristow, TM. Habermann et al.  
Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma.  
J Clin Oncol 2005; 23:7614-7620
- [135] C. Pilatino, A. Cataldi, A. Guerrasio, G. Saglio.  
Renal Hodgkin's disease.  
British Journal of Haematology, 2002; 116, 732.
- [136] J. Richmond, RS. Sherman, HD. Diamond, LF. Craver.  
Renal lesions associated with malignant lymphomas.  
Am J Med. Février 1962 ; 32:184-207.
- [137] B. Devulder, B. Plouvier, A. Tacquet.  
Manifestations rénales de la maladie de Hodgkin.  
Ann Méd Interne 1976 ; 127 : 221-5.
- [138] F.A. Dauchy, G. Etienne, C. Deminière, C. Combe, P. Merville, M. Longy-Boursier.  
Lymphomes à manifestations initiales rénales : à propos de quatre observations.  
La Revue de médecine interne, 2006 ; 27 : 909-915.
- [139] SZ. Jafri, RL. Bree, MA. Amendola et al.  
CT of renal and perirenal non- Hodgkin's lymphoma.  
AJR Am J Roentgenol 1982; 138 : 1101-1105.
- [140] LH. Williams, HP. Anastopoulos, CA. Present.  
Selective renal arteriography in Hodgkin's disease of the kidney; a case report.  
Radiology, Novembre 1969; 93:1059-1060.
- [141] F.EL Midaoui.  
Thèse n 47 : les formes nodulaire et extra nodulaire de la maladie de Hodgkin de l'enfant : place de l'imagerie a propos de 185 cas. Faculté de médecine et pharmacie rabat. 2009.
- [142] SE. Seltzer, M. Jochelson, JP. Balikian.  
Organ Envelopment in Lymphoma Visualised by Computed Tomography;  
Clinical Radiology, 1986; 37: 525-529;
- [143] N. Jourde-Chiche, B. Dussol, L. Daniel.  
Les atteintes rénales au cours des hémopathies malignes. Stratégie diagnostique.  
La Revue de médecine interne, 2010 ; 31 : 685-696.

- [144] À Bziz, L Rouas, N. Lamalmi et al.  
Pathological and clinical correlations in renal AA amyloidosis: A Moroccan series of 30 cases  
Nephro, 2015 ; 812 : 8. 2015.
- [145] A. Jaccarda, J-P. Femand.  
Amyloidosis.  
EMC-Hématologie, 2004 ; 1 : 46–58.
- [146] Jai Prakash, S.K Behura et Al.  
Renal amyloidosis: A rare presenting manifestation of Hodgkin's disease.  
Hong Kong Journal of Nephrology, 2011; 13 : 74 -76.
- [147] M. Pierre, Ronco.  
paraneoplastic glomerulopathies : new insights into an old entity.  
Kidney international, 1999 ; 156 : 355-377
- [148] H. Nafil, I. Tazi, L. Mahmal.  
Maladie de Hodgkin révélée par un syndrome néphrotique : à propos d'un cas avec revue de la littérature.  
Ann Biol Clin 2011; 69 : 689-92.
- [149] B. Moulin, F. Chantrel, P. Petitjean, P. Ronco.  
Glomerular lesions in chronic lymphoproliferative disorders.  
J Nephrol 1995 ; 8 : 20-6.
- [150] V Audard, Larousserie F, Grimbert P, Abtahi M, Sotto JJ, Delmer A, et al.  
Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature.  
Kidney Int 2006 ; 69 : 2251-60.
- [151] M. Kayatas, G. Yildiz et Al  
A Case of Acute Renal Failure Caused by Hodgkin's Lymphoma: Concurrent Membranous Glomerulonephritis and Interstitial HL-CD 20 Lymphoid Infiltration.  
Renal Failure, 2011 ; 33(3) : 363–366.

# *Serment d'Hippocrate*

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

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

*\* Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité, la santé de mes malades sera mon premier but.*

*\* Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*\* Je maintiendrai, par tous les moyens en mon pouvoir, honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*\* Les médecins seront mes frères.*

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

*\* Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*

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

*\* Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration de Genève,*

*1948*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الصحية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية؛
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه؛
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدفي الأول؛
- وأن لا أفشي الأسرار المعمودة إلي؛
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب؛
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي؛
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي؛
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها؛
- وأن لا أستعمل معلوماتي الصحية بصريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد؛
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسم بشرفي.

• والله على ما أقول شهيد.

التموضع الكلوي لمرض  
هودجكين  
(بصد حالة واحدة مع مراجعة الأدبيات)

أطروحة :

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

السيد : ياسين البنعيسى

المزداد في 05 يونيو 1990 بصفرو  
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : مرض هودجكين , التموضع الكلوي , خارج العقد للمفاوية

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة :

رئيس

السيد : عبد الرحمان البوزيدي

أستاذ في علم التشريح الدقيق

مشرف

السيد : محمد البعاج

أستاذ في الطب الباطني

أعضاء

السيد : كمال الدغمي

أستاذ في علم الدم

السيد : علي أبو زاهر

أستاذ في الطب الباطني

السيدة : ليلي حسيين

أستاذة في طب الأطفال

عضو مشارك

السيد : هشام إيدو

أستاذ مساعد في علم الدم