

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

ⵜⴰⵎⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵔⴰⵎⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ  
**UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID**  
Faculté de médecine  
Dr B.Benzerdjeb - TLEMCEM



جامعة ابو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د.ب.بن زرجب - تلمسان

**DEPARTEMENT DE MEDECINE**

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

**Thème :**

**LES CRITERES PRONOSTIQUES DU LYMPHOME DE  
HODGKIN ET LEUR IMPACT SUR L'EVOLUTION DE LA  
MALADIE**

**Présenté par**

ARBAOUI MOHAMMED IMAD EDDINE  
AZZOUNI MOHAMMED NADIR  
BASSOU MOHAMMED SALEM  
HALFAOUI DJAWAD

**Encadrant**

BENDAHMANE AHMED FOUAD Maître de conférences A en Hématologie

**Année universitaire : 2022 - 2023**

## **REMERCIEMENTS**

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche sans l'aide et l'encadrement de « Pr. Bendahmane Fouad », Maître de conférences « A » à l'Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, sa patience, sa disponibilité, le temps qu'il nous a consacré, ses conseils avisés et sa supervision éclairée tout au long de la rédaction du mémoire.

Nous remercions énormément l'équipe du service d'hématologie Du CHU Tlemcen et du Centre de Lutte Contre le Cancer de Tlemcen, qui ont toujours été à l'écoute et très disponible tout au long de la période du stage.

Au Dr.Salmi Abdelhakim pour vos précieux enseignements et votre disponibilité, votre rigueur et de vos compétences que vous avez su partager.

Dr.Kazi tani Lina d'accepter de partager avec nous les données nécessaires afin de réaliser ce mémoire et pour votre confiance et humilité.

Enfin, un grand merci à nos chers familles qui nous ont toujours soutenu, à nos parents qui ont tout sacrifié pour notre bien-être et à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

---

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>I</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>II</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>V</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>VI</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>VII</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES LYMPHOMES.....</b>	<b>2</b>
I.    LYMPHOMES : .....	3
II.   LYMPHOME DE HODGKIN : .....	3
III.  EPIDEMIOLOGIE : (EN FRANCE) .....	3
IV.  CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES: .....	4
IV.1. <i>Scléro-nodulaire</i> : .....	5
IV.2. <i>Prédominance lymphocytaire</i> : .....	6
IV.3. <i>Cellularité mixte</i> : .....	6
IV.4. <i>Déplétion lymphocytaire</i> : .....	6
V.   PHYSIOPATHOLOGIE : .....	8
V.1. <i>CELLULE D'ORIGINE</i> : .....	8
V.2. <i>LYMPHOMAGENESE</i> : .....	9
V.2.1.  Voies de signalisation : .....	9
V.2.2.  Facteurs de transcription : .....	11
V.2.3.  Lésions génétiques : .....	12
V.2.4.  Résistance à l'apoptose : .....	12
V.2.5.  Microenvironnement tumoral : .....	13
V.2.6.  Rôle du virus EBV : .....	13
V.2.7.  Cytokines : .....	13
<b>CHAPITRE II : DIAGNOSTIC, BIOLOGIE ET TRAITEMENT .....</b>	<b>15</b>
I.   PRESENTATION CLINIQUE : .....	16
I.1. <i>SIGNES GENERAUX</i> : .....	16
I.2. <i>ATTEINTE GANGLIONNAIRE</i> .....	16
I.3. <i>ATTEINTE EXTRA-GANGLIONNAIRE</i> : .....	17
II.  DIAGNOSTIC : .....	19
II.1. <i>DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES</i> .....	19
II.1.1.  Cytopenction ganglionnaire : .....	19
II.1.2.  Biopsie ganglionnaire : .....	19
II.1.3.  Procédures techniques interventionnelles d'anatomie et de cytologie pathologiques : .....	20

## Table des matières

III. BILAN D'EXTENSION :	22
III.1. Interrogatoire et examen clinique :	22
III.2. Scintigraphie au Gallium :	23
III.3. Echographie et Scanner abdominaux et pelviens :	24
III.4. Tomographie d'émission de positrons (PET-Scanner) :	24
III.5. Biopsie médullaire :	25
III.6. Scintigraphie au Technétium et IRM :	25
III.7. Bilan biologique :	25
IV. ÉVALUATION PRE-THERAPEUTIQUE :	26
IV.1. Biologie :	26
IV.1.1. Examens systématiques :	26
IV.1.2. Examens à faire selon les cas :	26
IV.2. Explorations fonctionnelles :	27
IV.3. Préservation de la fertilité :	27
IV.4. Examens d'imagerie :	27
IV.5. Autres examens :	27
V. TRAITEMENT :	28
V.1. Protocoles thérapeutiques et leurs posologies :	28
V.2. Traitement du Lymphome de Hodgkin en première ligne :	29
V.3. Traitement du Lymphome de Hodgkin en rechute :	30
V.4. Évaluation de la réponse :	30
V.5. Prise en charge de la douleur :	31
<b>CHAPITRE III : CLASSIFICATIONS &amp; PRONOSTIC</b>	<b>32</b>
I. CLASSIFICATIONS A VISEE PRONOSTIQUE :	33
<b>CHAPITRE IV : PARTIE PRATIQUE</b>	<b>37</b>
I. INTRODUCTION :	38
II. OBJECTIF :	38
III. MATERIEL ET METHODE :	38
III.1. POPULATION D'ETUDE :	39
III.1.1. Critères d'inclusion :	39
III.1.2. Critères de non inclusion :	39
III.2. BILANS DIAGNOSTIQUES :	39
III.3. Bilan biologique :	40
III.4. Exploration Ganglionnaire :	40
III.5. Bilan radiologique :	40
III.6. Bilan Pré thérapeutique:	41

## Table des matières

---

IV. RESULTATS .....	42
IV.1. PARTIE DESCRIPTIVE : .....	42
IV.1.1. Age :.....	42
IV.1.2. Sexe : .....	42
IV.1.3. Caractéristiques cliniques : .....	43
IV.1.4. Caractéristiques biologiques :.....	44
IV.1.5. Caractéristiques radiologiques :.....	45
IV.1.6. Classification Ann arbor :.....	49
IV.1.7. Classification pronostique EORTC : .....	50
IV.1.8. Réponse thérapeutique :.....	51
V. ETUDE ANALYTIQUE : .....	58
V.1. Résultat : .....	58
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>59</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>60</b>

## Liste des abréviations

- **ADN:** Acide Désoxyribonucléique
- **ALPS:** Syndrome Lymphoprolifératifs Auto-immuns
- **ARN:** Acide Ribonucléique
- **BCR:** B-cell signaling receptor.
- **EBER:** EBV Encoded RNA
- **EBNA:** EBV Nuclear Antigen
- **EBV:** Epstein Barr Virus
- **Hb:** Hémoglobine
- **IFN:** Interféron
- **Ig:** Immunoglobulines
- **IL:** Interleukine
- **IPS:** International Prognosis Score
- **LH:** Le lymphome de Hodgkin
- **LMP1:** Latent Membrane Protein 1
- **LNH:** Lymphome Non Hodgkinien
- **LYSA/EORTIC:** The Lymphoma Study Association / European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- **MC:** Cellularité mixte
- **NF- $\kappa$ B:** Nuclear Factor Kappa B
- **OMS:** Organisation Mondiale de la Santé
- **PCR:** Polymerase Chain Réaction
- **RS:** Cellules de Reed-Sternberg
- **SN:** Scléronodulaire
- **TNF:** Tumor Necrosis Factor
- **VIH:** Virus de l'Immunodéficience Humaine
- **VS:** Vitesse de sédimentation

## Liste des figures

FIGURE 1 : ASPECTS IMMUNOHISTOCHIMIQUES DU LHC.....	7
FIGURE 2 : CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES DES DIFFERENTS SOUS-TYPES DE LHC .....	8
FIGURE 3 : LES DIFFERENTES VOIES DE SIGNALISATION IMPLIQUEES DANS LA CELLULE DE RS .	11
FIGURE 4 : DEFINITION ANATOMIQUE DES REGIONS GANGLIONNAIRES POUR LA STADIFICATION DU LYMPHOME DE HODGKIN .....	22
FIGURE 5 : REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE .....	42
FIGURE 6 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE .....	43
FIGURE 7 : VALEURS MOYENNES DES PARAMETRES BIOLOGIQUES .....	44
FIGURE 8 : REPARTITION DES ATTEINTES SELON TDM THORACIQUE .....	45
FIGURE 9 : REPARTITION DES ATTEINTES SELON TDM ABDOMINO-PELVIENNE .....	46
FIGURE 10 : REPARTITION DES PATIENTS SELON SCORE PRONOSTIQUE INTERNATIONAL .....	48
FIGURE 11 :SECTEUR REPRESENTANT LA REPARTITION DES PATIENTS SELON LA CLASSIFICATION IPS .....	49
FIGURE 12 : REPARTITION DE LA POPULATION SELON LA CLASSIFICATION ANN ARBOR .....	50
FIGURE 13 : POURCENTAGE DU PRONOSTIC EORTC.....	51
FIGURE 14: POURCENTAGE DES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES.....	52
FIGURE 15 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA REPOSE AU TRAITEMENT .....	53
FIGURE 16 : SECTEUR REPRESENTANT LA REPOSE AU TRAITEMENT CHEZ LES GROUPES SELECTIONNES.....	54
FIGURE 17 : SECTEUR REPRESENTANT LA REPOSE AU TRAITEMENT CHEZ LE GROUPE FAVORABLE.....	54
FIGURE 18 : SECTEUR REPRESENTANT LA REPOSE AU TRAITEMENT CHEZ LE GROUPE DEFAVORABLE.....	55
FIGURE 19 : SECTEUR REPRESENTANT LA REPOSE AU TRAITEMENT DE TYPE BEACOPP.....	56

## Liste des tableaux

TABLEAU 1 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE .....	42
TABLEAU 2 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS AU DIAGNOSTIC .....	43
TABLEAU 3: CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES DES PATIENTS AU DIAGNOSTIC .....	44
TABLEAU 4 : SIGNES SCANNOGRAPHIQUE DU SCANNER THORACIQUE.....	45
TABLEAU 5 : SIGNES SCANNOGRAPHIQUE DU SCANNER ABDOMINO-PELVIEN .....	46
TABLEAU 6 : REPARTITION DES PATIENTS SELON SCORE PRONOSTIQUE INTERNATIONAL.....	48
TABLEAU 7 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA CLASSIFICATION IPS.....	49
TABLEAU 8 : CLASSIFICATION D'ANN ARBOR .....	49
TABLEAU 9 : CLASSIFICATION PRONOSTIC SELON EORTC .....	50
TABLEAU 10: REPARTITION SELON LE PROTOCOLE DE CHIMIOTHERAPIE .....	51
TABLEAU 11 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA REPONSE AU TRAITEMENT INITIAL DE PREMIERE LIGNE .....	52
TABLEAU 12 : REPRESENTATION DES DEUX GROUPES SELECTIONNES ET LEURS REPONSE AU TRAITEMENT.....	53
TABLEAU 13 : REPRESENTATION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT CHEZ LES DEUX GROUPES ....	54
TABLEAU 14 : REPRESENTATIN DE LA REPONSE INITIAL A UN TRAITEMENT UNIQUE DE TYPE BEACOPP.....	55
TABLEAU 15 : LE TAUX DE SURVIE POUR LES PATIENTS EN REMISSION PARTIELLE SOUS TRAITEMENT ABVD QUI ONT REÇU UNE RADIOTHERAPIE APRES.....	56
TABLEAU 16 : TAUX DE SURVIE APRES RADIOTHERAPIE .....	57
TABLEAU 17 : REPARTITION (EN REPONSE PARTIELLE OU ECHEC SOUS ABVD) SELON LES PROTOCOLES DE 2 <sup>EME</sup> LIGNE UTILISES .....	57



# INTRODUCTION

Le lymphome de Hodgkin est une hémopathie maligne lymphoïde actuellement curable dans un grand nombre de cas. C'est l'un des lymphomes les plus fréquents. Il représente environ 0.5% de l'ensemble des cancers, avec une incidence annuelle de 2.6/100 000. Après plus de 180 ans depuis sa première description par Sir Thomas Hodgkin en 1832, la cause précise de cette affection n'est pas connue. « 1 , 27»

Le lymphome de Hodgkin est une pathologie qui touche essentiellement les adultes jeunes. Son traitement associe selon les cas la chimiothérapie et la radiothérapie. «27 »

Les paramètres pronostics aident à l'identification des patients à risque de résistance et/ou rechute après traitement.

Un facteur pronostique par définition est un aspect du cancer ou une caractéristique de la personne que le médecin prend en considération lorsqu'il fait un pronostic, la détermination des facteurs pronostiques influence la façon dont le cancer évolue. Ils jouent un rôle dans le choix du plan de traitement et dans l'établissement du pronostic. « 2 »

L'importance des facteurs pronostique dans la prise en charge idéale du lymphome d'hodgkin nous a poussés à faire une étude rétrospective unie centrique (CLCC Tlemcen) portant sur les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin nouvellement diagnostiqués.

Cette étude vise à déterminer les facteurs pronostiques importants qui permettent de prédire avec précision l'évolution après chimiothérapie de la maladie de hodgkin.

Pour cela on a réparti un échantillon de patients diagnostiqués HDK selon les classifications pronostiques LYSA/EORTIC & IPI afin de déterminer les groupes à risques.

Notre but est d'étudier la corrélation entre les classifications pronostique et l'évolution de la maladie.

## **Chapitre I : Généralités sur les lymphomes**

### I. LYMPHOMES :

Les lymphomes sont un groupe hétérogène de syndromes lymphoprolifératifs chroniques qui correspondent à une prolifération monoclonale de lymphocyte B ou T/NK.

Ils touchent préférentiellement les tissus lymphoïdes avec atteinte ganglionnaires dans 90% des cas, de la rate et des MALT (Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses : amygdales, végétations, tissu lymphoïde entourant l'appendice ...) pouvant aussi infiltrer les tissus non lymphoïde causant une atteinte viscérale.

En général 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 «7 »

Les lymphomes sont différenciés sur le plan clinique, évolutif, anatomopathologique et moléculaire en 3 types distincts :

- Lymphome non hodgkinien (LNH) de bas grade : indolent.
- Lymphome hodgkinien (LH) ou maladie de hodgkin : intermédiaire.
- Lymphome non hodgkinien (LNH) de haut grade : agressif.

### II. LYMPHOME DE HODGKIN :

Le LH se distingue des autres lymphomes par ses caractéristiques cliniques et histologiques avec des schémas thérapeutiques spécifiques, d'une chimio et radio sensibilité élevé et d'un bon pronostic. « 27 »

### III. EPIDEMIOLOGIE : (en France)

Le LH est l'un des lymphomes les plus fréquents. Il représente environ 0.5% de l'ensemble des cancers et 10% des nouveaux cas de lymphomes, avec une incidence annuelle de 2.6/100 000 habitants et une mortalité de 0.3/100 000 habitants. Le taux de survie globale à 5 ans est estimé à 86.4%. Il existe deux pics de fréquence, entre 20 et 30 ans majoritairement diagnostiqué à cet intervalle, avec un second pic chez les adultes âgés de plus de 40 ans. « 27 »

### IV. CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES:

Les lymphomes sont aujourd'hui classés selon la classification de l'OMS Organisation Mondiale de la Santé « tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes » publiée pour la première fois en 2001 et réactualisée en 2008. « 7 »

Le principe de cette classification est de décrire des entités cliniquement identifiables à l'aide de techniques histologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires.

Ces techniques sont mises en œuvre, dans l'idéal, sur une pièce chirurgicale d'exérèse ganglionnaire, parfois sur une biopsie médullaire ou sur tout autre tissu susceptible d'être atteint par le lymphome. L'importance relative de chaque technique est variable d'une entité à l'autre mais les caractéristiques cytologiques et histologiques conventionnelles sur un étalement cytotologique coloré au May Grunwald Giemsa, ou sur une coupe histologique colorée à l'hématéine éosine sont toujours prépondérantes. « 7 »

Ainsi on décrit les lymphomes « à petites cellules » majoritairement de bas grade, Les lymphomes « à grandes cellules » correspondant à des lymphomes de haut grade, Les lymphomes d'architectures diffuse ou folliculaire.

L'étude immunophénotypique en immunohistochimie et/ou cytométrie de flux permet de caractériser les antigènes exprimés par les cellules lymphomateuses et constitue le deuxième niveau d'investigation.

Elle permet de confirmer un diagnostic fortement suspecté à l'étape morphologique, de départager des entités d'aspects histologiques proches (par exemple au sein du groupe des lymphomes B à petites cellules.

Pour certaines entités le critère immunophénotypique est indispensable à l'établissement du diagnostic, comme par exemple la mise en évidence de l'expression du CD30, constamment présente dans les lymphomes Hodgkiniens classiques LHc (figure 1). « 7 »

La mise en évidence de ces anomalies cytogénétiques n'est pas systématiquement réalisée en pratique diagnostique quotidienne.

Le lymphome de Hodgkin se caractérise au plan histologique par la rareté des cellules tumorales qui ne représentent que 0.1 à 2% des cellules présentes dans la tumeur et par l'abondance des cellules réactionnelles du microenvironnement. « 27 »

## Chapitre I : Généralités sur les lymphomes

---

Les cellules tumorales peuvent être mononuclées appelées cellules de Hodgkin, ou plurinuclées appelées cellules de Reed Sternberg.

La classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2008 classe les lymphomes de Hodgkin en 2 entités : « 4 »

- Le lymphome de Hodgkin classique (LHc) qui représente 95% des LH.
- Le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire, appelé également paragranulome de Poppema et Lennert dont les caractéristiques cliniques, histologiques et génétiques diffèrent du LHc.

Sur le plan histologique le lymphome de Hodgkin classique est divisé en 4 types (figure 2) :

### IV.1. Scléro-nodulaire :

Le plus fréquent dans les pays occidentaux environ 75% des cas, souvent chez les adolescents. Il présente souvent une atteinte médiastinale. « 27 »

Les cellules de HRS sont souvent EBV négatives.

Il est caractérisé histologiquement en général par un parenchyme ganglionnaire détruit par des bandes de fibrose pauvre en fibroblastes, émanant d'une capsule épaissie, et isolant des nodules de tissu lymphoïde, réalisant ainsi une architecture SN souvent bien visible même macroscopiquement. La composition des nodules lymphoïdes associe en proportion variable des lymphocytes, des macrophages, des polynucléaires et des cellules tumorales. Celles-ci correspondent souvent à des cellules lacunaires : lors de la fixation formolée le cytoplasme se rétracte au noyau donnant l'impression d'une cellule reposant dans une lacune optiquement vide. « 7 »

Certains ont proposé de grader cette entité en deux grades pronostiques.

Celui du mauvais pronostic est défini par la présence de très nombreuses cellules tumorales, volontiers atypiques (pléomorphes) associées à une nécrose extensive et une importante fibrose.

### IV.2. Prédominance lymphocytaire :

Moins de 6% des cas, touchant plus particulièrement les sujets jeunes. L'atteinte ganglionnaire cervicale et de l'anneau de Waldeyer est fréquente. De pronostic favorable, souvent est de stades localisé. Les cellules de HRS sont EBV positives dans 30 à 50% des cas. « 27 »

Il est caractérisé histologiquement par une forme le plus souvent nodulaires, constituées d'un fond abondant de petits lymphocytes B du manteau englobant des cellules tumorales de morphologie variable « 42 », le plus souvent de type HRS ou Hodgkin, les cellules tumorales se retrouvant en plus grand nombre en périphérie des nodules, dans la zone du manteau. Les polynucléaires sont absents au sein des nodules, rares en dehors. Il peut exister une ébauche de fibrose mais jamais de sclérose nodulaire vraie. Le phénotype des cellules tumorales est de type « LHc ». Elles peuvent exprimer le CD20 dans près d'un tiers des cas (figure 1). « 7 »

### IV.3. Cellularité mixte :

Les deux derniers sous-types ont de nombreux points communs : association à des conditions socio-économiques moins favorables, prévalence accrue chez l'homme, association forte à l'EBV, pas ou très peu de localisation médiastinale, moins bon pronostic que les autres LHc. Ces deux sous-types sont également ceux qui sont retrouvés chez les sujets infectés par le VIH. « 7 »

Le lymphome à MC représente 20 à 25% des cas de LHc, l'atteinte sous diaphragmatique et splénique est fréquente. Il touche surtout les enfants ou les sujets âgés immunodéprimés. Les cellules de HRS sont souvent EBV positives. « 27 »

Il est caractérisé histologiquement par une architecture diffuse, ou très vaguement nodulaire, sans fibrose. Les cellules tumorales sont des HRS dispersées au sein d'un contingent réactionnel associant des lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires et macrophages. « 42 »

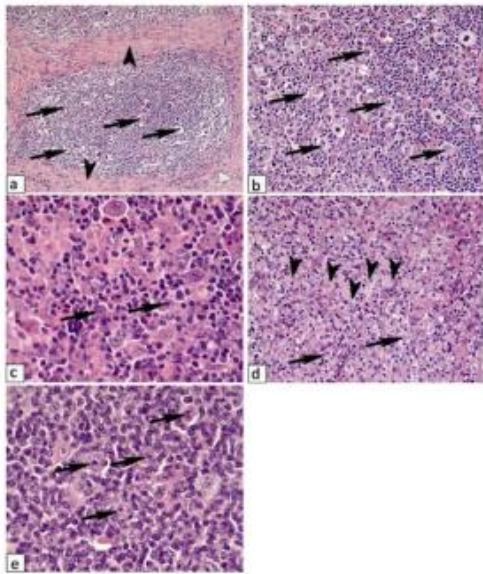
### IV.4. Déplétion lymphocytaire :

Il s'agit de la forme la plus rare de LH environ 1% des cas et celle qui est associée au moins bon pronostic, essentiellement chez les sujets âgés et immunodéprimés, notamment infectés par le VIH. Les cellules de HRS sont fréquemment EBV positives. « 7, 27 »

Il est caractérisé histologiquement par une grande pauvreté du contingent lymphocytaire réactionnel, et une grande richesse absolue ou relative en cellules tumorales. « 42 »

Là aussi deux variantes histologiques sont décrites : la forme fibrosante dans laquelle la fibrose est prépondérante, le nombre de HRS pouvant être très faible. Ce collagène est différent de celui du SN car il ne présente pas la biréfringence caractéristique lorsqu'il est examiné en lumière polarisée. La forme sarcomatoïde, dans laquelle les HRS constituent les éléments cellulaires quasi-exclusifs, les éléments réactionnels étant particulièrement rares.

« 7 »



**Figure 1 : Aspects immunohistochimiques du LHc**

(a) Expression de CD30 : membrane cytoplasmique et appareil de golgi (flèche).

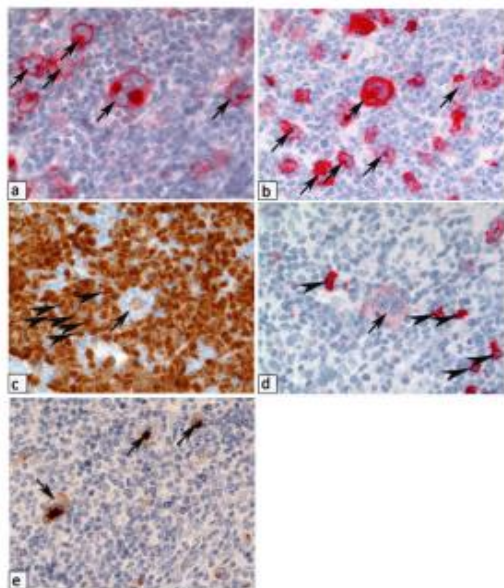
(b) Expression de CD15 : fort marquage membranaire (flèches).

(c) Faible expression de PAX5 (flèches), expression plus forte de PAX5 au niveau des cellules B de la zone du manteau.

(d) Faible expression de CD20 (flèches),

les cellules B du microenvironnement présentent un fort marquage au CD20.

(e) Expression de CD83 (marqueur T de cytotoxicité) (flèches).



**Figure 2 : Caractéristiques morphologiques des différents sous-types de LHc**

(a) Sous type scléro-nodulaire : bande de sclérose et cellules lacunaires (flèches).

(b) Cellules de Hodgkin RS (flèches).

(c) Cellularité mixte : infiltrat réactionnel de cellules épitheloïdes, lymphocytes et éosinophiles.

(d) Cellularité mixte : abondant infiltrat d'histiocytes (tête de flèches), les cellules de HRS sont indiquées par des flèches.

(e) Riche en lymphocytes : cellules de HRS (flèches) entourées par des cellules B du microenvironnement.

Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU de Tours Courtoisie « 27 »

## V. Physiopathologie :

### V.1. CELLULE D'ORIGINE :

Les lymphocytes B matures se différencient à partir des cellules souches hématopoïétiques au niveau la moelle osseuse puis dans la rate où ils vont être activés par un antigène. Les lymphocytes activés migrent dans le centre germinatif (CG) où ils entament leur différenciation terminale en plasmocytes. A chacune de ces étapes (les lymphocytes B matures, les lymphocytes B du CG et les plasmocytes), les cellules possèdent différentes fonctions. Par exemple, seules les cellules des CG prolifèrent, et seuls les plasmocytes sécrètent des anticorps. « 28 »

La cellule de HRS est issue d'un lymphocyte B mature du CG, ayant perdu secondairement son phénotype B et ayant échappé à l'apoptose. En effet l'étude par PCR des cellules de HRS a démontré l'existence : **de mutations hypersomatiques et des réarrangements des gènes des Ig**, prouvant ainsi son origine B. « 31 »



Ceci suggère que le processus oncogénique est intervenu au moment ou après le passage dans le CG. Donc c'est dans le CG des follicules lymphoïdes que se produisent les évènements de mutations somatiques des gènes des Ig, dont le but est de sélectionner le récepteur B qui aura l'affinité idéale pour l'antigène. « 25 »

Les antigènes majeurs exprimés par les cellules tumorales sont le **CD30**, membre de la famille des récepteurs au TNF qui est constamment exprimé et le **CD15**, exprimé dans 75% des cas environ. Par ailleurs on note l'absence d'expression du CD45, marqueur commun des leucocytes, l'expression fréquente du **PAX5**, un marqueur spécifique de la lignée cellulaire B et qui peut dans certains cas être utile au diagnostic différentiel entre LHC et certains lymphomes T. Elle ne garde comme fonction lymphocytaire B que la présentation d'antigène et les interactions avec les lymphocytes T CD4+. « 27 »

### V.2. LYMPHOMAGENESE :

Le lymphome de Hodgkin est la conséquence d'une dérégulation de plusieurs fonctions biologiques.

#### V.2.1. Voies de signalisation :

Plusieurs voies de signalisation sont dérégulées dans la cellule tumorale. Les causes de cette dérégulation sont multiples, les deux principales sont les boucles de rétrocontrôle paracrine et autocrine et les lésions génétiques (figure 3). « 27 »

##### - **NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor kappa B):**

C'est un facteur de transcription régulant l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, la réponse inflammatoire et l'apoptose. La dérégulation de cette voie est un mécanisme clé dans la physiopathogénie de plusieurs hémopathies lymphoïdes . « 31 »

Il existe deux voies d'activation NF- $\kappa$ B, les deux sont présentes dans les cellules de HRS : « 27 »

- Voie canonique : la stimulation du BCR ou des membres de la superfamille des TNFR (ex : le CD30 ou le CD40) active le complexe IKK (I $\kappa$ B kinase). IKK phosphoryle I $\kappa$ B aboutissant à son ubiquitination et à sa dégradation via le protéasome, permettant ainsi la libération et la translocation nucléaire de NF- $\kappa$ B p65/p50.

## Chapitre I : Généralités sur les lymphomes

---

- Voie alterne : différents ligands se lient et stimulent leurs récepteurs : BAFF (B cell activating factor), TACI (transmembrane activator and CAML interactor), CD30, CD40 et RANK (receptor activator of NF- $\kappa$ B). La liaison des ligands à leurs récepteurs active IKK $\alpha$ , entraînant la dégradation protéasomique du précurseur p100 vers sa forme active p52, aboutissant ainsi à l'hétérodimérisation de p52/RelB et à sa translocation nucléolaire.

Une fois dans le nucléole, le complexe NF- $\kappa$ B régule la transcription de nombreux gènes cibles incluant les gènes des cytokines pro-inflammatoires (IL6, IL13, TNF $\alpha$  et CCL5), des facteurs anti-apoptotiques (Bcl-xL, cIAP2, FLIP), mais également des molécules d'adhérence, de prolifération et de survie cellulaire.

- **La voie JAK/STAT STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) :**

C'est une famille de facteurs de transcription qui compte plusieurs membres dont certains sont fréquemment surexprimés dans la cellule de HRS (STAT3, STAT5 et STAT6).

- **Les récepteurs à activité tyrosine kinase :**

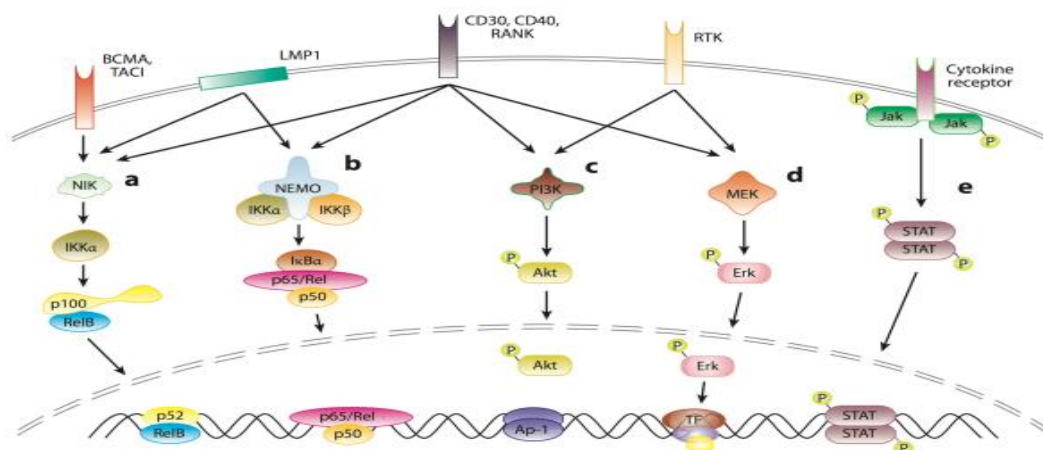
Plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase (PDGFRA, DDR2, EPHB1, RON, TRKA et TRKB) connus pour favoriser la prolifération cellulaire, sont exprimés de façon aberrante dans certains cas de LH. « 31 »

- **La voie MAPK/ERK :**

Les MAPKs (mitogen-activated proteins kinases), c'est une des sérines-thréonines kinases. Ils reçoivent des signaux activateurs par milieu extracellulaire. Ces signaux régulent l'apoptose, la prolifération ainsi que la différenciation cellulaire.

- **PI3K/AKT PI3K (phosphoinositide 3 kinase):**

Reçoit des signaux activateurs via le CD40, CD30, RANK et RTKs. Par ailleurs, la plupart des cellules de HRS contiennent des formes actives phosphorylées de Akt et des protéines cibles de Akt. L'inhibition de Akt dans des lignées cellulaires de LH aboutit à l'apoptose. « 27 »



**Figure 3 : Les différentes voies de signalisation impliquées dans la cellule de RS**

(a) Voie alterne. (b) Voie canonique (c) PI3K/Akt. (d) MAPK/Erk. (e) La voie JAK/STAT

D'après R.Schmitz et al

### V.2.2. Facteurs de transcription :

De nombreux facteurs de transcription adaptent le programme transcriptionnel des cellules ainsi toutes les cellules d'un organisme possèdent la même information génétique contenue dans les gènes dont la régulation sélective (activation des gènes caractéristiques d'un type cellulaire et répression des gènes inadéquats) qui confère aux cellules leur identité. « 30 »

Cette restriction transcriptionnelle implique une étroite coopération entre facteurs de transcription, liés à l'ADN, et facteurs épigénétiques qui modifient physiquement la chromatine. « 30 »

Les cellules de HRS présentent des lésions génétiques modifiant l'activité de facteurs de transcription. Il existe une dérégulation de nombreux facteurs de transcription intervenant dans les processus de différenciation et de survie cellulaire et la perte du phénotype B est le résultat de phénomènes épigénétiques, entraînant la perte d'expression (silencing) de facteurs de transcription clés de la différenciation cellulaire B associés à une activation de facteurs de transcription antagonistes tel que :

- **Le PAX5** est un facteur de transcription d'engagement et de maintenance de la lignée B, il restreint le développement des progéniteurs lymphoïdes vers la lignée B. Il est exprimé dans les cellules de HRS. « 27 »

- **Le E2A** est un facteur de transcription régulant l'expression de plusieurs gènes spécifiques de lignée B : CD19 et CD79A. Il est essentiel aussi au maintien de l'expression du programme génétique des cellules B matures. E2A est inactivé par ABF1 (Activated B cell Factor 1) et ID2 (facteur de transcription des cellules NK) qui sont anormalement exprimés par HRS. « 27 »

### V.2.3. Lésions génétiques :

L'étude des anomalies génétiques est difficile du fait de la rareté des cellules de HRS et de leur faible index mitotique. Cette étude se fait grâce à des techniques de FISH (Fluorescent In Situ Hybridation) ou de PCR.

Il existe une instabilité génomique majeure se traduisant par des caryotypes complexes des lignées cellulaires de LH et des cellules de HRS.

Des translocations sont détectées dans environ 20% des cas LHc impliquant les gènes des chaînes lourdes et en faible proportion les chaînes légères des immunoglobulines. « 27 »

### V.2.4. La résistance à l'apoptose :

Une cellule normale a constamment besoin que le corps lui confirme son utilité grâce à des signaux. La perte de ces signaux peut déclencher un processus apoptotique mais un dérèglement de ce mécanisme permet aux cellules tumorales de s'échapper et induit ainsi leurs proliférations.

Les cellules de HRS expriment dans la majorité des cas le CD95 (Fas) à leur surface cellulaire mais sont résistantes à l'apoptose médiée par le CD95. A l'état normal, CD95 interagit avec son récepteur CD95L, entraînant la formation du complexe de mort cellulaire DISC (death-induced signaling complex) qui induit l'apoptose de la cellule.

Les sujets ayant des mutations du gène FAS dans les syndromes lymphoprolifératifs auto-immuns ALPS (auto-immune lymphoproliférative syndrome) ont 7 fois plus de risque de développer un LH, alors que seulement 5% des cas de LH non associés à l'ALPS sont associés à des mutations de FAS.

C-FLIP est une protéine anti-apoptotique localisé essentiellement sur la membrane et inhibe l'apoptose en se liant à DISC. Retrouvé dans la majorité des cas de LHc. « 27 »

### V.2.5. Microenvironnement tumoral :

Le microenvironnement tumoral : joue un rôle majeur dans les mécanismes de lymphomagenèse ainsi que dans l'échappement au système immunitaire. « 5 »

Les cellules de HRS recrutent de nombreux composants de l'infiltrat inflammatoire du microenvironnement tumoral via la sécrétion de cytokines et de chimiokines et bénéficient de signaux paracrines produits par les cellules non tumorales du microenvironnement. Les cellules de HRS interagissent avec les cellules T CD4+ et CD8+, les cellules B, les plasmocytes, les macrophages, les mastocytes, les cellules dendritiques, les neutrophiles, les éosinophiles et les fibroblastes. Les interactions avec le microenvironnement tumoral sont nécessaires à la survie des cellules de HRS. « 27 »

### V.2.6. Rôle du virus EBV :

Dans environ 40% des cas de LHc, les cellules de HRS présentent une infection latente à l'EBV. Les cellules de HRS sont infectées de manière clonale suggérant que l'infection est un événement précoce dans la pathogenèse. Les cellules de HRS expriment alors EBER (EBV encoded RNA) qui est l'ARN viral non codant, EBNA1 (EBV nuclear antigen 1) et LMP1 et LMP2A (EBV latent membrane proteins 1 et 2A). EBNA1 est essentiel à la réplication du génome épisomal de l'EBV dans les cellules. LMP1 mime un récepteur CD40 actif, molécule de costimulation des cellules B et LMP2A mime le BCR. Le CD40 et le BCR sont deux molécules essentielles à la sélection et à la survie des cellules B du centre germinatif. LMP1 et LMP2A « sauvent » ainsi la cellule précurseur de HRS déficientes en BCR de l'apoptose en mimant ces deux signaux. Il est intéressant de constater que tous les cas de LH ayant des mutations non activatrices du BCR sont EBV positifs confirmant le rôle essentiel de l'infection EBV. « 11 »

### V.2.7. Cytokines :

La cellule de HRS sécrète de nombreuses cytokines : IL-5, -6, -9, -10 et 13. L'IL-13 et son récepteur l'IL-13R $\alpha$ 1 sont fortement exprimés dans les lignées cellulaires de HRS.

## Chapitre I : Généralités sur les lymphomes

---

L'IL-13 stimule la différenciation des T auxiliaires en Th2 et ainsi va indirectement promouvoir l'immunosuppression et influencer la survie et/ou la prolifération des cellules B en se liant et en activant STAT6. L'expression de plusieurs facteurs de transcription y compris GATA-3 et T-Bet dirige la production, par les cellules T de cytokines de type Th1 et Th2.

« 11 »

## **Chapitre II : Diagnostic, biologie et traitement**

### I. Présentation clinique :

#### I.1. SIGNES GENERAUX :

Le diagnostic peut être évoqué en présence des signes généraux tels que la fièvre, des sueurs nocturnes, une altération de l'état général avec amaigrissement. Ces signes généraux témoignent de l'évolutivité de la maladie et conduisent à un bilan radiologique qui orientera le diagnostic. La maladie peut revêtir des tableaux trompeurs : une volumineuse masse ganglionnaire sous-phrénique palpable,

Des complications neurologiques, une compression médullaire ou radiculaire à partir d'une localisation ganglionnaire para vertébrale ou d'une lésion osseuse, un prurit isolé.

On peut retrouver une dyspnée à l'effort, une toux. Un syndrome cave supérieur est exceptionnel. Ainsi, deux tableaux différents doivent faire évoquer un LHC :

- Le plus souvent, des ganglions cervicaux suspects ;
- Moins fréquemment, des signes généraux ;
- Exceptionnellement, une compression ganglionnaire ;

Devant cette suspicion d'atteinte tumorale ganglionnaire, on réalise une radiographie thoracique qui objectivera l'atteinte ganglionnaire. Le patient sera ensuite confié à une équipe exercée à la prise en charge spécifique de ces lymphomes qui va mesurer l'extension tumorale et définir les facteurs pronostiques, grâce à l'imagerie et un bilan biologique et mettre par la suite une stratégie thérapeutique adaptée.

#### I.2. ATTEINTE GANGLIONNAIRE

Une adénopathie périphérique indolore est le mode classique de révélation du LHC, dans 60 à 80% des cas, c'est une adénopathie cervicale basse ou bien sus-claviculaire. « 21 »

L'atteinte médiastinale est présente dans 60% des cas lors du diagnostic et peut être découverte à l'occasion d'une radiographie thoracique réalisée de manière systématique ou dans le cadre d'un bilan pour des symptômes tels que la toux, la dyspnée ou une douleur. Des signes généraux tels qu'une fièvre persistante sans cause apparente, des sueurs nocturnes ou un amaigrissement, peuvent précéder l'apparition d'adénopathies périphériques.



Il peut également exister un prurit inexplicé ou aussi des douleurs survenant quelques minutes après l'ingestion d'alcool au niveau d'une lésion osseuse ou ganglionnaire. Une localisation sus claviculaire est associée dans 90% des cas à une atteinte profonde médiastinale sous forme d'un complexe cervico-médiastinal.

### **I.3. ATTEINTE EXTRA-GANGLIONNAIRE :**

- **Hépatique :**

L'atteinte hépatique peut se manifester par une hépatomégalie mais peut engendrer une perturbation du bilan hépatique (cholestase, cytolysse...) isolée.

- **Ostéo-articulaire :**

La localisation osseuse primitive de la MH est exceptionnelle, l'atteinte osseuse est le signe d'une maladie avancée mais peut apparaître très tôt ou être même révélatrice (moins de 2 %). Elle est essentiellement le fait d'une dissémination à partir d'un site ganglionnaire primitif. Les manifestations cliniques sont peu spécifiques ; il s'agit de douleur osseuse type inflammatoire, diffuse ou localisée sa particularité réside dans son déclenchement ou son exacerbation à l'ingestion d'alcool, ce signe est très inconstant mais spécifique. Il peut s'agir également d'une tuméfaction ou des signes neurologiques liés à une compression médullaire ou rachidienne. Le squelette axial est le plus touché avec localisation vertébrale prédominante en dorsolombaire, mais possible aussi des localisations au niveau du bassin, des côtes, de la clavicule, du sternum et du crâne. « 43 »

- **Médullaire :**

L'atteinte médullaire se voit dans les formes évoluées, rarement observer au premier plan et dans ce cas le diagnostic est généralement celui d'une ou plusieurs cytopénies qui doit faire réaliser une biopsie ostéo-médullaire.

- **Broncho-Pulmonaire :**

Les localisations pulmonaires se rencontrent dans environ 20 % des stades IV. Il s'agit le plus souvent de nodules de condensation parenchymateux ou d'infiltrats péri-bronchiques, habituellement associés à la présence d'ADP hilaires et/ou médiastinales. L'atteinte de la paroi thoracique est habituellement associée à une coulée tumorale sous pleurale, au contact d'une masse médiastinale volumineuse. « 21 »

L'endoscopie bronchique est un examen rentable pour la détection des localisations endo-bronchiques de la maladie de Hodgkin, souvent méconnues du fait de l'attribution des anomalies parenchymateuses à une compression médiastinale. « 44 »

- **Atteinte des séreuses :**

Un épanchement pleural ou péricardique peut être spécifique ou d'origine mécanique en cas d'atteinte médiastinale importante. Un simple épaissement de la séreuse à l'examen tomodensitométrique peut traduire une atteinte spécifique. « 20 »

- **Oto-rhino-laryngologiques :**

La localisation de la maladie de Hodgkin au niveau de la tête et du cou est souvent ganglionnaire, l'atteinte extra ganglionnaire reste rare. L'envahissement du cavum au cours des lymphomes de la tête et du cou survient chez moins de 10 % des patients et uniquement 2% sont des formes Hodgkiniennes. L'atteinte primitive reste exceptionnelle (1 %). La symptomatologie est généralement très pauvre et d'évolution très lente. « 45 »

- **Neurologique :**

Le syndrome de compression médullaire présente la manifestation la plus fréquente de l'atteinte du système nerveux centrale au cours de la MH. Les localisations intracrâniennes sont exceptionnellement rares, elles se situent préférentiellement dans les lobes frontaux et temporaux dans leur portion basale. Un envahissement méningé est lui aussi tout à fait exceptionnel. D'autres manifestations neurologiques variées sont décrites : encéphalite limbique, dégénérescence cérébelleuse, qui n'est pas due à un envahissement néoplasique mais qui entrent dans le cadre des manifestations paranéoplasiques.

- **Cutané :**

La peau peut être le site de manifestations non spécifiques telle qu'une urticaire, un eczéma, un érythème polymorphe, un érythème noueux, L'envahissement proprement dit de la peau et des tissus sous cutanés revêt deux aspects distincts. Le plus fréquent est un envahissement par contiguïté à partir des ganglions Hodgkiniens. « 21 »

### II. DIAGNOSTIC :

Le diagnostic nécessite une biopsie ganglionnaire avec une exérèse complète de l'adénopathie. En l'absence d'adénopathie périphérique, la biopsie d'une masse médiastinale, d'une atteinte extra-ganglionnaire ou bien une biopsie médullaire permet le diagnostic. « 27 »

#### II.1. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES :

Le diagnostic du LH est histologique. Ainsi, il repose sur la mise en évidence des cellules de Reed-Sternberg ou de leurs variantes cytologiques au sein d'un environnement cellulaire particulier. Il peut être suspecté sur une ponction ganglionnaire et confirmée par l'examen histologique par biopsie-exérèse de préférence.

##### II.1.1. Cytoponction ganglionnaire :

La cytoponction ganglionnaire est un geste simple, non invasif réalisable devant toute adénopathie superficielle, elle consiste à introduire une aiguille fine dans le ganglion afin de réaliser quelques frottis avec le suc ganglionnaire recueilli. Cette ponction peut orienter sur la nature tumorale de l'adénopathie et aussi sur le diagnostic et aider au choix des examens complémentaires. Mais cet examen reste insuffisant, ce qui impose alors la réalisation d'une biopsie chirurgicale pour analyse histologique. La cytoponction ganglionnaire ne présente qu'une étape du diagnostic dont l'interprétation cytologique doit toujours être confrontée à l'ensemble du contexte clinico-biologique. « 22 »

##### II.1.2. Biopsie ganglionnaire :

Le diagnostic est souvent posé suite à une biopsie ganglionnaire. Une biopsie-exérèse ganglionnaire permet de prélever davantage de tissu ganglionnaire autorisant ainsi son étude histologique, immunologique, voire même de la biologie moléculaire.

En cas d'adénopathies multiples, le choix du ganglion à prélever est important, la préférence devant être donnée au plus volumineux. Il vaut mieux prélever un ganglion cervical qu'un ganglion axillaire, l'un et l'autre étant préférables aux ganglions sous inguinaux. En plus, il faut prélever un ganglion de taille suffisante (plus de 1 cm), qui évolue depuis suffisamment longtemps (un mois au moins) pour que les lésions y soient facilement identifiables.

### II.1.3. Procédures techniques interventionnelles d'anatomie et de cytologie pathologiques :

- **Réception des prélèvements :**

Les prélèvements, déjà mis sous fixateur (formol dilué à 10%). Ils parviennent munis d'une fiche de renseignements où figurent l'état civil complet du patient, l'ethnie, l'adresse, la nature du prélèvement, les renseignements cliniques, le nom et prénom du médecin prescripteur ainsi que le nom du service demandeur. Un numéro d'identification est attribué à chaque prélèvement.

- **La macroscopie :**

L'étude macroscopique permet de déterminer la taille, la consistance, la couleur, le nombre du prélèvement. Des échantillons représentatifs de la pièce et des lésions sont prélevés et mis dans des cassettes identifiées au numéro d'enregistrement de la pièce. Les pièces biopsiques sont incluses en totalité. L'ensemble des cassettes est regroupé dans du formol dilué à 10% en attendant l'étape suivante : la déshydratation.

- **Les étapes techniques de confection des lames histologiques :**

Les préparations histologiques sont obtenues à partir des coupes de prélèvements sélectionnés, réalisées entre 3 $\mu$ m et 5 $\mu$ m. Pour obtenir des coupes aussi fines, on incorpore dans les tissus de la paraffine pure qui durcit les prélèvements. Ce procédé nécessite avant tout une déshydratation des tissus et des cellules dans des alcools éthyliques de degré croissant jusqu'à l'absolu. Les prélèvements sont ensuite mis dans des bains de toluène, pour éliminer toute trace d'alcool, avant d'être immergés et inclus dans de la paraffine.

A l'aide d'un microtome et d'un rasoir, le prélèvement enrobé de paraffine est fixé sur le porte objet du microtome puis raboté en réalisant des rubans fins de 3 $\mu$ m à 5 $\mu$ m.

Le ruban, avec une image complète du prélèvement échantillonné, est étalé sur une lame porte objet recouverte d'eau albuminée.

La lame, parfaitement égouttée et identifiée, séchée dans une étuve et on obtient ainsi une lame blanche. Les lames blanches ainsi confectionnées sont ensuite colorées à l'HE. Cette technique standard colore les noyaux en bleu et le cytoplasme des cellules en rose. Les lames colorées à l'HE sont montées avec un milieu résineux : l'eukitt.

## Chapitre II : Diagnostic, biologie et traitement

---

Le montage est l'opération qui consiste à coller une lamelle en verre sur la préparation histologique colorée en utilisant un milieu de montage chimiquement neutre résineux ou hydrosoluble.

- **L'observation au microscope optique et la rédaction de compte-rendu :**

Le compte-rendu anatomopathologique rapporte les résultats de l'examen macroscopique et de l'étude histologique.

L'examen microscopique précise :

- l'architecture de la prolifération tumorale,
- la présence ou non des CRS, des cellules de Hodgkin et des granulomes hodgkinien
- le type histologique de la tumeur
- l'état de la capsule ganglionnaire
- l'existence d'éventuelles embolies vasculaires
- les lésions associées

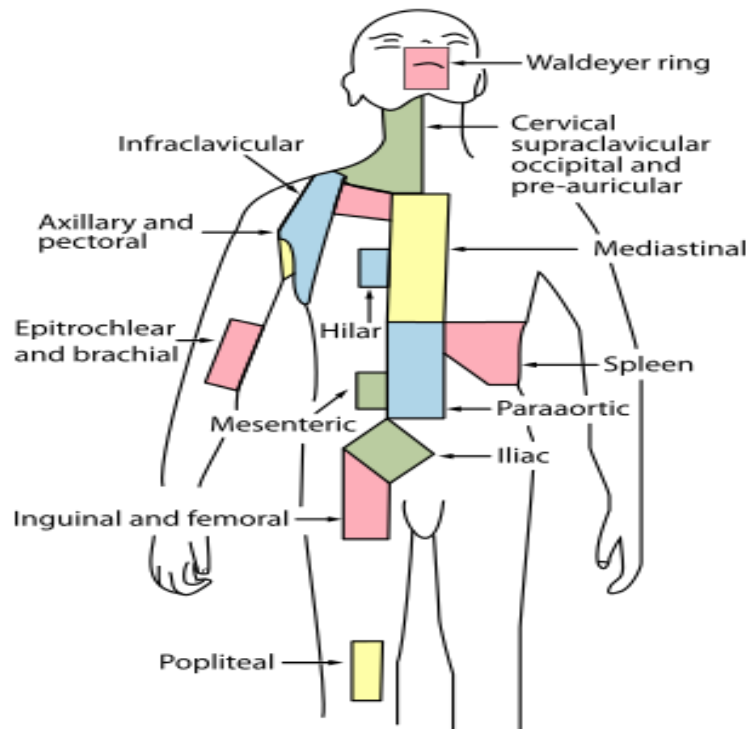
→Une synthèse est réalisée en fin du compte rendu.

- **Techniques complémentaires : Immunohistochimie et Hybridation in Situ**

Ces examens ne sont demandés que pour les cas douteux. Nous considérons comme «douteux» les cas pour lesquels les éléments morphologiques observés avec la technique standard ne sont pas complets mais laissent suspecter fortement le diagnostic de LH.

A ce moment-là, les échantillons sont alors envoyés sous forme de blocs de paraffine.

Les anticorps utilisés en immunohistochimie sont les CD30, CD15, CD20, CD3, EMA, PAX5, LMP1. Certains cas ont pu bénéficier d'une technique d'Hybridation in situ pour rechercher l'EBV. Les sondes utilisées sont EBER et EBNA2.



**Figure 4 : Définition anatomique des régions ganglionnaires pour la stadification du lymphome de Hodgkin**

### III. BILAN D'EXTENSION :

Quelle que soit la présentation clinique initiale, l'extension de la maladie conditionne l'attitude thérapeutique et doit donc être soigneusement appréciée.

#### III.1. Interrogatoire et examen clinique :

L'interrogatoire recherche des signes généraux d'évolutivité : fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement, qui sont d'importants indicateurs pronostiques.

L'examen clinique peut identifier les aires ganglionnaires touchés, la taille du foie et de la rate.

Si des ganglions sont suspects, il est important de préciser leur nature tumorale ou non par un examen cytologique et éventuellement une biopsie si la cytologie ne permet pas de lever le doute.

Certaines atteintes sont rares chez l'enfant et demandent à être confirmées, comme une atteinte ganglionnaire axillaire (<15% ces cas), iliaque (<10% ces cas) ou inguinale (< 10% ces cas). L'atteinte du cavum est exceptionnelle (<1% ces cas) et seule une biopsie permet de la différencier d'une simple hypertrophie des végétations.

### **A. Radiographies thoraciques standards, scanner thoracique :**

Ces examens vont permettre de rechercher une extension sus-diaphragmatique de la maladie.

Le scanner explore les ganglions médiastinaux, le parenchyme pulmonaire, la plèvre, le péricarde. Il peut révéler des atteintes complètement occultes sur le cliché standard du thorax et visualise au mieux les extensions possibles au niveau des coupes diaphragmatiques.

L'atteinte pulmonaire peut être évidente sur la radiographie standard quand il existe des nodules disséminés, contigus à une atteinte ganglionnaire médiastinale. Elle est parfois suspectée devant un nodule unique ou des nodules de moins d'un centimètre, mais elle doit être confirmée par l'examen histologique d'un nodule. La présence d'un infiltrat interstitiel n'est pas toujours synonyme d'atteinte tumorale. Elle peut traduire une stase lymphatique consécutive à une compression ganglionnaire hilare et/ou médiastinale.

Dans l'état actuel des connaissances, il n'apparaît pas nécessaire de remplacer le scanner par une imagerie par résonance magnétique (IRM).

### **III.2. Scintigraphie au Gallium :**

Le rôle de la scintigraphie au gallium dans le bilan initial de la maladie de Hodgkin n'est pas clairement validé. Dans l'exploration thoracique, elle permettrait d'identifier les tumeurs ne prenant pas le contraste au scanner. Dans l'exploration sous-diaphragmatique, l'intérêt de la scintigraphie est limité du fait d'une fixation splénique importante et d'une excrétion intestinale pouvant cacher ou simuler une fixation pathologique. Par contre la scintigraphie au gallium pourra être une aide dans l'évaluation de la réponse au traitement, en particulier dans la surveillance d'une masse médiastinale résiduelle.

### III.3. Echographie et Scanner abdominaux et pelviens :

Ces examens sont complémentaires et donc réalisés de manière couplée. Ils ont pour objectif la recherche d'une extension sous-diaphragmatique de la maladie de Hodgkin. Grâce à ces examens, on explore non seulement les ganglions latéro-aortiques bas situés mais aussi les ganglions rétro-péritonéaux sus-jacents et les ganglions mésentériques.

Dans le même temps, on étudie la taille et l'aspect des parenchymes hépatique et splénique à la recherche d'hypodensités tumorales. Une hépatomégalie clinique isolée ou pauci-symptomatique sans anomalie à l'imagerie ne nécessitera pas forcément plus d'exploration tel que l'histologie. Par contre des nodules hypoéchogènes à l'échographie, associés à une atteinte des ganglions du pédicule hépatique ou de la rate nécessitent une confirmation histologique. On réalise dans ce cas une biopsie sous laparoscopie qui permet de visualiser la surface du foie et de guider la biopsie vers une zone anormale. Dans la très grande majorité des cas, ces deux examens, réalisés par des radiologues expérimentés, sont considérés comme suffisants pour explorer la région sous-diaphragmatique. Ils seront utilisés lors du suivi thérapeutique. L'échographie servira à suivre l'évolution d'anomalies, initialement visualisés par les deux examens.

Le scanner permet de faire le point de manière périodique.

### III.4. Tomographie d'émission de positrons (PET-Scanner) :

Le Pet-scanner utilise le fluoro déoxy-glucose marqué au Fluor 18 (18F-FDG), traceur qui se fixe lors d'une augmentation locale de consommation de glucose. Comparé à la scintigraphie au gallium, le Pet-scanner possède une meilleure résolution spatiale, un meilleur contraste et rencontre moins d'artéfacts intestinaux. Il participe au diagnostic de l'extension de la maladie et permet l'authentification d'une atteinte douteuse.

Il s'agit cependant d'un examen d'utilisation récente dans ce domaine. Sa reproductibilité et l'analyse de la sensibilité et de la spécificité de cet examen est encore en cours d'évaluation.



### III.5. Biopsie médullaire :

A la recherche d'une atteinte extra-ganglionnaire on réalise systématiquement une biopsie médullaire chez les patients ayant un stade III ou IV ou des signes généraux (classification « B » d'Ann Arbor). L'envahissement est le plus souvent focal, plus rarement massif. L'examen histologique permet de retrouver les cellules de HRS qui sont à la base du diagnostic de la maladie.

Dans certains cas, ces cellules sont absentes, mais la myélofibrose et la présence d'un granulome sont suffisamment suspectes pour considérer qu'il existe une atteinte médullaire. On observe fréquemment une fibrose au contact des cellules tumorales. Comme l'atteinte osseuse, cette atteinte médullaire est d'autant plus fréquente qu'il existe des signes généraux et que l'extension de la maladie est importante.

Comme l'atteinte osseuse, cette atteinte médullaire est d'autant plus fréquente qu'il existe des signes généraux et que l'extension de la maladie est importante.

### III.6. Scintigraphie au Technétium et IRM :

La scintigraphie au Technétium à la recherche d'une atteinte osseuse n'est indiquée que devant une forme étendue ou qui s'accompagne de signes généraux ou de signes évoquant une compression douloureuse et/ou neurologique. L'IRM peut aussi contribuer à identifier une atteinte osseuse ou épidurale ou à déceler une infiltration médullaire.

### III.7. Bilan biologique :

Le bilan biologique doit comporter une numération des cellules sanguines qui peut montrer une hyperleucocytose, une hyperéosinophilie, une lymphopénie. La présence d'une anémie peut être le signe d'un envahissement médullaire mais peut aussi s'observer en cas de splénomégalie importante soit par un mécanisme d'hypersplénisme, soit par un mécanisme d'hémolyse franche dans le cadre d'un syndrome auto-immun.

De même, une thrombopénie peut avoir une origine auto-immune. La vitesse de sédimentation est corrélée à l'extension de la maladie et à la présence de signes généraux.

### IV. Évaluation pré-thérapeutique :

Le bilan pré-thérapeutique 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). « 18 »

Cette évaluation pré-thérapeutique comporte un interrogatoire et un examen clinique rigoureux, un bilan biologique avec un hémogramme, une VS (vitesse de sédimentation), le taux sérique de LDH (lactate déshydrogénase), un bilan hépatique, un ionogramme sanguin et une créatininémie, ainsi que des examens d'imagerie.

#### IV.1. Biologie :

##### IV.1.1.Examens systématiques : « 4 »

- **Hémogramme** : peut retrouver une anémie, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une lymphopénie,
- **Vitesse de sédimentation** : facteur de risque dans 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.**

##### IV.1.2.Examens à faire selon les cas : « 4 »

- **TSH** : si une irradiation cervicale est prévue ;
- **Test de grossesse** : pour 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.

### IV.2. Explorations fonctionnelles :

Évaluation de la fonction ventriculaire gauche, par échographie ou scintigraphie, avant un traitement par adriamycine.

Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) (incluant une DLCO.6) si une chimiothérapie avec bléomycine est envisagée (toxicité pulmonaire). « 4 »

### IV.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. « 18 »

### IV.4. Examens d'imagerie :

- **Scanner thoraco-abdomino-pelvien**
- **Tomographie par émission de positrons au 18-fluorodéoxyglucose (TEP-FDG)** qui reste l'examen de choix dans l'évaluation pré-thérapeutique mais également lors du suivi de la réponse au traitement.

### IV.5. Autres examens :

En cas d'infection par le VIH, le VHB ou le VHC, un avis spécialisé permet d'adapter la prise en charge du patient. Si une irradiation des cavités ORL est prévue, un bilan dentaire est réalisé, incluant la réalisation d'un orthopantomogramme (OPT). La mise en place de gouttières dentaires fluorées sera prévue ultérieurement. « 4 »

## V. TRAITEMENT :

La stratégie thérapeutique est définie en accord avec le patient et sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) 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. Cet avis est présenté au patient au cours d'une Consultation d'annonce. « 18 »

Au cours du traitement, une symptomatologie douloureuse, un état nutritionnel précaire, une détresse psychologique, un contexte social défavorable à une prise en charge optimale tous doivent être systématiquement recherchés. Il est nécessaire de préserver la qualité de vie et de proposer un soutien au patient et à son entourage. « 4 »

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. « 42 »

### V.1. Protocoles thérapeutiques et leurs posologies : « 46 »

<b>ABVD</b>	<b>J1=J28</b>
ADRIPLASTINE	25 mg/m <sup>2</sup> IVD J1 et J15.
BLEOMYCINE	10 mg/m <sup>2</sup> IVD J1 et J15 (100 mg HYDROCORTISONE IV 30' avant).
VELBE	6 mg/m <sup>2</sup> IVD J1 et J15.
DETICENE	375 mg/m <sup>2</sup> IV en 2h J1 et J15.
<b>BEACOPP</b>	<b>J1=J21</b>
ENDOXAN	650 mg/m <sup>2</sup> IV J1.
MESNA	220mg/m <sup>2</sup> x 3 IV J1 ou 220mg/m <sup>2</sup> IV à HO de l'endoxan puis 440mg/m <sup>2</sup> PO à H4 et H8 de l'endoxan
DOXORUBICINE	25 mg/m <sup>2</sup> IVD J1.
ONCOVIN	1,4 mg/m <sup>2</sup> max 2 mg IV J8.
BLEOMYCINE	10 mg/m <sup>2</sup> IV J8 (100 mg HYDROCORTISONE IV 30' avant).
VP16	100 mg/m <sup>2</sup> IV J1 à J3.
NATULAN	100 mg/m <sup>2</sup> po J1 à J7.
PREDNISONE	40 mg/m <sup>2</sup> po J1 à J7 (réduction protocolaire).

**V.2. Traitement du Lymphome de Hodgkin en première ligne : « 46 »**

**Formes localisées (Stade I/II) :** selon l'essai H10

- **Formes localisées de bon pronostic (0 facteur sur 4) :** 2 ABVD puis TEP
  - Si RCM (Lugano) : 1 ABVD puis INRT 30 Gy ou 36Gy si ganglions résiduels > 2 cm.
  - Si non RCM (Lugano) : 2 BEACOPPesc puis INRT 30 Gy ou 36Gy si ganglions résiduels > 2 cm.
- **Formes localisées de mauvais pronostic (1 facteur EORTC ou plus) :** 2 ABVD puis TEP.
  - Si RCM (Lugano) : 2 ABVD puis INRT 30 à 36 Gy si ganglions résiduels > 2cm.
  - Si non RCM (Lugano) : 2 BEACOPPesc puis INRT 30 Gy ou 36Gy si ganglions résiduels > 2 cm.
- **Formes étendues (Stade III/IV) :** Deux options sont valides d'après les essais internationaux, à discuter au cas par cas :

**1. Schéma type AHL2011 :** 2 BEACOPPesc puis TEP (TEP2) :

- Si non RCM selon Lugano (avec affinement du seuil Deauville4:  $SUV_{max}lésion > 140\%$   $SUV_{max}Foie$ ): 2 BEACOPPesc.
- Si RCM selon Lugano (avec affinement du Deauville 4) : 2 ABVD.

- Une TEP4 est réalisée après les 4 cures.
  - Si TEP4 - et TEP2 + : 2 BEACOPPesc additionnels.
  - Si TEP4 - et TEP2 - : 2 ABVD.
  - Si TEP4 + (échec thérapeutique) : traitement de rattrapage.
- Si progression métabolique : biopsie si possible et rattrapage.

**2. Schéma selon GALLAMINI /RATHL :** 2 ABVD puis poursuite selon la TEP :

- Si RCM, poursuite avec AVD 4 cycles ;
- Si non RCM, 4 BEACOPPesc.

Patients âgés (> 60 ans)

Hors étude : COPP-ABV, A(B) VD, PVAG ou PVAB

### V.3. Traitement du Lymphome de Hodgkin en rechute : « 46 »

**Facteurs de mauvais pronostic :** Réfractaire primaire et rechute < 1 an, stade étendu à la rechute, atteinte extra-ganglionnaire à la rechute.

**Sans facteur de risque :** BV + chimiothérapie : au choix Bendamustine<sup>47</sup>, ICE<sup>48</sup> ou DHA<sup>49</sup> 3C et collecte puis autogreffe conditionnée par BEAM.

**Avec au moins 1 facteur de risque :** Même traitement suivi d'une maintenance par Brentuximab 16 cycles 3,50 (indication AMM non financée en sus).

Double autogreffe ou allogreffe à discuter au cas par cas.

**Autres protocoles de rattrapage possibles :** DHA(sel de platine), Bendamustine – Brentuximab 51, C-MOPP, Gemzar - Caelyx, GVD52 (Gemzar - Caelyx - Vinorelbine), Gemox, Velbe, Bendamustine hors AMM.

Ac anti-PD1 (Pembrolizumab): pour les échecs post greffe / Brentuximab ou Brentuximab seul pour les sujets non éligible pour une autogreffe.

### V.4. 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. « 4 »

L'évaluation de la réponse au traitement se fait, selon les recommandations du LYSA, avant la radiothérapie et après les cycles d'ABVD. Le patient est réfractaire primaire si la maladie progresse sous traitement ou dans les trois mois après la fin du traitement ou s'il persiste une masse résiduelle au TEP-FDG (score 4 ou 5 sur l'échelle de Deauville), associé à une adénopathie significative au scanner. Au moindre doute une documentation histologique est nécessaire. « 27 »

### V.5. Prise en charge de la douleur :

La recherche de manifestations douloureuses doit être systématique chez tout patient atteint d'un cancer dès l'annonce du diagnostic et tout au long du suivi.

La prise en charge de la douleur implique une évaluation globale de la personne, notamment de sa qualité de vie (fatigue, incapacités, anxiété, dépression, troubles du sommeil).

Le traitement est adapté à la nature de la douleur, au contexte et au terrain.

La douleur peut être due au cancer et/ou aux traitements mis en œuvre. La douleur liée aux soins ou aux examens doit être prévenue.

Les approches non pharmacologiques (kinésithérapie notamment) peuvent aussi être utiles.« 18 »

## **Chapitre III : Classifications & pronostic**



### I. CLASSIFICATIONS A VISEE PRONOSTIQUE :

Une fois le diagnostic établi, une évaluation pré-thérapeutique est réalisée permettant un classement en stades selon la classification d'Ann Arbor modifiée selon Costwolds, complétée par l'évaluation des facteurs pronostics, permettant ainsi de définir des groupes pronostics.

La stratification des patients en groupes pronostics est essentielle à l'adaptation des schémas thérapeutiques, afin d'améliorer la survie des patients sans rechute tout en limitant la survenue d'effets secondaires liés à la toxicité retardée des traitements chez des patients souvent jeunes. « 5 »

Les stades localisés sont caractérisés par un excellent pronostic avec des taux de survie supérieurs à 90%. Les facteurs de risque des groupes coopérateurs LYSA/EORTIC (The Lymphoma Study Association / European Organisation for Research and Treatment of Cancer) les classent en stades localisés favorables ou défavorables et prennent en compte l'âge, la VS, l'index médiastino-thoracique et le nombre d'aires ganglionnaires atteintes.

Les stades avancés ont un moins bon pronostic avec un taux survie globale de l'ordre de 75 à 90%. Le score IPS (International Prognosis Score) est utilisé.

Il est à noter que la définition de LH de stades avancés diffère selon les groupes coopérateurs. Les stades avancés III et IV selon la classification de Ann Arbor modifiée selon Costwolds y sont toujours intégrés, mais certains groupes y ajoutent les stades IIB avec volumineuse masse médiastinale et/ou atteinte extra-nodale, voire parfois tous les stades IIB. Ces différences de stratification sont à prendre en compte dans l'interprétation des résultats des différentes études. Nous prendrons ici pour exemple la classification du groupe allemand GHSG (German Hodgkin lymphoma Study Group), qui intègre les stades IIB avec bulk médiastinal ou atteinte extra-nodale dans les formes disséminées. « 27 »

Les stratégies guidées par la TEP avec une évaluation intermédiaire de la chimio sensibilité sont entrain de modifier la stratification pronostique des LHc, en effet la TEP réalisée à deux cycles est prédictive de la survie sans progression à deux ans quelque soit le score IPS initial. « 5 »

### Classification Ann Arbor modifiée selon Costwolds « 4 »

- **Stade I** : Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde.
- **Stade II** : Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme. Le nombre de territoires ganglionnaires est indiqué en indice.
- **Stade III** : Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme.
- **Stade IV** : Atteinte extra ganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse.
  - A : Absence de signes généraux,
  - B : Présence de plusieurs signes généraux :
    - Fièvre supérieure à 38°C pendant plus d'une semaine sans infection documentée.
    - Amaigrissement de plus de 10% du poids du corps au cours des six derniers mois.
    - Sueurs nocturnes obligeant le patient à se changer.
  - X : masse tumorale volumineuse,
  - E : Atteinte par contiguïté,

### Facteurs pronostics LYSA/EORTIC pour les stades I et II « 46 »

- Age  $\geq$  50 ans,
- VS  $\geq$  30mm 1ère heure (présence de symptômes B) ou  $\geq$  50mm 1ère heure (absence de symptômes B),
- Index médiastino-thoracique  $\geq$  0.35, à hauteur de T5 (radiographie pulmonaire > au TDM),
- Nombre d'aires ganglionnaires atteintes  $\geq$  4.(schéma : cou D/G, axillaire D/G, médiastin).
- Formes favorables : absence de facteurs de risque.
- Formes défavorables : présence d'au moins un facteur de risque.

### Facteurs de risque GHSG « 27 »

- Atteinte extra-nodale,
- VS  $\geq$  30mm 1ère heure (présence de symptômes B) ou  $\geq$  50mm 1ère heure (absence de symptômes B),
- Index médiastino-thoracique  $\geq$  0.33,
- Nombre d'aires ganglionnaires atteintes  $\geq$  3.

#### Formes localisées :

- Stades IA, IB, IIA et IIB sans facteurs de risque.

#### Formes intermédiaires :

- Stades IA, IB et IIA  $\geq$  un facteur,
- Stade IIB  $\geq$  un facteur de risque sans bulk médiastinal ou atteinte extra-nodale.

#### Formes avancées :

- Stade IIB avec sans bulk médiastinal ou atteinte extra-nodale,
- Stades III et IV.

### Index Pronostic International pour les stades III et IV (Hasenclever) « 46 »

- Age  $>$  45 ans,
- Sexe masculin,
- Stade IV,
- Albuminémie  $<$  40 g/L,
- Hémoglobine  $<$  10,5 g/L,
- Leucocytes  $>$  15000/mm<sup>3</sup>,
- Lymphopénie  $<$  600/mm<sup>3</sup> ou 8%.

**Tableau : Score de Deauville « 27 »**

<b>Score</b>	<b>Résultat TEP-FDG</b>	<b>Catégorie</b>
<b>1</b> : Absence de fixation supérieure au bruit de fond	TEP-FDG négative	<b>1</b> réponse métabolique complète
<b>2</b> : Fixation < médiastin	TEP-FDG négative	<b>1</b> réponse métabolique complète
<b>3</b> : Fixation > médiastin mais < foie  Si la fixation du compartiment sanguin du médiastin et $\geq$ à celle du foie, l'activité de la lésion doit être comparée à la fixation hépatique.  Fixation de la lésion < fixation hépatique = score 2  Fixation de la lésion $\geq$ fixation hépatique = score 3	TEP-FDG négative	<b>1</b> réponse métabolique complète
<b>4</b> : Fixation modérée comparée à la fixation du foie	TEP-FDG positive	<b>2</b> réponse métabolique partielle
<b>5</b> : Augmentation prononcée de la fixation comparée à la fixation du foie	TEP-FDG positive	<b>3</b> absence de réduction significative de l'absorption ou apparition de nouvelles lésions

## **Chapitre IV : Partie pratique**

### **I. INTRODUCTION :**

Le lymphome de Hodgkin est une pathologie qui touche essentiellement les adultes jeunes. Le Pronostic demeure excellent au prix d'un lourd traitement associant selon les cas chimiothérapie et Radiothérapie. Les complications à court moyen et long terme, dont certaines sont la conséquence des traitements, ont Depuis longtemps conduit à rechercher les conditions d'une décroissance thérapeutique ou d'une Adaptation thérapeutique en fonction des facteurs pronostics initiaux.

Les paramètres pronostics tendent à se développer avec plusieurs études mettant en évidence leur pertinence dans l'identification des patients à risque de résistance.

### **II. OBJECTIF :**

Le but de notre étude est :

- Pour cela notre objectif c'est de stadifier nos patients diagnostiqués HDK selon les classifications pronostiques LYSA/EORTIC & IPI afin de déterminer les groupes à risques.
- Trouver une corrélation entre les classifications pronostique et l'évolution de la maladie

### **III. MATERIEL ET METHODE :**

Il s'agit d'une étude rétrospective uni centrique (CLCC Tlemcen) portant sur les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin diagnostiqué de 15/01/2017 jusqu'au 03/07/2019.

Durant cette période nous avons colligé 51 patients atteints de LH nouvellement diagnostiqué.

Ces dossiers ont été collectés à partir du Centre de lutte contre le cancer 'CLCC', au service hématologie qui fait partie du CHU Tlemcen.

### III.1. POPULATION D'ETUDE :

#### III.1.1. Critères d'inclusion :

- Ont été inclus les patients avaient été diagnostiqués porteurs d'un LH lesquels nous disposions des données histologiques et ou Immunohistochimiques de la maladie.

#### III.1.2. Critères de non inclusion :

- Ont été exclus de l'étude les patients VIH positifs.
- Les patients qui ont des dossiers incomplets ou en cours d'ouverture.

### III.2. BILANS DIAGNOSTIQUES :

Dans un premier temps, une analyse descriptive des caractéristiques biologiques et cliniques et radiologiques des patients a été effectuée. Nous avons calculé les moyennes pour les variables quantitatives, et les pourcentages pour les variables qualitatives.

Ensuite, une analyse uni variée a été faite pour rechercher les associations entre les critères pronostiques et leurs réponse à un schéma chimiothérapie initial unique de type ABVD de la maladie chez nos patients. Concernant les paramètres analysés, nous avons été guidés par les données rapportées dans la littérature.

#### A. Examen clinique :

- Identification du patient, son âge (date de naissance), sa profession et la notion d'exposition aux substances toxiques (exemple : agriculteurs/pesticides).
- Antécédents médicaux et chirurgicaux : comorbidité, néoplasie associée.
- Antécédents familiaux notamment de néoplasie.
- Circonstances de découverte : Adénopathies cervicale, découverte fortuite ou lors d'une complication.
- Examen physique complet à la recherche de pathologies associées.
- Apprécier l'indice de performance (PS) selon les critères de l'OMS.
- Rechercher les complications du LH : syndrome tumorale, syndrome infectieux, syndrome inflammatoire, compression d'organes, complication pulmonaire et cardiaques métastatiques.

### III.3. Bilan biologique :

Un bilan biologique standard à la recherche d'atteintes des organes cibles comprenant :

- Une numération formule sanguine,
- Une exploration de la fonction rénale avec urée et créatininémie,
- Ferritinémie, ionogramme.
- Sérologies hépatites B, C et VIH

Un bilan protidique général avec :

- Vitesse de sédimentation,
- Electrophorèse des protéines sériques avec une protidémie, albuminémie,
- Immunofixation sérique.

Un bilan pronostic :

- Dosage de la  $\beta_2$ microglobuline.
- Lactates déshydrogénases
- CRP
- Albuminémie

### III.4. Exploration Ganglionnaire :

Une ponction et/ou une biopsie médullaire pour rechercher et quantifier l'infiltration ganglionnaire suivie d'étude immuno-histochimique pour poser le diagnostic positif.

### III.5. Bilan radiologique :

Un bilan radiologique standard qui comporte :

#### **Radiographies thoraciques :**

- Une TDM demandée pour :
  - Dépister les lésions infra-radiologiques de petite taille et les atteintes d'autres organes,
  - Rechercher les localisations extra Ganglionnaires,
  - Tdm thoracique,
  - Tdm abdomino-pelvienne
- **TEP-SCAN** : Il participe au diagnostic de l'extension de la maladie et permet l'authentification d'une atteinte douteuse.



### **III.6. Bilan Pré thérapeutique:**

Au terme de ce bilan et après avoir retenu le diagnostic de LH, les patients sont classés selon les classifications correspondantes (voir la partie pronostique).

## IV. Résultats

### IV.1. PARTIE DESCRIPTIVE :

#### IV.1.1. Age :

- L'âge Médian au diagnostic est de 37 ans avec des extrêmes de 17 ans et 74 ans
- La majorité de nos patients 33% ont un âge compris entre 35 et 44 ans.

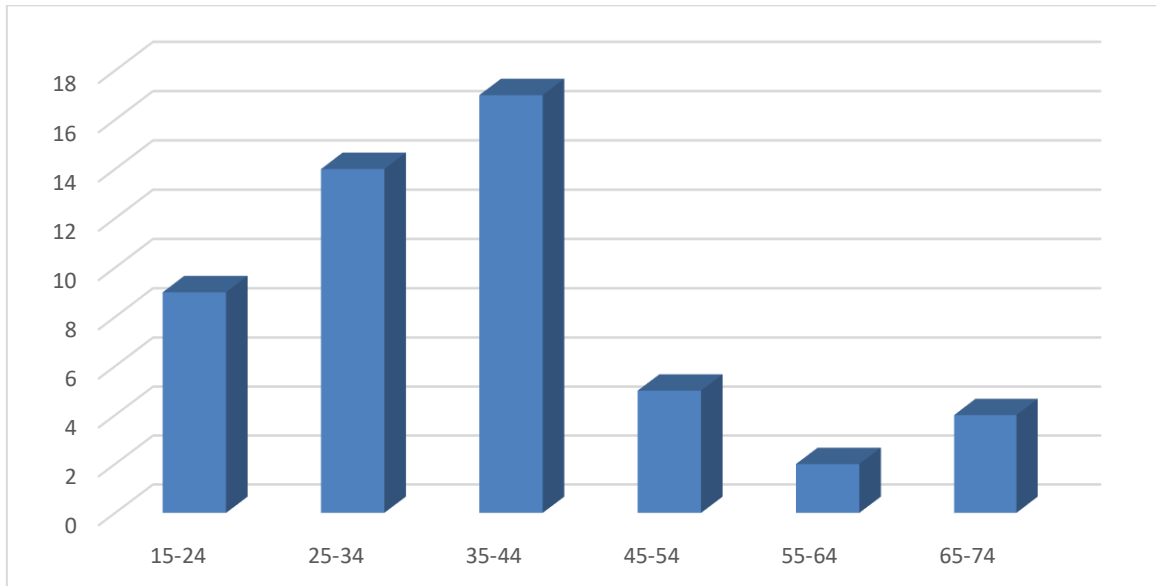


Figure 5 : Répartition des patients selon l'âge

#### IV.1.2. Sexe :

On a une répartition équilibrée entre les sexes avec un sexe ratio 0.9 pour les hommes.

Tableau 1: Répartition des patients selon le sexe

		Nombre de patient	Pourcentage
SEXE	F	27	52,9%
	H	24	47,1%
	Total	51	100,0%

## Résultats

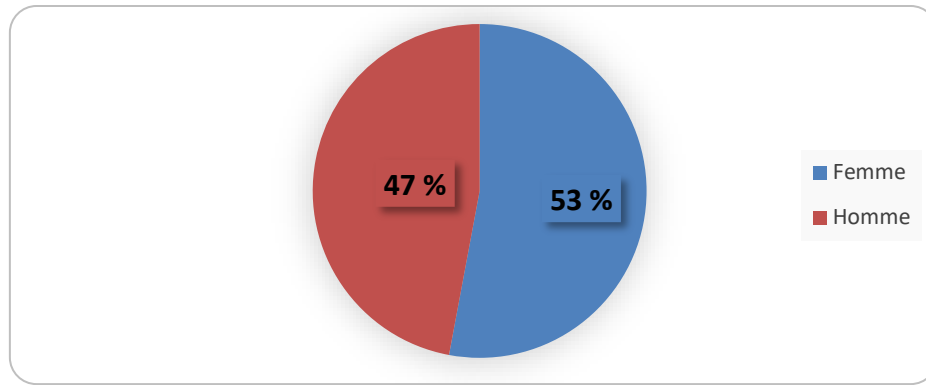


Figure 6 : Répartition des patients selon le sexe

### IV.1.3. Caractéristiques cliniques :

Tableau 2: Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic

Signes cliniques	Nombre de patient	Pourcentage
Syndrome hémorragique	2	3,9 %
Extra Ganglionnaire	1	2,0 %
Adénopathie sus et sous diaphragmatique	15	29,4 %
Adénopathie sus diaphragmatique	33	64,7 %
Adénopathie sous diaphragmatique	1	2,0 %
Syndrome infectieux	19	37,3 %
Splénomégalie	11	21,6 %
Hépatomégalie	4	7,8 %
Signes généraux (sueurs nocturnes, amaigrissement, autres)	25	49,0 %
Total	51	100 %

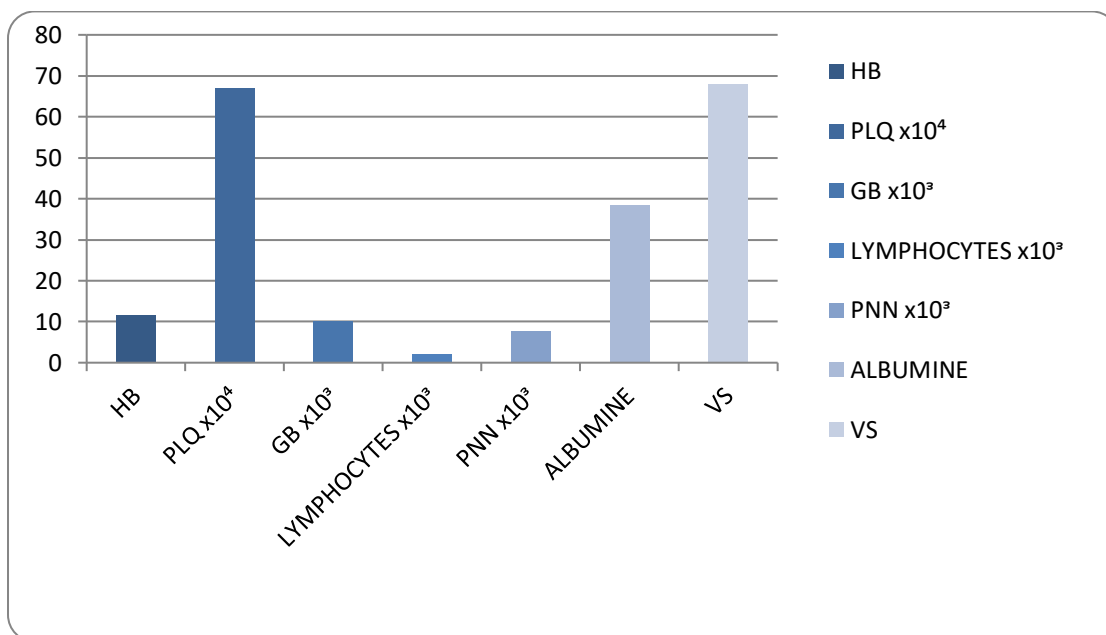
Le tableau clinique est dominé par la présence d'adénopathies sus diaphragmatique 65% et des signes généraux type (fièvre > 38.5, sueurs nocturnes, amaigrissement, autres) 49%, suivies par le syndrome infectieux présent chez 37% des patients.

## Résultats

### IV.1.4. Caractéristiques biologiques :

**Tableau 3: Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic**

Paramètres	Valeur moyenne	Intervalle
HB	11,64	(7-15,3)
PLAQUETTES	671439	(23800-900000)
GLOBULES BLANCS	10205	(1310-25700)
LYMPHOCYTE	2039	(200-14200)
PNN	7591	(570-25000)
ALBUMINE	38,5	(30-50)
VS	68	(2-130)



**Figure 7 : valeurs moyennes des paramètres biologiques**

On constate que la majorité des patients ont une HB légèrement basse avec un taux de lymphocyte élevé associé à une légère élévation des PNN, un taux de plaquette très élevé et une VS élevé.

## Résultats

### IV.1.5. Caractéristiques radiologiques :

#### IV.1.5.1. Scanner thoracique :

Tableau 4: signes scannographique du scanner thoracique

Localisation de l'atteinte	Nombre	Pourcentage
Cervicale	18	35.29%
Médiastinale	35	68.6%
Axillaire	10	19.6%
Sus claviculaire	3	5.8%
Négative	1	1.9%
Non fait	4	7.9%
Gg >10cm	5	9.8%

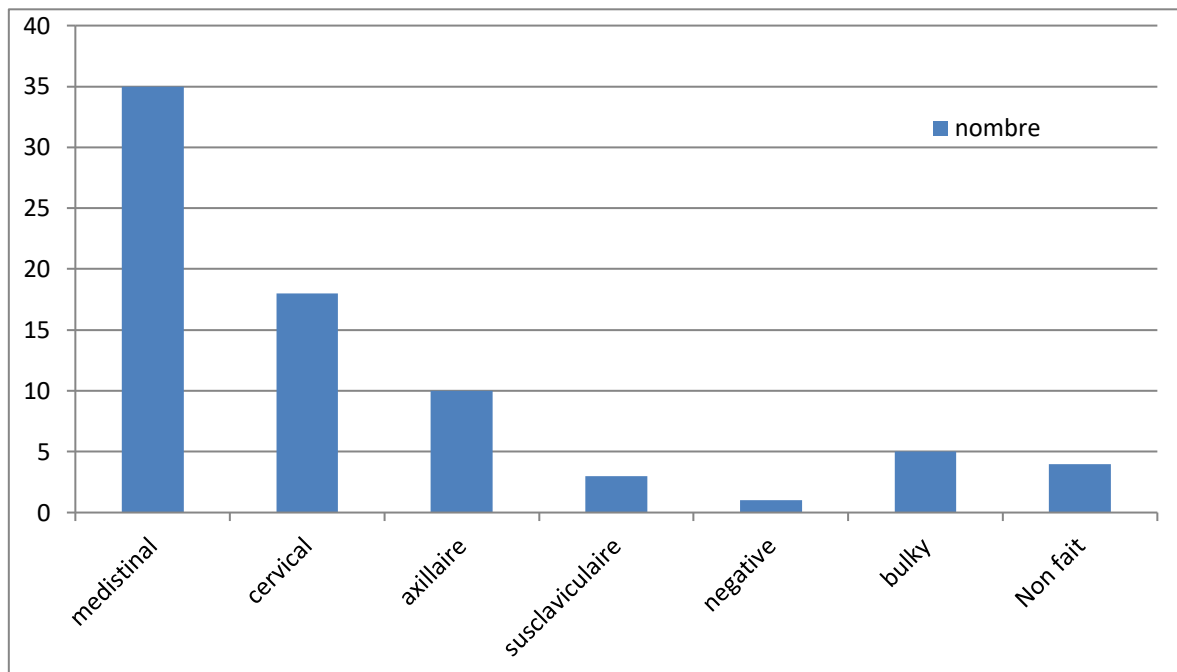


Figure 8 : Répartition des atteintes selon Tdm thoracique

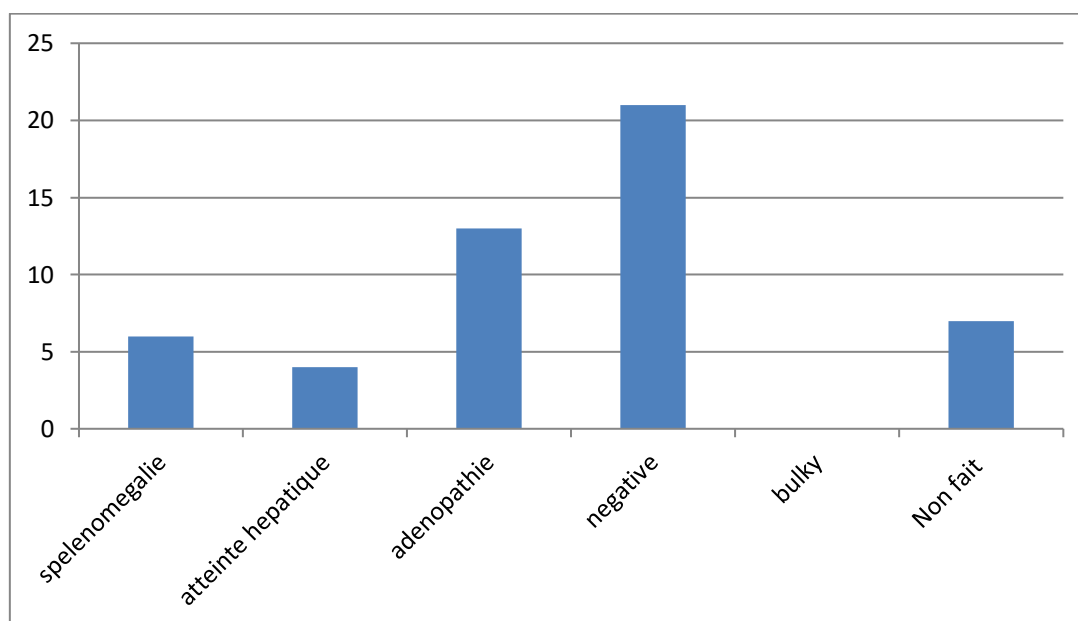
## Résultats

Le scanner thoracique a objectivé 35 atteintes médiastinales de loin la plus fréquente avec 68.6% des patients présentant cette dernière, atteinte cervical et axillaire avec 35.3% et 19.6% respectivement sus claviculaire avec une fréquence de 5.8% et négative dans 1.9% des cas et scanner non fait dans 7.9% des cas .On note aussi 5patients atteint d'adénopathie de type bulky soit 9.8%.

### IV.1.5.2. Scanner abdomino-pelvien :

**Tableau 5 : signes scannographique du scanner abdomino-pelvien**

Tdm abdomino-pelvien	Nombre	Pourcentage
Splénomégalie	6	11.8%
Hépatomégalie	4	7.8%
Adénopathie abdominale	13	25.5%
Négative	21	41.2%
Non fait	7	13.7%
GG >10cm	0	0%



**Figure 9: Répartition des atteintes selon Tdm abdomino-pelvienne**

## Résultats

---

Le scanner a objectivé 13 patients présentant des adénopathies abdominales et pelviennes principalement profonde ou mésocolique avec une fréquence d'atteinte de 25.5%. 06 cas de splénomégalie et 04 cas d'atteinte hépatique, soit 11.8% et 7.8% respectivement.

21 patient ne présentant pas d'atteinte au scanner abdomino-pelvien et 07 patients n'ayant pas fait de scanner abdomino-pelvien et aucun patient présentant d'adénopathies de type bulky.

On note une prédominance de l'atteinte sus diaphragmatique au scanner avec un ratio 2/1.

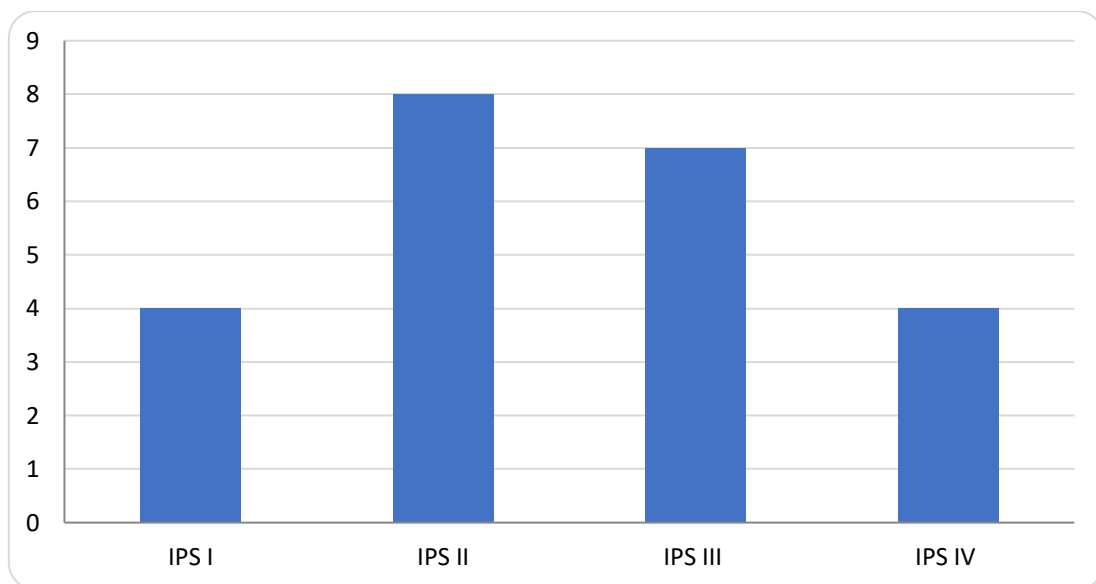
## Résultats

### IV.1.5.3. Score pronostique international :

**Tableau 6 : Répartition des patients selon le score pronostique international**

SCORE IPS	Nombre de patient	Pourcentage
IPS 1	4	17.4 %
IPS 2	8	34.8 %
IPS 3	7	30.4 %
IPS 4	4	17.4 %
Total	23	100,0

- 04 patients sont de score IPS I (17.4 %).
- 07 patients sont de score IPS II (34.8 %).
- 06 patients sont de score IPS III (30.4 %).
- 04 patients sont de score IPS IV (17.4 %).



**Figure 10 : Répartition des patients selon le score pronostique international**

La majorité des patients ont un score IPS II (33.3 %) ; en deuxième place vient le score IPS III (28.6 %).

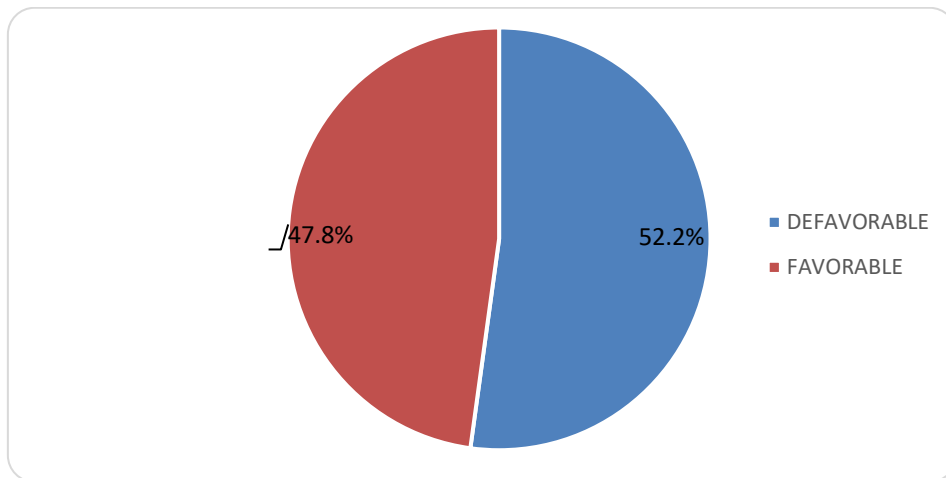


## Résultats

### IV.1.5.4. Classification pronostique IPS :

**Tableau 7: représentant la répartition des patients selon la classification IPS**

Pronostique IPS	Nombre de patient	Pourcentage
DEFAVORABLE	12	52,2 %
FAVORABLE	11	47,8 %
Total	23	100,0 %



**Figure 11: Secteur représentant la répartition des patients selon la classification IPS**

On a partagé nos patients en 2 groupes de risques en couplant les classifications pronostics réalisés à notre niveau :

- 11 patients ont un Pronostic favorable (patients IPS I et IPS II).
- 12 patients ont un risque défavorable (patients >IPS II).

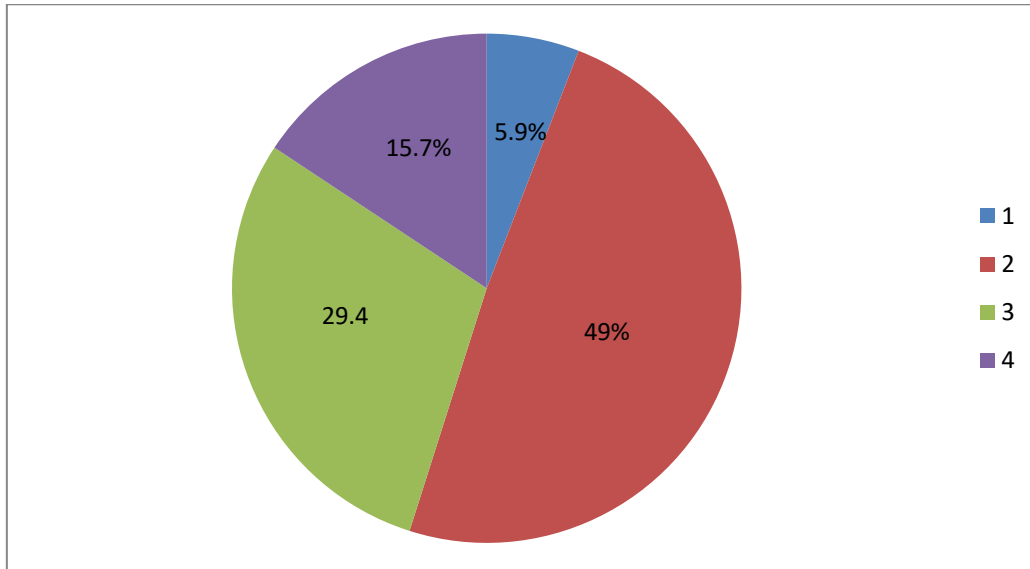
### IV.1.6. Classification Ann arbor :

**Tableau 8: classification d'Ann Arbor**

Ann Arbor	Nombre	Pourcentage
Stade 1	03	5.9%
Stade 2	25	49%
Stade 3	15	29.4%
Stade 4	08	15.7%

## Résultats

Une nette prédominance de malades classe en stade 2 et 3 de la classification Ann Arbor avec respectivement 49% et 29.4%. 08 patients classés Ann Arbor 4 dont 04 présentant une atteinte métastatique hépatique. Seulement 03 patients de classe 1 soit 5.9%.



**Figure 12** : répartition de la population selon la classification Ann Arbor

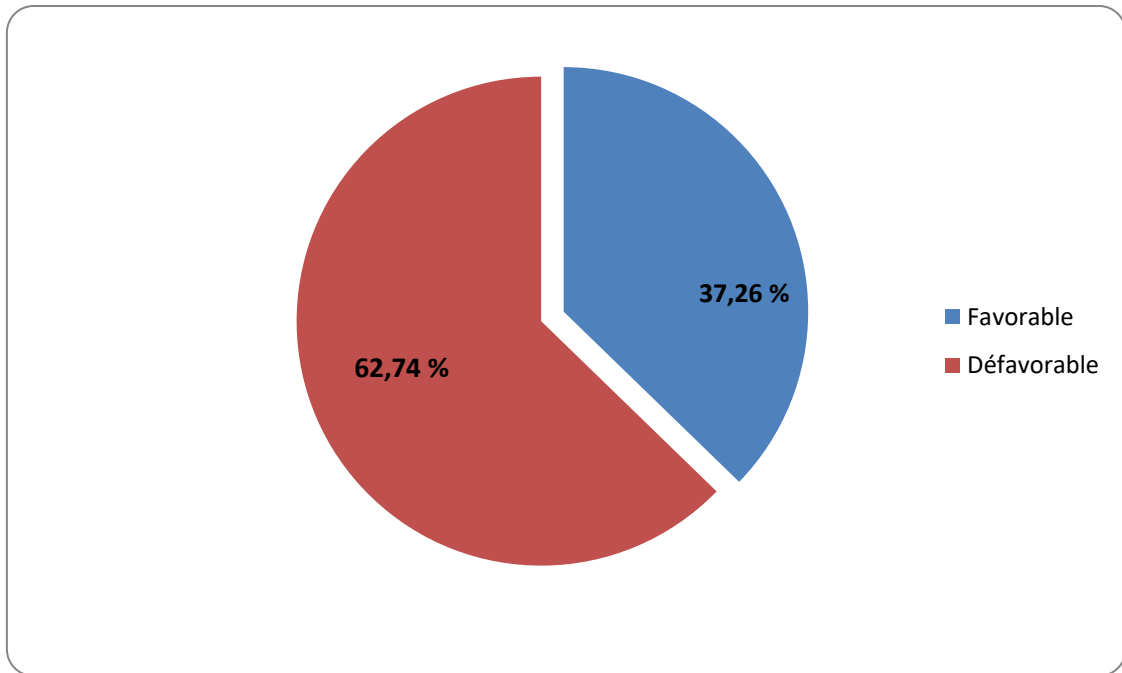
- 08 cas de métastases
- 04 atteintes de siège E
- Pet scan fait 04 fois, dont 02 post traitement.

### IV.1.7. Classification pronostique EORTC :

**Tableau 9**: classification pronostique selon EORTC

	Nombre de patient	Pourcentage
Favorable	19	37,26 %
Défavorable	32	62,74 %
Total	51	100%

## Résultats



**Figure 13: pourcentage selon la classification pronostique EORTC**

- La majorité des patients ont un pronostic défavorable avec un pourcentage de 62,7 % contre 37,2 %.

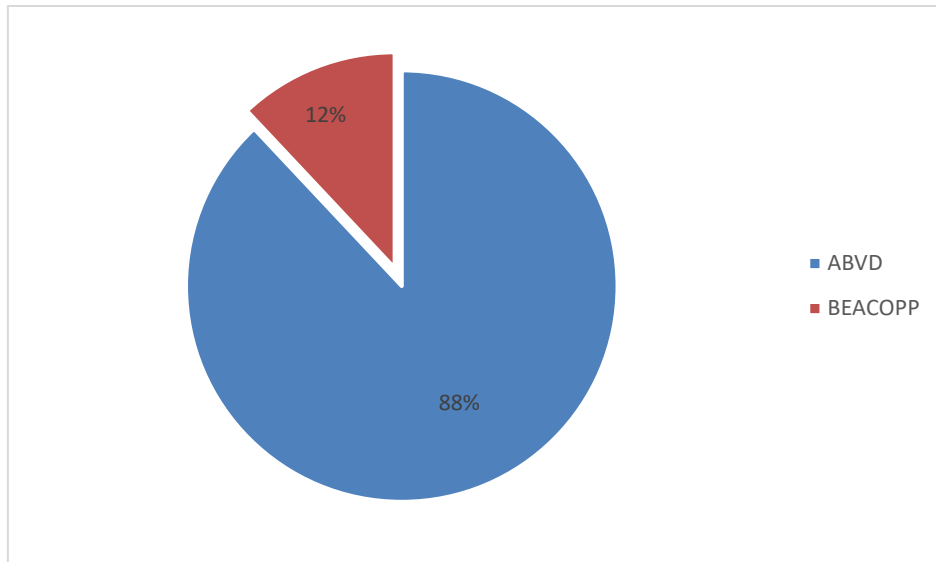
### IV.1.8. Réponse thérapeutique :

#### IV.1.8.1. Les protocoles thérapeutiques :

**Tableau 10: répartition selon le protocole de chimiothérapie**

Protocole	Effectif	Pourcentage
ABVD	44	88.00%
BEACOPP	6	12.00%
Total	50	100.00%

## Résultats



**Figure 14: pourcentage des protocoles thérapeutiques**

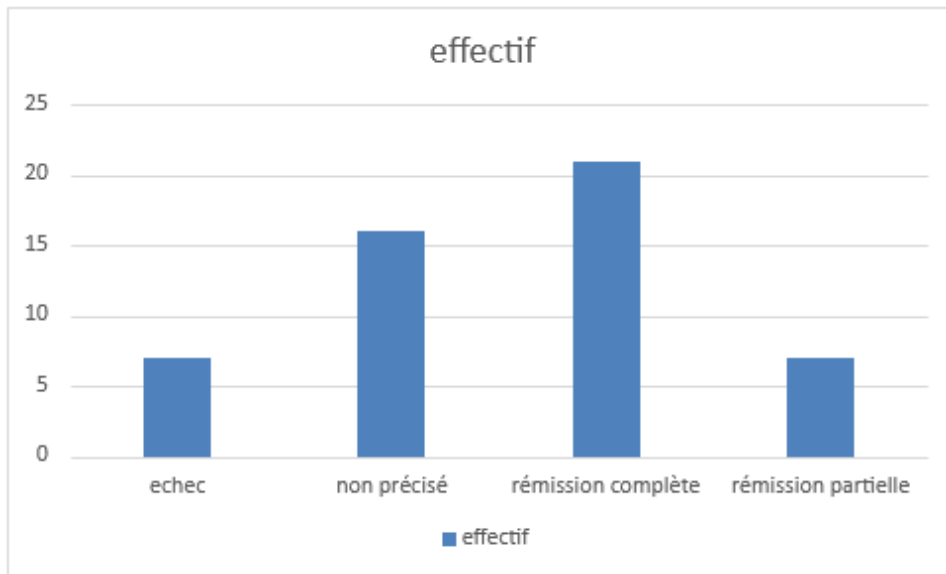
- La majorité des patients sont traités avec le protocole ABVD (88%) et le reste des patients avec le protocole BEACOPP (12%).

**Tableau 11 : répartition des patients selon la réponse au traitement initial de première ligne**

Réponse au traitement	Effectif	Pourcentage
Échec	07	13.73%
Non précisé	16	31.37%
Rémission complète	21	41.18%
Rémission partielle	07	13.76%
Total	51	100%

- On remarque que le taux de rémission complète est le plus important à raison de 41.18% et que le taux de rémission partielle est égal au taux d'échec (13.76%)

## Résultats



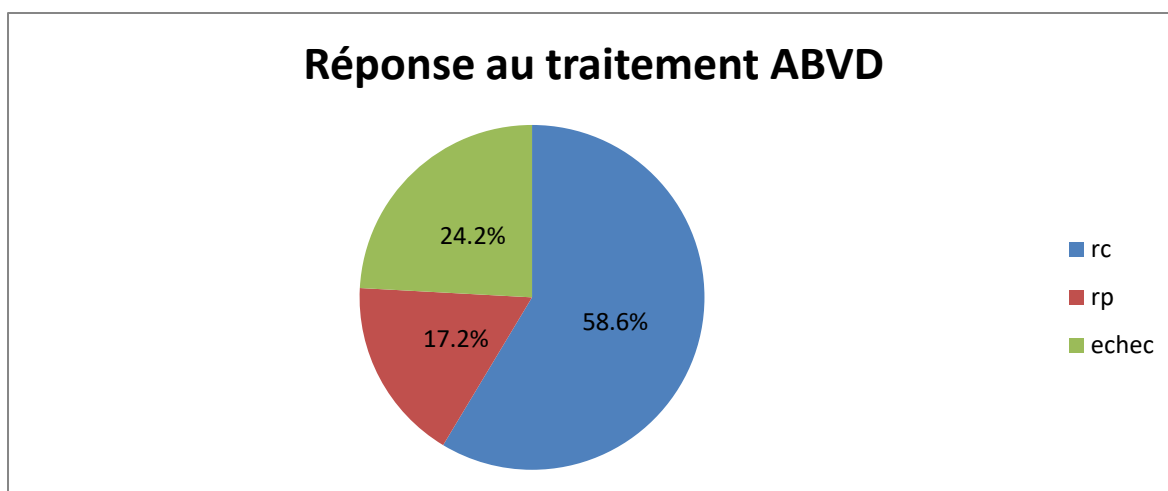
**Figure 15 : répartition des patients selon la réponse au traitement**

L'étude porte sur 29 patients des 51 patients ayant reçu un traitement unique initial de type ABVD dont deux groupes ont été sélectionnés.

- Groupe favorable : 17 patients.
- Groupe défavorable : 12 patients.
- Ainsi que leurs réponses à ce traitement

**Tableau 12 : représentation des deux groupes sélectionnés et leurs réponses au traitement**

	<b>RC</b>	<b>RP</b>	<b>ECHEC</b>
Favorable	11	2	4
Défavorable	6	3	3
Total	17	5	7
Pourcentage	58.6%	17.2%	24.2%

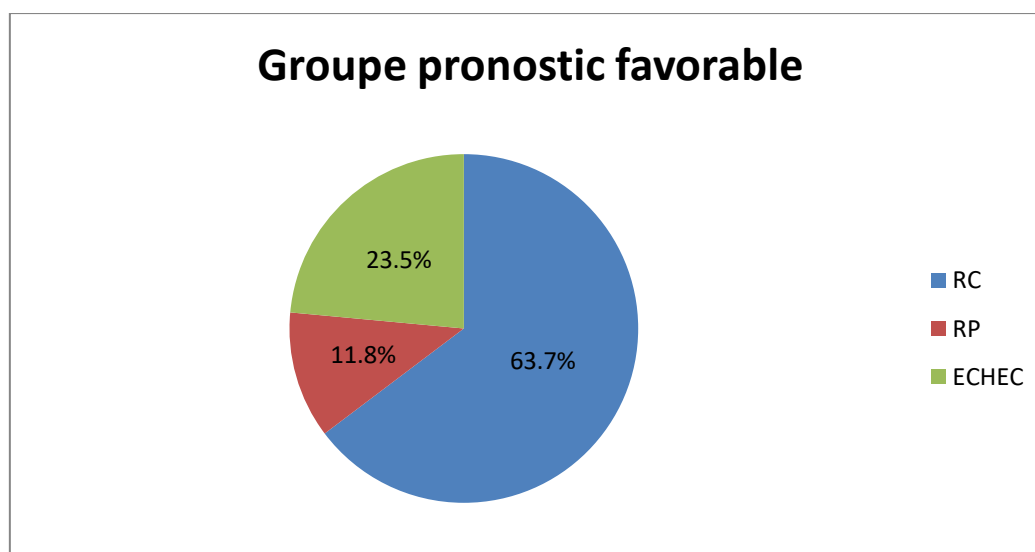


**Figure 16 : secteur représentant la réponse au traitement chez les groupes sélectionnés**

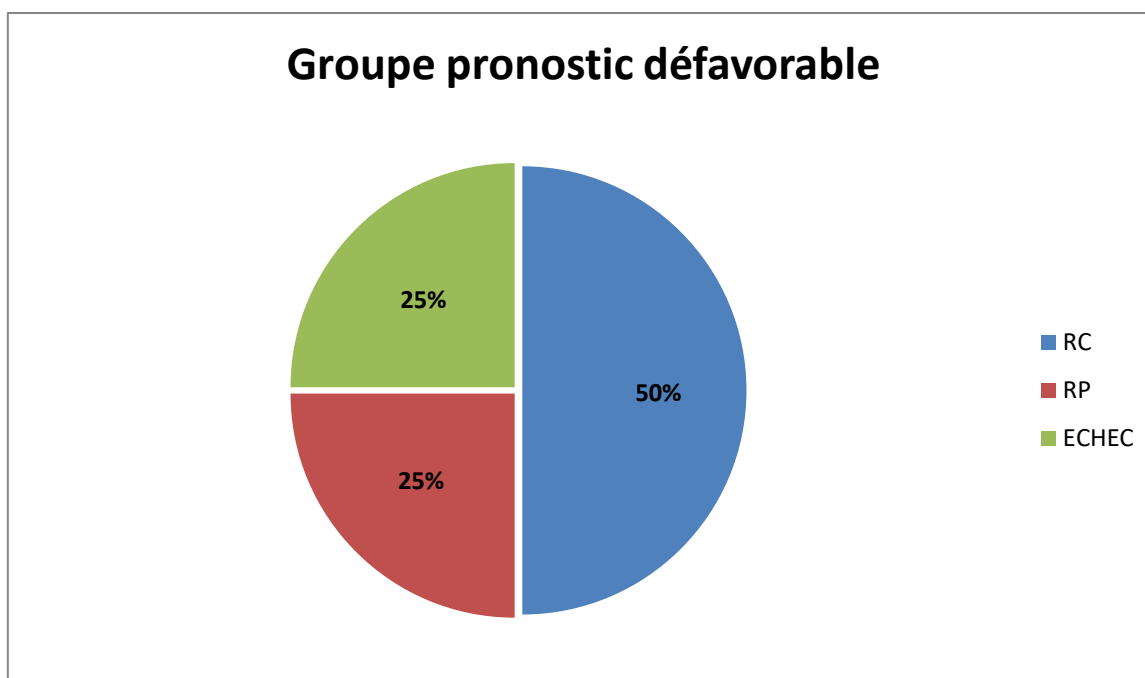
On note un taux de rémission complète de 58.6%, rémission partielle de 17.2% et un taux d'échec de 24.2%.

**Tableau 13 : représentation de la réponse au traitement chez les deux groupes**

ABVD	RC	RC%	RP	RP%	ECHEC	ECHEC%
Favorable	11	63.7%	02	11.8%	04	23.5%
Défavorable	06	50%	03	25%	03	25%



**Figure 17 : secteur représentant la réponse au traitement chez le groupe favorable**

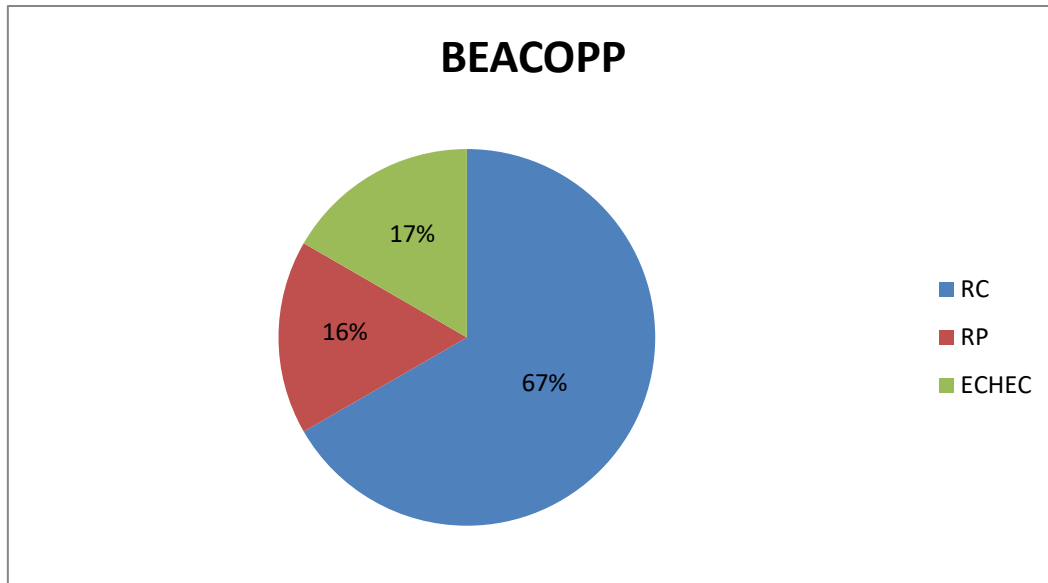


**Figure 18 : secteur représentant la réponse chez le groupe défavorable**

- On note 63.7% de rémission complète chez le groupe favorable contre 50% chez le groupe défavorable soit une différence de plus de 13.7%.
- On note 11.8% de rémission partielle chez le groupe favorable contre 25% chez le groupe défavorable.
- On note approximativement le même taux d'échec pour les deux groupes avec 23.5% et 25% respectivement.
- A noter que le taux de réponse au traitement ne diffère pas entre les deux groupes soit 75% de réponse à un schéma unique initial de type ABVD.

**Tableau 14 : représentation de la réponse initial a un traitement unique de type BEACOPP**

<b>BEACOPP</b>	<b>RC</b>	<b>RP</b>	<b>ECHEC</b>
favorable	04	0	0
Défavorable	0	01	01
total	04	01	01
% total	66.6%	16.7%	16.7%



**Figure 19 : secteur représentant la réponse au traitement de type BEACOPP**

- On note 100% de rémission complète chez le groupe favorable soit 4 patients.
- Un patient en rémission partielle et un patient en échec chez le groupe défavorable.
- L'échantillon ne portant que sur 6 patients la comparaison avec le groupe ayant reçu un schéma initial unique de type ABVD n'est pas concluante.

**Tableau 15 : Le taux de survie pour les patients en rémission partielle sous traitement ABVD qui ont reçu une radiothérapie après**

	Effectif	Pourcentage
<b>Vivant</b>	<b>5</b>	<b>100%</b>
<b>Décédé</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>

Le taux de survie après radiothérapie est de 100%



## Résultats

---

**Tableau 16 : taux de survie après radiothérapie**

	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 5	Total	Pourcentage
BEACOPP	02	01	0	0	03	14.28%
BEACOPP renforcé	01	0	0	0	01	4.76%
DHAC	05	02	01	0	08	38.09%
BEGEV	01	0	0	0	01	4.76%
GEMOX	0	03	0	01	04	19.04%
ICE	0	0	02	0	02	9.52%
BEGev	0	0	01	0	01	4.76%
VELBE-CTC	0	0	0	01	01	4.76%
Total	09	06	04	02	21	100%

**Tableau 17 : répartition (en réponse partielle ou échec sous ABVD) selon les protocoles de 2<sup>ème</sup> ligne utilisés**

	Effectif	Pourcentage
Vivant	08	88.88%
Décédé	0	0%
Non précisé	01	11.12%
Total	09	100%

### V. ETUDE ANALYTIQUE :

#### V.1. Résultat :

L'âge moyen de diagnostic était de 37 ans avec un sexe ratio homme femme de 0.89/1. On constate que la majorité des patients ont une HB légèrement basse avec un taux de lymphocyte élevé associé à une légère élévation des PNN, un taux de plaquette très élevé et une VS élevé. On note une prédominance de l'atteinte sus diaphragmatique au scanner avec un ratio 2/1. Une analyse combinée utilisant les critères IPS et EORTC estime le que 42.53% des patients atteints de LHC ont un pronostic favorable contre 57.47% défavorable. 88% ont reçu un schéma de type ABVD contre 12% pour BEACOPP.

Un taux de rémission complète à 41.17% tous groupes confondus avec un taux de survie global de 76.47%.

Un taux de rémission complète de 58.6%, rémission partielle de 17.2% et un taux d'échec de 24.2% pour les patients ayant reçu un schéma thérapeutique de type ABVD. Soit 75% de réponse au traitement. 63.7% de rémission complète chez le groupe favorable contre 50% chez le groupe défavorable soit une différence de plus de **13.7%**.

On remarque un taux de 11.8% de rémission partielle chez le groupe favorable contre 25% chez le groupe défavorable.

Le taux de réponse au traitement ne diffère pas entre les deux groupes soit 75% de réponse à un schéma unique initial de type ABVD et la comparaison avec le schéma thérapeutique n'est pas concluante vu le nombre restreint du groupe.

Le bénéfice surajouté des traitements de seconde ligne plus agressive n'améliore le pourcentage de survie que de 1.27% tout groupe pronostic confondu.

#### **Notre étude est limitée par un faible effectif et l'absence de cohorte de validation :**

Notre étude présente plusieurs limites. Il s'agit d'une étude rétrospective unicentrique à effectif réduit. La cohorte est hétérogène en termes de stadification de la maladie, des schémas thérapeutiques et de statuts pronostics.

# Conclusion

En conclusion des résultats de l'étude statistique couplés à une étude analytique comparative entre deux groupes pronostics et leurs réponse face à un schéma thérapeutique de type ABVD, le facteur pronostic initial semble être un des éléments les plus important dans le cadre de la prise en charge de LDH. Compte tenu du fait qu'il augmente le pourcentage de rémission de plus de 13.7% et que les autres schémas de seconde ligne n'augmentent le taux de survie post chimiothérapie initial que de 1.27%.

Au terme de notre travail, nous voyons comme point de vue :

- Augmenter la taille de l'échantillon.
- Mettre davantage l'accent sur les approches de recherche à visé pronostic que les recherches de schémas thérapeutiques agressifs.

# Bibliographie

1. (s.d.). Récupéré sur SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE D'HÉMATOLOGIE ET DE TRANSFUSION SANGUINE: <https://hematologie-dz.com/online/uploads/sahts-2014/h1/C1-Abad.pdf>
2. (s.d.). Récupéré sur société canadienne du cancer: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/hodgkin-lymphoma/prognosis-and-survival>
3. *Symptômes du lymphome : adénopathie - Ooreka*. (s.d.). Récupéré sur <https://lymphome.ooreka.fr/comprendre/lymphomes-symptomes>
4. (2013, juillet). Récupéré sur Haute autorité de santé: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide\\_lymphome\\_hodgkin\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_lymphome_hodgkin_web.pdf)
5. Antoine, B., & Bernard, S. (2015). Hodgkin lymphoma.
6. Biasoli, I. (2017). *New agents in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma*. Consulté le Novembre 2022, sur <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/drKmzRMhkpmwDTcVcVcDxyG/?lang=en&format=pdf>
7. Chetaille, B. (2010, Juin 12). *Facteurs pronostiques biopathologiques des lymphomes Hodgkiniens : Influence du microenvironnement*. Consulté le Novembre 2022, sur [file:///C:/Users/N'TIC/Downloads/THESE\\_2010\\_CHETAILLE\\_BRUNO.pdf](file:///C:/Users/N'TIC/Downloads/THESE_2010_CHETAILLE_BRUNO.pdf)
8. Diefenbach, C., & Steidl, C. (2013). New Strategies in Hodgkin Lymphoma: Better Risk Profiling and Novel Treatments. *Clinical Cancer Research*, 2013 .
9. Donatella Aldinucci, A. G. (2010). The classical Hodgkin's lymphoma microenvironment and its role in promoting tumour growth and. *The Journal of Pathology*, 2010 .
10. Francesco Di Raimondo, G. L. (2014). IMMUNOLOGICAL Deregulation in Hodgkin's Disease. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 2014 .
11. G Kapatai, P. M. (2007). *Contribution of the Epstein–Barr virus to the molecular*. Récupéré sur <http://www.medicinacomplementar.com.br/biblioteca/pdfs/Cancer/ebv-linfoma-de-hodgkin-mecanismos-moleculares.pdf>
12. Gloaguen, D. (2012, Novembre 11). *Maladie de Hodgkin*. Récupéré sur <https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/maladie-de-hodgkin.htm>
13. Institut. (2013, Juillet). *Tumeur maligne, affection maligne du tissu*. Consulté le novembre 2022, sur Has-sante: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide\\_lymphome\\_hodgkin\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_lymphome_hodgkin_web.pdf)
14. Irsch, J. (s.d.). *Class switch recombination was specifically targeted to immunoglobulin (Ig)G4 or IgA in Hodgkin's disease-derived cell lines*. Récupéré sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11380471/>
15. Johnson, P. W. (2016). *Hematology*, 2016. *Response-adapted frontline therapy for Hodgkin lymphoma: are we there yet?* .

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

16. Joseph M. Connors, S. M. (s.d.). Blood,2017. *ive-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma* .
17. Küppers, R. (s.d.). Hematology,2009. *Molecular biology of Hodgkin lymphoma* .
18. *Le lymphomes de Hodgkin classique (LHC)*. (s.d.). Récupéré sur <https://123dok.net/article/le-lymphomes-de-hodgkin-classique-lhc.zggvv97z>
19. *LYMPHOME DE HODGKIN DE L'ADULTE - Oncologik*. (s.d.). Récupéré sur [http://oncologik.fr/uploads/files/Lymphome\\_hodgkin\\_adulte.pdf](http://oncologik.fr/uploads/files/Lymphome_hodgkin_adulte.pdf)
20. Lymphome de Hodgkin de l'adulte. (2004). EMC - Hématologie,2004.
21. Lymphome de Hodgkin de l'adulte. (2011). EMC - Hématologie,2011.
22. Maloum, K. (s.d.). *Catherine Diefenbach1 and Christian*. Récupéré sur <https://www.em-consulte.com/article/223185/cytoponction-ganglionnaire-technique-analyse-des-#:~:text=La%20cytoponction%20consiste%20%C3%A0%20introduire,une%20tum%C3%A9faction>
23. Man Fai Law, T. Y. (2014). *Clinical features and treatment outcomes of Hodgkin's lymphoma in Hong Kong Chinese*. Récupéré sur Archives of medical science: <https://www.archivesofmedicalscience.com/>
24. O Gires, F. K. (1999). *Latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus interacts with JAK3 and activates STAT proteins*. Récupéré sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1171388/>
25. Pamela B. Allen, J. N. (2019). Current Oncology Reports,2019 . *Controversies in the Approach to Initial Therapy of Hodgkin Lymphoma* .
26. Paumier, W. K. (2011). Cancer/Radiothérapie,2011. *Optimisation de l'« involved-node radiotherapy » par l'utilisation de la modulation d'intensité dans le lymphome hodgkinien localisé : expérience de l'institut Gustave-Roussy* .
27. Rezine, R. I. (2018, Juin 03). *Hal science*. Consulté le 11 2022, sur Hal science: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01829014/document>
28. Roure, C. D. (2008). Les facteurs de transcription, garants de l'identité cellulaire. *médecine/sciences,2008* .
29. Roure, C. D. (2008, Octobre). *Ipubli inserm*. Consulté le Decembre 2022, sur [https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/6499/MS\\_2008\\_8-9\\_700.html#:~:text=Par%20exemple%2C%20seules%20les%20cellules,le%20programme%20tran](https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/6499/MS_2008_8-9_700.html#:~:text=Par%20exemple%2C%20seules%20les%20cellules,le%20programme%20tran)
30. Roure, C. D. (2008). *Les facteurs de transcription, garants de l'identité cellulaire*. Consulté le Novembre 2022, sur [https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2008/10/medsci2008248-9p700/medsci2008248-9p700.html](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2008/10/medsci2008248-9p700/medsci2008248-9p700.html)
31. Salmeron, G. (2010). Physiopathogénie du lymphome de Hodgkin.
32. Sangeeta A Paisey, A. T. (2013). *Is there a role for consolidation radiotherapy in Hodgkin's lymphoma in the era of the PET scan?* (éd. International Journal of Hematologic Oncology,2013).

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

33. Schwarzer, R. (2011). *Signaling Pathways in the Biology of Classical Hodgkin Lymphoma*. Récupéré sur Current Molecular Medicine,2011.
34. Specht, L. (2016). Does Radiation Have a Role in Advanced Stage Hodgkin's or Non-Hodgkin Lymphoma. *Current Treatment Options in Oncology*,2016.
35. Steidl, C. D. (2013, Février 27). *New Strategies in Hodgkin Lymphoma*.
36. Steven M. Bair, J. S. (s.d.). *PET Clinics*,2019. *Response-Adapted Treatment Strategies in Hodgkin Lymphoma Using PET Imaging* .
37. Teitell, M. A. (s.d.). *Trends in Immunology*,2003. *OCA-B regulation of B-cell development and function* .
38. V Seitz, M. H. (2010). *Developmental & Comparative Immunology*,2003.
39. Van Den Neste E, C. O. (s.d.). *Classical Hodgkin's lymphoma*. Récupéré sur <https://www.stembook.org/node/2106>
40. Vrzalikova, K., Maha, I., Eszter, N., Vockerodt, M., Perry, T., Wei, W., et al. (2018, Octobre). Co-Expression of the Epstein-Barr Virus-Encoded Latent Membrane Proteins and the Pathogenesis of Classic Hodgkin Lymphoma.
41. Walter Hanel, A. F. (2022, Decembre 27). *Management of classical Hodgkin lymphoma*. Récupéré sur <https://ehonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40164-022-00360-4>
42. z. (s.d.). Récupéré sur 123dok: <https://123dok.net/article/le-lymphomes-de-hodgkin-classique-lhc.zggvv97z>
43. zLaurence Pittet-Barbier, J.-B. D. (2006). Lésions ostéoarticulaires dans les lymphomes. *EMC - Radiologie et imagerie médicale - Musculosquelettique - Neurologique - Maxillofaciale* , 1-12.
44. ZY. Ben Naoum, E. C.-D. (2004). Localisation bronchique révélatrice d'une maladie de Hodgkin. *Revue des Maladies Respiratoires* , 599-601.
45. ZZ. Kochbati, N. C. (2006). Maladie de Hodgkin du cavum : à propos de trois cas. *Cancer/Radiothérapie* .
46. ZZZ. (s.d.). Récupéré sur Onco occitanie: <https://onco-occitanie.fr/hematologie/le-referentiel-regionale-lymphomes-de-ladulte-a-ete-mis-a-jour/>

## RÉSUMÉ

La maladie de Hodgkin est un cancer du système lymphatique, appartenant à la famille des lymphomes. Dans cette maladie, les ganglions augmentent de volume du fait du développement en leur sein de cellules spécifiques géantes dites "cellules de Reed-Sternberg". La maladie existe à tous les âges mais paraît plus fréquente entre 20 et 30 ans et après 70 ans.

Notre objectif était de stadifier nos patients diagnostiqués de LH selon la classification historique Ann Arbor et les nouvelles classifications pronostiques EORTC et IPS afin de déterminer les groupes à risques et Trouver une corrélation entre les classifications pronostique et l'évolution de la maladie. Il s'agit d'une étude rétrospective uni centrique (CLCC Tlemcen) portant sur les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin diagnostiqué de 15/01/2017 jusqu'au 03/07/2019. Une analyse combinée utilisant les critères IPS et EORTC estime le que 42.53% des patients atteint de LH ont un pronostic favorable contre 57.47% défavorable. 88% ont reçu un schéma de type ABVD contre 12% pour BEACOPP. Le facteur pronostic initial semble être un des éléments les plus important dans le cadre de la prise en charge de LH ; Compte tenu de fait qu'il augmente le pourcentage de rémission de plus de 13.7% et que les autres schémas de seconde ligne augment le taux de survie post chimiothérapie initiale que de 1.27%.

## ABSTRACT

Hodgkin's disease is a cancer of the lymphatic system, belonging to the lymphoma family. In this disease, the lymph nodes increase in size due to the development of specific giant cells called "Reed-Sternberg cells". The disease exists at all ages but seems to be more frequent between 20 and 30 years and after 70 years.

Our objective was to staging our patients diagnosed with HL according to the historical Ann Arbor classification and the new prognostic classifications EORTC and IPS in order to determine the risk groups and to find a correlation between the prognostic classifications and the evolution of the disease. This is a uni-centric retrospective study (CLCC Tlemcen) of patients with Hodgkin's lymphoma diagnosed from 15/01/2017 until 03/07/2019. A combined analysis using IPS and EORTC criteria estimates that 42.53% of patients with HL have a favorable prognosis against 57.47% unfavorable. 88% received an ABVD regimen against 12% for BEACOPP. The initial prognostic factor seems to be one of the most important elements in the management of HL; given that it increases the percentage of remission by more than 13.7% and that other second-line regimens increase the survival rate after initial chemotherapy by only 1.27%.

## ملخص :

مرض هودجكين هو سرطان في الجهاز اللمفاوي، ينتمي إلى عائلة الأورام اللمفاوية. في هذا المرض، يزداد حجم العقد اللمفاوية بسبب تطور خلايا محددة عملاقة داخلها تسمى «خلايا ريد ستيرنبرغ». يلاحظ هذا المرض في جميع الأعمار ولكنه يبدو أكثر انتشاراً ما بين عمر 20 و 30 عاماً وبعد 70 عاماً.

كان هدفنا هو تقسيم مرضانا الذين تم تشخيص إصابتهم بمرض هودجكين - وفقاً للتصنيف التاريخي Ann Arbor والتصنيفات التنبؤية الجديدة EORTC و IPS من أجل تحديد مجموعات حسب حجم المخاطر وإيجاد علاقة بين التصنيفات التنبؤية ومسار تطور المرض. هذه دراسة غير مركزية بأثر رجعي (CLCC Tlemcen) تشمل مرضى سرطان الغدد اللمفاوية هودجكين الذين تم تشخيصهم من 15/01/2017 حتى 03/07/2019.

يقدّر تحليل مشترك باستخدام معايير IPS و EORTC أن 42.53% من المرضى الذين يعانون من مرض هودجكين لديهم تشخيص إيجابي مقابل 57.47% تنبؤ غير إيجابي. 88% تلقوا مخطط علاجي ABVD مقابل 12% BEACOPP. ↓

يبدو أن عامل التشخيص الأولي هو أحد أهم العناصر في إدارة مرض هودجكين ؛ مع الأخذ في الاعتبار أنه يزيد من نسبة الشفاء بأكثر من 13.7% وأن أنماط الخط الثاني الأخرى تزيد من معدل النجاة بعد العلاج الكيميائي بنسبة 1.27% فقط.