

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد



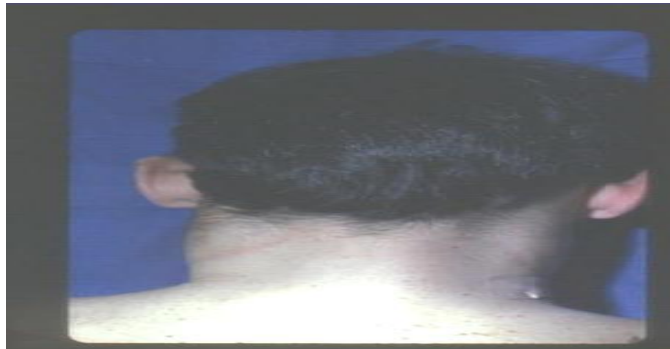
Faculte de Medecine

Dr.B .Benzerdjeb-Tlemcen

DEPARTEMENT DE MEDECINE

MEMOIRE DE L'INTERNAT

MALADIE DE HODGKIN



Présenté par :

Azzouz Rachid

Rezine Kheyra

Encadreur : Professeur N.MESLI

Année universitaire: 2013/2014

العلم

قال الشافعي

أخي لن تنال العلم إلا بسنة
سأثيبك من تفضيلها ببيان

ذكاء وحرص واجتهاد وبلاغة
وصحبة أستاذ وطول زمان



À notre directrice de thème,

Professeur : MESLI

- *Nous vous exprimons notre profonde gratitude pour nous avoir fait l'honneur de diriger ce thème.*
- *Vous nous avez guidés et fait confiance pour la réalisation de ce travail.*
- *Nous vous remercions également pour vos conseils, votre aide et votre disponibilité.*
- *Nous vous remercions de votre participation et de votre intérêt pour ce travail.*
- *Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.*
- *Nous souhaitons que ce travail soit à la hauteur de vos espérances.*



PARTIE THEORIQUE

1) Introduction /définition

2) Historique

3) Epidemiologie

4) Physiopath

5) Facteurs étiologiques

6) Signes cliniques

7) Diagnostic

8) Bilan d'extension

9) Autres examens initiaux

10) Pronostic et modalités thérapeutiques de la MH classique

11) Stratégie thérapeutique

12) Recommandations

13) Conclusion

Introduction /définition :

Le **lymphome de Hodgkin** (par opposition au lymphome non hodgkinien) est un type de lymphome caractérisé par la présence de grandes cellules atypiques, les cellules de Reed-Sternberg. Le fait qu'il s'agisse du premier lymphome bien caractérisé a conduit à appeler lymphomes non hodgkiniens (LNH), par exclusion, tous les autres types de lymphome. La maladie s'étend progressivement aux différents ganglions reliés par les vaisseaux lymphatiques, Les viscères (rate, foie, poumons) mais aussi la moelle osseuse peuvent être concernés.

La cellule de Reed-Sternberg est indispensable au diagnostic, mais elle n'est pas totalement spécifique, et peut se retrouver (rarement) dans d'autres types de lymphomes (lymphomes T périphériques en particulier). Sa nature a été longtemps débattue mais il est maintenant bien établi qu'il s'agit d'une cellule de la lignée lymphoïde B.

Ses synonymes incluent « maladie de Hodgkin-Paltauf-Sternberg », « Hodgkin », « lymphome hodgkinien », « granulomatose maligne », « lymphogranulomatose maligne » et « cancer des ganglions ».

Sang et moelle osseuse normaux et système lymphatique

Sang et moelle osseuse normaux et système lymphatique. Le sang est composé de plasma et de cellules en suspension dans le plasma. Le plasma est composé en grande partie d'eau dans laquelle de nombreuses substances chimiques sont dissoutes. Ces substances sont entre autres

- Des protéines comme l'albumine, des anticorps, y compris ceux produits par l'organisme après la vaccination (comme les anticorps contre le poliovirus), et des facteurs de coagulation
- Des protéines comme l'albumine, des anticorps, y compris ceux produits par l'organisme après la vaccination (comme les anticorps contre le poliovirus), et des facteurs de coagulation

Des minéraux comme le fer, le calcium, le magnésium, le sodium et le potassium
Des vitamines comme le folate et la vitamine B12

Les cellules en suspension dans le plasma sont les globules rouges, les plaquettes et les globules blancs (neutrophiles, éosinophiles, basophiles, monocytes et lymphocytes).

- Les globules rouges constituent entre 40 et 45 pour cent du volume sanguin. Ils sont remplis d'hémoglobine, la protéine qui capte l'oxygène dans les poumons et le distribue aux cellules de tout l'organisme.

- Les plaquettes sont de petits fragments cellulaires, le dixième de la taille d'un globule rouge, qui contribuent à arrêter le saignement au site de blessure dans l'organisme. Par exemple, si une personne se coupe, les vaisseaux qui transportent le sang se déchirent. Les plaquettes adhèrent à la surface déchirée du vaisseau, s'agrègent et bouchent le site de saignement. Un caillot se forme graduellement. La paroi vasculaire peut alors guérir au site où se trouve le caillot et retrouver son état normal.

- Les neutrophiles (aussi appelés leucocytes polymorphonucléaires, PMN ou polys) et les monocytes sont des globules blancs. On les appelle phagocytes (ou cellules qui mangent) parce qu'ils peuvent ingérer des bactéries ou des champignons microscopiques et les tuer. Contrairement aux globules rouges et aux plaquettes, les globules blancs quittent la circulation sanguine et pénètrent dans les tissus, où ils peuvent ingérer les microorganismes envahissants et aider à combattre les infections. Les éosinophiles et les basophiles sont deux autres types de globules blancs qui réagissent aux allergènes.

plupart des lymphocytes, un autre type de globules blancs, se trouvent dans les •La ganglions lymphatiques, la rate (un organe situé dans la partie supérieure gauche de l'abdomen) et les canaux lymphatiques, mais certains d'entre eux pénètrent dans la circulation sanguine. Il existe trois grands types de lymphocytes: les lymphocytes T, les lymphocytes B et les cellules tueuses naturelles (Natural killer ou NK). Ces cellules sont des éléments importants du système immunitaire.

La moelle osseuse est un tissu spongieux qui se trouve dans la cavité centrale des os et où se développent les cellules sanguines.

Chez les nouveau-nés, la moelle de tous les os est active. Au moment où une personne atteint l'âge adulte, la moelle des os des mains, des pieds, des bras et des jambes n'est plus active. Les os du dos (vertèbres), des hanches et des épaules, les côtes, le sternum et le crâne contiennent de la moelle qui produit des cellules sanguines chez les adultes. Le sang circule dans la moelle osseuse et entraîne dans la circulation les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes formés.

hématopoïèse Le processus de formation des cellules sanguines est appelé. Un petit groupe de cellules, appelées cellules souches hématopoïétiques, se développent en toutes les cellules sanguines dans la moelle osseuse par un processus appelé différenciation.

Lorsque les cellules matures et fonctionnelles se sont développées, elles quittent la moelle osseuse et pénètrent dans la circulation sanguine. Les personnes saines

possèdent assez de cellules souches pour continuer à produire régulièrement de nouvelles cellules sanguines. Certaines cellules souches pénètrent dans la circulation sanguine. Elles sont présentes en si petite quantité qu'on ne peut les compter ni les identifier à l'aide de la méthode habituelle de numération sanguine. Néanmoins, leur présence dans le sang est importante. Si une quantité suffisante de ces cellules peut-être recueillie (par une technique spéciale) d'un donneur compatible, elles peuvent être greffées chez un receveur dont les cellules souches sont incapables de produire de nouvelles cellules sanguines. La circulation des cellules souches, de la moelle osseuse au sang et vice-versa, se produit également dans le fœtus. Après la naissance, le sang du placenta et du cordon ombilical peut être recueilli, entreposé et utilisé comme source de cellules souches aux fins de greffe.

La greffe de cellules souches de sang et de moelle ainsi que le feuillet intitulée d'information intitulé La greffe de cellules souches de sang ombilical.)

Le système lymphatique. La moelle osseuse est en fait deux organes en un. Le premier est l'organe qui produit les cellules sanguines. Le second est l'organe qui produit les lymphocytes et qui fait partie du système immunitaire.

La moelle osseuse produit trois grands types de lymphocytes :

- Les lymphocytes B (cellules B), qui produisent des anticorps en réponse aux antigènes étrangers, en particulier les microbes.
- Les lymphocytes T (cellules T), qui se développent dans le thymus. Les lymphocytes T ont plusieurs fonctions, dont celle d'aider les lymphocytes B à produire des anticorps contre les bactéries, les virus et autres microbes envahisseurs. L'anticorps se lie au microbe, ce qui permet à d'autres globules blancs de reconnaître l'anticorps et de le faire pénétrer à l'intérieur de la cellule avec le microbe qui y est associé (c'est-à-dire de l'ingérer). Le globule blanc tue ensuite le microbe et le digère.
- Les cellules tueuses naturelles (natural killer ou NK) attaquent les cellules infectées par des virus sans recourir à des anticorps ni à d'autres moyens.

Les lymphocytes T et les cellules NK exercent également d'autres fonctions et constituent des éléments importants des études de recherche visant à mettre au point des immunothérapies contre le lymphome et d'autres cancers.

vaisseaux lymphatiques Les lymphocytes circulent dans des canaux appelés, qui relie entre eux les ganglions lymphatiques dans tout l'organisme. Les vaisseaux lymphatiques se jettent dans de grands conduits qui se vident dans les vaisseaux sanguins. Les lymphocytes pénètrent dans le sang par ces conduits. La plupart des lymphocytes se trouvent dans les ganglions lymphatiques et d'autres parties du système lymphatique, comme la peau, la rate, les amygdales et les végétations adénoïdes (ganglions lymphatiques particuliers), la paroi intestinale et, chez les jeunes personnes, le thymus.

Zones lymphatiques gastro-intestinales Ganglions lymphatiques

Amygdales et végétations adénoïdes Plasmocytes

Cellules tueuses naturelles (NK) Vaisseaux lymphatiques

lymphocytes TRate

Moelle osseuse lymphokines
Immunoglobulines lymphocytes B I

la plupart des lymphocytes se trouvent dans les ganglions lymphatiques et d'autres parties du système lymphatique comme la peau, la rate, les amygdales et les végétations adénoïdes ainsi que la paroi intestinale.

Historique :

En 1832, Thomas Hodgkin, décrit au St. Guy's Hospital de Londres les observations autopsiques de sept patients atteints d'adénomégalies, associées dans six cas à une splénomégalie. Etablissant 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'adénite » dans ses Cliniques de « Hôtel-Dieu ».

La MH a été établie dans son originalité après que les anatomopathologistes du XIXe siècle, comme Virchow, aient progressivement distingué les leucémies des lymphomes. Ce sont 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 XXe siècle, 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 MH 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 MH 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 Etats-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

Epidemiologie :

Au niveau international, les études épidémiologiques élaborées au fil des années ont permis de conclure que :

➤ L'incidence de la MH varie dans le temps :

Dans beaucoup d'études, on constate une décroissance progressive de l'incidence de la MH au fil des années. A 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 . On a constaté la même chose aux Etats-Unis, avec -12 % de cas incidents entre 1973 et 1991 .

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) .

Pour notre expérience, nous constatons une augmentation du nombre de nouveaux cas par an, mais cela est peut-être lié à un biais de recrutement puisque celui-ci est globalement en augmentation dans notre CHU.

➤ L'incidence de la MH 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 que chez

les femmes. C'est ce qui a été retrouvé dans notre série.

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

En France, l'incidence de la MH chez l'homme et la femme est respectivement

de 2,5 et 1,3 pour 100 000, ce qui correspond à environ 1100 nouveaux cas par an .

L'Italie constitue l'exception puisqu'on y constate une forte prédominance féminine de la maladie .

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 masculin.

➤ L'incidence de la MH subit des variations géographiques :

Dans les pays en voie de développement, l'incidence de la maladie est plus faible et touche davantage une population plus jeune .

Il existe aussi une différence d'incidence entre les régions d'un même pays : aux Etats-Unis, on a des zones de faible incidence (0,5/100 000) et d'autres à plus

forte incidence atteignant 4/100 000 habitants

➤ L'incidence de la maladie 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 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 .

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

➤ Maladie de Hodgkin et ethnicité :

L'incidence de la MH serait différente d'un groupe ethnique à un autre. Une Étude canadienne récente a prouvé que l'incidence de la MH était significativement

plus élevée chez les citoyens canadiens provenant de l'Amérique du nord par rapport à ceux originaires de l'Europe.

➤ Mortalité :

En France, cette maladie se situe au 23^e 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 radiothérapie et

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 %

Physiopath :

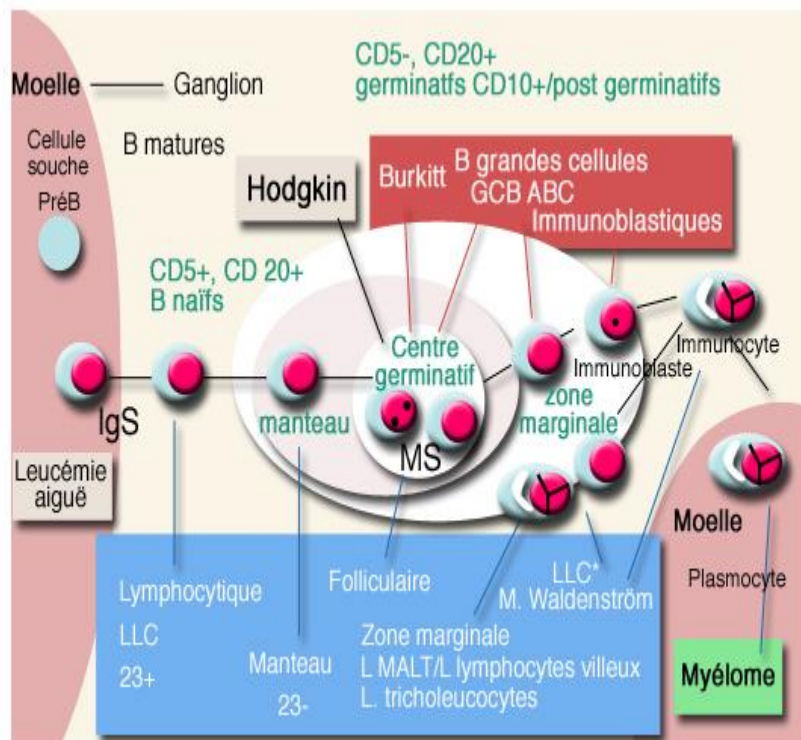
Ce lymphome développe à partir des cellules du tissu lymphoïde. C'est une prolifération, monoclonale tumorale de cellules du tissu lymphoïde qui donne naissance aux cellules typiques de la maladie, les cellules de Reed-Sternberg.

Tous les organes du système lymphoïde, ganglions lymphatiques, rate, amygdales, tube digestif, poumon, peau, peuvent être atteints, d'emblée ou secondairement par la maladie.

**LES
CELLULES DE
REED-STERNBERG**

Elles ont un aspect caractéristique...

Leur origine n'a été précisée que très récemment. Il s'agit d'une lignée de cellules B, dérivant de cellules lymphoïdes B issues des centres germinatifs du ganglion.



Le phénotype de ces cellules est donc très éloigné de celui d'un lymphocyte B normal. Ces cellules ne présentent pas d'immunoglobuline de surface fonctionnelles et ont perdu l'expression de nombreux gènes associés au phénotype B. Toutefois, elles gardent la capacité d'interagir avec les lymphocytes T avec, en particulier, l'expression des protéines de surface CD30+ (CD = *Cluster of Differentiation*), CD40+ et CD80+, ainsi que le facteur majeur d'histocompatibilité de classe II (MHC - *Class II*) et les protéines B7.2 et B7.1. Elles sont capables de sécréter de nombreuses chémokines et cytokines conduisant au recrutement des cellules inflammatoires probablement essentielles à leur survie.

Une perte de l'apoptose

La cellule de Reed-Sternberg prolifère car elle se déconnecte des facteurs de régulation cellulaire. Elle devient insensible aux phénomènes d'autodestruction, par perte de la fonction d'apoptose. La survie de ces cellules serait due à la présence du virus d'Epstein Barr (EBV) ou par des mutations génétiques aboutissant à l'activation d'un facteur nucléaire NFκB. Cette activation permanente conduirait à la perte de la fonction d'apoptose.

Elles sont enserrées dans une grande réaction inflammatoire...

Beaucoup de cellules, réagissant normalement contre un corps étranger ou un microbe, se trouvent dans l'environnement immédiat de ces cellules malignes et doivent freiner l'extension de la malignité. De plus, toutes ces cellules sont souvent enfermées dans une gangue fibreuse au sein du ganglion. Ainsi, suivant le degré de réaction et de la fibrose, différentes catégories sont décrites, prédisant l'évolution de l'affection. Enfin, l'expansion de la maladie se fait le plus souvent de proche en proche, aux territoires ganglionnaires adjacents par voies lymphatiques suivant, ainsi, des cheminements particuliers.

C'EST UNE HÉMOPATHIE PARTICULIÈRE...

Infection & prolifération :

La maladie de Hodgkin présente des caractéristiques évocatrices d'un processus infectieux chronique sous-jacent. L'environnement autour des cellules de Reed-Sternberg est très particulier et démontre l'existence d'une lutte de l'hôte contre l'invasion par les cellules malignes. On retrouve ainsi :

- Des lymphocytes T activés et réactifs
- Une réaction inflammatoire, se traduisant par un granulome qui contient des globules blancs (polynucléaires neutrophiles et éosinophiles), des histiocytes, des lymphocytes B et des plasmocytes
- De la fibrose, correspondant à une réponse tissulaire à une agression

La présence de cette réaction de l'hôte contre les cellules malignes pourrait expliquer le paradoxe entre les caractères très anormaux des cellules de Reed Sternberg et le pronostic plutôt favorable de la maladie de Hodgkin. Enfin, les études cliniques et biologiques récentes ont démontré qu'il s'agissait d'une maladie lymphoïde regroupant deux entités bien différentes :

- Le lymphome de Hodgkin classique
- Le lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire.

Souvent, un mode de dissémination caractéristique...

Le concept d'un début à partir d'un seul ganglion de la maladie de Hodgkin et par la suite une extension de proche en proche aux territoires ganglionnaires adjacents par voies lymphatiques se fonde de nombreuses études.

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 mais, en général, n'affectant pas le médiastin
- Du territoire axillaire vers le territoire sus-claviculaire homolatéral.

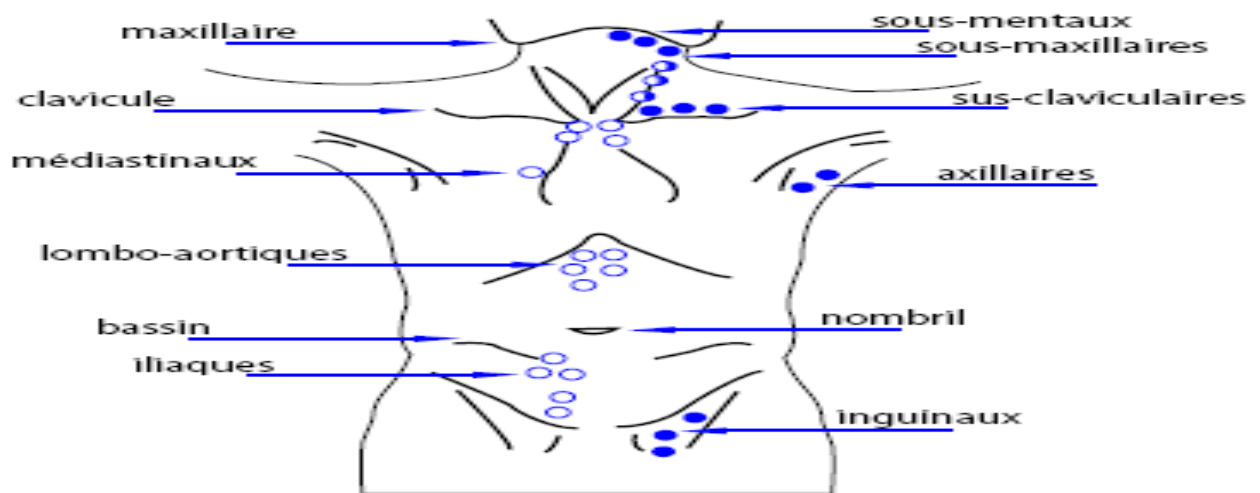


schéma des principaux sites ganglionnaires superficiels.

Facteurs étiologiques :

a) Rôle du virus EBV :

Trente à 50 % des LH expriment les gènes de latence de type II du virus EBV : LMP1, LMP2, EBNA1 et BamH1A. Les études épidémiologiques puis biologiques ont suspecté le rôle du virus EBV dans le développement du LH. Une étude récente a permis de confirmer ce lien en montrant l'existence d'un risque multiplié par 4 de développer un LH EBV+ dans les 5 ans suivant une mononucléose infectieuse [10]. In vitro et in vivo les principaux arguments en faveur du rôle pathogène de l'EBV sont multiples :

- 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.

b) Lymphomes de Hodgkin secondaires :

Les pathologies favorisant le développement de la MH sont connues et restent exceptionnelles. 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 leucémies aiguës, transplantations médullaires ou transplantations d'organes et après traitement prolongé par immunosuppresseurs ont également été rapportés à l'origine du développement de LH.

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. 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.

c) Facteurs environnementaux :

Persson et Col, sur une étude concernant des cas de MH, ont mis en évidence une augmentation significative du risque de la maladie, d'une part chez les menuisiers et les bûcherons exposés aux bois frais, d'autre part lié à l'exposition aux produits phytosanitaires (pesticides). Dans tous les cas, les risques étaient multipliés par un facteur de 2 à 7, par rapport à des témoins non exposés .

d) Formes familiales de la MH :

Les formes familiales de la MH sont connues depuis la fin des années 1970. Il existe un risque multiplié par 3 à 7 chez les sujets apparentés, et un risque relatif élevé chez les jumeaux homozygotes. L'hypothèse d'un (ou plusieurs) gènes de susceptibilité est fortement suspectée. Cependant, la MH ne dépend pas uniquement de facteurs génétiques; l'hérédité semble, en effet, jouer un rôle mineur ou un rôle indirect dans l'étiologie de la MH.

En fait, l'incidence familiale serait le reflet d'un environnement similaire et la

périodicité à laquelle apparaît la maladie démontre l'importance des agents *infectieux*.

Une maladie encore mystérieuse

DEUX PICS D'INCIDENCE

La courbe d'incidence de la maladie présente deux pics ce qui tend à indiquer qu'il pourrait s'agir d'un syndrome découlant de deux origines étiologiques dépendantes de l'âge. Exceptionnelle chez l'enfant, l'incidence de maladie de Hodgkin présente une augmentation rapide à l'adolescence et un pic à l'âge de 25 ans. Cette augmentation est suivie d'une baisse de l'incidence qui se termine par un plateau à l'âge moyen, après quoi les taux augmentent avec l'âge pour atteindre un second pic, après 50 ans.

POURQUOI DEUX PICS ?

Le virus d'Epstein Barr, responsable de la mononucléose infectieuse, est suspecté par toute une série d'arguments scientifiques.

Pour expliquer ces deux pics d'incidence, les scientifiques ont avancé l'hypothèse d'une exposition tardive à un agent infectieux commun durant l'enfance ou l'adolescence constituerait un facteur de risque de la maladie. Des études récentes semblent accréditer cette hypothèse. Il est reconnu que le risque de maladie de Hodgkin est augmenté chez les jeunes et les adultes d'âge moyen dans les conditions socio-économiques suivantes :

- *Un haut niveau de scolarité, en particulier de la mère*
- *Un milieu social élevé*
- *Une petite famille*
- *Un logement spacieux*
- *Le rang de naissance, les premiers-nés.*

Ces bonnes conditions socio-économiques pourraient retarder l'exposition à un agent infectieux ubiquitaire. Les enfants issus de milieux relativement défavorisés seraient, eux, exposés aux infections courantes de l'enfance plus précocement, comme dans le cas de la poliomyélite. Si une infection joue effectivement un rôle dans l'étiologie de la maladie de Hodgkin, ces facteurs peuvent être des marqueurs d'exposition retardée et de susceptibilité à un agent infectieux commun.

Signes cliniques :



-Magma d'adénopathies cervicales bilatérales-

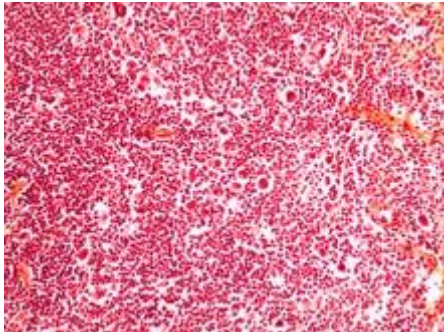
L'augmentation de taille des **ganglions lymphatiques** (**adénopathies**) est le signe le plus fréquent ; les adénopathies sont fermes, mais indolores (en dehors des classiques mais rares douleurs à l'ingestion d'alcool) et non inflammatoires. Elles sont localisées le plus souvent au niveau des aires ganglionnaires cervicales, sus-claviculaires ou axillaires. L'examen peut aussi retrouver des adénopathies des aires inguinales ou crurales, une **splénomégalie** ou une **hépatomégalie**.

Certains symptômes peuvent être secondaires à la présence de ganglions profonds, en particulier des signes pulmonaires : toux chronique et sèche voire **dyspnée**, et des signes cardiaques : **syndrome cave supérieur**, en cas d'adénopathies médiastinales compressives (situation rare dans le lymphome de Hodgkin).

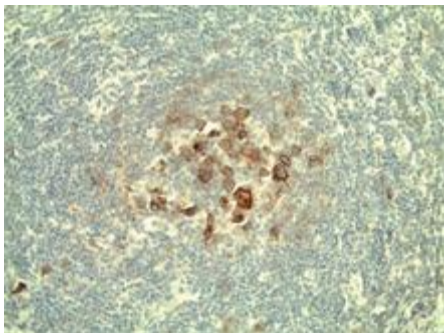
Environ un tiers des malades présentent aussi des signes généraux (dits signes « B ») : amaigrissement (significatif s'il est supérieur à 10 % du poids du corps), **asthénie**, **fièvre** (significative si $> 38^{\circ}$ pendant au moins 7 jours), ou **sueurs** nocturnes et abondantes

(significatives si elles imposent de changer son linge). Un **prurit** isolé est un signe classique et précède parfois de beaucoup la date du diagnostic.

Diagnostic:



Lymphome de hodgkin coloration HES



lymphome de Hodgkin, immunohistochimie CD30+ marquage membranaire et golgien

Le diagnostic de lymphome de Hodgkin peut être évoqué sur une ponction d'un ganglion. L'analyse d'un frottis de suc ganglionnaire peut en effet révéler la présence de cellules de Sternberg.

Mais le diagnostic formel de lymphome de Hodgkin repose sur l'étude anatomopathologique d'un ganglion. Ceci impose une **biopsie** d'une adénopathie réalisée soit de façon chirurgicale (exérèse d'un ganglion), soit par ponction-biopsie au trocart d'un ganglion. L'examen anatomopathologique révélera l'association de la présence de grandes cellules malignes (dites de Reed-Sternberg [RS]), binucléées, avec des nucléoles proéminents, et d'une destruction de l'architecture normale du ganglion. Il existe également une importante réaction cellulaire faite de lymphocytes T, d'histiocytes et d'éosinophiles. À cette étude anatomopathologique, sera couplée une étude de l'immunophénotype des cellules tumorales. Les cellules sont typiquement **CD15+ et CD30+**, souvent **CD25+** et, dans près de la moitié des cas LMP+ (marqueur traduisant que les cellules de Reed-Sternberg contiennent le génome du **virus d'Epstein-Barr**) ; **le CD20** (marqueur B) est le plus souvent négatif; sa positivité devrait faire évoquer un lymphome de Popemma, doit être en revanche vérifiée.

L'anatomopathologiste classera également le lymphome de Hodgkin en un de ses sous-types histologiques en sachant que cette classification ne modifie pas, le plus souvent, le

traitement qui sera administré.

Sous-types histologiques :

Le lymphome de Hodgkin peut être classé en quatre sous-types histologiques en fonction des données de l'examen anatomopathologique.

Le classement établi par Rye en 1965 distingue quatre types² :

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

Plus récemment, la classification OMS a exclu de ce cadre les formes nodulaires riches en lymphocytes, considérées maintenant comme une entité à part (NLPH des anglo-saxons, lymphome de Popemma, paraganulome de Popemma et Lennert). Selon cette classification³ est désormais question de lymphome de Hodgkin classique avec comme sous-entités :

- la forme avec sclérose nodulaire ;
- la forme riche en lymphocytes ;
- la forme avec cellularité mixte ;
- la forme avec déplétion lymphoïde.

Enfin, la forme avec sclérose nodulaire est subdivisée en deux sous-groupes en fonction de la rareté (NS1) ou de la richesse (NS2) en cellules de Sternberg.

Bilan d'extension :

Le diagnostic posé avec certitude, l'hématologue doit effectuer un bilan d'extension de la maladie. Ce bilan nécessite :

- un examen clinique complet ;
- des examens d'imagerie : radiographie de thorax, échographie abdominale, scanner (tomodensitométrie : TDM) cervical, thoracique et abdomino-pelvien. La lymphographie n'est plus pratiquée. Une **tomographie par émission de positons** (TEP) est maintenant systématique ; extrêmement sensible, elle permet de détecter des atteintes non vues par les examens d'imagerie classique et évite ainsi de sous-stader des patients. La TEP a remplacé la scintigraphie au Gallium qui n'est plus réalisée. Une échographie cardiaque peut être nécessaire pour préciser l'atteinte ou non du péricarde ;
- un bilan sanguin comportant un dosage des LDH, un hémogramme, un bilan hépatique, un bilan martial, une électrophorèse des protides et un bilan inflammatoire ; il permet de

réunir les éléments de l'index pronostique

- *une biopsie ostéoméduillaire (BOM) est surtout indiquée dans les formes avec signes B ou les formes étendues ; l'intérêt de cette BOM est actuellement rediscuté car la TEP permet d'identifier le plus souvent les atteintes ostéoméduillaires ;*
- *plus rarement, d'autres examens pourront être nécessaires afin de préciser l'extension de la maladie : ponction-biopsie du foie (PBH), ponction ou biopsie pleurale, etc. Ces examens, « agressifs » seront surtout nécessaires dans les cas où leur positivité modifierait le stade de la maladie.*



TDM thoracique en fenêtre médiastinale objectivant la masse médiastinale ganglionnaire qui envahit le parenchyme pulmonaire adjacent.

Autres examens initiaux :

Un certain nombre d'autres examens seront réalisés au diagnostic, essentiellement pour être sûr qu'il n'y a pas une atteinte d'organe antérieure ou une contre-indication à l'utilisation de certains médicaments. Un **électrocardiogramme** ainsi qu'une **échographie cardiaque** par voie transthoracique sont réalisés avant toute chimiothérapie par **anthracycline**. Des **épreuves fonctionnelles respiratoires** sont réalisées avant une chimiothérapie par **bléomycine**.

Une congélation de sperme dans un **Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains** est systématiquement proposée aux adolescents et aux hommes adultes car certaines chimiothérapies utilisées dans le lymphome de Hodgkin sont stérilisantes pour les patients de sexe masculin.

Pronostic et modalités thérapeutiques de la MH classique :

1- Facteurs pronostiques et notion de groupes pronostiques :

Actuellement le pronostic des patients atteints d'une MH est déterminé par des paramètres cliniques. Ceux-ci conditionnent la stratégie thérapeutique.

Les facteurs pronostiques d'un LH sont liés :

- **au patient** : ce sont l'âge (un âge supérieur à 50 ans est un critère défavorable) et le sexe (masculin étant un facteur péjoratif) ;
- **à l'extension de la maladie** : c'est le système topographique classique en quatre stades, définis lors des conférences **d'Ann-Arbor puis de Cotswolds**.

Stade I : Un seul territoire ganglionnaire atteint ;

Stade II : Au moins 2 territoires ganglionnaires atteints d'un même côté du diaphragme ;

Stade III : Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme :

- **III1** : atteinte de la rate ou des ganglions du hile, des chaînes coeliaques ou portes ;

- **III2** : atteinte des ganglions para-aortiques, iliaques ou mésentériques ;

Stade IV : Atteinte d'un ou plusieurs viscères, non contiguë à une atteinte ganglionnaire ;

A/B Absence/présence de signes généraux ;

Suffixe « E » : Atteinte viscérale contiguë à une atteinte ganglionnaire ;

Suffixe « X » : Atteinte massive : élargissement médiastinal $> 1/3$ ou masse ≥ 10 cm

- à des anomalies biologiques et inflammatoires : vitesse de sédimentation, anémie, hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, lymphopénie, hypoalbuminémie ;
- à la masse tumorale : qui constitue l'un des facteurs pronostiques fondamentaux.

L'âge avancé et le sexe masculin correspondent à un facteur de mauvais pronostic dans les scores pronostiques de la MH. Néanmoins, on a trouvé dans notre série que c'est l'âge jeune qui est associé à une mauvaise réponse thérapeutique ($p=0,036$). Quant au sexe masculin, son influence sur la réponse thérapeutique primaire n'a pas été retrouvé.

Les facteurs pronostiques permettent de définir des formes localisées et des formes disséminées de la maladie. Le paramètre pronostique prépondérant actuellement pour guider les choix thérapeutiques est donc l'extension de la maladie.

L'analyse d'une base de données internationale a montré la répartition suivante selon le stade clinique : SC I = 21 % ; SC II = 43 % ; SC III = 23 % ; SC IV = 13 % [30]. Les stades localisés I et II représentent plus de 60 % des cas de MH dans les pays occidentaux.

En Asie, il s'agirait de la même répartition retrouvée dans les pays occidentaux, puisque Yonsei a retrouvé 61 % des cas de MH localisée dans son étude en Corée .

Dans les pays en voie de développement, les résultats sont variables : l'étude de l'ouest algérien avait objectivée une prédominance des formes localisées qui ont été retrouvées chez presque 65 % des cas . Par contre, l'étude réalisée en Kuwait avait montré une nette prédominance des stades disséminés par rapport aux stades localisés, avec 64 % et 36 % respectivement.

Dans notre série, la prédominance des stades disséminés est beaucoup plus nette, atteignant 79 % de l'ensemble des cas. Ce constat nous rapproche d'un pays de l'Afrique sub-saharienne qui est la Côte d'Ivoire où une étude a retrouvé 81 % des malades aux stades disséminés .

En plus du retard diagnostique qui caractérise notre série, un autre facteur important qui est certainement responsable de l'importance des cas classés en stades disséminés dans notre série est le fait qu'on a considéré les patients chez qui on a trouvé un épanchement pleural ou une anomalie radiologique hépatique, on les a tous classés en stade IV, devant l'absence de preuve cytologique ou histologique de l'atteinte de ces tissus.

L'analyse des facteurs pronostiques avant traitement conduit à classer les

patients selon différents groupes pronostiques–thérapeutiques, pour permettre de définir la stratégie thérapeutique adaptée aux facteurs de risque. En Europe, l'attitude adoptée par de nombreuses équipes pour la stratification des patients comporte deux options :

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

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

Les formes localisées sont les formes les plus fréquentes et représentent plus de 65 % des nouveaux cas. L'atteinte ganglionnaire est dans plus de 85 % des cas sus–diaphragmatique. Les stades localisés sont définis après exploration clinique, biologique, radiologique et après biopsie de moelle ou d'un organe suspect. La classification d'Ann–Arbor note l'extension ganglionnaire en précisant l'agressivité de la maladie (signes généraux) et la quantification de la masse tumorale (« volumineuse lorsque le médiastin dépasse un tiers du diamètre thoracique, ou que les adénopathies ont une taille supérieure ou égale à 10 cm). Ainsi les stades localisés sont les stades I et II, avec ou sans signes généraux. Le stade reste localisé même en cas d'envahissement d'un viscère pourvu que l'envahissement se fasse à partir d'une atteinte ganglionnaire contigüe.

Dans ces formes localisées, la classification pronostique actuelle pour l'EORTC et GELA regroupe les patients âgés de 50 ou plus, ou ayant des signes B et b, ou avec 4 ou 5 aires ganglionnaires envahies ou ayant un gros médiastin en un groupe de pronostic défavorable. Les patients ayant un pronostic favorable n'ont aucun des critères précédents.

La survie à 5 ans est de 98 % dans le groupe favorable et de 92 % dans le groupe défavorable. Mais encore très souvent des progressions ou des rechutes surviennent précocement et ne sont pas rattrapées.

Les facteurs pronostiques défavorables pour les stades disséminés comportent 7 variables dans le modèle de Hasenclever : l'âge supérieur à 45 ans, le sexe

masculin, le stade IV, une hyperleucocytose supérieure à 15 000, une lymphopénie inférieure à 600, une anémie inférieure ou égale à 10,5 g/dl, et une hypoalbuminémie inférieure à 40 g/l. Ce modèle ne prend pas en compte le LDH, la taille du médiastin ni l'histologie. Il a été établi sur 1618 patients de stades avancés, traités avec une chimiothérapie comportant une anthracycline. Il a été ensuite validé sur 2643 autres malades.

La survie sans progression à 3 ans est de 74 % pour les malades avec un score de 0-2 et 55 % pour ceux ayant un score supérieur ou égal à 3.

Un autre modèle antérieur à celui de Hasenclever, comportait 6 variables : l'âge \geq 45 ans, une atteinte inguinale, une atteinte médullaire, un index médiosthoracique \geq 0,45, une anémie et des LDH élevées.

Le modèle de Hasenclever est consensuel, mais moins de 5 % des malades ont une survie sans progression inférieure à 50 % à 5 ans.

La répartition de nos patients en groupes pronostiques n'a pas objectivé une différence vis-à-vis du résultat thérapeutique pour les stades localisés entre les groupes favorable et défavorable. Ceci est probablement dû au petit nombre de notre échantillon puisque les stades I et II ne représentent que 24 % de l'ensemble des patients évaluables.

Pour les stades disséminés, les résultats thérapeutiques sont clairement différents selon qu'il s'agit du groupe à « Haut Risque » par rapport au groupe de « Risque Standard », avec rémission complète dans 33,3 % et 87,5 %, et mauvaise réponse primaire dans 66,7 % et 12,5 %, respectivement . Dans notre série, il est statistiquement significatif que les patients de « Haut Risque » (selon le SPI) sont associés à une mauvaise réponse primaire, et de la même façon, ceux de risque standard ont beaucoup de chance à répondre au traitement ($p=0,005$)

2- Intérêt pronostique du FDG-PET :

Les facteurs pronostiques pré-thérapeutiques connus, tels que le stade, les symptômes B, l'âge, et les paramètres biologiques, peuvent prédire la survie dans de larges cohortes et déterminent la stratégie thérapeutique. Un facteur pronostique important au niveau individuel est la réponse au traitement. Certains patients n'atteignent pas la rémission ou rechutent rapidement après la première ligne de traitement. Ces patients non-répondeurs ont généralement un plus mauvais pronostic et ont besoin d'être identifiés le plus tôt possible pour diminuer leur risque d'échec au traitement, et augmenter leur chance de survie à long terme. Les méthodes pour évaluer la réponse au traitement sont basées sur des critères morphologiques, notamment la réduction de taille de la tumeur au scanner.

Cependant, dans la MH, les cellules tumorales ne représentent qu'une petite fraction du volume tumoral. De plus, la diminution de volume de la tumeur peut prendre du temps et n'être à l'origine d'un ajustement thérapeutique que tardivement. Le scanner a donc ses limites pour évaluer la réponse au traitement. L'imagerie fonctionnelle avec le FDG-PET permet une évaluation des modifications métaboliques de la tumeur pendant le traitement. Plusieurs études avaient montré la valeur pronostique de la TEP au 18-FDG dans les lymphomes non hodgkiniens de haut grade après quelques cycles de chimiothérapie. Une étude rétrospective a évalué la valeur de la TEP au 18-FDG dans la surveillance du traitement de la MH (Hutchings et al. . Avec un suivi médian de 3 ans, cette étude a montré que le FDG-PET après 2-3 cycles de chimiothérapie avait une forte valeur prédictive négative dans les stades localisés et une forte valeur prédictive positive dans les stades disséminés, indépendamment des facteurs pronostiques connus. Hutchings et al. avaient évalué dans une étude prospective la valeur de la TEP au 18-FDG après 2 cycles de chimiothérapie pour prédire la survie sans progression et la survie globale dans la MH. 77 patients ont eu une TEP au 18-FDG au diagnostic, après 2 et 4 cycles de chimiothérapie et à la fin de leur traitement : après 2 cycles, 61 patients avaient une TEP au 18-FDG négatif et 16 positifs. 11 patients sur les 16 qui avaient un FDG-PET positif ont progressé contre 3 patients sur les 61 patients ayant eu un résultat négatif .

Les analyses de survie ont montré une association forte entre la TEP au 18-FDG après 2 cycles de chimiothérapie et la survie sans progression et la survie globale. Ainsi une évaluation de la réponse après 2 cycles de chimiothérapie par TEP au 18-FDG peut permettre d'adapter la stratégie thérapeutique au risque du patient en identifiant un groupe de patients destiné à rechuter ou à progresser à court terme. Ceci est important pour la sélection des patients en vue d'une intensification thérapeutique précoce.

A l'inverse, la négativation précoce de la TEP au 18-FDG peut permettre, dans le cadre d'essais cliniques, de diminuer la thérapeutique, avec pour objectif de limiter les effets secondaires à long terme des traitements.

Cependant, aucune publication n'a encore rapporté l'intérêt d'une modification thérapeutique basée sur la réponse métabolique. Aussi, la TEP au 18-FDG en évaluation intermédiaire ne doit être proposée que dans le cadre d'essais cliniques évaluant l'examen dans ce contexte [127].

- Stratégie thérapeutique :

a- Présentation générale :

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

L'obligation de résultats n'a pas simplifié la stratégie thérapeutique et la toxicité des traitements est aujourd'hui une préoccupation majeure. Elle justifie le double mouvement qui caractérise les orientations de recherche clinique : alléger le traitement des formes favorables sans compromettre l'efficacité mais aussi, à l'inverse, l'alourdir dans les formes identifiées de mauvais pronostic, c'est-à-dire susceptibles de résister ou de rechuter.

Les modalités de traitement évoluent pas à pas. La radiothérapie cède actuellement la priorité à la chimiothérapie, rejoignant là une approche déjà engagée depuis plusieurs années dans les LMNH. La désescalade thérapeutique bénéficie de l'expérience des pédiatres, qui soucieux de prévenir la toxicité à long terme des traitements chez l'enfant, ont été les premiers à limiter le nombre de cures de chimiothérapie, faire le choix d'éviter les médicaments toxiques pour le cœur, les gonades, ou susceptibles d'être leucémogènes, et réduire les volumes et les doses de radiothérapie.

D'exclusive et étendue, l'irradiation est en effet de plus en plus souvent associée à la chimiothérapie et délivrée sur des volumes limités.

Les techniques modernes d'irradiation et d'imagerie sont développées pour réduire les volumes irradiés aux seuls ganglions initialement atteints.

La transition vers les traitements combinés a été plus rapide en Europe, où la laparotomie a été plus vite abandonnée et en conséquence la chimiothérapie privilégiée.

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

La contribution de cette nouvelle imagerie fonctionnelle qu'est la TEP dans la définition des sites initialement atteints et l'évaluation de la réponse au traitement est devenue majeure.

b- Recommandations thérapeutiques de première ligne pour les formes localisées :

Le traitement standard des stades I-II sus-diaphragmatiques est défini selon les facteurs de risque et comporte une chimiothérapie **type ABVD**, avec 4 cycles pour les groupes favorables sans facteur de risque, ou 4-6 cycles pour les patients avec facteurs de risque selon les critères **de l'EORTC**, suivis d'une irradiation des

territoires ganglionnaires initialement atteints (involved-field) à la dose de 30 Gy. D'autres auteurs préconisent 3 cures pour le groupe favorable et 4 cures pour le groupe défavorable, associée à une radiothérapie localisée.

Les essais du groupe GHSG ont montré, de façon encore un peu préliminaire, que 2 cycles d'ABVD et une radiothérapie de type « involved field » à une dose de 20 Gy pourraient suffire. Il faut souligner que chez l'adulte, une réduction des doses n'est pas recommandée en dehors des essais thérapeutiques et que pour l'instant, ces derniers utilisent encore une dose d'irradiation de 30 Gy .

L'analyse finale des essais récents est attendue pour préciser la possibilité de réduire la dose d'irradiation à 20 Gy après réponse complète induite par la chimiothérapie.

Le protocole Stanford V, dans sa version de 8 semaines, peut être proposé comme option alternative dans les stades localisés favorables. Pour le groupe défavorable, sa version de 12 semaines peut être proposée en association avec une radiothérapie sur les territoires initialement atteints, ou sur les lésions résiduelles objectivées par la TEP.

Un traitement par chimiothérapie exclusive n'est pas actuellement recommandé, en dehors des essais thérapeutiques qui intègrent la TEP après deux cycles comme élément décisionnel d'un traitement sans radiothérapie .

Pour les rechutes tardives et localisées, deux attitudes peuvent être conseillées : chimiothérapie par **MOPP/ABV** associée à une radiothérapie, ou chimiothérapie par **BEACOPP** associée à une radiothérapie.

Pour les patients réfractaires, une intensification thérapeutique par autogreffe est recommandée.

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

c- Recommandations thérapeutiques de première ligne pour les formes disséminées :

La chimiothérapie reconnue dans les formes disséminées **est l'ABVD** avec un nombre optimal de cures entre 6 et 8 sans associer de radiothérapie .

L'utilisation des schémas hybrides ou alternés (**MOPP-ABVD; MOPP-ABV; MOPP-EBV-CAD; ChIVPP-EVA; ChIVPP-PABIOE**) n'est pas recommandée .

Un traitement de première ligne par **BEACOPP** escaladé ne peut être

recommandé comme traitement standard, mais seulement dans des essais cliniques contrôlés. Ceci est basé sur les preuves limitées actuellement disponibles de son supériorité par rapport à l'ABVD et en raison d'une toxicité nettement plus élevée du BEACOPP escaladé par rapport à l'ABVD.

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, un consensus sur l'utilité de la radiothérapie adjuvante sur les territoires initialement atteints chez les patients en rémission complète après une chimiothérapie contenant une anthracycline (EORTC) .

d- Recommandations thérapeutiques pour les sujets âgés :

Le traitement des sujets âgés dépend des comorbidités et du stade de la maladie : en l'absence de comorbidité avec stade localisé, on utiliserait une chimiothérapie courte (ABVD, 2-4 cures) suivie d'une radiothérapie localisée ; pour les stades avancés, on utilise une chimiothérapie type ABVD de 6 cures sans radiothérapie.

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

e- Evaluation de la réponse au traitement :

L'obtention d'une rémission complète est l'objectif thérapeutique. L'évaluation de la réponse au traitement est basée sur l'examen clinique, la radiographie thoracique et la TDM qui sont habituellement suffisants pour définir une rémission complète .

En cas de masse médiastinale persistante, la TDM est insuffisante pour distinguer une maladie résiduelle active d'un tissu cicatriciel. Des équipes ont montré l'intérêt de la TEP au 18-FDG dans l'évaluation de la réponse thérapeutique en fin de traitement et dans la caractérisation des masses résiduelles, et ont signalé la supériorité de la TEP au 18-FDG, en terme de sensibilité et de spécificité en comparaison avec la TDM .

Les masses résiduelles seraient observées dans plus de 40 % des cas après traitement complet bien conduit par les méthodes d'imagerie morphologique conventionnelle, mais 20 % seulement seraient en rapport avec une maladie résiduelle .

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

majeur prédictif de rechute, conduisant le clinicien à un complément d'explorations, un suivi rapproché et à adapter l'attitude thérapeutique .

Après arrêt thérapeutique la surveillance ultérieure se fera tous les 2 à 3 mois pendant 2 ans puis tous les 4 à 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans compte tenu de complications tardives possibles .

e- Traitement des patients réfractaires primaires et en rechute :

Les progrès thérapeutiques ont transformés la MH en une affection potentiellement curable dans la majorité des cas, mais les situations d'échecs primaires et de rechutes compromettent sévèrement le pronostic.

Les patients résistant au traitement initial par une absence de réponse ou une reprise évolutive dans les 3 mois suivant la fin du traitement sont appelés patients réfractaires primaires. Sont exclus de ce terme les patients en rechute. Une MH réfractaire primaire représente 5 % des formes localisées et 10 % des formes disséminées. Cette situation est difficilement contrôlable.

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

Dans les stades localisés sus-diaphragmatiques, l'EORTC rapporte un taux cumulé de rechutes de 33 % dans une série de plus de 1000 malades.

Dans les stades disséminés, l'incidence des rechutes est plus importante, estimée à 30 - 40 % dans les 5 ans qui suivent la fin du traitement.

Ainsi, tous stades confondus, le traitement des échecs et rechutes concernent plus d'un tiers des malades.

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

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

La chimiothérapie à dose conventionnelles n'a pratiquement aucun potentiel curatif dans les formes réfractaires ou dans les rechutes précoces. Néanmoins, elle a montré son efficacité pour le traitement des rechutes tardives, permettant l'obtention d'une deuxième rémission complète.

Par ailleurs, une chimiothérapie conventionnelle peut avoir un intérêt dans les rechutes précoces et les formes réfractaires : elle peut être utilisée en premier pour

réaliser un maximum de réduction tumorale (debulking) et permettre une mobilisation périphérique des cellules progénitrices qui seront utilisées pour une greffe autologue. D'autres régimes plus intenses ont vu le jour : **DHAP** (cisplatine, cytarabine à forte dose et dexamétabasone), **ICE** (ifosfamide, carboplatine, etoposide), et **IGEV** (ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine). Cependant, aucune étude randomisée n'a évalué leur efficacité.

La radiothérapie de sauvetage est un traitement qui peut être efficace dans les formes localisées de la MH mais peu de données existent quant à son efficacité chez les réfractaires primaires.

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

Une étude européenne a comparé, chez 161 patients en rechute sensible à une chimiothérapie par dexaméthasone-BEAM, une consolidation par deux cycles supplémentaires à une autogreffe conditionnée par BEAM. Avec un suivi médian de 39 mois, le taux de survie sans rechute à 3 ans est meilleur après autogreffe (55 % versus 34 %, $p = 0,019$), indépendamment de la durée de première réponse. Cet avantage n'est pas retrouvé pour la survie.

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

Selon des études plus récentes, les résultats obtenus par l'autogreffe chez les rechutes primaires sont bien meilleurs, avec un taux de survie sans progression de 45 à 77 %, et une survie globale de 50 à 80 % .

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

Cependant, les traitements intensifs ont leurs limites : d'une part, la toxicité de la procédure (malades préalablement irradiés et lourdement traités) et la survenue de myélodysplasie induite. D'autre part, le problème de l'efficacité en cas de résistance au traitement initial ou en cas de rechute précoce avec atteinte disséminée.

L'alourdissement des chimiothérapies intensives et la pratique de doubles greffes sont évaluées dans ces situations particulièrement critiques.

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

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

- Maladie de Hodgkin et immunothérapie :

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

La quatrième demeure du domaine de la recherche fondamentale et consiste à utiliser des molécules inhibant l'hyper-activation de la voie NF κ B . Des études récentes dans les LMNH, in vitro et in vivo, ont démontré que l'expression **de CD20** sur les cellules tumorales était corrélée à l'efficacité de l'anticorps anti-CD20 (Rituximab). La question a été soulevée dans la MH dans deux études utilisant l'anticorps anti-CD20 dans des **maladies CD20+** en rechute menées par le GHSG .

Des taux de réponse de 100 % et de 86 % ont été observés avec une bonne tolérance. Des études sont en cours avec d'autres anticorps anti-CD20, ou en association avec des chimiothérapies.

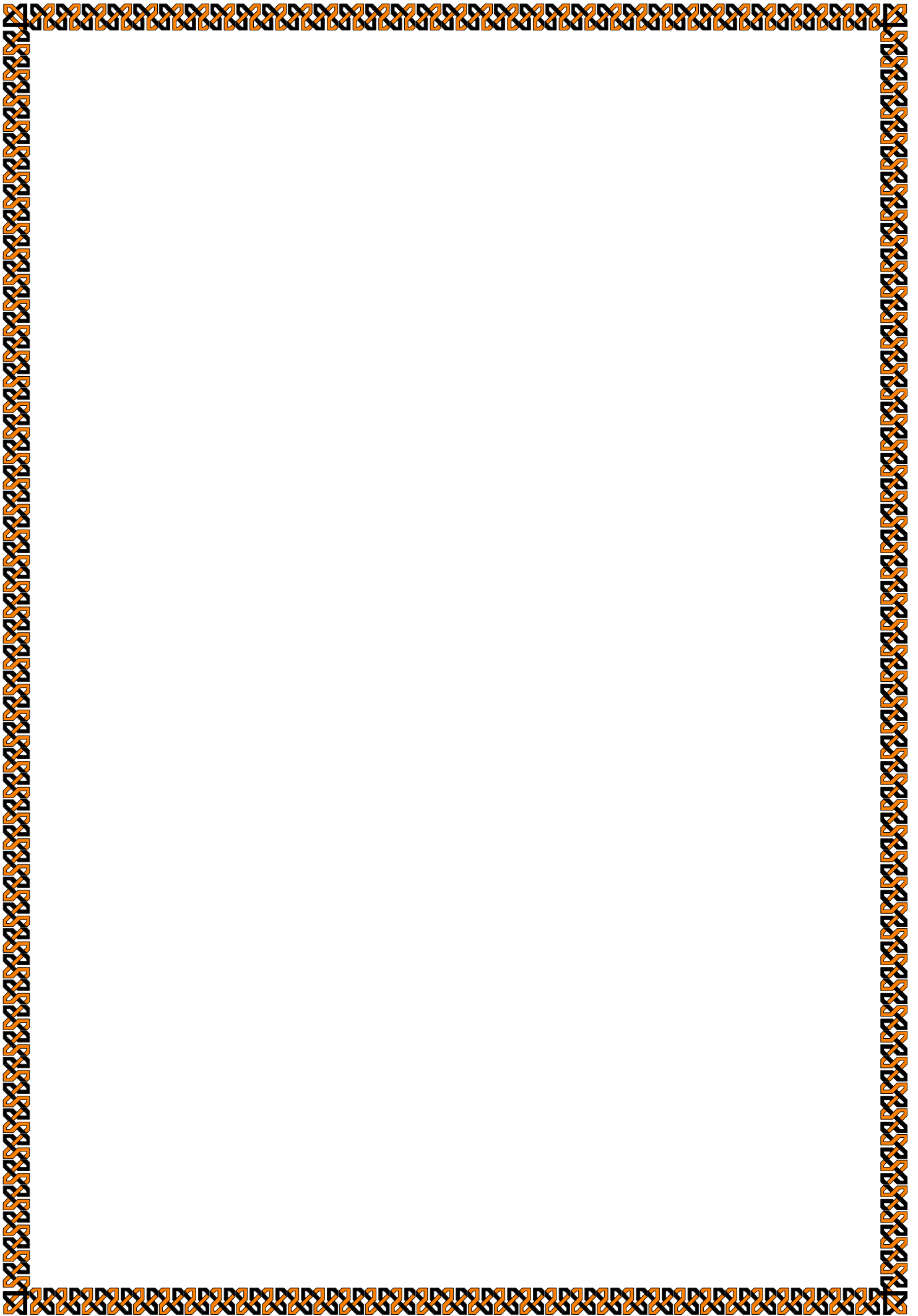
Recommandations :

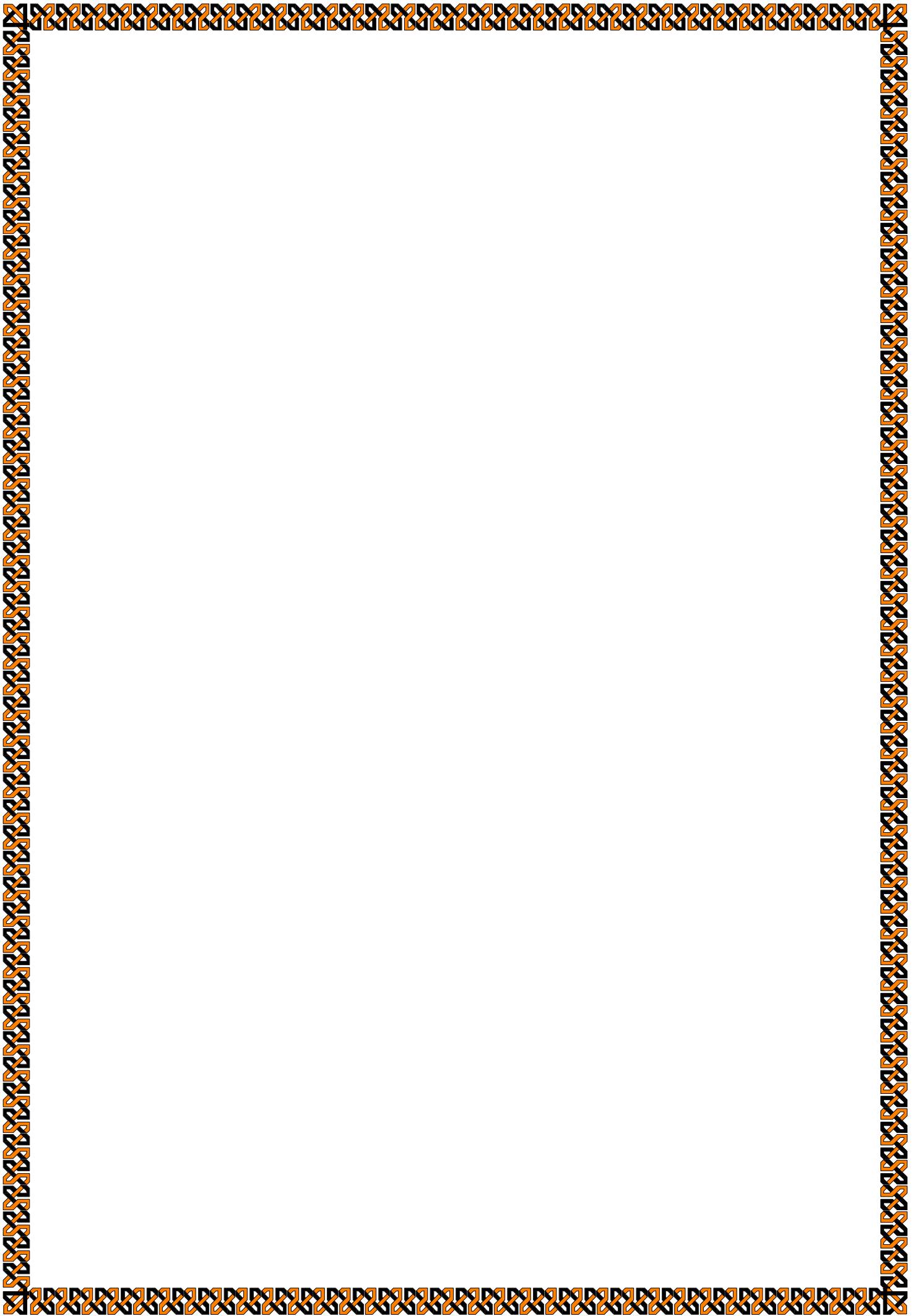
A travers ce travail, on constate que le profil d'atteinte par la MH dans notre contexte se caractérise par l'importance des formes étendues et compliquées de la maladie. Ce qui fait qu'on devrait agir pour améliorer la prise en charge de notre population, cette prise en charge doit s'intégrer dans le sens global du terme. Ainsi recommande-t-on :

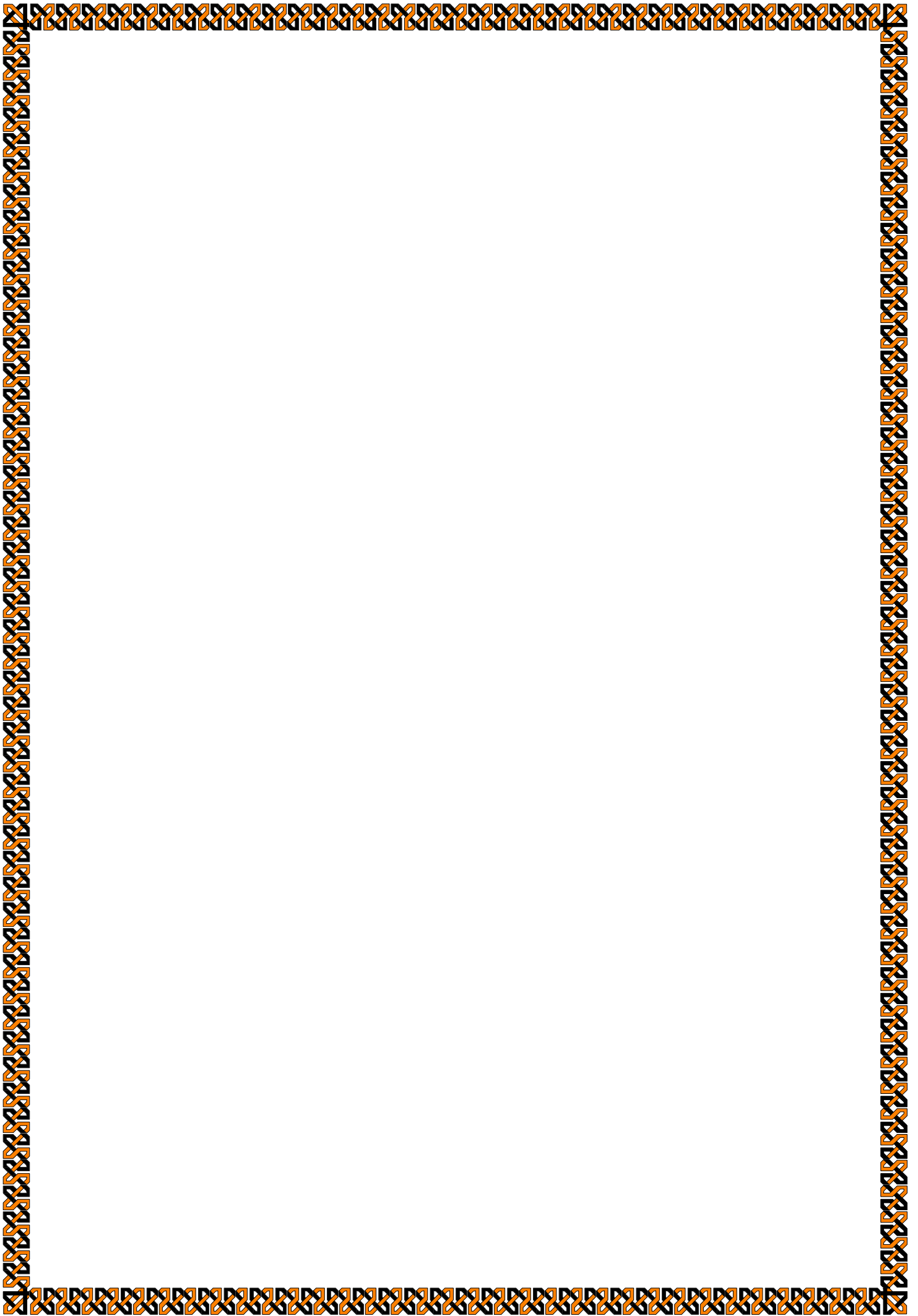
- ✓ Inciter au diagnostic précoce de la maladie, en utilisant tous les moyens possibles, médiatiques et autres ;
- ✓ Réaliser un bilan d'extension optimal, et ceci pour l'ensemble des patients ;
- ✓ Essayer d'identifier, à travers des études prospectives, des facteurs pronostiques spécifiques à notre population ;
- ✓ Suivre une prise en charge unifiée des patients basée sur les groupes pronostiques-thérapeutiques ;
- ✓ Agir dans le sens du raccourcissement du circuit du malade pour réduire la proportion des patients vus tardivement ;
- ✓ Généraliser l'assurance maladie sur l'ensemble de la population ;
- ✓ Equiper l'ensemble des centres hospitaliers universitaires, y compris le nôtre, par une unité de radiothérapie pour faciliter la prise en charge des patients ;
- ✓ Mettre en place une stratégie thérapeutique optimale basée sur des essais cliniques et adapté aux conditions locales ;

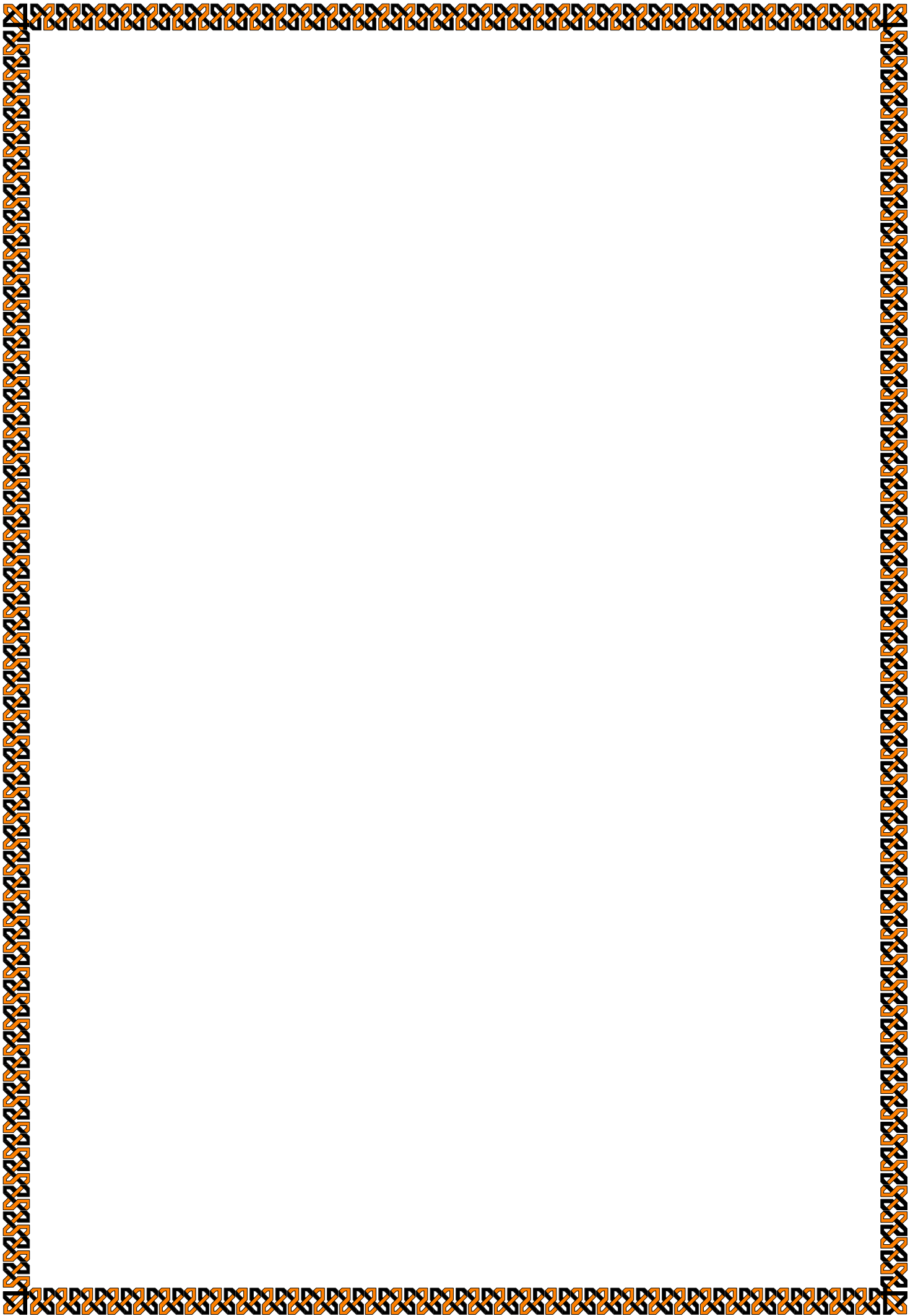
Conclusion

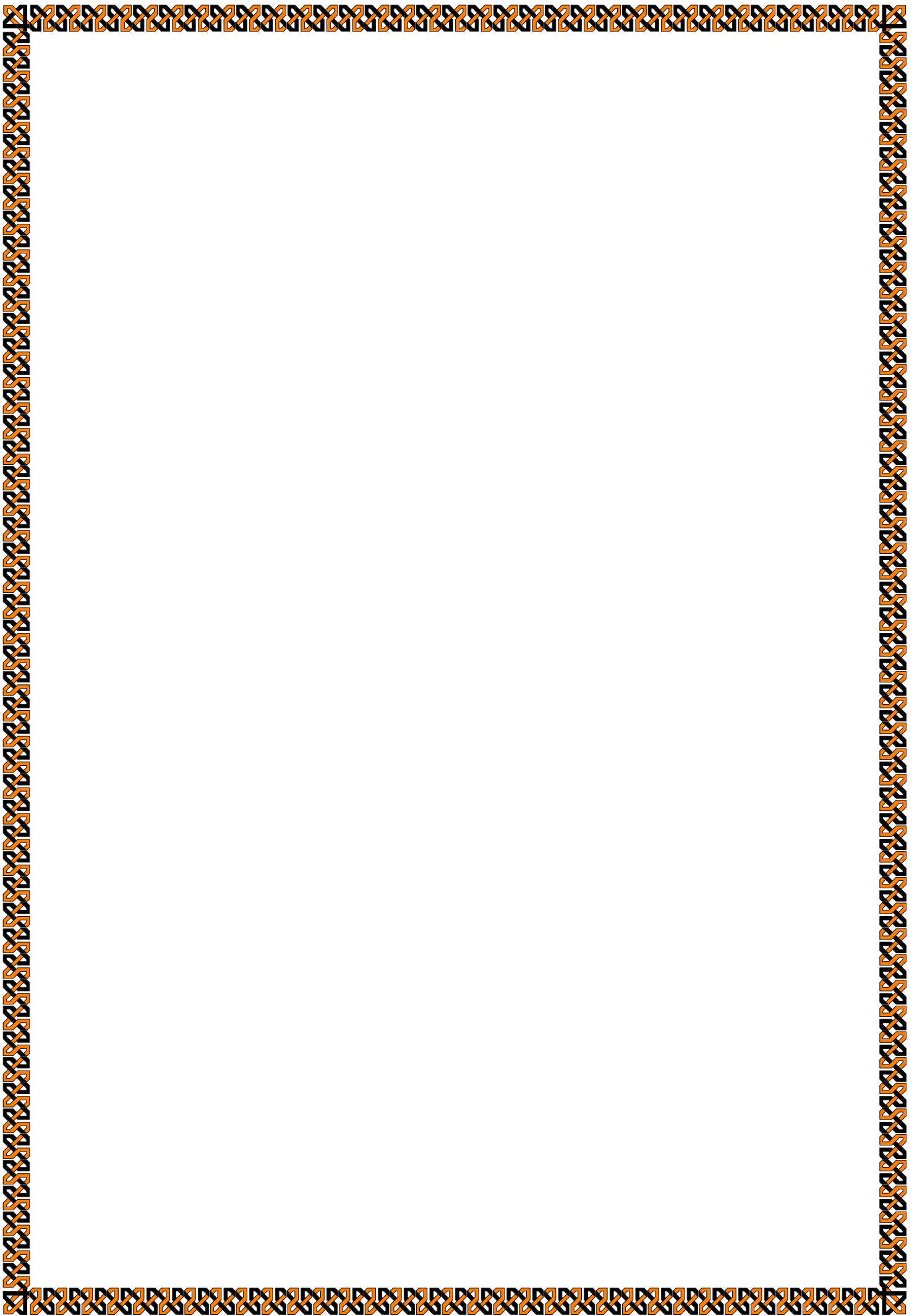
Plus d'un siècle et demi après sa description, la cause exacte du LH demeure inconnue et les gènes impliqués dans sa survenue restent à identifier. Les progrès thérapeutiques initiaux ont permis de développer une stratégie thérapeutique fondée sur les facteurs pronostiques, de définir pour chaque groupe pronostiquethérapeutique un traitement standard optimal. Les formes résistantes au traitement initial restent difficiles à identifier avant traitement et interpellent biologistes et cliniciens. Des études de la biologie de la tumeur et de la génétique de l'hôte, une approche épidémiologique, la poursuite d'essais thérapeutiques, demeurent des enjeux importants pour mieux comprendre et guérir le lymphome de Hodgkin.

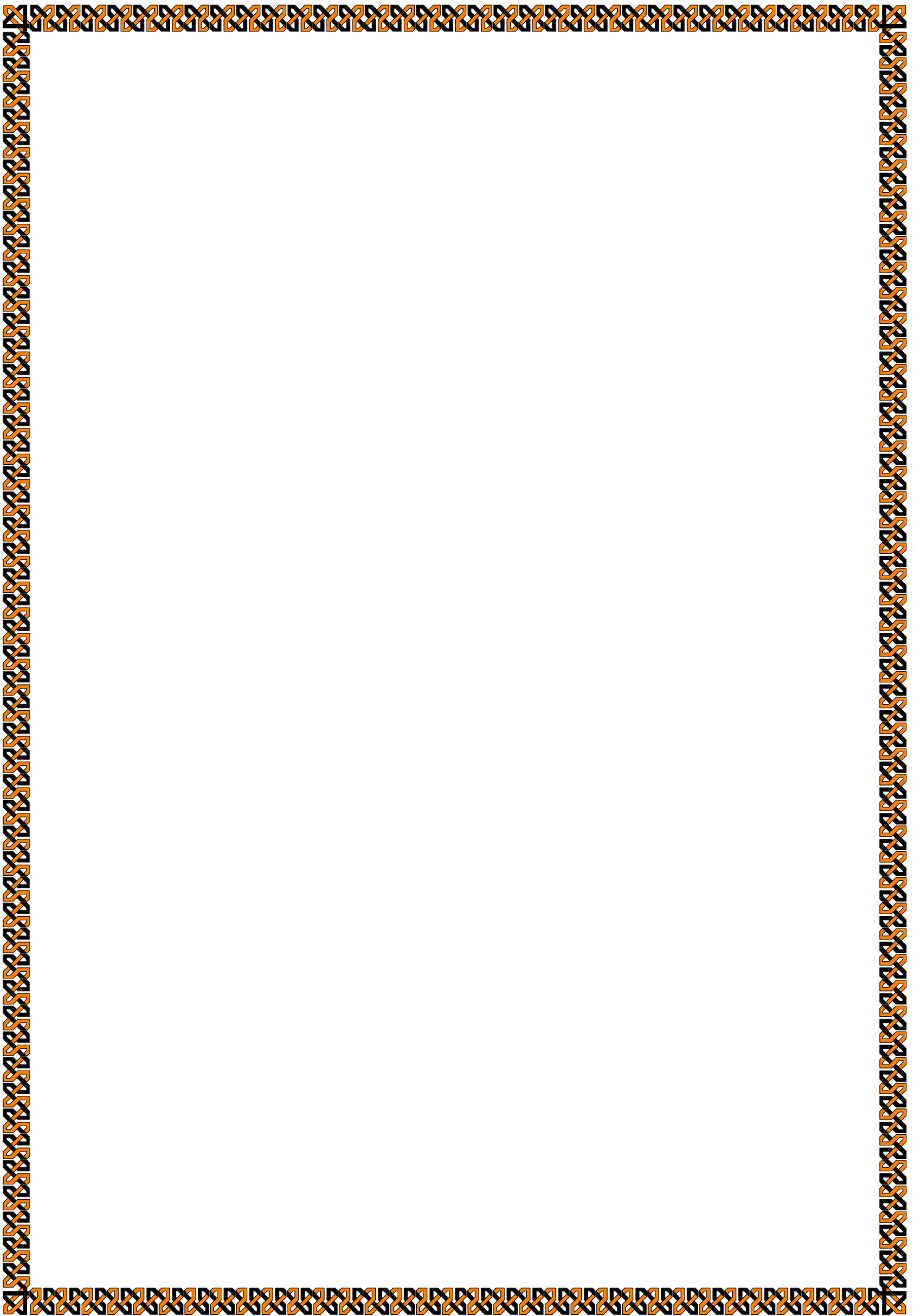


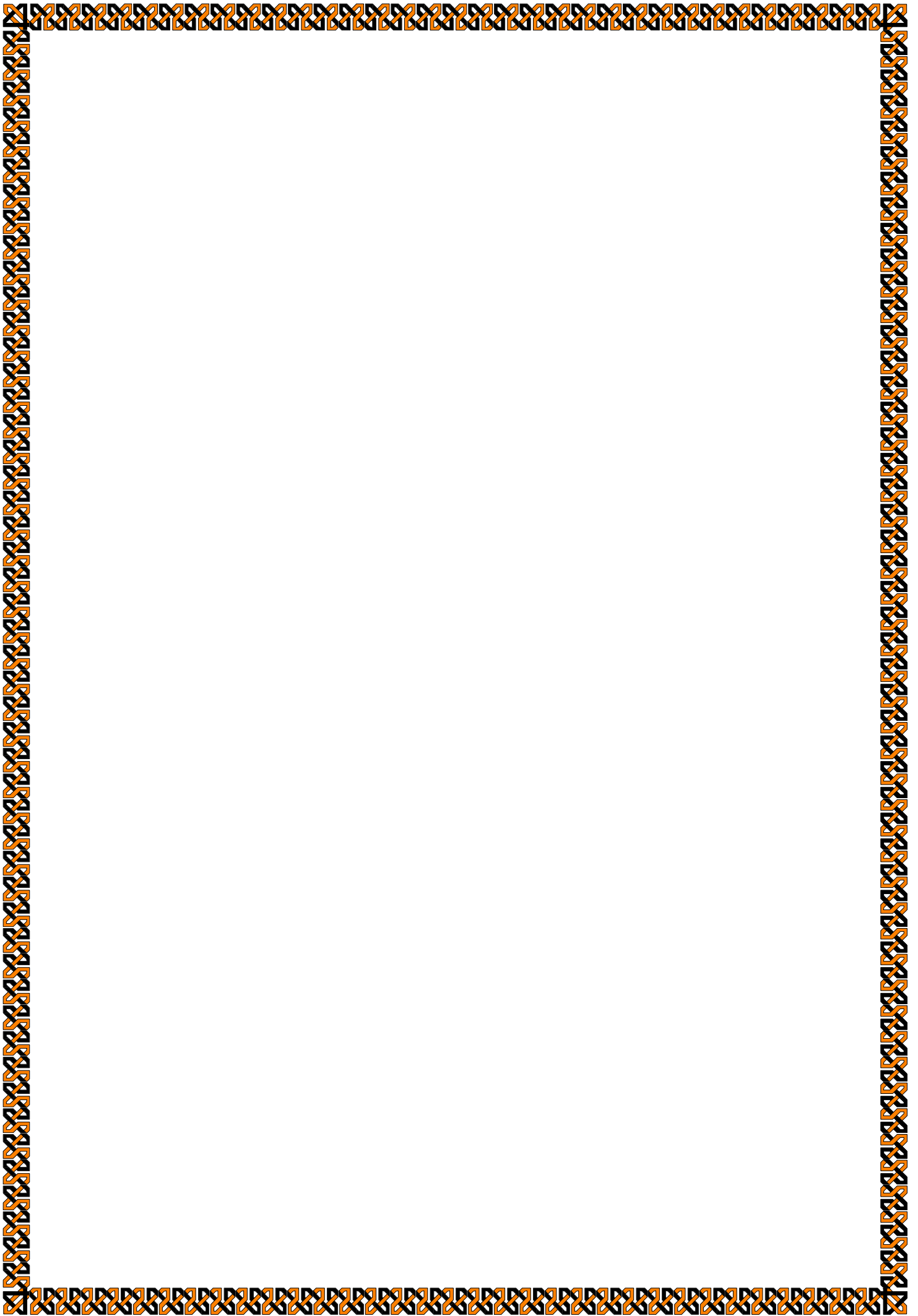


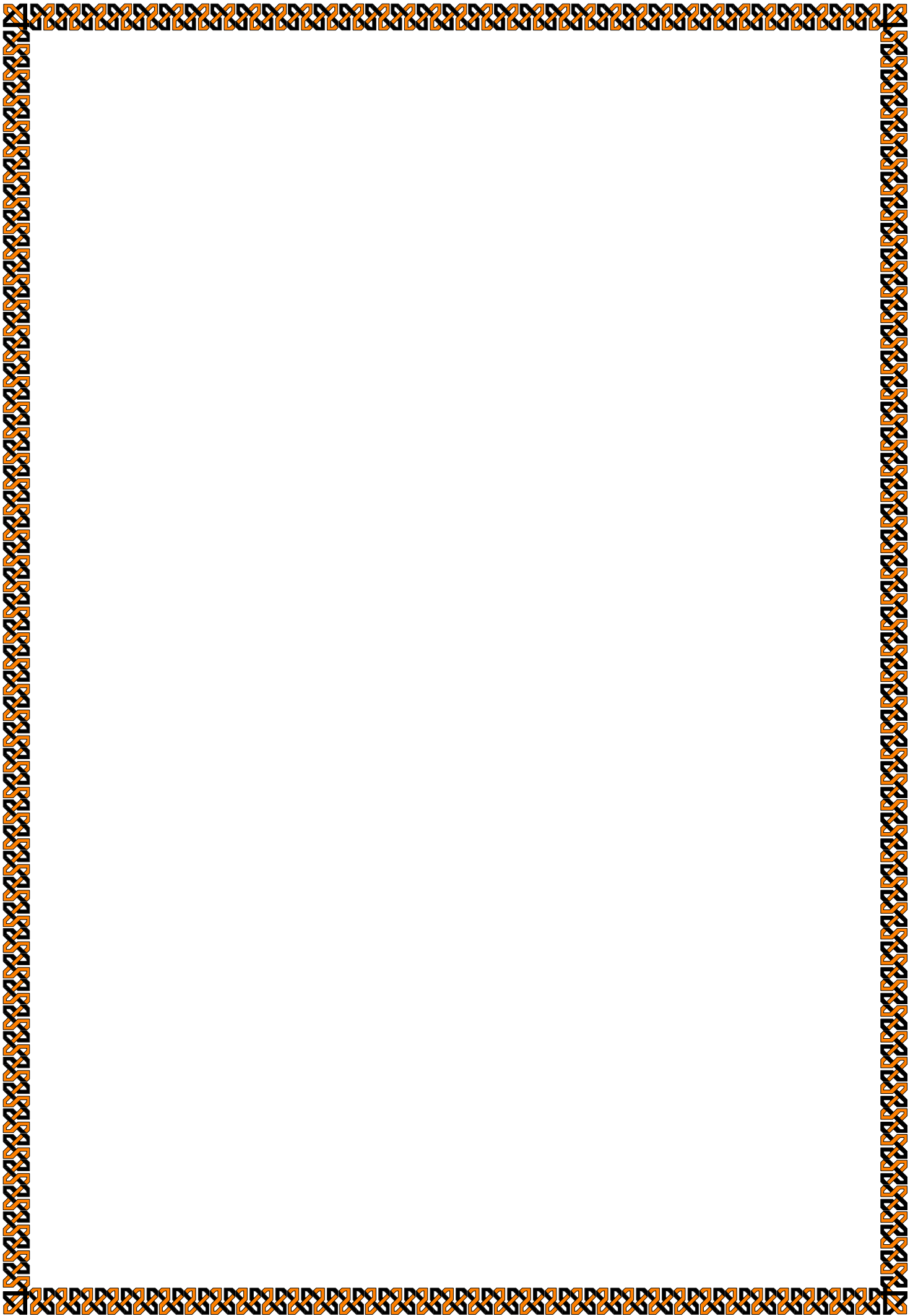


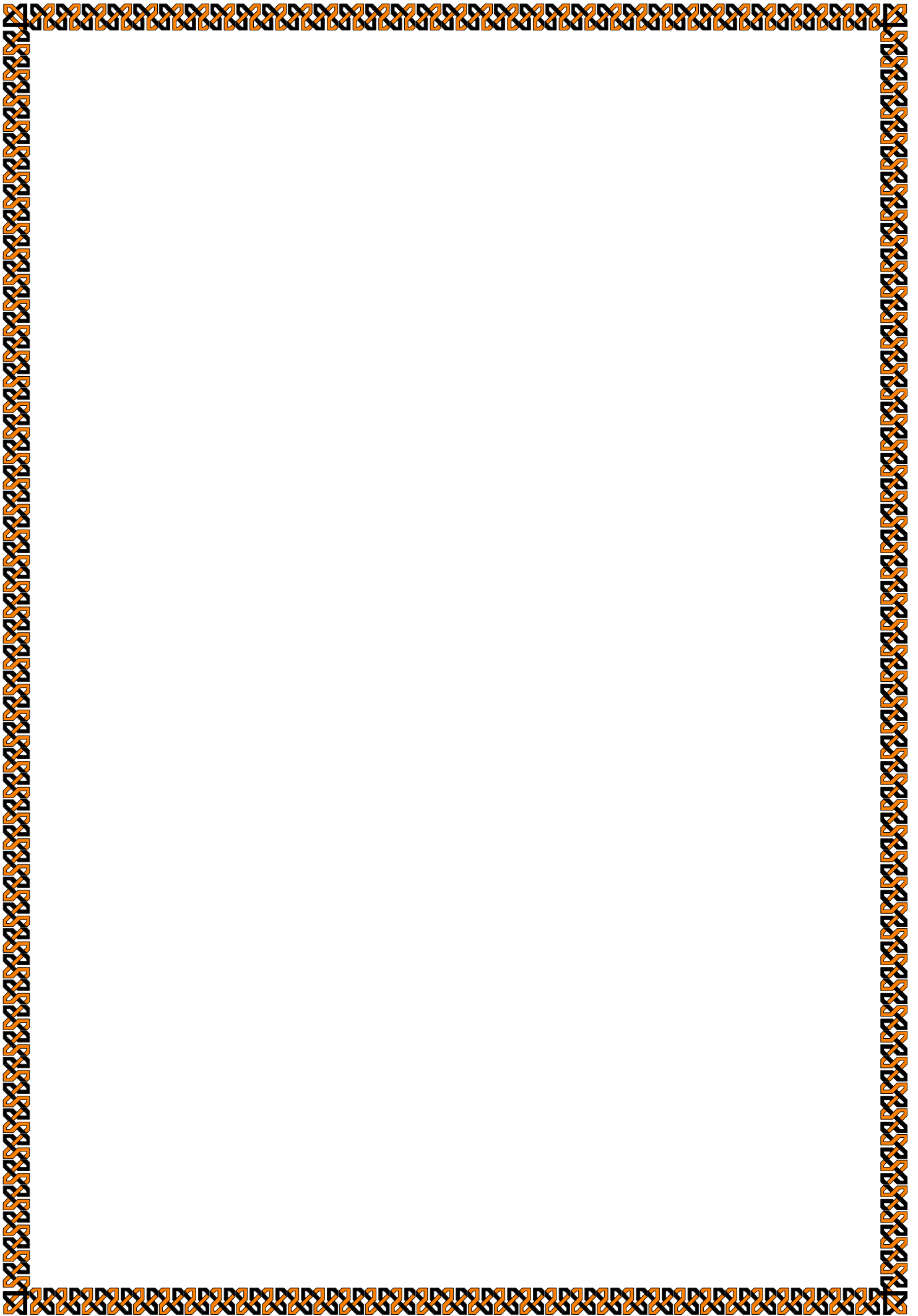












Glossaire

ADN

Matériel génétique de la cellule. Le nom scientifique de l'ADN est acide désoxyribonucléique, qui est formé d'une structure de sucre-phosphate avec des « barreaux d'échelle » composés de purines et de pyrimidines (éléments constitutifs des acides nucléiques). La séquence de purines et de pyrimidines de l'ADN est responsable de la transmission de l'information génétique aux nouvelles cellules pendant le processus de division cellulaire, de la transmission de l'information génétique d'une génération à l'autre pendant la reproduction ainsi que des instructions pour la fabrication de protéines, qui exercent les principales fonctions d'une cellule. Une mutation consiste généralement en une modification ou en la perte de la séquence de purines ou de pyrimidines de l'ADN. Les mutations peuvent entraîner la mort cellulaire, des altérations des fonctions cellulaires ou, dans certains cas, un cancer.

Albumine

Protéine importante du sang qui joue un rôle dans la réponse aux infections et la formation ou la réparation du tissu musculaire. Le taux normal d'albumine se situe entre 3,5 et 5,5 g/dl (grammes par décilitre). Le taux optimal est de 4 g/dl. Les

résultats d'analyse peuvent varier légèrement d'un laboratoire à l'autre et peuvent être influencés par la méthode utilisée par le laboratoire pour traiter l'échantillon de sang.

Analyse cytogénétique

Procédure d'analyse du nombre et de la taille des chromosomes des cellules. En plus de permettre de déceler les altérations chromosomiques, il est possible, dans certains cas, d'identifier les gènes qui sont effectivement touchés. Ces informations sont très utiles pour diagnostiquer le type spécifique de leucémie et de lymphome, déterminer les approches thérapeutiques et suivre la réponse au traitement. Le cytogénéticien est la personne qui prépare et examine les chromosomes et qui interprète les résultats.

Anémie

Diminution du nombre de globules rouges et, par conséquent, de la concentration d'hémoglobine dans le sang. Cette situation diminue la capacité du sang à transporter l'oxygène. Si l'anémie est grave, elle peut provoquer un teint pâle, de la faiblesse, de la fatigue et un essoufflement à l'effort.

Anticorps Protéines libérées par les plasmocytes (cellules dérivées des lymphocytes B qui reconnaissent et se lient à des substances étrangères spécifiques appelées antigènes. Les anticorps enrobent les particules étrangères comme les bactéries, les virus ou les toxines dangereuses, les marquent pour qu'elles soient détruites ou les inactivent. Les anticorps peuvent également être produits en laboratoire de deux façons. Si l'on injecte des substances d'une espèce dans une autre, cette dernière reconnaîtra les substances comme étant étrangères et produira des anticorps contre celles-ci. Ces anticorps sont habituellement polyclonaux, c'est-à-dire qu'ils réagissent à des cibles (antigènes) multiples. Une technique de laboratoire particulière est utilisée pour produire un anticorps spécifique appelé anticorps monoclonal. Les anticorps monoclonaux ne réagissent qu'à une seule cible (antigène) et peuvent être utilisés de plusieurs façons importantes. Ils peuvent être utilisés pour identifier et classifier les leucémies ou les lymphomes humains ou peuvent être altérés pour les rendre utiles dans l'immunothérapie par anticorps.

Antigènes

Substance étrangère, habituellement une protéine, qui stimule une réponse immunitaire lorsqu'elle est ingérée, inhalée ou qu'elle entre en contact avec la peau ou les membranes muqueuses.

Les bactéries, les virus et les allergènes sont des exemples d'antigènes. Les antigènes stimulent la production d'anticorps par les plasmocytes.

Aphérèse

Procédure de retrait de certains éléments du sang d'un donneur et de réinjection des éléments non requis au donneur. Cette procédure (aussi appelée hémaphérèse) fait circuler de façon continue le sang d'un donneur dans un appareil qui le retourne au donneur. Grâce à l'aphérèse, il est possible de retirer les éléments désirés d'un grand volume de sang. Les plaquettes, les globules rouges, les globules blancs et le plasma peuvent être retirés séparément. Par exemple, cette technique permet de recueillir une quantité suffisante de plaquettes aux fins de transfusion à partir d'un seul donneur (plutôt que de six à huit donneurs distincts). De cette façon, le receveur

des plaquettes est exposé à un plus petit nombre de donneurs ou peut recevoir les plaquettes compatibles pour le groupe HLA d'un seul donneur apparenté. L'aphérèse sert également à retirer les cellules souches de la circulation sanguine; ces cellules peuvent être congelées, entreposées et utilisées ultérieurement aux fins de greffe, plutôt que des cellules souches de moelle osseuse.

Biopsie

Procédure de prélèvement de tissu aux fins de diagnostic. Dans bon nombre de cas, une aiguille spéciale peut être utilisée pour prélever le tissu. Dans certains cas, un plus gros morceau de tissu peut être retiré chirurgicalement. Comme l'aspect d'un ganglion lymphatique est important pour classifier le type de lymphome qui peut être présent, l'ablation chirurgicale de la totalité du ou des ganglions lymphatiques enflés est nécessaire (biopsie de ganglion lymphatique). Le tissu est placé dans une solution de conservation, coloré et examiné au microscope par un pathologiste.

Biopsie de la moelle osseuse

Test visant à examiner les cellules de la moelle osseuse pour déceler des anomalies cellulaires. Cette analyse diffère de la ponction de la moelle osseuse en ce qu'une petite quantité d'os rempli de moelle est prélevée, habituellement de l'os de la hanche. Après administration de médicament afin d'anesthésier la région, une aiguille spéciale de biopsie est utilisée pour retirer un fragment d'os contenant de la moelle. La moelle est examinée au microscope afin de déterminer si des cellules anormales sont présentes. La ponction et la biopsie de la moelle osseuse peuvent être réalisées au cabinet du médecin ou à l'hôpital. Ces deux analyses sont presque toujours réalisées ensemble. Les deux analyses sont également réalisées après le traitement afin de déterminer la proportion de cellules de cancer du sang ayant été tuées par le Traitement.

Cathéter central (cathéter à demeure)

Tube spécial inséré dans une grande veine de la partie supérieure de la cage thoracique. Le cathéter central, parfois appelé cathéter à demeure, est glissé sous la peau du thorax afin de le maintenir bien en place. La partie externe du cathéter peut être utilisée pour administrer des médicaments, du liquide ou des produits sanguins ou pour prélever des échantillons de sang. Si le cathéter central est nettoyé soigneusement, il peut demeurer en place pendant une longue période de temps (plusieurs mois), au besoin. Il peut être bouché et rester en place chez les patients après leur sortie de l'hôpital et être utilisé pour l'administration d'agents chimio thérapeutiques ou de produits sanguins en consultation externe. Plusieurs types de cathéters (par exemple, Groshong, Hickman et Broviac) peuvent être utilisés chez les patients recevant une chimiothérapie intensive ou un soutien nutritionnel. Un cathéter central peut être utilisé chez certains patients atteints de lymphome hodgkinien.

Cathéter central inséré par voie percutanée (CCIP ou cathéter CIP)

Type de cathéter inséré dans une veine du bras. Certains médicaments utilisés dans le traitement du lymphome hodgkinien sont administrés par voie orale, comme la prednisone. De nombreux autres médicaments sont administrés par voie intraveineuse

(i.v.); un CCIP peut être utilisé pour administrer ces médicaments. Les CCIP peuvent également être utilisés pour administrer un soutien nutritionnel ou des cellules sanguines au besoin et pour prélever des échantillons de sang.

Cellules souches

Cellules primitives de la moelle osseuse qui se développent en globules rouges, en globules blancs et en plaquettes.

Les cellules souches se trouvent principalement dans la moelle osseuse, mais certaines quittent la moelle et circulent dans le sang. À l'aide de techniques spéciales, les cellules souches du sang peuvent être recueillies, conservées par congélation et ensuite décongelées et utilisées aux fins de traitement par cellules souches. (Voir Hématopoïèse.)

Cellules souches de sang ombilical

Cellules souches qui sont présentes dans le sang recueilli du placenta et du cordon ombilical. Ces cellules souches ont la capacité de repeupler la moelle osseuse d'un receveur compatible et de produire des cellules sanguines. Le sang ombilical congelé est une source de cellules souches de donneur aux fins de greffe à des receveurs dont le groupe HLA est compatible. La plupart des greffes de sang ombilical sont réalisées à l'aide de sang de donneurs non apparentés compatibles ou presque compatibles.

Chambre

Petit dispositif utilisé avec un cathéter central afin d'avoir accès à une veine. La chambre est insérée sous la peau de la cage thoracique. Après cicatrisation du site, aucun bandage ni soin particulier à domicile n'est requis. Pour administrer des médicaments ou un soutien nutritionnel ou prélever des échantillons de sang, le médecin ou le personnel infirmier insère une aiguille dans la peau jusqu'à la chambre. Une crème anesthésiante peut être appliquée sur la peau avant l'utilisation de la chambre. Une chambre peut être utilisée chez certains patients atteints d'un lymphome hodgkinien.

Chimiothérapie

Utilisation de substances chimiques (médicaments) afin de tuer les cellules malignes. De nombreuses substances chimiques ont été mises au point à cette fin et la plupart agissent en causant des lésions à l'ADN des cellules. Lorsque l'ADN est endommagé, les cellules ne peuvent pas proliférer ou survivre. La réussite de la chimiothérapie dépend du fait que les cellules malignes sont passablement plus sensibles aux substances chimiques que les cellules normales. Comme les cellules de la moelle osseuse, de l'appareil digestif, de la peau et des follicules pileux sont les plus sensibles à ces substances chimiques, des lésions à ces organes provoquent les effets secondaires courants de la chimiothérapie, comme les ulcères buccaux et la perte des cheveux.

Chromosomes

Une des 46 structures trouvées dans toutes les cellules humaines et composées principalement de gènes, qui sont des parties spécifiques d'ADN. Le terme génome

est utilisé pour décrire l'ensemble complet de l'ADN d'un organisme. On estime 000 gènes. Les gènes situés sur les chromosomes X et Y – les chromosomes sexuels – déterminent le sexe : deux chromosomes X chez les femmes et un chromosome X et un chromosome Y chez les hommes. Le nombre ou la taille des chromosomes peut être altéré dans les cellules de lymphome, en raison du bris et du réarrangement (translocation) des chromosomes.

Clonal

Description d'une population de cellules dérivées d'une seule cellule parentale transformée. Presque tous les cancers sont dérivés d'une seule cellule portant une lésion à l'ADN (mutation) et sont donc monoclonaux. La leucémie, le lymphome et le myélome est des exemples de cancers clonaux, c'est-à-dire dérivés d'une seule cellule anormale.

Cycle de traitement

Terme décrivant une période de traitements intensifs et regroupés de chimiothérapie (et/ou de radiothérapie). Ces traitements peuvent être administrés pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines; cet intervalle représente un cycle de traitement. Le plan de traitement peut exiger deux ou trois cycles de traitement ou plus.

Cytokines

Substances dérivées des cellules (cyto) et sécrétées par différents types cellulaires, qui agissent sur d'autres cellules afin de stimuler ou d'inhiber leur fonction. Les substances dérivées des lymphocytes sont appelées lymphokines. Les substances dérivées des lymphocytes et qui agissent sur d'autres globules blancs sont appelées interleukines, c'est-à-dire qu'elles interagissent entre deux types de leucocytes. Certaines cytokines peuvent être produites commercialement et utilisées pour le traitement. Le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (granulocyte-colony stimulating factor ou G-CSF) et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (granulocyte-macrophage colony stimulating factor ou GM-CSF) sont des exemples de cytokines. Ils stimulent la production de neutrophiles et réduisent la période de basse numération des neutrophiles dans le sang à la suite de la chimiothérapie. Les cytokines qui stimulent la prolifération cellulaire sont parfois appelées facteurs de croissance.

Différenciation

Processus par lequel les cellules souches donnent naissance aux cellules fonctionnelles d'une lignée unique de cellules sanguines. La différenciation des cellules souches produit les globules rouges, les plaquettes, les neutrophiles, les monocytes, les éosinophiles, les basophiles et les lymphocytes.

Éosinophile

Type de globule blanc qui contribue aux réactions allergiques et aide à combattre certaines infections parasitaires.

Érythrocytes Voir Globules rouges.

Facteur de stimulation des colonies Voir Cytokines.

Facteurs de croissance Voir Cytokines.

Ganglions lymphatiques

Petites structures, de la taille d'une fève, qui contiennent un grand nombre de lymphocytes et sont reliées entre elles par de petits canaux appelés vaisseaux lymphatiques. Ces ganglions sont répartis dans tout l'organisme. Chez les patients atteints d'un lymphome ou de certains types de leucémie lymphoïde, les lymphocytes malins prolifèrent et font grossir les ganglions lymphatiques, qui peuvent devenir enflés. Cette hypertrophie des ganglions lymphatiques peut être observée, sentie ou mesurée par tomographie par émission de positons (TEP) ou par imagerie par résonance magnétique (IRM), selon le degré d'hypertrophie et l'endroit.

Gène suppresseur de tumeur

Gène qui agit pour empêcher la prolifération cellulaire. Si une mutation se produit dans un tel gène, provoquant l'inactivation de ce gène et une perte de fonction, elle peut augmenter la probabilité qu'une personne développe un cancer dans le tissu où la mutation s'est produite. Un autre terme utilisé pour décrire un gène suppresseur de tumeur est anti oncogène.

Globules blancs

Leucocytes. Il existe cinq grands types de globules blancs dans le sang : les neutrophiles, les éosinophiles, les basophiles, les monocytes et les lymphocytes.

Globules rouges

Cellules sanguines (érythrocytes) transportant l'hémoglobine, qui lie l'oxygène et le transporte dans les tissus de l'organisme. Les globules rouges représentent entre 40 et 45 pour cent du volume sanguin des personnes saines.

GM-CSF (facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages)
Voir Cytokines.

Granulocyte

Type de globule blanc dont le corps cellulaire contient un grand nombre de granules. Les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles sont des types de granulocytes.

Greffe de cellules souches allogéniques

Traitement qui utilise des cellules souches de donneur afin de rétablir les cellules du sang et de la moelle osseuse d'un patient. D'abord, le patient reçoit un traitement de conditionnement (chimiothérapie à forte dose, seule ou en association avec l'irradiation globale) afin de traiter le lymphome et d'« éteindre » le système immunitaire du patient, de façon à ce que les cellules souches du donneur ne soient pas rejetées. Un type de greffe appelée greffe sans myélosuppression (ou minigreffe) fait l'objet d'études. Ce type de greffe nécessite l'utilisation de faibles doses de traitement de conditionnement et pourrait être plus sécuritaire, en particulier pour les patients vieillissants.

Greffe de moelle osseuse Voir Greffe de cellules souches allogéniques; Injection de cellules souches autologues.

Hémaphérèse Voir Aphérèse

Hématologue

Médecin spécialisé dans le traitement des maladies des cellules sanguines. Cette

personne est soit interniste, qui traite les adultes, ou pédiatre, qui traite les enfants.

Hématopathologiste Voir Pathologiste.

Hématopoïèse

Processus de développement des cellules sanguines dans la moelle osseuse. Les cellules les moins développées de la moelle osseuse sont les cellules souches. Elles sont à la base du processus de développement des cellules sanguines. Les cellules souches commencent à se développer en cellules sanguines jeunes ou immatures comme les globules rouges ou les globules blancs de différents types. Ce processus est appelé différenciation. Les cellules sanguines jeunes ou immatures se développent ensuite en cellules sanguines complètement fonctionnelles.

Ce processus est appelé maturation. Les cellules quittent alors la moelle osseuse, pénètrent dans le sang et circulent dans tout l'organisme (voir Figure 1, page 3).

L'hématopoïèse est un processus continu qui est normalement actif pendant toute la vie. La raison de cette activité est que la plupart des cellules sanguines vivent pendant une courte période de temps et doivent être continuellement remplacées. Les globules rouges meurent après quatre mois, les plaquettes après dix jours et la plupart des neutrophiles après deux ou trois jours. Environ cent milliards de cellules sanguines sont produites tous les jours. La demande constante de nouvelles cellules sanguines explique la baisse importante de la numération globulaire lorsque la moelle osseuse est envahie par des cellules cancéreuses.

HLA

Acronyme de human leukocyte antigène (antigène leucocytaire humain). Ces protéines se trouvent à la surface de la plupart des cellules des tissus et sont responsables du groupe tissulaire unique à chaque personne. Les facteurs HLA sont hérités de la mère et du père; les frères et sœurs ont la plus grande probabilité d'avoir le même groupe HLA. En moyenne, on s'attend à ce qu'un frère ou une sœur sur quatre ait le même groupe HLA. Le dépistage des facteurs HLA est appelé typage tissulaire. Il existe six groupes principaux d'antigènes HLA : A, B, C, D, Dr et Dq. Ces protéines à la surface des cellules agissent comme des antigènes lorsqu'elles sont greffées à une autre personne, le receveur.

Si les antigènes des cellules du donneur sont identiques (ceux provenant d'un vrai jumeau, par exemple) ou très semblables (comme ceux de frères ou sœurs compatibles pour le groupe HLA), la probabilité que la greffe (cellules souches du donneur) survive (prenne) chez le receveur est accrue. De plus, la probabilité que les cellules du receveur soient attaquées par les cellules immunitaires du donneur (réaction appelée maladie du greffon contre l'hôte) est réduite.

Organisation systématique, à l'aide d'images, des 46 chromosomes d'une cellule en 22 paires appariées (membres maternel et paternel de chaque paire) selon la longueur, du plus long au plus court, et d'autres caractéristiques. Ces 22 paires sont appelées autosomes. Les chromosomes sexuels sont présentés comme une paire distincte (soit XX ou XY).

Hybridation in situ en fluorescence (FISH)

Technique dans laquelle des sondes d'ADN marquées de molécules fluorescentes, qui émettent de la lumière de différentes longueurs d'onde (et de différentes

couleurs), sont utilisées sur des échantillons de tissu. Ces sondes s'apparient aux chromosomes à l'intérieur des cellules et les chromosomes émettent de la couleur fluorescente. La technique de FISH est une façon d'analyser les chromosomes dans les tissus.

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Technique qui fournit des images détaillées des structures de l'organisme. Elle diffère de la tomodensitométrie en ce que le patient n'est pas exposé aux rayons X. Des signaux sont générés dans les tissus en réponse au champ magnétique produit par l'appareil d'IRM. Ces signaux sont ensuite convertis par ordinateur en images des structures corporelles. Ainsi, la taille ou la variation de la taille des masses tumorales ou des organes, comme les ganglions lymphatiques, le foie et la rate, peut être mesurée. Cette technique fournit des images détaillées des structures corporelles.

Immunophénotypage

Méthode qui utilise la réaction des anticorps contre les antigènes cellulaires afin de déterminer les types cellulaires spécifiques présents dans un échantillon de cellules de sang, de moelle osseuse ou de ganglion lymphatique. Les anticorps réagissent à des antigènes spécifiques sur la cellule. Un marqueur est fixé à un anticorps afin de pouvoir le détecter. Ce marqueur peut être détecté par l'appareil de laboratoire utilisé pour réaliser le test. Les cellules portant leur ensemble d'antigènes sont marquées par les anticorps spécifiques et peuvent être identifiées. Les lymphocytes normaux peuvent être différenciés des cellules de Reed-Sternberg et de Hodgkin.

Infections opportunistes

Infections inhabituelles auxquelles les patients subissant un traitement contre le cancer sont sensibles, en raison de la suppression de leur système immunitaire. Le terme opportuniste est utilisé pour décrire les infections par des bactéries, des virus, des champignons microscopiques ou des protozoaires auxquelles les personnes dont le système immunitaire est normal ne sont pas sensibles. Ces microorganismes exploitent l'occasion offerte par l'immunodéficience, en particulier lorsque celle-ci est jumelée à une très faible numération des globules blancs résultant du traitement ou de la maladie.

Injection de cellules souches autologues

Technique, souvent appelée greffe de cellules souches autologues, comportant les étapes suivantes :

- 1) prélèvement des cellules souches du sang ou de la moelle osseuse du patient,
- 2) congélation de ces cellules pour usage ultérieur et
- 3) décongélation de ces cellules et perfusion par le biais d'un cathéter à demeure après que le patient a reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie intensive. Le sang ou la moelle osseuse peut être prélevé chez un patient atteint d'une maladie de la moelle osseuse, comme une leucémie myéloïde aiguë, pendant une période de rémission ou quand la moelle osseuse et le sang ne sont pas manifestement anormaux (par exemple, dans le cas d'un lymphome). Strictement parlant, cette procédure n'est pas une greffe, puisque celle-ci implique de prendre du tissu d'une personne (donneur) et de le donner à une autre (receveur). Le but de cette

procédure est de rétablir la production de cellules sanguines à l'aide des cellules souches conservées et réinjectées après le traitement intensif qui endommage considérablement la moelle osseuse restante du patient. Cette procédure peut être réalisée à l'aide de cellules souches de la moelle osseuse ou de cellules souches du sang. Ces dernières peuvent être recueillies par hémaphérèse.

Leucopénie

Baisse du nombre de leucocytes sanguins (globules blancs) sous la concentration normale.

Maladie du greffon contre l'hôte (MGCH)

Attaque immunitaire des lymphocytes contenus dans la suspension de cellules de moelle osseuse ou de sang du donneur (greffon) contre les tissus du receveur (hôte). Les cellules immunitaires qui participent le plus activement à cette réaction sont les lymphocytes T du donneur, qui sont présents dans le sang ou la moelle osseuse du donneur, c'est-à-dire la source de cellules souches. Les principaux sites de lésion sont la peau, le foie et le tractus gastro-intestinal. Cette réaction ne se produit pas dans le cas d'une greffe entre vrais jumeaux. Cette réaction peut être minimale chez des personnes étroitement compatibles ou graves chez des personnes moins compatibles. Ces réactions sont induites en partie par des antigènes qui ne font pas partie du système HLA principal et dont la compatibilité ne peut pas être établie avant la greffe. Par exemple, dans le cas d'une donneuse féminine de cellules souches et d'un receveur masculin, des facteurs produits par les gènes du chromosome Y peuvent être reconnus comme étant étrangers par les cellules de la donneuse qui ne possèdent pas les gènes du chromosome Y. Cette situation n'empêche pas les greffes entre donneur et receveur de sexe opposé, mais augmente le risque de réaction immunitaire.

Multi résistance aux médicaments

Caractéristique des cellules qui les rend résistantes aux effets de plusieurs classes différentes de médicaments. Il existe plusieurs formes de résistance aux médicaments. Chacune d'entre elles est déterminée par des gènes qui contrôlent la façon dont la cellule répond à ces agents chimiques.

Un type de multi résistance implique la capacité de rejeter plusieurs médicaments hors des cellules. La paroi ou membrane externe de la cellule contient une pompe qui rejette les substances chimiques, les empêchant d'atteindre une concentration toxique. On peut relier la résistance aux médicaments à l'expression de gènes régulant la production d'une quantité élevée de la protéine qui empêche les médicaments d'exercer leurs effets sur les cellules malignes. Si l'expression de l'un ou des gènes impliqués est faible ou nulle, les cellules sont plus sensibles aux effets du médicament. Si l'expression des gènes est élevée, les cellules sont moins sensibles aux effets du médicament.

Mutation

Altération d'un gène occasionnée par une modification d'une partie de la séquence d'ADN qui constitue ce gène. Une mutation germinale se produit dans les ovules ou dans les spermatozoïdes et peut être transmise du ou des parents aux enfants. Une mutation somatique se produit dans une cellule d'un tissu spécifique et peut

entraîner la croissance de la cellule du tissu spécifique en tumeur.

La plupart des cancers se développent à la suite d'une mutation somatique. Dans la leucémie, le lymphome et le myélome, une cellule primitive de la moelle osseuse ou du ganglion lymphatique acquiert une ou des mutations somatiques qui entraînent la formation d'une tumeur. Certains cas de leucémie, de lymphome ou de myélome sont causés par une mutation somatique d'une cellule primitive de la moelle osseuse (hématopoïétique) ou du système lymphatique. Si la mutation est le résultat d'une anomalie chromosomique importante telle qu'une translocation, elle peut être décelée par analyse cytogénétique. Parfois, l'altération du gène est plus subtile et la détection de l'oncogène (gène muté) requiert des analyses plus sensibles.

Neutropénie

Baisse du nombre de neutrophiles, un type de globules blancs, sous la concentration normale.

Neutrophile

Principal type de phagocyte (cellule mangeuse de microbes) dans le sang. Ces cellules sanguines sont les principales cellules qui combattent les infections. Souvent, elles ne sont pas présentes en quantité suffisante après la chimiothérapie. Une baisse importante du nombre de neutrophiles augmente la sensibilité du patient aux infections. Les neutrophiles sont parfois appelés poly (neutrophiles polymorphonucléaires) ou seg (neutrophiles segmentés) parce que leur noyau possède plusieurs lobes.

Numération absolue des neutrophiles (NAN)

Nombre de neutrophiles (type de globule blanc) qu'une personne possède pour combattre les infections.

On calcule la numération absolue des neutrophiles en multipliant le nombre total de globules blancs par le pourcentage de neutrophiles.

Oncogène

Gène muté qui est la cause d'un cancer. Plusieurs sous-types de leucémie myéloïde aiguë, de leucémie lymphoïde aiguë et de lymphome, de même que presque tous les cas de leucémie myéloïde chronique, sont associés à un oncogène.

Pancytopénie

Baisse du nombre des trois principaux types de cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes) sous la concentration normale.

Pathologiste

Médecin qui identifie les maladies en analysant des tissus au microscope. Un hématopathologiste est un pathologiste qui étudie les maladies des cellules sanguines en examinant des frottis de sang périphérique, des ponctions et des biopsies de moelle osseuse ainsi que les ganglions lymphatiques ou d'autres tissus et qui utilise son expertise pour identifier les maladies comme le lymphome hodgkinien. En plus d'utiliser un microscope, l'hématopathologiste utilise également les résultats d'analyses de laboratoire, la cytométrie en flux et les tests diagnostiques moléculaires afin de poser le diagnostic le plus exact possible. L'hématopathologiste travaille en étroite collaboration avec l'hématologue ou l'oncologue qui rencontre le patient et décide du meilleur traitement en fonction du diagnostic.

Plaquettes

Petits fragments cellulaires (environ le dixième du volume des globules rouges) qui adhèrent au site de lésion à un vaisseau sanguin, s'agrègent et scellent le vaisseau sanguin blessé afin d'arrêter le saignement. Le terme thrombocyte est un synonyme de plaquette et est souvent utilisé comme préfixe dans des termes décrivant des maladies des plaquettes, comme thrombocytopenie (quantité insuffisante) ou thrombocytémie (quantité trop abondante).

Ponction de la moelle osseuse

Test visant à examiner les cellules de la moelle osseuse pour déceler des anomalies cellulaires. Un échantillon de moelle osseuse est habituellement prélevé de l'os de la hanche du patient. Après administration d'un médicament pour engourdir la peau, l'échantillon est prélevé à l'aide d'une aiguille spéciale insérée dans l'os jusqu'à la moelle osseuse. L'échantillon est examiné au microscope afin de détecter des cellules anormales. Les cellules prélevées peuvent également être utilisées aux fins d'analyses cytogénétiques et d'autres analyses.

Radiothérapie

Utilisation des rayons X et d'autres formes de radiation à des fins de traitement. La radiothérapie est utile dans le traitement des lymphomes localisés, en particulier le lymphome hodgkinien, la leucémie lymphoblastique du système nerveux central et le myélome localisé.

Rate

Organe situé dans la partie supérieure gauche de l'abdomen, juste sous le côté gauche du diaphragme. La rate contient des amas de lymphocytes et sert également à filtrer les cellules âgées ou endommagées du sang. Elle est souvent touchée dans la leucémie lymphoïde et le lymphome. L'hypertrophie de la rate est appelée splénomégalie. L'ablation chirurgicale de la rate est appelée splénectomie. L'ablation de la rate est utilisée pour traiter certaines maladies. La plupart des fonctions de la rate peuvent être exercées par d'autres organes, comme les ganglions lymphatiques et le foie, mais une personne qui a subi l'ablation de la rate présente un risque accru d'infection. On peut lui administrer un traitement antibiotique dès les premiers signes d'une infection, comme une fièvre.

Réaction en chaîne de la polymérase (polymerase chain reaction ou PCR)

Technique qui permet, à partir de traces d'ADN ou d'ARN, d'en augmenter la quantité de façon à pouvoir analyser ou déterminer le type exact d'ADN ou d'ARN. Cette méthode est utile pour détecter une très faible concentration de cellules résiduelles de leucémie ou de lymphome, qui sont en quantité insuffisante pour être observées au microscope. La PCR permet de détecter la présence d'une cellule leucémique dans un intervalle de 500 000 à 1 million de cellules non leucémiques. Le recours à la PCR nécessite la présence d'une anomalie ou d'un marqueur spécifique, comme un oncogène, dans l'ADN (ou l'ARN) des cellules de leucémie ou de lymphome afin de pouvoir l'utiliser dans la détection de cellules anormales résiduelles.

Récidive ou rechute

Retour de la maladie après une rémission à la suite d'un traitement.

Rémission

Disparition des signes d'une maladie, habituellement à la suite d'un traitement. Les termes complète et partielle sont utilisés pour qualifier le terme rémission. Une rémission complète signifie que tous les signes de la maladie ont disparu. Une rémission partielle signifie que la maladie s'est considérablement améliorée à la suite du traitement, mais que des signes résiduels de la maladie sont présents. Pour un bienfait de longue durée, la rémission complète est habituellement nécessaire, en particulier dans le cas de la leucémie aiguë ou d'un lymphome évolutif.

Résistance au traitement

Capacité des cellules de proliférer malgré leur exposition à un médicament qui les tuerait normalement. La leucémie réfractaire représente la situation où une partie des cellules malignes résistent aux effets dommageables du ou des médicaments. Les cellules ont plusieurs façons de développer une résistance aux médicaments. (Voir Multi résistance aux médicaments.)

Système lymphatique

Système constitué des ganglions lymphatiques, du thymus (dans les premières décennies de vie), des vaisseaux lymphatiques, du tissu lymphatique de la moelle osseuse, du tractus gastro-intestinal, de la peau et de la rate, ainsi que des lymphocytes T et B et des cellules tueuses naturelles se trouvant dans ces sites.

Thrombocytopénie

Baisse du nombre des plaquettes sanguines sous la concentration normale.

Tomodensitométrie (TDM)

Technique d'imagerie des tissus et des organes du corps. Les transmissions de rayons X sont converties en images détaillées au moyen d'un ordinateur qui met en rapport les données des radiographies. Les images sont affichées sous forme de sections transversales du corps à tout niveau, de la tête aux pieds. Un tomodensitogramme de la poitrine ou de l'abdomen permet de détecter l'hypertrophie d'un ganglion lymphatique, du foie ou de la rate. Le tomodensitogramme peut être utilisé pour mesurer la taille de ces organes et d'autres structures pendant et après le traitement.

Tomographie par émission de positrons (TEP)

Technique d'imagerie permettant de localiser les masses de lymphome. La TEP est parfois jumelée à la tomodensitométrie afin de déterminer l'endroit exact des masses de lymphome. La TEP est très spécifique et permet de détecter des masses de lymphomes très petits comparativement à d'autres procédures d'imagerie. La tomographie par émission de positrons au FDG (TEP-FDG) permet de mesurer les modifications de l'activité tissulaire à l'aide du FDG, une substance radioactive). Le FDG est administré au patient par voie i.v. (intraveineuse). Les cellules de lymphome captent une plus grande quantité de FDG que les cellules normales; la concentration de FDG dans les cellules est mesurée. La TEP-FDG est un outil efficace de détection d'un lymphome primaire et d'une maladie récidivante. Cette technique aide à faire la distinction entre le tissu cicatriciel et les masses de

lymphome. Elle peut fournir une évaluation sensible et relativement rapide de la réponse du patient au traitement et peut également être utilisée pour la stadification.

Toxine

Substance naturelle qui est toxique pour les cellules. Une toxine peut être fixée à des anticorps qui peuvent à leur tour se fixer aux cellules cancéreuses. La toxine peut tuer les cellules cancéreuses.


Traitement à modalité combinée

Deux types de traitement ou plus utilisés en alternance ou simultanément afin de traiter la maladie d'un patient. Par exemple, la chimiothérapie associée à la radiothérapie localisée est un traitement à modalité combinée chez les patients atteints de lymphome hodgkinien.

Transfusion de plaquettes

Transfusion de plaquettes de donneurs utilisée comme traitement d'appoint chez les patients traités pour un lymphome hodgkinien.

Les plaquettes peuvent être regroupées de plusieurs donneurs non apparentés et administrées sous forme de plaquettes provenant d'un groupe de donneurs aléatoires. Les plaquettes d'environ six donneurs d'une unité de sang sont nécessaires pour augmenter de façon significative la numération plaquettaire chez un receveur. Une quantité suffisante de plaquettes peut être recueillie d'un donneur au moyen d'une procédure appelée aphérèse. Cette technique permet de retirer les plaquettes d'un grand volume de sang qui circule dans l'appareil d'aphérèse. Les globules rouges et le plasma sont réacheminés au donneur. L'avantage des plaquettes provenant d'un seul donneur est que le patient n'est pas exposé aux différents antigènes à la surface des plaquettes de différentes personnes et est moins susceptible de développer des anticorps contre les plaquettes de donneur. On peut faire une transfusion de plaquettes compatibles pour le groupe HLA en utilisant les plaquettes d'un donneur apparenté dont le groupe tissulaire HLA est identique ou très semblable à celui du receveur.



PARTIE PRATIQUE

Objectif principal

- Etablir le profil épidémiologique de maladie de hodgkin au service d'hématologie.

Objectifs secondaires

- Analyser les complications de la maladie et du traitement.
- Evaluer la prise en charge thérapeutique.

I. PATIENTS ET METHODES :

I.1. Type, lieu, et la durée de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective faite sur dossiers des malades hodgkiniens suivis aux services d'hématologie du CHU Tlemcen de 2007 à 2013 et sur un suivie de malades sur une période de 03 mois (octobre2013 –décembre 2013)

I.2. Recrutement

Les patients recrutés sont des malades hodgkiniens diagnostiqués demeurant la wilaya de Tlemcen et les wilayas limitrophes, et ayant un dossier au service d'hématologie du CHU de Tlemcen.

I.3. Recueil des données

Le recueil des données a été fait sur un questionnaire « maladie de hodgkin »préétablie, de manière passive après études des dossiers de patients.

I.4. Variables étudiées

- Sexe de malade.
- Age au diagnostique.
- Age de malade.
- Stades de maladie.
- Signes généraux.
- Adresse.
- Circonstances diagnostiques.
- Localisation et fréquence des adénopathies.
- Modalités thérapeutiques.

- Types de traitement reçu.

I.5. Analyses des données

Les graphes sont tracés par le logiciel Microsoft office Excel 2007.

Les variables sont représentés en termes d'effectif et/ou pourcentage.

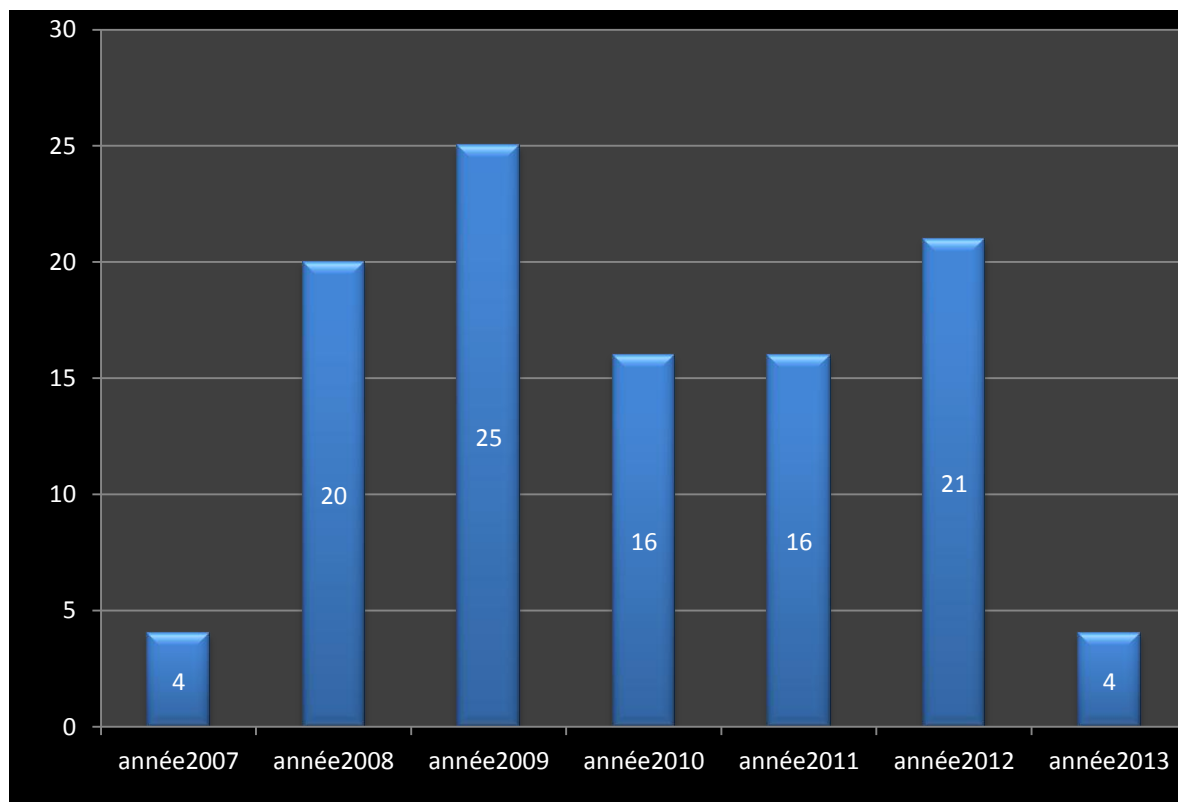
II.RESULTAS :

II.1.DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

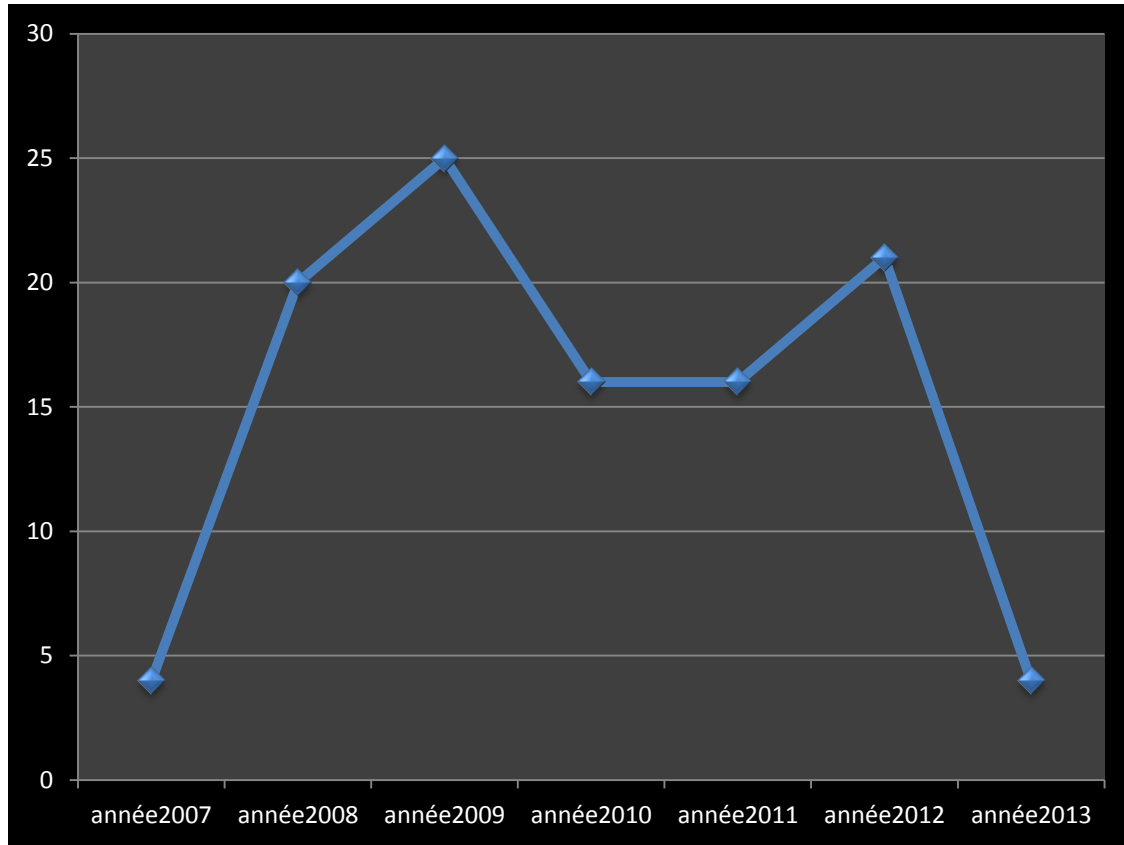
II.1.1.Evaluation du nombre d'hodgkiniens au CHU de Tlemcen

Selon la base de donnée :on a

année	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
nombre des malades	4	20	25	16	16	21	4



Evaluation du nombre de patients hodgkiniens de 2007 à 2013



Evaluation du nombre de patients hodgkiniens de 2007 à 2013

II.1.2.REPARTITION GEOGRAPHIQUE

93 (87,73%) résident dans la wilaya de Tlemcen et 13 (12,27%) en dehors.

II.1.2.1 Répartition géographique des hodgkiniens dans la wilaya de Tlemcen

REGION	NOMBRE DES hodgkiniens	POURCENTAGE
TLEMCEM Ville	22	23,65%
TLEMCEM Nedroma	2	2,15%
TLEMCEM Ghazaouet	8	8,6%
TLEMCEM Maghnia	11	11,82%
TLEMCEM Benisnous	4	4,3%
TLEMCEM Bensakran	1	1,07%
TLEMCEM Sebra	3	3,22%
TLEMCEM Remchi	11	11,82%
TLEMCEM Henaya	4	4,3%
TLEMCEM Ouled Mimoun	4	4,3%
TLEMCEM sebdou	10	10,75%
TLEMCEM Ouzidan	1	1,07%
TLEMCEM Sebaa chiokh	1	1,07%

TLEMCEN Fellaoucen	1	1,07%
TLEMCEN Ain lahjer	1	1,07%
TLEMCEN Ain youcef	1	1,07%
TLEMCEN Ain hout	1	1,07%
TLEMCEN Tegma	1	1,07%
TLEMCEN Ghilizane	1	1,07%
TLEMCEN sidi abdli	1	1,07%
TLEMCEN Ain Ghoraba	1	1,07%
TLEMCEN Ain defla	1	1,07%
TLEMCEN Beni Mester	1	1,07%
TLEMCEN Beni saf	1	1,07%
TOTAL	93	100%

II.1.2.2. Répartition géographique *des hodgkiniens* en dehors de la wilaya de Tlemcen

Région	Nombre des <i>hodgkiniens</i>	pourcentage
--------	----------------------------------	-------------

Ain Témouchent	6	46,15%
Naama	2	15,38%
ADRAR	2	15,38%
BECHAR	1	7,69%
SIDI BEL ABBES	2	15,38%
TOTAL	13	100%

II.1.3. Répartition selon le sexe

Selon l'étude on a : _ 60 hommes.

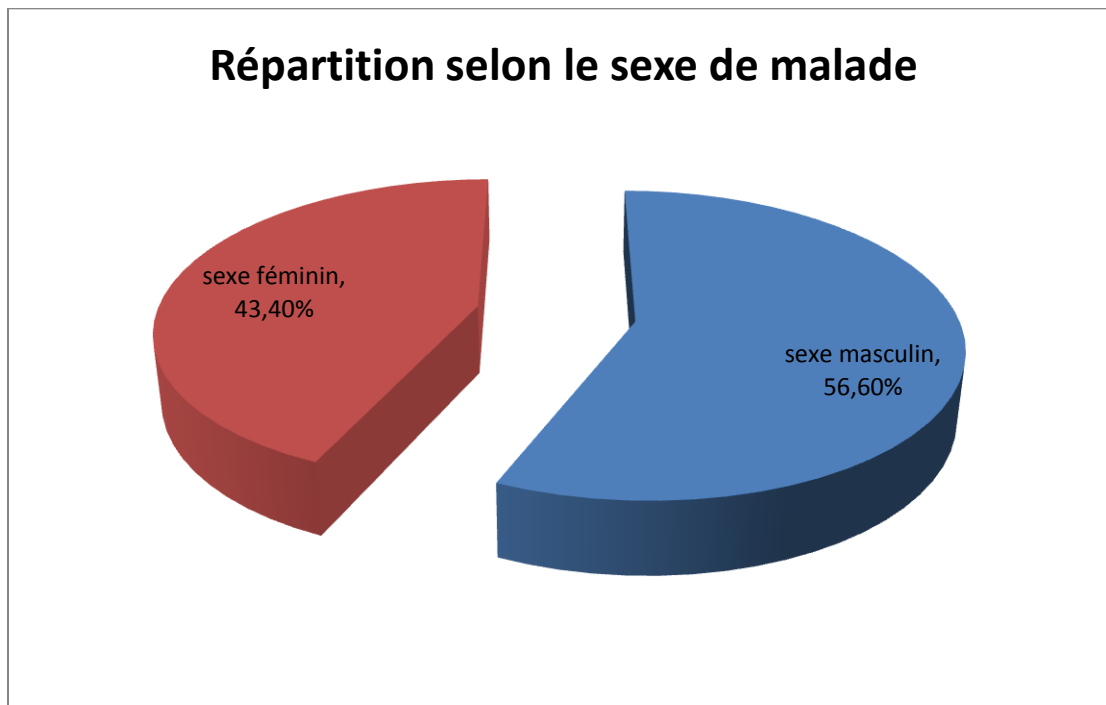
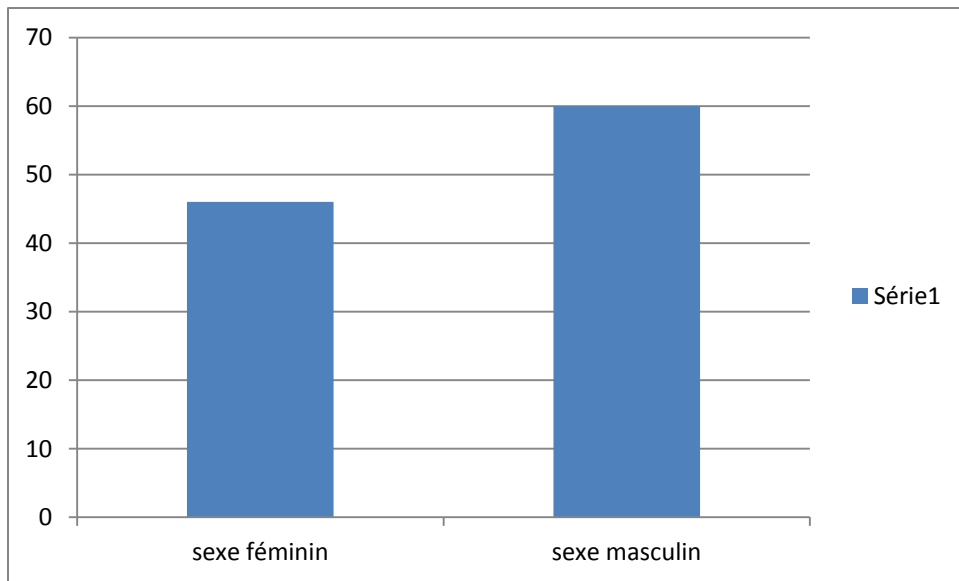
_46 femmes.

Alors les valeurs en pourcentage :

_56,6% des hommes.

_43,4% des femmes.

Sexe ratio=1,3.



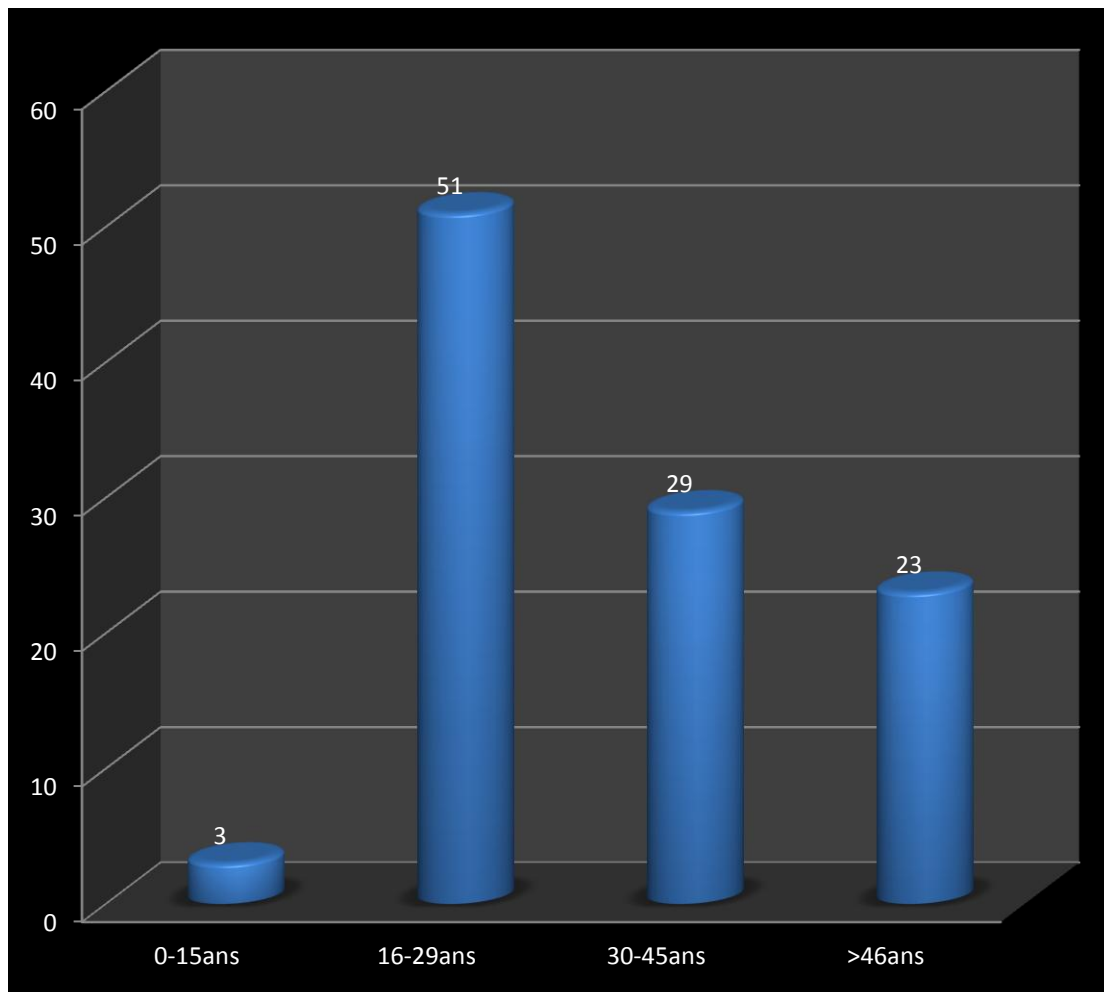
Sex ratio =1,3.

Donc, la maladie de Hodgkin est plus fréquente chez l'homme.

II.1.4. Répartition selon l'âge

L'âge médian est de 33,18ans avec des extrêmes entre (14ans et 75ans)

II.1.4.1.Répartition selon l'âge de malade:



Répartition selon l'âge de malade

Parmi les 106 hodgkiniens, on a :

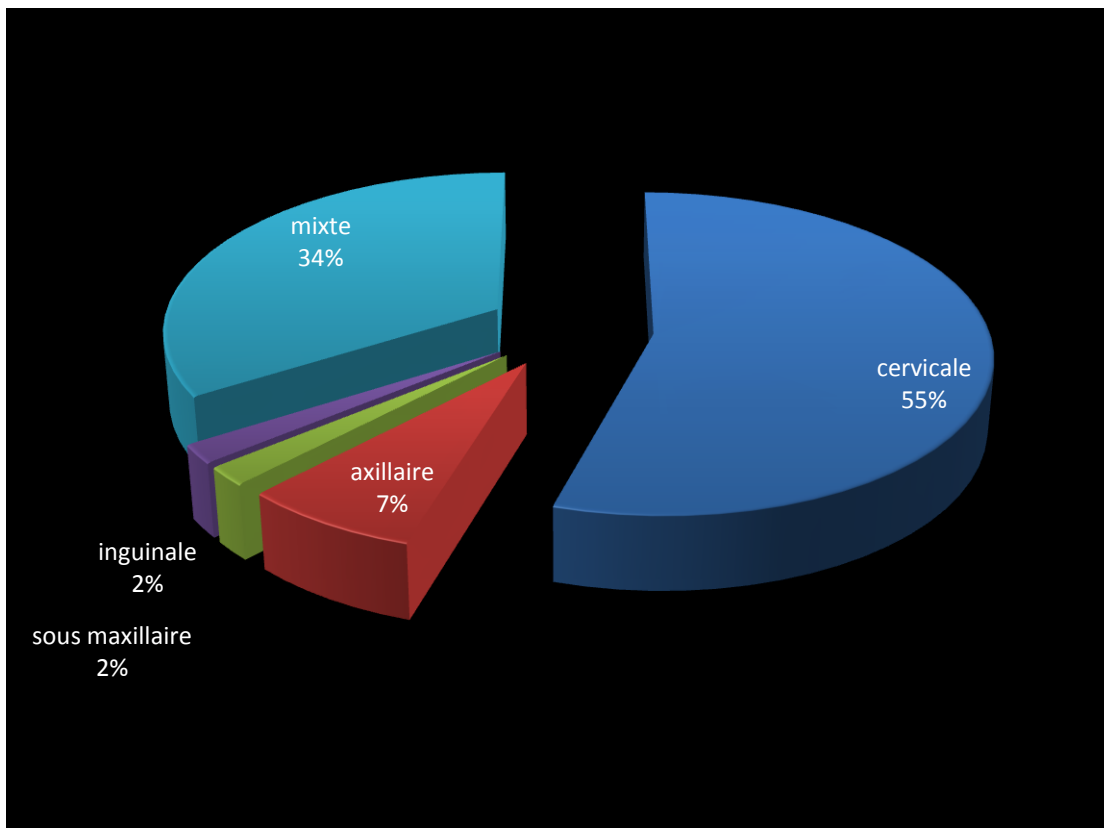
- 3 patients (2,83%) sont âgés de moins de 15 ans.
- 51 patients(48,11%) sont âgés entre 16 et 29 ans.
- 29 patients(27,35%) sont âgés entre 30 et 45 ans.
- 23 patients(21,69%) sont âgés de plus de 46 ans.

II.2.MANIFESTATIONS CLINIQUES :

II.2.1.Répartition selon la localisation ganglionnaire périphérique :

Selon la base de donnée :

Localisation ADP	cervical	axillaire	inguinale	Sous maxillaire	mixte
nombre	58	8	2	2	36



Répartition selon la localisation ganglionnaire périphérique

Selon l'étude on a :

- _55% des malades ont des adénopathies de siège cervical unique.
- _34 % des malades ont des adénopathies de siège mixte.
- _7% des malades ont des adénopathies de siège axillaire.
- _Dont la localisation inguinale et sous maxillaire ne représente que 2% pour chaque.

II.2.2. Répartition selon la classification de Ann Arbor :

Rappel sur la classification d'Ann Arbor :

.Stade I :1 ganglion ou 1 groupe ganglionnaire.

.Stade II :2 groupes ganglionnaires d'un seul coté du diaphragme.

.Stade III :ganglions de part et d'autre du diaphragme.

.Stade IV :atteinte viscérale,foie,moelle osseuse.

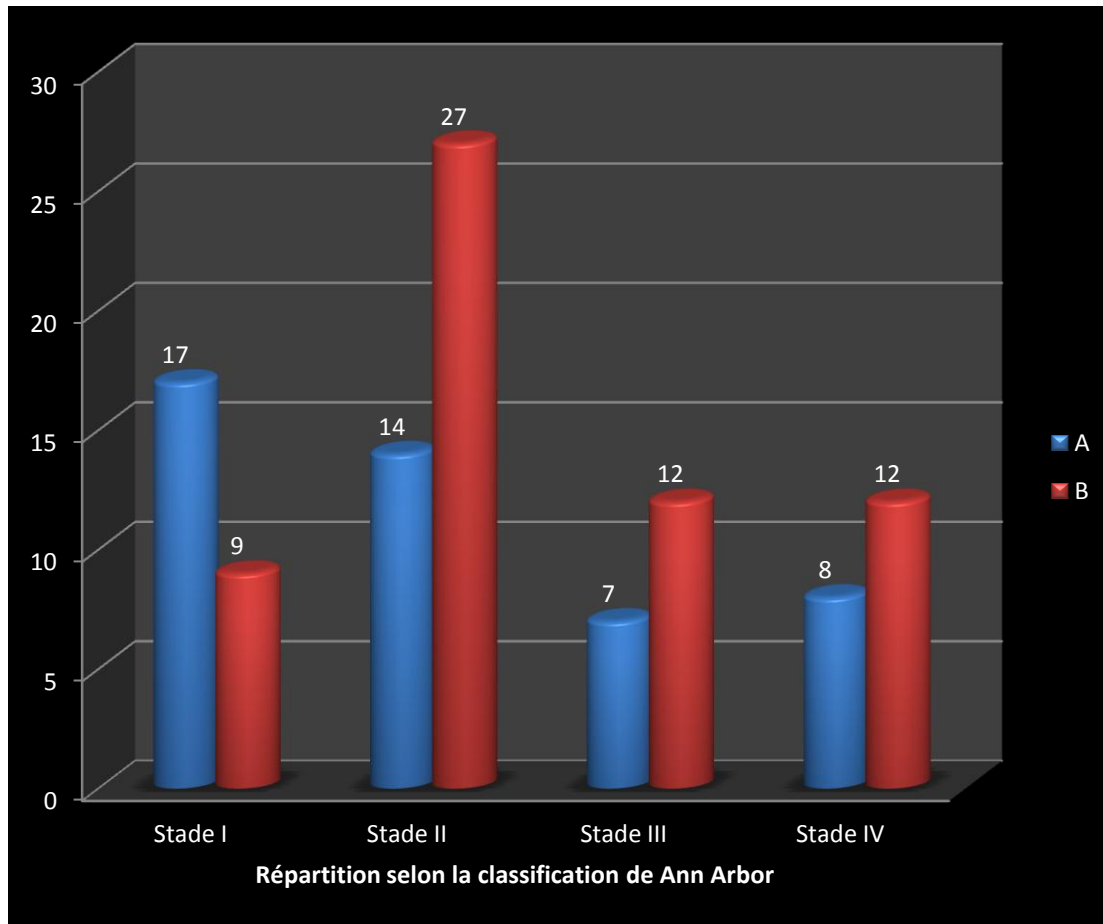
A :absence de signes généraux.

B :1 des 3 signes généraux.

Stades localisés I et II.

Stades étendus III et IV.

Les stades	Stade I		Stade II		Stade III		Stade IV	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Nombre des malades	17	9	14	27	7	12	8	12



Selon l'étude on a :

- ✚ 17 cas (16,03%) de stade IA.
- ✚ 9 cas (8,5%) de stade IB.
- ✚ 14 cas (13,2%) de stade IIA.
- ✚ 27 cas (24,47%) de stade IIB.
- ✚ 7 cas (6,6%) de stade IIIA.
- ✚ 12 cas (11,32%) de stade IIIB.
- ✚ 8 cas (7,54%) de stade IVA.
- ✚ 12 cas (11,32%) de stade IVB.

II.3. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

II.3.1 Rappel théorique :

But :

Guérison avec un minimum de complications.

Méthodes :

-**poly chimiothérapie** : réductrice séquentielle (toute 4 semaines) : ABVD.

A= adriamycine (Adriablastine)

B=Bléomycine (Bléomycine)

V=Vinblastine (Velbé)

D=Dacarbazine (Déticène)

-**Radiothérapie** : curatrice.

Principes :

. Délivrer d'assez fortes doses : 40 grays (curatrice).

. Technique des grands champs : zones lymphoïdes atteintes + zones contigues.

. Technique de Kaplan (sus et sous diaphragmatique).

Indications thérapeutiques :

- formes localisées ou à faible risque : (stades I et IIA)

Chimiothérapie ABVD (2-4 cures) + RT focale.

- formes localisées ou intermédiaire défavorables : (IIB et IIIA)

Chimiothérapie ABVD (4-6 cures) + RT.

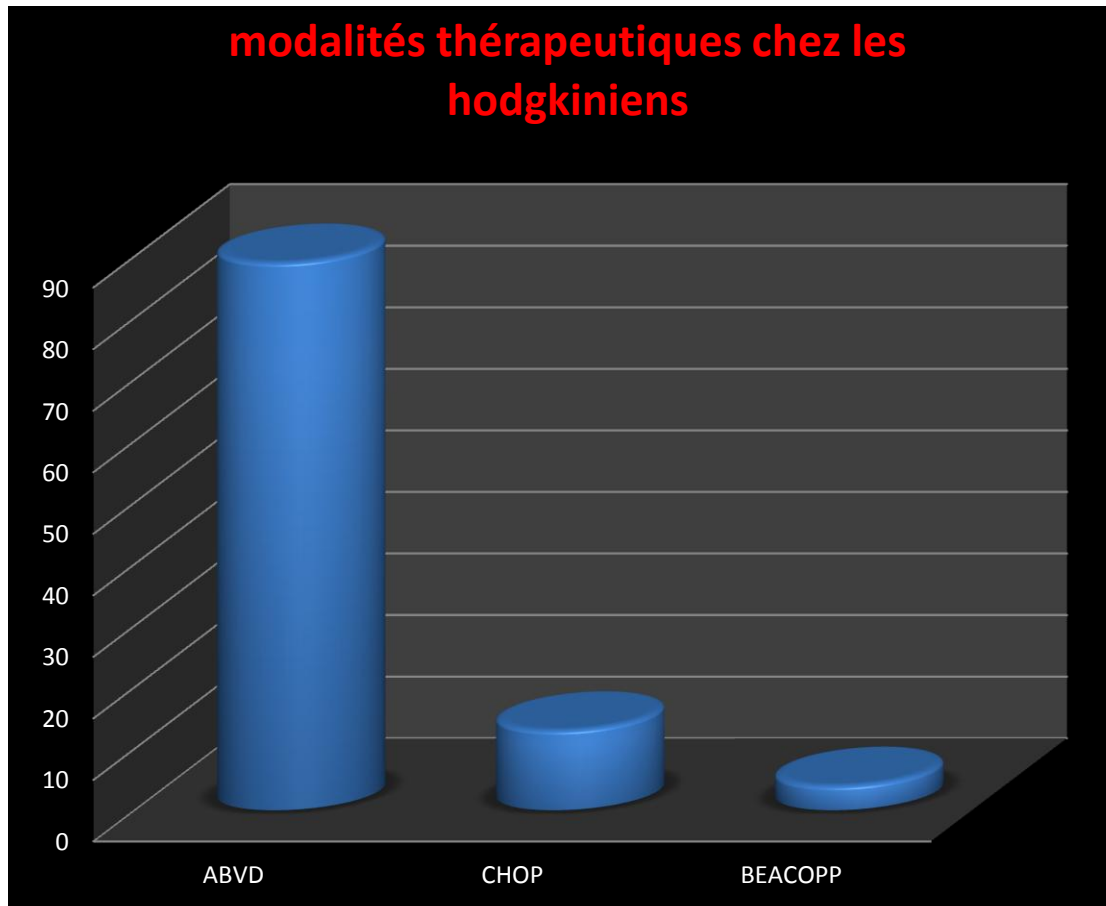
- formes avancées et pronostic défavorable : (IIIB et IV)

Chimiothérapie ABVD (6-8 cures).

II.3.2 Modalités thérapeutiques au sein de service d'hématologie du Tlemcen :

parmi les 106 cas étudiés de maladie de hodgkin, le protocole le plus utilisé est ABVD. Mais on a d'autre protocole comme la suite :

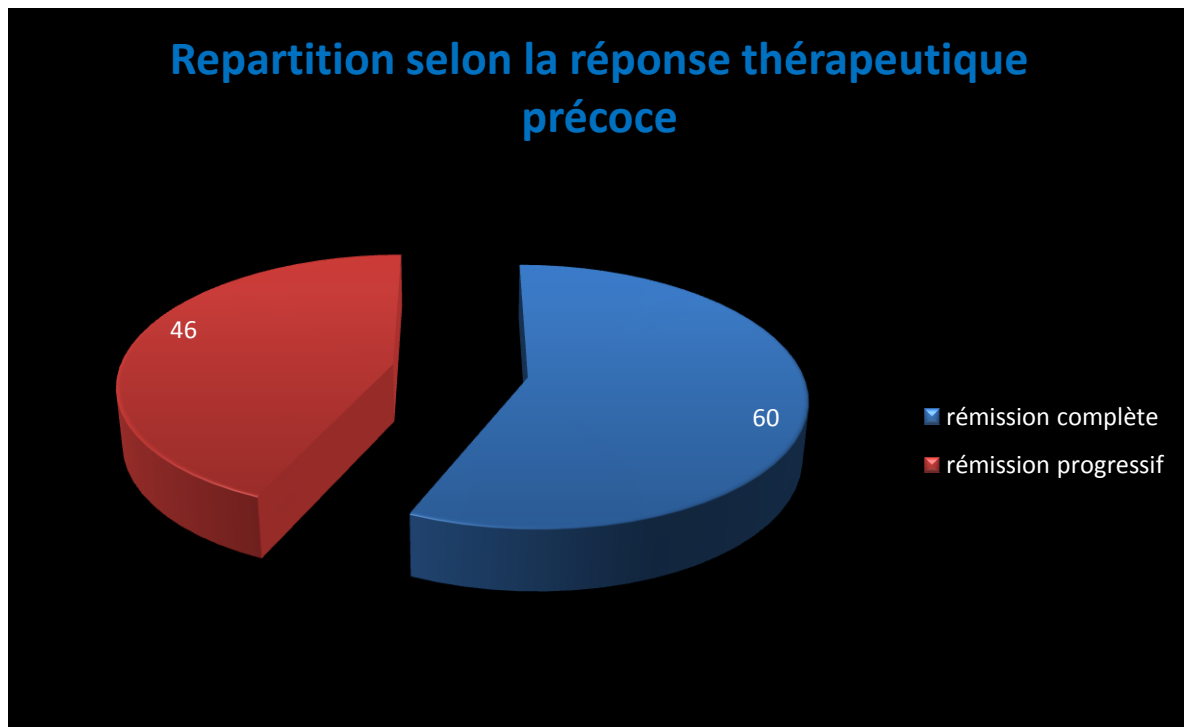
Le protocole	ABVD	CHOP	BEACOPP
Le nombre	89	13	4



II.3.3. Répartition selon la réponse thérapeutique précoce :

Selon mon étude on a :

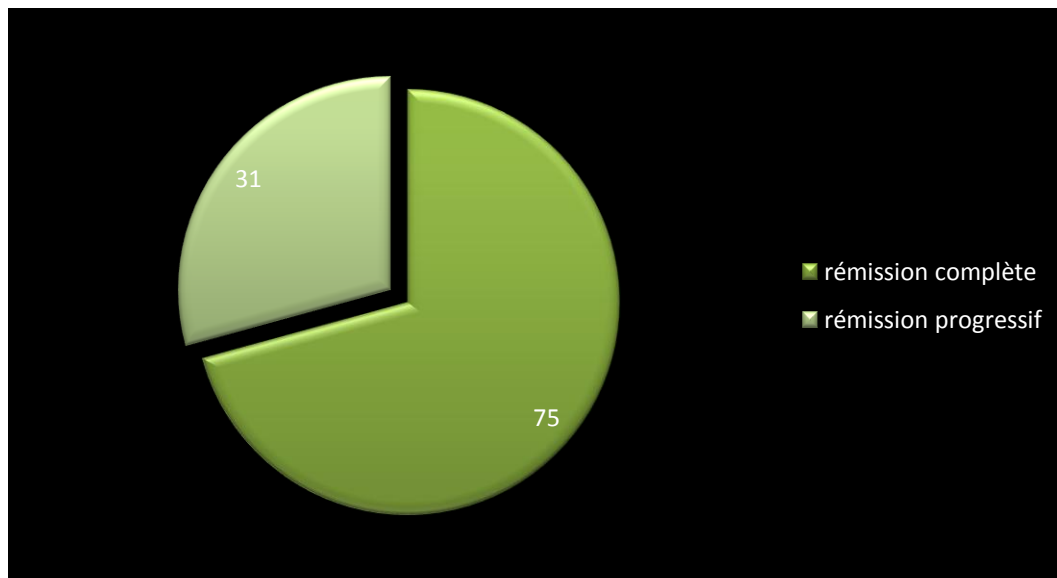
Rémission complète	60
Rémission progressif	46



- On a 60 cas(56,6%)de rémission complète précoce.
- Par contre 46 cas (43,4%) de rémission progressif.

II.3.4 Répartition selon le nombre de rémission après la fin de traitement :

Rémission complète	75 cas
Rémission progressif	31 cas



*Répartition selon le nombre de rémission après la fin de
Traitement*

III.DISCUSSION :

- Selon nos résultats épidémiologiques :
- Sex ratio =1,3.
Donc, la maladie de hodgkin est plus fréquent chez l'homme.
- La plupart des malades hodgkiniens sont âgés entre 15 et 40 ans.
Alors ,c'est une maladie de sujet adulte jeune.
- Selon la répartition géographique la plupart de nos hodgkiniens résident à Tlemcen la ville ,et les grandes villes de Tlemcen telle que Meghnia, Ghazaouet ,Remchi, et Sebdou.

- Selon les données cliniques :
- 55% des malades ont des adénopathies de siège cervical unique.
Donc, la localisation cervicale unique est la plus fréquente parmi les autres aires ganglionnaires.

Selon la classification d' Ann Arbor la majorité des cas étudiées sont classées stade IIB.

Selon les données de la prise en charge :

-le protocole le plus utilisé au service d'hématologie Tlemcen est le protocole :ABVD.

-le nombre de réponse thérapeutique précoce est très élevé par rapport au autre hémopathie maligne.

-le nombre des rémissions complètes est très élevé surtout les stades précoce d' Ann et Arbor.

Stade	Taux de RC	Taux de survie à 10 ans
I et II	95%	85%
IIIA	80%	70%
IIIB et IV	70%	50%

IV.CONCLUSION :

La majorité des maladies de Hodgkin guérissent ;les deux écueils principaux sont l'échec thérapeutique (maladie réfractaire ou rechute) et le risque de complications tardives liées au traitement, particulièrement néoplasiques. Les progrès dépendent des protocoles prospectifs multicentriques en cours dans lesquels tout patient atteint de maladie de Hodgkin devrait être inclus.

