

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid
Tlemcen, Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد



Faculte de Medecine

Dr.B .Benzerdjeb-Tlemcen

DEPARTEMENT DE MEDECINE

MEMOIRE de fin d'études

Présenté pour l'obtention du **diplôme de doctorat en médecine**

Thème :

Etude de survie des Lymphomes Hodgkinien et non Hodgkinien au niveau du CHU Tlemcen

2006-2019

✓ **Présenté Par :**

-MEKNACI Samia

-MANSOUR Safia

-DIDANI Sabrine

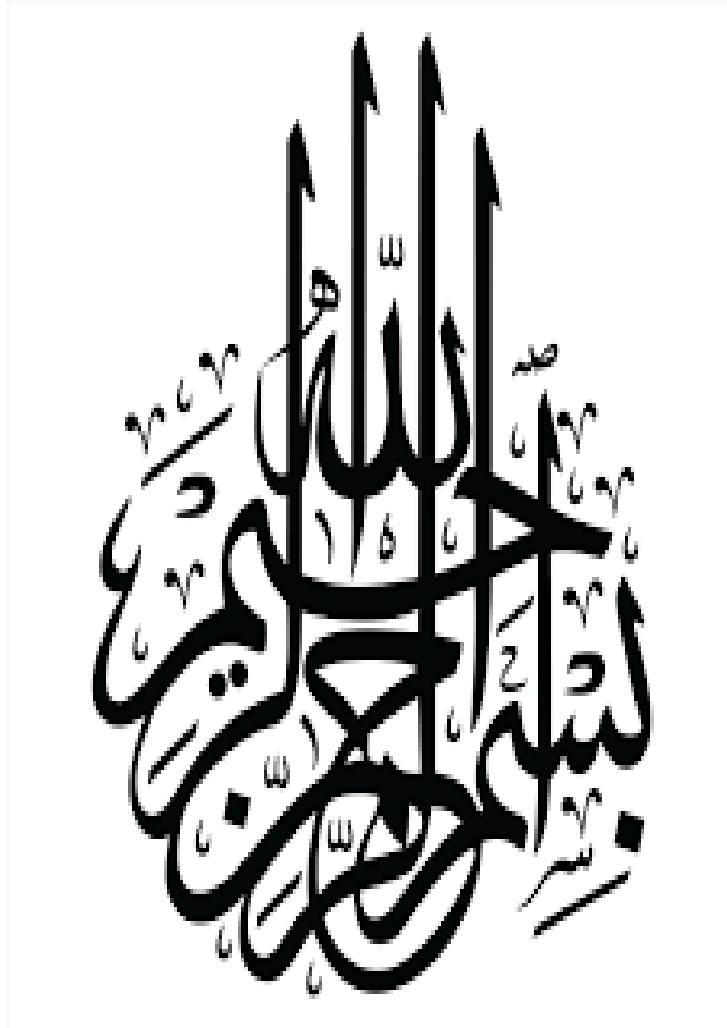
-DEHINI Imane

✓ **Encadreur :**

Dr BENDAHMANE A.F

MAITRE DE CONFERENCES A

Année universitaire : 2019 /2020



Remerciement

A notre cher maître, encadreur de mémoire

Monsieur le professeur BENDAHMANE A.F

Votre gentillesse extrême, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants, nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.

Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail auquel vous avez grandement contribué en nous guidant, en nous conseillant et en nous consacrant une grande partie de votre temps précieux.

Votre bureau nous était toujours ouvert avec toute la gentillesse et la modestie qui vous caractérisent.

Puisse ce travail être à la hauteur de l'attention, et l'estime que vous nous avez accordés.

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance..., c'est tout simplement que : je dédie cette thèse...

A ALLAH: Le Tout Puissant, qui m'a inspirée, qui m'a guidée sur le droit chemin

A mes très chers parents : Mr Meknaci tayeb et Mme Meknaci Amaria

Aux deux êtres qui m'ont donné tant d'amour, d'affection et de bonheur, qui ont fait des sacrifices pour mon éducation, mes études et mon bien être, qui m'ont comblée par leur soutien et leur générosité et qui continuent toujours à m'entourer par leur affection ; Seul Dieu Tout Puissant pourra vous récompenser ; Que ce modeste travail puisse être le résultat de vos efforts et vos sacrifices et un début de mes récompenses envers vous « Que Dieu Le Tout Puissant vous procure une longue vie et une bonne santé, et vous accorde le Paradis Inchaallah ».

A mes très chères sœurs : Rahma; Kheira ; Hayat ; Fatiha :En témoignage des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unis. Je vous aime énormément ; je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute la vie. Fière d'être votre sœur !

A ma chère belle-famille : pour l'accueil, le soutien et l'amour que vous m'avez donné merci énormément.

A mes chères nièces et mes chers neveux que j'aime très fort

A toutes mes amies :kheira ; Rafiqua; Keltoum; Sihem; Zoulikha; Sarah ;Sara ;Amel; Sihem; safia ;sabrine; imane; A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous remercie du fond du cœur.

Toutes mes excuses à toutes personnes que je n'aurai pas citées nommément, qu'elles soient rassurées de ma reconnaissance pour tous leurs bienfaits.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin de l'élaboration de ce travail.

MEKNACI Samia

Je dédie ce travail,

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mon parcours universitaire, Que dieu le tout puissant les garde et les procure santé et bonheur.

A la mémoire de ma grande tante, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous

A mes chers frères et mes chères sœurs et cousines qui m'ont accordé leur soutien dans les instants les plus difficiles.

A mes chères nièces ARWA et ARYEM et mes chers neveux AHMED BARAA et ASSIM ABDELMOGHIT que j'aime très fort

A ma moitié et ma meilleure amie de toujours IMANE, depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

A tous ceux qui ont cru en moi je dédie ce travail...

Safia MANSOUR

Je tiens tout d'abord à remercier DIEU tout puissant pour m'avoir tenue en bonne santé pour la réalisation de ce mémoire, merci de m'avoir donné la force et le courage d'entreprendre ce travail. Que gloire et louanges vous soient consacrées pour l'éternité.

A mon père :

Etre père n'est sûrement pas toujours facile. Mais toi, tu as toujours donné le meilleur de toi-même pour la réussite et le bonheur de tes enfants. Tu nous as appris, le sens de l'honneur, de la dignité, de la morale, de la justice, de la patience et de la tolérance, Aujourd'hui, c'est l'occasion pour moi de te dire merci « Papa », merci pour la confiance que tu as placée en moi depuis le début de mon cycle, merci pour tout ce que tu as fait et pour tout ce que tu feras pour moi. Qu'Allah le Tout Puissant te bénisse et te garde longtemps auprès de nous

Maman chérie :

Ce travail est le tien. Tu m'as donné la vie, tu m'as offert un environnement propice à mon épanouissement, Je t'admire énormément et je suis fière de t'avoir comme Maman chérie.

Qu'Allah le Tout Puissant te garde longtemps auprès de nous.

A mon frère ghaouti , mes cousines khadija, soria et fatima ma coupine djamila ,merci pour vos encouragements, amour et soutien aux moments les plus difficiles

DIDANI Sabrine

Je remercie dieu le tout plus puissant de m'avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Je dédie ce travail à ma source de mes efforts la flamme de mon cœur ma vie et mon bonheur ma maman ; à l'homme de ma vie celui qui c'est toujours sacrifié pour me voir réussir à toi mon papa ; à mes frères Amine ; Karime et Omar ; mes sœurs Sihame et Aya ; à mes nièces tasnime. malak et mon neveu Akram .

A la personne qui était toujours à mes côtés, qui m'a accompagnée durant mon chemin d'étude à toi Safia.

Merci d'être toujours à mes côtés.

DEHINI IMANE

TABLE DES MATIERES :

Listes des abréviations :	11
Liste des figures :	14
Introduction :	18
➤ <u>Chapitre I: lymphome de Hodgkin</u>	
I. Définition :	22
II. Historique :	22
III. Epidémiologie :	23
IV. Facteurs étiologiques :	24
V. Signes cliniques :	25
VI. Anatomopathologie :	27
VII. Classification :	29
VIII. Bilan d'extension :	32
IX. Pronostic et modalités thérapeutiques :	34
X. Stratégies thérapeutiques :	37
➤ <u>Chapitre II: lymphome non Hodgkin</u>	
I. Définition :	47
II. EPIDIMIOLOGIE :	47
III. Facteurs étiologiques :	48
IV. Etude clinique :	49
V. Anatomie pathologie :	51
VI. Classification des lymphomes non Hodgkiniens:	53
VII. Bilan d'extension des LNH:	56
VIII. Traitement :	59
➤ <u>Chapitre III: Partie pratique</u>	
I. Intoduction :	64
II. Matriels Et Methodes :	64
III. Résultats :	66
IV. Discussion :	84
V. Conclusion :	87
Résumé :	88
Références :	89

Listes des abréviations :

Listes des abréviations :

CHU : Centre hospitalier universitaire.

EBV : Epstein Barr Virus

LMNH : Lymphome non hodgkinien

LH : Lymphome Hodgkinien

HDK : Lymphome Hodgkinien

RC : Rémission complète

VIH : Virus d'immunodéficience humaine.

MH : Maladie de Hodgkin

NK : Natural Killer

CD : Cluster of Differentiation

NF : Facteur nucléaire

AC : Anti Corps

TEP: tomographie par émission de positons

VS : Vitesse de sédimentation

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC: Virus de l'hépatite c

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

ABVD : Adriamycine;Bléomycine ;Vinblastine ;Dacarbazine

BEACOPP :Bléomycine ;Etoposide ;Adriamycine ;Cyclophosphamide ; Vincristine ;Procarbazine ;Prednisone

CIP : chambre implantable percutanée

PAC : port-à-cath

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

OMS : l'Organisation Mondiale de la Santé

EAH : Européen Association of Hémato-pathologistes

SH : Society of Hémato-pathology

LGL : Leucémie T à grands lymphocytes à grains

MGUS : Gammopathie monoclonale de signification indéterminée

MALT : lymphoïde associé aux muqueuses

LB : Lymphome de Burkitt

IRM : Imagerie par résonance magnétique

PBH : ponction biopsie hépatique

ECG : Electrocardiogramme

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

CHOP : Cyclophosphamide-Doxorubicine-Vincristine-Prednisone

RCHOP : CHOP +Rituximab

RCVP : Cyclophosphamide-Vincristine-Prednisone

GG : Ganglionnaire

Extra GG: Extra ganglionnaire

Tableaux et Figures

Liste des figures :

Figure1 : le réseau lymphatique et les organes lymphoïdes

Figure1 : le réseau lymphatique et les organes lymphoïdes

Figure 2 : Physiopathologie du LH

Figure 3 : Adénopathie du cou

Figure4: Technique de la biopsie ganglionnaire

Figure5 : la cellule de Sternberg

Figure 6 : classification des lymphomes

Figure 7 : Les facteurs pronostic du LH

Figure 8 : classification pronostique

Figure9: Stratification d'Ann Arbor

Figure 10 : Nombre des malades atteints de Lymphome Hodgkinien depuis 2006 jusqu'à 2019

Figure 11 : Répartition des patients atteints des lymphomes hodgkinien selon le sexe

Figure12 : Répartition des patients atteints des lymphomes hodgkinien selon le grade

Figure13 : Répartition des patients atteints des lymphomes hodgkinien selon la localisation

Figure14 : Répartition des patients atteints des lymphomes hodgkinien selon le stade

Figure 15 : Courbe de survie des lymphomes hodgkinien

Figure 16: Courbe de survie des lymphomes hodgkiniens selon le stade

Figure 17: Courbe de survie des lymphomes hodgkiniens selon le sexe

Figure 18: Courbe de survie des lymphomes hodgkiniens selon la localisation

Figure 19: Courbe de survie des lymphomes hodgkiniens selon le grade

Figure 20 : Nombre des malades atteints de Lymphome non Hodgkinien depuis 2006 jusqu'à 2019

Figure 21 : Répartition des patients atteints des lymphomes non hodgkinien selon le sexe

Figure 22 : Répartition des patients atteints des lymphomes non hodgkinien selon le grade

Figure 23 : Répartition des patients atteints des lymphomes non hodgkinien selon la localisation

Figure 24 : Répartition des patients atteints des lymphomes non hodgkinien selon la localisation

Figure 25 : courbe de survie des lymphomes non hodgkinien

Figure 26: Courbe de survie LMNH selon stade

Figure 27: Courbe de survie LMNH selon le sexe

Figure 28 : Courbe de survie LMNH selon la localisation

Figure 29: Courbe de survie LMNH selon le grade

Liste des tableaux :

Tableau 1 : classification pronostique du LH

Tableau 2 : principales chimiothérapie utilisées dans le traitement du LH

Tableau 3 : Classification OMS révisée 2016 des tumeurs du tissu lymphoïde

Tableau 4 : Starification d'Ann Arbor

Tableau 5 : Principales chimiothérapies utilisées dans le traitement du LMNH

Tableau 06 : fréquence annuelle des patients atteints de HDK

Tableau 07 : Répartition des patients atteints des lymphomes hodgkinien selon le sexe

Tableau 08 : Répartition des patients atteints des lymphomes hodgkinien selon le grade

Tableau 09 : Répartition des patients atteints des lymphomes hodgkinien selon la localisation

Tableau 10 : Répartition des patients atteints des lymphomes hodgkinien selon le stade

Tableau 11 : Fréquence des patients atteints de LMNH

Tableau 12 : Répartition des patients atteints des lymphomes non hodgkinien selon le sexe

Tableau 13 : Répartition des patients atteints des lymphomes non hodgkinien selon le grade

Tableau 14 : Répartition des patients atteints des lymphomes non hodgkinien selon la localisation

Tableau 15 : Répartition des patients atteints des lymphomes non hodgkinien selon la localisation

Introduction

Introduction :

Le système immunitaire est un système biologique complexe ; il nous protège en permanence des agressions extérieures et nous permet de résister à un environnement très hostile dès les premières heures de notre vie.

Sans système immunitaire, l'organisme ne serait plus protégé contre les microbes, les virus, les substances toxiques...

Les principaux effecteurs du système immunitaire sont les cellules immunitaires appelées leucocytes (ou globules blancs) produites par des cellules souches, au sein de la moelle osseuse rouge.

En mettant les cellules "sur écoute", les chercheurs ont pu dévoiler leur mode d'action contre les lymphomes (les cancers des cellules du système immunitaire).

Le système lymphatique occupe une place importante dans le corps humain ; ce qui a favorisé l'augmentation de la fréquence des lymphomes (voir figure 1)

Le lymphome est un cancer du système lymphatique qui se développe aux dépens des lymphocytes. Il est caractérisé par des proliférations cellulaires malignes (ou cancers) ayant pris naissance dans un organe lymphoïde secondaire : nœuds lymphatiques, rate ou tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (digestives et respiratoires notamment).[1]

Les lymphomes se définissent comme des proliférations malignes des cellules du tissu lymphoïde ; Ils constituent le groupe le plus fréquemment observé des syndromes immuno-prolifératifs. Ces tumeurs sont subdivisées en 2 catégories à savoir : les lymphomes hodgkiniens et les lymphomes non hodgkiniens (LNH).[9]

Le lymphome de Hodgkin (LH) est caractérisé par la présence de cellules de Reed-Sternberg faisant ainsi sa différence fondamentale (histologique) avec les lymphomes non hodgkiniens (LNH) qui se caractérise par un envahissement lymphocytaire. [3]

Ils sont considérés comme une cause importante de morbidité et de mortalité ; avec une courbe d'incidence bimodale dans les pays industrialisés : leur incidence est plus élevée dans deux groupes d'âge, le premier entre 15 et 30 ans et le second après 60 ans

Selon les données de Globocan 2012, 66 000 cas des lymphomes ont été estimés dans le monde et présentait 0,5% de tous les cancers.

En Algérie, l'incidence des lymphomes est de 0,737/100 000 habitants avec un sex-ratio (H/F) de 1,3.

Deux pics de fréquence sont retrouvés : le premier entre 14 et 16 ans et le second entre 17 et 27 ans.

Cette maladie est plus rare dans le pourtour méditerranéen (0,4 cas/100.000 habitants au Maroc et en Tunisie)[7]

Le pronostic des lymphomes s'améliore régulièrement au fil des années ; cette amélioration est due à l'évolution continue de la médecine avec une meilleure connaissance des maladies et des facteurs de risque, le dépistage systématique, l'évolution des méthodes diagnostiques et thérapeutiques avec un meilleur suivi des patients.[1]

Vu le taux élevé de ces hémopathies; et vu qu'elles existent dans notre terrain; on voulait explorer le profil des survies globale des patients atteints des lymphomes dans notre service d'hématologie au sein de CHU Tlemcen.

Le réseau lymphatique et les organes lymphoïdes

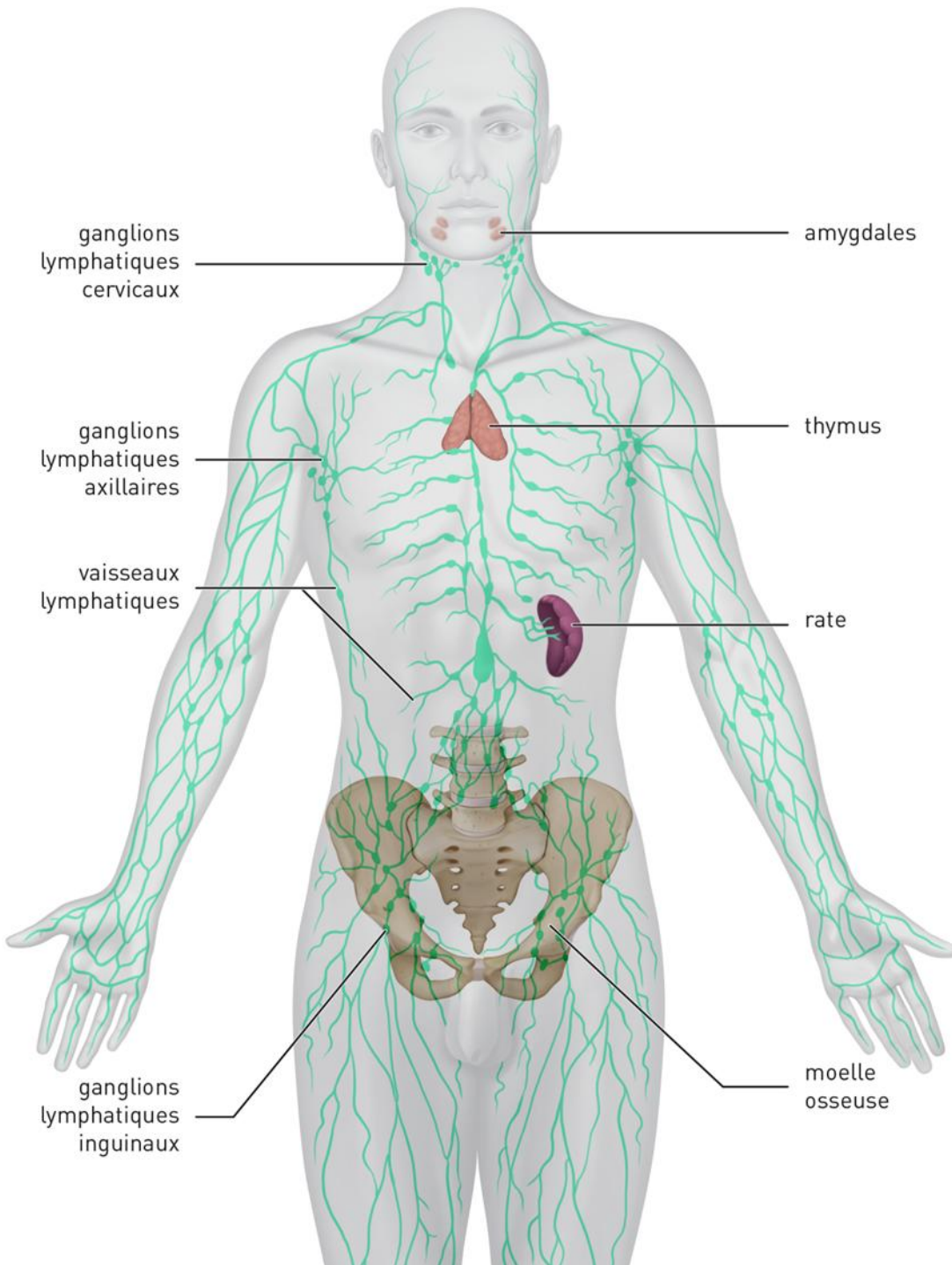


Figure1 : le réseau lymphatique et les organes lymphoïdes

Chapitre I :

Lymphome de Hodgkin

I. Définition :

Le lymphome de Hodgkin est une hémopathie maligne caractérisée par la présence de cellules de Reed-Sternberg, dont l'origine lymphoïde est démontrée, mais dont la cause reste inconnue. Le bilan d'extension précisant les territoires ganglionnaires et/ou viscéraux envahis, le volume tumoral, et l'analyse des facteurs pronostiques sont une étape essentielle pour définir le traitement nécessaire et en réduire les risques.[2]

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.

II. 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 ».

En 1872, Langhans a décrit les caractéristiques techniques du lymphome hodgkinien au niveau microscopique.

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[3].

III. Epidémiologie :

La maladie de Hodgkin est une tumeur maligne relativement rare, elle représente 1% de la totalité des tumeurs malignes, et 15% de l'ensemble des lymphomes avec environ 1 500 nouveaux cas/an dont l'incidence est évaluée à 2 à 4 cas/100 000 habitants/an.

Selon les données de Globocan 2012, 66 000 cas de la maladie de Hodgkin ont été estimés dans le monde et présentait 0,5% de tous les cancers. Les taux d'incidence sont élevés dans les régions les plus développées (Amérique du Nord, Australie / Nouvelle-Zélande et Europe) et aussi en Asie occidentale. Les taux d'incidence sont particulièrement faibles en Asie de l'Est et du Sud-Est où la maladie est très rare. La survie pour le lymphome de Hodgkin est raisonnable dans les régions Plus développées, de sorte que sur les 25 000 décès estimés dans le monde (0,5% de tous les décès par cancer), seulement environ un quart (6300) survient dans des régions plus développées.

IV. Facteurs étiologiques :

La cause en est inconnue, mais il existe une prédisposition génétique et des associations environnementales jouent un rôle (p. ex., professionnelles, telles que travail du bois; antécédents de traitement par la phénylhydantoïne, de radiothérapie, de chimiothérapie; l'infection par le virus Epstein-Barr, par Mycobacterium tuberculosis, l'herpèsvirus 6, le VIH).

IV.1. Rôle du virus EBV :

Les causes exactes de cette maladie ne sont pas connues. Peu de facteurs de risques susceptibles de favoriser la survenue d'un lymphome hodgkinien ont été identifiés. Par exemple, les personnes atteintes par le VIH, virus responsable du sida, ont plus de risque de développer un lymphome hodgkinien.

IV.2. Facteur héréditaire :

Des interrogations existent également quant à un facteur héréditaire: certaines données semblent suggérer que les autres membres de la famille d'un patient atteint d'un lymphome hodgkinien ont légèrement plus de risque que la moyenne de développer cette maladie.[4]

IV.3. 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.

IV.4. 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.

V. Signes cliniques :

V.1. Circonstances de découverte :

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

Les symptômes sont tous les troubles que vous ou votre médecin pouvez observer et signaler, et qui peuvent avoir un lien avec la maladie.

V.2. Les signes cliniques :

V.2.1. Adénopathies superficielles 80 % : La survenue d'un lymphome hodgkinien se traduit le plus souvent par une adénopathie ; Les adénopathies désignent le gonflement des ganglions pouvant se trouver au niveau des zones ganglionnaires comme le cou (voir figure 3), les aisselles ; ils sont fermes, mais indolores (en dehors des classiques mais rares douleurs à l'ingestion d'alcool) et non inflammatoires de volume est d'emblée important (> à 2 cm de diamètre) mobiles suppuratives uniques ou multiples ; Ils peuvent également provoquer un œdème du visage.

V.2.2. Adénopathies médiastinales isolées (10-15% des cas): Souvent découverte radiologique systématique. Parfois, le cliché thoracique est motivé par une gêne rétro sternale, des signes d'irritation trachéo-bronchique, exceptionnellement par des signes de compression médiastinale. Les adénopathies sont situées dans le médiastin antérieur et supérieur : images arrondies, asymétriques ou élargissement global. Parfois, la loge thymique est comblée. Cet aspect implique un prélèvement par médiastinoscopie, beaucoup plus rarement par thoracotomie. La fibroscopie trachéobronchique n'est d'aucun secours diagnostique si ce n'est par sa négativité.



Figure3 : Adénopathie du cou

Dans tous les cas, la persistance pendant plus de 3 semaines de ganglions avec un volume plus important, sans caractère inflammatoire et en dehors d'un épisode infectieux, doit entraîner un examen clinique complet.

Dans de rares cas, il peut arriver que des patients atteints d'un lymphome hodgkinien ne présentent pas d'adénopathies.

L'augmentation de volume d'un ou de plusieurs ganglions peut entraîner différents symptômes. Par exemple, lorsque des ganglions ont augmenté de volume au niveau du thorax ou du médiastin, ils peuvent provoquer un gonflement du cou, un œdème du visage ou une gêne respiratoire. Ils peuvent également provoquer une toux sèche et persistante. S'ils sont présents au niveau de l'abdomen, ils peuvent être responsables d'une gêne abdominale, de maux de dos ou de ballonnements.

V.2.3. Plus rarement, d'autres signes peuvent révéler un lymphome hodgkinien, comme des démangeaisons inexplicables ou une douleur au niveau des ganglions après l'ingestion d'une boisson alcoolisée.

V.2.4. D'autres symptômes sont fréquemment associés à la survenue d'un lymphome hodgkinien:

Une fièvre persistante, des sueurs importantes (surtout la nuit) et une perte de poids inexplicables. Une fatigue peut être présente également.

En dehors des douleurs ganglionnaires liées à l'ingestion de boissons alcoolisées, les autres symptômes ne sont pas spécifiques d'un lymphome hodgkinien et peuvent être

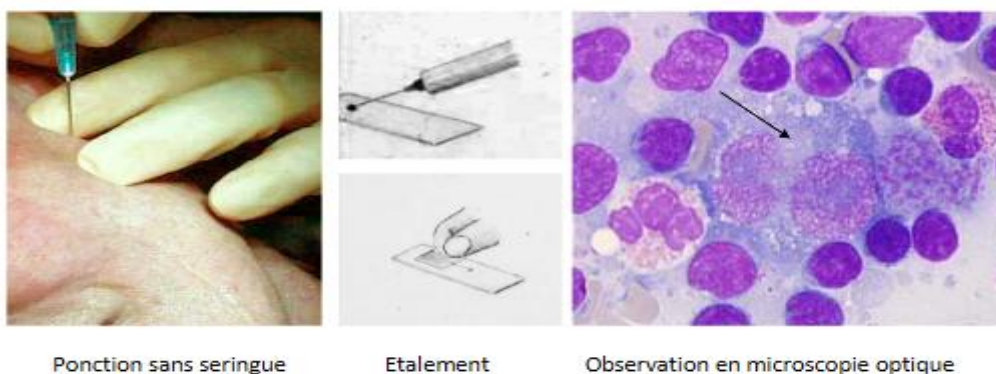
provoqués par d'autres maladies. Par ailleurs, ils ne sont pas forcément ressentis par toutes les personnes atteintes d'un lymphome. C'est pourquoi le diagnostic d'un lymphome hodgkinien est parfois difficile à établir. Toutefois, si ces symptômes se prolongent, il est important de consulter un médecin afin qu'il en détermine l'origine.[5]

VI. Anatomopathologie :

Le diagnostic de LH 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 ganglionnaire qui constitue le geste diagnostique principal :

Elle consiste à prélever un morceau de ganglion par intervention chirurgicale sous anesthésie locale ou générale soit au niveau du cou, soit par endoscopie, laparotomie ou thoracotomie selon les localisations. L'étude de la biopsie au microscope permet de réaliser un premier diagnostic et de différencier le type de lymphome notamment par la caractérisation des cellules de Reed-Sternberg.(voir figure 4)



• **La biopsie ganglionnaire reste nécessaire pour le diagnostic**

Figure4 : Technique de la biopsie ganglionnaire

La cellule de Sternberg est parfaitement reconnaissable au microscope, c'est une cellule géante avec plusieurs noyaux. Elle prolifère à partir d'un groupe de ganglions lymphatiques ou un organe lymphoïde et évolue lentement. Les cellules cancéreuses se propagent ensuite par l'intermédiaire des vaisseaux lymphatiques vers les ganglions lymphatiques proches. Elles peuvent également toucher un organe contigu aux ganglions atteints via les vaisseaux

sanguins comme la moelle osseuse, la rate, les intestins, le foie ou les poumons. On parle alors d'atteinte extra-ganglionnaire : ce développement est plus rare et survient dans les formes les plus évoluées.

Les critères du diagnostic sont toujours histocytologiques :

- Histologique : l'architecture ganglionnaire est totalement remaniée, diffuse ou scléronodulaire.
- Cytologique :
Identification morphologique des cellules de Sternberg : grandes cellule a noyau polylobé ou multi-nucléé avec gros nucléole basophile associées : à une fibrose, à un granulome (PNN, PNEO ...)(voir figure 5)
Identification en immunohistochimie (utilisation d'anticorps monoclonaux : AC sur coupes tissulaires) du profil d'expression protéique membranaire caractéristique.
- AC anti-kératine négatif (ce n'est pas un carcinome)
- CD45 AC panleucocytaire négatif (paradoxalement)
- CD30 (Ki 1) : positif
- CD15 (Leu M1) : positif
- AC Pan B (IgS, CD19, CD20) et AC Pan T : négatifs[6]

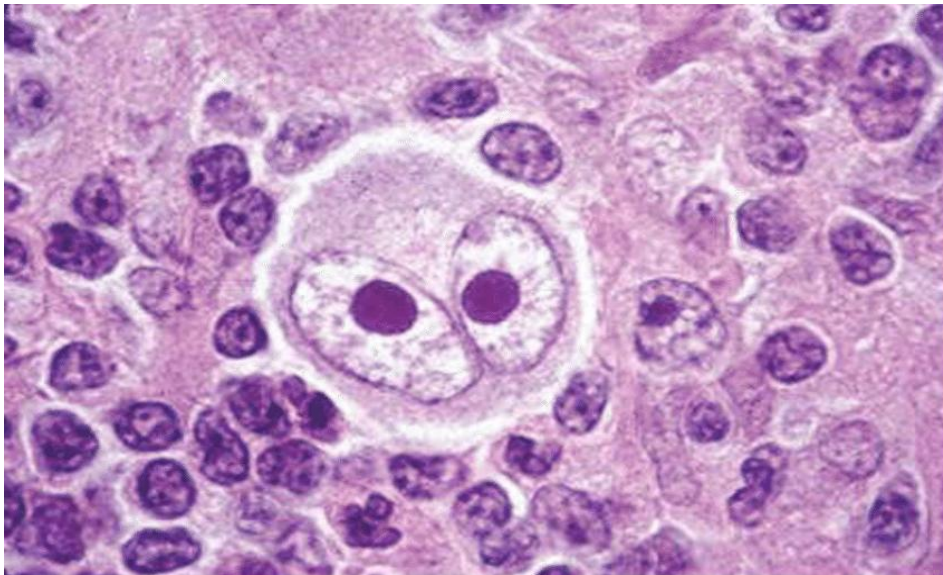


Figure5 :la cellule de Sternberg

VII. Classification :

Pour que le diagnostic d'un LH soit complet, il est nécessaire d'établir son stade et son type. Ces informations, essentielles pour déterminer le rythme d'évolution de la maladie et la prise en charge thérapeutique la plus appropriée, sont fournies par les examens précédemment cités.

- La classification de **Ann Arbor**, basée sur une évaluation chirurgicale de l'abdomen (stades anatomiques), définit les stades I à IV en fonction de l'extension de la maladie
- Le recours au seul classement clinique a conduit à proposer une modification du système de Ann Arbor, dite classification de **Cotswolds**.
- La lettre X indique la présence d'une atteinte ganglionnaire volumineuse définie soit comme une masse ganglionnaire périphérique ou abdominale supérieure à 10 cm, soit comme une atteinte médiastinale avec une valeur du rapport M/T supérieure à 0,35.

VII.1. Stadification du lymphome :

Le stade est le terme utilisé pour décrire le degré d'extension de la maladie dans l'organisme. L'évolution du lymphome hodgkinien est divisée, selon la classification d'Ann Arbor, en quatre stades: les stades I et II sont localisés alors que les stades III et IV sont considérés comme avancés, c'est-à-dire qu'ils sont plus étendus ;

Le stade est une information qui contribue à se faire une idée du pronostic et à déterminer l'approche thérapeutique à adopter. Moins le lymphome s'est propagé, meilleurs sont le pronostic et les chances de guérison.

À quoi correspondent les lettres A, B, E ou X après le mot stade ?

Chaque stade du lymphome hodgkinien est divisé en deux sous-catégories principales: A et B.

Celles-ci sont définies en fonction des symptômes ressentis par le patient au moment du diagnostic:

- la sous-catégorie A est utilisée pour désigner les patients qui ne présentent aucun symptôme;

- la sous-catégorie B est appliquée lorsque les patients présentent des symptômes dits généraux ou systémiques, c'est-à-dire qui affectent tout le corps, comme la fièvre, les sueurs nocturnes et la perte de poids;
- la sous-catégorie E, quant à elle, est employée lorsque le lymphome hodgkinien s'est étendu localement depuis un ganglion lymphatique vers un seul tissu avoisinant;
- la sous-catégorie X est utilisée en cas de masse tumorale importante au niveau du médiastin ou des ganglions, la masse tumorale correspondant à la taille de la ou des tumeurs. Généralement, plus la tumeur est petite, plus il y a de chances pour qu'un traitement permette de l'éliminer complètement.

VII.2. LES TYPES DE LYMPHOMES HODGKINIENS :

Le lymphome hodgkinien est divisé en plusieurs types et sous-types en fonction de l'aspect au microscope des cellules anormales. Le type de tumeur fournit des renseignements importants qui peuvent influencer le choix des traitements. Selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé de 2008 révisée en 2016, on distingue deux types de lymphomes hodgkiniens: le lymphome de Hodgkin classique qui représente environ 95% des cas et le lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire ou paraganulome de Poppema (environ 5%) (voir figure 6).

VII.2.1. *Lymphomes hodgkiniens classiques :*

Le lymphome de Hodgkin classique comporte quatre sous-types différents qui sont décrits ci-après, du plus fréquent au plus rare.

VII.2.1.1. *Forme scléro-nodulaire ou sclérose nodulaire :*

Dans ce type de lymphome hodgkinien, les ganglions lymphatiques impliqués contiennent des parties composées de cellules de Reed-Sternberg mélangées à des globules blancs normaux. Les ganglions lymphatiques contiennent souvent des tissus cicatriciels, d'où le nom de sclérose nodulaire (cicatrices). Ce sous-type est le plus fréquent; il représente 60% à 75% de tous les cas de lymphomes hodgkiniens. Il est plus courant chez les femmes que chez les hommes, et il touche habituellement les adolescents et les jeunes adultes. La majorité des patients guérissent grâce aux traitements actuels.

VII.2.1.2. Forme à cellularité mixte :

Ce type de lymphome hodgkinien se caractérise par la présence d'un grand nombre de cellules de Reed-Sternberg dans les ganglions lymphatiques impliqués, en plus de plusieurs autres types de cellules.

Le lymphome à cellularité mixte représente de 5% à 15% des cas de lymphomes hodgkiniens. Il touche principalement les adultes plus âgés. La maladie est le plus souvent étendue au moment du diagnostic.

VII.2.1.3. Forme riche en lymphocytes :

Dans ce type de lymphome hodgkinien nodulaire, la plupart des lymphocytes présents dans les ganglions lymphatiques ne sont pas cancéreux, d'où le nom de lymphome riche en lymphocytes. Il n'est pas retrouvé de cellules de Reed-Sternberg typiques dans ce sous-type. En revanche, on peut observer d'autres cellules anormales. Cette forme de lymphome représente de 5% à 10% des lymphomes hodgkiniens. Elle touche plus fréquemment les hommes que les femmes et concerne généralement des personnes de moins de 35 ans. Ce sous-type est le plus souvent diagnostiqué à un stade précoce et n'est pas très agressif.

VII.2.1.4. Forme à déplétion lymphocytaire :

Dans ce sous-type de lymphome hodgkinien, les ganglions lymphatiques touchés renferment très peu de lymphocytes normaux mais, en revanche, une abondance de cellules de Reed-Sternberg.

Moins de 5% des cas de lymphomes hodgkiniens sont à déplétion lymphocytaire. Cette forme est généralement diagnostiquée lorsque la maladie est étendue.

VII.2.2. Lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire ou paraganulome de Poppema :

Cette maladie est caractérisée par la présence au sein des ganglions lymphatiques touchés, d'une part, de très peu de cellules anormales et de cellules de Reed-Sternberg, et d'autre part, de nombreux lymphocytes normaux. Cette forme de lymphome hodgkinien récemment identifiée est rare, comptant pour moins de 5% de tous les cas de lymphomes hodgkiniens. Elle est généralement diagnostiquée à un stade précoce, chez les adultes de moins de 35 ans et même chez les enfants. Ce lymphome nécessite une prise en charge

thérapeutique spécifique et habituellement différente de celle du lymphome de Hodgkin classique.

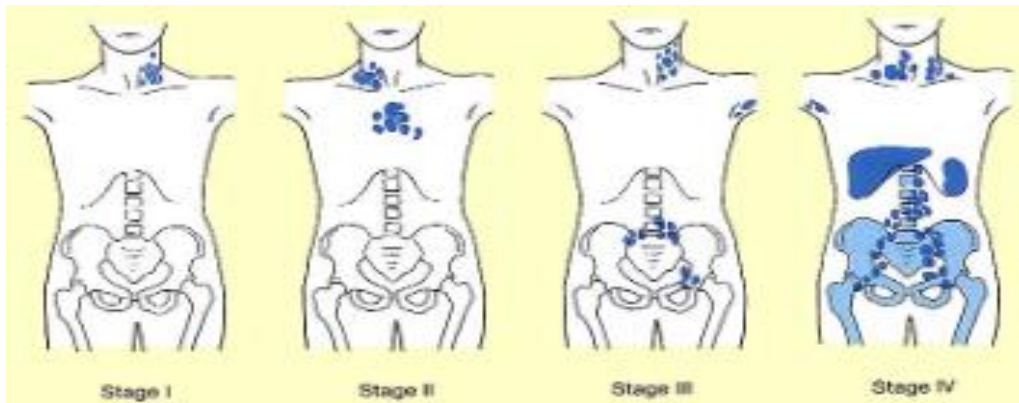


Figure6 : Classification des lymphomes

VIII. Bilan d'extension :

VIII.1. L'IMAGERIE MÉDICALE :

Les examens d'imagerie médicale permettent de déterminer l'extension d'un lymphome hodgkinien. La plupart de ces examens sont indolores.

Plusieurs techniques d'imagerie médicale peuvent être nécessaires pour évaluer l'extension de la maladie le plus précisément possible. Les plus fréquentes sont:

VIII.1.1. radiographie du thorax: elle permet d'évaluer la taille de l'atteinte éventuelle du médiastin, à l'aide de rayons X.

Le résultat de la radiographie peut être normal malgré la présence du lymphome;

VIII.1.2. scanner du cou, du thorax, de l'abdomen et du pelvis: examen radiologique fondé sur la prise de clichés au moyen de rayons X. Le scanner est généralement utilisé pour déterminer l'atteinte initiale de structures anatomiques, en particulier des ganglions lymphatiques et de certains organes comme la rate

VIII.1.3. TEP (tomographie par émission de positons) au 18F-FDG: ils 'agit d'un examen réalisé dans un service de médecine nucléaire[7].

VIII.2. Autres examens initiaux :

VIII.2.1. LES EXAMENS SANGUINS :

Les examens sanguins permettent d'évaluer certaines conséquences du lymphome. Ils permettent de déterminer si les différentes cellules sanguines (notamment les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes) sont normales en termes de nombre et d'aspect. On cherche par exemple à savoir si le lymphome a provoqué une anémie, c'est-à-dire une baisse du nombre de globules rouges, ou une lymphopénie, c'est-à-dire une baisse du nombre de lymphocytes.

Certains examens sanguins permettent de déterminer si une tumeur affecte le foie, les reins ou une autre partie du corps. Les anomalies observées au niveau du sang peuvent également aider le médecin à déterminer les options de traitement et à évaluer le pronostic du cancer, autrement dit la façon dont il est susceptible d'évoluer. Ainsi, chez les patients atteints d'un lymphome hodgkinien, on mesure aussi la vitesse de sédimentation (VS) et les taux d'albumine et d'hémoglobine qui sont, pour certaines formes de lymphome hodgkinien, des facteurs de risque, c'est-à-dire qu'ils ont une influence sur la façon dont le lymphome peut évoluer.

Enfin, il est systématiquement proposé, lors du diagnostic d'un lymphome, de réaliser un test de dépistage des virus des hépatites B et C (VHB et VHC) et du sida (VIH). Conformément à la loi, le résultat du dépistage du VIH n'est communiqué ni par courrier ni par téléphone, mais par le médecin prescripteur au cours d'une consultation.

VIII.2.2. L'EXAMEN DE LA MOELLE OSSEUSE :

La moelle osseuse est la matière spongieuse que l'on trouve à l'intérieur des os. Elle contient des cellules immatures, appelées cellules souches, qui se développent en trois sortes de cellules matures: les globules rouges, dont la fonction est de distribuer l'oxygène dans toutes les parties du corps et d'évacuer le gaz carbonique; les globules blancs dont les lymphocytes, qui protègent l'organisme contre les infections; les plaquettes qui permettent la coagulation du sang.

Dans de rares cas, le lymphome hodgkinien peut s'étendre à la moelle osseuse. C'est pourquoi, dans certains cas, les médecins examinent des échantillons de moelle osseuse

pour vérifier la présence ou non de cellules tumorales au moyen d'une biopsie. Une biopsie médullaire est alors réalisée: après application d'une anesthésie locale, une «carotte» de moelle osseuse de 15 millimètres de long sur 2 millimètres de large environ est prélevée dans l'os du bassin. Le procédé peut être douloureux au moment où la moelle osseuse est aspirée. Si le patient le souhaite, il peut demander au médecin de lui administrer une prémédication calmante.

La réalisation d'une biopsie ostéo-médullaire n'est plus systématique pour tous les patients. La TEP au 18F-FDG peut apporter, dans certains cas, des informations suffisantes pour ne pas réaliser cette biopsie.

Les médecins peuvent également prescrire des examens destinés à évaluer l'état de santé de certains organes qui pourraient être affectés par les traitements. Parmi ces examens, on retrouve notamment l'échographie ou la scintigraphie cardiaques qui permettent de déceler un éventuel problème cardiaque (une consultation en cardiologie est parfois nécessaire), et des tests de la fonction pulmonaire qui visent à évaluer les capacités respiratoires.

POUR RÉSUMER : LES TROIS GRANDES ÉTAPES DU DIAGNOSTIC

Il existe trois grandes étapes dans l'évaluation initiale d'un lymphome hodgkinien:

1. le diagnostic qui nécessite la biopsie d'un ganglion;
2. le bilan d'extension qui vise à rechercher toutes les localisations de la maladie et les facteurs de risque liés au lymphome, nécessaires pour définir le traitement;
3. le bilan général du patient afin d'évaluer les autres pathologies éventuellement présentes, en particulier cardiaques ou chroniques, et d'orienter le choix des traitements. [7]

IX. Pronostic et modalités thérapeutiques :

IX.1. Qu'est ce que le pronostic ?

Le pronostic est le terme médical utilisé pour décrire la façon dont la maladie risque d'évoluer et les chances de guérison. Le pronostic est défini à partir d'informations recueillies auprès de milliers de patients qui ont eu la même pathologie. L'analyse statistique de ces informations fournit aux médecins une idée générale de l'évolution de la maladie selon le

type de lymphome diagnostiqué, ainsi que des indications concernant les types de traitements qui ont donné les meilleurs résultats.

Cependant, chacun réagit différemment et les statistiques tirées d'un large groupe de patients ne permettent pas de prévoir quelles seront l'évolution de la maladie et la réponse aux traitements chez une personne donnée. Le médecin qui vous soigne et qui connaît votre situation est le mieux placé pour interpréter ces statistiques et déterminer la façon dont elles s'appliquent à votre situation.

IX.2. Que sont les facteurs de risque ?

-Les facteurs de risque sont des facteurs connus qui peuvent avoir une influence sur la façon dont la maladie va évoluer, donc sur son pronostic. À partir de ces facteurs, les médecins ont établi des groupes pronostiques auxquels correspondent des traitements de référence, dits traitements standards.

-Ainsi le médecin, sur la base de ces facteurs évalués chez un patient donné, peut estimer les chances de succès d'un traitement et déterminer le choix du traitement le plus approprié dans son cas.

-Outre le type de lymphome, d'autres facteurs peuvent influencer sur la réponse individuelle au traitement; certains facteurs sont liés au lymphome et d'autres au patient.

-On peut citer notamment :

IX.2.1. Le sexe : masculin est associé à un pronostic plus grave dans plusieurs études

IX.2.2. le stade: plus la maladie est localisée et meilleures sont les chances de guérison;

IX.2.3. le volume de la ou des tumeurs: une tumeur de petite taille est plus facile à traiter. La question du volume tumoral est importante, notamment lorsque la tumeur est localisée au niveau des ganglions du médiastin. En effet, dans les lymphomes hodgkiniens, les masses tumorales les plus volumineuses sont le plus souvent situées dans le médiastin.

IX.2.4. la présence ou non d'une inflammation biologique: celle-ci est définie notamment par une augmentation de la vitesse de sédimentation.

IX.2.5. le taux de lymphocytes dans le sang: une diminution du nombre de lymphocytes entraîne une baisse des défenses immunitaires.

IX.2.6. l'âge: les patients âgés de moins de 50 ans présentent souvent une réponse plus favorable que les patients plus âgés. Ainsi, pour des raisons qui demeurent encore inconnues, le pronostic des lymphomes chez les sujets jeunes est généralement meilleur que chez les personnes âgées.

Par ailleurs, les patients plus jeunes sont mieux à même de supporter les effets indésirables des traitements car ils ont généralement moins de problèmes de santé (tels que les maladies pulmonaires ou cardiaques) qui limitent les options thérapeutiques ou les doses. Cependant, plus un patient est jeune et plus il est important de limiter les conséquences tardives des traitements comme le risque de troubles de la fertilité[7](voir figure 6).

Groupe défavorable pour les stades I et II	Groupe défavorable pour les stades III et IV
<ul style="list-style-type: none"> • Age > 50 ans, • Nombre de territoires ganglionnaires atteints > 3, • Index médiastino-thoracique >35% et/ou présence d'une masse Bulky, • Présence d'un syndrome inflammatoire avec VS > 30 mm, • Présence de signe clinique d'évolutivité avec VS > 50 mm. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sexe masculine, • Age ≥ 45ans, • Stade IV, • Albuminémie < 40 g/l, • Concentration d'hémoglobine < 10,5 g/dl, • Leucocytose ≥ 15000/mm³, • Lymphopénie < 600/mm³ (ou taux de lymphocytes < 8% des leucocytes).

Figure 7 :Les facteurs pronostic du LH

Tableau 1: Classification pronostique du LH

	<i>GHSG</i>	<i>EORTC</i>
<i>Facteurs de risque</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Les aires ganglionnaires envahis plus de 3 ;</i> • <i>Atteinte extra ganglionnaire.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Masse ggre volumineuse sup à 10cm</i> • <i>Aires ggre envahis plus de 4 .</i>
<i>Localisé favorable</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Stade 1ou 2 sus diaphragmatique sans FDR</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Stade 1ou 2 sans FDR</i>
<i>Localisé défavorable</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Stade 1ou 2 sus diaphragmatique sup à 1FDR</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Stade 1 ou 2A sup à 1 FDR</i> • <i>Stade 2B sans masse médiastinale</i>
<i>Disséminées</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Stade 1ou2 sous diaphragmatique</i> • <i>Stade 3ou4</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Stade 2B avec masse</i> • <i>Stade 3ou4</i>

X. Stratégies thérapeutiques :

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.

La chirurgie n'a aucune indication thérapeutique dans le lymphome hodgkinien.

X.1. le choix du traitement :

Le plan de traitement est discuté lors d'une réunion appelée réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), qui regroupe au moins trois médecins de spécialités différentes: hématologue, oncologue médical, oncologue radiothérapeute, radiologue, pathologiste, etc.

À l'issue de la RCP, une proposition de prise en charge thérapeutique est présentée, en indiquant les avantages et les inconvénients du ou des traitements envisagés. Dans ce cadre, les médecins peuvent aussi proposer de participer à un essai clinique.

X.2.LES TRAITEMENTS POSSIBLES EN FONCTION DE L'ÉTENDUE DU LYMPHOME AU MOMENT DU DIAGNOSTIC :

- Participer à un essai clinique.
- Chimiothérapie.
- Radiothérapie.
- Greffe de moelle osseuse ou de cellules souches: en cas de RECHUTE OU DE RÉPONSE INSUFFISANTE.

Le choix du traitement d'un lymphome hodgkinien dépend essentiellement :

- de l'extension de la maladie (le stade).
- du volume tumoral.
- de l'existence ou non d'une inflammation biologique.
- du taux de lymphocytes dans le sang.
- du nombre de régions ganglionnaires atteintes.
- de votre âge.
- de votre état de santé général.

Le traitement du lymphome hodgkinien a fait l'objet de progrès considérables au cours des vingt dernières années, permettant une rémission voire une guérison dans la plupart des cas tout en diminuant les répercussions de la maladie et les effets indésirables des traitements.

« L'arrêt du tabac est très important notamment pour limiter le risque de complications pendant et après les traitements ».

X.2.1. LA CHIMIOTHÉRAPIE :

La chimiothérapie, souvent abrégée en «chimio», est un traitement à base de médicaments qui agissent sur les cellules qui se multiplient.

Il existe un nombre important de médicaments utilisés pour détruire les cellules cancéreuses ou pour empêcher leur croissance.

La chimiothérapie est un traitement général, appelé aussi traitement systémique, car il agit dans l'ensemble du corps.

Cela permet d'atteindre les cellules cancéreuses quel que soit l'endroit où elles se trouvent, même si elles sont isolées. Il faut noter que la chimiothérapie n'agit pas de manière ciblée sur les cellules cancéreuses et qu'elle endommage aussi certaines cellules saines.

Les associations de médicaments utilisées dans le cadre de la chimiothérapie du lymphome hodgkinien, plusieurs médicaments sont souvent associés. On parle alors de polychimiothérapie.

Les médicaments associés ont des modes d'action différents afin d'altérer ou détruire les cellules cancéreuses de plusieurs façons et les rendre ainsi plus vulnérables. Le traitement devient plus efficace quand plusieurs médicaments sont utilisés ensemble car l'effet de chacun est renforcé.

De plus, les médicaments ainsi associés sont administrés chacun à des doses plus faibles que s'ils étaient utilisés seuls; cela permet de réduire le risque d'effets indésirables sans amoindrir l'efficacité générale du traitement.

Une polychimiothérapie contribue par ailleurs à diminuer le risque de résistance des cellules tumorales aux médicaments. Cette association de plusieurs médicaments correspond à ce que l'on appelle un schéma ou un protocole de chimiothérapie.

Les médecins utilisent souvent les initiales des molécules associées dans un protocole de traitement ou les initiales de leurs noms commerciaux pour former un acronyme et nommer ainsi le protocole en abrégé.

Les protocoles de référence utilisés dans le traitement des lymphomes hodgkiniens sont les protocoles ABVD et BEACOPP (voir le tableau ci-après qui détaille les molécules associées dans chaque protocole).

Le protocole BEACOPP utilisé est généralement un protocole BEACOPP «renforcé» ou «escaladé», ce qui signifie que les doses de chimiothérapie sont augmentées. (Voir tableau 2)

Tableau 2: Principales chimiothérapie utilisées dans le traitement du LH

Abréviations	Médicaments
ABVD	<ul style="list-style-type: none">• Adriamycine• Bléomycine• Vinblastine• Dacarbazine
BEACOPP	<ul style="list-style-type: none">• Bléomycine• Etoposide• Adriamycine• Cyclophosphamide• Vincristine• Procarbazine• Prednisone

X.2.1.1. Le déroulement du traitement :

Une simple dose de chimiothérapie ne peut détruire qu'une partie des cellules cancéreuses. Il est donc nécessaire d'administrer des doses répétées de façon successive afin d'en détruire le maximum, de prévenir le développement de cellules cancéreuses résistantes et d'obtenir le meilleur résultat.

Ainsi, la chimiothérapie est administrée le plus souvent dans le cadre de cycles; chaque période de traitement est suivie d'une phase de repos et de récupération pendant laquelle aucun médicament n'est administré.

Les périodes de traitement suivies des intervalles de repos constituent ce que l'on appelle une cure de chimiothérapie.

Les médicaments sont généralement administrés selon un calendrier qui définit précisément l'intervalle qui sépare les périodes de traitement.

Le protocole de chimiothérapie et le nombre de cycles sont définis en fonction de facteurs tels que le type de lymphome, son stade, les facteurs de risque, les médicaments utilisés, votre état général. Le protocole peut être adapté en cours de traitement en fonction de votre tolérance (nature et sévérité des effets indésirables) et de la réponse obtenue au traitement.

X.2.1.2. La durée du traitement :

Le traitement du lymphome hodgkinien peut nécessiter deux à huit mois, ou plus, de cycles de chimiothérapie. Il est très important de respecter autant que possible le programme établi

✓ Le protocole ABVD :

Il s'agit du protocole le plus fréquemment proposé. Cette chimiothérapie est administrée toutes les deux semaines. Chaque cure dure 28 jours: l'administration du traitement est réalisée aux jours 1 et 15.

Les lymphomes de stade localisé nécessitent deux à quatre cures soit deux à quatre mois de traitement. Les lymphomes de stade avancé imposent six à huit cures soit six à huit mois de traitement.

✓ Le protocole BEACOPP renforcé :

Il est plus rarement utilisé. Chaque cure dure 21 jours. Les médicaments sont administrés aux jours 1, 2, 3 et 8.

l'administration de la chimiothérapie ; Certains médicaments sont administrés par voie orale (sous forme de pilules ou de comprimés) ou injectés par voie intraveineuse, intramusculaire (dans le muscle) ou sous-cutanée (sous la peau).

Si vous êtes amené à recevoir un traitement par voie intraveineuse sur plusieurs cycles, votre médecin peut vous recommander la mise en place d'une chambre implantable percutanée (CIP) pour faciliter les perfusions. Ce dispositif, aussi appelé port-à-cath® ou PAC, se compose d'un petit boîtier, la chambre implantable, et d'un tuyau souple et fin, appelé cathéter.

L'ensemble du dispositif est placé sous la peau au cours d'une courte intervention chirurgicale, réalisée habituellement sous anesthésie locale. Le boîtier est placé au niveau du haut du thorax et relié au cathéter, lui-même placé dans une veine profonde. Après l'intervention, une radiographie du thorax est réalisée pour vérifier que le dispositif est placé correctement. À chaque perfusion, les médicaments sont injectés directement dans la chambre implantable, à travers la peau.

Ce système limite les douleurs liées aux piqûres répétées (celles-ci sont beaucoup moins profondes) et aux produits de chimiothérapie dont certains peuvent irriter les veines superficielles. Si besoin, un pansement anesthésique peut être appliqué avant les piqûres à l'endroit de la chambre implantable. Le dispositif reste en place pendant toute la durée du traitement et permet d'avoir une activité physique normale, de se baigner, de voyager, etc. Le médecin vous informera si des précautions particulières sont à prendre en fonction de votre situation.

Le plus souvent, le cathéter et la chambre implantable sont bien supportés. Une gêne peut néanmoins être ressentie en voiture à cause de la ceinture de sécurité. Lorsque le dispositif n'est plus utile, il est enlevé lors d'une courte intervention chirurgicale.

-D'autres dispositifs sont employés, notamment le cathéter PICC-Line® qui est inséré dans une veine périphérique profonde du bras et dont l'extrémité est placée au niveau de la terminaison de la veine cave supérieure.

X.2.2. LA RADIOTHÉRAPIE :

La radiothérapie est un traitement du cancer qui fait appel à des rayons X de très haute énergie (aussi appelés rayonnements ionisants) pour détruire les cellules cancéreuses. La radiothérapie est un traitement local, ce qui veut dire qu'elle agit sur les cellules cancéreuses uniquement de la zone traitée. Comme elle affecte également des cellules saines de cette région, elle peut être responsable d'effets indésirables.

La radiothérapie n'est aujourd'hui plus utilisée seule, en raison d'un risque de rechute jugé trop élevé. Elle est proposée principalement pour les lymphomes de stades localisés sus-diaphragmatiques après la chimiothérapie, pour en compléter et consolider les effets.

X.2.3. LA GREFFE DE MOELLE OSSEUSE OU DE CELLULES SOUCHES:

EN CAS DE RECHUTE OU DE RÉPONSE INSUFFISANTE Lorsque le lymphome rechute, il est parfois nécessaire de prescrire de très fortes doses de chimiothérapie pour détruire les cellules cancéreuses. En raison de l'intensité des traitements, les cellules saines de la moelle osseuse peuvent être également détruites. Il peut alors devenir nécessaire de recourir à une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches pour retrouver une moelle osseuse saine.

Les techniques de greffes Il existe deux techniques possibles de greffes de cellules souches :

X.2.3.1. *l'autogreffe ou greffe autologue* : au cours de laquelle le patient reçoit ses propres cellules souches. C'est la technique utilisée aujourd'hui en cas de recours à une greffe de cellules souches. Ce type de greffe présente l'intérêt de ne pas poser de problème de compatibilité.

X.2.3.2. *l'allogreffe ou greffe allogénique* : qui consiste à greffer des cellules souches issues d'un donneur compatible. Les indications de l'allogreffe sont plus limitées et discutées au cas par cas.

Une greffe peut être très éprouvante pour l'organisme et n'est pas recommandée pour tous les malades. Avant d'envisager une greffe et pour estimer ses chances de succès, les médecins prennent en considération l'âge du patient, ses antécédents médicaux, le stade du lymphome et la réponse aux traitements précédents.

Le recueil des cellules souches pour une autogreffe :

Le recueil désigne la procédure utilisée pour prélever des cellules souches dans le sang. Pour cela, la technique la plus utilisée est la cytophérèse

La cytophérèse consiste à filtrer le sang dans un appareil spécial au cours d'un prélèvement et à ne conserver que les cellules souches. Les autres composés sanguins sont immédiatement réinjectés dans le corps.

Le recueil est réalisé après des injections de stimulant de cellules souches, un facteur de croissance appelé G-CSF. Une analyse de sang permet ensuite de mesurer le taux de CD34, un marqueur spécifique des cellules souches. Si le taux de CD34 est trop bas, le patient reçoit des injections complémentaires de stimulant de cellules souches. Lorsque le taux de CD34 est bon, la cytophérèse est effectuée. Si la quantité de cellules souches récoltée est insuffisante, une seconde cytophérèse sera pratiquée.

Il est également possible de recueillir des cellules souches par un prélèvement de moelle osseuse sous anesthésie générale au bloc opératoire. Mais comme la cytophérèse ne nécessite en principe pas d'hospitalisation, c'est la technique utilisée dans plus de 95% des cas.

X.3. Les effets indésirables des traitements :

Tous les traitements, quels qu'ils soient, sont susceptibles de s'accompagner d'effets indésirables, c'est-à-dire de réactions prévisibles mais non souhaitées. Ces effets indésirables, aussi appelés effets secondaires, peuvent être cliniques (des vomissements ou des diarrhées par exemple) ou biologiques comme une baisse des globules rouges, appelée anémie.

La survenue des effets indésirables dépend du ou des traitements administrés, des dosages et de votre propre sensibilité. Les réactions à un même traitement peuvent être très variables d'une personne à l'autre. C'est pourquoi il n'est pas véritablement possible de savoir à l'avance quels seront les effets indésirables qui surviendront au cours d'un traitement chez un patient donné.

X.3.1. LES EFFETS INDÉSIRABLES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE :

X.3.1.1. Diminution de la production des cellules sanguines :

La moelle osseuse produit en permanence des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes.

Les médicaments de chimiothérapie sont susceptibles d'entraîner une baisse de la production des cellules sanguines.

La diminution du taux de globules rouges et d'hémoglobine (le pigment rouge intense qui donne sa couleur caractéristique au sang et qui se trouve dans les globules rouges) provoque, lorsqu'elle est importante, une anémie. Celle-ci s'accompagne généralement d'une sensation de fatigue. Elle peut également se traduire par d'autres signes, comme une pâleur, des vertiges, un essoufflement ou des difficultés de concentration. La plupart des protocoles de chimiothérapie peuvent provoquer une anémie légère ou modérée.

Une thrombopénie.

X.3.1.2. Chute des cheveux et des ongles

La chute des cheveux, nommée également alopécie, concerne tous les poils du corps (cheveux, sourcils, cils, barbe). Elle est variable selon les médicaments et les personnes: il est possible que toute la chevelure tombe ou simplement qu'elle se raréfie. Certaines personnes

ressentent des démangeaisons, des picotements au niveau du cuir chevelu, juste avant et au moment de la chute.

X.3.1.3. Nausées et vomissements

La chimiothérapie peut provoquer des nausées (envies de vomir) ou des vomissements. Ces effets indésirables surviennent fréquemment le jour de l'administration de la chimiothérapie, mais ils peuvent se produire plus tardivement.

X.3.1.4. Diarrhées et constipation

X.3.1.5. Modification du goût et perte d'appétit

X.3.2. LES EFFETS INDÉSIRABLES DE LA RADIOTHÉRAPIE ;

- Les réactions au niveau des muqueuses ;
 - Bouche sèche
 - Irritation de la gorge
- Nausées, vomissements
- Chute de cheveux
- Les réactions cutanées[7]

CHAPITRE II:

LYMPHOME MALIN NON HODGKINIEN

I. Définition :

Les lymphomes non Hodgkiniens représentent un groupe hétérogène d'hémopathies caractérisées par une prolifération monoclonale maligne du système lymphoïde (les cellules B ou T) qui tendent à envahir tout l'organisme[8]. Ainsi beaucoup de LNH sont interprétés comme la prolifération d'une variété de cellules lymphoïdes apparaissant au cours des réponses immunes, tout se passant comme s'il y a un blocage de l'évolution normale des réactions permettant l'accumulation des certains types de cellules entraînant l'apparition de tumeurs ganglionnaires et extra-ganglionnaires[9]. L'hétérogénéité des lymphomes non-Hodgkiniens est démontrée par la classification OMS de 2001[10] et se traduit par des présentations cliniques, anatomopathologiques, immunologiques et cytogénétiques variées et de ce fait, par un pronostic très différent d'une forme à l'autre[8]. La grande variété des réponses immunitaires cellulaires et humorales explique l'existence de plusieurs types de lymphomes T ou B[11]. On distingue d'une part les lymphomes malins agressifs, parmi lesquels les lymphomes diffus à grande cellule B sont majoritairement représentés (37% des LHN en Algérie), et d'autres parts les lymphomes dits indoles au sein desquels les lymphomes folliculaires occupent une place prépondérante[12].

II. EPIDEMIOLOGIE :

Avec environ 10 000 nouveaux cas par an (soit 15 à 20 nouveaux cas/100 000 habitants/an) les LNH ne représentent que 3 à 4 % des cancers incidents. Néanmoins il est important de souligner que les LNH représentent la seule hémopathie maligne dont l'incidence augmente significativement depuis les années 70, et ce d'environ 5 % par an. L'incidence augmente par ailleurs avec l'âge, ainsi l'âge moyen au moment du diagnostic se situe autour de 65 ans (même si certains types de LNH se voient plus spécifiquement chez des sujets plus jeunes)[13].

Avec 11 600 nouveaux cas estimés pour 2011, les LNH se classent au Sixième rang, en termes d'incidence, des cancers de l'adulte en France. Les LNH représentent environ 80 % de l'ensemble des lymphomes. Il ne s'agit pas de maladies contagieuses[14].

II.1. Influence de l'âge:

L'âge médian est de 63 ans chez l'homme et de 65 ans chez la femme. Les lymphomes agressifs sont la forme la plus fréquente au de la de 15 ans et plus de la moitié des lymphomes chez les patients de plus de 65 ans sont des lymphomes diffus a grandes cellules.[15]

II.2. Influence du sexe :

Les LNH sont plus fréquents chez l'homme que chez la femme dans les pays développés. Une prédominance particulièrement importante des hommes est notée chez les patients de plus de 20 ans aux Etats-Unis et en Europe. En Australie, en 2001, l'incidence fut de 16,1 pour 100000 hommes et de 11,3 pour 100 000 femmes. Le taux de mortalité fut particulièrement haut avec 6,3 décès pour 100 000 hommes et 4,4 décès pour 100 000 femme.[16]

III. Facteurs étiologiques :

Dans la très grande majorité des cas, l'origine précise du LNH reste inconnue. Il est communément admis que la survenue des LNH est le plus souvent liée à la conjonction de différents facteurs de risque comportementaux, environnementaux et génétiques. Comme tous les cancers, les LNH ne sont pas des maladies contagieuses.

Différents facteurs de risque susceptibles de favoriser de manière plus ou moins importante la survenue d'un LNH ont été identifiés :

III.1. L'exposition à certains virus ou bactéries: Le risque de développer certaines formes de LNH est plus élevé chez les personnes infectées par le virus d'Epstein-Barr (EBV) ou le virus de l'hépatite C (VHC). Il a également été montré que certaines infections bactériennes, notamment par la bactérie *Helicobacter pylori*, peuvent être responsables de la survenue de certains types de LNH.

III.2. La présence d'un déficit immunitaire : Il est établi que les LNH sont plus fréquents chez les personnes présentant un déficit immunitaire (un affaiblissement des défenses immunitaires de l'organisme). Cela concerne notamment les personnes immunodéprimées en raison d'une infection par le virus du sida (VIH) ou qui ont reçu un traitement immunosuppresseur pour prévenir le risque de rejet après une greffe d'organe ou de cellules souches. Par ailleurs, certaines maladies auto-immunes sont associées à la survenue d'un LMNH. Les maladies auto-immunes sont des dysfonctionnements du système immunitaire, qui s'attaque alors aux constituants normaux de l'organisme.

III.3. L'exposition professionnelle à certains produits : Il a été montré par différentes études un risque accru de LNH chez les personnes exposées dans un cadre professionnel à des produits chimiques (pesticides, solvants, poussières de bois). Il s'agit cependant de cas rares. Le LNH lié à une exposition aux pesticides est inscrit au tableau des maladies professionnelles des agriculteurs. La causalité directe et le mécanisme de cancérisation lié à ces produits restent complexes à établir.

III.4. Des facteurs génétiques : Des interrogations existent également quant à l'existence de formes familiales de lymphomes et des études sont en cours à ce sujet.

Présenter un ou plusieurs facteurs de risque ne signifie pas pour une personne qu'elle va forcément être atteinte d'un LNH. Les facteurs de risque sont identifiés à l'échelle d'une population. Ils indiquent que, dans cette population, les personnes exposées à un ou plusieurs facteurs ont un risque d'être touchées par la maladie plus élevé que celles qui n'y sont pas exposées. Cependant, la plupart des personnes exposées à ces facteurs de risque ne développeront jamais un LNH. Pour la plupart des facteurs de risque identifiés, l'augmentation du risque est en effet très faible et de multiples facteurs peuvent agir conjointement, rendant impossible l'identification précise d'un seul facteur.[17]

IV. Etude clinique :

IV.1. Circonstances de découverte :

Le diagnostic de LNH doit être évoqué devant :

- des adénopathies superficielles persistantes, généralement non douloureuses et non inflammatoires, quelle que soit leur localisation ;
- une hépatomégalie ou une splénomégalie en dehors d'un contexte connu (hépatopathie, cirrhose par exemple) ;
- la découverte d'adénopathie(s) profonde(s), fortuite ou devant des signes compressifs ;
- des signes généraux : amaigrissement, fièvre et sueurs nocturnes profuses ;
- un syndrome inflammatoire biologique inexpliqué, parfois une anomalie de l'hémogramme : cytopénie, hyper lymphocytose, etc. ;
- des manifestations cliniques extra-ganglionnaires en rapport avec la localisation du LNH au niveau d'un site spécifique :[18]

IV.1.1. Les localisations de la sphère oto-rhino-laryngologie consistent en un lymphome de l'amygdale, volumineux, parfois ulcéré, indolore ou atteinte du cavum avec otalgie, obstruction nasale, voir paralysie d'un nerf oculomoteur et adénopathie sous mastoïdiennes. Il s'agit généralement de lymphome à grandes cellules.

IV.1.2. Les localisations digestives, avec par ordre de fréquence décroissante:

-La localisation gastrique. Le diagnostic est en général histologique postopératoire ou le plus souvent endoscopique. Elle est volontiers localisée. Il existe des formes à petites cellules associées volontiers à *Helicobacter pylori* et pouvant régresser sous antibiotiques (lymphome dit MALT) et des formes à grandes cellules.

-L'atteinte du grêle, le plus souvent iléale, assez localisée : elles peuvent entraîner des complications mécaniques (invagination, volvulus) ou se perforer.

-L'atteinte colique ou rectale.

Les atteintes digestives peuvent être diffuses avec atteinte hépatique et splénique associée, très évolutives.

IV.1.3. Les localisations osseuses, habituellement révélées par des douleurs osseuses et parfois associées à une atteinte ganglionnaire, quelquefois isolées et le diagnostic précis peut être difficile notamment au niveau du rachis.

IV.1.4. Les localisations cutanées sont beaucoup plus fréquentes que dans la maladie de Hodgkin : nodulaires souvent tardives elles ont parfois un aspect caractéristique de papules infiltrantes multiples, rouges violacées. Il existe des formes cutanées primitives. Les lymphomes cutanés épidermotropes sont généralement de type T. Les autres sont plus souvent de type B.

IV.1.5. Il existe des localisations primitives et isolées de la thyroïde, du cerveau, de la glande (testicule, ovaire), de l'œil...

IV.1.6. Les atteintes médullaires sont particulièrement fréquentes, dès le diagnostic initial, dans les lymphomes B de faible malignité (lymphome à petits lymphocytes, lymphomes folliculaires, lymphomelymphoplasmocytoïde) et dans les lymphomes de haute malignité (lymphome lymphoblastique ou lymphome de Burkitt).

IV.1.7. Les atteintes du système nerveux central se rencontrent plus volontiers dans les lymphomes de haute malignité (lymphome lymphoblastique, lymphome de Burkitt).

IV.1.8. Les localisations abdominales sont essentiellement associées à des lymphomes B.[19]

La présentation clinique initiale ne permet généralement pas de distinguer a priori les formes indolentes des formes agressives. La distinction repose sur les résultats de l'examen histologique.[18]

IV.2. Diagnostic :

La variété des symptômes et leur faible spécificité (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, augmentation de la taille des ganglions) rendent le diagnostic de lymphome délicat et dans une part non négligeable de cas, la découverte du lymphome reste fortuite. Le diagnostic d'un LMNH repose sur un examen clinique et sur une numération de formule sanguine complétée d'un immunophénotypage en cas d'hyperlymphocytose ou de présence de formes lymphoïdes anormales sur le frottis (Friedberg et al.2008). Ce premier bilan est le plus souvent accompagné d'un examen histologique en anatomopathologie d'un échantillon de tissu prélevé sur un ganglion. Cet examen morphologique va permettre de préciser l'architecture du lymphome et la taille des cellules tumorales. Un examen cytogénétique et moléculaire permet ensuite de rechercher des anomalies acquises, clonales et non aléatoires. A ce stade, le diagnostic de lymphome est avéré et son type histologique connu.[20]

V. Anatomie pathologie :

V.1. Histologie et immunophénotypage :

Les ganglions lymphatiques sont étudiés par aspiration ou biopsie. Les biopsies chirurgicales ganglionnaires doivent enlever le ganglion dans son intégralité. L'étude cytologique est pratiquée après coloration par la méthode de May Grunwald Giemsa. L'immunophénotypage est un examen essentiel pour le diagnostic précis de la lymphoprolifération. Les leucocytes portent des antigènes de membrane différents selon leur lignée d'origine et leur degré de maturation.

La reconnaissance de ces antigènes par utilisation d'anticorps monoclonaux permet une identification précise des cellules impliquées.

L'étude des LNH B se fait grâce aux antigènes de différenciation Pan B (CD19, CD20, CD22) et aux immunoglobulines de surface cytoplasmiques. La restriction des chaînes légères, également dénommée « monotypie », est considérée comme un marqueur immunologique de clonalité dans les cellules B.

Les LNH T sont identifiés par des antigènes de différenciation Pan T (CD2, CD3, CD7), par des antigènes restreints à certains stades de maturation (CD1) ou de différenciation fonctionnelle (CD4, CD8).

Souvent, les cellules T néoplasiques n'expriment pas un ou plusieurs d'anticorps monoclonaux permet une identification précise des cellules impliquées. Cette absence sélective d'expression (trou phénotypique) est corrélée à la présence d'un réarrangement clonal du récepteur des cellules T et donc peut servir indirectement, mais de manière fiable de marqueur de clonalité.

La surexpression des onco-protéines (exemple : bcl-2 dans les lymphomes folliculaires, cycline D1 dans les lymphomes du manteau) peut être mise en évidence en biologie moléculaire ou sur coupes par des anticorps et apporte une aide précieuse au diagnostic.

V.2. Cytogénétique et biologie moléculaire :

Des anomalies cytogénétiques sont retrouvées dans plus de 90% des LMNH. Elles impliquent presque toujours un gène des immunoglobulines dans les lymphomes B ou un gène des récepteurs des cellules T dans les lymphomes T. Deux d'entre elles méritent, de par leur fréquence particulière, d'être développées ici :-Translocation réciproque t(8 ; 14) ou plus rarement t(8, 22) ou t(8 ; 2) dans les lymphomes de Burkitt. Ces translocations font voisiner l'oncogène c-myc situé sur le bras long du chromosome 8 et soit le gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines (chromosome 14) soit le gène des chaînes légères lambda (chromosome 22) ou kappa (chromosome 2).

-Translocation t(14 ; 18) dans plus de 80% des lymphomes à petites cellules non clivées mais aussi dans certains cas de lymphomes folliculaires mixtes ou à grandes cellules. Cette translocation juxtapose l'oncogène bcl-2 provenant du chromosome 18 et le gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines.

L'étude du réarrangement des gènes d'immunoglobulines dans les lymphomes B et des gènes récepteurs T dans les lymphomes T, technique réservée à des laboratoires spécialisés, peut permettre de confirmer le caractère clonal d'une prolifération.

La biologie moléculaire peut également détecter les anomalies chromosomiques lorsque les séquences nucléotidiques réarrangées sont bien caractérisées sur le plan moléculaire translocation t(2 ; 5) des lymphomes anaplasiques, translocation t(11 ; 14) des lymphomes du manteau, translocation t(14 ; 18) des lymphomes folliculaires.[23]

VI. Classification des lymphomes non Hodgkiniens:

VI.1. Classification de l'OMS :

Cette classification est établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) Développée par l'EAH (Européen Association of Hémato-pathologistes) et par la SH (Society of Hémato-pathology). Elle concerne toutes les pathologies hématologiques malignes et prend en compte les critères morphologiques, immunologiques (identification des antigènes situés à la surface des cellules cancéreuses), génétiques et cliniques des tumeurs. Son but est de constituer une classification standard consensuelle adoptée par toutes les équipes. (voir tableau 3).[25]

Tableau 3 : Classification OMS révisée 2016 des tumeurs du tissu lymphoïde

Néoplasies lymphoïdes B matures	Néoplasies lymphoïdes T et NK matures
Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire	Leucémie prolymphocytaire T
Lymphocytose B monoclonale *	Leucémie T à grands lymphocytes à grains (LGL)
Leucémie pro-lymphocytaire B	Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK
Lymphome de la zone marginale splénique	Leucémie agressive à cellules NK
Leucémie à tricholeucocytes	Lymphome T EBV+ systémique de l'enfance*
Lymphome / Leucémie B splénique, non classable	Syndrome lymphoprolifératif de type hydroa vacciniforme like*
Lymphome B diffus à petites cellules de la pulpe rouge splénique	Leucémie/Lymphome T de l'adulte
Leucémie à tricholeucocytes - variant	Lymphome NK/T extraganglionnaire, de type nasal
Lymphome lymphoplasmocytaire	Lymphome T associé à une entéropathie
Macroglobulinémie de Waldenström	Lymphome T monomorphe épithéliotrope intestinal*
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgM*	Syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif*
Maladie des chaînes lourdes Mu	Lymphome T hépatosplénique
Maladie des chaînes lourdes gamma	Lymphome T sous cutané de type panniculite
Maladie des chaînes lourdes alpha	Mycosis fungoïdes
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgG/IgA*	Syndrome de Sézary
Myélome multiple	Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés
Plasmocytome solitaire osseux	Papulose lymphomatoïde
Plasmocytome extra-osseux	Lymphome à grandes cellules anaplasiques primitif cutané
Maladie des dépôts d'immunoglobuline monoclonaux*	Lymphome T gamma delta primitif cutané
Lymphome de la zone marginale extraganglionnaire du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)	Lymphome T CD8+ cytotoxique agressif épidermotrope, primitif cutané
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire	Lymphome T CD8+ acral primitif cutané*
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire de type pédiatrique	Syndrome lymphoprolifératif T CD4+ à cellules petites et moyennes primitif cutané*
Lymphome folliculaire	Lymphome T périphérique, NOS
Néoplasie folliculaire in situ*	Lymphome T angioimmunoblastique
Lymphome folliculaire de type duodéal*	Lymphome T folliculaire*
Lymphome folliculaire de type pédiatrique*	Lymphome T périphérique ganglionnaire de
Lymphome à grandes cellules B avec	

réarrangement de IRF4* Lymphome centro-folliculaire cutané primitif Lymphome à cellules du manteau Néoplasie à cellules du manteau in situ* Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS) de type B du Centre germinatif* de type Activé B* Lymphome à grandes cellules B riche en lymphocytes T/histiocytes DLBCL primitif du système nerveux central DLBCL primitif cutané, de type jambe DLBCL EBV+, NOS* Ulcère cutanéomuqueux EBV+* DLBCL associé à une inflammation chronique Granulomatose lymphomatoïde Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin (thymique) Lymphome à grandes cellules B intravasculaire Lymphome à grandes cellules B ALK positif Lymphome plasmablastique Lymphome des séreuses DLBCL HHV8+, sans autre spécificité* Lymphome de Burkitt Lymphome Burkitt-like avec aberration 11q Lymphome B de haut grade avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6* Lymphome B de haut grade, NOS* Lymphome B inclassable, avec des aspects intermédiaires entre unDLBCL et un lymphome de Hodgkin classique	phénotype TFH* Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK+ Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK-* Lymphome à grandes cellules anaplasique, associé à un implant mammaire*
---	--

VI.2. Grade des lymphomes :

Le grade indique la vitesse d'évolution de la tumeur et contribue à déterminer le traitement le plus approprié.

VI.2.1. Les lymphomes de bas grade ou de faible malignité: dits aussi indolents, ont tendance à se développer très lentement. Dans ce cas, la prescription d'un traitement est rarement urgente, ces lymphomes répondent généralement bien aux traitements, mais ils rechutent souvent, parfois à plusieurs reprises et après des délais de plusieurs années. Certains lymphomes indolents deviennent parfois agressifs. Ils requièrent alors un traitement plus intensif.

VI.2.2. Les LMNH de haut grade ou de malignité intermédiaire et élevée: sont dits agressifs. Ils ont tendance à se développer rapidement et nécessitent un traitement rapide après le diagnostic. Ils peuvent néanmoins être guéris.[21]

VI.3. Systèmes de starification :

Le système de starification le plus commun est celui dit d'Ann Arbor, qui sépare les patients en quatre stades fondés sur des sites anatomiques de la maladie.

En outre, chaque stade est divisé en catégories A (pas de symptômes généraux définis) et B (perte de Poids inexplicquée de >10 % au cours des six derniers mois, température inexplicquée >38 °C ou sueurs nocturnes).[27]

Tableau4 : Starification d'Ann Arbor

Stade	Description
Stade I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) ou d'un seul organe ou site extra lymphatique (IE)
Stade II	Atteinte de plus d'une aire ganglionnaire d'un même côté du diaphragme (II) ou atteinte localisée d'un organe ou d'un site extra lymphatique et d'au moins une aire ganglionnaire du même côté du diaphragme (IIE)
Stade III	Atteinte d'aires ganglionnaires des deux côtés du diaphragme (III), qui peut aussi être accompagnée d'une atteinte localisée d'un organe ou d'un site extra lymphatique (IIIE) ou d'une atteinte de la rate (spleen) [IIIS] ou des deux (IIISE)
Stade IV	Atteinte diffuse ou disséminée d'au moins un organe ou tissu extra lymphatique avec ou sans hypertrophie ganglionnaire
Sous- types	
A	Pas de symptômes B
B	Symptômes B : perte de poids inexplicquée ≥ 10 % du poids corporel au cours des 6 mois précédents, fièvre inexplicquée >38 ° C ou sueurs nocturnes

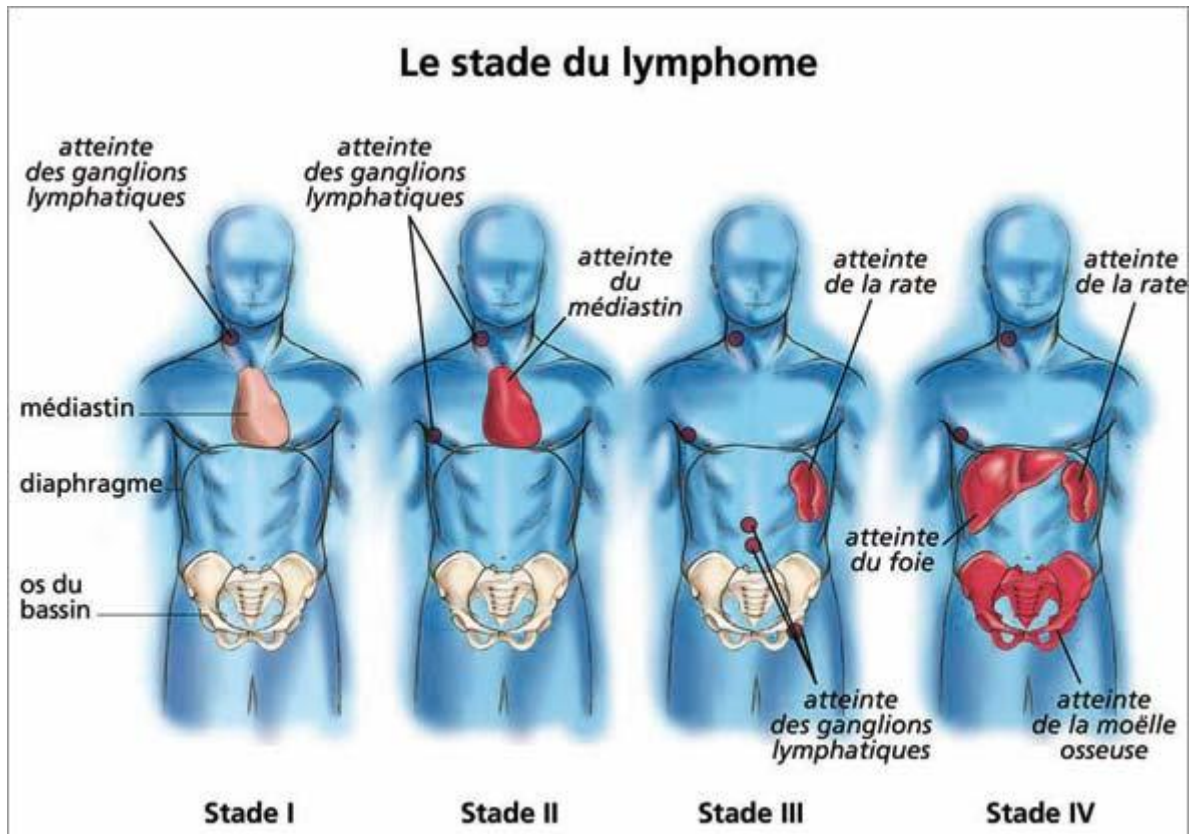


Figure9:Starification d'Ann Arbor

VII. Bilan d'extension des LNH:

Le bilan d'extension des lymphomes est primordial au moment du diagnostic mais aussi après le traitement.

- Au moment du diagnostic, il permet:
 - d'apprécier l'extension de la maladie.
 - de rechercher certaines localisations particulières d'intérêt pronostique (Moelle osseuse) ou nécessitant un traitement particulier.
 - de déterminer les facteurs pronostiques cliniques et biologiques
 - de définir les modalités thérapeutiques.
- Après le traitement, son rôle sera:
 - d'évaluer la réponse au traitement.
 - de rechercher la persistance d'une éventuelle masse résiduelle, et le cas échéant. Et d'essayer de savoir s'il reste ou non du tissu tumoral actif.
 - de reconnaître des complications induites par le traitement.
 - de détecter précocement une rechute.

VII.1. Bilan d'extension clinique:

Il repose sur un interrogatoire et un examen clinique rigoureux.

-Recherche de signes généraux exp:(signes B) :

-amaigrissement de plus de 10 % du poids du corps en moins de 6 mois.

-fièvre supérieure à 38 °C depuis plus de 15 jours en l'absence d'infection documentée

-sueurs nocturnes profuses.

Examen clinique:

L'examen clinique permet de rechercher des atteintes superficielles et extra ganglionnaires accessibles cliniquement, autre signe induit, directement ou non, par la maladie.

VII.2. Bilan d'extension biologique:

Le bilan biologique de tout lymphome doit comprendre:

- une numération et formule sanguine à la recherche d'une phase leucémique ou d'une cytopénie évocatrice d'un envahissement médullaire.
- un groupage sanguin et une recherche d'agglutinines irrégulières
- un ionogramme sanguin (natrémie, kaliémie, calcémie, phosphorémie, chlorémie et magnésémie)
- une uricémie
- un bilan rénal (urée et créatinine sériques)
- un bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine totale et directe, gamma-glutamyl-transférases)
- un bilan nutritionnel (triglycérides, cholestérol total, albumine)
- une électrophorèse des protéines plasmatiques à la recherche d'un pic monoclonal d'immunoglobulines (gammopathie d'accompagnement) et, si besoin, immuno-électrophorèse.
- un bilan inflammatoire (vitesse de sédimentation et protéine C réactive)
- un dosage des LDH et de la bêta 2 microglobuline: qui sont le reflet de la prolifération de la masse tumorale et qui ont une valeur pronostique indépendante des autres facteurs
- un bilan d'hémostase (Temps de Quick, Temps de Céphaline activée, fibrinogène)
- des sérologies virales: VIH 1 et 2, EBV, HTLV 1, hépatites A, B et C, CMV, HSV et VZV
- un test de Coombs direct et indirect (recherche d'une anémie hémolytique auto-immune).

VII.3. Bilan d'extension radiologique:

VII.3.1. Radiographie du thorax:

Une radiographie standard du thorax de face est un examen facile et peu onéreux qui permet de rechercher un élargissement du médiastin et d'étudier le parenchyme pulmonaire. Sa sensibilité est moindre que celle du scanner.

VII.3.2. Scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien :

Il doit être réalisé sans, et avec injection de produit de contraste iodé. Il constitue l'examen de choix et de référence pour l'exploration de l'atteinte ganglionnaire sus et sous-diaphragmatique. Il permet une bonne étude des vaisseaux et des parenchymes hépatiques, spléniques, rénaux et pulmonaires à la recherche d'un envahissement lymphomateux (par extension locale de contiguïté ou par voie générale). Une opacification digestive (par ingestion de produit de contraste iodé ou baryté) permet l'individualisation des organes creux.

VII.4. Autres examens d'imagerie:

VII.4.1. Echographie abdomino-pelvienne:

Moins sensible que le scanner, opérateur et patient dépendante, l'échographie abdomino-pelvienne n'a d'intérêt que pour une exploration plus précise du foie, de la rate, d'adénopathie du hile hépatique ou céliaque. Elle peut aider au diagnostic différentiel de kyste biliaire ou d'angiome hépatique en cas d'image suspecte au scanner.

VII.4.2. Lymphographie bipédieuse:

La lymphographie bipédieuse est quasiment abandonnée. Sa seule indication est la recherche d'une atteinte iliaque dans les cas de LMNH inguinaux localisés, pour lesquels une radiothérapie seule est envisagée.

VII.4.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM):

L'imagerie par résonance magnétique n'a pas d'indication en première intention. Elle est cependant l'examen de référence pour l'exploration d'une atteinte rachidienne ou cérébro-méningée.

Elle aurait également un intérêt pour rechercher un envahissement médullaire quand la (biopsie ostéo-médullaire) est négative, son rôle sera également discuté dans l'évaluation de masses résiduelles après Traitement.

VII.4.4. Scintigraphie au Gallium-67 et scintigraphie par émission de positons :

La place respective des examens isotopiques dans le bilan d'extension sera largement discutée dans la troisième partie de notre travail.

VII.5. Bilan d'extension cytologique et histologique :

Le bilan cytologique et histologique est indispensable, outre le diagnostic du lymphome lui-même, à la recherche de localisations extra-ganglionnaires.

VII.5.1. Biopsie ostéo-médullaire:

Réalisée au niveau de la crête iliaque antérieure ou postérieure, la biopsie ostéo-médullaire est indispensable, quel que soit le type histologique du lymphome, et doit figurer dans tout bilan de LMNH.

Si l'examen histologique montre l'absence d'infiltration médullaire par le lymphome, certaines équipes recommandent d'en réaliser une seconde controlatérale, ce qui augmenterait le rendement de l'examen de 5 à 30%.

VII.5.2. Ponction lombaire:

La ponction lombaire est réalisée systématiquement dans le bilan d'un LMNH de haut grade de malignité. L'analyse cytologique du liquide céphalo-rachidien permet d'identifier une éventuelle atteinte méningée.

VII.5.3. Ponction biopsie hépatique:

La ponction biopsie hépatique (PBH) est réalisée à l'aveugle, en cas d'anomalies biologiques hépatiques ou écho-guidée sur une lésion douteuse aux différents examens d'imagerie. Elle n'est pas systématique en l'absence de signes d'appel.

VII.5.4. Biopsies digestives endoscopiques :

Les endoscopies digestives sont pratiquées afin de rechercher une atteinte digestive. Des biopsies étagées sont réalisées (estomac, duodénum, côlon). Elles permettent également de rechercher la présence d'*Helicobacter pylori* dans le bilan des lymphomes du MALT.

VII.5.5. Laparotomie exploratrice :

Depuis l'avènement de nouvelles techniques d'imagerie fiables et performantes, la laparotomie exploratrice n'a plus sa place dans le bilan des lymphomes, sauf si une biopsie ganglionnaire n'est pas possible autrement.[27]

VIII. Traitement :

VIII.1. Bilan pré-thérapeutique :

VIII.1.1. Electrocardiogramme :

L'électrocardiogramme (ECG) est nécessaire afin de rechercher des troubles du rythme ou une cardiopathie ischémique, qui pourraient contre-indiquer l'utilisation de certaines drogues de chimiothérapie.

VIII.1.2. Echographie cardiaque :

L'échographie cardiaque est indispensable pour évaluer la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) avant l'utilisation d'anthracyclines.

VIII.1.3. Scintigraphie au Thallium-201 :

La scintigraphie au Thallium est utile chez des patients ayant de lourds antécédents cardiaques. Elle permet une évaluation plus précise de la FEVG que l'échographie.

VIII.1.4. Explorations fonctionnelles respiratoires :

Les explorations fonctionnelles respiratoires ont plusieurs indications :

- dans le bilan d'autogreffe
- avant une radiothérapie médiastinale
- quand une drogue de chimiothérapie présentant une toxicité pulmonaire doit être administrée (BLEOMYCINE par exemple).

VIII.2. Les moyens thérapeutiques:

VIII.2.1. La chimiothérapie :

Dans le cadre de la chimiothérapie du LNH, plusieurs médicaments sont souvent associés. Ce type de chimiothérapie est appelé protocole de chimiothérapie. Les médicaments associés ont des modes d'action différents afin d'altérer ou détruire les cellules cancéreuses de plusieurs façons et les rendre ainsi plus vulnérables. Le traitement devient plus efficace quand plusieurs médicaments sont utilisés ensemble car l'effet de chacun est renforcé. On appelle cela le synergisme.

De plus, les médicaments associés sont administrés à des doses plus faibles, ce qui réduit le risque d'effets indésirables sans amoindrir l'efficacité générale de la chimiothérapie. Par exemple, dans le protocole de chimio thérapie CHOP, les médicaments sont administrés à des doses qui réduisent la toxicité tout en conservant une efficacité optimale dans la destruction des cellules du LNH.

Une simple dose de chimiothérapie ne peut détruire qu'un certain pourcentage de cellules cancéreuses. Il est donc nécessaire d'administrer des doses multiples afin de les détruire toutes. Les séances de chimiothérapie sont planifiées aussi souvent que possible pour réduire au minimum la croissance de la tumeur, prévenir le développement de cellules cancéreuses résistantes et obtenir le meilleur résultat. (voir tableau 5)[22]

Tableau5 : Principales chimiothérapies utilisées dans le traitement du LMNH

Abréviations	Médicaments
CHOP	Cyclophosphamide-Doxorubicine-Vincristine-Prednisone
R CHOP	CHOP +Rituximab
RCVP	Cyclophosphamide-Vincristine-Prednisone+Rituximab

VIII.2.2. La radiothérapie :

La radiothérapie est considérée comme un traitement local ou locorégional, son rôle s'est également rétréci avec le temps. Elle est indiquée pour les lymphomes gastriques du MALT localisés et lymphomes localisés à grandes cellules en adjonction à la chimiothérapie en cas de réponse incomplète.

La radiothérapie comporte une irradiation à doses de 20 à 40 Gy le plus souvent sur un champ abdominal localisé, ou abdominal total ou abdominal avec surdosage localisé. Les doses habituellement recommandées sont de 30Gy en fractionnement classique (5 x1,8 Gy /semaine).

Les risques d'accidents par nécrose de la tumeur apparaissent trop élevés et les complications à distance comme l'entérite radique.[23]

VIII.2.3. La radio-immunothérapie:

Les anticorps anti-CD20 couplés à des isotopes radioactifs, offrent la possibilité de cibler la radiothérapie aux cellules lymphomateuses fixant l'anticorps, mais également aux cellules avoisinantes qui ont éventuellement perdu la capacité de fixer cet anticorps.[23]

VIII.3. L'évolution :

L'évolution des lymphomes peut se faire vers l'extension, la rémission ou la rechute :

VIII.3.1. L'extension :

Les LNH ganglionnaires sont généralement disséminés, avec atteinte médullaire (70 % à 80 % des cas).[24]

VIII.3.2. La rémission :

La rémission complète RC est un critère d'évaluation de l'efficacité d'un traitement, donnant des informations plus rapides que l'analyse de la survie globale, justifiant son utilisation comme objectif dans les essais thérapeutiques. Tous les protocoles thérapeutiques visent à obtenir cette RC permettant ainsi d'améliorer la survie des patients à long terme. Il est parfois difficile d'affirmer la RC après une cure, mais la constatation d'une réponse supérieure à 50 %

est de très bon indice. La régression histologique peut s'obtenir entre le sixième et dix-huitième mois après le traitement.

La rémission ne pourra être affirmée qu'en l'absence de prolifération lymphomateuse à l'histologie lors de deux contrôles successifs.[24]

VIII.3.3. La rechute :

Le risque de rechute est significativement plus élevé chez les malades ayant initialement un mauvais état général, un lymphome de stade III ou IV, une atteinte médullaire ou un taux de LDH élevé.[24]

VIII.4. La surveillance :

Une fois la rémission obtenue, la surveillance aura pour but de dépister précocement les rechutes et de surveiller les complications tardives du traitement. Se fait tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois pendant 4 ans, puis une fois par an

Les examens à pratiquer sont:[25]

- A chaque consultation : Examen clinique, NFS, plaquettes, CRP, LDH.
- En fin de traitement : TEP-TDM sur masses résiduelles et en fin de traitement dans les lymphomes agressifs. Tous les 6 mois la première année, puis une fois par an durant 3 ans : scanner thoracique et abdominal.
- En cas d'envahissement médullaire initial, une BOM sera réalisée dans le bilan de réévaluation.[25]

Chapitre III: Partie pratique

I. INTRODUCTION

Connaître les survies globales des lymphomes, de façon générale, est essentielle pour comprendre l'impact médical de ces hémopathies malignes dans le domaine de la santé publique.

Aussi les études et les essais cliniques mesurant les survies permettent d'élaborer les meilleures recommandations de la prise en charge de ces hémopathies malignes.

L'analyse des survies est l'une des branches statistiques qui cherche à modéliser le temps restant avant l'apparition d'un événement (par exemple le décès pour la survie globale), ce qui est représenté graphiquement sous une forme d'une courbe de survie

Notre travail porte sur les patients présentant un lymphome (Hodgkinien et Non Hodgkinien) suivis dans le service d'hématologie du CHU Tlemcen dont les objectifs sont les suivants :

Objectif principal :

Établir Les courbes de survie globale des lymphomes au sein de service d'hématologie du CHU Tlemcen.

Objectifs secondaires :

Décrire les données épidémiologiques de la population étudiée.

Établir les sous-groupes pronostics ainsi que leurs survies globales.

II. MATERIELS ET METHODES :

II.1.Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans le service d'hématologie du Centre Hospitalo - Universitaire de Tlemcen, avec une période de recrutement des cas de 14 ans (Janvier 2006 à Décembre 2019).

II.2.Population étudiée

La population concernée est l'ensemble de patients présentant un lymphome (LH ou LNH) diagnostiqués et suivis dans les deux unités de service d'hématologie du CHU Tlemcen : Hospitalisation conventionnelle (ancien service) et l'hospitalisation du jour au centre de lutte contre le cancer (nouveau service).

La population étudiée est composée de sujets adultes, des deux sexes.

Un patient lymphome étant défini comme un patient présentant une preuve histologique et ou immunohistochimique. Les patients sont classés selon la classification Ann Arbor suite à un bilan d'extension complet. Ces patients ont reçu un traitement de première ligne. S'il y a un échec ou rechute des traitements de secondes lignes voire plus sont proposés.

II.3. Critères d'inclusion :

- L'étude a intéressé tous les patients présentant un diagnostic de lymphome avec une preuve histologique et ou immunohistochimique durant la période d'étude.
- Âge de 16 ans et plus

II.4. Critères de non inclusion :

- Etaient exclus de cette étude tous les patients où le dossier n'est pas exploitable.

II.5. Analyses des données :

II.5.1. **Données cliniques** : La consultation des dossiers, et la collection des données a permis l'obtention des informations suivantes :

- Numéro du dossier
- Nom et Prénom
- Date de diagnostic
- Date de décès
- Sexe
- Age

II.5.2. Données Anatomo-histologique :

- La localisation des adénopathies (ADP)
- Le type de LH (selon la classification de l'OMS)
- Le stade (selon la classification d'ANN Arbor)

III. RESULTATS:

Notre étude concerne 629 cas atteints des lymphomes (301cas L. hodgkiniens et 328 cas L.non hodgkiniens) regroupés au service d'hématologie de CHU Tlemcen étalée sur une période de 14 ans ; allant de 1 janvier 2006 jusqu' au 31 Décembre 2019

III.1. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DES LYMPHOMES HODGKINIENS :

III.1.1. Evaluation selon la fréquence :

Tableau 06 : fréquence annuelle des patients atteints de HDK

Année	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Fréquence	6%	2%	7%	9%	6%	8%	8%	6%	4%	9%	7%	9%	9%	10%

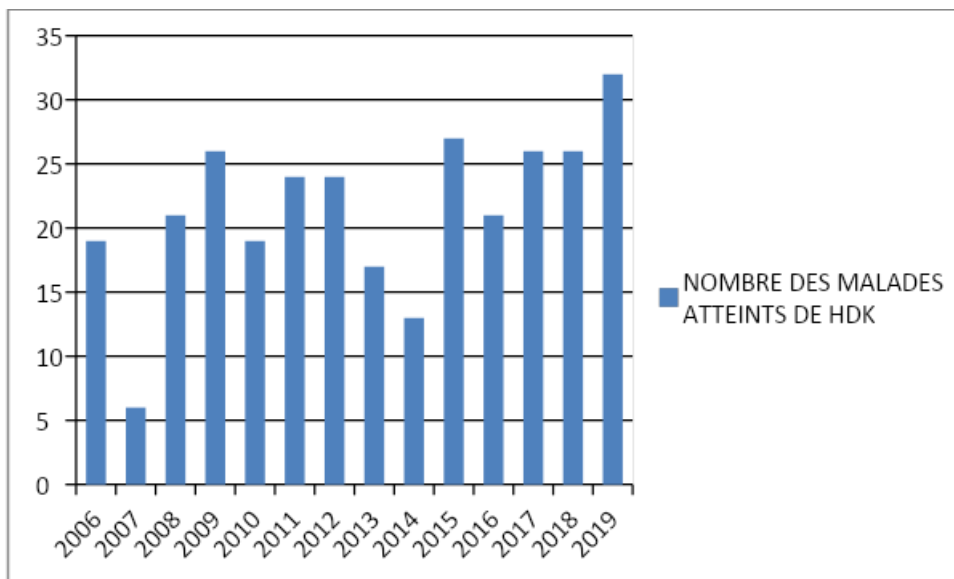


Figure 10 : Nombre des malades atteints de Lymphome Hodgkinien depuis 2006 jusqu'à 2019

III.1.2. Evaluation selon le sexe :

Tableau 07 : Répartition des patients atteints des lymphomes hodgkinien selon le sexe

Hommes	Femmes
152	147

La répartition des patients atteints de lymphomes hodgkinien selon le sexe : Notre série contient 152 hommes soit 51 % et 147 femmes soit 49% avec un sexe ratio H/F calculé à 1.03 (Fig11)

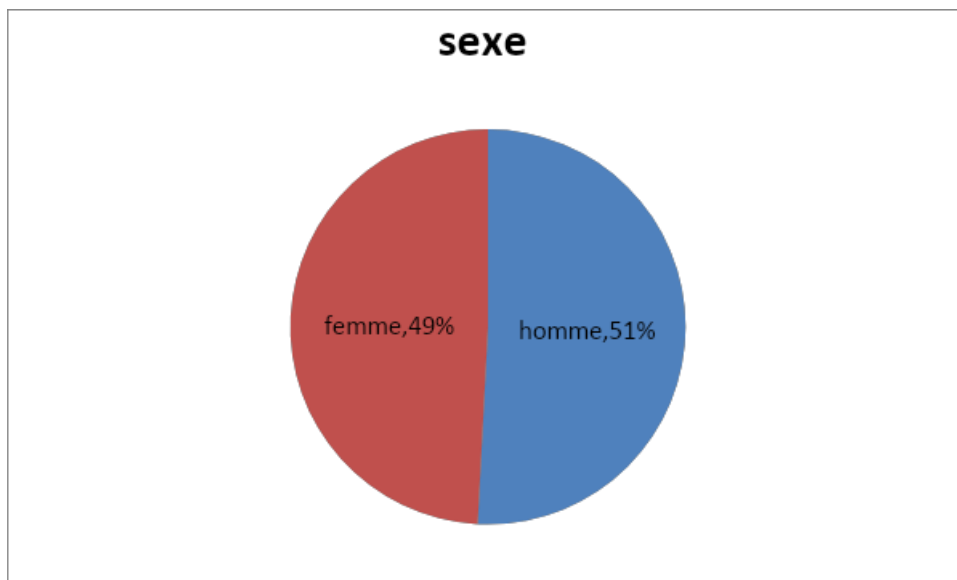


Figure 11 : Répartition des patients atteints des lymphomes hodgkinien selon le sexe

III.2. ETUDE HISTOLOGIQUE DES LYMPHOMES HODGKINIENS :

III.2.1. Evaluation selon le grade :

Tableau 08 : Répartition des patients atteints des lymphomes hodgkinien selon le grade

HG	BG
139	160

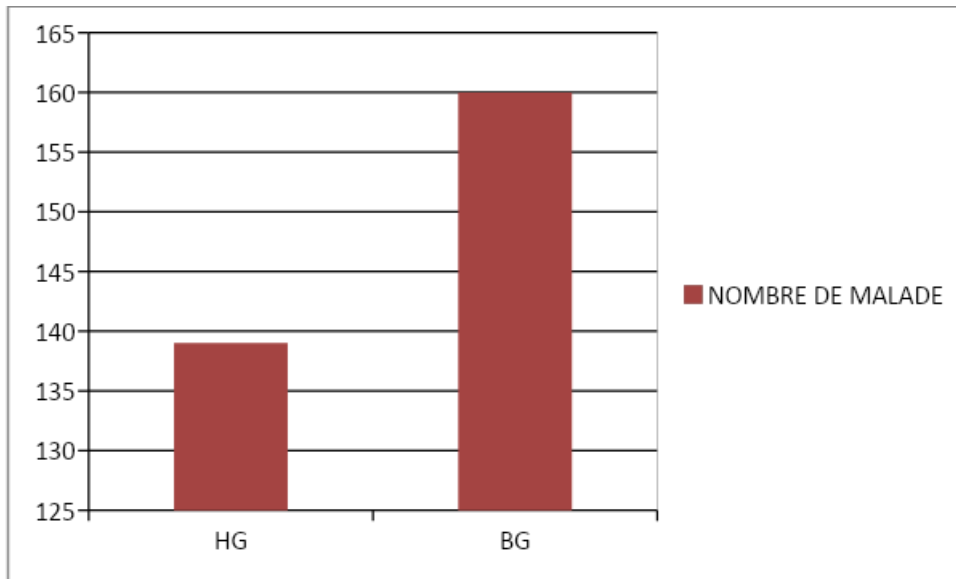


Figure12 : Répartition des patients atteints des lymphomes hodgkinien selon le grade

III.2.2. Evaluation selon la localisation :

Tableau 09 : Répartition des patients atteints des lymphomes hodgkinien selon la localisation

Ganglionnaire	Extra-Ganglionnaire
202	97

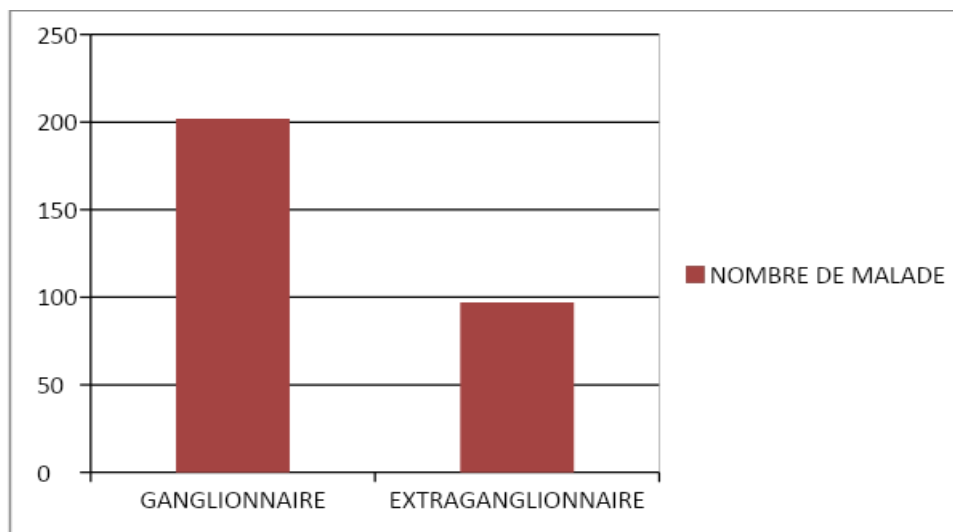


Figure13 : Répartition des patients atteints des lymphomes hodgkinien selon la localisation

III.2.3. Evaluation selon le stade :

Tableau 10 : Répartition des patients atteints des lymphomes hodgkinien selon le stade

Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
77	82	69	71

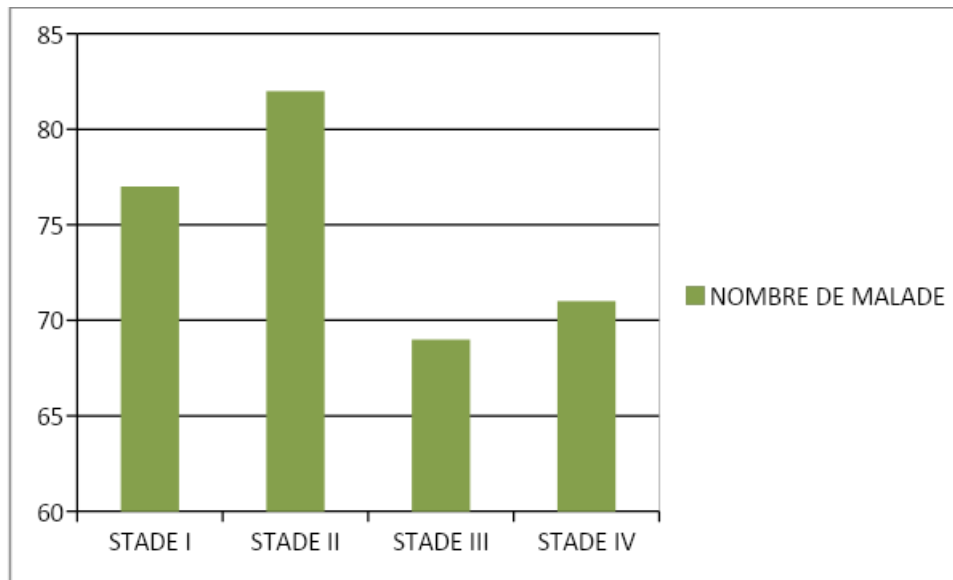


Figure14 : Répartition des patients atteints des lymphomes hodgkinien selon le stade

III.3. COURBES DE SURVIES DES LYMPHOMES HODGKINIENS :

III.3.1. Courbe de survie globale des lymphomes hodgkinien :

Sur une durée de 168 mois allant de 2006 a 2019on a estimé la survie globale des lymphomes Hodgkiniens, en utilisant le logiciel SPSS, avec la méthode de Kaplan Meier dont l'événement : décès a montré que la survie globale est supérieure à 80% a 100 mois.

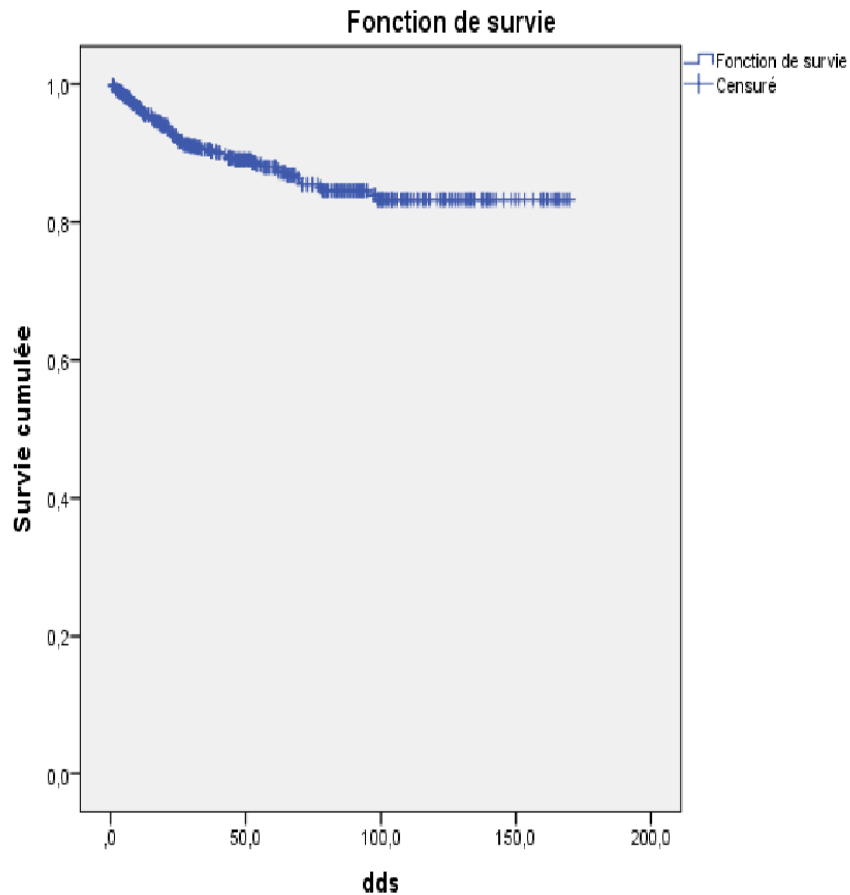


Figure 15 : courbe de survie des lymphomes hodgkinien

III.3.2. Courbe de survie des lymphomes hodgkiniens selon le stade:

Sur une durée de 168 mois allant de 2006 à 2019 on a estimé la survie des lymphomes Hodgkiniens selon le stade, en utilisant le logiciel SPSS, avec la méthode de Kaplan Meier dont l'événement : décès a montré que la survie au dessus de 80% pour les trois premiers stades ,tandis que le quatrième stade elle au dessous de 80% .

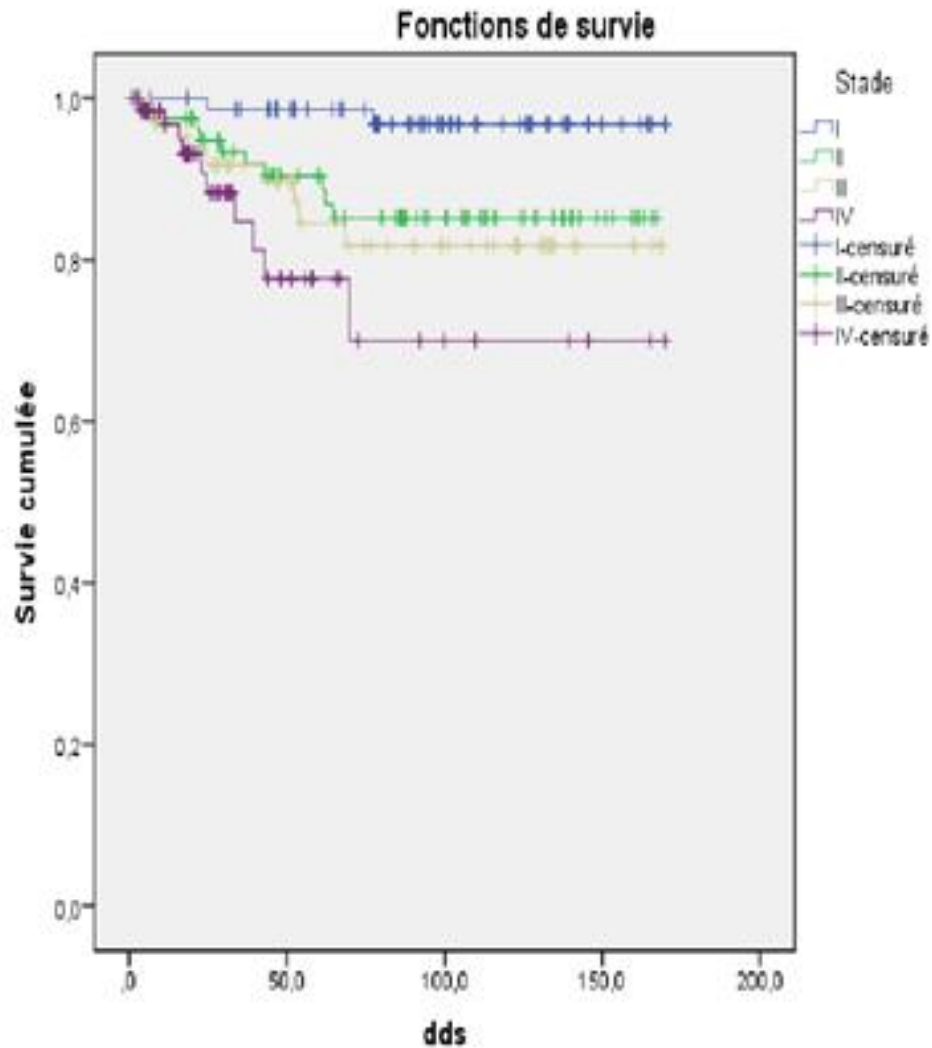


Figure 16: COURBE DE SURVIE DES LYMPHOMES HODGKINIENS SELON LE STADE

III.3.3. Courbe de survie des lymphomes hodgkiniens selon le sexe :

Sur une durée de 168 mois allant de 2006 à 2019 on a estimé la survie des lymphomes Hodgkiniens selon le sexe, en utilisant le logiciel SPSS, avec la méthode de Kaplan Meier dont l'événement : décès a montré que les deux sexes se rejoignent pour une survie supérieur à 80%.

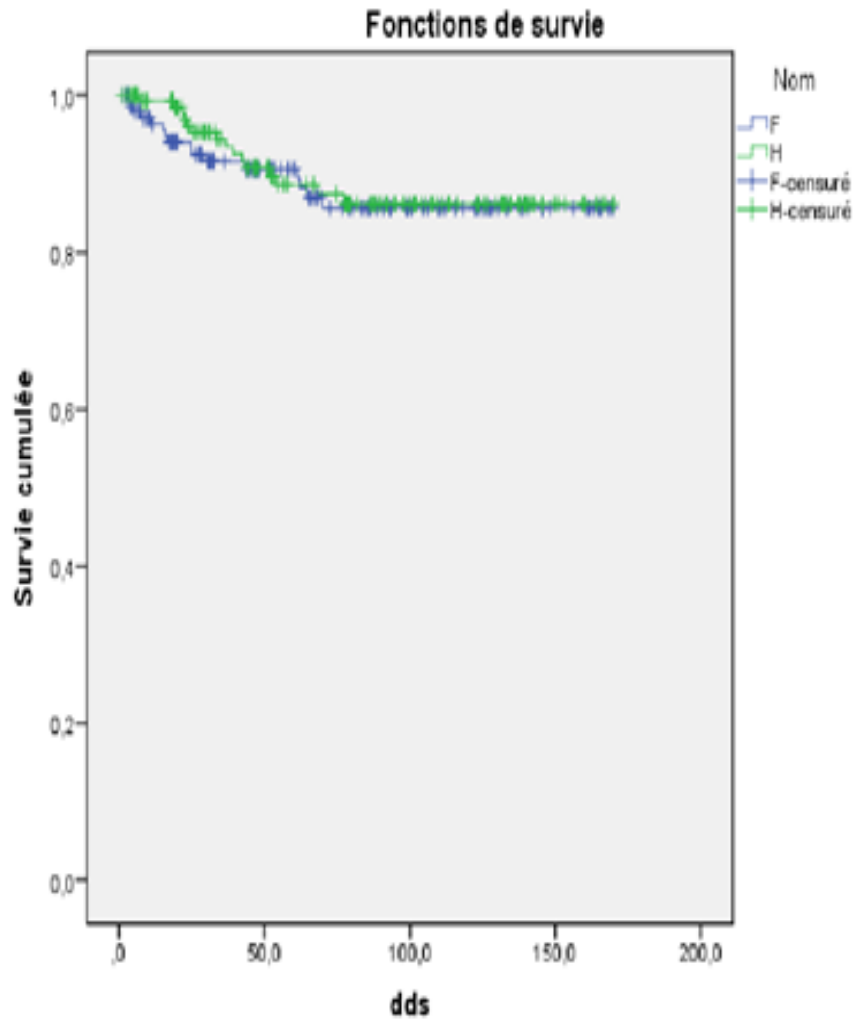


Figure 17: COURBE DE SURVIE DES LYMPHOMES HODGKINIENS SELON LE SEXE

III.3.4. COURBE DE SURVIE DES LYMPHOMES HODGKINIENS SELON LA LOCALISATION

Sur une durée de 168 mois allant de 2006 à 2019 on a estimé la survie des lymphomes Hodgkiniens selon la localisation, en utilisant le logiciel SPSS, avec la méthode de Kaplan Meier dont l'événement : décès a montré que pour la localisation ganglionnaire la survie est supérieure à 80%, alors que pour la localisation extra ganglionnaire elle est moins de 80%.

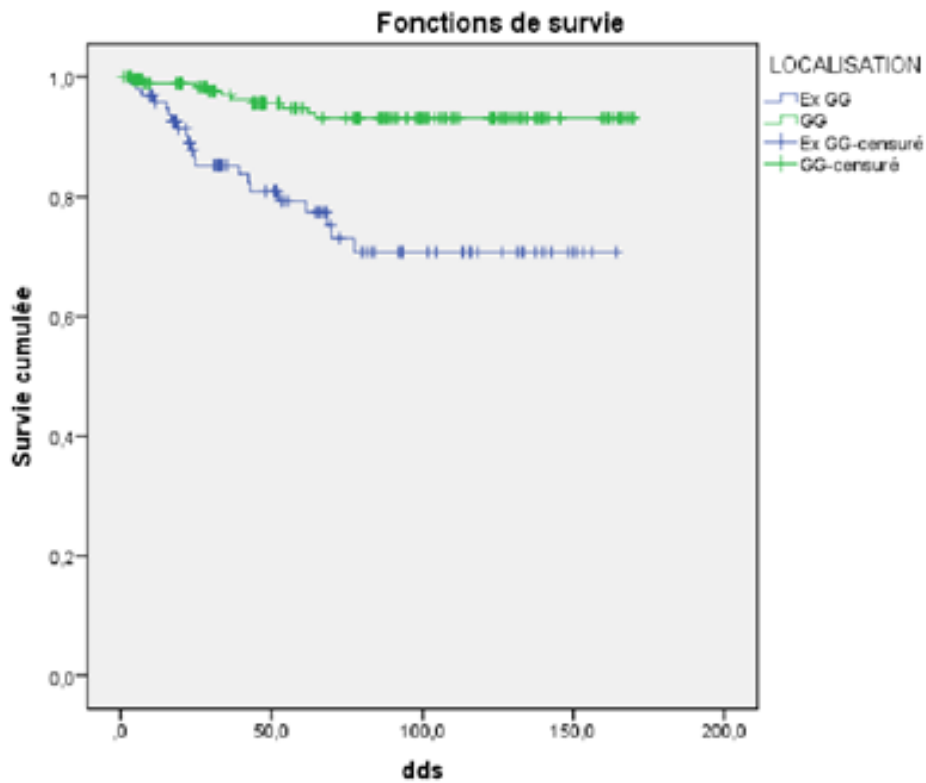


Figure 18: COURBE DE SURVIE DES LYMPHOMES HODGKINIENS SELON LA LOCALISATION

III.3.5. COURBES DE SURVIE DES LYMPHOMES HODGKINIENS SELON LE GRADE :

Sur une durée de 168 mois allant de 2006 à 2019 on a estimé la survie des lymphomes Hodgkiniens selon le grade, en utilisant le logiciel SPSS, avec la méthode de Kaplan Meier dont l'événement : décès a montré que la survie pour le bas grade est supérieure à 80% et celle du haut grade elle est inférieure à 80%.

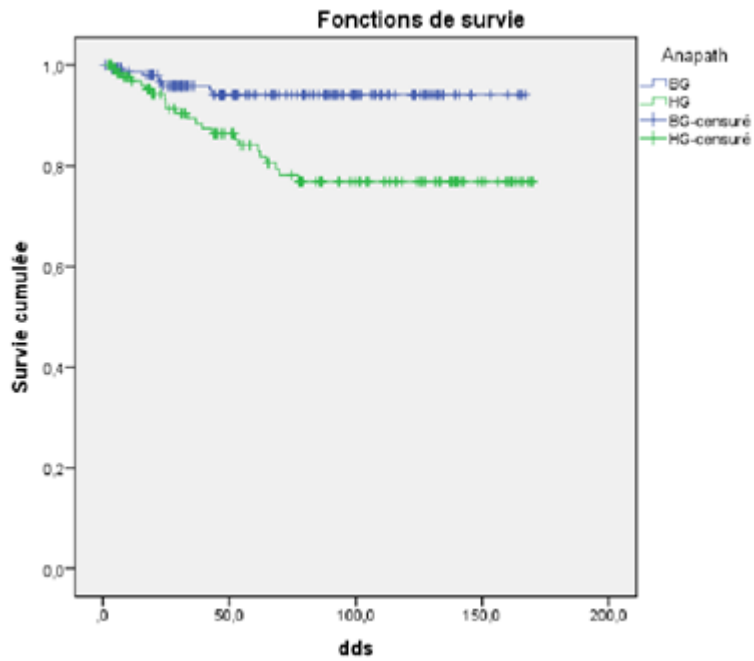


Figure 19: COURBE DE SURVIE DES LYMPHOMES HODGKINIENS SELON LE GRADE

III.2. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DES LYMPHOMES NON HODGKINIENS :

III.2.1. Evaluation selon la Fréquence :

Tableau 11 : Fréquence des patients atteints de LMNH

Année	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Fréquence	1%	2%	2%	3%	2%	5%	8%	6%	11%	15%	14%	18%	15%	15%

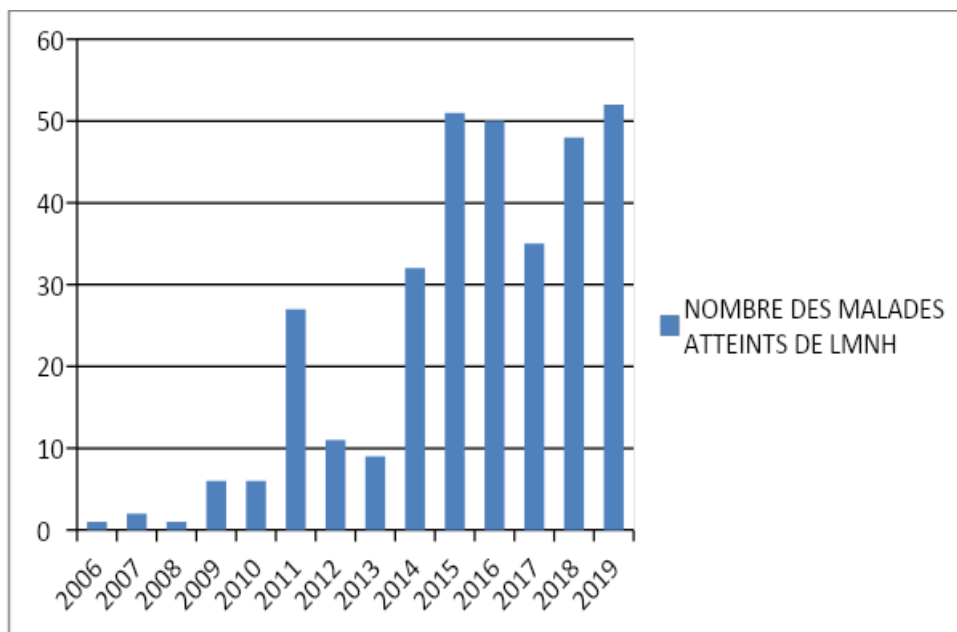


Figure 20 : Nombre des malades atteints de Lymphome non Hodgkinien depuis 2006 jusqu'à 2019

III.2.2. Evaluation selon le sexe :

Tableau 12 : Répartition des patients atteints des lymphomes non hodgkinien selon le sexe

Hommes	Femmes
209	121

La répartition des patients atteints de lymphomes non hodgkinien selon le sexe : Nos résultats concernant le sexe ont marqués une prédominance masculine soit 63% et 37% de femmes. (Fig21)

Notre série contient 209hommes soit 63 % et 121 femmes soit 37% avec un sexe ratio H/F calculé à 1.73

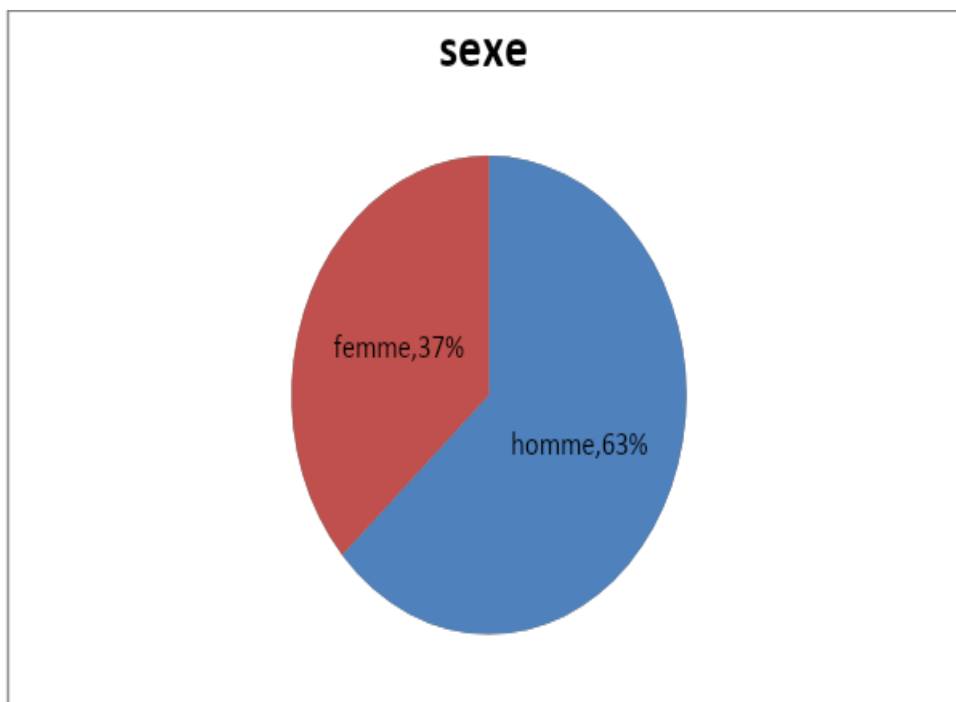


Figure 21 : Répartition des patients atteints des lymphomes non hodgkinien selon le sexe

III.3. ETUDE HISTOLOGIQUE DES LYMPHOMES NON HODGKINIENS :

III.3.1. Evaluation selon le grade :

Tableau 13 : Répartition des patients atteints des lymphomes non hodgkinien selon le grade

HG	BG
205	125

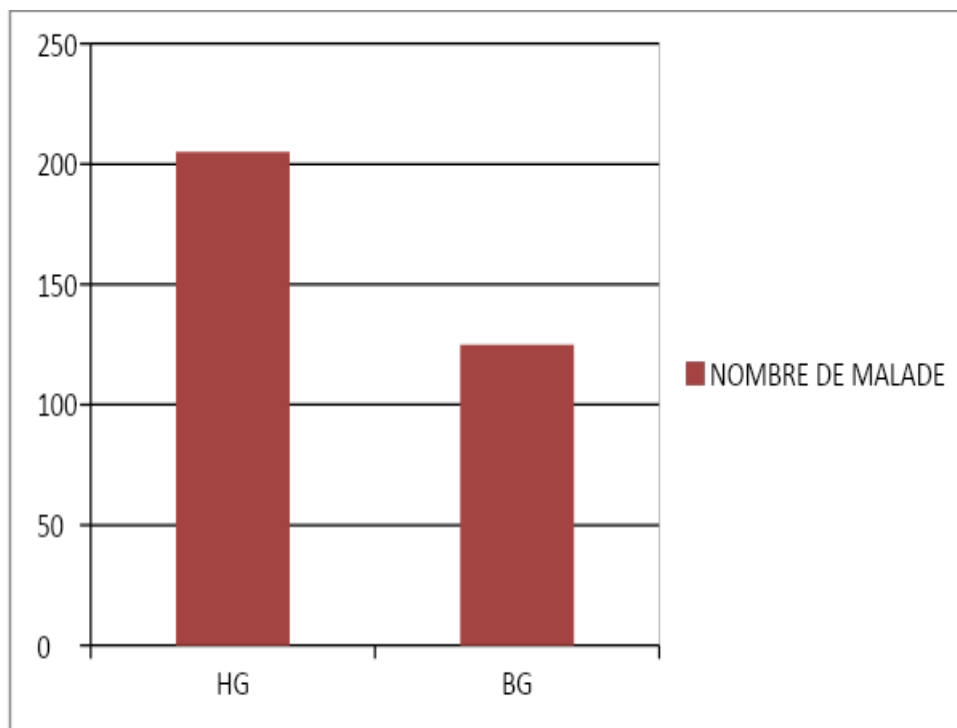


Figure 22 : Répartition des patients atteints des lymphomes non hodgkinien selon le grade

III.3.2. Evaluation selon la localisation :

Tableau 14 : Répartition des patients atteints des lymphomes non hodgkinien selon la localisation

Ganglionnaire	Extra-Ganglionnaire
127	203

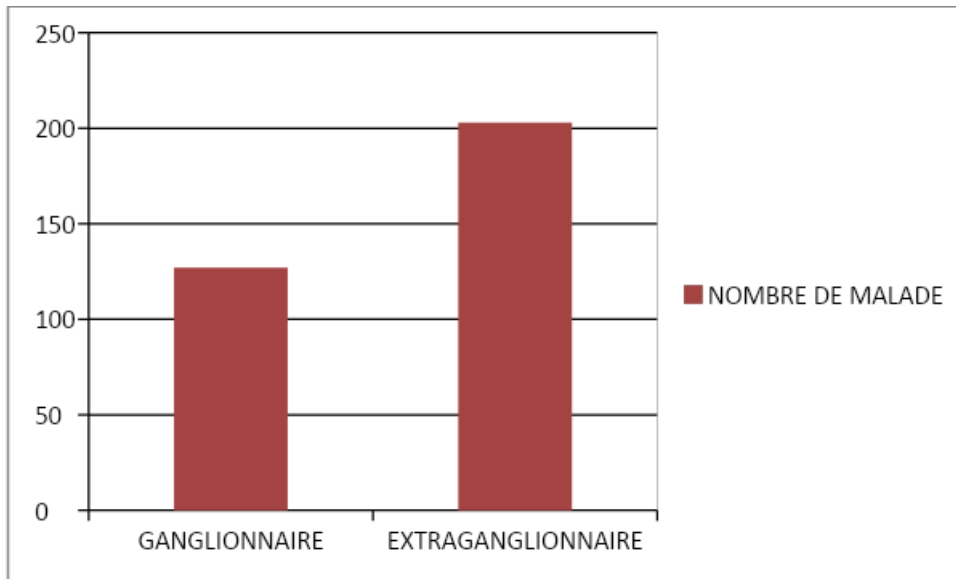


Figure 23 : Répartition des patients atteints des lymphomes non hodgkinien selon la localisation

III.3.3. Evaluation selon le stade :

Tableau 15 : Répartition des patients atteints des lymphomes non hodgkinien selon la localisation

Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
72	74	87	97

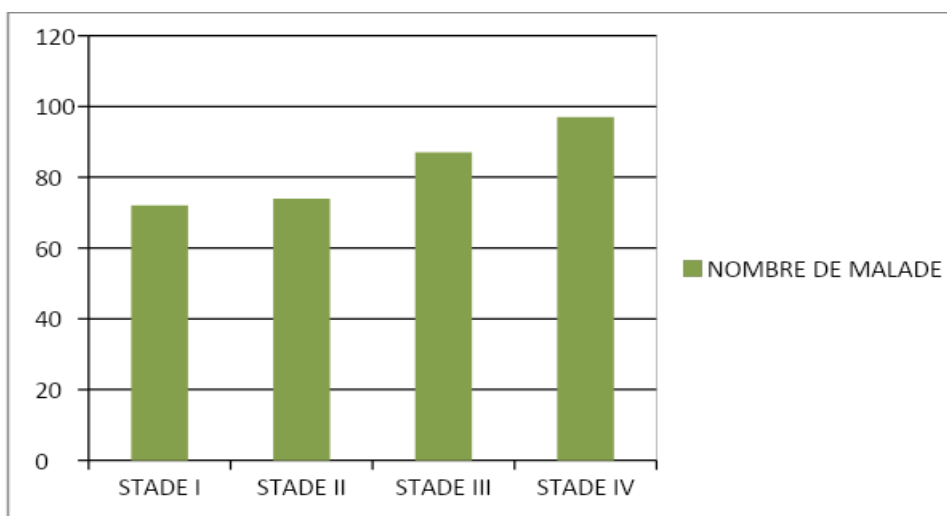


Figure 24 : Répartition des patients atteints des lymphomes non hodgkinien selon la localisation

III.4. COURBES DE SURVIES DES LYMPHOMES NON HODGKINIENS :

III.4.1. Courbe de survie globale des lymphomes non hodgkinien :

Sur une durée de 168 mois allant de 2006 a 2019 on a estimé la survie globale des lymphomes non Hodgkiniens, en utilisant le logiciel SPSS, avec la méthode de Kaplan Meier dont l'événement : décès a montré que la survie globale est à 80% a 100 mois.

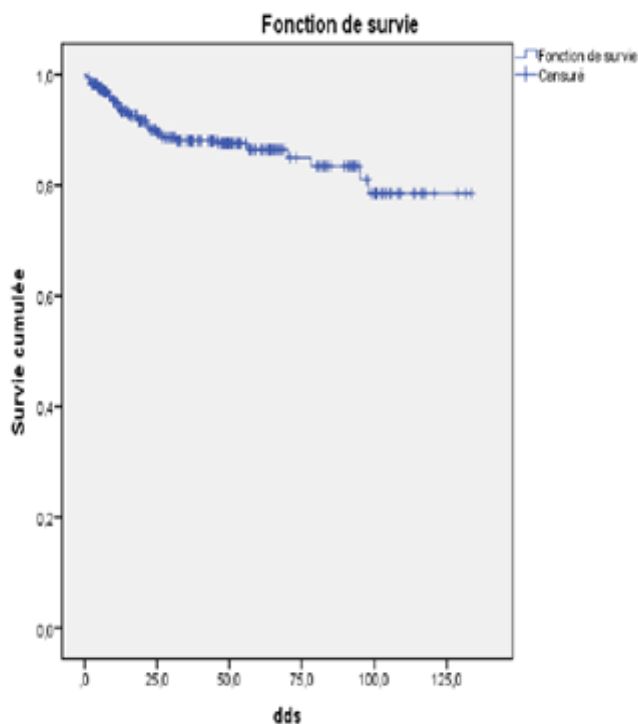


Figure 25 : courbe de survie des lymphomes non hodgkinien

III.4.2. Courbe de survie des lymphomes non hodgkiniens en fonction de stade :

Sur une durée de 168 mois allant de 2006 à 2019 on a estimé la survie des lymphomes non Hodgkiniens selon le stade, en utilisant le logiciel SPSS, avec la méthode de Kaplan Meier dont l'événement : décès, a montré que pour le stade IV la survie est moins de 80% ; elle s'abaisse jusqu' au 60% au bout de 75 mois. Suivi des stades III ; II ; I pour lesquels la survie reste tjrs supérieur a 80% .

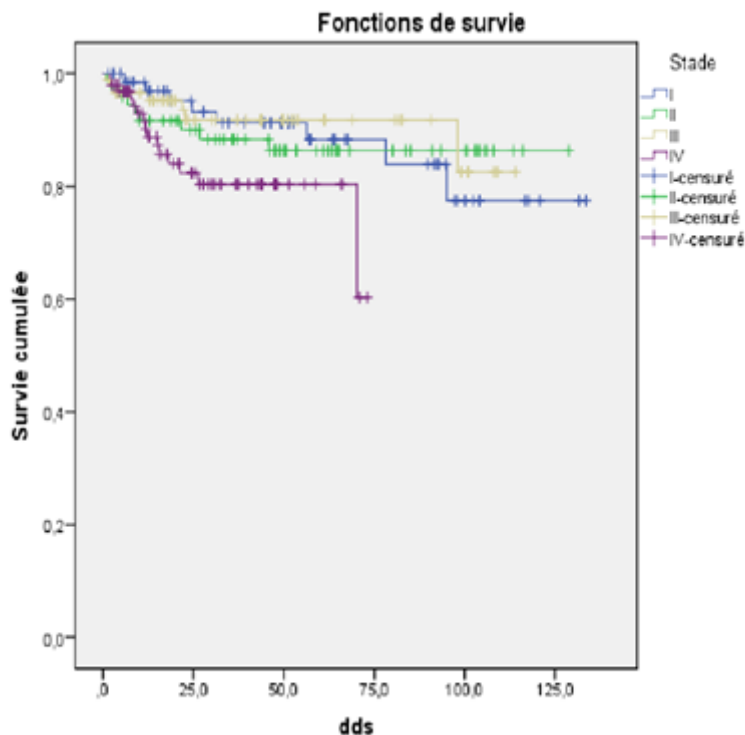


Figure 26: COURBE DE SURVIE LMNH SELON STADE

III.4.3. Courbe de survie des lymphomes non hodgkiniens en fonction de sexe :

Sur une durée de 168 mois allant de 2006 à 2019 on a estimé la survie des lymphomes non Hodgkiniens selon le sexe, en utilisant le logiciel SPSS, avec la méthode de Kaplan Meier dont l'événement : décès, a montré que la survie des hommes est supérieur a 80% ; tandis que celle des femme est inférieur a 80% .

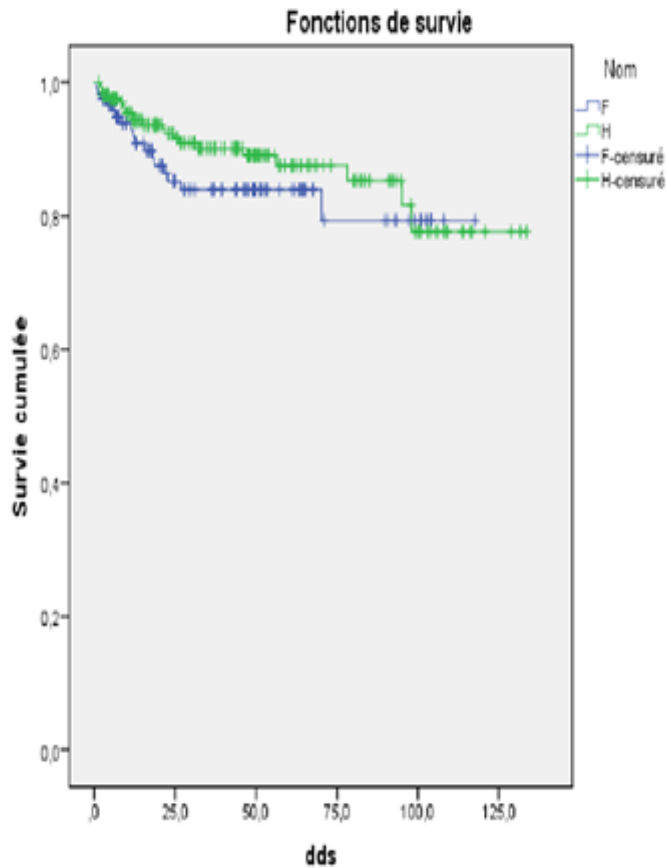


Figure 27: COURBE DE SURVIE LMNH SELON LE SEXE

III.4.4. Courbe de survie des lymphomes non Hodgkiniens en fonction de localisation :

Sur une durée de 168 mois allant de 2006 à 2019 on a estimé la survie des lymphomes non Hodgkiniens selon le sexe, en utilisant le logiciel SPSS, avec la méthode de Kaplan Meier dont l'événement : décès, a montré que localisation ganglionnaire a une survie plus de 80% alors que l'extra ganglionnaire est moins de 80%.

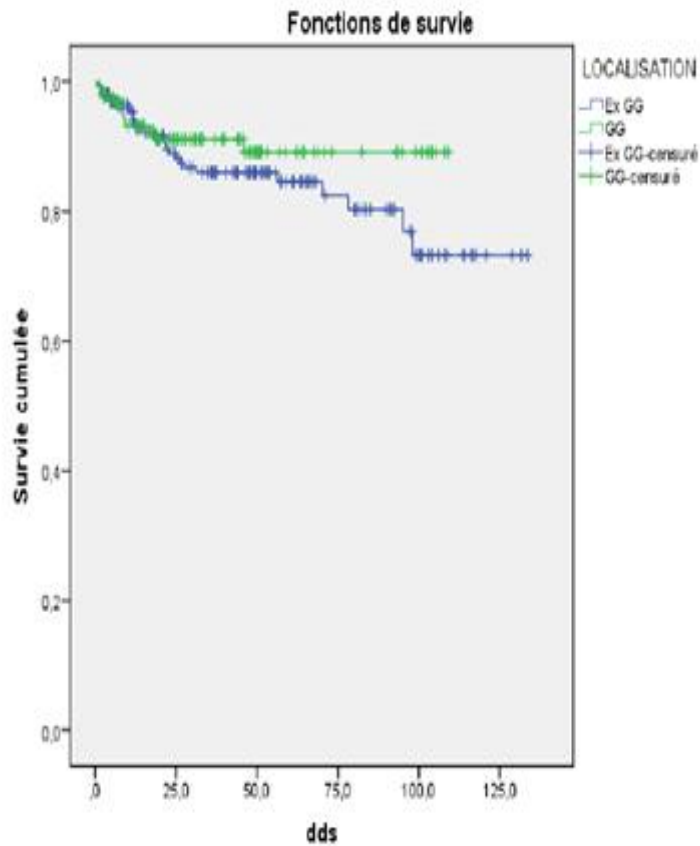


Figure 28 : COURBE DE SURVIE LMNH SELON LA LOCALISATION

III.4.5. Courbe de survie des lymphomes non Hodgkiniens en fonction de grade :

Sur une durée de 168 mois allant de 2006 à 2019 on a estimé la survie des lymphomes non Hodgkiniens selon le sexe, en utilisant le logiciel SPSS, avec la méthode de Kaplan Meier dont l'événement : décès, a montré que les LMNH de BG ont une survie supérieur à celle des HG ; soit supérieur à 80%.

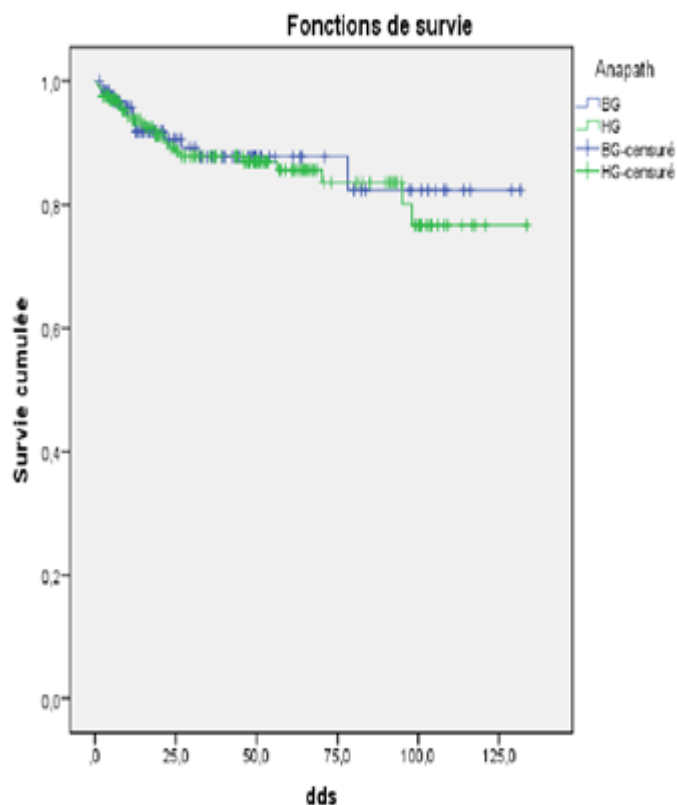


Figure 29: COURBE DE SURVIE LMNH SELON LE GRADE

IV. DISCUSSION :

Nous avons muni une étude rétrospective descriptive sur 14 ans allant de Janvier 2006 a Décembre 2019 ; au service d'hématologie CHU Tlemcen

Durant cette période des données anamnestiques cliniques et para cliniques ont étaient recueilli ; et elles nous ont permis de recrêter 629 patients sur la base des dossiers médicales a des stades différents de leur pathologie.

Le recrutement porté essentiellement sur les patients chez qui le diagnostic du Lymphome Hodgkinien était porté

Le caractère rétrospectif de notre étude n'a pas permis d'optimiser le recueil d'Age de tous patients atteints.

IV.1. Données épidémiologiques des lymphomes Hodgkiniens :

Cette étude concerne 301 cas de HDK recrutés au service d'hématologie clinique de chu Tlemcen durant 14 ans.

Le nombre de cas est presque le même pendant chaque année ;la fréquence annuelle des cas est variée entre 6% a 10%

- Des études effectuées en Europe [26] ont montré que HDK touche les hommes plus que les femmes ; avec un sexe ratio de 1,5 ; parallèle a des études faites en Algérie [26]
- Nos résultats viennent confirmer ces études ; puisque notre série des Lymphomes Hodgkinien ; contient 152 hommes soit 51 % et 147 femmes soit 49% avec une légère prédominance masculine soit un sexe ratio H/F calculé à 1.03 (Fig10)

IV.2. Données anathomo-histologique des lymphomes Hodgkiniens :

- D'après la répartition des patients selon le grade on a observé que la prédominance est nette pour le Bas grade soit 160 malades ; estimé à 54% par rapport au Haut grade soit 139 ; qui est estimé à 46%.
- D'après la répartition des patients selon la localisation on a estimé qu'ils existent 202 patients chez qui la localisation est ganglionnaire, soit 68% ; et 97 chez qui la localisation est extra ganglionnaire, soit 32% donc on conclue que le Lymphome Hodgkinien est principalement de localisation ganglionnaire.
- Selon l'étude épidémiologique nationale (2008 /2012)[27] ; la répartition selon la classification d'ANNARBOR a révélé la prédominance du stade II avec 37,8% ; suivi par les stades IV (31,5 %) ;III(21,5%) ;et le stade I(9,2%). Tandis que nos résultats montrent que le grand nombre de nos patients sont de stade II soit 27% ; suivi du stade I soit 26% ; tandis que les IV et III représentent seulement 24% et 23%.

IV.3. LES COURBES DE SURVIES DES LYMPHOMES HODGKINIENS :

- D'après les courbes de survie selon la classification de ANNARBOR ; on a observé que le stade I et II ont une survie plus favorable soit supérieur à 80% ; Par rapport le stade III et IV qui est inférieur à 80%.
- D'après les courbes de survie selon le sexe ; on a observé que la survie est supérieur à 80% pour les deux sexes avec une superposition des deux courbes,ce qui est confirmé par l'étude [28]:La survie à 5 ans est de 83 % pour les hommes et de 86 % pour les femmes. Il est de 95 % pour les sujets jeunes ;La survie à 10 ans est de près de 80 %.
- D'après les courbes de survie selon le grade ; on a observé que la survie est supérieur a 80% pour le bas grade ; alors que le haut grade est inférieur 80%
- D'après les courbes de survie selon la localisation ; on a observé que la survie est supérieur à 80% pour la localisation ganglionnaire ; par rapport à la localisation extra ganglionnaire ou la survie est inferieur a 80%.
- La survie totale des malades atteints de LH est supérieur a 80% ;l'étude [29]La probabilité de survie globale a Tunisie à 5 ans était de 84 %.

IV.1. Données épidémiologiques des lymphomes non Hodgkiniens :

- On note une augmentation de nombre des patients atteints de LMNH avec une fréquence annuelle allant de 2% en 2006 à 15% en 2019, ce qui concorde avec nos données théoriques[30]
- Notre série contient 209 hommes soit 63 % et 121 femmes soit 37% avec un sexe ratio H/F calculé à 1.73 : la prédominance masculine est nette.
- L'étude faite à Constantine 2016[30], dont les résultats montrent que : la répartition des patients selon le sexe a montré une prédominance masculine soit 62% et seulement 38% de femmes
- La deuxième étude[30] faite par: Eve Romon et al., qui ont rapporté que parmi les 12.68 million nouveaux cas de cancer estimé dans le monde au cours l'année 2008, 6.64 million étaient des hommes et 6.04 million étaient des femmes.(77) , par Idrissi (2009) (71) avec une dominance masculine de 67% et par Boudjerra et al.,(2009) (3) avec une dominance de 80%
Ceci concorde avec nos résultats

IV.2. Données anatomo-histologique des lymphomes non Hodgkiniens :

- D'après la répartition des LMNH selon le grade ; on a observé qu'il existe 205 malades de HG soit 62% ; et 125 de BG soit 35% ; ces résultats se concordent avec l'étude faite à Merakech en 2009 [31] qui montre que 62,1% de malade sont de HG et 37,8% sont de BG.
- D'après la répartition des LMNH selon la localisation, on a observé qu'il existe 127 malades de localisation ganglionnaire soit 38% ; et 203 de localisation extra ganglionnaire ; soit 66%, Ce résultat concorde avec l'étude faite à Constantine en 2016[30] : la localisation extra ganglionnaire est la localisation majeure soit 82% suivie de la localisation ganglionnaire qui représente 18%, d'autre part [30] l'étude faite par Badaoui(2012) (80) sur une population marocaine de 170 présente les mêmes résultats.
- D'après la répartition des LMNH selon la classification de ANNARBOR ; il existe 97 malades qui font partie du stade IV soit 29% suivi du stade III : 87 malades soit 26% ; puis les stade II 74 malades soit 23% et I 72 soit 22% . En comparant nos résultats avec l'étude de Constantine faite à 2016[30] : le grand nombre des patients sont atteints d'un LMNH de stade 4 (soit 48%) suivi par le stade 3 (soit 32%) tandis que le stade 1 et 2 représente seulement 18% et 2% pour chacun ; Nos résultats se concordent avec la littérature, aussi avec ceux de Sawadogo et al,(2001) (79) et Boukhrissa (2013) (78)[30]

IV.3. COURBES DE SURVIES DES LYMPHOMES NON HODGKINIENS :

• D'après les courbes de survie, selon la classification de ANNARBOR on a observé que pour le stade IV la survie est moins de 80% ; elle s'abaisse jusqu' au 60% au bout de 75 mois. Suivi du stades III ; II ; I pour lesquels la survie reste tjrs supérieur à 80%

- D'après les courbes de survie, selon le sexe on a observé que la survie des hommes est supérieur à 80% ; tandis que celle des femmes est inférieure à 80% .

- D'après les courbes de survie, selon la localisation nos résultats montrent que la localisation ganglionnaire a une survie plus de 80% alors que l'extra ganglionnaire est moins de 80%.
- D'après les courbes de survie, selon le grade on a observé que les LMNH de BG ont une survie supérieure à celle des HG ; soit supérieure à 80%.
- D'après les courbes de survie, les malades touchés par le LMNH ont une survie totale supérieure à 80%.

V. CONCLUSION :

Notre étude statistique rétrospective étalée sur une durée allant de 2006 jusqu'au 2019 a concerné 629 cas de malades atteints des lymphomes ; Les données présentés dans ce modeste travail de recherche nous montre que les lymphomes est une maladie fréquente au sein de service d'hématologie de CHU Tlemcen ; malgré la fréquence élevée la survie dépasse 80 % cela grâce aux protocoles thérapeutiques utilisés ces dernières années par rapport aux années précédentes.

Dans les soucis d'améliorer la prise en charge des lymphomes dans notre pays ; nous avons été confrontés à un manque des données vues la situation actuelle face à la pandémie de COVID-19 au cours de notre étude.

Résumé :

Les lymphomes sont des tumeurs malignes ; se développe à partir du tissu lymphoïde ; fréquents en Algérie ; dont l'origine cellulaire et les étiologies restent inconnues; c'est une maladie rarement exclusivement locale.

Le diagnostic se fera sur biopsie ; qui nous permet de préciser le type histologique de celles-ci; donnée indispensable pour le pronostic et le choix thérapeutique.

Ils existent 02 types de lymphomes :

LH qui touche surtout les adolescents ou les adultes jeunes et guérit à 90%.

LMNH qu'on rencontre à tout âge même chez l'enfant.

Le traitement des lymphomes dépend de plusieurs facteurs : variété histologique ; l'âge ; l'état généralmais le progrès vient de médicaments plus spécifiques et des choix thérapeutique différents qui ciblent précisément la survie d'où l'intérêt de notre étude rétrospective qui était effectué au sein de service d'hématologie de CHU Tlemcen sur une durée étalée de 2006 jusqu'au 2019 portant sur une série de 629 cas.

ملخص:

الأورام اللمفاوية هي أورام خبيثة ، تتطور انطلاقا من النسيج اللمفاوي . متواجدة بكثرة في الجزائر حيث لا يزال أصلها و أسبابها غير معروفة. هو مرض نادرا ما يكون متمركزا .

يتم تشخيصه عن طريق الخزعة التي تسمح لنا بتحديد النوع النسيجي، معلومة أساسية لاختيار العلاج.

يوجد نوعان من الأورام اللمفاوية:

الورم اللمفاوي الهودجكن الذي يصيب بشكل رئيسي المراهقين أو الشباب و يتم شفاؤه بنسبة 90 بالمائة

الورم الغير هودجكني الذي يصيب كل الفئات العمرية حتى الأطفال

علاج الورم اللمفاوي يعتمد على عدة عوامل: التنوع النسيجي، العمر، الحالة العامة... لكن التقدم يعتمد على خيارات داخل بمصلحة أمراض الدم في علاجية مختلفة تستهدف على وجه التحديد و من هنا جاء الاهتمام بدراستنا الرجعية المركز الاستشفائي الجامعي بتلمسان لفترة تمتد من 2006 الى 2019 تشمل مجموعة متكونة من 629 حالة

Référence :

1. Zhang, Q., et al., *Very small embryonic-like stem cells (VSEs)-a new promising candidate for use in cardiac regeneration*. *Ageing Res Rev*, 2011. **10**(1): p. 173-7.
2. Fermé, C. and O. Reman, *Lymphome de Hodgkin de l'adulte*. EMC-Hématologie, 2004. **1**(4): p. 115-134.
3. Fermé, C., *Lymphome de Hodgkin: traitement des stades localisés sus-diaphragmatiques*. *Oncologie*, 2008. **10**(5): p. 303-306.
4. Cosset, P.G.J., *MH. physiopathologie*, 2004. **hs**.
5. MIREILLE, G., *PDF. Thèse*, 2009(unmontreal): p. pubmed.
6. hodgkin, m.d., *pdf. mémoire de l'internat 2013(phtt)*.
7. save, f., *lymphome hodgkinien*. pdf, 2014: p. pubmed.
8. Fattorusso V, R.O.M., *Lymphomes malins non hodgkiniens Vademecum clinique*

du diagnostic au traitement. L'Hém

atologie. 2004: p. 565-568.

9. Swerdlow SH, C.E., Harris NL, IARC Press . *Tumours of haematopoietic and Lymphoid Tissues Lyon*:. IARC Press, 2008.

10. Harris NL, J.E., Stein H, Vardiman JW. *World Health Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues (Lyon, and I.P. 2001*.

11. Harris NL, J.E., Stein H, et al. *A revised European 84, 1361 1392., American classification of*

lymphoid Neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group.

Blood. 1994;

12. RM., H., *Inteter des premieres études épidémiologiques s'effectuées sur une période de 10 ans (1995 à 2004) en Algérie dans le domaine de l'hématologie; Revue*

Algérienne d'hématologie, ; 2: 2-3. 2009.

13. Drouet, F., et al., *Lymphomes malins non hodgkiniens*. *Cancer/Radiothérapie*, 2010. **14**: p. S210-S229.
14. Espoir, F.L., *Comprendre les lymphomes non hodgkiniens* Edition Septembre 2011: p. 12.
15. Bosly and Coiffier, *Données récentes concernant l'épidémiologie des lymphomes non hodgkiniens Pathos. Biol 1997*: p. 45 : 449-452.
16. Grulich, A, V., C.M., , *The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma*. . 2005: p. 409-419.
17. France, Espoir, and Lymphome, *Comprendre les lymphomes non hodgkiniens* edition septembre 2019: p. 9.
18. SANTE, H.A.D., *Guide ALD30 "Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte"*. Mars 2012.
19. BOUKHRISSE, A., *LNH A propos de 322 cas in FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES*. juin 2013, UNIVERSITE SIDIMOHAMMED BEN ABDELLAH. p. 16 17 18
20. Mounier, M., *Apport des méthodes de survie nette dans le pronostic des lymphomes malins non hodgkiniens en population générale*. 2015.
21. Jaffe E., Harris N .,Stein H et al; *Classification of lymphoidneoplasms,blood* .2008; 112-438.
22. Bodet C., Salun P., Dudoux F. Kraeber-Bodéré La radioimmunothérapie en clinique. *MédecineNucléaire*.2008 ;(32) 254–257.
23. Masahiko O., Hirshiked A., Kouichi I. *Tumor bulk as a prognostic factor for the management of localized aggressive non hodgkin's lymphoma: a survey of the JAPAN lymphoma radiation therapy group*. 2000; 48:161–168.

24. Magda A., Benboukeir L., Colombat P. et al. Référentiels Onco-Centre : Onco-hématologie. 2009.
25. McGregor D. Risque de lymphome non hodgkinien chez les pompiers. Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail. 2007; 0820-839. .
26. INTERNAT.MD, *tlemcen*. maladie de Hodgkin, 2013/2014.
27. Hematologie/dz.com, *en ligne*. aupload/revue/Revue-sahts-10-11, 2008.
28. ARCRGG.ORG, I., LOCALISATION.HEMOPATHIESMALIGNES, (, (CANCERDUSANG).
29. SCIENCEDIRECTE.COM, SCIENCE.ARTICLE. ABSPIIS, 1278.
30. Fac.umc, E.D.B., faculté, 2016.
31. WD.FMPM, u.m.b., . FT(9409). 2009.