

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELK AÏD
FACULTE DE M EDECINE

DR . B. BEN ZERDJ EB - TLEM CEN



وزارة التعليم العالي والبحث
العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب

د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE MEDECINE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

THÈME :

La localisation médiastinale bulky dans le lymphome de hodgkin

Présenté par :

RIAHI Imene

TOUIL Zeyneb

BENHAMMOU Lamia

BOUROUAHA Asma

Encadreur :

DR. HOUTI. N

Maitre assistante en hématologie CHU Tlemcen

Année universitaire :2020-2021



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريّتي
إنّي تبّيت إليك و إنّي من المسلمين"
صدق الله العظيم



AVANT-PROPOS

Dédicace

Je dédie ce travail

A ma maman qui m'a soutenu et encouragé durant ces années d'études. Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A mes sœurs et mes frères, qui ont partagé avec tous les moments d'émotions tout au long de mon parcours.

A ma famille, mes proches et à ceux qui me donnent l'amour et de la vivacité.

A tous mes amis qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.

A tous ceux que j'aime.

Lamia Benhammou

*Quand il y a la soif d'apprendre tout vient à point à qui sait attendre
Malgré les obstacles qui s'opposent en dépit des difficultés qui
s'interposent Les études sont avant tout notre unique et seul atout
Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis Jour et nuit, nous mènera
vers le bonheur fleuri*

Je dédie ce modeste mémoire à....

L'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, à toi mon père.

La lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, maman que j'adore.

Ce travail est le résultat de l'esprit de sacrifice dont vous avez fait preuve de l'encouragement et le soutien que vous ne cessez de manifester.

Un grand Merci mes chères parents pour tout l'amour que vous m'avez apporté, Je ne serai pas là aujourd'hui sans vous. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

Mes soeurs Khadidja; Meriem; les petites Tasnim et basmala

Votre soutien, votre amour et vos encouragements pendant ce long parcours ont été pour moi un grand réconfort. Merci d'être à côté de moi dans ce moment assez précieux,

Puisse Dieu vous donne santé, bonheur et surtout de réussite.

Toute ma famille Bourouaha.

Mes très chères amies ; Ma promotion de médecine 2014

Fière d'être votre amie, je vous souhaite une vie pleine de réussite.

** Bourouaha Asmae**

Je dédie ce mémoire

A mes chers parents ma mère et mon père pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs encouragements.

A mon très cher frère et ma belle-sœur.

A mon mari qui m'a toujours encouragé et qui a été compréhensif et patient.

A ma famille, mes proches et à ceux qui me donnent de la vivacité.

A mes amies et mes camarades sans oublier tous les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du secondaire ou de l'enseignement supérieur.

Touil Zeyneb

Je dédie ce travail

A la mémoire de mon grand-père maternel DJELTI Mohammed qui m'a poussé à faire ce que je suis, qui m'a tracé le chemin qui me ressemble, je ne le remercie jamais assez pour ses sacrifices et pour son soutien moral et matériel « rabi yerhimek jedi » mes douadaa sont toujours pour vous.

A la mémoire de ma grand-mère paternelle khadra , que dieu la garde dans son vaste paradis

A mes trésors les deux personnes qui m'ont donné la vie, à ceux qui j'adresse toutes mes gratitudes pour leur patience, leurs soutient, leurs encouragements et leurs douaa, à mes très chers parents DJELTI karima et RIAHI slimane, rien ne suffirait pour vous remercie, je vous suis reconnaissante de toute ma vie, toutes mes réalisations et ma réussite, sans vous rien n'aurait été possible, que Dieu vous protège et vous accorde de la santé et le bien-être.

A la plus chère personne de ma vie, qui a veillé à ce qu'on ne manque jamais de rien mes frères et moi, à ma grand-mère maternelle BENAYADI Fatiha, tu nous as rassuré et réconforté, je t'admire énormément « mima » que Dieu te garde pour nous et t'accorde de la santé et la joie.

A mon cher grand père paternel RIAHI Mhohammed je vous souhaite un très bon rétablissement que Dieu vous protège pour nous.

A mes chers frères : Amine et Oussama, à mon adorable sœur Amira Yasmine pour leur soutien et leur patience.

A mes chers oncles et tantes qui m'ont toujours encouragé à persévérer, ainsi qu'à toute ma famille.

A mes proches amies avec qui je partage tant d'années : Bouchra, Riyane et Sarah pour leur soutient moral et leur encouragement.

A la personne qui a consacré son temps et son attention pour achever ce mémoire que Dieu la bénisse.

Et enfin a tous mes collègues et mes professeurs que j'ai connu durant mes études.

Remerciement

On remercie Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce travail.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Dr Houti, on la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nous remercions également tout le corps professionnel du CAC pour leur collaboration précieuse et leurs aides très utiles ils n'ont nullement hésité à nous faire profiter de leurs expériences et de leur savoir-faire.

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance envers Dr Médecin résident au service d'Epidémiologie, qui nous a aidé dans ce travail par son expérience.

En fin ; nous remerciment s'adresse à tous nos professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charge académiques et professionnelles.

LISTE DES ABREVIATIONS

ABVD	: A ADRIBLASTINE® Doxorubicine., B BLEOMYCINE® Bléomycine. V BLEOMYCINE® Bléomycine. D BLEOMYCINE® Bléomycine.
BEACOPP	: B Bléomycine , E Bléomycine, A Doxorubicine, C Cyclophosphamide, O Vincristine, P Procarbazine, P Prednisone
BV	: Le brentuximabvedotin
CHUT	: Centre hospitalo-universitaire Tlemcen
CLCCT	: Centre de lutte contre cancer Tlemcen
CM	: Centimètre
CM	: cellularité mixte
CRS	: Cellule de Reed Sternberg
DL	: Déplétion lymphocytaire
EBNA	: Epstein Barr Nuclear Antigen
EBV	: Epstein Barr Virus
FDG	: fluorodésoxyglucose
HBTS	: Habitants
HRS	: Hodgkin/Reed-Sternberg
Ig	: immunoglobuline
IRM	: imagerie par résonance magnétique
JAK	: Janus Kinase
LH	: Lymphome hodgkinien
LMP1	: Latent Membrane protéin 1

LNH	: Lymphome non hodgkinien
LP	: Lymphocyte Prédominant
MDH	: Maladie de hodgkin
MHNPL	: Maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire.
µM	: Micromètre
NFκB	: Nuclear factor-kappa B
NLPH	: LH nodulaire à prédominance lymphocytaire
OMS	: Organisation Mondiale de Santé
PCR	: Polymérase Chain reaction
PD-1	: Programmed cell death 1
PD-L1	: Programmed death-ligand 1
PL	: prédominance lymphocytaire
REL	: gène REL codant pour la protéine Proto-oncogene c-Rel
RS	: Reed Sternberg
SN	: scleronodulaire
STAT	: Signal Transducers and Activators of Transcription
TCR	: Récepteur des cellules T
TDM	: tomodensitométrie
TEP	: tomodensitographie par émission de position
TNF	: Tumor necrosis factor
VIH	: Virus d'immunodéficience humain

LISTE DES FIGURES

Figure 01:	Composants du système lymphatique
Figure 02:	Histologie de la cellule de Reed Sternberg
Figure 03:	Thomas Hodgkin
Figure 04:	Incidence du LH selon l'âge et le sexe en Ecosse
Figure 05:	Modèle de l'histogénèse du lymphome de Hodgkin
Figure 06:	Facteurs de transcription régulant le programme de différenciation B et leurs inhibiteurs
Figure 07:	Voies de signalisation dans le lymphome de Hodgkin
Figure 08:	Phénomènes proprolifératifs et anti-apoptotiques dans la cellule de RS
Figure 09:	L'interaction complexe des cellules HRS avec les cellules microenvironnement
Figure 10:	Répartition schématique des zones de drainage
Figure 11:	Radiographie thoracique montre l'élargissement médiastinale
Figure 12:	LH, coloration HES
Figure 13:	LH, immunohistochimie CD30 + marquage membranaire
Figure 14:	Stratification pronostique des stades localises du lymphome d'hodgkin en fonction des groupes
Figure 15:	Fréquence de l'atteinte Bulky médiastinale dans le LH
Figure 16:	Répartition de Bulky selon les tranches d'âges
Figure 17:	Répartition de l'atteinte bulky médiastinale selon le sexe
Figure 18:	Performance statu
Figure 19:	Fréquence de comorbidités chez les patients LH avec atteinte

	bulky médiastinale
Figure 20:	Présence ou absence des signes généraux
Figure 21:	Répartition des symptômes de la catégorie B
Figure 22:	Répartition du Bulky selon les stades d'Ann Arbor
Figure 23:	Répartition de l'atteinte bulky médiastinale selon le type histologique
Figure 24:	Les localisations extra ganglionnaires chez les patients LH avec masse médiastinale Bulky
Figure 25:	Les facteurs pronostiques biologiques
Figure 26:	Pronostic de bulky médiastinal
Figure 27:	Réponse thérapeutique en fin de traitement
Figure 28:	Courbe représentant la survie globale
Figure 29:	Courbe représentant la survie sans progression
Figure 30:	Graphique représentant une comparaison entre les 03 séries en fonction de la répartition selon le sexe

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Tableau récapitulatif des différents types de latence observés dans les pathologies associées à EBV.

Tableau02 : stratification pronostique des stades étendus du lymphome d'hodgkin selon (spi)

Tableau03 : Effets indésirables aigus les plus fréquents de la chimiothérapie

Tableau 04 : comparaison entre les 03 séries d'étude selon la fréquence de l'atteinte médiastinale BULKY

Tableau 05 : répartition selon les tranches d'âge dans les séries étudiées

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS	i
LISTE DES ABREVIATIONS.....	iv
LISTE DES FIGURES.....	vi
LISTE DES TABLEAUX	viii
INTRODUCTION	1
PROBLEMATIQUE.....	2

Partie Théorique Revue Bibliographique

I. DEFINITION.GENERALITES	3
II. HISTORIQUE	5
III. EPIDEMIOLOGIE	6
A. Épidémiologie descriptive.....	6
B. Épidémiologie analytique (Etiopathogénie)	8
1. La piste virale.....	9
a. Le virus Epstein Barr	9
b. VIH	11
2. Les autres facteurs environnementaux.....	11
3. Lymphomes de hodgkin familiaux et secondaires :.....	12
4. Mode d'extension du LH.....	13
IV. PHYSIOPATHOLOGIE	13
A. Aspects biologiques du lymphome de hodgkin	13
1. Origine de la cellule de reed sternberg	14
2. Pathogenèse moléculaire du LH.....	16
a. L'Epigénétique des cellules HRS	16
b. Les voies de signalisation	17
c. Role des cytokines et chemokines dans le lh.....	21
d. Resistance a l'apoptose : voies des caspases	22
e. Interaction entre le microenvironnement et les cellules hrs :.....	23
V. ETUDE CLINIQUE.....	25
A. Circonstances de découverte	25

1. Les signes et symptômes évocateurs	25
2. Examen clinique	26
3. La démarche diagnostique :	27
4. Bilan d'extension	29
VI. STADIFICATION ET FACTEURS PRONOSTIQUES :	31
VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	33
A. Évaluation préthérapeutique	33
1. Biologie	34
2. Explorations fonctionnelles.....	34
3. Préservation de la fertilité.....	34
B. Stratégies thérapeutiques	35
1. Chimiothérapie	37
a. Abord veineux.....	37
b. Modalités	37
c. Rechute	37
2. Radiothérapie.....	37
3. Immunothérapie :	38
a. Le Brentuximab Vedotin	38
b. Inhibiteurs des points de contrôle	39
4. Traitement Symptomatique.....	41
C. effets indésirables et complications précoces des traitements	41
1. Effets indésirables liés à la chimiothérapie	41
2. Effets indésirables liés à la radiothérapie	42
D. Implication du patient	42
1. Information du patient.....	42
2. Éducation thérapeutique du patient	43

Partie Pratique

I. INTRODUCTION	44
II. OBJECTIFS	44
III. PATIENTS ET METHODES	44
IV. RESULTATS	47
A. Fréquence de l'atteinte médiastinale bulky dans le LH	47

B. Répartition de l'atteinte médiastinale Bulky selon l'âge	47
C. Répartition de l'atteinte médiastinale bulky selon le sexe.....	48
D. Performance statu (PS).....	49
E. Fréquence des comorbidités	49
F. Les Signes Généraux.....	50
G. Répartition de l'atteinte médiastinale Bulky selon les stades d'Ann Arbor	51
H. Répartition de l'atteinte bulky médiastinale selon le type histologique.....	51
I. Les localisations extra ganglionnaires :	52
J. Facteurs pronostiques biologiques	53
K. Pronostic de bulky médiastinal.....	53
L. Réponse thérapeutique en fin de traitement.....	54
M. Etude de la Survie	54
V. DISCUSSION.....	55
A. Etude de la population générale	55
B. Répartition de l'atteinte médiastinale dans les différentes séries.....	56
C. Répartition selon le sexe dans les différentes séries	57
D. Le performance statu.....	57
E. Fréquence de Comorbidités	57
F. Comparaison des séries en fonction des données cliniques	58
G. Comparaison selon les stades d'Ann Arbor	58
H. Le type histologique	58
I. Facteurs pronostiques biologiques	58
J. Les localisations Extra ganglionnaires.....	59
K. Pronostic	59
L. Evaluation thérapeutique et pronostic.....	59
M. Etude de la Survie	60
CONCLUSION.....	61
<i>REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE :</i>	<i>62</i>

Introduction

INTRODUCTION

La maladie de hodgkin ou lymphome hodgkinien (LH) est une hémopathie maligne du tissu lymphoïde caractérisée par la présence de cellules de Reed Sternberg ce qui la différencie des autres lymphomes notamment lymphome non hodgkinien (LNH) (1) ; Sa nature a été longtemps débattue, mais il est maintenant bien établi qu'il s'agit d'un lymphome de type B (2).

Depuis sa première description, de nombreux progrès des connaissances des aspects cliniques, histologiques et biologiques du LH ont été réalisés (3,4). Même si des facteurs étiologiques infectieux, environnementaux, génétiques et immunologique ont pu être incriminés, l'étiologie exacte du LH reste encore inconnue (5).

Cette hémopathie maligne du système lymphoreticulaire touche principalement : les ganglions, la rate, le foie et la moelle osseuse ; l'atteinte thoracique initiale est fréquente surtout médiastinale plus que parenchymateuse pulmonaire ou pleurale (6).

L'incidence de la maladie a été longtemps dans un état stationnaire, mais elle connaît actuellement une augmentation du nombre des nouveaux cas (7).

L'existence d'une masse tumorale lymphomateuse d'au moins 10 cm de plus grande dimension est appelée « Bulky » (8) ; La présence d'une atteinte médiastinale Bulky ou la masse occupe plus du 1/3 du thorax est un facteur de risque reconnu de persistance d'une masse résiduelle à la fin du traitement (9).

Le LH est une hémopathie de bon pronostic, avec des taux de guérison allant jusqu'à 95%, il s'agit d'une maladie curable dont le traitement est basé sur des protocoles bien définis (10).

Actuellement se sont plutôt les atteintes respiratoires après radiothérapie médiastinale et chimiothérapie qui surviennent fréquemment dans le suivi du LH (11).

Notre étude a pour but d'analyser la fréquence et les caractéristiques clinico-pronostiques de la localisation médiastinale Bulky dans le LH chez les malades diagnostiqués et traités dans le CHUT et le CLCCT, et d'étudier l'impact pronostic de cette localisation sur la réponse thérapeutique et sur la survie des patients hodgkiniens. Ces résultats seront comparés à ceux publiés dans la littérature.

Problématique

PROBLEMATIQUE

Les lymphomes médiastinaux sont principalement des lymphomes agressifs touchants les sujets jeunes (12)

La localisation médiastinale bulky lors d'un LH est fréquemment décrite (13) et semble être liée à un taux de mortalité plus élevé que les autres formes, du fait du risque de compression et d'envahissement d'un ou plusieurs organes intrathoraciques allant jusqu'à la décompensation respiratoire (14).

Selon plusieurs séries nationales et internationales, l'existence d'une atteinte médiastinale bulky influence significativement la réponse au traitement quel que soit le stade de la maladie, du même que la survie globale et la survie sans récurrence faisant de cette forme à elle seule un facteur pronostic péjoratif (15). Ce qui nous a motivé à choisir ce thème afin d'établir son profil chez les patients hodgkiniens diagnostiqués et pris en charge à TLEMCEN et évaluer son impact pronostic.

Partie Théorique

Revue

Bibliographique

I. DEFINITION.GENERALITES

Les lymphomes sont des tumeurs malignes développées à partir du système lymphatique, qui participe aux réactions de défense de l'organisme et comprend les lymphocytes dont une partie de ces cellules circule dans le sang alors que d'autres sont réparties dans tout le tissu lymphatique du corps, ainsi qu'un réseau lymphatique fait de fins vaisseaux transportant ces cellules dans le liquide lymphatique ou la lymphe (Figure 01). Les lymphomes peuvent se développer dans n'importe quel organe contenant du tissu lymphoïde, mais préférentiellement dans les ganglions lymphatiques (90% des cas) et dans les tissus physiologiquement riches en lymphocytes tel que le tractus digestif (16). Dans la plupart des cas ces maladies se traduisent par un syndrome tumoral d'importance variable, d'apparition plus ou moins rapide, éventuellement associé à des signes généraux voire à des signes d'insuffisance médullaire lorsque la moelle hématopoïétique est envahie (17).

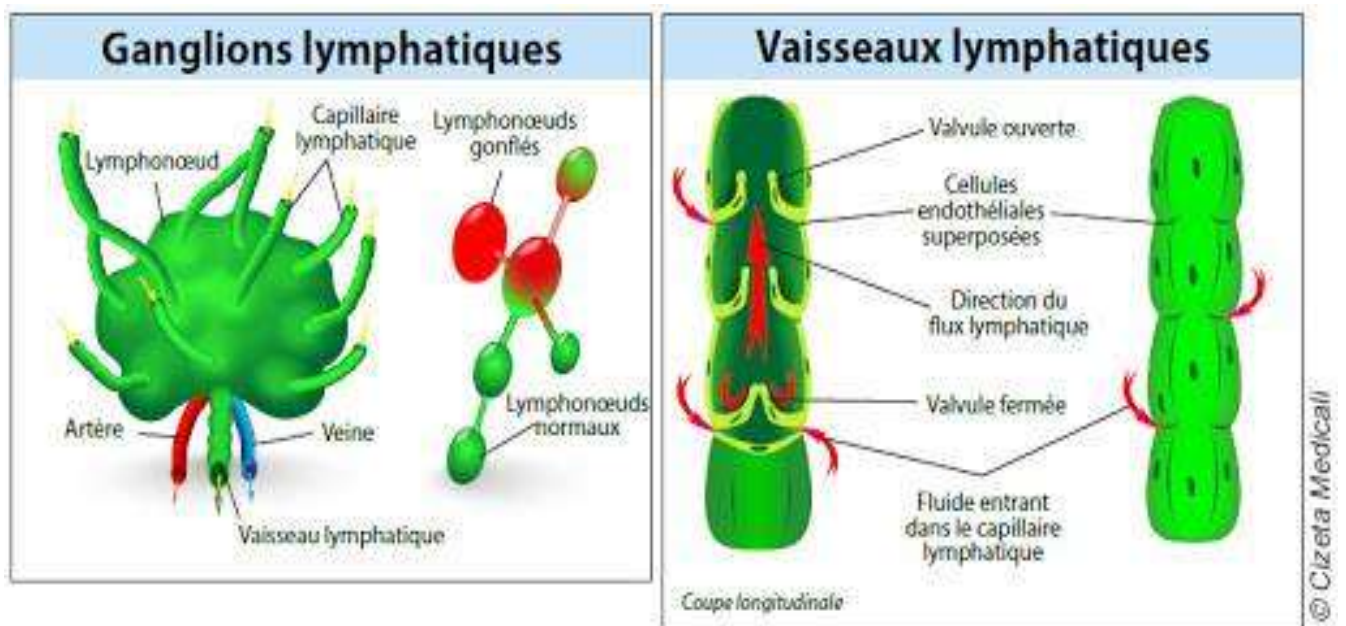


Figure 01 : Composants du système lymphatique.

L'étiologie des lymphomes demeure inconnue. Cependant un certain nombre des facteurs de risque ont pu être clairement identifiés (16).

Les deux principaux types de lymphomes sont les lymphomes Hodgkiniens (LH) et les lymphomes non Hodgkiniens (LNH). Le lymphome de Hodgkin (LH) est une entité anatomoclinique distincte au sein des lymphomes malins son diagnostic repose sur la mise en évidence lors de l'analyse histologique d'une biopsie ganglionnaire ou tissulaire d'une infiltration lymphocytaire pléomorphe de cellules tumorales géantes, multi nucléées : **les cellules de Reed-Sternberg (18)**, dans un environnement cellulaire réactionnel d'architecture caractéristique associé à un degré variable de fibrose ; observée volontiers chez l'adulte jeune, l'adolescent et le grand enfant (19).

La démonstration de la nature lymphoïde B de la CRS, la confrontation de l'ensemble des données cliniques, morphologiques, immunohistochimiques, de biologie moléculaire et de cytogénétique, a conduit à une modification du concept de maladie d'Hodgkin et à l'inclure dans les classifications récentes des lymphomes « **lymphome de Hodgkin** » il se distingue des autres lymphomes par :

- La présence de grandes cellules tumorales caractéristiques sur le plan morphologique et immunologique : les cellules de Reed-Sternberg (RS) ;
- Un mode d'extension de proche en proche aux territoires ganglionnaires adjacents et une présentation clinique plus souvent localisée ;
- Un pronostic globalement meilleur (20).

La présence de ces cellules RS peu nombreuses au sein de la masse tumorale, de 1% à 5%, mais responsables du recrutement d'un grand nombre de cellules inflammatoires, provoque un accroissement de la taille du ganglion, dans certain cas une fibrose et une sclérose, ainsi que la disparition de son architecture normale. La cellule de Reed-Sternberg est de très grande taille (50 µm) caractérisée par un noyau volumineux, irrégulier souvent bi- ou polylobé, une chromatine fine irrégulière dispersée avec des plages claires et la présence d'un nucléole souvent unique mais volumineux, donnant un aspect en « masque de carnaval » ou « œil de hibou » (Figure 02). Elles proviennent d'un précurseur lymphoïde B de centre germinatif et incapable de synthétiser des immunoglobulines (21). La classification OMS 2008 distingue deux types de lymphomes de Hodgkin : le lymphome de Hodgkin classique (environ 95 % des cas) ; le lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire ou paraganulome de Poppema (environ 5 % des cas) (20).

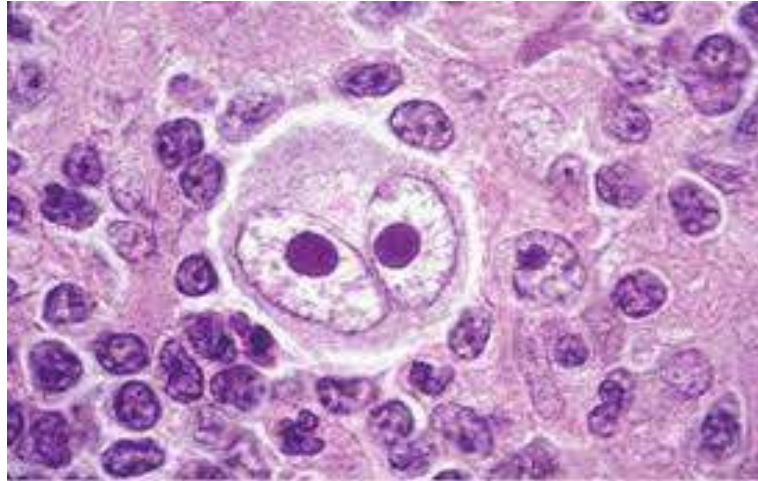


Figure 02 : Histologie de la cellule de Reed Sternberg.

Le LH évolue lentement et diffuse le plus souvent par voie lymphatique, la diffusion hématogène restant rare responsable de l'atteinte médullaire, splénique et viscérale. Les progrès thérapeutiques ont permis d'améliorer le pronostic des malades. Le LH présente une grande sensibilité aux traitements chimio-radiothérapies faisant de lui l'un des cancers les plus curables (22).

II. HISTORIQUE



Figure 03 : Thomas Hodgkin.

En 1832, Thomas Hodgkin, médecin anglais (Figure03), rapportait les observations autopsiques de sept patients atteints d'adénopathies et de splénomégalie (23). Bien que certains de ces patients fussent atteints également de

tuberculose ou de syphilis, Hodgkin pensait qu'il pouvait s'agir là de manifestations d'une même entité, responsable de leur décès. En 1865, Samuel Wilks publia les mêmes observations que son prédécesseur du St. Guy's Hospital londonien et décrivit pour la première fois la « maladie de Hodgkin ». Il n'y avait cependant toujours pas de description microscopique de cette pathologie, et ce n'est qu'en 1898 et 1902 que Sternberg et Dorothy Reed mirent en évidence les cellules caractéristiques. La cellule géante bilobée ou multinucléée prit alors le nom de cellule de « Reed Sternberg », dénomination qu'elle garde encore aujourd'hui.

L'étiologie de cette maladie fût lentement controversée au début du 20ème siècle, et la tuberculose y fût largement rattachée ; mais parallèlement à ces controverses infructueuses, la connaissance de la maladie 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 (24). Le traitement du LH 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 (25).

III. EPIDEMIOLOGIE

A. Épidémiologie descriptive

Le lymphome est la plus fréquente des hémopathies malignes et le troisième cancer le plus répandu chez les enfants (26) ; par contre il représente que 2.9 % des cancers dans le monde et 3.9% des cancers en Algérie chez l'adulte (27).

Le lymphome hodgkinien est un cancer relativement peu fréquent. Il représente 1 % de la totalité des cancers et 30 % de l'ensemble des lymphomes. Chaque année, de 1200 à 1500 nouveaux cas sont diagnostiqués en France.

Incidence du LH est globalement stable mais varie suivant les pays : elle est faible dans les pays en voie de développement en Asie et en Afrique et touche plus fréquemment les enfants de moins de 15 ans et élevée en Italie. En 2003, le nombre de nouveaux cas de LH aux Etats-Unis était estimé à 7600. En France l'incidence du LH est de 4 cas pour 100000 habitants soit 1500 nouveaux cas/an (28).

En Algérie l'incidence nationale est inférieure à celle observée dans le monde mais elle a nettement progressé depuis la dernière enquête (2006) de 0,7 à 1,8 /105 habitants.

L'incidence du (LH) varie selon le sexe : Les taux d'incidence standard de la maladie de Hodgkin (MDH) en Europe sont estimés à 2-5 cas pour 100 000 habitants (hbts) chez l'homme et à 1-2 cas chez la femme. La prédominance masculine est notée dans toutes les études (29).

L'incidence de la maladie varie selon l'Age :

En fonction de l'Age le LH a une courbe d'incidence bimodale dans les pays développés, avec 2 pics de fréquence l'un entre 15 – 35 ans et l'autre pic plus tardif entre 70 – 80 ans (Figure 04).

Cette incidence en double pic évoque que cette pathologie découlerait de deux processus pathogéniques distincts : un agent infectieux pour les adultes jeunes (l'EBV : Epstein Barr Virus) et un mécanisme partagé avec les autres lymphomes pour les patients plus âgés qui ont un mode de révélation plus bruyant et une maladie de plus mauvais pronostic (30). Cette description, faisant longtemps l'unanimité des auteurs est de plus en plus reconsidérée puisque cette distribution bimodale tend à s'estomper progressivement. En fait, on a observé lors des dernières décennies une diminution de l'incidence du LH chez les personnes âgées en Europe et aux Etats-Unis. En Algérie le LH touche volontiers l'adulte jeune avec un pic de fréquence observé entre (16-34 ans), cette première tranche d'âge décrite dans pratiquement toutes les études de la littérature ; mais l'absence de second pic vers la 7^{ème} décennie contrairement à ce qui est rapporté dans les études internationales serait probablement lié à la structure de notre population qui est encore jeune (29).

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

Globalement le lymphome de Hodgkin est un cancer ayant un bon pronostic. Son taux de survie relative à 5 ans est de 84% toutes formes confondues (31).

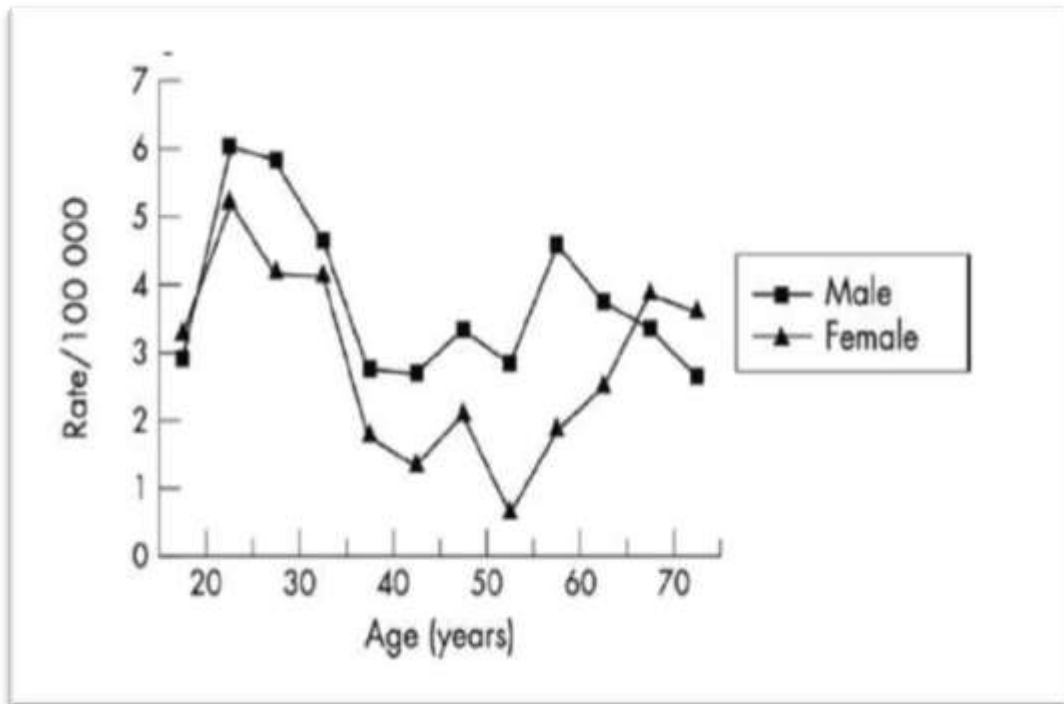


Figure 04 : Incidence du LH selon l'âge et le sexe en Ecosse (Morris et al., 2002)

B. Épidémiologie analytique (Etiopathogénie)

L'étiologie du LH demeure inconnue toutefois un certain nombre des facteurs de risque ont pu être clairement identifiés comme augmentant le risque de lymphome alors que d'autres facteurs ne sont que suspectés. De nombreux facteurs environnementaux sont maintenant bien établis dans l'étiologie des lymphomes. L'effet des radiations ionisantes à forte dose, est particulièrement bien décrit dans LH. De nombreuses études soulignent l'importance possible d'autres facteurs comme les radiations électromagnétiques, les pesticides, l'alcool et le tabac. Les déficits immunitaires congénitaux favorisent le risque de Lymphomes de hodgkin et non hodgkinien. Les résultats d'un certain nombre d'études portent à croire que la génétique pourrait jouer un rôle dans le développement du lymphome hodgkinien. Toutefois, les connaissances sur la génétique de cette maladie sont limitées.

1. La piste virale

Des virus pourraient intervenir dans la pathogénie du LH pour au moins deux raisons.

- ✓ D'une part, une infection virale peut conduire à une insertion d'oncogènes viraux dans le génome de la cellule infectée.
- ✓ D'autre part, une infection virale peut induire une prolifération d'un clone de lymphocytes pour lutter contre lui.

a. Le virus Epstein Barr

Le **virus d'Epstein-Barr (EBV)** responsable de la **mononucléose infectieuse** semble jouer un rôle dans la pathogénie de certaines formes de LH ; il est suspecté par toute une série d'arguments scientifiques. 30 à 50 % des LH expriment les gènes de latence de type II du virus EBV : LMP1, LMP2, EBNA1 et BamH1A (**Tableau 1**).

De nombreuses études épidémiologiques et biologiques ont suspecté le rôle du virus EBV dans le développement du LH. Une étude récente a permis de confirmer ce lien en montrant l'existence d'un risque multiplié fois 4 de développer un lymphome de Hodgkin EBV+ dans les 5ans suivant une mononucléose infectieuse. [49]. Plus fréquent chez l'enfant <10 ans et chez l'adulte >45 ans. Ainsi ; plus fréquent dans les LH à cellularité mixte.

In vitro et in vivo les principaux arguments en faveur du rôle pathogène de l'EBV sont multiples [50] :

- Intégration du génome EBV dans les cellules HRS est clonale montrant que celle-ci survient préalablement au développement de la maladie ;
- Expression stable du gène LMP1 dans les cellules lymphoïdes reproduit le phénotype des HRS et active de nombreux signaux de survie cellulaire ;
- Expression de LMP2 dans les souris transgéniques modifie l'expression de nombreux gènes spécifiques de la lignée B ;
- Les antigènes **LMP-1** et **-2** (Latent Membrane Protein), **EBERs**(Epstein Barr EncodedRNAs), et **EBNA 1** (Epstein-Barr NuclearAntigene 1) sont retrouvés dans 30-50% des tumeurs.

❖ POUR LMP1 :

-induit les voies d'activation cellulaire NFκB (mime le CD40), MAP Kinase et JAK/STAT entraînant prolifération cellulaire et inhibition d'apoptose.

-activation de l'oncogène Bcl2.

- ❖ LMP2a : fournit des signaux de survie mimant l'activation du BCR.
- ❖ EBNA1 : indispensable pour la réplication virale, n'a pas d'activité oncogène démontrée in vitro mais induit des lymphomes chez la souris transgénique.
- Un modèle de cellules B issues des centres germinatifs ganglionnaires confirme que le virus EBV permet à ces cellules BCR négative d'échapper à l'apoptose ;
- Les LH présentant des mutations somatiques non fonctionnelles des IgV sont plus fréquemment EBV+.
- Argument clinique ; Impact pronostic : études contradictoires mais à Priori moins bon pronostic chez les sujets EBV+ >45 ans

MAIS

* 95% de la population générale est EBV+

* 50 à 60% des cas de LH sont EBV-

*Rôle oncogène de L'EBV probable mais encore mal

Compris.

* Pas nécessaire...ni suffisant

Type de latence	EBNA -1	EBNA -2	EBNA -3	LMP -1	LM P- 2	Pathologies
Type 1	+	-	-	-	-	L .de BURKITT
Type 2	+	-	-	+	+	L Hodgkin , LT/NK périphérique
Type 3	+	+	+	+	+	Syndrome Lymphoprolifératif de l'immunodéprimé

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des différents types de latence observés dans les pathologies associées à EBV.

Le reste des lymphomes de Hodgkin pourraient être liés à un agent infectieux non encore identifié. L'hypothèse d'un autre virus à l'origine des formes EBV négatives est souvent discutée dans la littérature mais n'a pas été confirmée à ce jour.

b. VIH

De nombreuses études épidémiologiques ont trouvé un risque accru de maladie de Hodgkin au cours de l'infection par le VIH, allant d'un facteur 5 à 50[51]. Le LH, associée à l'infection VIH semble reconnaître certaines spécificités : stades cliniques avancés, une fréquence accrue des formes disséminées avec atteinte viscérale et de l'envahissement médullaire, une prédominance de sous types histologiques cellularité mixte et déplétion lymphoïde, une réponse thérapeutique faible et une association quasi-constante avec le virus Epstein-Barr. Ainsi l'incidence de la mortalité et de la morbidité liée au LH, est nettement supérieure ($\times 10-30$) chez les patients infectés par le VIH que dans population générale.

Au cours de l'évolution de l'infection à VIH, le risque de développer un LH est augmenté ; dans ce cadre ; l'association à l'EBV+ est quasi constante.

2. Les autres facteurs environnementaux

Des arguments épidémiologiques impliquent d'autres facteurs environnementaux avec une fréquence plus élevée de la maladie rapportés lors :

- *Des expositions professionnelles* : Les expositions aux pesticides, aux solvants organiques sont suspectées dans l'augmentation des risques de processus lymphomateux.

- **Exposition aux UV** : Depuis les années 90, les résultats des travaux réalisés suggèrent que l'exposition aux rayonnements solaires peut, par altérations du système immunitaire, représenter un facteur de risque pour la survenue de lymphome ; une décennie plus tard suggèrent une association positive entre les phototypes sensibles aux UV (personnes ayant la peau et les cheveux clairs) et plusieurs types de lymphome notamment le LH.

- **Exposition aux radiations ionisantes** : Depuis longtemps, les centrales nucléaires sont accusées d'émettre dans l'environnement de faibles radiations causant une augmentation de l'incidence de leucémie et de lymphome. En 2000, une étude réalisée par le Comité consultatif du gouvernement britannique sur l'aspect médical des radiations dans l'environnement (Comare) a montré que

l'exposition externe aux rayonnements ionisants est associée à un risque plus important de cancers pour les expositions reçues durant l'enfance.

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

Persson et Col, ont mis en évidence significative une augmentation du risque de la maladie, d'une part chez les menuisiers et les bûcherons exposés aux bois frais.

3. Lymphomes de hodgkin familiaux et secondaires :

Les pathologies favorisant le développement du lymphome de Hodgkin sont connues et restent exceptionnelles. Il s'agit principalement des déficits immunitaires constitutionnels tels que : l'ataxie télangiectasie, les syndromes lymphoprolifératifs liés à l'X, les déficits immunitaires combinés et les syndromes récemment identifiés liés aux anomalies des voies d'apoptose. Des déficits immunitaires acquis après leucémies aiguës, transplantations médullaires ou transplantations d'organes et après traitement prolongé par immunosuppresseurs ont également été rapportés à l'origine du développement de LH.

Ainsi que le syndrome Sarcoidose -lymphome entité décrite dans plusieurs séries.

Ce syndrome implique en général des patients avec une sarcoïdose active chronique diagnostiquée depuis quelques années et à un âge plus avancé que ce qui est attendu habituellement.

Les patients portant le marqueur **HLA-A*01** sont plus à risque de développer un lymphome de Hodgkin associé à l'EBV tandis que le marqueur **HLA-A*02** serait protecteur.

Enfin les formes familiales sont connues depuis la fin des années 1970, il existe un risque multiplié par 3 à 7 chez les sujets apparentés, et un risque relatif élevé chez les jumeaux homozygotes. L'hypothèse d'un (ou plusieurs) gènes de susceptibilité est fortement suspectée [52].

4. Mode d'extension du LH

Souvent, un mode de dissémination caractéristique...

Le concept d'un début ganglionnaire uni focal du LH et d'une extension de proche en proche aux territoires ganglionnaires adjacents, par voie lymphatique, repose sur les études menées par Kaplan et Rosenberg, à l'université de Stanford et Teillet à l'hôpital Saint-Louis de Paris. Le site initial est, par ordre de fréquence : Intrathoracique, cervical haut ou moyen, inguinocrural, lombaire ou axillaire. L'extension lymphoïde se fait à partir :

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

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

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

IV. PHYSIOPATHOLOGIE

A. Aspects biologiques du lymphome de hodgkin

Décrit par Thomas Hodgkin en 1832, le LH a conduit à de nombreuses hypothèses étiopathogéniques. Ce n'est que récemment, que de nombreuses avancées ont permis de mieux décrire la nature de la cellule de Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS), les lésions oncogénétiques récurrentes présentes et le rôle pathogène du virus Epstein Barr. [32]

Le lymphome de Hodgkin (LH) est caractérisé par la présence de cellules HRS au sein d'un ganglion dont l'architecture est profondément remaniée. Ces cellules, en règle en faible quantité (moins de 1 %), sont associées à une réaction tissulaire

inflammatoire intense et polymorphe comprenant des lymphocytes T et B ainsi que de nombreuses autres cellules. Cette réaction tissulaire (présence de fibrose notamment) et cellulaire est à l'origine des différents types histopathologiques décrits. En 1994 la classification REAL puis WHO a évolué et conclu à la subdivision du LH en 2 types principaux :

- Le LH classique
- Le LH nodulaire à prédominance lymphocytaire (NLPHL) correspondant à 5-10 % des cas. [33].

1. Origine de la cellule de reed sternberg

Si la cellule de Reed Sternberg a été décrite voilà plus de 100 ans (en 1898 par Carl Sternberg et en 1902 par Dorothy Reed), ce n'est que récemment que l'origine lymphoïde B a été identifiée dans la majorité des LH. Les études anciennes basées sur le phénotype des cellules HRS avaient conduit à l'hypothèse que les cellules dendritiques ou les macrophages voire les granulocytes étaient à l'origine des cellules HRS. Ce sont principalement les travaux de Kuppers et al qui ont conduit à la conclusion que les cellules HRS dérivait de cellules lymphoïdes B issues des centres germinatifs ganglionnaires [34]. L'utilisation des techniques de vidéo-microdissection permettant l'analyse par PCR de cellules HRS isolées a permis de démontrer que les cellules HRS étaient clonales et qu'elles présentaient les caractéristiques de cellules lymphocytaires B en cours de maturation. En effet, l'analyse de plusieurs cellules HRS issues d'un ganglion pathologique montre la présence d'un réarrangement clonal de la portion hypervariable des gènes (V) des chaînes légères ou lourdes des immunoglobulines (Ig). Les cellules HRS sont porteuses de mutations somatiques des gènes IgV.

Ces mutations sont associées dans les lymphocytes B normaux à la phase de prolifération puis d'apoptose des cellules B dans les centres germinatifs ganglionnaires.

Schématiquement les mutations observées dans les HRS conduisent à l'hypothèse que ces cellules porteuses de réarrangements en règle non fonctionnels, des IgV, échappent néanmoins à l'apoptose par le biais de mécanismes oncogéniques complexes. Si ces analyses ont permis d'élucider la nature des cellules HRS, il existe toutefois de rares observations de LH de phénotype T porteur de réarrangement du récepteur des cellules T (TCR) et ne présentant pas de réarrangement IgV.

Les cellules de Hodgkin ont un phénotype hétérogène. Carbone et al. ont montré que dans certains cas, elles expriment un phénotype de type Centro-germinatif (GC) tardif ou post Centro-germinatif précoce (BCL6⁻ / CD10⁻ / MUM1⁺ / CD138⁻) et dans d'autres cas, un phénotype post Centro-germinatif (BCL6⁻ / CD10⁻ / MUM1⁺ / CD138⁺). Une faible proportion exprime un phénotype intermédiaire (BCL6⁺ / CD10⁻ / MUM1⁺ / CD138^{+/-}). Cette hétérogénéité d'expression phénotypique, entre un phénotype GC tardif / post GC précoce / post GC suggère que, dans une partie des lymphomes de Hodgkin classiques, la différenciation de ces cellules tumorales n'est pas complète ou qu'elle est en cours au moment du diagnostic. Carbone et al. Rapportent que le phénotype BCL6⁻ / CD138⁺ est exprimé dans les cellules de Hodgkin CD40⁺ entourées de lymphocytes T CD40-L⁺. Il a été montré *in vitro* que l'interaction entre le CD40 et son ligand CD40-L inhibait BCL6 dans les cellules B Centro-germinatives. Ces données suggèrent donc que les lymphocytes T CD40-L⁺ induiraient la différenciation des cellules de Hodgkin et l'acquisition d'un phénotype post Centro-germinatif en perdant l'expression de BCL6. (Figure 5)

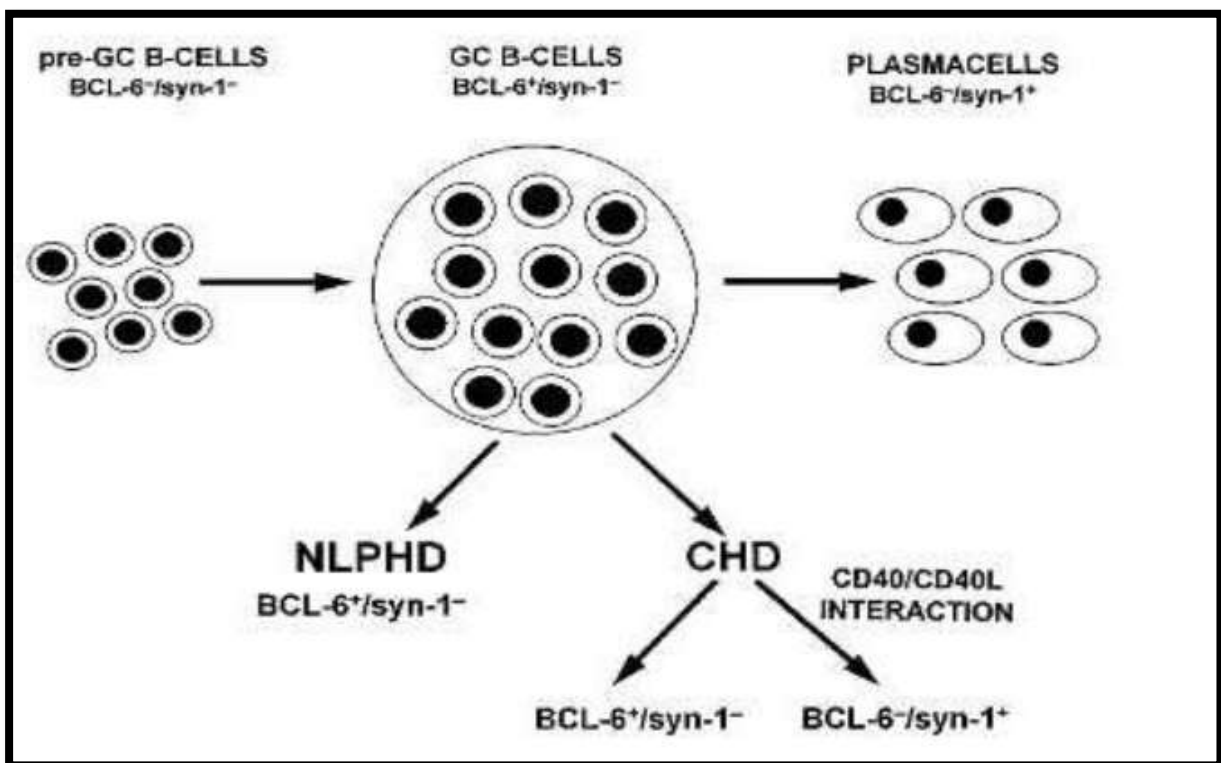


Figure 06 : Modèle de l'histogénèse du LH basé sur l'expression de BCL6 et Syn1 (CD138) dans la différenciation phénotypique des cellules B. Le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire possède un phénotype de type GC, alors que le LH classique peut à la fois exprimer un phénotype de type GC tardif ou post GC selon le stade de sa différenciation. Extrait de « Expression

Status of BCL-6 and Syndecan-1 Identifies Distinct Histogenetic Subtypes of Hodgkin's Disease », Carbone et al.

La Difficulté d'étude de la cellule de RS compte tenu de sa rareté au sein du contingent cellulaire. Indépendamment de ces données, en analysant les lymphomes composites (lymphome B non hodgkinien et lymphome de Hodgkin), il a été montré que la cellule de Hodgkin partageait un certain nombre de mutations sur le gène des immunoglobulines avec la cellule lymphomateuse non hodgkinienne. Ceci suggère que ces cellules dérivent d'un précurseur commun B du centre germinatif. Une équipe a montré que le réarrangement de la partie variable de la chaîne lourde des immunoglobulines détecté au diagnostic, et spécifique au clone tumoral du patient pouvait servir de cible pour une sonde complémentaire qui permettait de le suivre au fil de la maladie. Ainsi, il a été montré que ce clone était persistant et se disséminait à chaque rechute du patient. Ce réarrangement spécifique permettait l'analyse de la maladie résiduelle, ou de la progression tumorale et de la dissémination.

2. Pathogenèse moléculaire du LH

a. L'Epigénétique des cellules HRS

La rareté des cellules HRS a longtemps limité l'identification des lésions génétiques à l'origine de leur phénotype. De nombreuses anomalies cytogénétiques sont rapportées dans la littérature mais celles-ci sont très variables et semblent aléatoires, traduisant une instabilité chromosomique à ce jour mal expliquée.

Toutefois, des approches combinant les analyses du transcriptome des HRS, la cytogénétique moléculaire ainsi que l'analyse des lignées cellulaires permettent de montrer la présence de plusieurs mécanismes associés à la transformation de ces cellules. [37]

Dans les cas EBV positifs, les protéines liées à l'EBV sont connues pour leur rôle dans les anomalies de signal de transcription. Dans les autres cas, les mutations génétiques ainsi que l'interaction des cellules HRS avec leur microenvironnement conduisent à des voies de signalisation dérégulées et de lymphomagénèse. Les facteurs spécifiques de la transcription des cellules B, PU 1,

Oct-2 et BOB 1 qui activent normalement l'expression des divers gènes des cellules B, y compris le gène d'Ig, ne sont pas détectables dans les cellules HRS.

La baisse de la régulation et les anomalies fonctionnelles d'autres gènes liés aux cellules B tels que l'E2A (également connu sous le nom de TCF3) et du facteur EBF sont proposées pour contribuer à la perte du phénotype des cellules B. [38,39] (Figure 6).

Au contraire, l'IRF4, un marqueur des cellules plasmocytaires est fréquemment exprimé dans les cellules HRS et favorise également leurs proliférations. Les preuves suggèrent que cela résulte de l'activation de la voie NF- κ B. [40 ;41]

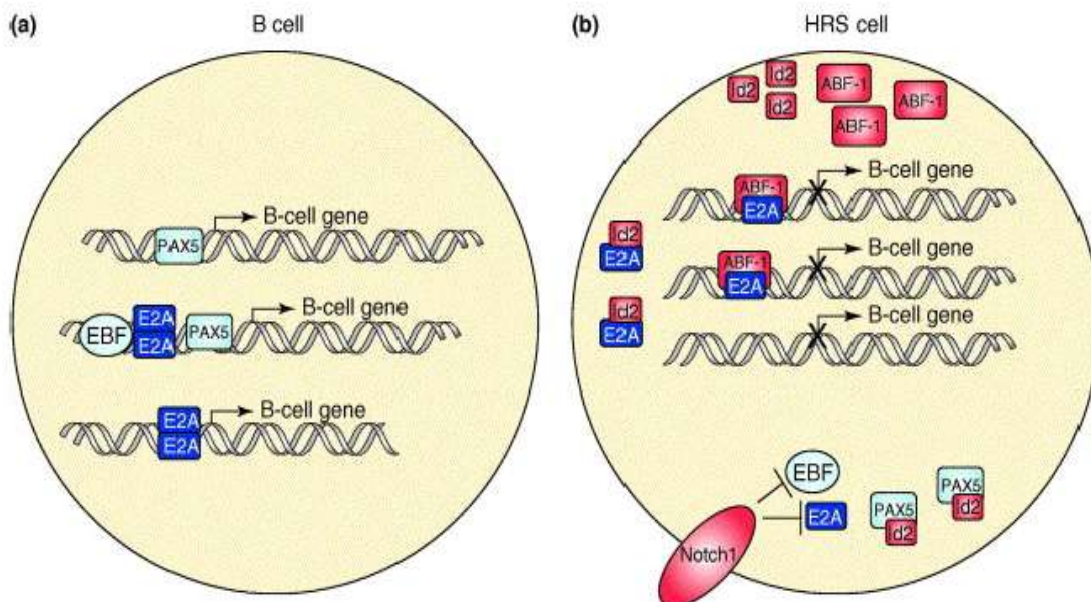


Figure 06 : Facteurs de transcription régulant le programme de différenciation B et leurs inhibiteurs

b. Les voies de signalisation

Les voies de signalisation sont fréquemment dérégulées dans la cellule de Hodgkin. Les mécanismes conduisant à cette dérégulation ne sont pas entièrement connus mais ils incluent des boucles d'autorégulation paracrine et autocrine. Ces anomalies de régulation ont été étudiées majoritairement sur des lignées cellulaires, mais ces lignées ont probablement perdu leur dépendance aux cellules constituant leur microenvironnement tumoral et il est nécessaire d'étudier aussi ces anomalies sur des cellules primaires.

❖ LA VOIE NF-KB

L'étude des anomalies génétiques récurrentes touchant les facteurs de transcription essentiels au développement de la cellule de Hodgkin a permis de découvrir que l'activation constitutive de la voie NF-kB était essentielle à sa survie et à sa prolifération. (Figure 7)

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

L'activation des facteurs de transcription de NF-KB est stimulée par deux voies

:

- La voie canonique classique et la voie alternative dite non canonique.
- Le mécanisme le plus fréquemment trouvé dans l'activation de la voie NF-kb est l'activation constante du complexe IKB kinase (IKK) par le facteur TRAF (TNF alpha receptor associated factor), le CD30 ou le CD40.

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

Dans les cellules HRS, les signaux émis par l'intermédiaire de CD30, CD40 et le récepteur de l'activateur du NF-kb (RANK) sont connus pour maintenir la signalisation de la voie NF-kb.

D'autres mécanismes anormaux dans l'activation du complexe Ikk sont identifiés dans le LH, des mutations dans les gènes des inhibiteurs de la voie NF-kb : IKB α et ϵ (encodés respectivement par NFKBIA et NFKBIE) ont été identifiées dans 10-20 % des cas. Ainsi que des gains génomiques de Rel sont présents dans environ 30 % des cas de LH.

Le gène TNFAIP3 qui encode le A20 (un inhibiteur de l'activité NF-kb) est inactivé dans 40 % des cas de LH classique. Plus intéressant, la mutation de TNFAIP3 est presque mutuellement exclusive dans les cas infectés par EBV, ce qui suggère que l'inactivation de TNFAIP3 et l'infection EBV se complètent dans la pathogenèse du LH.

Une autre mutation connue conduisant à l'activation de la voie NF-kb est le gain de NIK (NF- κ B inducing kinase), observé dans 25 % des cas. NIK est un

régulateur positif de la voie alternative, et son activation consécutive conduit à soutenir la signalisation de Rel B dans le LH.

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

❖ LA VOIE JAK/STAT

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

Les études moléculaires récentes ont montré que la voie de signalisation JAK/STAT était dérégulée dans certaines lignées de LH donnant un signal de prolifération et un signal anti-apoptotique aux cellules tumorales. [41]

Les cellules de Hodgkin comportent une activation de STAT3, STAT5, STAT6, médiée par des cytokines comme IL13 ou IL21. Ces cytokines sont produites par les cellules tumorales elles-mêmes ou par le microenvironnement, suggérant une stimulation autocrine. [42]

JAK 2 est une protéine à activité tyrosine kinase, jouant le rôle de médiateur dans la signalisation des cytokines. L'activation de JAK2 par la liaison avec son ligand active les protéines STAT qui régulent l'expression des gènes cibles de la survie cellulaire, de la prolifération et de la différenciation cellulaire, comme SOCS, BCL-XL, CDKN1A, CCND1 et MYC. [43]

La voie JAK/STAT est une voie comportant des anomalies génétiques dans les cellules de Hodgkin. Le gain de copies de la région 9p24.1 contenant le gène JAK2 est une anomalie récurrente dans le LH, mise en évidence dans 30 à 40 % des cas par plusieurs études [44,45], et semble être le mécanisme prédominant de la dérégulation de JAK2 dans le LH.

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

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

❖ LA VOIE PI3K ET MEK

La voie PI3K peut être activée à l'aide des signaux transmis par CD40, CD30, RANK et du récepteur à l'activité tyrosine kinase (TRKs). Son action a été démontrée par la phosphorylation de l'AKT et la présence de plusieurs protéines cibles dans la plupart des cas de LH.

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

L'activation de la voie MAPK/ERK est une réponse à divers stimuli extracellulaires qui régulent l'apoptose, la prolifération et le déclenchement des signaux de différenciation.

CD30, CD40 et la stimulation de RANK conduisent à des formes actives de plusieurs membres de la famille MAPK (sérine/thréonine kinases) exprimées par les cellules HRS. L'inhibition de l'activité ERK a des effets antiprolifératifs dans des lignées cellulaires du LH.

Notch1 facteur de différenciation T perte phénotype B (E2A)

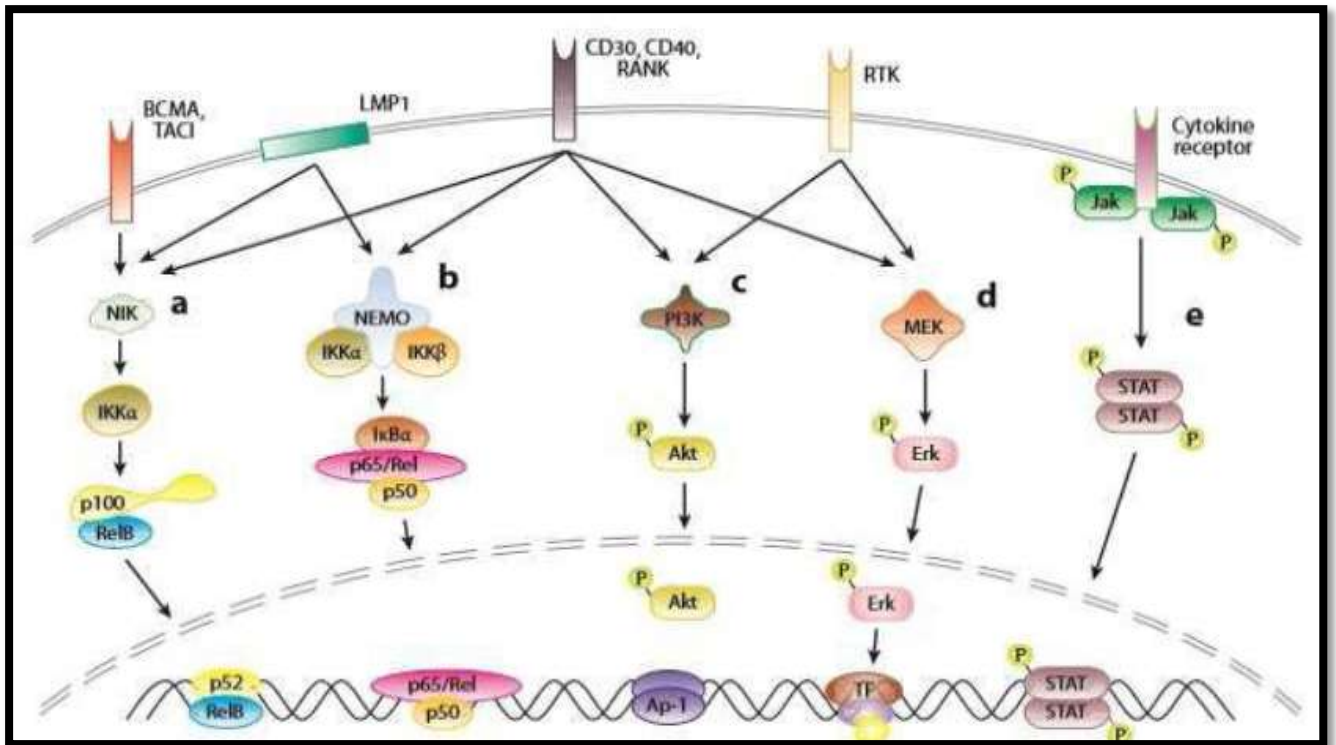


Figure 07 : Voies de signalisation dans le LH .La voie « a » représente la voie alternative de NF-κB, la voie « b » représente la voie canonique de NF-κB, « c » représente la voie PI3K, « d » représente la voie MEK, « e » représente la voie JAK/STAT.[45]

c. Role des cytokines et chemokines dans le lh

Les altérations génétiques ne sont pas la seule cause de l'activité constitutive des voies de signalisation. Les cytokines et chimiokines produites par les cellules HRS ainsi que les cellules du microenvironnement stimulent, d'une manière paracrine et/ou autocrine, l'activation des signaux de transcription dérégulés dans LH et contribuent à la prolifération des cellules HRS. [48]. Par exemple, l'activation de la voie NF-κB résulte de la sécrétion des facteurs BAFF (B-cell activating factor) et APRIL (aproliferation-inducing ligand) par les cellules HRS via les récepteurs BCMA et TACI.

Plusieurs autres cytokines telles que : l'IL-1.2.3.4.5.6.7.8.9.10.12, RANKL, CD30L, CD40L, et des chimiokines : RANTES (CCL5), Eotaxin, TARC(CCL17), MIP-3α(CCL20) influencent sur la survie des cellules HRS et le maintien d'un microenvironnement favorable. [55] (**figure 8**)

d. Résistance à l'apoptose : voies des caspases

- ❖ **Voie extrinsèque** : Apoptose médiée par la voie CD95/Fas= famille des TNF récepteurs
 - **c-FLIP**(c-FLICE inhibitory protein)= inhibiteur de la voie des caspases (c FLIP et XIAP sont des cibles de NFκB)
 - **Surexpression de c-FLIP conduit à la résistance à l'apoptose médiée par Fas.**
- ❖ **Voie intrinsèque** : Apoptose médiée par la voie des mitochondries.

Protéine **XIAP** (X linked inhibitor of apoptosis) se lie à caspase3 et bloque la voie des caspases. **Donc l'activation constitutive de XIAP confère une résistance à l'apoptose.**

L'inactivation du gène suppresseur de tumeur RASSF1A.

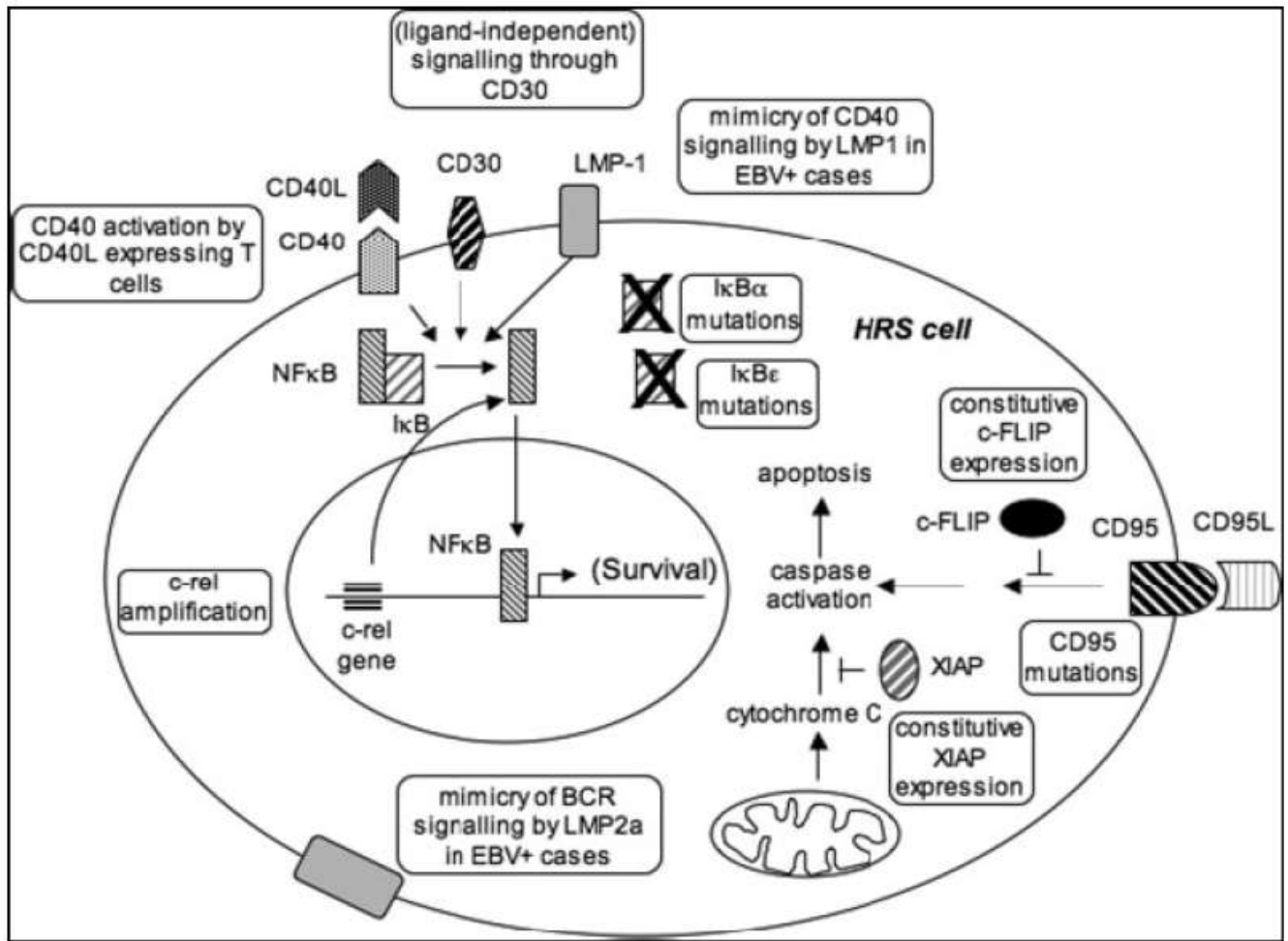


Figure 08 : Phénomènes pro-prolifératifs et anti-apoptotiques dans la cellule de RS

e. Interaction entre le microenvironnement et les cellules hrs

Les cellules inflammatoires du microenvironnement tumoral du LH auraient un rôle de stimulation de la prolifération sur les cellules de Reed Sternberg par la sécrétion de cytokines et de chémokines dans le but de maintenir une immunosuppression vis-à-vis de ces cellules tumorales (Figure 9). [50] Environ 98-99 % des tissus malins comprennent des cellules non malignes réactionnelles telles des lymphocytes B, les cellules T, les mastocytes, les macrophages, les éosinophiles, les neutrophiles, les cellules plasmiques, les cellules épithélioïdes, les fibroblastes et le collagène avec un degré de fibrose plus ou moins important.

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

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

Diverses autres cellules dans le microenvironnement interagissent également avec les cellules HRS pour maintenir son microenvironnement pathologique. [55]

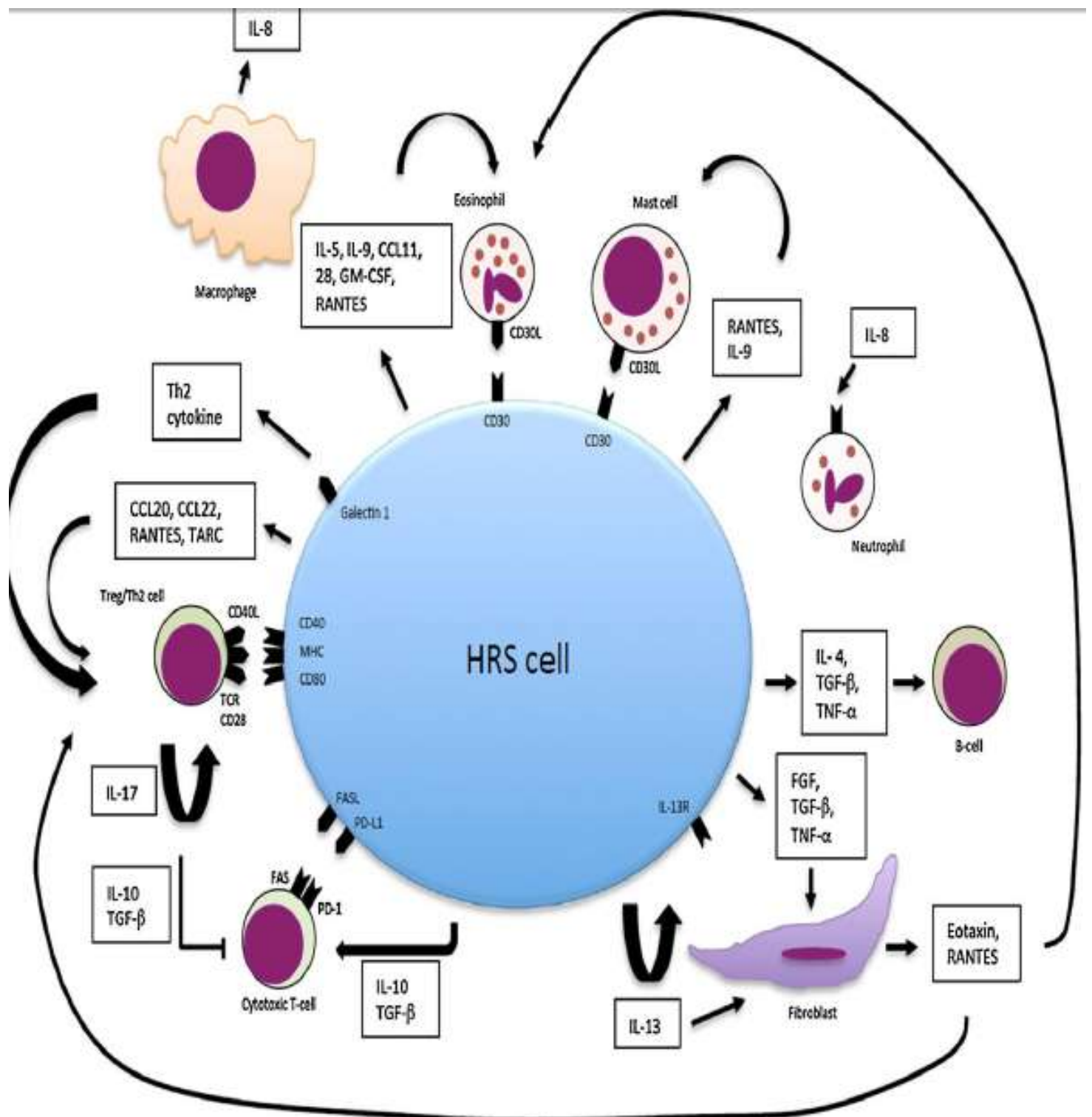


Figure 09 : L'Interaction complexe des cellules HRS avec les cellules du microenvironnement. [55]

V. ETUDE CLINIQUE

A. Circonstances de découverte

Dans sa forme habituelle, le LH est révélé par une macro adénopathie accompagnée de symptômes généraux, cette association est très évocatrice mais n'existe pas toujours, au contraire le début est généralement insidieux et progressif.

1. Les signes et symptômes évocateurs

- ❖ **Les adénopathies superficielles** : dans 80% des cas, Le LH est révélé, par l'existence d'adénopathies périphériques palpables, le plus souvent, de siège cervical ou sus-claviculaire.

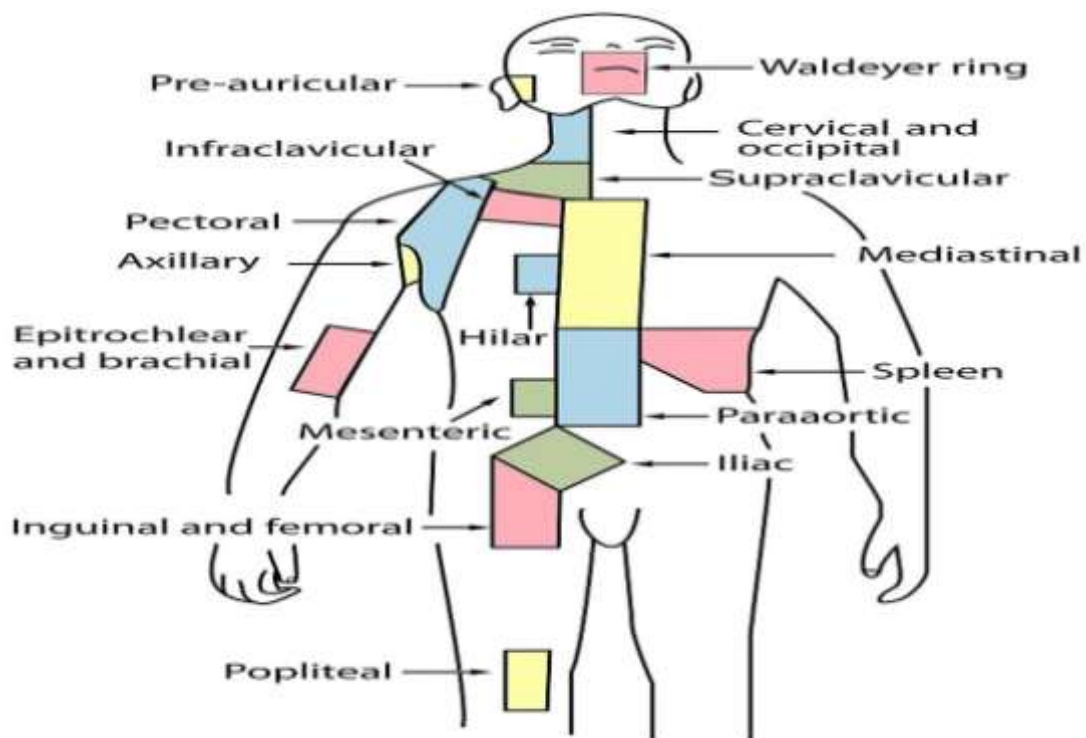


Figure 10 : Répartition schématique des zones de drainage lymphatique

- ❖ **les signes généraux** : Dans 10 à 20 % des cas, la maladie est révélée par des signes généraux : fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement, prurit.
- ❖ **Les adénopathies profondes** : de siège médiastinal révélées :
 - Soit fortuitement (élargissement du médiastin sur la radiographie pulmonaire)

Ou par :

- une toux sèche et persistante.
- une gêne thoracique.
- des signes compressifs.

D'autres signes plus rares :

- ✓ Un prurit inexpliqué généralisé rarement donne lieu à des lésions de grattage à cause de son intensité.
- ✓ Des douleurs abdominales, un œdème déclive ou une ascite témoignant de localisation sous diaphragmatique compressive.
- ✓ Un syndrome inflammatoire biologique inexpliqué et marqué.
- ✓ Les atteintes extra-ganglionnaires, à l'exception de la moelle osseuse, de la rate et du foie sont rares, les tableaux cliniques qui conduisent à la découverte d'une tumeur viscérale primitive : tube digestif, poumon, os, etc... sont tout à fait exceptionnels et doivent faire reconsidérer tout diagnostic anatomo-pathologique qui ne s'appuierait pas sur une argumentation de certitude. Par contre, les atteintes viscérales associées aux adénopathies sont découvertes dans 15 à 20% des cas définissent les stades étendus.

2. Examen clinique

Les adénopathies sont asymétriques de volume variable d'un territoire à un autre, indolores fermes mais un peu élastiques mobiles par apport au plan profond et superficiel sans périadenite non compressives.

Les signes généraux à rechercher :

- ✓ Altération de l'état général avec un amaigrissement important significatif > 10% du poids du corps sur un délai de moins de 6 mois.
- ✓ Une fièvre isolée, prolongée, non expliquée par une cause infectieuse

- ✓ Des sueurs profuses souvent nocturnes
- ✓ Et un prurit s'accompagnant de lésion de grattage sans affection dermatologique.

Le reste de l'examen doit rechercher systématiquement une splénomégalie une hépatomégalie, un examen ORL à la recherche d'une infiltration de l'anneau de Waldeyer des sinus, de la thyroïde, des glandes salivaires...).

3. La démarche diagnostique :

Débute par un examen clinique rigoureux des aires ganglionnaires ainsi que la recherche d'hépatosplénomégalie.

❖ LA BIOLOGIE

- Le contexte clinique reste le plus important, il n'y a pas d'examens biologiques spécifiques pour orienter le diagnostic, en pratique habituelle :
- **un hémogramme** : souvent normal au polynucléose neutrophiles, parfois une hyperéosinophilie.
- **Vs** : elle peut être accélérer.
- **IDR à la tuberculine** : négative dans 75% témoin de troubles immunitaires portant sur l'immunité cellulaire avec altération de certaines fonctions cellulaires T.

❖ L'IMAGERIE INITIALE

La radiographie pulmonaire ;L'atteinte thoracique initiale lors d'un lymphome hodgkinien reste fréquente ; surtout médiastinale, plus que parenchymateuse pulmonaire ou pleurale. La localisation médiastinale est décrite chez plus de 60% des patients et elle peut être révélatrice dans 10 à 15%des cas. Le rapport médiastino-thoracique (IMT) est un facteur pronostique péjoratif lorsqu'il est >0.33 témoin d'une atteinte médiastinale volumineuse dite **bulky**

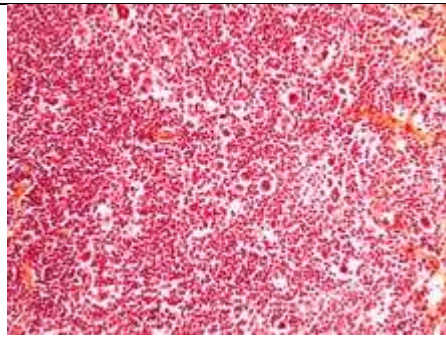
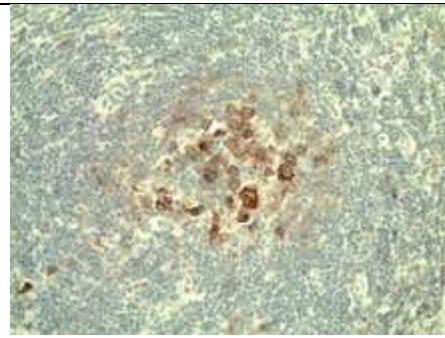


Figure 11 : Radiographie thoracique montre l'élargissement médiastinale

❖ **Examen de certitude**

➤ . **La cytoponction ganglionnaire :** a une valeur d'orientation en mettant en évidence la cellule de Reed-Sterberg. Mais le diagnostic formel de lymphome hodgkinien repose sur l'étude anatomopathologique d'un ganglion ceci impose une biopsie d'une adénopathie.

➤ **LA BIOPSIE :**

	
<p>Figure12: lymphome de hodgkin coloration HES</p>	<p>Figure13: lymphome de Hodgkin, immunohistochimie CD30+ marquage membranaire et golgien</p>

La biopsie d'une adénopathie réalisée soit de façon chirurgicale (exérèse d'un ganglion) soit par ponction biopsie au trocart d'un ganglion faite par voie externe, par un radiologue, sous contrôle d'une échographie ou d'un scanner.

L'examen anatomopathologique révélera l'association de la présence de grandes cellules malignes (**dites de Reed-Sternberg [RS]**), binucléées, avec des nucléoles proéminents, et d'une destruction de l'architecture normale du ganglion. Il existe également une importante réaction cellulaire faite de lymphocytes T, d'histiocytes et d'éosinophiles.

À cette étude anatomopathologique, sera couplée une étude de l'immunophénotype des cellules tumorales. Les cellules sont typiquement **CD15+** et **CD30+**, souvent **CD25+** et, dans près de la moitié des cas LMP+ (marqueur

traduisant que les cellules de Reed-Sternberg contiennent le génome du **virus d'Epstein-Barr**) ; le **CD20** (marqueur B) est le plus souvent négatif; sa positivité devrait faire évoquer un lymphome de Popemma, doit être en revanche vérifiée.

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

❖ **Classification histologique**

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

Le classement établi par Rye en **1965** distingue quatre types :

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

Plus récemment, la classification OMS a exclu de ce cadre les formes nodulaires riches en lymphocytes, considérées maintenant comme une entité à part (lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (NLPH) des anglo-saxons, anciennement appelé lymphome de Popemma ou paragranelome de Popemma et Lennart). Qu'elle distingue du LH classique avec comme sous-entités :

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

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

4. Bilan d'extension

Le bilan d'extension de la maladie, souvent intriquées avec le bilan diagnostique, est nécessaire pour proposer le traitement le plus adapté, afin d'améliorer le pronostic des stades étendue et de limiter le risque de complication iatrogènes dans les stades localisés.

❖ Ce bilan débute par l'examen clinique à la recherche de syndrome tumoral périphérique ; les adénopathies sont notées sur un schéma corporel avec leur topographie leur nombre et leur dimension. (**FIGURE5**).

❖ L'imagerie :

- La radiographie pulmonaire
- La tomodensitométrie TDM cervico- thoraco-abdomino-pelvien : la tomodensitométrie (TDM) est une méthode d'imagerie médicale qui utilise un équipement radiographique particulier pour prendre de multiples images sous différents angles autour du corps. Un ordinateur traite l'information tirée des images et produit une image montrant une coupe transversale de la région examinée. On soumet les patients à une tomodensitométrie du cou, de la poitrine, de l'abdomen et du bassin – toutes les régions où se trouvent les nœuds lymphoïdes – afin de relever les sites de la maladie. La tomodensitométrie montrera aussi s'il y a atteinte des poumons, du foie ou d'autres organes. Ces renseignements aident à déterminer le stade du LH.
- **TEP-FDG** ; Tomographie par émission de positons avec injection de fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) ; est une technique d'imagerie qui produit une image 3D des processus fonctionnels de l'organisme. Dans ce test d'imagerie, une petite quantité de fluorodésoxyglucose (FDG), un glucose radioactif, est injectée au patient. Le FDG est ensuite absorbé par les cellules tissulaires. Certains organes de l'organisme absorbent des taux plus élevés de glucose que d'autres. Le cancer croît plus rapidement que le tissu sain, Dans la TEP-FDG, l'appareil détecte les radiations produites grâce au FDG et produit des images de l'organisme codées en couleurs, qui montrent les différences d'accumulation de glucose dans les organes normaux et les tissus potentiellement cancérigènes. Souvent, ces images orientent vers un site de biopsie approprié
- Tomographie par émission de positons/tomodensitométrie (TEP/TDM) – Cette combinaison est essentielle pour déterminer le stade de la maladie avec précision ainsi que les marges radiothérapeutiques (au besoin), et pour donner des références en vue de l'évaluation de la réponse thérapeutique future. L'utilisation de la TEP/TDM est de plus en plus répandue pour l'évaluation de la réponse durant le traitement. On a établi qu'un résultat négatif à cet examen combiné après deux cycles de traitement est un indicateur pronostique important
- Imagerie par résonance magnétique (IRM) dans certains cas – Les puissants signaux générés dans les tissus en réponse au champ magnétique produit par l'appareil sont convertis par ordinateur en images de coupe transversale (tranches) claires et détaillées de l'organisme. Ces «tranches» peuvent être projetées sur un écran vidéo et enregistrées sur un disque à des fins d'analyses futures. Ce test est rarement utilisé pour diagnostiquer un LH;

cependant, si un médecin pense que la maladie touche la moelle épinière ou le cerveau, l'IRM peut être utile pour examiner ces régions.

- ❖ **Biopsiémédullaire** : elle permet d'affirmer l'existence d'un envahissement de la moelle osseuse par le lymphome et sera réalisé en fonction du stade des signes généraux.

VI. STADIFICATION ET FACTEURS PRONOSTIQUES :

La stadification du LH est fondée sur le système de stadification d'Ann Arbormodifiée par Costwolds

Stade I Atteinte d'une seule région ou d'un seul groupe de nœuds lymphoïdes.

Stade II Atteinte d'au moins deux régions de nœuds lymphoïdes du même côté du diaphragme.

Stade III Atteinte de groupes de nœuds lymphoïdes des deux côtés du diaphragme (p. ex., le cou, la poitrine et l'abdomen).

Stade IV Atteinte de groupes de nœuds lymphoïdes des deux côtés du diaphragme ou atteinte d'organes comme les poumons, la rate, le foie, les os ou la moelle osseuse.

Chaque stade est classé dans la catégorie A, B, (voir le tableau 1).

- Catégorie A : absence de symptômes
- Catégorie B : présence de symptômes B
 - Fièvre inexplicquée
 - Sueurs nocturnes excessives
 - Perte inexplicquée de plus de 10 % du poids corporel
- Une atteinte viscérale par contiguïté à partir d'une adénopathie pathologique ne constitue pas un caractère de stade IV. On signale cette atteinte par contiguïté par la lettre **E** suivi de l'organe concerné en complément du stade.

Selon le système de classification d'Ann Arbor, un LH de stade IIB signifie que le patient présente :

- Une atteinte de deux régions ou plus de nœuds lymphoïdes du même côté du diaphragme (p. ex., nœuds lymphoïdes hypertrophiés dans le cou et près de la clavicule ou dans le cou et aux aisselles).
- Une fièvre et ou des sueurs excessives et ou une perte de poids.

❖ **Facteurs pronostiques du lymphome hodgkinien de stade précoce.**

Les classifications pronostiques des lymphomes hodgkiniens résultent de la combinaison de plusieurs facteurs pronostiques (l'âge, le sexe, le stade Ann Arbor, l'existence de signes généraux, le nombre de sites ganglionnaires atteints, l'existence d'atteinte sous diaphragmatique ou d'une masse bulky et la perturbation des paramètres biologiques...). Pour les stades localisés deux classifications reconnues et validées sont adoptées (annexe 3) : l'EORTC (organisation européenne de recherche sur le traitement du Cancer) qui permet de distinguer 2 groupes (favorable et défavorable), et la classification allemande GHSG (German Hodgkin Lymphoma Study Group) qui stratifie 3 groupes pronostiques : (précoce, intermédiaire et avancé)

On considère que les patients sont atteints d'un LH de stade précoce favorable lorsque la maladie est de stade I ou de stade II et qu'aucun facteur de risque défavorable n'est présent. Parfois, les patients atteints d'un LH de stade précoce favorable sont traités avec des schémas thérapeutiques moins intensifs. Cependant, l'utilisation des renseignements issus de la stadification pour modifier le traitement est variable

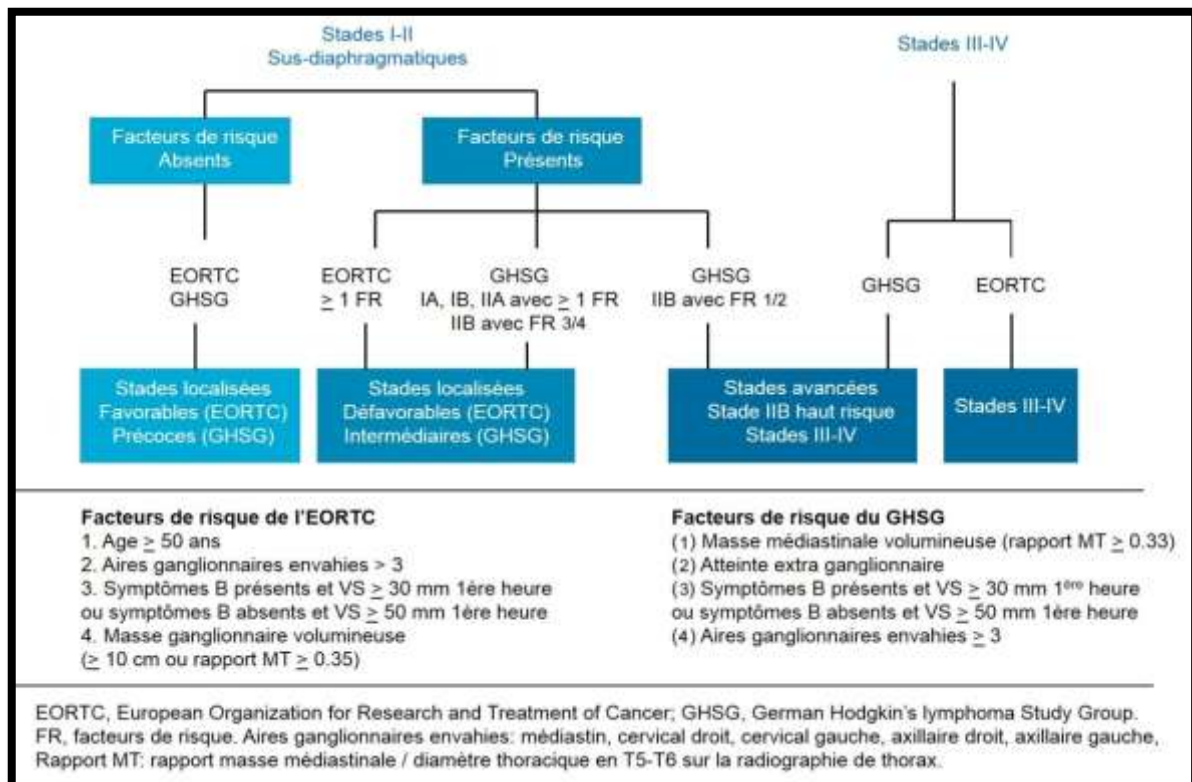


Figure 14 : Stratification pronostique des stades localises du lymphome d'hodgkin en fonction des groupes

❖ **INDEX PRONOSTIQUE INTERNATIONAL (SPI) POUR LE LYMPHOME HODGKINIEN DE STADE AVANCE**

Une collaboration internationale entre plusieurs groupes de recherche sur le cancer en Amérique du Nord et en Europe a évalué des milliers de patients atteints de lymphome avancé (stades III et IV) et identifié plusieurs facteurs pronostiques défavorables (voir le tableau).

Ces facteurs constituent une base permettant de recommander un traitement plus ou moins agressif, y compris une greffe de cellules souches, chez les patients à haut risque. SPI est défini par le nombre de facteurs pronostiques défavorables au moment du diagnostic. Il aide les médecins à déterminer le traitement et à prédire le pronostic chez les patients atteints d'une maladie avancée.(65)

Facteurs de risque (FR)	Groupes pronostiques
Albuminémie < 4 g/dL ²⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Favorable si ≤ 2 FR • Défavorable si ≥ 3 FR
Hémoglobinémie < 10,5 g/dL	
Sexe masculin	
Âge ≥ 45 ans	
Stade IV d'Ann Arbor	
Leucocytose (≥ 15 000/mm ³)	
Lymphocytopénie (< 8 % et/ou < 600/mm ³)	

Tableau 02 : Stratification pronostique des stades etendus du lymphome d'hodgkin selon (spi)

VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

A. Évaluation préthérapeutique

Le bilan préthérapeutique identifie les comorbidités, évalue la faisabilité des différentes options de traitement et recherche des facteurs pronostiques. Ces

éléments guideront ensuite la décision thérapeutique discutée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

1. Biologie

Examens systématiques :

- hémogramme : pour documenter une anémie, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une lymphopénie ;
- vitesse de sédimentation : facteur de risque pour les formes localisées sus diaphragmatiques
- ; protéine C réactive ;
- LDH et albuminémie : paramètres pronostiques des formes disséminées ;
- bilan hépatique ;
- ionogramme ;
- créatininémie ;
- sérologies hépatites B, C et VIH.

Examens à faire selon les cas :

- TSH si une irradiation cervicale est prévue ;
 - test de grossesse chez les femmes en âge de procréer.
- D'autres examens biologiques peuvent être demandés selon les besoins, en fonction de l'âge, de l'état clinique et des comorbidités du patient.

Marqueurs tumoraux Il n'y a pas de marqueur tumoral du lymphome de Hodgkin.

2. Explorations fonctionnelles

- Évaluation de la fonction ventriculaire gauche, par échographie ou scintigraphie, avant un traitement par adriamycine.
- Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) si une chimiothérapie avec bléomycine est envisagée (toxicité pulmonaire)

3. Préservation de la fertilité

Chez l'homme, du fait des signes généraux du lymphome de Hodgkin, on peut constater avant tout traitement une oligospermie ou une azoospermie. De plus, une stérilité due à la chimiothérapie peut survenir de façon transitoire ou définitive.

Pour le sujet jeune en particulier, une consultation dans une structure assurant la conservation des gamètes et tissus germinaux à usage autologue doit être proposée. Selon le souhait du patient, elle doit avoir lieu avant la mise en place du traitement, en vue d'une cryoconservation de sperme.

Pour les femmes en âge de procréer, le recours à une équipe spécialisée pour la mise en œuvre de mesures de préservation de la fertilité (éventuellement cryoconservation de tissu ovarien) peut être proposé dans certains cas, en fonction du traitement initial. Il le sera, de façon plus courante, avant un traitement de deuxième ligne en raison de l'intensification thérapeutique. Compte tenu des risques tératogènes des traitements, une contraception efficace doit être proposée aux patients (hommes et femmes).

B. Stratégies thérapeutiques

La stratégie thérapeutique est définie en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant, sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cet avis est présenté au patient au cours d'une consultation d'annonce. L'ensemble de ces éléments est consigné dans le programme personnalisé de soins remis au patient et adressé au médecin traitant.

Au cours du traitement, une symptomatologie douloureuse, un état nutritionnel précaire, une détresse psychologique, un contexte social défavorable à une prise en charge optimale doivent être systématiquement recherchés. Il est nécessaire de préserver la qualité de vie et de proposer un soutien au patient et à son entourage (choix d'une personne de confiance, rédaction de directives anticipées ; accès aux soins de support, etc.).

Les patients doivent être informés de toutes les options thérapeutiques disponibles dans leur situation, y compris les essais cliniques, avec une information sur les bénéfices attendus et les effets indésirables potentiels.

Concernant la participation à un essai clinique, les patients doivent recevoir une information orale et écrite. S'ils acceptent cette participation, ils doivent signer un formulaire de consentement éclairé. À tout moment, ils peuvent revenir sur leur décision et quitter l'essai.

Tout patient âgé de plus de 75 ans devrait bénéficier d'une évaluation gériatrique avant la présentation de son dossier en RCP, afin de conduire le

traitement le plus adapté. En cas d'infection virale par le VIH, le VHB ou le VHC, la prise en charge du patient doit impliquer les spécialistes concernés.

La chimiothérapie tient une place importante dans le traitement du lymphome de Hodgkin, quel que soit son stade. Aujourd'hui, la radiothérapie n'est plus le traitement de base de cette maladie, ses indications sont plus limitées et elle intervient en complément de la chimiothérapie.

Le choix du protocole de chimiothérapie relève d'une discussion dans le cadre d'une RCP et avec le patient en tenant compte notamment de l'âge, des comorbidités, du risque de stérilité et de ménopause précoce, de complications pulmonaires et cardiaques et du risque de second cancer.

➤ Stades localisés (I et II) sus-diaphragmatiques

Le traitement de référence associe une phase de chimiothérapie (protocole à base d'ABVD) suivie un mois après la dernière cure de l'irradiation des territoires ganglionnaires initialement atteints.

Le nombre de cures de chimiothérapie, 2 à 4, varie selon les facteurs pronostiques.

➤ Stades localisés (I et II) sous-diaphragmatiques

La prise en charge thérapeutique est adaptée au cas par cas et comprend une phase de chimiothérapie suivie éventuellement d'une radiothérapie.

➤ Stades disséminés (III et IV)

Le traitement de référence est une chimiothérapie exclusive (protocole ABVD ou BEACOPP renforcé), comprenant 6 à 8 cures.

L'indication d'une irradiation complémentaire, en cas de réponse partielle à la chimiothérapie initiale, est exceptionnelle et fait l'objet d'une discussion en RCP.

. Évaluation de la réponse

Une évaluation à mi-parcours et en fin de traitement est réalisée et permet de distinguer différentes réponses thérapeutiques :

- réponse complète ;
- réponse partielle ;
- maladie stable ;
- maladie progressive.

Les formes dites réfractaires (maladies stable et progressive) vont nécessiter un traitement de deuxième ligne.

Description des modalités thérapeutiques

1. Chimiothérapie

a. Abord veineux

En raison de la nature des chimiothérapies prescrites pour le lymphome de Hodgkin, une chambre implantable est généralement mise en place, parfois de façon différée en cas de gros médiastin (risque de thrombose). Elle ne nécessite pas de soins particuliers en dehors des cures de chimiothérapie et ne limite pratiquement pas la réalisation des activités quotidiennes.

b. Modalités

Protocole ABVD : cures de 28 jours :

- réalisé habituellement en ambulatoire ;
- chaque cure comporte 2 perfusions identiques à J1 et J15 ;
- 2 à 4 cures pour les stades localisés, 6 à 8 pour les stades disséminés.

Protocole BEACOPP (plus rarement utilisé) : cures de 21 jours :

- réalisé en partie en ambulatoire, avec un risque d'hospitalisation entre les cures pour surveillance d'aplasie fébrile.

c. Rechute

En cas de rechute, les chimiothérapies proposées (plus intenses) nécessitent le plus souvent des hospitalisations répétées et le traitement peut se terminer par une intensification avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Il n'y a pas d'indication d'intensification de la chimiothérapie avec autogreffe en première ligne.

2. Radiothérapie

La radiothérapie est mise en œuvre environ un mois après la chimiothérapie et dure en général 3 à 4 semaines, à raison de 5 séances hebdomadaires.

L'irradiation des territoires initialement atteints est préconisée à la dose de 30 Gy.

Le principe actuel est d'irradier uniquement les territoires atteints initialement (technique « involvedfield ») et non plus l'ensemble des aires ganglionnaires. Les techniques actuelles (radiothérapie de conformation et

radiothérapie en modulation d'intensité) permettent de diminuer l'irradiation des tissus sains.

Pour les femmes, une contraception est indispensable compte tenu du risque inhérent aux rayonnements utilisés et au rayonnement diffusé.

3. Immunothérapie

Les deux piliers du traitement de première ligne du lymphome de Hodgkin sont longtemps restés la chimiothérapie, combinée à la radiothérapie dans les formes localisées. Deux modalités d'immunothérapie sont efficaces dans le lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire : par anticorps immuno-conjugués anti-CD30 et par inhibiteur des checkpoint immunitaire anti-PD1. Ces immunothérapies pourraient s'inscrire prochainement comme un troisième pilier de traitement, dès la première ligne.(66)

a. Le Brentuximab Vedotin

Les patients présentant une maladie de Hodgkin en rechute précoce/réfractaire ont un pronostic sombre. Le brentuximabvedotin, nouvel anticorps conjugué, a démontré son efficacité clinique chez des patients lourdement traités, tout en étant bien toléré, sa toxicité principale étant une neuropathie périphérique. Des essais sont en cours pour le positionner plus précocement dans la prise en charge de ces patients, en monothérapie ou en association. Les anticorps conjugués (ADC) associent chimiquement un anticorps monoclonal à des agents cytotoxiques ou à des toxines. L'avantage de ces thérapeutiques sur la chimiothérapie, est qu'ils sont conçus pour délivrer l'agent cytotoxique spécifiquement aux cellules tumorales améliorant ainsi le profil de sécurité de la molécule. Le brentuximabvedotin (SGN-35) est un nouvel ADC qui se lie au marqueur de surface cellulaire CD30. Il est constitué d'un anticorps monoclonal anti-CD30 (cAC10), conjugué par une protéase clivable à un puissant agent anti-microtubulaire, la monométhylauristatine E (MMAE), un analogue synthétique de la dolastatin. Après sa liaison aux cellules CD30-positives, le brentuximabvedotin est intériorisé, libérant le MMAE. Sa fixation à la tubuline perturbe le réseau de microtubules, et induit un arrêt du cycle cellulaire, entraînant la mort par apoptose des cellules tumorales de LH in vitro et inhibe la progression de la maladie dans des modèles de xélogreffes sous-cutanées de LH chez des souris immunodéficientes., l'Adcetris a obtenu une AMM européenne le 30

octobre 2012, dans le traitement de la MH CD30 positive en rechute ou réfractaire de l'adulte après auto ou après au moins deux traitements antérieurs quand l'auto ou une polychimiothérapie ne sont pas des options de traitement. La posologie recommandée est donc de 1,8 mg/kg administré toutes les 3 semaines en perfusion de 30 minutes, pour un maximum de 16 cycles ou progression ou toxicité, et pour un minimum de 8 cycles. En cas de toxicité neurologique ou de neutropénie une réduction de posologie à 1,2 mg/mg est recommandée ou un report de la cure. Si le poids du patient est supérieur à 100 kg, le calcul de la dose doit utiliser 100 kg soit 180 mg. Enfin, comme pour les dérivés des poisons du fuseau, toute prise concomitante d'un puissant inhibiteur du CYP3A4 doit être étroitement surveillée.(67)

b. Inhibiteurs des points de contrôle

À la suite de leurs résultats encourageants dans les tumeurs solides, les inhibiteurs des points de contrôle(anti-CTLA-4, anti-PD-1) ont également fait l'objet d'évaluations dans les hémopathies malignes .Le LH est à ce jour le cancer qui présente la plus grande sensibilité aux anticorps anti-PD-1. Une des explications pourrait résider dans le fait que la cellule de Reed-Sternberg exprime PD-L1 dans la quasi-totalité des cas, en raison d'altérations génomiques en 9p24 responsables d'une amplification des gènes PD-L1 et PD-L2 (1). Les premiers résultats testant les anticorps anti-PD-1 dans le LH portent sur de faibles effectifs (23 et 31 patients, respectivement), tous déjà lourdement traités, la majorité d'entre eux ayant déjà reçu un traitement par brentuximabvedotin [BV] et/ou une autogreffe. Cependant, les résultats ont été spectaculaires, montrant une régression tumorale chez la quasi-totalité des sujets . L'étude CheckMate-205 a évalué le nivolumab chez 80 patients souffrant d'un LH en rechute après autogreffe et BV. Elle a confirmé l'efficacité du nivolumab chez ces patients(4). Ces résultats ont conduit à l'approbation du nivolumab dans cette indication par la Food and Drug Administration (FDA) en mai 2016, puis par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en novembre 2016. À ce jour, les 2 plus grandes études rapportées testant les anti-PD-1 dans le LH sont CheckMate-205 (143 patient traités par nivolumab) et KEYNOTE-087 (210 patients traités par pembrolizumab) . Ces études, qui totalisent plus de 350 patients, montrent des taux de réponse objective (RO) autour de 70% et des taux de réponse complète (RC) de l'ordre de 20%. Il ne semble pas y avoir de différence d'efficacité évidente selon les traitements antérieurement reçus (BV ou autogreffe), ni entre le nivolumab et le

pembrolizumab. Même si les réponses aux anti-PD-1 sont très importantes dans le LH, une proportion significative des patients en réponse incomplète semble ensuite échapper au traitement. En effet, l'actualisation de l'étude CheckMate-205 (avec un suivi minimum de 12 mois) a montré que, chez les patients en réponse partielle (RP), la médiane de durée de réponse est de 13 mois, et la survie sans progression (SSP), de 15 mois (5). La question se pose donc de savoir si, chez ces patients, il faut poursuivre les anti-PD-1, au risque de voir la maladie échapper secondairement, ou s'il faut les allogreffer. L'étude de R.W. Merryman et al. a montré que les patients allogreffés qui avaient reçu un traitement préalable par anti-PD-1 présentaient davantage de toxicités, en particulier des risques de maladie veinoocclusive et de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) aiguë, parfois fatales. On note également la survenue, chez plusieurs patients, de syndromes fébriles non infectieux. De façon intéressante, les taux de rechutes semblent toutefois moins importants chez les sujets allogreffés ayant reçu un traitement préalable par anti-PD-1 (comparaison historique). Une étude française s'est intéressée aux patients traités par anti-PD-1 après une allogreffe hématopoïétique. Les patients ayant présenté une GVH sévère étaient exclus de cette étude. Ce travail a montré que le traitement par nivolumab peut réactiver des GVH aiguës. Celles-ci surviennent tôt (dans la semaine) après l'introduction du nivolumab et sont parfois fatales. On observe que ces GVH sont toutes survenues chez des patients qui avaient précédemment présenté une GVH aiguë. Enfin, l'efficacité antitumorale du nivolumab dans cette situation semble très bonne, avec un taux de RO de 95%, dont 42% de RC. De nombreuses études d'association sont également en cours (tableau I, p. 78). On retiendra en particulier 2 études associant nivolumab et BV dont les premiers résultats ont été présentés à l'ASH en 2016. Dans ces études, les taux de RC étaient très importants (62 et 66%). Une autre étude (CheckMate-039) a testé la combinaison nivolumab + ipilimumab. Parmi les 31 patients atteints d'un LH, le taux de RO a été de 74%, et le taux de RC, de 19%, résultats qui sont sensiblement comparables à ce qui est obtenu avec le nivolumab en monothérapie. D'autres essais d'association sont également en cours, qui évaluent notamment nivolumab + ABVD en première ligne, nivolumab + ibrutinib en rechute, ou encore la triple association nivolumab + ipilimumab + BV en rechute. Enfin, le mécanisme d'action des anti-PD-1 dans le LH n'est pas complètement élucidé, puisque la plupart des cellules tumorales ont perdu l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). En effet, on observe une diminution ou même l'absence de β 2-microglobuline/CMH-I dans 79% des cas et du CMH 2 dans 67 des cas.(68)

4. Traitement Symptomatique

Le médecin traitant coordonne les soins en ambulatoire, et en particulier les traitements symptomatiques, en lien avec l'équipe spécialisée.

D'autres structures de soins peuvent être impliquées : service de soins de suite et de réadaptation (SSR), hospitalisation à domicile (HAD), réseau de santé, consultation d'algologie, services ou unités mobiles de soins palliatifs, etc.

C. effets indésirables et complications précoces des traitements

Le médecin traitant participe au suivi et à la prise en charge des complications, en lien avec l'équipe spécialisée et l'entourage du malade. Pour ce faire, le protocole de traitement mentionnant les complications les plus fréquentes doit lui être transmis rapidement.

1. Effets indésirables liés à la chimiothérapie

Les effets indésirables sont décrits dans le résumé des caractéristiques du produit des molécules correspondantes. L'attention du patient doit être attirée sur le fait qu'il existe des traitements pour atténuer, voire supprimer ces effets indésirables, qu'ils peuvent faire l'objet d'ordonnances établies préventivement mais également sur le fait que l'absence d'effets indésirables en cours de chimiothérapie est possible et ne remet nullement en cause l'efficacité du traitement. La chimiothérapie par BEACOPP entraîne une toxicité hématologique beaucoup plus sévère que celle par ABVD.

Tableau03. Effets indésirables aigus les plus fréquents de la chimiothérapie.

Effets indésirables	Conduite à tenir
Nausées ;vomissements, constipation	Prescription systématique d'antiémétiques. Conseils alimentaires, laxatifs
Anémie Neutropénie fébrile (à partir de J9-J10)	• Prescription de facteurs de croissance à discuter par l'équipe

après BEACOPP) Thrombopénie (surtout après BEACOPP)	spécialisée • Si T° > 38,5 °C : recherche d'un foyer infectieux, hémogramme et prescription d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre si PNN < 0,5 G/l. Hospitalisation à discuter au cas par cas avec l'équipe spécialisée
Douleurs osseuses sous G-CSF	Prescription de paracétamol, d'AINS
Anorexie	Conseils diététiques, compléments nutritifs oraux
Asthénie	Maintien d'une activité physique adaptée ¹
Pigmentation cutanée(bléomycine)	Eviter l'exposition solaire
Mucite(sous BEACOPP)	Soins locaux, antalgiques, nutrition

2. Effets indésirables liés à la radiothérapie

Les complications aiguës de la radiothérapie dépendent de la dose délivrée et de la région irradiée.

Les complications les plus fréquentes sont les suivantes :

- mucite ou xérostomie en cas d'irradiation des cavités ORL pouvant entraîner une dysphagie ;
- diarrhée en cas d'irradiation de la cavité abdominale ;
- érythème en fin de traitement ;
- fatigue ;
- nausées ou vomissements en cas de volume d'irradiation important.

D. Implication du patient

1. Information du patient

Le diagnostic de lymphome de Hodgkin peut entraîner des changements de mode de vie, mais la chimiothérapie par ABVD permet fréquemment un maintien des activités physique, sociale, et professionnelle.

Une information sera fournie par l'équipe soignante au patient sur :

- les organismes et associations de patients pouvant apporter un soutien aux personnes malades et à leur entourage, notamment afin de connaître et faire valoir leurs droits ;
- les modalités d'accès aux ressources et aides disponibles pour la prise en charge, avec en particulier le concours des assistants sociaux.

2. Éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est une dimension de la stratégie de prise en charge de la personne atteinte d'un cancer et s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie. Elle peut être proposée dès l'annonce du diagnostic de la maladie ou à tout autre moment de son évolution ;

Elle s'appuie sur :

- une évaluation des besoins et des attentes du patient (diagnostic éducatif) ;
- la définition avec la personne d'un ou plusieurs objectifs éducatifs, voire la définition d'un programme personnalisé si la gestion de la maladie est complexe ;
- la proposition d'un contenu éducatif et la planification de séances dédiées (individuelles ou collectives) ;
- et l'évaluation de ce que la personne a pu mettre en œuvre dans sa vie quotidienne.

Pour la personne atteinte de lymphome de Hodgkin, l'éducation thérapeutique contribue au développement de compétences qui lui permettent :

- de comprendre sa maladie, les traitements et leurs effets indésirables ;
- d'améliorer l'observance au traitement par voie orale (notamment pour la chimiothérapie BEACOPP) ;
- de participer à la planification du suivi et d'accepter son observance (nécessité de contrôles réguliers, arrêt du tabac) ;
- d'impliquer, selon les cas, son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent ;
- de recourir si besoin à des modalités d'accompagnement psychologique appropriées.

*P*artie *P*ratique

I. INTRODUCTION

Le lymphome de Hodgkin (LH) est une entité anatomo-clinique distincte au sein des lymphomes malins. Résulte d'une prolifération tumorale de cellules lymphoïdes pléomorphes faite de cellules géantes nucléolées « les cellules de Reed Sternberg » dans un ou plusieurs organes lymphoïdes, avec parfois extension dans des sites extra-ganglionnaires. L'atteinte thoracique initiale lors d'un lymphome hodgkinien reste fréquente. Elle est dite volumineuse ou bulky et peut être définie par :

- Une masse unique ≥ 10 cm;
- Un ratio masse/diamètre thoracique à T5-6 $\geq 1/3$ à la radiographie
- Un diamètre de la masse $> 1/3$ du diamètre trans thoracique à tout niveau des vertèbres thoraciques, déterminé à l'aide de la TDM. Le consensus de Lugano propose d'indiquer le plus grand diamètre, mesuré par TDM.

Elle constitue à elle seule un facteur pronostic péjoratif. La meilleure connaissance des aspects clinico-biologiques, histologiques et pronostiques en a fait une hémopathie guérissable dans la grande majorité des cas.

II. OBJECTIFS

Notre étude a pour objectif principal d'analyser la fréquence de l'atteinte médiastinale bulky chez les patients atteints de (LH) et de décrire le profil clinico-pathologique de cette proportion de LH diagnostiqués et traités au niveau service d'hématologie du CHUT et du CLCCT.

En objectif secondaire nous allons évaluer la réponse thérapeutique au traitement de première ligne ; évaluer la survie globale et la survie sans événement des LH à localisation médiastinale « bulky ». Et enfin Déterminer l'impact pronostic de la localisation médiastinale bulky.

III. PATIENTS ET METHODES

- **Type d'étude** : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive menée au service d'hématologie clinique du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen (CHUT) et du centre de lutte contre le cancer de Tlemcen (CLCCT) portant sur une période de 13ans(2008-2021) Ont été inclus tous les patients présentant un LH dont

l'imagerie thoracique standard révèle une masse du médiastin «bulky » avec un $IMT > 0,33$.

➤ **Population étudiée :** La population est constituée par une cohorte de patients atteints de lymphome hodgkinien diagnostiqués et pris en charge dans les services d'hématologie CHUT/CLCCT dont l'atteinte médiastinale bulky a été attestée par le calcul de l'IMT au TTX ou par TDM thoracique.

➤ **Critères d'inclusion :**

1. Patients des deux sexes âgés de 15ans et plus.
2. Patients atteints de lymphome hodgkinien diagnostic posé par une étude histologique de la pièce anatomopathologique et confirmé par un examen immunohistochimique.
3. Toutpatient présentant un LH ayant bénéficié d'un ensemble d'explorations clinico-biologiques histologique et radiologique dont l'imagerie thoracique standard révèle une masse médiastinale BULKY avec un $IMT > 0,33$ au TTX et ou une masse médiastinale > 7 cm à la TDM thoracique.

➤ **Critères de non inclusion :**

1. Tout dossier non exploitable ou ne répondant pas aux critères requis.
2. Les patients diagnostiqués (LH) n'ayant pas fait de TTX et ou TDM thoracique au bilan d'extension initial.
3. Les patients (LH) ne présentant pas de masse médiastinale bulky.

➤ **Modalités de recueil des données :** Le recueil des données a été réalisé au service d'hématologie des deux structures CHUT/CLCCT à partir des dossiers des patients. Les données ont été reportées sur un support (questionnaire d'étude) (**annexe5**) comportant trois volets :

➤ **Un premier volet :** concerne l'identification du malade ; il comprend :

- Les renseignements démographiques : nom, prénom, âge, sexe, résidence.
- Un historique détaillé à l'interrogatoire (antécédents, comorbidités, l'existence de cas familiaux).
- Date du diagnostic et circonstances de découverte.

➤ **Le second volet** : données cliniques et para cliniques :

- Cliniques : un examen physique complet (examen des aires ganglionnaires avec schéma corporel et la recherche de signes généraux associés (fièvre, sueurs profuses nocturnes, amaigrissement supérieur à 10% du poids du corps dans les 6 derniers mois, recherche de splénomégalie avec mesure du débord sternal (DS) / et d'une hépatomégalie.
- Examens para cliniques : comprend
 - L'imagerie avec une radiographie thoracique, calcul de IMT, une tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne éventuellement un TEP scanner.
 - Histologiques : biopsie unilatérale de moelle osseuse.
 - Un bilan préthérapeutique : comportant une évaluation biologique (hémogramme, VS, albuminémie) un bilan rénal, hépatique ainsi que les sérologies VIH, VHB, VHC et une évaluation cardiaque.

➤ **Un troisième volet** : concernant les modalités thérapeutiques, les réponses et le suivi :

2. Date de début du traitement
3. Date d'évaluation et la réponse au traitement de première ligne RC, RP, échec.
4. Date de la radiothérapie si indication.
5. Rechute, Date de la rechute et le traitement de deuxième ligne.
6. Le statut actuel vivant en RC, RP maladie stable, réfractaire ou décès.

➤ **Techniques d'exploitation des résultats** :

- Les données du questionnaire seront saisies et analysées par le Logiciel IBM SPSS statistics V23.
- La détermination des stades par la classification d'ANN ARBOR
- La détermination du pronostic selon les critères EORTC pour les stades localisés et critères de hasenclever ou SPI pour les stades étendus.
- L'analyse de la survie se fera selon la méthode de Kaplan Meier

- La comparaison des courbes de survies par le test du Log Rank.

IV. RESULTATS

A. Fréquence de l'atteinte médiastinale bulky dans le LH

De 2008 à 2021 ont été colligés 290 patients atteints d'un LH dont 41 présentent une localisation médiastinale bulky soit 15%.

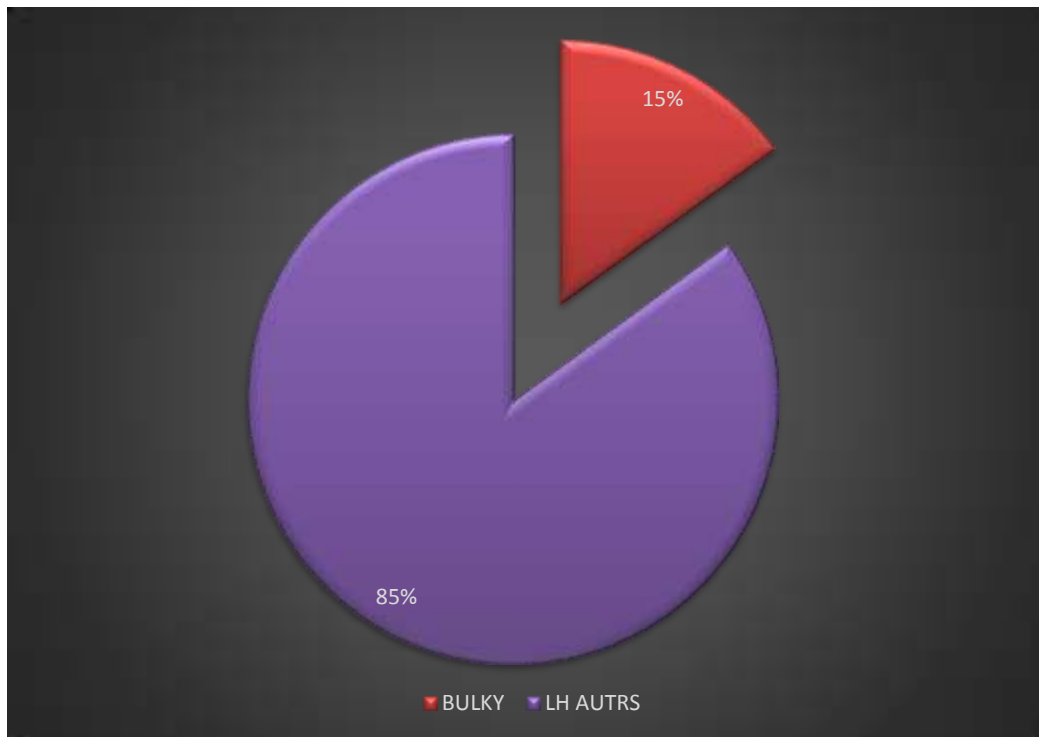


Figure 15: Fréquence de l'atteinte Bulky médiastinale dans le LH

B. Répartition de l'atteinte médiastinale Bulky selon l'âge

Le LH avec localisation médiastinale bulky a été retrouvé dans les différentes classes d'âges, avec des extrêmes allant de 15 à 58 ans, et une médiane d'âge de 31 ans.

Le pic de fréquence tend vers la troisième décennie.

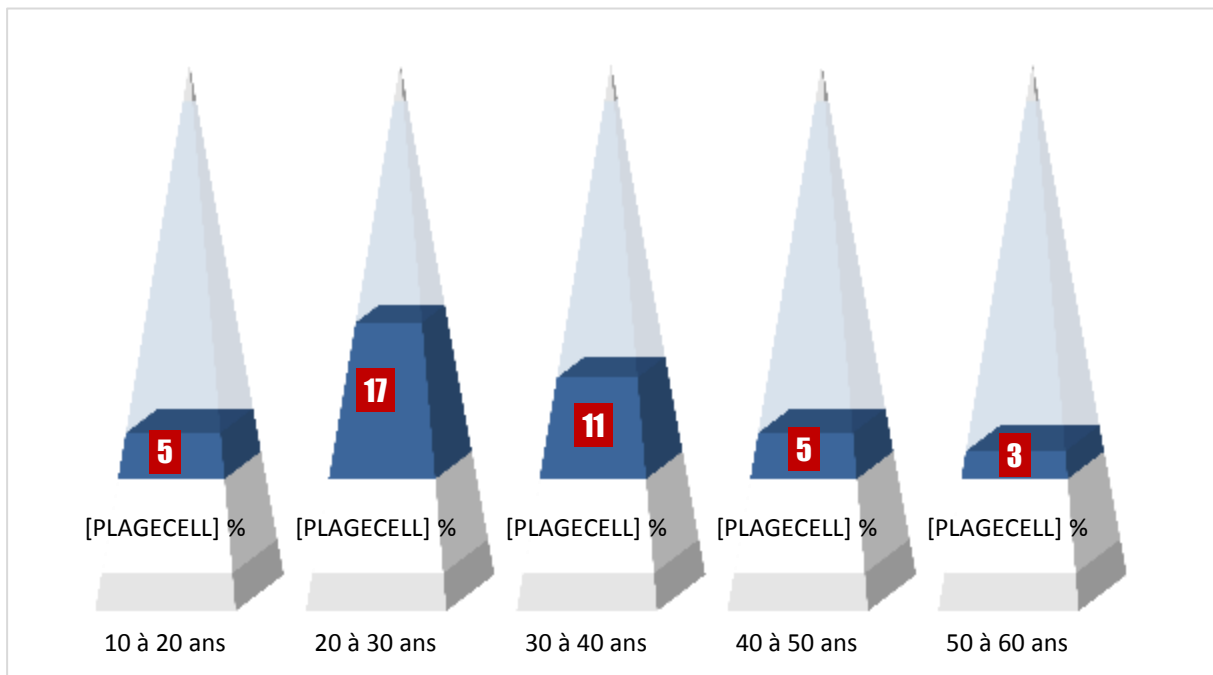
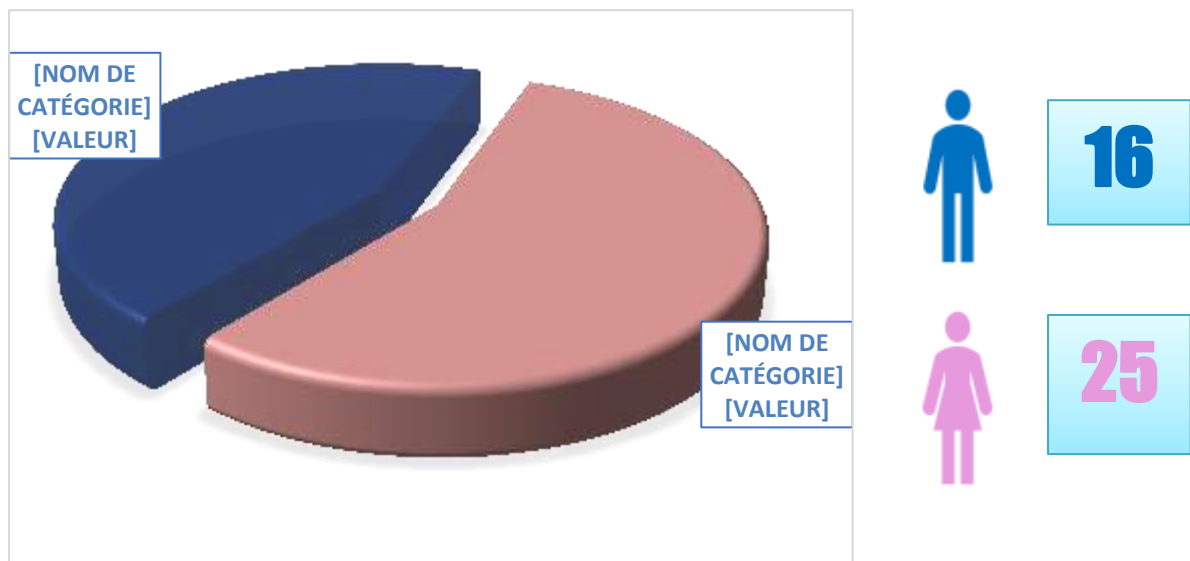


Figure 16 : Répartition de Bulky selon les tranches d'âges

C. Répartition de l'atteinte médiastinale bulky selon le sexe

Notre étude a porté sur 16 hommes et 25 femmes, soit un sexe



ratio homme/femme de 0.64.

Figure 17: Répartition de l'atteinte bulky médiastinale selon le sexe

D. Performance statu (PS)

Le performance statu est ≤ 2 chez 92% des patients.

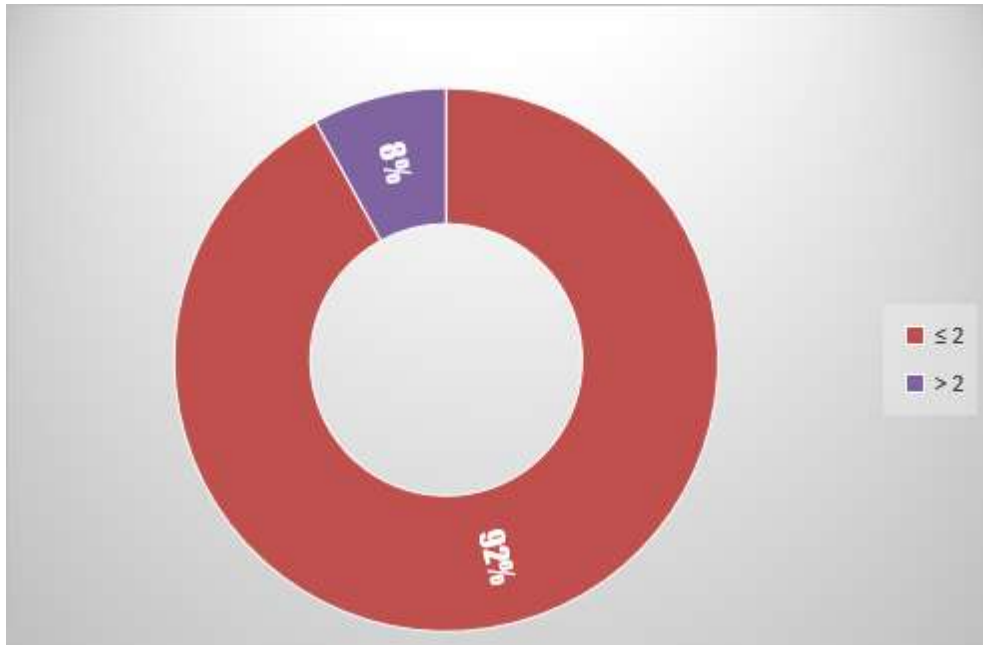


Figure 18 : Performance statu

E. Fréquence des comorbidités

Sur les 41 patients atteints de bulky médiastinale suivi au CHUT et au CLCCT seulement 5 patients présentent des comorbidités soit 12.

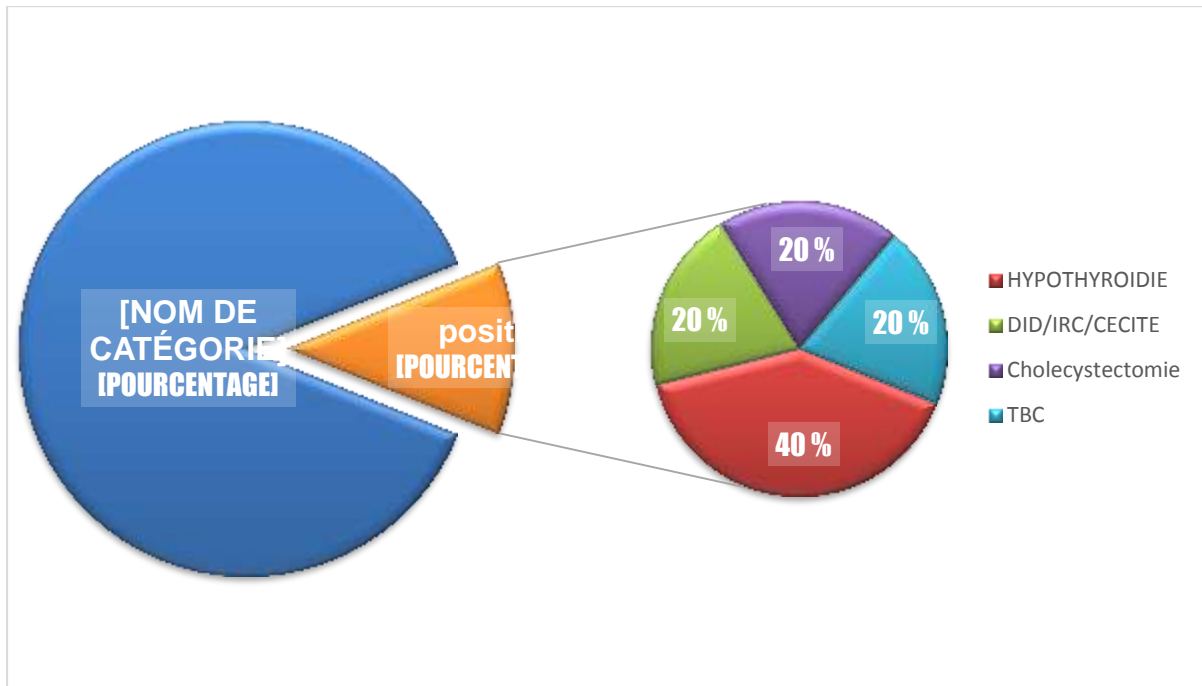
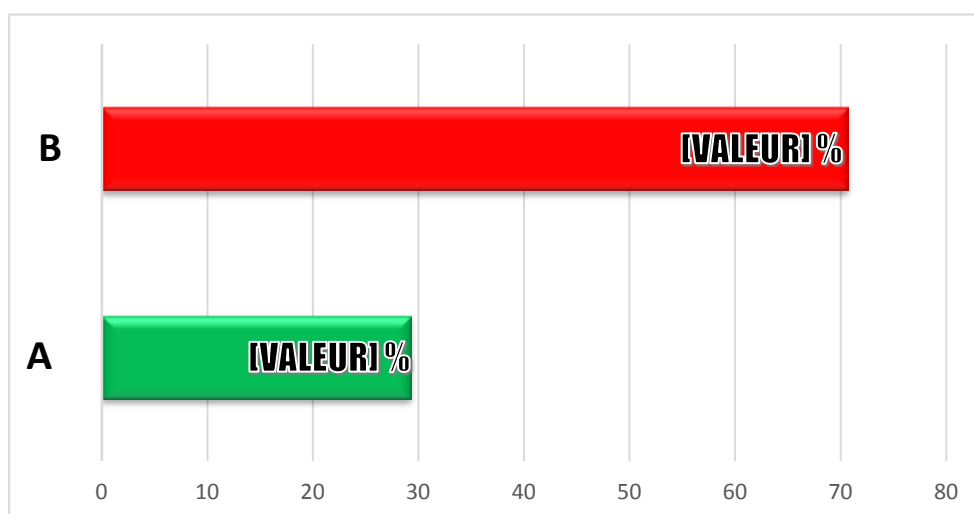


Figure 19 : Fréquence de comorbidités chez les patients LH avec atteinte bulky médiastinale

F. Les Signes Généraux

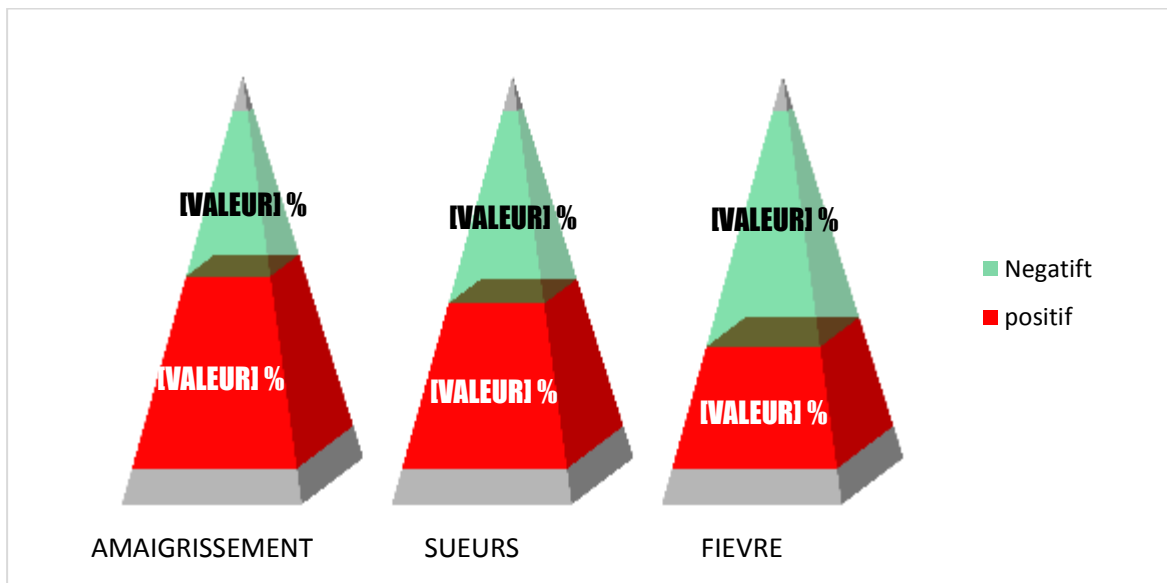
Les signes généraux sont présents chez 29 patients soit 71%, dominés par l'amaigrissement retrouvé chez plus de la moitié des patients, tandis que les sueurs et la fièvre sont retrouvées chez 46% et 34% respectivement.



A : absence de symptômes

B : présence de symptômes

Figure 20 : présence ou absence des signes généraux



Figures 21 : Répartition des symptômes de la catégorie B

G. Répartition de l'atteinte médiastinale Bulky selon les stades d'Ann Arbor

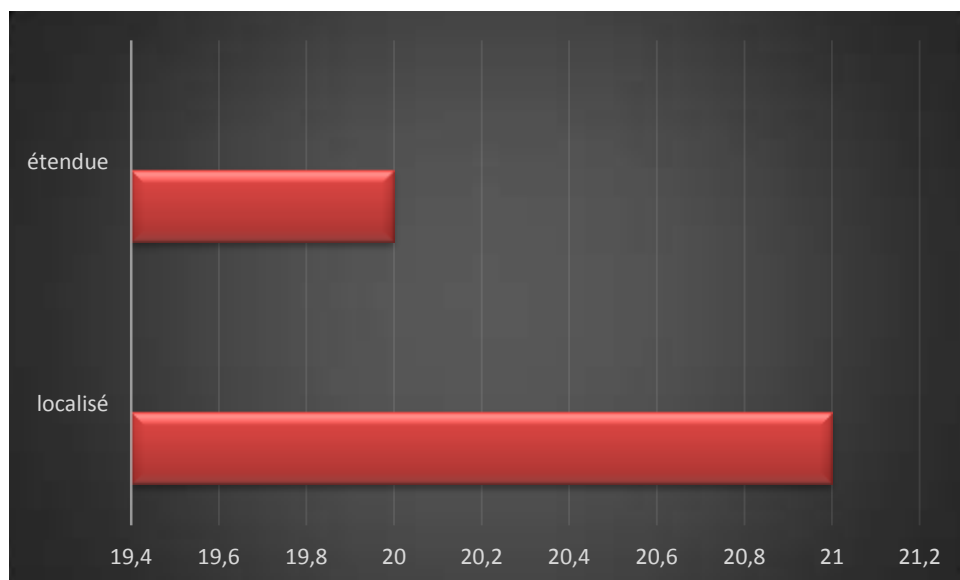


Figure 22 : Répartition du Bulky selon les stades d'Ann Arbor

H. Répartition de l'atteinte bulky médiastinale selon le type histologique

Le type histologique est dominé par le type 2 scléronodulaire retrouvé chez 25 patients soit suivi du type 1 chez 10 patients puis le type 3 et 4 avec 3 patients.

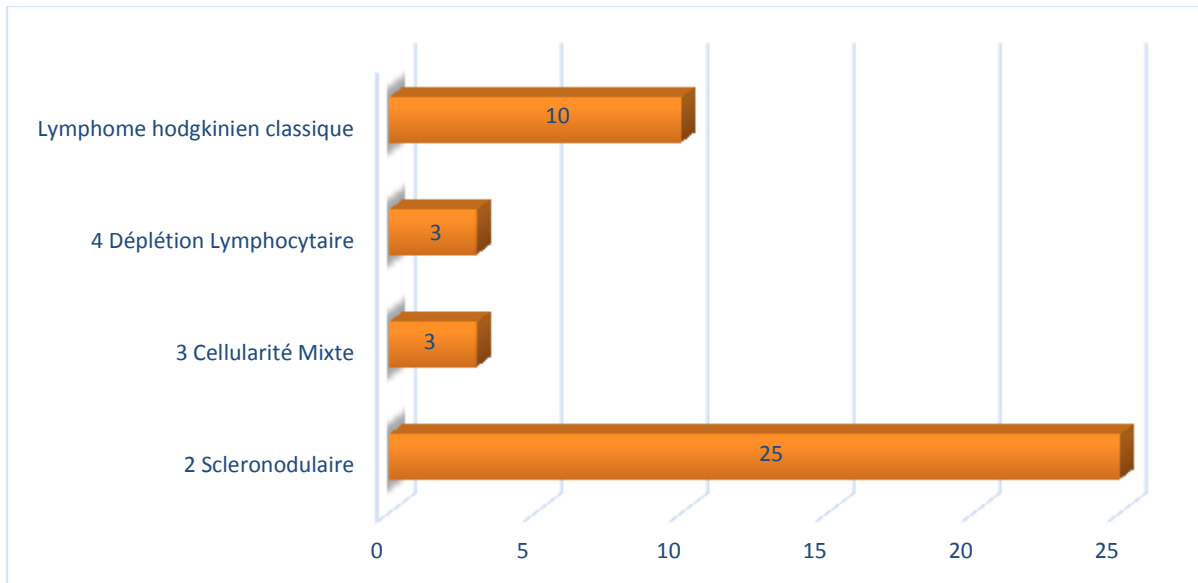
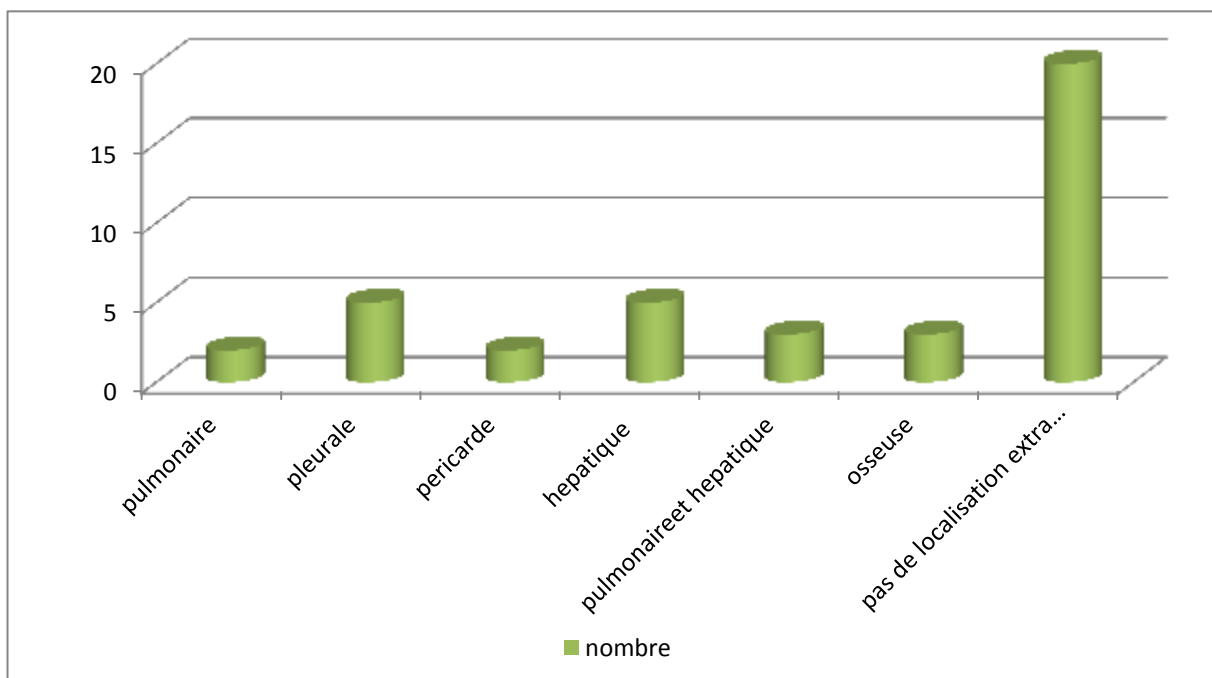


Figure 23 : Répartition de l'atteinte bulky médiastinale selon le type histologique

I. Les localisations extra ganglionnaires

Près de la moitié des patients ne présente pas de localisations extra ganglionnaire, avec un effectif de 20 patients. Les localisations les plus fréquentes sont pleurale et hépatique.



Figures 24 : Les localisations extra ganglionnaires chez les patients LH avec masse médiastinale Bulky

J. Facteurs pronostiques biologiques

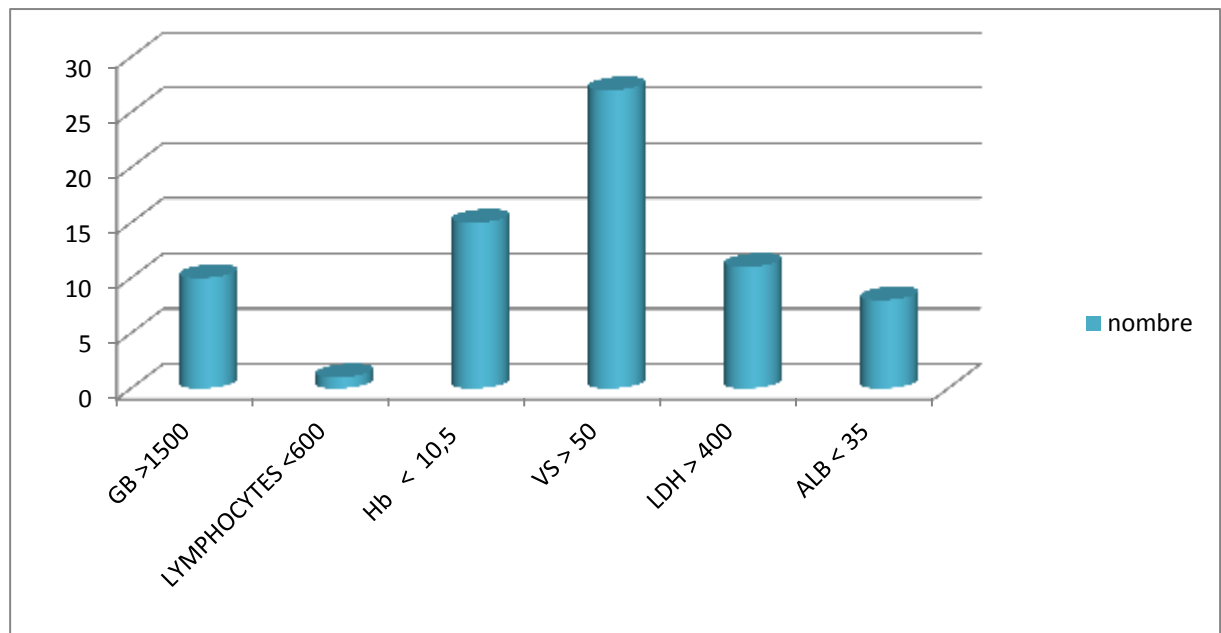


Figure 25 : Les facteurs pronostiques biologiques

K. Pronostic de bulky médiastinal: Les stades localisés :

- 100% des cas sont défavorables selon EORTC.

Les stades étendus :

- Selon IPS : - 38% ont un haut risque
- 52 % ont un risque standards

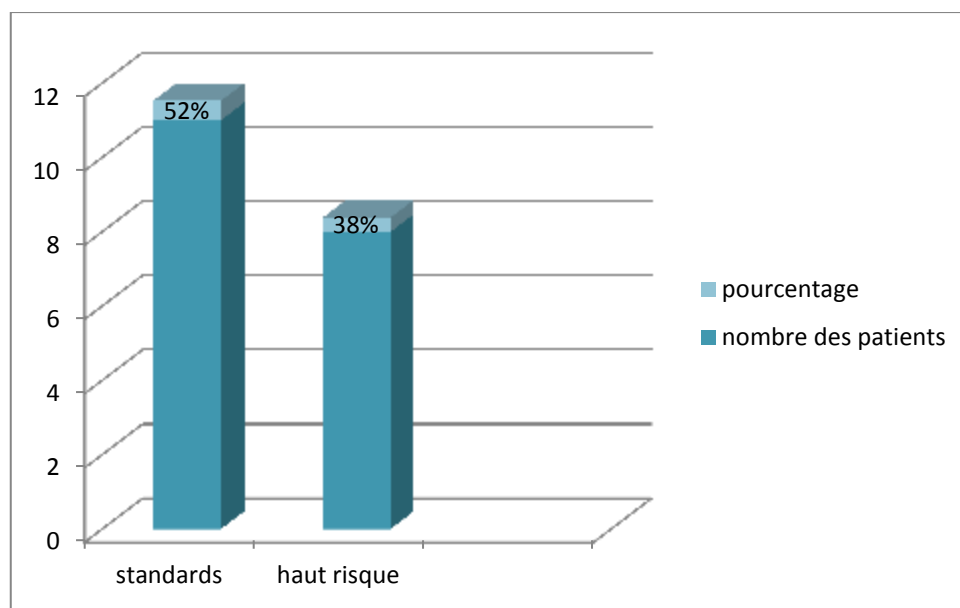


Figure 26: Pronostic selon IPS (stade disséminés)

L. Réponse thérapeutique en fin de traitement

Sur l'ensemble des patients qui ont bénéficié d'un traitement par chimiothérapie suivi de radiothérapie pour les stades localisés 41% ont présenté une rémission complète.

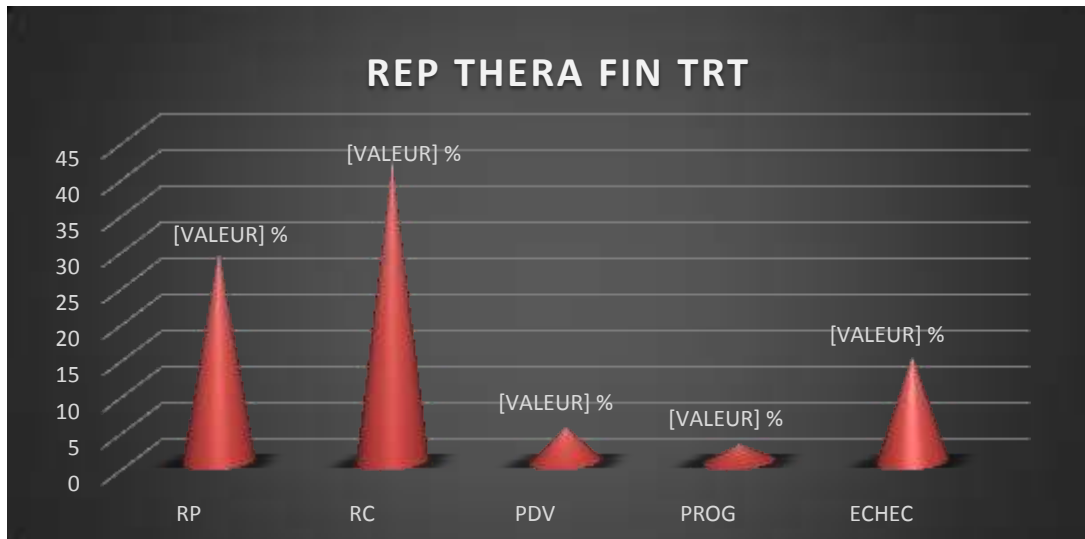


Figure 27: Réponse thérapeutique en fin de traitement

M. Etude de la Survie



La survie globale :

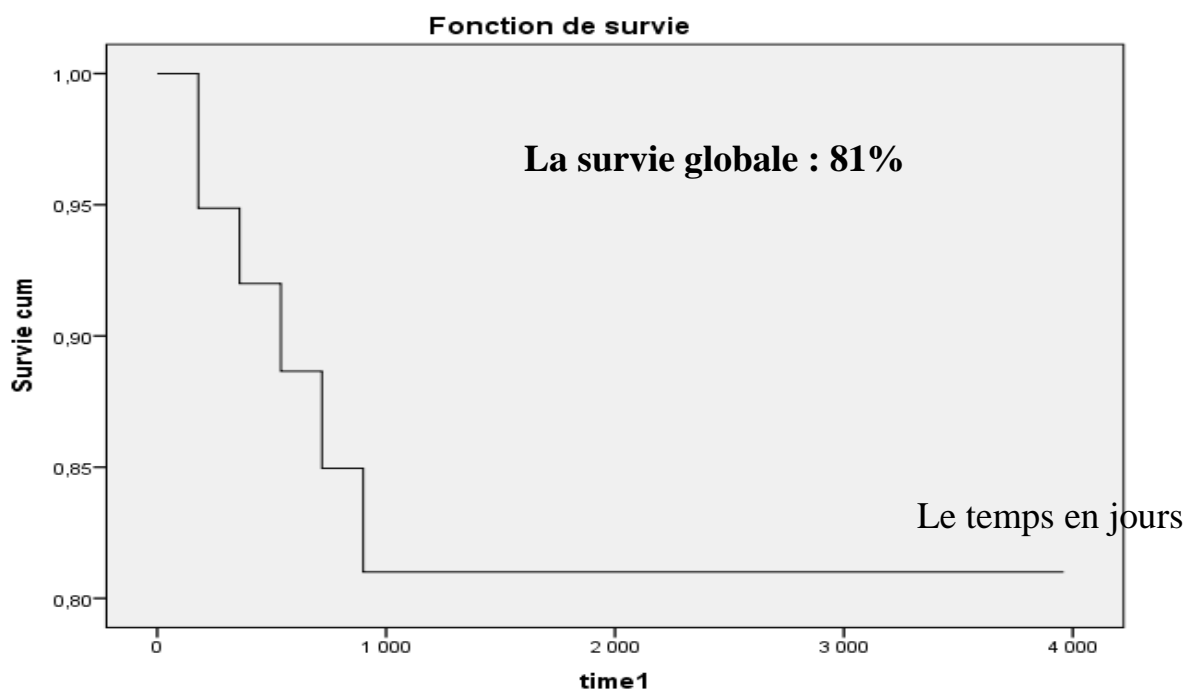


Figure 28 : Courbe représentant la survie globale de notre étude.

➤ La survie sans progression :

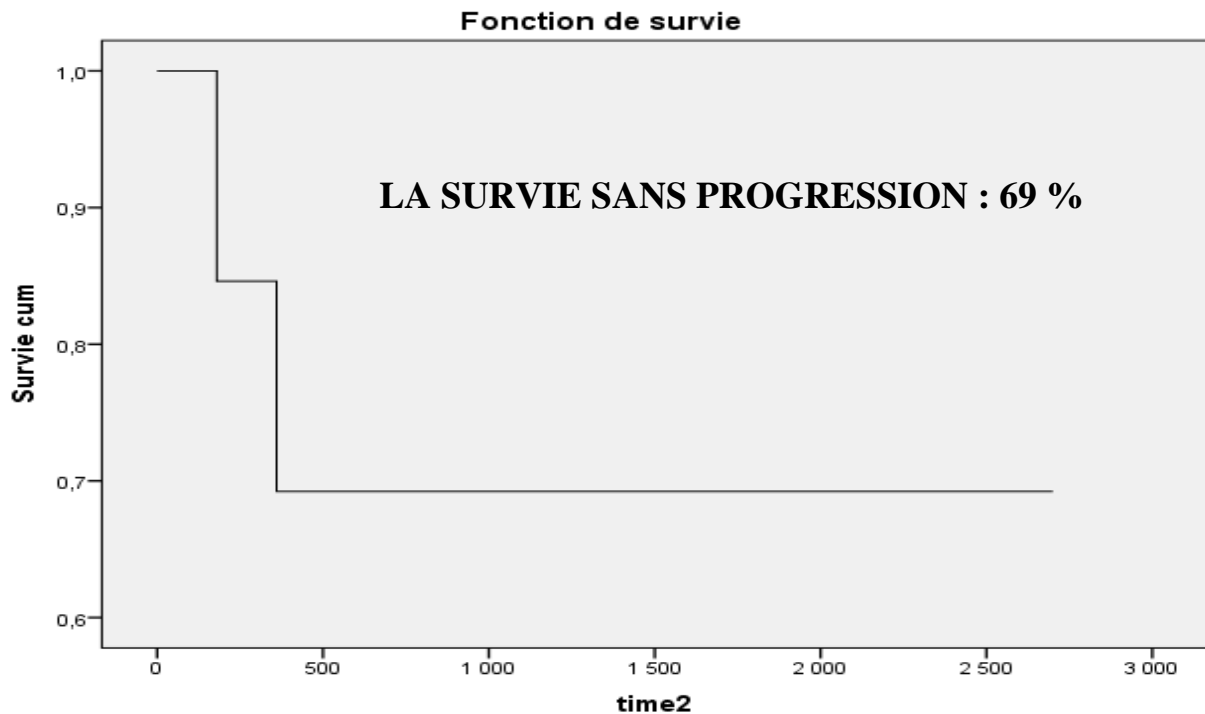


Figure 29 : Courbe représentant la survie sans progression.

V. DISCUSSION

A. Etude de la population générale

De 2008 à 2021 ; Notre étude a été portée sur 290 patients atteints de LH pris en charge au niveau e CHUT et CLCCTD ont 41 patients présentant une localisation médiastinale bulky ; Alors que dans les différentes séries d'étude ; dans l'Étude algérienne multicentrique Ouest sur les lymphomes de hodgkin (70) réalisée de janvier 2008 à décembre 2012, 604 patients atteint d'un LH ont été recensé dont 179 présentent une localisation médiastinale bulky. La série de CHU Ibn Sina de Rabat réalisée sur une période allant de 2014 à 2019 (71) avec un total 30 patients. Alors que l'étude faite dans « L'hôpital de Royal Marsden »(72) 235 patients atteints de LH de stade I et II traités entre 1970 et 1979, 103 (43,8 %) avaient une atteinte médiastinale chez 45 d'entre eux, la maladie était volumineuse.

	Série de L'Hôpital de Royal Marsden 1970-1979	Notre série CHUT et CLCCT 2008-2021	ÉTUDE MULTICENTRIQUE OUEST DE L'ALGERIE
--	--------------------------------------------------	----------------------------------------------	--------------------------------------------------

	Notre études De 2008à2021	Etude de CHU Ibn Sina De 2014 -2019	Etude de l'ouest de l'Algérie
--	------------------------------	----------------------------------------	----------------------------------

PATIENTS atteints de LH	235	290	604
PATIENTS ayant une atteinte médiastinale BULKY	45	41	179
Pourcentage	19 ,14%	15%	30%

Tableau 04 : comparaison entre les 03 séries d'étude selon la fréquence de l'atteinte médiastinale BULKY

B. Répartition de l'atteinte médiastinale dans les différentes séries

Dans notre série ; les extrémités d'âge varient entre 15 à 58 ans avec un âge moyen d'atteinte de 31ans ; dans la série CHU Ibn Sina comportant un âge des patients entre 17 et74 ans avec un âge moyen de 37 ans ; Alors que dans l'étude de l'ouest d'Algérie qui a été porté sur les différentes tranches d'âge de 15à 95 ans, l'âge médian était de 28 ans.

AGE	15 à58 ans	17 à74ans	15 à 95 ans
AGE MOYEN	31 ans	37 ans	28 ans

C. Répartition selon le sexe dans les différentes séries

La prédominance féminine a été retrouvée dans les trois études avec des sex-ratio homme/femme qui se rapprochent de 0,64 dans notre étude, de 0,9 dans l'étude CHU Ibn Sina et 0,82 dans l'étude de l'ouest de l'Algérie.

Tableau 05 : répartition selon les tranches d'âge dans les séries étudiées

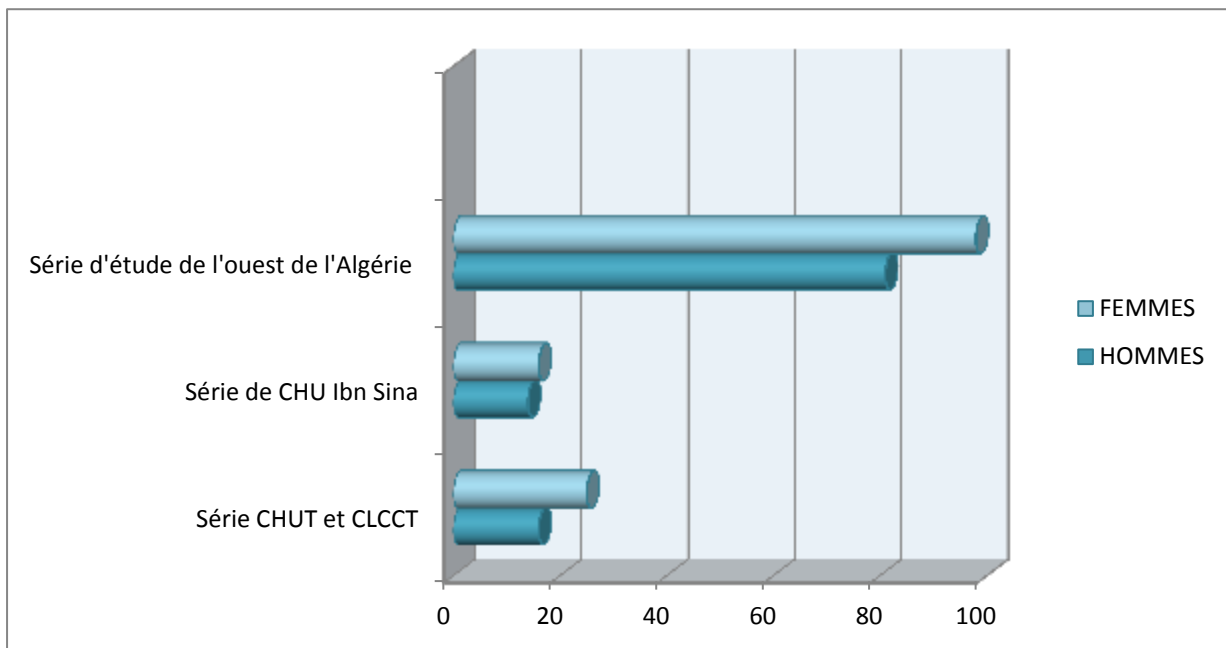


Figure 30: Graphique représentant une comparaison entre les 03 séries en fonction de la répartition selon le sexe

D. Le performance statu

Le PS est ≤ 2 chez plus de 92% des patients dans notre étude ; proche de celui étudié dans la série de l'OUEST de l'Algérie qui est < 2 chez 95% des cas.

E. Fréquence de Comorbidités

Au CHUT et au CLCCT seulement 12% des patients avaient des comorbidités (Diabète , hypothyroïdie ,)

F. Comparaison des séries en fonction des données cliniques

Dans la série de CHU Ibn Sina ; Les signes fonctionnels rapportés étaient :

- La dyspnée dans 92,3% Des cas
- La toux sèche ou productive 69,2%
- Les signes généraux comportant la fièvre, l'amaigrissement et l'asthénie dans 84,6% ;Le syndrome cave supérieur dans 30,8%La douleur thoracique dans 38,5% ; L'hémoptysie dans 15,4% Et la dysphagie dans 7,7%

Dans Notre étude, sur 41 patients 71% ont présenté signes généraux, dominés par l'amaigrissement chez 54%,Cependant les sueurs chez 46% et la fièvre chez 34% des cas .

Dans l'étude de l'ouest de l'Algérie la symptomatologie respiratoire n'est décrite que chez 13 patients soit 7% ; aucun syndrome cave n'a été rapporté et que la présence des signes généraux étaient présent chez plus de 70 % des patients dominés par l'amaigrissement et les sueurs.

G. Comparaison selon les stades d'Ann Arbor

Dans notre étude ; les atteintes localisées étaient plus fréquentes que les stades étendus de même que dans la série de L'hôpital de Royal Marsden.

Cependant ; dans l'étude de l'ouest de l'Algérie les atteintes étendus ont été retrouvés chez plus de la moitié des cas.

H. Le type histologique

Le type histologique le plus dominant dans notre étude est le LH scléronodulaire retrouvé chez 60% des patients alors que le type à cellularité mixte et à déplétion lymphocytaire reste rares ceci se superpose avec les résultats publiés dans l'étude de l'ouest de l'Algérie où le type 2 était présent chez plus de 60% des cas .

I. Facteurs pronostiques biologiques

Dans notre étude ; La présence d'une inflammation biologique est définie notamment par une augmentation de la vitesse de sédimentation $VS > 50$ est retrouvée chez 25% des cas et une anémie avec un taux d'hémoglobine $< 10,5$ g /dl chez presque 15% des patients ; un taux de LDH > 400 chez 10% des cas et une hyperleucocytose et hypoalbuminémie étaient retrouvées chez 10% et 6% des cas respectivement.

Dans l'étude de l'ouest de l'Algérie ; la VS accélérée >50 est retrouvée chez 80% des patients .une anémie dont $Hb < 10,5$ et taux de LDH > 400 chez 10% des cas chacun.

J. Les localisations Extra ganglionnaires

En comparant notre étude et celle de CHU Ibn Sina, il n'y avait qu'exceptionnellement des localisations extraganglionnaires. Des cas de localisations pleurales et hépatiques ont dominés les localisations extraganglionnaires dans notre étude.

Dans l'étude de l'ouest de l'Algérie ; la fréquence de localisation extraganglionnaires est dominée par la localisation pulmonaire dans 35% puis hépatique 25 % ; pleurale 20% ; péricardique 10% ; médullaire ; et autres localisations chez $< 5\%$ des cas.

K. Pronostic

Le pronostic est défavorable dans notre étude dans 54% ; avec 20 % à haut risque et 27 % avec un risque standard de la même façon l'étude de l'ouest de l'Algérie rapporte 45% de pronostic défavorable dont 30 % à haut risque ainsi que l'étude de l'hôpital Royal Marsden où 63% des patients avaient un mauvais pronostic.

L. Evaluation thérapeutique et pronostic

Dans notre série on observe qu'une rémission complète a été retrouvée chez 41% des patients présentant une masse médiastinale bulky ; 25% de rémission partielle et 10% d'échec thérapeutique.

Rejoignant l'étude LH l'ouest de l'Algérie ou plus de 40% de rémission complète était observée dont la moitié des RC chez les formes localisées ; une rémission partielle et un échec thérapeutique chez près de 30% des cas .Alors que

dans l'étude faite dans l'hôpital Royal Marsden on a remarqué que les patients atteints d'une maladie volumineuse dont 45 pour cent n'ont pas rechuté après le traitement et 71 pour cent sont en vie.

M. Etude de la Survie

➤ La survie globale :

Dans notre étude ; la survie globale est de 81% ; Comparée à celle de l'ouest de l'Algérie qui est de 68,4 %.

➤ La survie sans progression :

En comparant notre étude à celle de l'ouest de l'Algérie ; La survie sans progression est respectivement de 69%, 77%.

En remarquant que la survie globale et la survie sans progression tous stades confondus passent respectivement de 92% et 86% dans la littérature à 81% et 69% dans notre série.

CONCLUSION

En oncohématologie l'atteinte médiastinale volumineuse « Bulky » dans le lymphome de Hodgkin reste rare par rapport aux autres localisations.

Les résultats de notre étude concernant la répartition selon le type histologique, les données cliniques, les stades cliniques d'ANN ARBOR la réponse thérapeutique et la stratification selon les groupes pronostiques rejoint les données de la littérature, permettant d'avoir un aperçu sur les caractéristiques de LH bulky médiastinal pris en charge au niveau des services d'hématologie du CHUT et CLCCT. Ainsi, nous avons pu relever des données intéressantes :

- Ce type de lymphome intéresse la population jeune avec une médiane d'âge de 31ans ;
- une fréquence féminine plus élevée,
- Les facteurs pronostiques biologiques représentés par une VS accélérée et LDH élevé, une anémie, hypoalbuminémie ainsi qu'une hyperleucocytose ;
- L'absence de localisations extraganglionnaires est un tableau fréquent chez les LH médiastinaux Bulky;
- L'existence d'une atteinte médiastinale bulky a influencée significativement la réponse au traitement quel que soit le stade de la maladie avec seulement 41 % de rémission complète ;
- Cette localisation représente un important facteur de risque prédictif de la survie justifiant une intensification d'emblée de la chimiothérapie chez ce groupe de patients afin d'optimiser les chances de réponse et vaincre la résistance primaire au traitement ;
- le pronostic est défavorable dans plus de la moitié des cas ; Il serait vraiment intéressant de continuer cette étude en prospectif sur un nombre plus élevé d'échantillon afin de mieux cerner les facteurs influençant la réponse thérapeutique.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Dubois R. Etude moléculaire du lymphome de hodgkin par technique oncoscan par microdissection : thèse. Lille : université de droit et de la santé.2015.
2. Azzouz R, Resine K. Maladie de hodgkin : mémoire d'internat. Tlemcen : université de Tlemcen, faculté de médecine.2014.
3. Diebold J, Jungman P, Molina T. Recent advance in Hodgkin's disease. Curr Diag Pathol. 1995; 2: 153-62.
4. Gaulard P, Brousse N. Lymphomes hodgkiniens et formes frontières. Hématologie. 2002 ; 8 :61-73.
5. Bouabdallah R, Gastaut J. Maladie de hodgkin. PP : 317-24.
6. Cracco C, Divine M, Maitre B. Atteinte thoraciques au cours des lymphomes hodgkiniens. Revue des maladies respiratoires. 2008. DOI : RMRF-10-2007-24-8-0761-8425-101019-200720110
7. Abad M T, Hamladji R M, Houti N et al. Epidémiologie de la maladie de hodgkin en période 2008-2012. Revue Algérienne d'Hématologie.2015.
8. Bologna S. Prise en charge diagnostic et thérapeutique des masses résiduelles après chimiothérapie des lymphomes malins non hodgkinien agressifs de forte masse tumorale initiale : thèse. Nancy : université Henri Poincare, faculté de médecine de Nancy.2001.
9. Dr HOUTI1, N. MESLI1, B BENZINEB1, MA. BEKADJA2, A. ARABI2, R. BOUHASS2. ÉTUDE MULTICENTRIQUE OUEST (2008-2012).
- 10.10.Raiss H, Belaabidia B. Lymphome hodgkinien : aspects anatomocliniques et évolutifs : thèse. Marrakech : faculté de médecine et de pharmacie Marrakech.2010.
- 11.Chetaille B. Lymphomes médiastinaux : anatomie pathologique Science direct 2010.
- 12.Bahaj I. Lymphomes médiastinaux : mémoire. Rabat : faculté de médecine et de pharmacie Rabat. 2020.
- 13.Messaoud R. Caractérisation épidemiogenetique de la population de Tlemcen par le lymphome : mémoire. Tlemcen : université de Tlemcen, faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers.2016
- 14.El bouhadi K. Evaluation du protocole national de la maladie d'hodgkin expérience de service d'hématologie de CHU med 5 : thèse. Marrakech : faculté de médecine et de pharmacie, Marrakech.2017.
- 15.Andon A, Vassal G, et al. La maladie de hodgkin. Institut Gustave- Roussy .2003
- 16.Institut National des Cancer : guide du parcours de soins p7.2013.
- 17.Küppers R, Schwering I, Bräuninger A, et al. Biology of Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol, 2002; 13:11-18.

- 18.Hodgkin T. On some morbid Appearance of the Absorbent Glands and Spleen. Medico-Chir trans. 1832; 17:68-114.
- 19.Stone MJ. Thomas Hodgkin: Medical immortal and uncompromising idealist. Proc Bayl Univ Med Cent.2005 ; 18(4): 368-75.
- 20.France Lymphome Espoir : Comprendre le lymphome hodgkinien p7.
- 21.Sennour T W, Mechenouai M S. Etude rétrospective sur les lymphomes : aspect épidémiologique et clinique et biologique : mémoire. Constantine : Université des frères Mentouri, faculté des SNV.2017.
- 22.Fermé C, Reman O. Lymphome de Hodgkin de l'adulte. EMC. Hématologie, 2004 ; 1, 115–134.
- 23.J. Landman-Partker,S. Gorde-Grosjean. Lymphome de Hodgkin : données physiopathologiques récentes. Archives de Pédiatrie 2009 ; 16 : 667-668
- 24.Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. Blood 2008; 112:4384-9.
- 25.Kuppers R, Rajewsky K, Zhao M, et al. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. Proc Natl Acad Sci USA 994; 91:10962-6.
- 26.Küppers R, Sousa AB, Baur AS, Strickler JG, Rajewsky K, Hansmann ML. Common germinal-center B-cell origin of the malignant cells in two composite lymphomas, involving classical Hodgkin's disease and either follicular lymphoma or B-CLL. Mol Med Camb Mass. mai 2001;7(5):285- 92.
- 27.Vockerodt M, Soares M, Kanzler H, Küppers R, Kube D, Hansmann ML, et al. Detection of clonal Hodgkin and Reed-Sternberg cells with identical somatically mutated and rearranged VH genes in different biopsies in relapsed Hodgkin's disease. Blood. 15 oct 1998;92(8):2899- 907.
- 28.R. Kuppers The biology of Hodgkin's lymphoma. Nat Rev Cancer 2009; 9:15-27.
- 29.Re D, Muschen M, Ahmadi T, Wickenhauser C, Staratschek-Jox A, Holtick U,et al. Oct-2 and Bob-1 deficiency in Hodgkin and Reed–Sternberg cells. Cancer Res 2001; 61:2080–4.
- 30.CB. Hertel, XG. Zhou, SJ. Hamilton-Dutoit, S. Junker. Loss of B cell identity correlates with loss of B cell-specific transcription factors in Hodgkin/Reed–Sternberg cells of classical Hodgkin lymphoma. Onco gene 2002; 21:4908–20
- 31.S. Mathas, M. Janz, F. Hummel, M. Hummel, B. Wollert-Wulf, S. Lusatis et al. Intrinsic inhibition of transcription factor E2A by HLH proteins ABF-1 and Id2 mediates reprogramming of neoplastic B cells in Hodgkin lymphoma. Nat Immunol 2006; 7:207–15.
- 32.D. Aldinucci, M. Celegato, C. Borghese, A. Colombatti, A. Carbone IRF4 silencing inhibits Hodgkin lymphoma cell proliferation, survival and CCL5 secretion. BrJ Haematol 2011; 152:182–90.
- 33.D. Aldinucci, B. Rapana, K. Olivo, D. Lorenzon, A. Gloghini, A. Colombatti et al. IRF4 is modulated by CD40L and by apoptotic and anti-proliferative signals in Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2010; 148:115–8.

- 34.R.Küppers New insights in the biology of Hodgkin lymphoma. ASH Educ Program Book. 2012; 2012(1):328-34.
- 35.R. Schmitz, J. Stanelle, M-L. Hansmann, R. Küppers Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol.* 2009; 4:151- 74.
- 36.JS. Rawlings, KM. Rosler, DA.Harrison The JAK/STAT signaling pathway *Cell Sci.* 15 mars 2004;117(Pt 8):1281-3
- 37.MR. Green, S. Monti, SJ. Rodig, P. Juszczynski, T. Currie, E. O'Donnell et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 28 oct 2010; 116(17): 3268-77.
- 38.C. Meier, S. Hoeller, C. Bourgau, P. Hirschmann, J. Schwaller, P. Went et al. Recurrent numerical aberrations of JAK2 and deregulation of the JAK2-STAT cascade in lymphomas. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* mars 2009; 22(3):476-87.
- 39.C. Steidl, JM. Connors, RD. Gascoyne. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. *J Clin Oncol* 2011;29: 1812–26.
- 40.BF. Skinnider, TW. Mak The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma.*Blood.* 15 juin 2002; 99(12): 4283-97.
- 41.Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl JMed* 2003;349:1324-32.
- 42.Kapatai G, Murray P. Contribution of the Epstein-Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *J Clin Pathol*2007;60:1342-9.
- 43.Amiel C. Cancer et VIH : comprendre et agir. *Médecine et maladies infectieuses* 2008 ; 38: 625–641.
- 44.Pang D, Alston D, Eden TO, et al. Cancer risks among relatives of children with Hodgkin and non Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer* 2008; 123:1407-10.
- 45.Eri Matsuki, Anas Younes. Lymphomagenesis in Hodgkin lymphoma. *Seminars in Cancer Biology* 2015; 34: 14–21
- 46.John P , Léonard.M.D ,société de leucémie et lymphome du Canada 2006 :3-10
- 47.Ansell.SM. Hodgkin lymphoma diagnostic and treatment 2015;90(11):1574-83
- 48.Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, les lymphomes hodgkiniens :14-17
- 49.Dr Emmanuel Gyan, CHU de tours, lymphome de Hodgkin 2001 :14-24
- 50.Centre contre le cancer LA LIGUE, comprendre le lymphome hodgkinien décembre 2014 :9-12.
- 51.Jean-Marie Andrieu, Pierre Colonna, maladie de hodgkin : 12-16.
- 52.Société de Leucémie et Lymphome du canada ; le lymphome Hodgkinien.2017 :11-7.

53. Thomas G ;Brentuximab et lymphome de Hodgkin ;Horizon Hémato avril-mai - juin2013 ;(03) : 71-2.
54. Service d'hématologie Clinique, centre hospitalo-universitaire de Rennes. Immunothérapie des hémopathies lymphoïdes matures. Correspondances en Oncohématologie ; mars-avril2017;(03):77-80.
55. Laboratoire d'anatomie pathologique du centre hospitalier universitaire Ibn Sina de Rabat.
56. la bibliothèque en ligne Wiley * <https://doi.org/10.1002/hon.2900020106>
- « Institute of Cancer Research et The Royal Marsden Hospital, Londres et Surrey, Royaume-Uni » ; publié par les hématologues **KH Liew, D. Easton, A.Horwich , A.Barrett, MJ Peckham** en 1988.