

Th: 617 - 40/02

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université ABOU BAKR BELKAID - TLEMCEM

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie



**Evaluation par NFS de l'hématotoxicité
de la chimiothérapie du lymphome
de Hodgkin au service d'hématologie
du CHU de Tlemcen**

Mémoire

Présenté et soutenu publiquement le 23 Juin 2012

Par:

M^{elle} Seladji Safia Sarra

M^{elle} Baghli Fayza

**Pour l'obtention du diplôme d'état
De
Docteur en Pharmacie**

Membres du Jury :

- Président: Pr GHAFFOUR A.
- Membres: Dr ROSTANE A.
Dr MERAD BOUDIA N.
- Encadreur: Dr BEKHCHI O.

Année Universitaire : 2011 – 2012

Remerciements

On dit souvent que le trajet est aussi important que la destination. Notre cursus nous a permis de bien comprendre la signification de cette phrase toute simple. Ce parcours, en effet, ne s'est pas réalisé sans défis et sans soulever de nombreuses questions pour lesquelles les réponses ont nécessité de longues heures de travail.

A notre encadreur, Mr BEKHECHI,

Praticien spécialiste, assistant en hématologie au CHU de Tlemcen. Pour nous avoir accompagné tout au long de la rédaction de ce mémoire, pour la générosité et la confiance dont il a fait preuve à notre égard. Que ce travail soit le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre président de jury, Mr GHAF FOUR,

Professeur en hématologie-transfusion sanguine. Chef de service du centre de transfusion sanguine « CTS » du CHU de Tlemcen. Pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury, que ce mémoire soit le témoignage de notre profonde gratitude.

Aux membres,

M^{me} MERAD BOUDIA, maître assistante en hématologie-transfusion sanguine et M^{me} ROSTANE, maître assistante en oncologie, d'avoir accepté de participer à ce jury.

A Mr Abi Ayad,

Vice doyen de la faculté de médecine ainsi que tout le personnel du département de pharmacie.

Au personnel du service d'hématologie clinique,

Pour toute l'aide qu'ils nous ont apporté lors de la réalisation de ce travail.

Dédicaces

M^{lle} BAGHLI Fayza,

Mes remerciements s'adressent avant tout à mes parents, pour tous les sacrifices qu'ils ont consentis pour me permettre de suivre mes études dans les meilleures conditions possibles et de n'avoir jamais cessé de m'encourager tout au long de mon cursus universitaire.

A mes sœurs et mon petit frère.

A ma tante Wassila ainsi qu'à toute la famille BAGHLI.

A la famille MAHI.

A mon oncle Fethi et sa petite famille.

A mes chers : Safia, Imane, Ryad, Manel, Tiha, Hidayet, Nadjet, Yasmine, Rym, Lilya, Zyneb, Réda, Madani, Yacine, Aboubakr, Djalal, Samir,.....

A mon professeur d'Anglais et tout mon groupe.

A tous ceux qui m'aiment et qui ont cru en moi de près comme de loin durant toute ma carrière universitaire.

Merci

Dédicaces

Melle SELADJI Safia Sarra,

A mes très chers parents qui m'ont soutenu tout au long de mes études, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. En ce jour, couronnant tant d'efforts consentis pour moi, je leur dédie affectueusement ce travail en espérant qu'ils y trouveront toute ma reconnaissance et tout mon amour.

A mes chers oncles et tantes.

A chaque cousin et cousine.

A tous mes amis : Fayza, Yasmina, Imane, Baya, Madani, Yacine, Aboubakr, Samir, ...

A toutes les personnes qui m'ont soutenu, qui m'ont aidé et cru en moi durant mon cursus universitaire, ainsi que tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Merci

Liste des abréviations

MH : maladie de Hodgkin

LH : lymphome hodgkinien

OMS : organisation mondiale de la santé.

ABVD : Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine.

BEACOPP : Bléomycine, Etoposide, Adriamycine, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisone.

ESHAP : Etoposide, Solumédrol, Aracytine, Platinol.

NFS : numération formule sanguine.

VS : vitesse de sédimentation.

GB : globules blancs

PNN : polynucléaires neutrophiles.

GR : globules rouges.

Plt: plaquettes.

Hb : hémoglobine.

IV : voie intraveineuse.

IVL : voie intraveineuse lente.

IM : voie intramusculaire.

PO : voie per os.

Sommaire

INTRODUCTION	8
PARTIE THEORIQUE	11
I - Historique :	11
II - Définition :	12
III - Etiologie :	13
IV - Epidémiologie :	13
V - Diagnostic positif :	14
<i>A - Circonstances de découverte</i> :	14
<i>B - Symptomatologie clinique</i> :	15
<i>C - Examens paraclinique</i> :	15
<i>D - Diagnostic de certitude</i> :	15
<i>E - Diagnostic différentiel du LH</i> :	16
VI - Bilan d'extension :	18
VII - Bilan préthérapeutique :	20
VIII - Facteurs pronostiques :	20
IX - Traitement :	21
<i>A - Principe de la radiothérapie</i> :	22
<i>B - Principe de la chimiothérapie</i> :	23
➔ Agents cytotoxiques constituant les protocoles utilisés dans le traitement du LH :	25
➔ Traitements concomitants :	34
➔ Stratégies thérapeutiques :	35
X - Evaluation de la réponse :	37
XI - Complications thérapeutiques :	38
<i>A - Toxicité aiguë</i> :	38
<i>B - Toxicités chroniques</i> :	42
XII - Surveillance après traitement :	43
PARTIE PRATIQUE	44
I - Matériel et méthodes :	44
1) <i>Type de l'étude</i> :	44
2) <i>Facteur étudié</i> :	44
3) <i>Population étudiée</i> :	44
▶ Critères d'inclusion :	44
▶ Critères de non inclusion :	44
▶ Critères d'exclusion :	44
4) <i>Conduite de la chimiothérapie</i> :	44
5) <i>Critère de jugement</i> :	47
6) <i>Paramètres d'étude</i> :	47
a) Les données sociodémographiques :	47
b) La numération et formule sanguine (NFS) :	48
7) <i>Biais de l'étude</i> :	57
8) <i>Méthodes de validation des résultats</i> :	57
9) <i>Analyse statistique</i> :	58

II - Résultats :	59
A - Données socio-démographiques :	59
1) Incidence du LH :	59
2) Nombre de cas :	59
3) Sexe :	59
4) Age :	60
B - Evaluation de l'hématotoxicité de la chimiothérapie du LH:	61
1) Toxicité de la chimiothérapie type ABVD :	61
a) Sur les globules blancs :	61
1. Selon le nombre de cures :	61
2. Selon l'âge et le nombre de cures:	62
3. Selon le sexe :	65
b) Sur les polynucléaires neutrophiles :	66
1. Selon le nombre de cures :	66
2. Selon l'âge et le nombre de cures :	67
3. Selon le sexe :	71
c) Sur les plaquettes :	72
d) Sur l'hémoglobine :	73
1. Selon le nombre de cures :	73
2. Selon l'âge et le nombre de cures :	74
3. Selon le sexe :	77
2) Toxicité de la chimiothérapie type BEACOPP :	78
3) Toxicité de la chimiothérapie type ESHAP :	78
III -Discussion :	79
1) Aspect socio-démographique :	79
2) Toxicité hématologique de la chimiothérapie du LH :	81
CONCLUSION :	88
ANNEXES :	89
REFERENCES :	94

Introduction

La maladie de Hodgkin (MH) est une affection maligne du tissu lymphatique. Elle doit son nom à Thomas Hodgkin (voir figure 1, annexe 1), qui fut le premier à décrire la maladie en 1832 comme étant une atteinte primitivement ganglionnaire par opposition aux atteintes ganglionnaires secondaires aux infections ou aux cancers.

Elle affecte le plus souvent des adultes jeunes et de sexe masculin. Elle est initialement localisée à un ganglion ou un groupe ganglionnaire, puis elle s'étend par voie lymphatique et par voie sanguine aux ganglions contigus, et aux tissus non lymphoïdes voisins.

A la différence de la plupart des cancers, elle n'est pas histologiquement monomorphe; elle est en effet caractérisée par la présence très minoritaire de cellules malignes géantes, les cellules de Reed Sternberg, au sein d'un environnement de lymphocytes et parfois d'un granulome inflammatoire, associé à un degré variable de fibrose.

La démonstration de la nature lymphoïde, généralement B, de la cellule de Reed Sternberg a conduit à inclure la MH dans les classifications récentes (2004) des lymphomes et de proposer la dénomination “*lymphome hodgkinien (LH)*”.

Les classifications REAL (annexe 2) et OMS distinguent d'une part le LH “classique”, et d'autre part le LH nodulaire à prédominance lymphocytaire, encore appelée “paragranulome de Poppema et Lennert”. L'étiologie du LH est encore inconnue, cependant de nombreuses études ont montré l'existence d'une association fréquente du LH avec le virus d'Epstein-Barr (EBV).

Un bilan d'extension précisant les territoires ganglionnaires et/ou viscéraux envahis, le volume tumoral, et l'analyse des facteurs pronostiques sont les étapes essentielles pour définir la stratégie thérapeutique.

Depuis plus de 20 ans, la radiothérapie de haute énergie et les chimiothérapies antimétaboliques ont bouleversé son pronostic et le LH est devenu entre les mains de spécialistes avertis un cancer très fréquemment curable, cependant des efforts sont encore nécessaires pour réduire les toxicités aiguës et tardives de ces traitements.

La toxicité hématologique est considérée comme la plus fréquente des toxicités aiguës des agents anticancéreux qui agissent non seulement sur les cellules cancéreuses

mais aussi sur toutes les cellules de l'organisme en cours de division. Elle atteint les 3 lignées des cellules médullaires : les érythrocytes, les leucocytes et les thrombocytes.

C'est dans cette perspective que nous avons voulu conduire ce travail qui a pour but d'évaluer la toxicité hématologique qu'entraîne la chimiothérapie du LH à travers les NFS réalisés en pré-cure, reflétant la toxicité des cures précédentes, pour chaque patient suivi pour un LH entre 2009 et 2011 au service d'hématologie du CHU de Tlemcen.

Objectif du travail :

Objectif principal :

↳ Evaluer l'hématotoxicité de la chimiothérapie du LH en classant les NFS réalisées en pré-cure reflétant la toxicité des cures précédentes, pour les patients suivis au service d'hématologie du CHU de Tlemcen entre 2009 et 2011, selon le grading de toxicité de l'OMS.

Objectifs secondaires :

- ↳ Etudier les caractéristiques épidémiologiques de la population atteinte.
- ↳ Evaluer la toxicité hématologique selon la classification de l'OMS en fonction :
 - des protocoles de traitements utilisés ;
 - du nombre de cures reçues ;
 - des caractéristiques des patients (sexe, âge).

Handwritten notes in blue ink:

étude Américain
Allemand

Agilité entre études

études Américain
pour comparaison

Donne éducation
facilité de parole
maintien de la parole

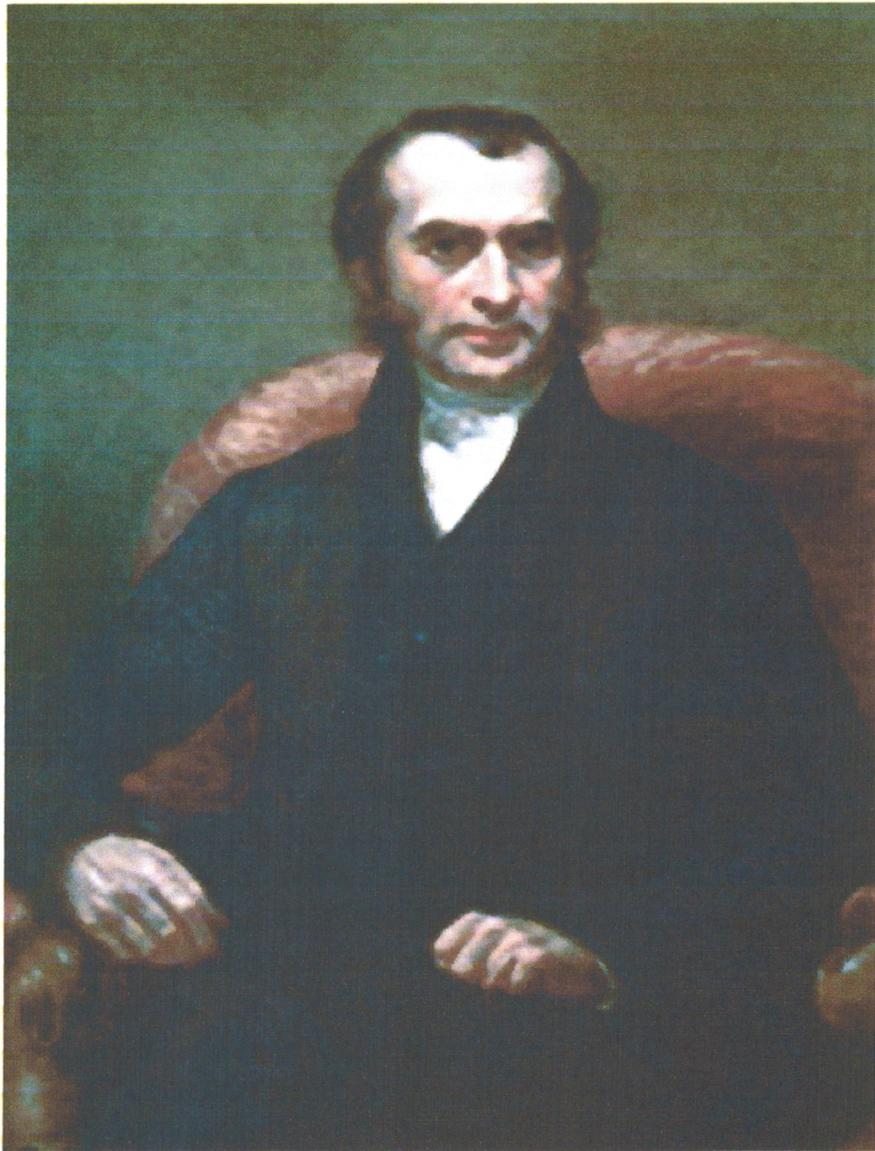


Figure 1: Thomas Hodgkin : 1798 - 1866

Partie théorique

I - Historique :

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

Près d'un quart de siècle plus tard, en 1856, dans le même hôpital, Samuel Wilks rapporta des cas similaires, retrouva la communication de Thomas Hodgkin, définit l'évolution de l'affection, la classa parmi les affections malignes, et y attacha le nom de son prédécesseur.

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

Le LH a été établi dans son originalité après que les anatomopathologistes du XIX^e siècle, comme Virchow, aient progressivement distingué les leucémies des lymphomes. Ce sont Paltauf et son élève Sternberg (1898) qui sont crédités de l'identification des cellules caractéristiques, ainsi que Dorothy Reed (1902). En dépit de la précision de leurs descriptions, Sternberg et Reed considérèrent l'affection comme étant de nature inflammatoire.

Aussi, pendant la première moitié du XX^e siècle, a-t-on beaucoup cherché une étiologie infectieuse à la maladie, en incriminant tour à tour et sans succès des mycobactéries, des bactéries ou des virus. Mais parallèlement à ces controverses infructueuses, la connaissance du LH a progressé d'une part grâce à la description de sous-types histologiques par Rosenthal (1936) et surtout Jackson et Parker (1947), d'autre part grâce au lien établi par Vera Peters au Canada (1950) entre l'extension de la maladie et son évolution après radiothérapie. Le traitement du LH est devenu efficace par approximations successives.

Les pionniers de la radiothérapie furent Gilbert (à Genève) et Chevallier (à Paris) avant la seconde guerre mondiale.

Les premiers essais fructueux de chimiothérapie remontent à 1946 avec l'usage de la méchloréthamine par Jacobson et Goodman aux Etats-Unis. Les grandes innovations

thérapeutiques sont cependant celles de la période 1950-1970, avec l'utilisation des hautes doses permises par la radiothérapie de haute énergie par Easson en Angleterre et surtout Kaplan aux États-Unis, et le développement d'associations de drogues par De Vita aux États-Unis et Jacquillat en France (1964).

Après 1970, des traitements dits combinés, associant radio- et chimiothérapie, ont été essayés avec succès par différentes équipes [1].

II - Définition :

Le lymphome est une hémopathie maligne (annexe 3) ou cancer du sang qui se développe à partir des tissus lymphoïdes, le plus souvent dans les ganglions lymphatiques. C'est une prolifération maligne d'un seul clone de cellules au sein du tissu lymphoïde, bloquées à un stade de différenciation de la lymphopoïèse, donc de degré de maturation variable. Tous les organes du système lymphoïde, ganglions lymphatiques, rate, amygdales, tube digestif, poumon, peau peuvent être atteints, d'emblée ou secondairement par la maladie.

Parmi les lymphomes on distingue : le lymphome hodgkinien ou « lymphogranulomatose maligne » ou « cancer des ganglions » caractérisé par une infiltration ganglionnaire de grandes cellules atypiques, les cellules de « Reed-Sternberg » présentes au sein d'un tissu réactionnel caractéristique, associée à une disparition de l'architecture ganglionnaire lymphatique normale. [1, 2]

Son extension anatomo-clinique se fait :

- **Par contiguïté lymphatique** : initialement localisée, la maladie s'étend de proche en proche par voie lymphatique d'un ganglion à l'autre, puis d'une aire ganglionnaire à une autre. Le site initial est, par ordre de fréquence: intrathoracique, cervical haut ou moyen, inguinocrural ou lombaire et axillaire. L'extension lymphoïde se fait vers les creux sus-claviculaires qui constituent plus un carrefour de diffusion qu'un site initial.
- **Rarement par voie hématogène** : qui explique les atteintes médullaires et spléniques (la rate n'a pas d'afférence lymphatique). L'atteinte splénique génère une atteinte hépatique et peut déterminer le point de départ d'une extension ganglionnaire lombo-aortique. [3, 4]

- **Cellules de Reed-Sternberg :**

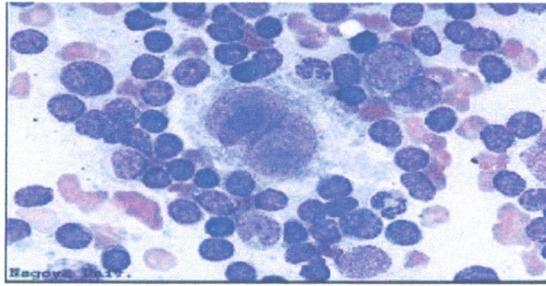


Figure 2: Cellules de Reed Sternberg

Caractéristiques du LH, ce sont de grandes cellules (environ 50 μm) caractérisées par un noyau volumineux bi- ou polylobé, la présence d'un nucléole, souvent unique, mais volumineux, un cytoplasme étendu avec contour mal limité et une basophilie soutenue. Elles se développent au dépend d'un précurseur lymphoïde de la lignée B et produisent localement des cytokines à l'origine de l'infiltrat inflammatoire qui les entoure. L'accumulation de ces cellules malignes finit par former une hypertrophie ganglionnaire. [2, 5]

III - Etiologie :

Les causes du LH demeurent inconnues [6], cependant différents facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue de cette maladie ont été identifiés :

- **Âge:** les personnes âgées de 15 à 40 ans, ou de plus de 55 ans ont un risque plus élevé de développer la maladie.
- **Antécédents familiaux:** néoplasie familiale. [7, 8]
- **Sexe :** les hommes sont légèrement plus touchés que les femmes.
- **Infection par le virus d'Epstein-Barr EBV:** elle augmente le risque de développer la maladie. [9]
- **Insuffisance immunitaire:** infection VIH.

IV - Epidémiologie :

Avec 1300 nouveaux cas par an, dont 54 % survenant chez l'homme [10], le LH se situe :

- au 18^{ème} rang des cancers chez l'homme ;
- au 20^{ème} rang des cancers chez la femme ;
- représentant 0,5 % de l'ensemble des cancers incidents.

L'âge médian d'apparition de la maladie est de 40 ans chez l'homme et de 35 ans chez la femme. Son taux d'incidence est de :

- 2,4/ 100 000 / an chez l'homme ;
- 1,7/ 100 000 / an chez la femme.

L'incidence de la maladie varie suivant les pays : elle est faible en Asie, élevée aux Etats-Unis. Dans les pays développés, il existe deux pics de fréquence de la maladie, à la 3^e et à la 5^e décade, avec une prédominance masculine (2/1) chez les sujets jeunes et après 40 ans, et un ratio de 1/1 entre 20 et 40 ans. Dans les pays en voie de développement, l'incidence du LH est plus réduite.

Le LH représente 0,1 % des décès par cancer, le taux de mortalité standardisé est de:

- 0,5 / 100 000 chez l'homme ;
- 0,3 / 100 000 chez la femme.

L'incidence du LH est stable dans le temps. Actuellement, à la condition d'un bon diagnostic, d'un classement initial adéquat et d'une stratégie thérapeutique adaptée, le LH peut guérir dans la très grande majorité des cas. [6]

V - Diagnostic positif:

A - Circonstances de découverte :

1. Syndrome tumoral :

L'un des aspects les plus fréquents est la découverte d'une adénopathie lors d'un examen médical systématique ou par le patient lui-même. Il s'agit d'une :

↳ Adénopathie superficielle:

Elle représente 80% des cas au moment du diagnostic, c'est une adénopathie isolée ou paquet ganglionnaire unique, généralement cervical médian ou sus-claviculaire (une seule localisation sur tout autre territoire est possible), elle est d'apparition rapide. Le volume est d'emblée important (> à 2 cm de diamètre). L'adénopathie est ferme, élastique, indolore, non adhérente. S'il y a plusieurs ganglions leur volume est différent. Toute adénopathie isolée, non expliquée, doit être prélevée. [1, 2, 11]

↳ Adénopathie médiastinale isolée:

Elle représente 10-15 % des cas et est souvent de découverte radiologique systématique. Parfois, le cliché thoracique est motivé par une gêne rétrosternale, des signes d'irritation trachéo-bronchique, exceptionnellement par des signes de compression

médiastinale. Les adénopathies sont situées dans le médiastin antérieur et supérieur : images arrondies, asymétriques ou élargissement global. Parfois, la loge thymique est comblée. Cet aspect implique un prélèvement par médiastinoscopie, beaucoup plus rarement par thoracotomie. La fibroscopie trachéobronchique n'est d'aucun secours diagnostique si ce n'est par sa négativité. [1, 2, 11]

2. Des signes généraux :

- Une fièvre isolée, prolongée, non expliquée par une cause infectieuse ;
- Des sueurs profuses souvent nocturnes ;
- Un amaigrissement important significatif si > 10 % du poids du corps ;
- Un prurit sans lésion dermatologique ;
- Sur le plan biologique, il existe souvent un syndrome inflammatoire marqué, une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile et éosinophile. [11]

B - Symptomatology clinique :

Interrogatoire et examen clinique : permet de :

- Préciser le siège et la date d'apparition de la première adénopathie ;
- Préciser le nombre : unique ou multiple ;
- Préciser les caractères : indolores, volume modéré, mobiles, de consistance ferme sans signes inflammatoires ni suppurations ;
- Rechercher les signes généraux. [1, 2]

C - Examens paraclinique :

- Hémogramme ;
- Doppler transcranien ou TCD ;
- Ponction ganglionnaire d'un ganglion périphérique avec étude cytologique : voir s'il y a présence de cellules de Reed Sternberg. [1, 2]

D - Diagnostic de certitude :

Orienté par une cytoponction ganglionnaire (annexe 4), et affirmé par la biopsie (annexe 5) d'une adénopathie qui peut se faire parfois sous anesthésie locale (ganglion superficiel : cou, aisselles, aine) et plus souvent sous anesthésie générale (ganglion thoracique ou abdominal).

Il comprend:

- Un examen histologique : révèle la destruction de l'architecture normale du ganglion ;
- Un examen cytologique : permet l'identification morphologique des cellules de Reed-Sternberg ;
- Etude immunohistochimique des cellules tumorales qui sont typiquement CD15+, CD30+ et CD45-, dans près de la moitié des cas LMP+ (marqueur traduisant que les cellules de Reed-Sternberg contiennent le génome du virus d'Epstein-Barr), et EMA- (epithelial membrane antigene).

La classification historique de Lukes-Rye (1966) distingue quatre types histologiques selon l'architecture et l'aspect cytologique :

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

La classification actuelle est celle de l'OMS de 2001, elle définit deux entités clinico-pathologiques que sont :

- LH classique incluant les quatre types histologiques (PL, SN, CM, DL) ;
- Lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire ou paraganulome de Poppema et Lennert. [1, 2]

E - Diagnostic différentiel du LH :

Devant des adénopathies localisées, la ponction ganglionnaire élimine facilement une tuberculose ganglionnaire, une adénite bactérienne ou la lympho-adénopathie de l'infection à VIH. La biopsie permet d'éliminer certaines affections non malignes (maladie des griffes du chat) et malignes (lymphome non hodgkinien ou métastases ganglionnaires).

Devant des symptômes généraux inexplicables tels qu'une fièvre ondulante avec amaigrissement qui fait errer le diagnostic vers une maladie infectieuse ou inflammatoire, il faut penser à faire un scanner sous-diaphragmatique.

De même, devant un prurit qui évoque pour un temps une gale ou une allergie, une radiographie du thorax à la recherche d'une masse médiastinale permettra d'évoquer le diagnostic. [1, 2]

A l'examen anatomo-pathologique ganglionnaire, il faut différencier le LH :

- **Du paragranulome nodulaire de Poppema et Lennert** : d'abord classé en sous-type 1 à prédominance lympho-histiocytaire de la classification de Lukes-Rye, serait en fait un lymphome B d'origine folliculaire et à potentiel malin et très limité. Caractérisé par la présence de grandes cellules tumorales à cytoplasme peu abondant et à noyau volumineux clair polylobé dit en « pop-corn », parfois de rares cellules de Reed-Sternberg sont présentes. Les cellules tumorales expriment les antigènes associés aux cellules B, CD20 mais également l'EMA et rarement CD30 ; elles n'expriment pas CD15. [12]
- **D'un lymphome non hodgkinien anaplasique à grandes cellules** : qui peut contenir de grandes cellules ressemblant aux cellules de Reed-Sternberg mais exprimant l'antigène CD30. Ce lymphome est fait de cellules T et est caractérisé par une translocation chromosomique conduisant à l'hyperexpression d'une protéine nommée ALK (Anaplastic lymphoma kinase). [12]

Tableau 1: diagnostic différentiel du lymphome de Hodgkin

	Lymphome de Hodgkin	Paragranulome de Poppema et Lennert	Lymphome anaplasique à grandes cellules
Cellule de Reed-Sternberg	+	- (cellule en "pop-corn")	- (Grandes cellules)
Marqueurs B	-	+	-
Marqueurs T	-	-	+/-
CD45	-	+	+
CD15	+	-	-
CD30	+	-	+
EMA	-	+	-
ALK	-	-	+

VI - Bilan d'extension :

Il comprend :

- **Examen clinique complet** : sièges et volumes des adénopathies, nombres d'aires ganglionnaires atteintes :

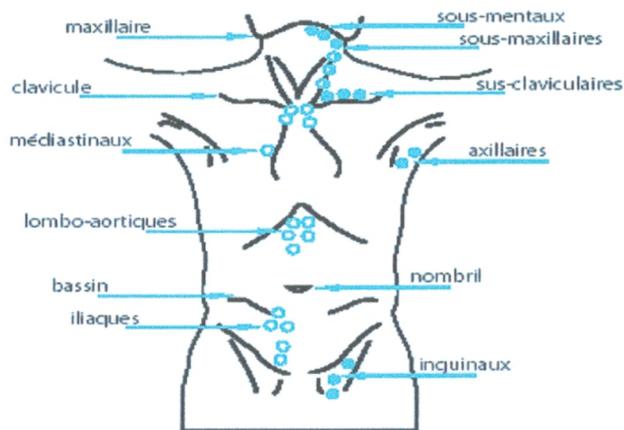


Figure 3: classification des aires ganglionnaires

- **Examen ORL** : à la recherche d'une atteinte de l'anneau de Waldeyer.
- **Examens d'imagerie** :
 - Exploration du médiastin : comporte un cliché de face et des profils du thorax et un scanner thoracique donnant de meilleurs renseignements. On mesurera en centimètres, l'index médiastino-thoracique (IMT) qui est le rapport de la plus grande largeur de la tumeur médiastinale à la largeur du thorax au niveau de l'espace intervertébral D5/ D6. Il est normalement inférieur à 0,33 ;
 - Lymphographie bipédieuse (annexe 6) : étude morphologique des chaînes ganglionnaires intra abdominales ;
 - Tomodensitométrie ou TDM (annexe 7) abdomino-pelvienne : permet de visualiser le tube digestif, les organes pleins (foie, rate, pancréas, reins, ...), les vaisseaux et les ganglions de l'abdomen et du pelvis ;
 - PET scan ou tomographie avec émission de positons (annexe 8), le 18 FDG (18-fluorodésoxyglucose) tend à s'accumuler dans les tissus néoplasiques et les distinguent des tissus avoisinants, image plus spécifique.
- **Biopsie ostéomédullaire (BOM)** : pour la détection d'une atteinte histologique médullaire; l'intérêt de cette BOM est actuellement rediscuté car le PET scan permet d'identifier le plus souvent les atteintes ostéomédullaires.

- **Bilan hépatique** : dosage des lactates déshydrogénases (LDH) et des phosphatases alcalines sériques (PAS) à la recherche d'une atteinte hépatique.
- **Bilan immunitaire** :
 - test à l'anti globuline humaine direct (annexe 9) ;
 - intradermoréaction à la tuberculine. (annexe 10) [13]

Au terme du bilan d'extension se fera la classification clinique du LH, selon la classification d'Ann Arbor définie en 1971 [1, 2, 3], qui repose sur :

- La localisation sus et/ou sous diaphragmatique des territoires ganglionnaires atteints ;
- L'existence ou non de symptômes généraux ;
- L'existence de localisations viscérales de la maladie.

Tableau 2: classification anatomo-clinique du lymphome hodgkinien d'Ann Arbor

Stade I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) ou d'une seule localisation lymphoïde extra ganglionnaire (rate, thymus, Waldeyer) (I E).
Stade II	Envahissement de deux ou plusieurs aires ganglionnaires d'un même côté du diaphragme (II) ou atteinte extra ganglionnaire contiguë à une ou plusieurs localisations ganglionnaires d'un même côté du diaphragme (II E).
Stade III	Envahissement de plusieurs aires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme (III) qui peut être accompagnée d'un envahissement : <ul style="list-style-type: none"> - de la rate (III S) ; - d'un organe ou d'un site extraganglionnaire (III E) ; - des deux (III SE).
Stade IV	Envahissement diffus (multifocal) d'un ou de plusieurs organes extra-lymphatiques, avec ou sans envahissement ganglionnaire associé, ou envahissement isolé d'un organe extra-ganglionnaire avec adénopathie à distance.
A	Absence de symptômes systémiques.
B	Fièvre, sueur nocturne ou perte de poids inexpliquée : > 10 % dans les 6 derniers mois.
X	Masse tumorale volumineuse : masse > 10 cm ou mesurant plus de 1/3 du diamètre du médiastin.
E	Atteinte d'un site extra-ganglionnaire contigu ou à proximité du site ganglionnaire.

VII - Bilan préthérapeutique :

- Exploration de la fonction rénale ;
- Glycémie ;
- Groupage sanguin ;
- Sérologies: VIH, virus de l'hépatite B (HBV), virus de l'hépatite C (HCV), virus d'Epstein-Barr (EBV) ;
- Recherche d'une hypercalcémie ;
- Bilan cardiaque ;
- Vitesse de sédimentation (VS) ;
- Dosage de l'albumine ;
- Chez l'homme désirant des enfants : prélèvement de sperme pour congélation précédé d'un spermogramme en cas de chimiothérapie et/ ou radiothérapie ;
- Transposition des ovaires : femmes en période d'activité génitale si radiothérapie pelvienne.

Au terme du bilan il est important de préciser l'extension et l'évolutivité de la maladie ce qui permet d'établir un pronostic et de poser les indications thérapeutiques. [1, 2]

VIII - Facteurs pronostiques :

La classification d'Ann Arbor n'étant pas parfaite pour l'évaluation pronostique (un stade III B comprenant une atteinte sus et sous diaphragmatique avec signes cliniques d'activité évolutive est plus grave qu'un stade IVA qui présente 2-3 localisations ganglionnaires sus-diaphragmatiques et une localisation pulmonaire), on utilise le système de score pronostique du GOELAMS (Groupe Ouest-Est d'étude des Leucémies Aigues et autres Maladies du Sang) (tableau3), récemment déterminé. [14, 15]

C'est le seul qui permet de discriminer correctement les différents groupes pronostiques à partir de 4 variables seulement, à chacune d'elle est attribuée une valeur de 0, 1 ou 2. Le score correspond à la somme des valeurs ; le minimum étant de 0 et le maximum étant de 5.

Tableau 3: système de score pronostique du GOELAMS (PSS: Prognostic Scoring System) utilisé dans le lymphome de Hodgkin

Variables		Score
Age	< 40 ans	0
	≥ 40 ans	1
Signes généraux	Absents	0
	Présents	1
Nombre de territoires ganglionnaires atteints	1-2	0
	3-4	1
	≥ 5	2
Atteinte Viscérale	Non	0
	Oui	1

Ainsi on aura trois groupes :

- Groupe FAVORABLE Score 0 ou 1
- Groupe INTERMEDIAIRE Score 2 ou 3
- Groupe DEFAVORABLE Score 5

IX - Traitement :

Depuis le milieu du XX^e siècle, la radiothérapie a toujours constitué le traitement de référence malgré les différentes résistances retrouvées dans certains stades avancés de la maladie. [16]

Les premiers essais de la chimiothérapie datent des années 1950. Ils reposaient sur de la moutarde à l'azote très toxique, puis sur des alcaloïdes de la pervenche. Cependant, les monochimiothérapies, si elles entraînaient des rémissions, s'accompagnaient le plus souvent de rechutes.

En 1964, De Vita décrit pour la première fois un traitement qui associait plusieurs molécules, connu sous le nom de protocole MOPP (chlorméthine, vincristine, procarbazine, prednisone) et qui permettait des rémissions de longue durée, même dans les formes disséminées. En 1977, l'équipe italienne de Bonadonna publie ses premiers résultats avec l'ABVD (adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) qui comprend des

médicaments complètement différents du MOPP mais des taux de réponse similaires. Par crainte de la toxicité cumulative cardiaque de l'adriammycine et pulmonaire de la bléomycine, a été développé, dans les années 1980, le protocole hybride MOPP/ABV qui correspond à du MOPP au 1^{er} jour, et de l'ABV au 8^{eme} jour. Le protocole ABVD est devenu le standard à partir des années 1990 pour ensuite prendre la place du MOPP qui fut abandonné en raison de la stérilité, des leucémies et des myélodysplasies qu'il provoquait. [4, 17]

Ainsi l'ABVD et plus tard, le BEACOPP du *German Hodgkin Study Group* ont ouvert la voie qui menait vers le succès sans précédent que constituait une stratégie d'intensification -dose et temps- de la chimiothérapie. [11]

Actuellement une association de polychimiothérapie et de radiothérapie est considérée comme la meilleure façon de traiter le LH, que ce soit les formes limitées ou étendues. [18]

Il est recommandé dans les formes limitées à faible risque de rechute 3 à 4 mois de chimiothérapie et pour les formes limitées à risque élevé 5 à 6 mois de chimiothérapie, suivis dans les deux cas d'une irradiation à 36-40 Gray (Gy) des territoires initialement atteints et 30 Gy sur les territoires adjacents et la région lombo-splénique. Le traitement des formes étendues comprend une polychimiothérapie intensive étalée sur 5 à 6 mois et une radiothérapie limitée en dose (20-30 Gy) et en volume cible. [19]

A - Principes de la radiothérapie :

La radiothérapie a pour but de traiter la masse résiduelle après traitement par chimiothérapie ; les doses ainsi que les champs d'irradiation seront définis en fonction de la taille de la masse tumorale et de l'intensité de la polychimiothérapie.

Elle est utilisée dans le traitement de consolidation d'un LH où elle délivre sur les territoires ganglionnaires atteints une dose de 40 Gy en 4 semaines et sur les territoires ganglionnaires adjacents à risque d'atteinte initiale microscopique une dose de 30 Gy (radiothérapie adjuvante). Les doses curatives sont chez l'adulte de 36 à 44 Gy délivrées en 4 semaines soit 10 Gy par semaine à raison de 4 ou 5 séances par semaine.

Des champs classiques ont été définis [4, 20] :

- **Le mantelet** : pour l'irradiation des atteintes ganglionnaires sus-diaphragmatiques, il comprend comme volumes cibles : le médiastin, le cou et les aisselles par des champs antérieurs et postérieurs ;

- **La barre lombo-aortique** : comporte la rate après repérage des reins, le pédicule splénique, l'aire ganglionnaire lombo-aortique jusqu'à L3-L4 voire L5-S1 selon le caractère prophylactique ou curatif de ce champ d'irradiation ;
- **l'Y inversé** : pour l'irradiation des atteintes ganglionnaires sous-diaphragmatiques, qui comporte une irradiation du pédicule splénique, des aires ganglionnaires lombo-aortique, iliaques, rétrocrurales et inguinales, par des champs antérieurs et postérieurs.

La réalisation de ces champs est associée à la protection par des caches plombés (films radiographiques) des organes sensibles (moelle cervicale, larynx, poumons, reins, organes génitaux). Cette radiothérapie (par les champs classiques) est de plus en plus abandonnée compte tenu de ses effets toxiques à long terme, elle est remplacée par une radiothérapie réalisée grâce à des photons de haute énergie produits par des accélérateurs linéaires [21], dont on distingue deux types:

- « Champ localisé, involved-field » : irradiation des aires ganglionnaires atteintes [22] ;
- « Champ étendu, extented field » : irradiation des aires ganglionnaires atteintes ainsi que des aires anatomiques et fonctionnelles proches mais cliniquement non atteintes.

B - Principe de la chimiothérapie :

Le traitement repose sur une polychimiothérapie comprenant de nombreux protocoles. [22, 23] Les associations les plus courantes sont présentées dans le tableau 4. Le choix du protocole de chimiothérapie est guidé par le meilleur rapport efficacité/toxicité. [2]

Tableau 4: Principales associations de chimiothérapie pour le lymphome de Hodgkin

PROTOCOLE	Voie	Dose mg /m ²	Jours	Intervalles
ABVD				
Doxorubicine	IV	25	1 et 15	28 jours
Bléomycine	IV	10	1 et 15	28 jours
Vinblastine	IV	6	1 et 15	28 jours
Dacarbazine	IV	375	1 et 15	28 jours
BEACOPP renforcé				
Bléomycine	IV	10	8	21 jours
Etoposide	IV	200	1 à 3	21 jours
Adriamycine	IV	35	1	21 jours
Cyclophosphamide	IV	1250	1	21 jours
Vincristine	IV	1,4	8	21 jours
Procarbazine	PO	100	1 à 7	21 jours
Prednisone	PO	40	1 à 14	21 jours
G-CSF			8	21 jours
BEACOPP standard				
Bléomycine	IV	10	8	21 jours
Etoposide	IV	100	1 à 3	21 jours
Adriamycine	IV	25	1	21 jours
Cyclophosphamide	IV	650	1	21 jours
Vincristine	IV	1,4	8	21 jours
Procarbazine	PO	100	1 à 7	21 jours
Prednisone	PO	40	1 à 14	21 jours
ESHAP				
Etoposide	IV	40	1 à 4	21- 28 jours
Méthylprednisolone	IV	500	1 à 4	21- 28 jours
Cytarabine	IV	2000	5	21- 28 jours
Cisplatine	IV	25	1 à 4	21- 28 jours
G-CSF			6-18	21- 28 jours

→ Agents cytotoxiques constituant les protocoles utilisés dans le traitement du LH :

a. Protocole ABVD :

Il s'agit d'un protocole standard dans le traitement du LH.

Il associe 4 médicaments :

- l'adriamycine ou doxorubicine (ADRIBLASTINE ®) ;
- la bléomycine (BLEOMYCINE ®) ;
- la vinblastine ou vincalécoblastine (VELBE ®) ;
- et la dacarbazine (DETICENE ®).

Les doses sont adaptées à la surface corporelle (annexe 11), et susceptibles d'être modifiées d'un cycle à l'autre.

Ce traitement s'administre par voie intraveineuse, en 3 à 8 cures, comportant chacune 2 séances à 15 jours d'intervalle, répétées toutes les 4 semaines, on a donc 6 à 16 séances d'injections.

1. Adriamycine ou Doxorubicine ADRIBLASTINE®

• Présentation du médicament :

ADRIBLASTINE 10 mg/5 ml : solution injectable pour perfusion ; 1 flacon.

ADRIBLASTINE 50 mg/25 ml : solution injectable pour perfusion ; 1 flacon.

C'est le principal représentant de la famille des anthracyclines d'origine fongique, à la tête des agents intercalants, substances qui interagissent avec l'ADN en s'intercalant entre deux bases adjacentes, provoquant ainsi des changements de structure et de fonction des molécules d'ADN.

C'est un inhibiteur des topo-isomérases de type II, enzymes impliquées dans le maintien de la structure tridimensionnelle de l'ADN lors des phénomènes de transcription-réplication.

De façon schématique, la doxorubicine s'intercale dans l'ADN et stabilise le complexe topo-isomérase-II/ADN, produisant des cassures de la chaîne et une défaillance de la réplication.

- **Effets indésirables :**

- ✓ Dépression médullaire :

- diminution des globules rouges: elle entraîne une anémie qui peut être responsable de fatigue ou d'essoufflement. Elle peut nécessiter une transfusion sanguine ou un traitement médicamenteux ;
- diminution des globules blancs: entre le 7^{ème} et le 14^{ème} jour suivant la chimiothérapie ;
- diminution des plaquettes : ce risque est rare survenant surtout après plusieurs cycles de traitements.

- ✓ Toxicité cardiaque aiguë ;

- ✓ Troubles digestifs ;

- ✓ Alopécie ;

- ✓ Stomatites ;

- ✓ Risque de nécrose locale en cas d'extravasation.

2. Bléomycine BLEOMICIN®

- **Présentation du médicament :**

BLEOMYCINE BELLON 15 mg : poudre pour solution injectable ; boîte de 1 Flacon à usage unique de poudre.

Appartient à la classe des agents scindants, c'est un glycopeptide, produit par la bactérie *Streptomyces verticillus*, chélateur de métaux dont l'action sur l'ADN est liée à la libération de radicaux libres par chélation de l'ion ferreux puis oxydation générant des ions superoxydes.

La bleomycine est active en phase G₂ durant la mitose mais aussi sur les cellules qui ne sont pas en division G₀ (annexe 12).

- **Effets indésirables :**

- ✓ La bléomycine est un des rares antimétabolites dépourvu de myélotoxicité ;

- ✓ Le plus sérieux est la fibrose pulmonaire irréversible, survenant dans 10 % des cas et fatal dans 1 % ;

- ✓ Des réactions immuno-allergiques sont également observées ainsi qu'une toxicité cutanéomuqueuse et une mélanodermie.

3. Vinblastine VELBE®

- **Présentation du médicament :**

VELBE 10 mg: poudre pour solution injectable IV ; boîte de 1 Flacon de 10 mg.

C'est un dérivé alcaloïde de *Vinca rosea* ou alcaloïde de la pervenche, affectant de façon spécifique la fonction du fuseau mitotique par liaison à la tubuline, cette protéine cytoplasmique ubiquitaire existe sous deux formes en équilibre : dimère et polymère constitutif de l'appareil microtubulaire.

Ces alcaloïdes ont une affinité élevée pour la forme dimérique, après liaison à celle-ci, ils inhibent la formation de la forme polymérique et interfèrent donc avec la formation du fuseau mitotique, entraînant l'arrêt de la mitose.

- **Effets indésirables:**

- ✓ Myélosuppression : en particulier la leucopénie, c'est l'effet le plus couramment observé avec la vinblastine. C'est le facteur dose-limitant. Le nadir survient entre le 5ème et le 10ème jour après l'administration, avec retour à la normale en 7 à 14 jours.

L'atteinte des plaquettes et de la lignée rouge reste modérée sauf en cas de dépression médullaire due à une radiothérapie ou en cas d'association à des médicaments hématotoxiques ;

- ✓ Effets neurologiques à doses élevées (céphalées, convulsions, ... etc) ;
- ✓ Constipation, anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, mucite, diarrhée, hémorragie digestive ;
- ✓ Parfois des dyspnées, bronchospasme sévère ;
- ✓ Hypertension ;
- ✓ Alopécie ;
- ✓ Azoospermie.

*haut
doses
cancer*

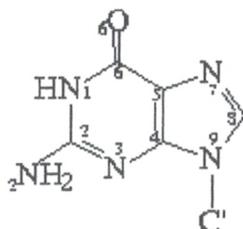
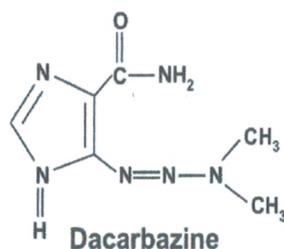
4. Dacarbazine DETICENE®

- **Présentation du médicament :**

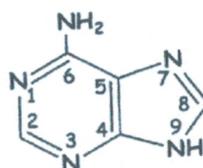
DETICENE 100 mg: poudre et solvant pour solution pour perfusion 0; boîte de 10 flacons de poudre + ampoules de solvant de 10 ml.

Appartient à la famille des triazènes du groupe des agents alkylants qui interagissent avec différentes macromolécules (ADN, ARN...) en établissant des liaisons covalentes sur certains des atomes des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN

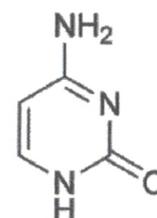
principalement l'azote N7 de la guanine mais aussi N1 et N3 de l'adénine ou N3 de la cytosine.



Guanine



Adénine



Cytosine

L'alkylation intervient essentiellement au moment de la réplication de l'ADN (phase S) quand les deux brins sont séparés. Le blocage de la mitose en phase G₂ conduit à la mort de la cellule.

C'est un analogue structural de l'amino-5 imidazole-4 carboxamide. La dacarbazine est inactive par elle-même mais, après N-déméthylation par les microsomes hépatiques, elle donne naissance à :

- un ion méthyldiazonium, le diazométhane, lui-même agent alkylant ;
- et à un métabolite principal inactif appelé AIC (amino-5 imidazole-4 carboxamide).

Remarque: Les agents alkylants sont capables d'établir des liaisons covalentes avec l'ADN de toutes les cellules, normales ou tumorales, surtout celles qui se reproduisent rapidement. Leur effet est donc peu spécifique.

• **Effets indésirables :**

- ✓ Effet tératogène ;
- ✓ Stérilité parfois permanente ;
- ✓ Déficiency immunitaire ;
- ✓ Très émétique.

b. Protocole BEACOPP :

Il s'agit d'un protocole utilisé dans le traitement du LH.

Il associe 7 médicaments :

- la bléomycine (BLEOMYCINE ®) ;
- l'étoposide (CELLTOP®) ;
- l'adriamycine (Doxorubicine®) ;
- le cyclophosphamide (ENDOXAN®) (FAMISAS®) ;
- la vincristine (VCR) (ONCOVIN®) ;
- la procarbazine (NATULAN®) ;
- la prednisone (CORTANCYL®).

Les doses sont adaptées aux surfaces corporelles, et susceptibles d'être modifiées d'un cycle à l'autre. Ce traitement s'administre par voie intraveineuse (pour les 5 premiers) et per os (pour les autres), comportant plusieurs séances répétées toutes les 3 semaines.

1. Bléomycine BLEOMICIN®

Même description que dans le protocole ABVD.

2. Etoposide CELLTOP®

- **Présentation du médicament :**

CELLTOP 25 mg : capsule ; boîte de 40.

CELLTOP 50 mg : capsule ; boîte de 20.

Il s'agit d'un dérivé hémi-synthétique de l'épipodophyllotoxine, épimère de la podophyllotoxine (composé non alcaloïde) naturellement contenu dans les racines de *Podophyllum peltatum* (plante herbacée vivace de la famille des Berbéridacées qui pousse en Amérique du Nord). C'est un agent intercalant agissant par inhibition de la topoisomérase II entraînant des cassures de l'ADN.

- **Effets indésirables :**

- ✓ Toxicité hématologique non cumulative dose-dépendante : granulopénie (nadir entre J 7 et J 10, réversible à J 21), thrombopénie (nadir entre J 9 et J 16 ; réversible à J 28) ;
- ✓ Alopecie ;
- ✓ Nausées et vomissements ;
- ✓ Carcinogénéicité : incidence plus élevée qu'attendue de leucémies secondaires.

3. Adriamycine DOXORUBICINE®

Même description que dans le protocole ABVD.

4. Cyclophosphamide ENDOXAN® FAMISAS®

- **Présentation du médicament :**

ENDOXAN 50 mg : comprimé ; boîte de 50.

ENDOXAN 500 mg : poudre pour solution injectable ; 1 flacon de poudre.

ENDOXAN 1 000 mg : poudre pour solution injectable ; 1 flacon de poudre.

C'est l'agent alkylant le plus couramment utilisé, il est bifonctionnel (possédant deux groupements alkyls pouvant lier deux nucléotides adjacents) du groupe des oxaphosphorines, appartenant à la famille des moutardes azotées qui, sont toutes chimiquement liées au gaz moutarde utilisé comme gaz de combat pendant la première guerre mondiale.

Il est inactif dans l'organisme et doit être métabolisé par les cytochromes P450 hépatiques avant de donner deux métabolites :

- **La moutarde phosphoramidée** : le métabolite actif qui est l'agent alkylant bifonctionnel, il établit ainsi au niveau des nucléoprotéines des ponts empêchant la réplication de l'ADN, d'où l'effet cytostatique par blocage de la mitose ;
 - **L'acroléine** : le métabolite inactif, éliminé par les urines, responsable des cystites hémorragiques qui compliquent le traitement par le cyclophosphamide.
- **Effets indésirables :**
 - ✓ La cystite hémorragique : cet effet indésirable peut être prévenu par augmentation de la diurèse et administration de **MESNA**.
 - ✓ Toxicité hématologique avec nadir à J 7- J 14 et réversible à J 18- J 25 : leucopénie et plus rarement thrombopénie ;
 - ✓ Alopécie, nausées et vomissements ;
 - ✓ Réactions allergiques, stomatite, aménorrhée, azoospermie, hyperuricémie.

5. Vincristine ONCOVIN®

- **Présentation du médicament :**

ONCOVIN 1 mg : solution injectable IV ; flacon de 1 ml.

Poison du fuseau mitotique de la famille des alcaloïdes de la pervenche, agit de la même façon que la vinblastine.

- **Effets indésirables :**

- ✓ Leucopénie modérée avec nadir à J 5- J 10 et réversible vers J 14- J 21 ;
- ✓ Toxicité neurologique (50 %) cumulative et d'apparition progressive, réversible en plusieurs semaines à plusieurs mois ;
- ✓ Alopécie fréquente ;
- ✓ Risque d'irritation considérable voire nécrose en cas d'extravasation.

6. Procarbazine NATULAN®

- **Présentation du médicament :**

PROCARBAZINE 50 mg : gélule ; boîte de 1 Bouteille de 50.

C'est un agent alkylant appartenant à la famille des triazènes qui affecte la synthèse de l'ADN par alkylation après métabolisation en azoprocabazine donnant des radicaux méthylés par l'intermédiaire de l'ion méthyldiazonium.

Effets indésirables :

- ✓ Toxicité hématologique dose-dépendante et non cumulative, apparaissant en 2 à 4 semaines et durant 2 semaines : leucopénie et thrombopénie ;
- ✓ Nausées et vomissements très fréquents, stomatite ;
- ✓ Toxicité neurologique ;
- ✓ Alopécie.

7. Prednisone CORTANCYL®

- **Présentation du médicament :**

CORTANCYL 1 mg : comprimé ; boîte de 30.

CORTANCYL 5 mg : comprimé sécable ; boîte de 30.

CORTANCYL 20 mg : comprimé sécable ; boîte de 20.

C'est un anti-inflammatoire stéroïdien qui appartient à la famille des corticoïdes de synthèse (dérivés chimiques de la cortisone naturelle). Les propriétés de la cortisone sont nombreuses, mais ce produit est surtout utilisé pour son effet anti-inflammatoire

puissant. Il présente, à efficacité égale, moins d'effets indésirables que la cortisone naturelle.

Ces propriétés sont utiles dans le traitement de nombreuses affections comportant une composante inflammatoire ou allergique, mais aussi de certains cancers où ce médicament permet de lutter contre la prolifération cellulaire. Il diminue les réactions immunitaires et est donc utilisé pour prévenir le rejet des greffes d'organes.

• **Effets indésirables :**

- ✓ Désordres hydro-électrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive ;
- ✓ Troubles endocriniens et métaboliques;
- ✓ Troubles musculosquelettiques ;
- ✓ Troubles digestifs ;
- ✓ Troubles cutanés ;
- ✓ Troubles neuropsychiques ;
- ✓ Troubles oculaires.

c. Protocole ESHAP :

1. Etoposide CELLTOP®

Même description que dans le protocole BEACOPP.

2. Méthylprednisolone MÉTHYLPREDNISOLONE :

• **Présentation du médicament :**

MÉTHYLPREDNISOLONE 500 mg : poudre pour solution injectable ; boîte de 10 flacons.

MÉTHYLPREDNISOLONE 500 mg : poudre pour solution injectable ; boîte de 20 flacons.

MÉTHYLPREDNISOLONE 1 g : poudre pour solution injectable ; boîte de 10 flacons.

C'est un anti-inflammatoire stéroïdien qui appartient à la famille des corticoïdes de synthèse (dérivés chimiques de la cortisone naturelle). Elle est surtout utilisée pour son effet anti-inflammatoire puissant et rapide. À forte dose, elle permet de diminuer la réponse immunitaire excessive de l'organisme observée dans certaines affections.

3. Cytarabine cytosine-arabinoside ou ARA-C ALEXAN®

• **Présentation du médicament :**

ARACYTINE 100 mg : poudre et solvant pour solution injectable ; flacon de poudre et ampoule de solvant de 5 ml.

ARACYTINE 500 mg : poudre pour solution injectable IV ; 1 flacon.

ARACYTINE 1 g : poudre pour solution injectable IV ; 1 flacon.

ARACYTINE 2 g : poudre pour solution injectable IV ; 1 flacon.

C'est un antimétabolite, appartenant à la classe des analogues de la pyrimidine (antipirimidiques). Après pénétration intracellulaire, elle est convertie en cytarabine triphosphate (Ara-CTP) par la cytidine kinase : elle est en compétition avec la cytidine, substrat naturel de l'enzyme.

L'Ara-CTP inhibe l'ADN-polymérase de façon compétitive et peut être incorporée dans la chaîne d'ADN.

• **Effets indésirables :**

- ✓ Toxicité hématologique dose-dépendante, apparaissant après 7 à 12 jours et réversible en 15 à 25 jours : leucopénie, thrombopénie, aplasie médullaire ;
- ✓ Alopécie, nausées et vomissements, diarrhée, ulcérations buccales ;
- ✓ Accidents immuno-allergiques : fièvre avec myalgies, douleurs osseuses, rashes cutanés ;
- ✓ A fortes doses : toxicité cérébelleuse et oculaire.

4. Cisplatine CISPLATINE®

• **Présentation du médicament :**

CISPLATINE 1 mg/ml: solution à diluer pour perfusion IV; flacon de 50 ml.

CISPLATINE 1 mg/ml: solution à diluer pour perfusion IV; flacon de 100 ml.

CISPLATINE 10 mg/10 ml: solution à diluer pour perfusion IV; flacon de 10 ml.

CISPLATINE 25 mg/25 ml : poudre pour solution pour perfusion IV; flacon de 25 ml.

C'est un agent alkylant dérivé du platine, ce dernier établit des liaisons covalentes avec l'ADN, en général avec deux bases guanine du même brin ou des deux brins complémentaires. Il interagit également avec les sites nucléophiles des groupements SH, -S-CH₃ comme celui de la méthionine, et sa toxicité est diminuée par l'administration de molécules soufrées comme le thiosulfate et le diéthylthiocarbamate.

Le cisplatine est transformé en dérivé hydraté et cette transformation est inhibée en présence d'une concentration élevée de chlorure qui diminue à la fois sa toxicité et son efficacité.

• **Effets indésirables :**

- ✓ Myélodépression (maximale entre J 14 et J 21 et réversible vers la 5^{ème} ou 6^{ème} semaine) leucopénie, thrombopénie, anémie ;
- ✓ Nausées et vomissements souvent sévères ;
- ✓ Néphrotoxicité et ototoxicité cumulatives ;
- ✓ Divers : réactions allergiques, hyperuricémie, troubles cardiaques.

➔ **Traitements concomitants :**

a. G-CSF (Granulocyte-Colony-Colony Stimulating Factor) ou Filgrastim NEUPOGEN®

Utilisé en association avec le protocole BEACOPP renforcé et le protocole ESHAP, c'est un facteur de croissance hématopoïétique produit par génie génétique, stimulant de façon spécifique la croissance et le développement de la lignée neutrophile.

C'est une glycoprotéine composée de 174 acides aminés. Il est libéré par les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes en réponse à diverses stimulations. Le G-CSF stimule ensuite la différenciation de cellule précurseur vers la lignée granulocytaire neutrophile.

En cours de chimiothérapie, des quantités plus importantes de ces substances sont parfois nécessaires afin de stimuler la moelle osseuse et augmenter la quantité de globules blancs fabriqués.

Ces médicaments, qui miment l'action du G-CSF humain, sont administrés par voie sous-cutanée dès le lendemain de la chimiothérapie, pendant une durée variable (1 à 7 jours). L'utilisation le même jour que la chimiothérapie est formellement contre-indiquée.

• **Effets indésirables :**

Ces facteurs de croissance sont parfois responsables d'effets secondaires tels que :

- ✓ Syndrome pseudo-grippal ;
- ✓ Douleurs osseuses (10 % des cas), contrôlées par l'administration d'antalgiques de palier I (paracétamol) ;
- ✓ Douleurs et réactions possibles au point d'injection ;

- ✓ Perturbations biologiques des enzymes hépatiques (élévation des transaminases et/ou des phosphatases alcalines) réversibles à la fin du traitement.

b. MESNA :

Acronyme pour 2-mercaptoéthanesulfonate de sodium, c'est un protecteur vésical qui subit une oxydation dans le plasma en dimesna, puis une réduction au niveau rénal en mesna qui neutralise l'acroléine en formant un thio-ester stable et soluble éliminé par les urines.

c. Les antiémétiques :

Les plus utilisés sont les sétrons, antagonistes sélectifs des récepteurs 5 HT 3 de la sérotonine n'entraînant pas de troubles extrapyramidaux.

d. Epoétine alfa EPREX®:

C'est une érythropoïétine humaine recombinante ayant la même action que l'érythropoïétine humaine (hormone sécrétée par les cellules rénales). Elle est indiquée dans les anémies survenant chez les patients traités par chimiothérapie.

→ Stratégies thérapeutiques :

↳ **Traitement des stades localisés sus-diaphragmatiques sans facteurs de risque :**

L'absence de facteurs de mauvais pronostic donne au LH localisé un statut favorable. Il ya plusieurs années, son traitement consistait en de la radiothérapie seule. Or, de nombreuses études utilisant les protocoles de chimiothérapie initialement efficaces pour le LH de stade avancé ont démontré l'avantage d'une thérapie combinée dans le traitement du LH de stade localisé.

Ainsi le traitement standard demeure une chimiothérapie comportant 3 cycles d'ABVD, suivie de l'irradiation des territoires initialement atteints. [27, 28, 29]

↳ **Traitement des stades localisés sus-diaphragmatiques avec facteurs de risque :**

Le traitement choisi pour ces patients s'avère un peu plus agressif à fin de diminuer le risque de rechute, ainsi le traitement recommandé est une chimiothérapie initiale comportant 4 à 6 cycles d'ABVD, suivie de l'irradiation des territoires initialement atteints. [27, 28]

↳ **Traitement des stades disséminés III et IV :**

Le traitement standard est la chimiothérapie exclusive comportant 8 cycles d'ABVD. Un autre protocole nommé BEACOPP (renforcé ou standard) tente de rivaliser avec l'ABVD. Mais malgré une meilleure efficacité, le risque de toxicité hématologique de grades 3 et 4 (neutropénie, thrombopénie, anémie) peut limiter son utilisation. [3, 30]

La radiothérapie n'a plus sa place dans le traitement standard des formes disséminées en rémission complète induite par la chimiothérapie, cependant elle devra être envisagée pour des patients présentant une masse volumineuse au moment du diagnostic (>10 cm) ou qui n'ont pas obtenu une réponse complète à la chimiothérapie. [3, 31]

↳ **Traitement des rechutes ou des cas réfractaires :**

La rechute se définit comme la réapparition de la maladie après une réponse complète tandis qu'une maladie réfractaire se traduit par l'absence de réponse partielle. Bien que le taux de guérison du LH soit élevé, les patients qui rechutent ou qui ne répondent pas au premier traitement voient leurs survies diminuer. [3]

Le traitement est fonction du pronostic lié au type de rechute. Les principaux facteurs pronostiques défavorables, évalués lors de la rechute pour définir les stratégies thérapeutiques sont :

- Un intervalle de moins de douze mois entre la fin du traitement et la rechute ;
- L'existence d'un stade III ou IV ;
- La présence de symptômes B ;
- La survenue d'une rechute en territoire irradié.

Un traitement de rattrapage comportant une chimiothérapie de réduction tumorale à doses renforcées : ESHAP ; DHAP (dexaméthasone, cytarabine, cisplatine); MINE (mithoguazone, ifosfamidine, navelbine, étoposide) ; Dexa-BEAM (dexaméthasone, BCNU ou carmustine, étoposide, cytarabine ou aracytine, melphalan), suivie en cas de maladie chimiosensible par un conditionnement (préparation d'un patient à une greffe) de type BEAM suivi d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les patients les plus graves [32, 33] : patients non mis en rémission complète après la première ligne de traitement, patients en rechute précoce inférieure à un an, patients en rechute tardive mais disséminée et/ou avec signes généraux et deuxième rechute.

Le traitement des formes chimiorésistantes ou réfractaires primaires n'est pas défini. La radiothérapie en cas d'atteinte localisée, la chimiothérapie à doses

conventionnelles, ainsi que de nouveaux médicaments peuvent permettre un contrôle de la maladie.

Le traitement des rechutes tardives, au-delà de 5 ans, doit être discuté au cas par cas en fonction des caractéristiques de la progression et des possibles effets toxiques à long terme. [24, 25, 26]

X - Evaluation de la réponse :

La réponse à la chimiothérapie est évaluée dans les formes localisées après 3 à 4 cycles avant la radiothérapie, dans les formes disséminées après 4 à 6 cycles [2, 34], elle impliquera au minimum :

- ✓ Un Interrogatoire et un examen clinique ;
- ✓ Un Bilan biologique : NFS, VS, LDH et bilan hépatique (si atteinte hépatique) ;
- ✓ Un Bilan radiologique selon l'atteinte initiale :
 - radiographie du thorax ;
 - scanner (cervico) thoraco-abdomino-pelvien: mesure en centimètre des masses tumorales et appréciation de la réponse par rapport au dernier scanner (on calculera obligatoirement le pourcentage de réduction de la somme des produits des diamètres (SPD) des cibles tumorales ou ganglionnaires sélectionnées sur le scanner initial) ;
 - BOM est indiquée pour confirmer une rémission complète.

↪ Une réponse complète est définie par :

- ✓ Une disparition complète de toutes les anomalies cliniques, biologiques et radiologiques en rapport avec la maladie ;
- ✓ Une régression de toutes les adénopathies à une taille normale ($\leq 1,5$ cm).

On parlera de réponse complète incertaine ou non confirmée si masse résiduelle $> 1,5$ cm qui a régressé de plus de 75 %.

↪ Une réponse partielle est définie par :

- ✓ Une régression ≥ 50 % de la SPD des masses ganglionnaires cibles ;
- ✓ Une conservation (non augmentation) de la taille des autres adénopathies ;
- ✓ Une régression de plus de 50 % de la SPD des nodules hépatiques et spléniques.

↪ Une réponse stable est définie par : l'existence d'une réponse au moins partielle sans aucun signe de progression.

- ↪ **Une progression est définie par** : une augmentation $\geq 50\%$ de la SPD de n'importe quelle masse ganglionnaire chez les répondeurs partiels et/ou l'apparition de nouvelles lésions pendant ou à la fin du traitement.
- ↪ **Une rechute est définie par**:
 - ✓ Apparition d'une nouvelle lésion ou une augmentation de plus de 50% de la taille d'un site initialement atteint.
 - ✓ Augmentation $\geq 50\%$ dans le plus grand diamètre de n'importe quel ganglion initialement atteint mesurant plus qu'un centimètre dans son axe le plus court ou dans la SPD de plus qu'un ganglion.

XI - Complications thérapeutiques :

Les effets indésirables des médicaments cytotoxiques sont la conséquence de leur mécanisme d'action : ils agissent non seulement sur les cellules cancéreuses, qui se divisent plus vite que les cellules normales, mais aussi sur toutes les cellules de l'organisme en cours de division.

Les complications de la chimiothérapie sont d'autant plus fréquentes que les traitements sont associés entre eux. Leur incidence varie selon les médicaments et les doses utilisés.

Tout patient recevant un traitement cytotoxique doit bénéficier de traitements préventifs et curatifs des effets indésirables et complications. [35]

A - Toxicité aiguë :

Elle apparaît quelques heures à quelques jours après l'administration du cytotoxique et dure de quelques heures à 8 semaines.

Elle est le plus souvent réversible, et non dépendante de la dose cumulée. [36]

1. Toxicité hématologique :

La chimiothérapie entraîne une destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation. Elle est rapidement visible pour les polynucléaires neutrophiles dont la durée de vie est brève (neutropénie). Elle atteint ensuite les plaquettes (thrombopénie) et en dernier lieu les érythrocytes dont la durée de vie est plus longue (anémie).

La toxicité hématologique est réversible, non cumulative et dose-dépendante, sauf pour les sels de platine (cisplatine).

L'association de plusieurs médicaments myélotoxiques majore la toxicité hématologique. [36]

Remarque : un bilan sanguin normal est nécessaire à l'instauration de toute chimiothérapie.

• **Lignée érythrocytaire et anémie :**

L'anémie est définie par une diminution du taux de globules rouges et d'hémoglobine, elle s'accompagne généralement d'une sensation de fatigue, une pâleur, des vertiges, un essoufflement à l'effort ou des difficultés de concentration.

La plupart des protocoles de chimiothérapie peuvent provoquer une anémie légère ou modérée.

• **Lignée granuleuse et neutropénie :**

La chimiothérapie entraîne fréquemment une baisse des neutrophiles qui peut être importante mais toujours transitoire.

Le rôle des neutrophiles est primordial dans la lutte contre les infections bactériennes. Un taux trop bas de neutrophiles peut conduire à diminuer les doses de la chimiothérapie, voire à retarder un cycle, pour ne pas exposer le patient à un risque d'infection.

• **Lignée plaquettaire :**

La thrombopénie correspond à une diminution du taux de plaquettes dans le sang, provoquant une moins bonne coagulation exposant au risque hémorragique.

La thrombopénie chimio-induite, se rencontre surtout avec certains médicaments, notamment les dérivés du platine.

2. Toxicité digestive :

Les muqueuses digestives sont des tissus à renouvellement rapide et donc sensibles à la majorité des médicaments anticancéreux. [37]

Parmi les troubles digestifs rencontrés :

• **Nausées et vomissements :**

La chimiothérapie anticancéreuse exerce une action cytotoxique sur les cellules entérochromaffines digestives (cellules endocrines-paracrines du tube digestif renfermant des monoamines) et provoque ainsi la libération de grandes quantités de sérotonine qui agit sur le nerf vague et déclenche ainsi des nausées et vomissements.

Ils sont très fréquents au cours d'une chimiothérapie, surviennent 3 à 6 h après l'administration ou avant le traitement suite à un effet psychogène.

Le potentiel émétisant varie d'un agent cytotoxique à un autre.

Des antiémétiques sont souvent prescrits pour pallier ces effets tels que : métoclopramide, dexaméthasone, ondansétron.

• **Diarrhées et constipations:**

La chimiothérapie anticancéreuse est susceptible de toucher les cellules qui tapissent la muqueuse intestinale, cellules à renouvellement rapide, ce qui peut entraîner une irritation, une modification de la flore intestinale, une accélération du transit (diarrhée) ou une diminution (constipation).

Si la diarrhée persiste plus d'une journée il y a risque de déshydratation. Des anti-diarrhéiques et des sels de réhydratation seront alors prescrits. Si la constipation persiste, des laxatifs seront indiqués.

• **Mucites :**

Les atteintes des muqueuses induites par les médicaments anticancéreux cytotoxiques sont dues à la destruction par l'agent circulant et/ou ses métabolites salivaires de l'épithélium buccal.

La prévention comporte une hygiène buccale stricte par des bains de bouche.

3. Toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne :

- **Cytotoxicité pour les follicules pileux :** représentée essentiellement par l'alopecie qui est réversible dès l'arrêt du traitement et qui peut être prévenue par des casques réfrigérants. [38]
- **Modification de la peau et des ongles :** sécheresse buccale, démangeaisons, érythème, urticaire, mélanodermie et fragilisation des ongles. Ces signes correspondent parfois à une réaction allergique à un médicament de la chimiothérapie. [39]
- **Causticité:** les agents responsables doivent être administrés par voie intraveineuse stricte pour éviter l'extravasation (passage anormal du liquide de son canal adducteur vers les tissus environnants) responsable de nécroses. [35, 36]

4. Neurotoxicité :

• **Neurotoxicité périphérique :**

- Polynévrite sensitivo-motrice en règle générale réversible plusieurs mois après l'arrêt du traitement, engendrée par les alcaloïdes de la Pervenche (vincristine), et le cisplatine ;
- Ototoxicité irréversible engendrée essentiellement par le cisplatine.

• **Neurotoxicité centrale :**

- Les alcaloïdes de la pervenche, notamment la vincristine, sont épileptogènes ;
- Le cyclophosphamide à haute dose ainsi que la vincristine provoquent la sécrétion inappropriée d'hormones antidiurétiques engendrant une hyponatrémie ;
- La procarbazine provoque des hallucinations, somnolence et des états dépressifs.

5. Toxicité urinaire:

- **Toxicité rénale :** peu de médicaments ont une toxicité rénale potentielle, cependant, une fonction rénale altérée peut interférer avec l'élimination de certains d'entre eux. Il est donc nécessaire de contrôler l'urée et la créatinine avant toute administration de médicament anticancéreux.

Parmi les médicaments potentiellement néphrotoxiques, le cisplatine a une néphrotoxicité aiguë liée à une atteinte glomérulaire qui peut être prévenue par une hyperhydratation avant et après administration, dans le but d'induire une hyperdiurèse.

Elle s'accompagne d'une fuite urinaire magnésienne, qui peut être à l'origine de tétanie ou plus simplement d'asthénie, et que l'on corrige en ajoutant du magnésium dans les perfusions. [25]

- **Toxicité vésicale :** le cyclophosphamide (Endoxan®) est une prodrogue qui, après hydroxylation hépatique, donne une moutarde azotée agissant comme agent alkylant de l'ADN et un dérivé urotoxique : l'acroléine, éliminée par voie urinaire, pouvant induire des cystites hémorragiques, doses-dépendantes, parfois graves, avec risque d'évolution mortelle ou de fibrose vésicale en cas de diurèse insuffisante. [36]

6. Réactions allergiques :

Certaines personnes présentent une sensibilité particulière à certains médicaments. Cette hypersensibilité peut être à l'origine d'allergies. En prévention, le médecin propose des antihistaminiques H1 ou à base de cortisone si cela est nécessaire. [36, 40]

Elles peuvent être provoquées par la majorité des médicaments, mais certains sont plus souvent en cause tel que la procarbazine (Natulan®).

B - Toxicités chroniques:

Ce type de toxicités est inconstant et incomplètement réversible. Il s'agit le plus souvent d'une toxicité dose-dépendante, donc cumulative.

1. Toxicité cardiaque :

Les anthracyclines (doxorubicine) sont les plus classiquement cardiotoxiques mais aussi le cyclophosphamide à hautes doses.

L'atteinte cardiaque peut être brutale, irréversible, fréquemment létale avec installation d'une insuffisance cardiaque. [36]

2. Toxicité pulmonaire :

Elle est essentiellement due à l'administration de la bléomycine qui se fixe préférentiellement sur le parenchyme pulmonaire conduisant à une diminution de la capacité respiratoire avec apparition d'une fibrose pulmonaire.

Elle peut être partiellement réversible après arrêt de la bléomycine et traitement par corticoïdes. [36]

3. Toxicité rénale :

Le cisplatine est responsable d'une toxicité rénale chronique, cumulative, contraint à ne pas dépasser une dose totale cumulée seuil de 1000 mg/m², dont la conséquence serait une nécrose tubulaire. [25]

4. Cancers secondaires :

Certains cytotoxiques peuvent être responsables de cancers secondaires qui se révèlent parfois 10 à 20 ans après l'administration d'une chimiothérapie. Le risque est estimé être 10 à 15 fois supérieur à celui de la population non traitée. [36]

Le cancer le plus fréquemment associé à la chimiothérapie du LH est la leucémie aiguë qui survient le plus souvent après un traitement comportant des agents alkylants.

D'autres hémopathies malignes, tels les lymphomes, de très mauvais pronostics peuvent être chimio-induits.

Avec les cytotoxiques à risque cancérogène élevé, il faudra veiller à diminuer les doses de cytotoxiques et/ou et à diminuer le nombre de cycles à effectuer dans une cure. [39]

5. Toxicité gonadique :

Les traitements cytotoxiques bloquent aussi la formation des cellules de la reproduction, à renouvellement rapide, ils entraînent une diminution de la fertilité [36] :

- **Chez l'homme :**

La chimiothérapie induit un risque d'oligo-asthénospermie, voire d'azoospermie, souvent définitive (stérilité), parfois lentement régressive. Cet effet secondaire est fonction du type de chimiothérapie, des doses utilisées, de l'âge et de l'état général du patient.

- **Chez la femme :**

Toute chimiothérapie peut entraîner des modifications du cycle menstruel, induisant des cycles irréguliers, parfois une aménorrhée.

Si la patiente ressent les symptômes associés à la ménopause: bouffées de chaleur, sécheresse de la peau et des muqueuses, démangeaisons de la vulve elle est traitée par un traitement hormonal substitutif sauf en cas de cancer hormono-dépendant.

Toute chimiothérapie est tératogène, il est donc nécessaire que le couple envisage une contraception pendant le traitement.

XII - Surveillance après traitement :

Les objectifs de la surveillance sont de contrôler le maintien de la rémission complète et de déceler de possibles complications liées au traitement. [2] L'évaluation de la qualité de vie des patients après traitement doit désormais s'intégrer dans la surveillance. [34]

Le suivi minimal suivant doit être effectué chez tous les patients atteints du LH après la fin du traitement :

- Visites tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans.
- A chaque visite devront être examinés : les aires ganglionnaires, l'abdomen, la thyroïde et la peau. Une NFS, une VS, un dosage du LDH sérique et des phosphatases alcalines devront être effectués, ainsi qu'une radio thoracique (en cas d'atteinte médiastinale).

Les examens à faire une fois tous les 6 mois : TSH (seulement si irradiation cervicale).

Les examens à faire une fois par an:

- Mammographie (à partir de 3 ans de la date du diagnostic du LH et /ou à partir de l'âge de 40 ans) ;
- TDM thoraco-abdominale (optionnel).

Les examens à faire tous les 2 ans : échographie cardiaque.

Partie pratique

I. Matériel et méthodes:

1) Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur les dossiers des malades retrouvés dans les archives du service d'hématologie clinique du CHU de Tlemcen.

2) Facteur étudié :

La toxicité hématologique de la chimiothérapie chez les malades atteints de LH selon une NFS réalisée avant chaque cure, reflétant la toxicité de la cure précédente, pour chaque patient.

3) Population étudiée :

Tous les patients âgés de plus de 15 ans consultants ou hospitalisés pour un LH diagnostiqué et traité au service d'hématologie clinique du CHU de Tlemcen sur une période de 3 ans allant du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2011.

► Critères d'inclusion : X

Tous les patients présentant un LH sous chimiothérapie, suivis en consultation ou hospitalisés dans le service de l'étude de 2009 à 2011, dont les dossiers ont été retrouvés avec distinction de sexe, d'âge, de protocoles de traitement et chez qui le diagnostic du LH a été retenu sur la base des examens cliniques, cytologiques, histologiques et/ou immuno-histochimiques.

► Critères de non inclusion :

Ne sont pas inclus dans notre étude les cas de LH diagnostiqués en dehors de notre période d'étude, et les cas de LH de stade IV médullaire.

► Critères d'exclusion : ✓

Sont exclus de notre étude les cas de LH diagnostiqués et traités par chimiothérapie mais dont les dossiers sont incomplets, les patients décédés, et les patients traités par le protocole CHOP.

4) Conduite de la chimiothérapie :

Le traitement du LH dans notre série a fait appel aux deux moyens thérapeutiques classiques de cette affection qui sont la chimiothérapie et la radiothérapie. Il s'agit, soit

d'un traitement combiné chimio-radiothérapique, soit d'un traitement à base de chimiothérapie seule. Dans notre étude on s'intéresse uniquement à la toxicité hématologique engendrée par la chimiothérapie.

Les patients ont reçu leurs cures de chimiothérapie au sein du service d' «hématologie clinique» du CHU. Les protocoles de polychimiothérapie utilisés pour le traitement de nos patients peuvent être divisés en deux groupes :

- ✚ d'une part, les polychimiothérapies de première ligne associées à des traitements concomitants, utilisées au diagnostic de la maladie, qui sont :

a- Protocole ABVD :

Tableau 5: doses du protocole ABVD

	Dose (mg/m²)	Mode de perfusion	Jours
Doxorubicine: ADRIBLASTINE®	25	IV stricte	J 1 et J 15
Blémomycine: BLEOMYCINE®	10	IVL ou IM dans 10 ml de soluté salé isotonique	J 1 et J 15
Vinblastine: VELBE®	06	IV stricte	J 1 et J 15
Dacarbazine: DETICENE®	375	Perfusion de 30 minutes	J 1 et J 15

↳ **Traitement concomitant:**

Le protocole ABVD nécessite une association avec des antiémétiques de type antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine (Ondansetron: ZOPHREN®): une injection de 8 mg en IV lente 30 mn avant le début de la chimiothérapie, à répéter en cas de risque émétogène extrême.

b- Protocole BEACOPP standard:**Tableau 6: doses du protocole BEACOPP standard**

	Dose (mg/m²)	Voie	Jours
Bléomycine	10	IV	8
Etoposide (VP 16)	100	IVL (2 heures)	1 - 3
Adriamycine	25	IV	1
Cyclophosphamide	600	IV (1 heure)	1
Vincristine	1,4 (max à 2)	IV	8
Procarbazine	80	PO	1 - 7
Prednisone	80	PO	1 - 7

↳ Traitement concomitant:

- **Uromitexan (Mesna) :** 60 à 100 % de la dose de Cyclophosphamide à répartir en 3 prises : H0, H4, H8 en cas de cystite.
- **Les facteurs de croissance hématopoïétiques :** leur administration n'est pas systématique, elle dépend du taux de GB. La dose est de 5µg/Kg/j à partir du J 8 de la cure et jusqu'à l'obtention d'un taux de GB $\geq 1000/\text{mm}^3$ pendant 3 jours consécutifs. Le prochain cycle de chimiothérapie ne débutera qu'après un arrêt des facteurs de croissance de plus de 48 heures.

✚ d'autre part, la polychimiothérapie de deuxième ligne, ou de rattrapage, proposée après échec de la chimiothérapie initiale:

- Protocole ESHAP :**Tableau 7: doses du protocole ESHAP**

	Dose (mg/m²)	Voie	Jours
Etoposide	40	IV	1 à 4
Methylprednisolone	500	IV	1 à 5
Cytarabine	2000	IV	5
Cisplatine	25	IV	1 à 4

☞ **Traitement concomitant:**

- **Les facteurs de croissance hématopoïétiques :** leur administration n'est pas systématique, elle est discutable selon le taux de GB.

Chaque cure de chimiothérapie dure en moyenne 28 jours avec 14 jours de traitement et 14 jours de repos obligatoire pour une régénération médullaire, sauf pour le BEACOPP où la durée de traitement est de 3 semaines avec repos d'une semaine pour chaque cure.

Le choix de la modalité thérapeutique (chimiothérapie seule ou traitement combiné chimio-radiothérapique) et celui du protocole de chimiothérapie utilisé ont été conditionnés par deux principaux facteurs :

- Le stade de la maladie : localisé ou avancé ;
- La présence ou non de facteurs de mauvais pronostic.

▪ **Les traitements utilisés pour nos patients :**

91,17 % de nos patients ont reçu le traitement par le protocole ABVD.

Le nombre de cures utilisées était variable (de 3 à 8 cures), et conditionné par la réponse des patients à la chimiothérapie.

Tableau 8: protocoles de chimiothérapie utilisés

Protocole	ABVD	BEACOPP	ESHAP
Nombre de cas	31	2	1
Pourcentages (%)	91,17	5,88	2,94

5) Critère de jugement:

Ce sont les modifications de l'hémogramme induites par la chimiothérapie, administrée pour traiter le LH, classées selon le grading de toxicité hématologique de l'OMS.

6) Paramètres d'étude :

Les paramètres sur lesquels notre étude a porté sont :

a) Les données sociodémographiques :

Age et sexe : on a partagé la population en tranches d'âges de 10 ans et selon le sexe pour voir si l'hématotoxicité varie en fonction de ces paramètres.

b) La numération et formule sanguine (NFS) :

1) Définition :

La NFS est un des examens biologiques les plus prescrits, et ce pour la détection des désordres hématologiques, pour le suivi de ou des cancers, et pour le diagnostic des rechutes. Elle permet :

- La numération des éléments figurés du sang : globules rouges, globules blancs, plaquettes ;
- La mesure de l'hémoglobine et de l'hématocrite ;
- Ainsi que le calcul des constantes érythrocytaires : le volume globulaire moyen (VGM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), et la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH).

Cet examen permet un meilleur dépistage de maladies, en comparant chaque résultat aux normes (annexe 13).

2) Matériel de mesure:

Analyseur COULTER A^c.T diff

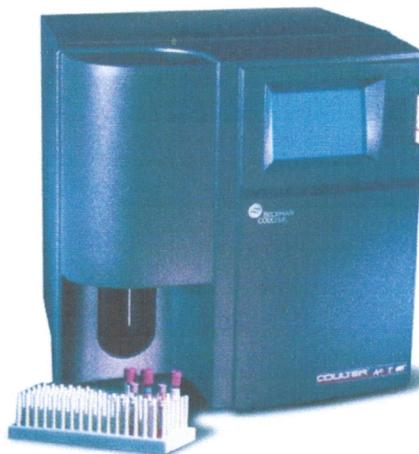


Figure 4: Analyseur COULTER A^c.T diff, Beckman Coulter®

L'analyseur COULTER A^c.T diff, de la maison Beckman Coulter®, est utilisé au laboratoire du service d'hématologie clinique du CHU de Tlemcen. C'est un analyseur hématologique quantitatif automatisé. [41]

Il a pour objet d'identifier le patient normal (lorsque tous les paramètres générés par le système sont normaux) et de signaler ou d'identifier les résultats de patients qui exigent des examens complémentaires.

Il détermine à partir des échantillons de sang total les paramètres hématologiques suivants:

Tableau 9: paramètres hématologiques déterminés par l'analyseur COULTER Ac.T diff et leurs unités de mesure

Paramètres	Unités de mesure
GB: Comptage et pourcentage des globules blancs ou leucocytes: LY# Nombre de lymphocytes LY% Pourcentage de lymphocytes MO# Nombre de cellules mononuclées MO% Pourcentage de cellules mononuclées Gr# Nombre de granulocytes Gr% Pourcentage de granulocytes	$n \times 10^3$ cellules/ μ L , %
GR : Comptage des globules rouges ou érythrocytes	$n \times 10^6$ cellules/ μ L
Hb : Concentration de l'hémoglobine	g/dL
Ht : Hématocrite (volume relatif des érythrocytes)	%
VMC: Volume moyen corpusculaire (érythrocytes)	femtolitres : fL
TCMH : Taux cellulaire moyen en hémoglobine (érythrocytes)	picogramme/cellule
CCMH : Concentration cellulaire moyenne en hémoglobine (érythrocytes)	g/dL
Plt : Numération des plaquettes ou thrombocytes	$n \times 10^3$ cellules/ μ L
IDC : Indice de distribution cellulaire (volume érythrocytaire)	%
VMP : Volume moyen des plaquettes (thrombocytes)	fL
TCT[#] : Thrombocrite	
IDP[#] : Indice de distribution de plaquettes	

a- Principe de mesure :

Décrit par W.H Coulter. C'est un procédé qui permet la transformation directe du volume des particules en signal électrique.

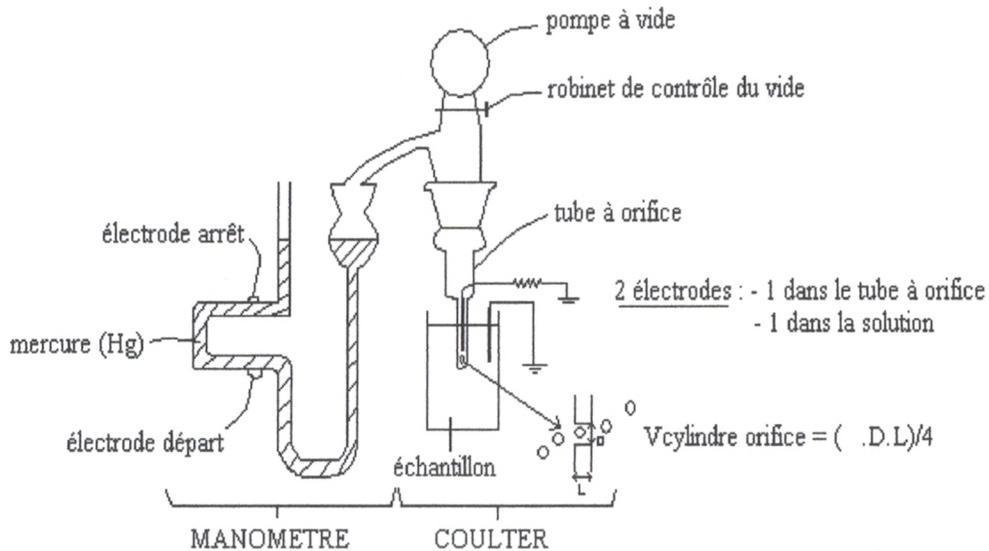


Figure 5 : principe de mesure du COULTER

Les cellules sanguines, diluées dans un électrolyte (qui doit avoir une influence minimale sur l'intégrité biologique des cellules et, par conséquent, sur leurs tailles), sont aspirées par un micro-orifice au travers duquel est établi un courant électrique d'intensité constante (fourni par deux électrodes de platine, situées de part et d'autre de l'orifice) :

- Quand aucune cellule ne se trouve dans l'orifice, l'impédance de l'électrolyte à l'intérieur de cet orifice détermine celle du système ;
- Quand une cellule traverse l'orifice, elle va alors déplacer son propre volume d'électrolyte, provoquant de ce fait une impulsion mesurable (variation d'impédance), le nombre d'impulsions indique le nombre de particules alors que l'amplitude de l'impulsion électrique produite dépend du volume de la cellule.

Ces impulsions sont ensuite amplifiées par un circuit électronique :

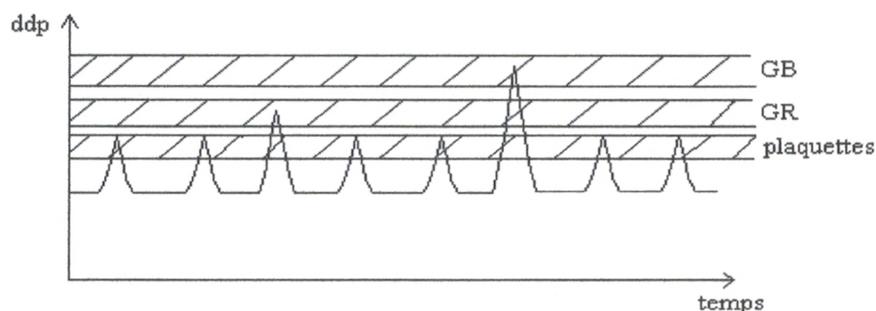


Figure 6: impulsions amplifiées par le circuit électronique

Il envoie ensuite ces impulsions au circuit de comptage qui va établir des seuils correspondants aux différentes particules sanguines et faire le comptage. Il tiendra compte également des pics plus grands correspondants aux passages simultanés de plusieurs particules en même temps.

Remarque : La dilution doit être la même pour tous les échantillons et les comptages doivent être réalisés dans un même volume passé par l'orifice. On utilise donc le manomètre pour fixer le volume.

On ouvre le robinet de contrôle pour appliquer le vide au niveau du tube à orifice (pompe à vide). Le mercure quitte alors le côté gauche du manomètre, dégage les deux électrodes en verre et remonte dans la partie droite (vase d'expansion). On ferme le robinet, le mercure retrouve alors son équilibre, provoquant l'aspiration de l'échantillon à travers l'orifice. Le mercure atteint alors l'électrode « départ », qui est reliée au système de comptage. Le comptage commence. Le mercure atteint ensuite l'électrode « arrêt », ce qui a pour conséquence d'arrêter le comptage.

▪ **Mesure de la concentration en hémoglobine :**

Le système utilise un réactif de lyse qui prépare le sang, de manière à ce que les leucocytes puissent être comptés et la quantité d'hémoglobine mesurée. Il détruit les érythrocytes et convertit rapidement et simultanément une proportion substantielle de l'hémoglobine en un pigment stable, en laissant intacts les noyaux des leucocytes. L'absorbance du pigment, mesurée à 525 nm à l'aide d'une lampe à incandescence, est directement proportionnelle à la concentration d'hémoglobine de l'échantillon.

b- Comptage et analyse volumétrique :

L'analyseur A^C.T diff utilise un triple comptage :

▪ **Numération érythrocytaire et leucocytaire :**

Les numérations sont réalisées dans deux bacs : un pour les GR/Plt et un pour les GB. Les comptages ont lieu simultanément. Le système aspire la dilution GB au travers de l'orifice Gb en même temps qu'il aspire la dilution GR/Plt au travers de l'orifice GR/Plt. Le système compte pendant trois périodes consécutives de 4 secondes chacune.

Lors de la détection des GR, les impulsions qui représentent des cellules de 36 fL ou plus sont classées comme des globules rouges.

Au cours de la période de détection des GB, les impulsions qui représentent des cellules de 35 à 450 fL sont classées comme des GB et sont stockées par taille pour construire les histogrammes.

Les deux numérations sont ensuite envoyées à l'ordinateur pour une correction de coïncidence et une acceptation ou un rejet.

▪ **Numération plaquettaire :**

Lors de la détection des GR, les impulsions qui représentent des cellules de 2 à 20 fL sont classées comme des plaquettes. Pour que cette numération soit la plus exacte possible en cas de thrombopénies, le temps de comptage est étendu jusqu'à huit périodes de 3 secondes. Les impulsions sont triées par taille pour produire un histogramme.

Correction de coïncidence : Selon la concentration, il est possible que plusieurs cellules passent simultanément au travers de l'orifice. Lors de ces passages en coïncidence, l'analyseur compte seulement une impulsion. La fréquence de coïncidence est proportionnelle à la concentration. Le système corrige les résultats pour tenir compte des coïncidences.

S'il y a une discordance entre les durées de comptage pour les GB, GR, Plt, VMC, IDC et VMP, il y a rejet total et des tirets (----) apparaissent au lieu des résultats.

c- **Histogrammes :**

Les histogrammes des GB, GR, et Plt sont une représentation des populations cellulaires, et les courbes montrent le nombre relatif, et non pas absolu, de cellules dans chaque plage de taille.

d- **Paramètres calculés et dérivés :**

L'ordinateur :

- Calcule Ht, TCMH, CCMH, LY#, Gr#, MO# ;
- Déduit VMC et IDC de l'histogramme GR ;
- Déduit VMP et la numération plaquettaire de l'histogramme des plaquettes ;
- Déduit LY%, MO% et Gr% de l'histogramme GB.

3) **Les causes d'erreurs :**

Malgré la haute technologie de cet appareil, certaines erreurs de comptage peuvent être rencontrées ce qui redoutera ses performances analytiques, on distingue :

a- **Les erreurs imputables à l'appareil :** c'est-à-dire aux limites de la méthode de mesure.

Dépassement des capacités de mesure : une sous-estimation de la mesure existe à partir d'une certaine limite et le système le signale à l'utilisateur par le code (+++++).

Obturation accidentelle d'un orifice de comptage : chaque bac de comptage (un pour les leucocytes, à partir duquel dérive un aliquote du prélèvement pour le dosage de l'hémoglobine, et un pour les érythrocytes et les plaquettes) est doté de 3 orifices indépendants : les numérations sont ainsi réalisées en triple exemplaire à partir de la même dilution et le résultat rendu est la moyenne des trois numérations. Si une des trois valeurs est discordante, elle est exclue et la moyenne est déterminée à partir des valeurs des 2 orifices ; si, en revanche, la discordance porte sur les 3 orifices, il y a rejet complet du paramètre concerné avec affichage et impression du code (----). En outre, pour la numération leucocytaire, le code (.....).

b- Les erreurs imputables au prélèvement : c'est-à-dire à sa mauvaise qualité ou à une situation pathologique particulière.

Coulter recommande d'utiliser du K_3EDTA , du K_2EDTA ou du Na_2EDTA comme anticoagulant. L'emploi d'autres anticoagulants peut donner lieu à des résultats erronés. La présence de certaines substances interférentes (tableau 6), peut également donner des résultats erronés.

Tableau 10: erreurs par excès et par défaut des comptages automatiques

Paramètres	Erreurs par excès	Erreurs par défaut
GR	Cryoglobuline Cryofibrinogène Plaquettes géantes hyperleucocytose	Agglutinines froides Microcaillots Polyglobulie ¹¹ Hémolyse (in vitro) Microcytose (VGM < 65fl)
Hématocrite	Cryoglobuline Cryofibrinogène Plaquettes géantes hyperleucocytose hyperglycémie (>6 g/l)	Autoagglutination ² Phénomènes de rouleaux Microcaillots Echantillon hémolysé
Hb	Carboxyhémoglobine ³ (>10%) Cryoglobuline Cryofibrinogène Hémolyse intravasculaire hyperleucocytose hyperbilirubinémie hyperlipémie protéines plasmatiques anormales	microcaillots
VGM	Agglutinines froides Hyperleucocytose hyperglycémie hyperlipémie déformabilité diminuée	Cryoglobuline Cryofibrinogène Plaquettes géantes Hémolyse (in vitro) Microcytose Gonflement des GR
CCMH	Agglutinines froides Prélèvement coagulé hyperlipémie Hémolyse (in vitro) Hémolyse (in vivo)	Hyperleucocytose Fausse diminution de l'Hb Fausse augmentation de l'hématocrite
TCMH	Hyperleucocytose Hyperlipémie Hémolyse (in vitro) Hémolyse (in vivo)	Fausse diminution de l'Hb Fausse augmentation de l'hématocrite
Plaquettes	Corps de Heinz Micelles lipidiques ⁴ Macroglobulines (agrégats d'IgM) ⁵ Parasites extra-érythrocytaires ⁶ Sang hémolysé	Agrégats plaquettaires (dus à l'EDTA) Microcaillots
GB	Agrégats plaquettaires Erythroblastes Cryoglobuline	

1. Par phénomène de coïncidence. 2. Dans les hyperfibrinogénémies. 3. Intoxication au CO₂. 4. Perfusion d'intralipides ou produits apparentés, avec augmentation de l'hématocrite et diminution du VGM. 5. Les dysglobulinémies du myélome n'entraînent pas d'artéfact. 6. Schizontes libres (plasmodium) au cours de la lyse globulaire.

4) Rôles des paramètres de la NFS utilisés dans notre étude :

1) Rôle des globules blancs :

Le terme leucocytes ou GB désigne l'ensemble des cellules incolores du sang appartenant au système réticulo-endothélial. Elles se divisent, selon l'aspect du noyau, en deux catégories: les cellules mononuclées (lymphocytes et monocytes) et les polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles et basophiles). [42]

On distingue :

↳ *Les lymphocytes :*

Ce sont les cellules centrales du système immunitaire :

- Les lymphocytes T dont la maturation dépend du thymus, sont responsables de l'immunité à médiation cellulaire (LT auxiliaires, suppresseurs et cytotoxiques).
- Les lymphocytes B se développent chez l'adulte uniquement à partir de la moelle hématopoïétique et sont responsables de l'immunité à médiation humorale (sécrétion d'immunoglobulines).

↳ *Les monocytes :*

Le monocyte du sang périphérique est un élément immature, qui arrive de la moelle osseuse et se dirige vers différents tissus où il exerce des fonctions macrophagiques et des fonctions sécrétrices, intervenant avec efficacité au niveau de la défense aspécifique et spécifique. Il appartient au système des phagocytes mononucléés.

↳ *Les granulocytes :*

- **Polynucléaires basophiles :** ce sont les moins nombreux des granulocytes circulants. Reconnaisables sur frottis par leurs volumineuses granulations métachromatiques bleu-noir recouvrant le noyau. Leur fonction principale est la libération du contenu granulaire et la provocation des réactions d'hypersensibilité.
- **Polynucléaires éosinophiles :** le qualificatif d'« éosinophile » vient d'une caractéristique visible en microscopie optique : ces cellules se colorent en rouge car leurs inclusions cytoplasmiques fixent l'éosine, ils sont acidophiles. Leur rôle essentiel est de s'attaquer aux parasites de l'organisme, sans les phagocyter : ils se fixent dessus, déversent leurs granules qui contiennent des enzymes destinées à les détruire. Ils participent également aux réactions d'hypersensibilité en synergie avec d'autres cellules.

- **Polynucléaires neutrophiles :** le PNN est une cellule avec un noyau plurilobé et un cytoplasme légèrement granuleux. Leur principale fonction est la phagocytose de certaines particules qui seront tuées par la synthèse de radicaux oxygénés ou par des enzymes. Il semblerait que les neutrophiles possèdent une fonction inédite dans le contrôle immunitaire. En effet, ils auraient la capacité d'expulser leur propre matériel génétique (l'ADN) par lequel les particules pathogènes seront engluées et facilement détruites. [43]

2) Rôle des plaquettes :

Les plaquettes sont les plus petits éléments figurés du sang. Ce sont des cellules anucléées avec un cytoplasme riche en inclusions, en organites et en granulations.

Leur principale mission est d'assurer l'arrêt des saignements lors de lésions vasculaires en colmatant les brèches des vaisseaux, grâce à leurs propriétés adhésives qui vont se manifester aux sites des lésions.

Les plaquettes possèdent à leur surface des récepteurs qui vont servir de point d'attache aux substances contenues dans la paroi vasculaire, comme le collagène ou le facteur Willebrand, rendues accessibles suite aux lésions vasculaires. Elles s'immobilisent progressivement aux niveaux des brèches pour former une première couche encore bien fragile pour stopper le saignement. C'est alors qu'intervient une seconde série d'interactions entre protéines du plasma et récepteurs permettant la formation de plusieurs couches de plaquettes. C'est ainsi que se constitue l'agrégat plaquettaire beaucoup plus solide. [42]

3) Rôle de l'hémoglobine :

L'hémoglobine est le constituant spécifique de l'hématie. Il s'agit d'une chromoprotéine qui a une structure globuleuse formée de 4 sous unités identiques 2 à 2. Chaque sous unité ou monomère comporte une partie protéique (globine) et un groupement prosthétique non protéique (l'hème).

L'hémoglobine a trois fonctions :

- **Transporter l'oxygène aux tissus :** lors du passage des GR dans les capillaires pulmonaires, l'Hb fixe directement l'O₂ qui s'y trouve et le transporte vers les tissus périphériques quand la pression partielle de l'O₂ est faible dans le sang. Chaque molécule d'hème fixe une molécule d'O₂ ;
- **Transporter le CO₂ des tissus aux poumons :** après avoir lâché l'O₂ dans les tissus, l'Hb transporte le CO₂ des tissus vers les poumons, qui est ensuite rejeté dans l'air expiré ;

- **Tamponner les protons H⁺ libérés par les tissus** : au niveau tissulaire, une partie du CO₂ est transformée en acide carbonique (H₂CO₃) dont une partie se dissocie en H⁺ et HCO₃⁻. C'est ainsi que les protons H⁺ se lient à l'hémoglobine, ce qui n'entraîne pas d'acidification du milieu intérieur (effet tampon). [43, 44]

7) Biais de l'étude :

- Sur les 50 dossiers retrouvés, seuls 34 sont exploitables, les raisons qui nous ont conduites à l'exclusion des 16 dossiers restants sont :
 - Absence de NFS dans 11 dossiers ;
 - Décès de 2 patients ;
 - Traitement de 3 patients par le protocole CHOP.
- Les résultats des NFS peuvent être erronés malgré la haute technologie du COULTER, ces erreurs peuvent être dues à l'appareil lui-même ou à la mauvaise qualité du prélèvement.

8) Méthodes de validation des résultats :

Toute chimiothérapie agit aussi bien sur les cellules tumorales que sur les cellules normales de l'organisme, surtout les cellules en cycle des tissus à renouvellement rapide tels que les tissus hématopoïétiques, il en résulte des toxicités multiples qui ont été classées par l'OMS selon le tableau suivant :

Tableau 11: classification de l'hématotoxicité de la chimiothérapie anticancéreuse en grades selon l'OMS.

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Globules blancs (G/L)	≥ 4	3 à 3,9	2 à 2,9	1 à 1,9	< 1000
Polynucléaires neutrophiles PNN (G/L)	≥ 2	1,5 à 1,9	1 à 1,4	0,5 à 0,9	< 0,5
Plaquettes (G/L)	≥ 100	750 à 990	500 à 740	250 à 490	< 250
Hémoglobine (g/dL)	≥ 11	9,5 à 10,9	8 à 9,4	6,5 à 7,9	< 6,5

Cette classification nous a servi de référence dans notre étude afin de classer la toxicité hématologique de la chimiothérapie en grades selon les NFS réalisées en pré-cure, reflétant la toxicité des cures précédentes, pour chaque patient.

9) Analyse statistique :

Dans un premier temps, nous avons effectué une analyse descriptive des caractéristiques sociodémographiques des patients par un calcul des moyennes et des pourcentages.

Ensuite, nous avons analysé les paramètres de l'hémogramme (GB, PNN, Hb, et plaquettes) pour rechercher les anomalies qu'entraîne la chimiothérapie du LH. Cette analyse a consisté en une classification de chaque paramètre en grades de toxicité.

II - Résultats :

A - Données socio-démographiques :

1) Incidence du LH :

Les données établies dans le registre des cancers du CHU de Tlemcen montrent que l'incidence du LH (pour 100 000 habitants) dans la wilaya de Tlemcen varie selon les années :

- En 2009 : elle est de 3,6/ 100 000 / an chez la femme et 5/ 100 000 / an chez l'homme.
- En 2010 : elle est de 2,1/ 100 000 / an chez la femme et 2,4/ 100 000 / an chez l'homme.
- Les données de 2011 n'ont pas encore été établies.

2) Nombre de cas :

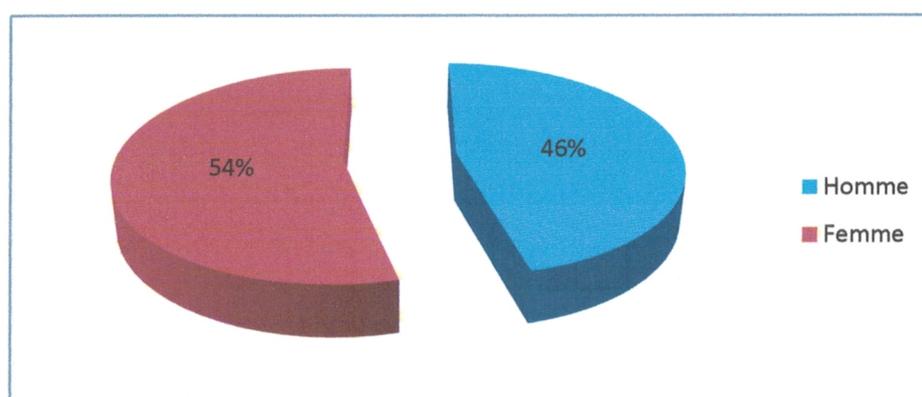
Le nombre de patients atteints du LH enregistrés au service de l'étude varie selon les années.

Tableau 12 : Répartition des patients atteints de LH selon l'année de recrutement

Année	2009	2010	2011	TOTAL
Nombre de cas	20	15	15	50

3) Sexe :

Nous avons étudié la répartition de nos patients selon le sexe.



Graphique I : répartition des patients présentant un LH suivis au service d'hématologie du CHU de Tlemcen selon le sexe.

Notre série comprend 23 hommes (46 %) et 27 femmes (54 %), avec un sex-ratio homme/femme de 0,85.

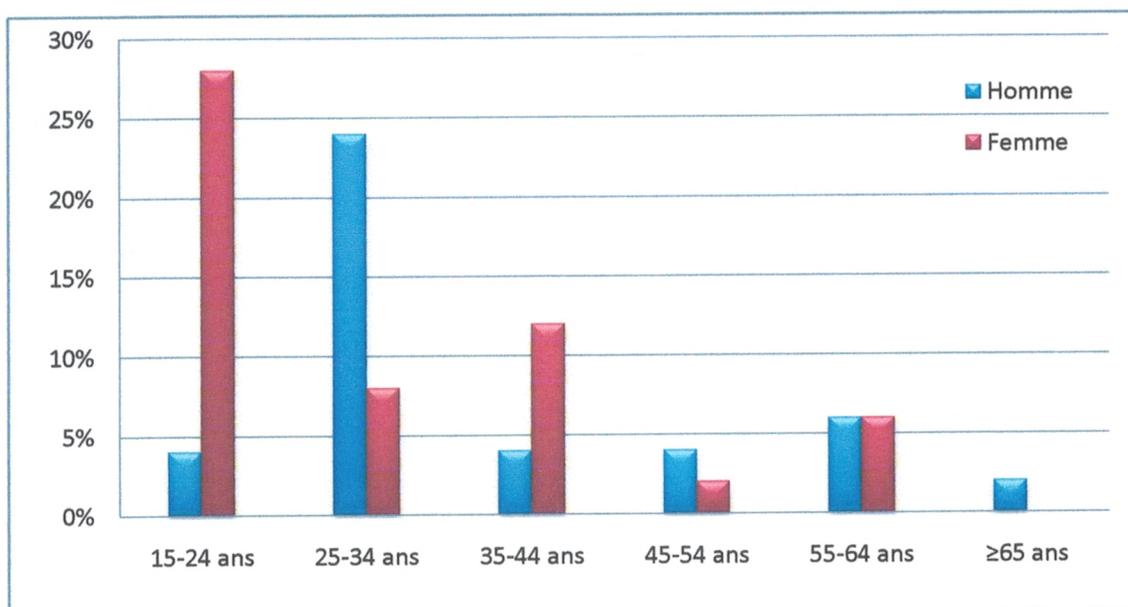
4) Age :

L'âge moyen de nos patients est de 29 ans avec des extrêmes allant de 15 à plus de 65 ans. L'âge moyen des hommes est de 32 ans et celui des femmes est de 26 ans.

Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 6 tranches d'âge.

Tableau 13: répartition des patients présentant un LH suivis au service d'hématologie du CHU de Tlemcen selon l'âge et le sexe.

Age / Sexe	Homme %	Femmes %	Total % (N= 50)
15-24 ans	4	28	32
25-34 ans	24	8	32
35-44 ans	4	12	16
45-54 ans	4	2	6
55-64 ans	6	6	12
≥ 65 ans	2	0	2
Totaux	44	56	100



Graphe II: répartition des patients présentant un LH suivis au service d'hématologie du CHU de Tlemcen selon l'âge et le sexe.

Les deux tranches d'âge avant 35 ans sont les plus représentées avec un taux de 32% pour chacune d'elles. Seulement un patient était âgé de plus de 65 ans.

B - Evaluation de l'hématotoxicité de la chimiothérapie du LH:

Notre étude consiste à classer les NFS réalisées en pré-cure, reflétant la toxicité des cures précédentes, pour chaque patient selon le grading de toxicité hématologique de l'OMS (tableau 11) afin de déterminer l'hématotoxicité qu'engendre la chimiothérapie du LH.

Après obtention des grades, la toxicité de chaque protocole est classée en fonction :

- du nombre de cures qu'ont reçu les patients ;
- de leurs âges et sexes.

1) Toxicité de la chimiothérapie type ABVD :

a) Sur les globules blancs :

Les taux de GB sont classés selon le grading de toxicité hématologique de l'OMS (tableau 14), et ceci afin d'évaluer la toxicité du protocole ABVD sur ce paramètre.

Tableau 14 : classification de la toxicité de la chimiothérapie anticancéreuse sur les GB en grades selon l'OMS.

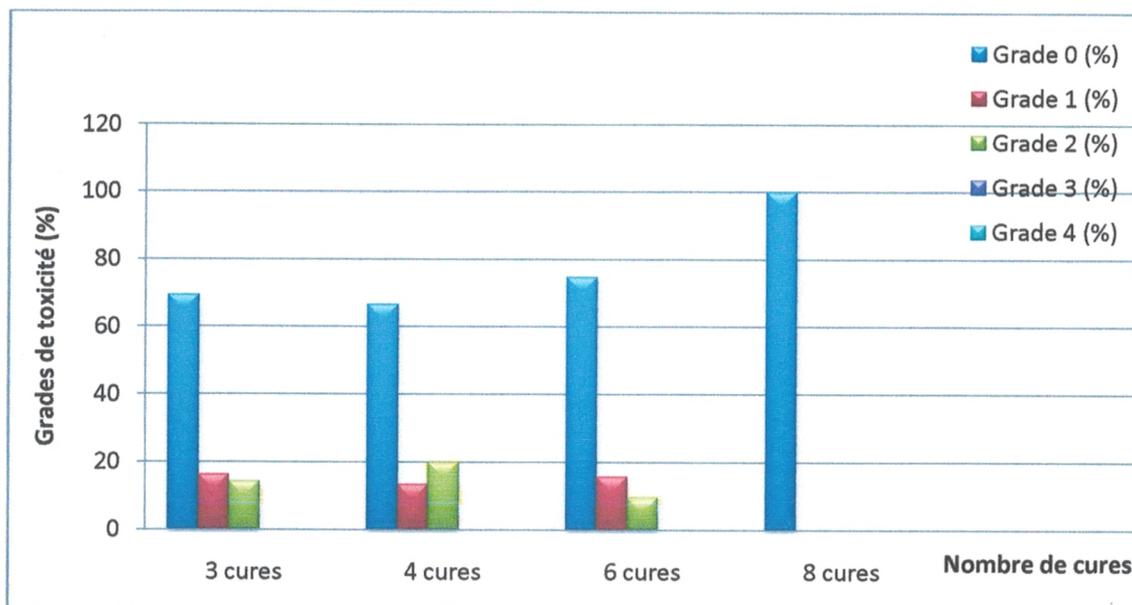
Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
GB (G/L)	≥ 4	3 à 3,9	2 à 2,9	1 à 1,9	< 1

1. Selon le nombre de cures :

Les résultats obtenus sont représentés dans le Graphe III tableau 15.

Tableau 15 : toxicité de la chimiothérapie type ABVD sur les GB selon le nombre de cures.

Nombre de cures / Grade%	Grade 0 %	Grade 1 %	Grade 2 %	Grade 3 %	Grade 4 %
3	69,38	16,32	14,28	0	0
4	66,66	13,33	20	0	0
6	74,69	15,66	9,63	0	0
8	100	0	0	0	0



Graph III : toxicité de la chimiothérapie type ABVD sur les GB selon le nombre de cures

On note dans notre série une légère leucopénie de grade 1(entre 13,33 % et 16,32 %) et de grade 2 (entre 9,63 % et 20%) chez tous les patients ayant reçus 3, 4 ou 6 cures de chimiothérapie type ABVD. Aucune leucopénie de grades 3 et 4 n'est observée.

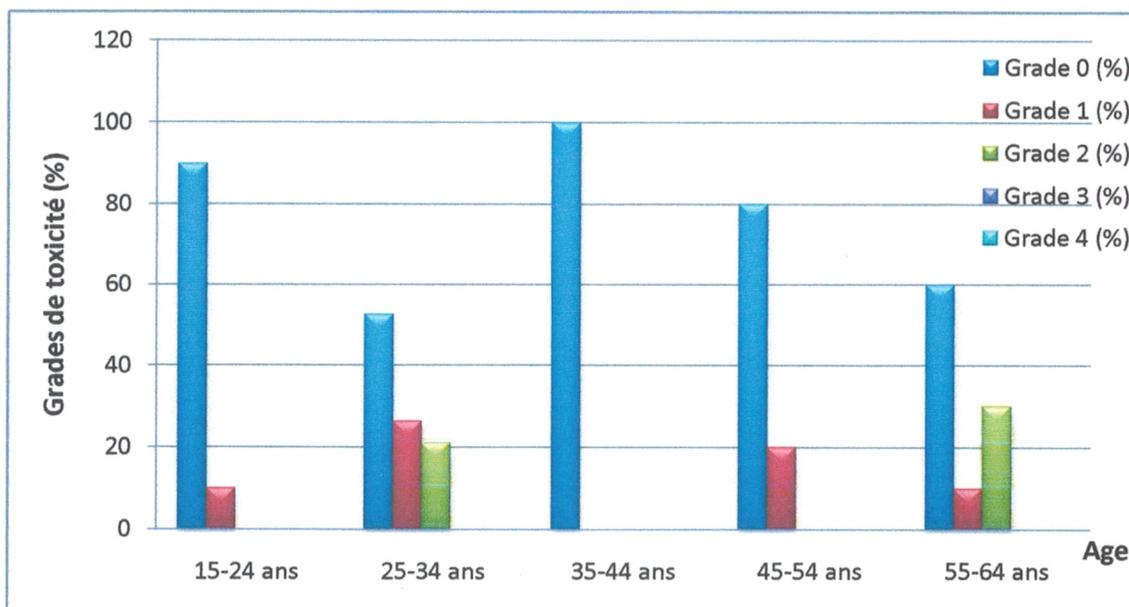
2. Selon l'âge et le nombre de cures:

↳ **Les patients ayant reçus 3 cures :**

Les résultats obtenus sont représentés dans le Graphe IV tableau 16.

Tableau 16 : toxicité de 3 cures de chimiothérapie type ABVD sur les GB selon l'âge.

Age / Grade %	Grade 0 %	Grade 1 %	Grade 2 %	Grade 3 %	Grade 4 %
15-24 ans	90	10	0	0	0
25-34 ans	52,63	26,31	21,05	0	0
35-44 ans	100	0	0	0	0
45-54 ans	80	20	0	0	0
55-64 ans	60	10	30	0	0



Graphe IV: toxicité de 3 cures de chimiothérapie type ABVD sur les GB selon l'âge.

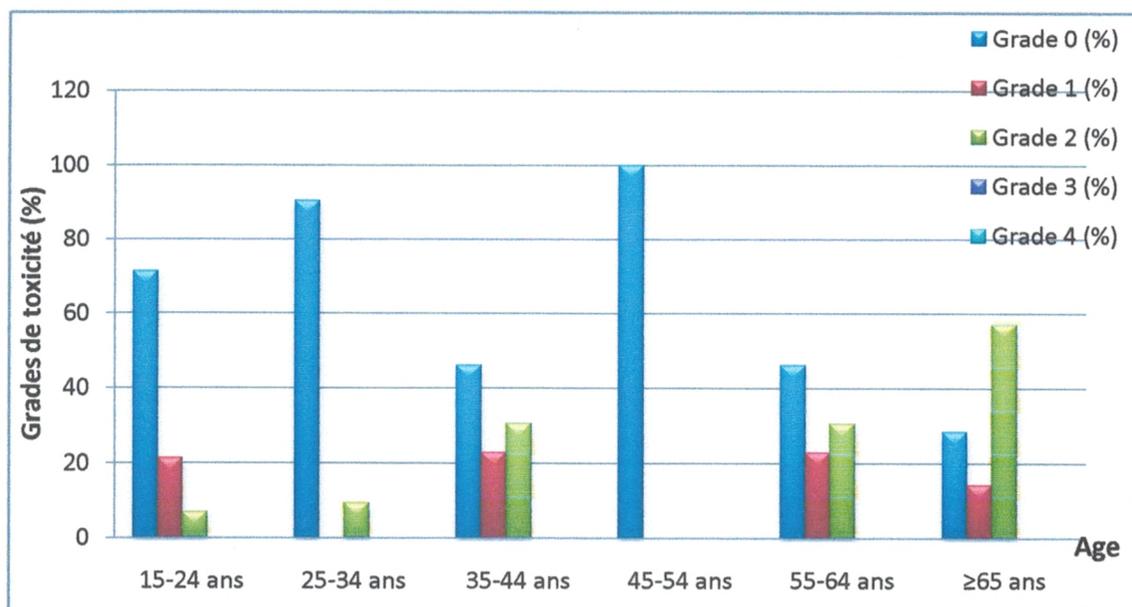
On retrouve des leucopénies de grade 1 avant l'âge de 34 ans et après 44 ans et de grade 2 dans les deux tranches d'âge : 25-34 ans (21,05%) et 55-64 ans (30%). Aucune leucopénie sévère (grades 3 et 4) n'est observée.

↳ **Les patients ayant reçus 4 cures :**

Les résultats obtenus sont représentés dans le Graphe V tableau 17.

Tableau 17 : toxicité de 4 cures de chimiothérapie type ABVD sur les GB selon l'âge.

Age / Grade %	Grade 0 %	Grade 1 %	Grade 2 %	Grade 3 %	Grade 4 %
15-24 ans	71,42	21,42	7,14	0	0
25-34 ans	90,47	0	9,52	0	0
35-44 ans	46,15	23,07	30,71	0	0
45-54 ans	100	0	0	0	0
55-64 ans	46,15	23,07	30,71	0	0
≥65 ans	28,57	14,28	57,14	0	0



Graphe V : toxicité de 4 cures de chimiothérapie type ABVD sur les GB selon l'âge.

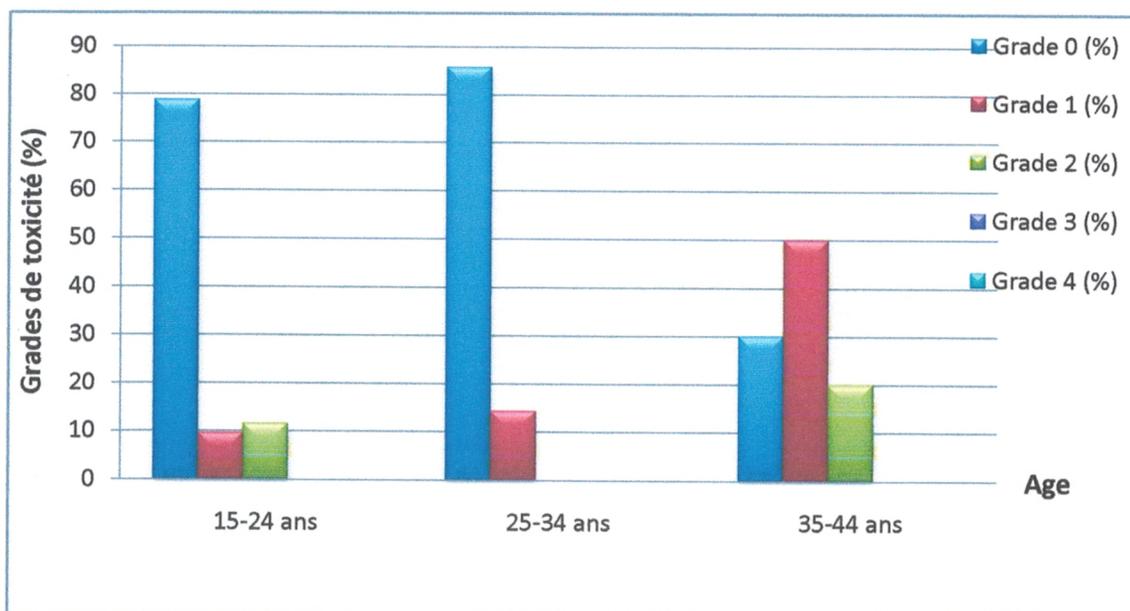
Les grades 1 et 2 sont variables selon l'âge. On note un pic de grade 2 après 65ans (57,14%). Aucune leucopénie de grades 3 et 4 n'est observée.

↳ **Les patients ayant reçus 6 cures :**

Les résultats obtenus sont représentés dans le Graphe VI tableau 18.

Tableau 18: toxicité de 6 cures de chimiothérapie type ABVD sur les GB selon l'âge.

Age / Grade %	Grade 0 %	Grade 1 %	Grade 2 %	Grade 3 %	Grade 4 %
15-24 ans	78,84	9,61	11,54	0	0
25-34 ans	85,71	14,28	0	0	0
35-44 ans	30	50	20	0	0



Graphe VI : toxicité de 6 cures de chimiothérapie type ABVD sur les GB selon l'âge.

Les leucopénies de grade 1 et 2 sont observées à tout âge surtout entre 35 et 44 ans.

↳ **Les patients ayant reçus 8 cures:**

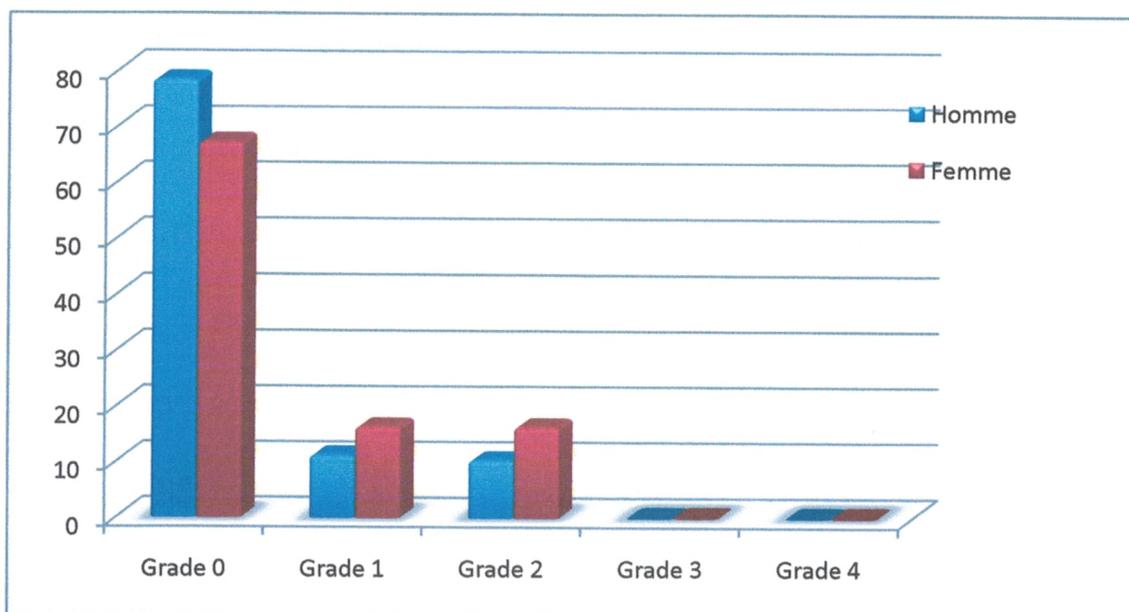
On ne note aucune leucopénie chez les patients ayant reçus 8 cures de chimiothérapie type ABVD.

3. Selon le sexe :

Les résultats obtenus sont représentés dans le Graphe VII tableau 19.

Tableau 19 : toxicité de la chimiothérapie type ABVD sur les GB selon le sexe.

Sexe / Grade %	Grade 0 %	Grade 1 %	Grade 2 %	Grade 3 %	Grade 4 %
Homme	78,44	11,20	10,34	0	0
Femme	67,27	16,36	16,36	0	0



Graphe VII : toxicité de la chimiothérapie type ABVD sur les GB selon le sexe.

On note seulement quelques cas de leucopénies de grade 1 et 2 retrouvées essentiellement chez les femmes.

b) Sur les polynucléaires neutrophiles :

Les taux de PNN sont classés selon le grading de toxicité hématologique de l’OMS (tableau 20), et ceci afin d’évaluer la toxicité du protocole ABVD sur ce paramètre.

Tableau 20: classification de la toxicité de la chimiothérapie anticancéreuse sur les PNN en grades selon l’OMS.

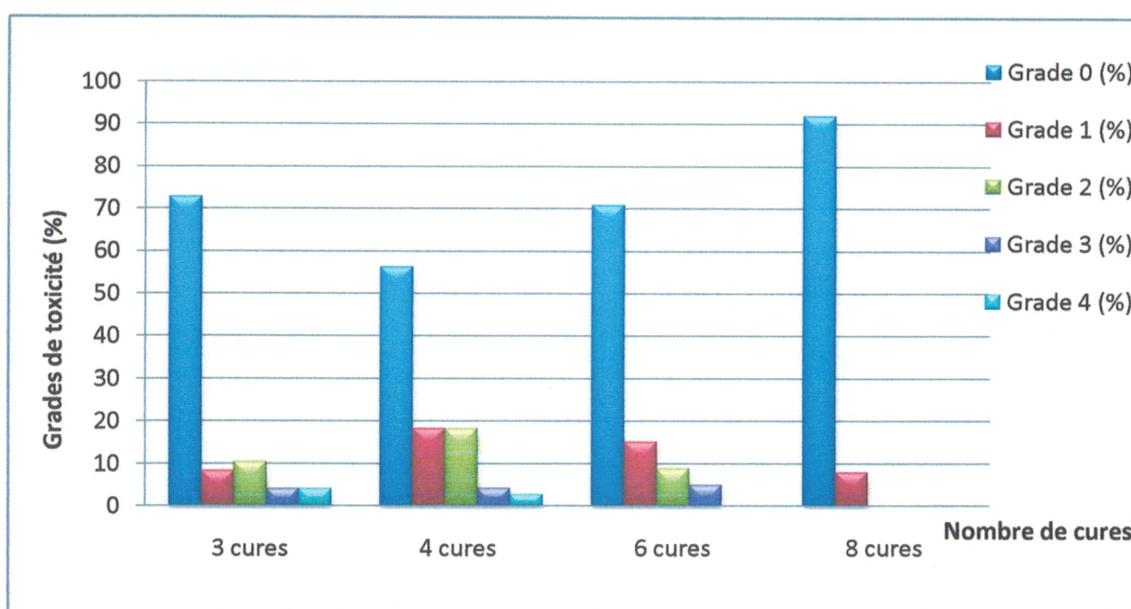
Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
PNN (G/L)	≥ 2	1,5 à 1,9	1 à 1,4	0,5 à 0,9	< 0,5

1. Selon le nombre de cures :

Les résultats obtenus sont représentés dans le graphe VIII tableau 21.

Tableau 21: toxicité de la chimiothérapie type ABVD sur les PNN selon le nombre de cures.

Nombre de cures	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade %	%	%	%	%	%
3	72,91	8,33	10,41	4,16	4,16
4	56,33	18,30	18,30	4,22	2,81
6	70,88	15,18	8,86	5,06	0
8	92	8	0	0	0



Graphe VIII: toxicité de la chimiothérapie type ABVD sur les PNN selon le nombre de cures.

On note dans notre série des neutropénies de grade 1 quelque soit le nombre de cures et des neutropénies de sévérité variable (grade 2, 3 et 4) chez les patients ayant reçu moins de 8 cures.

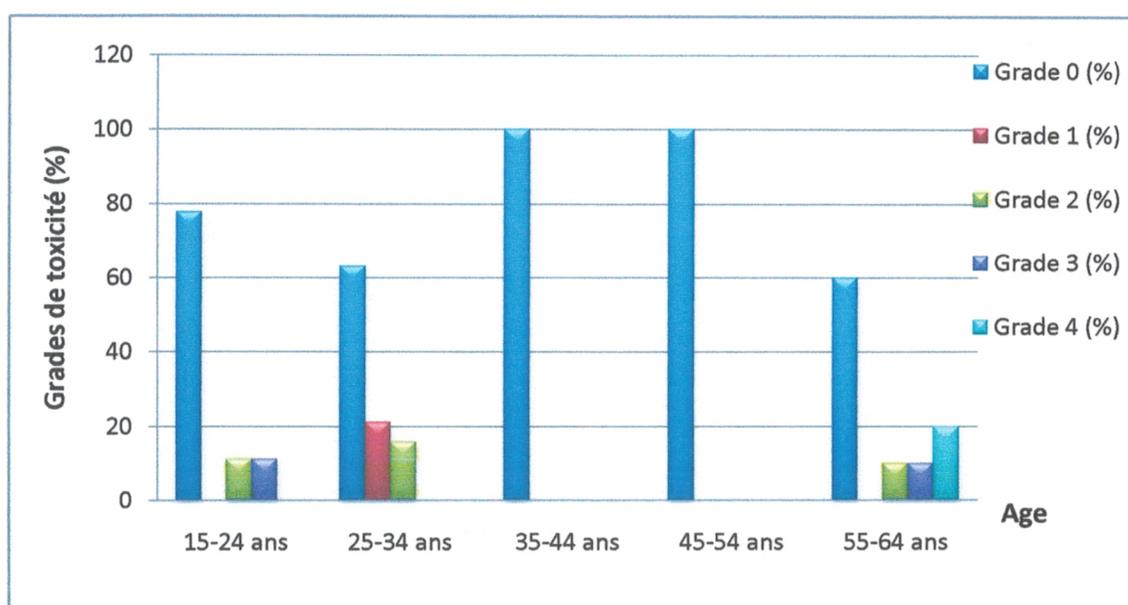
2. Selon l'âge et le nombre de cures :

↳ **Les patients ayant reçu 3 cures:**

Les résultats obtenus sont représentés dans le Graphe IX tableau 22.

Tableau 22: toxicité de 3 cures de chimiothérapie type ABVD sur les PNN selon l'âge

Age / Grade %	Grade 0 %	Grade 1 %	Grade 2 %	Grade 3 %	Grade 4 %
15-24 ans	77,77	0	11,11	11,11	0
25-34 ans	63,15	21,05	15,78	0	0
35-44 ans	100	0	0	0	0
45-54 ans	100	0	0	0	0
55-64 ans	60	0	10	10	20



Graph IX : toxicité de 3 cures de chimiothérapie type ABVD sur les PNN selon l'âge

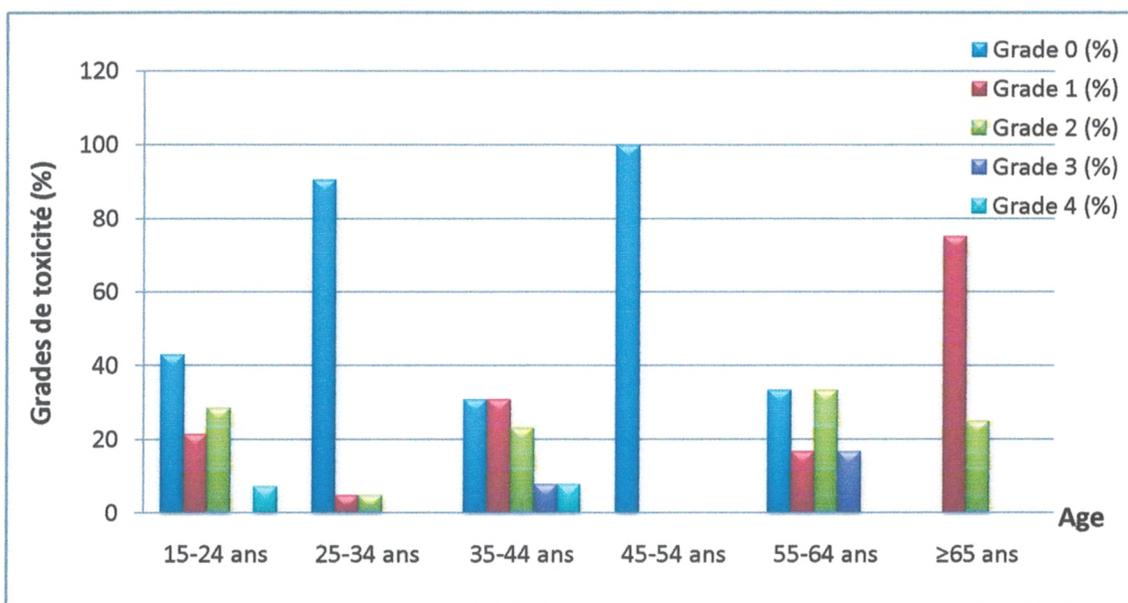
On ne note aucune neutropénie chez les patients âgés entre 35 et 54 ans. Une neutropénie de grade 4 est observée chez les patients de plus de 55 ans (20%). Le grade 1 n'est observé que chez les patients âgés entre 25 et 34 ans (21,05%), alors que les grades 2 et 3 sont rencontrés avant 34 ans et après 55 ans à des taux variables.

↳ Les patients ayant reçu 4 cures:

Les résultats obtenus sont représentés dans le Graphe X tableau 23.

Tableau 23: toxicité de 4 cures de chimiothérapie type ABVD sur les PNN selon l'âge

Age / Grade %	Grade 0 %	Grade 1 %	Grade 2 %	Grade 3 %	Grade 4 %
15-24 ans	42,85	21,42	28,57	0	7,14
25-34 ans	85,71	14,28	0	0	0
35-44 ans	30,76	30,76	23,07	7,69	7,69
45-54 ans	100	0	0	0	0
55-64 ans	33,33	16,66	33,33	16,66	0
≥65 ans	0	75	25	0	0



Graphe X : toxicité de 4 cures de chimiothérapie type ABVD sur les PNN selon l'âge.

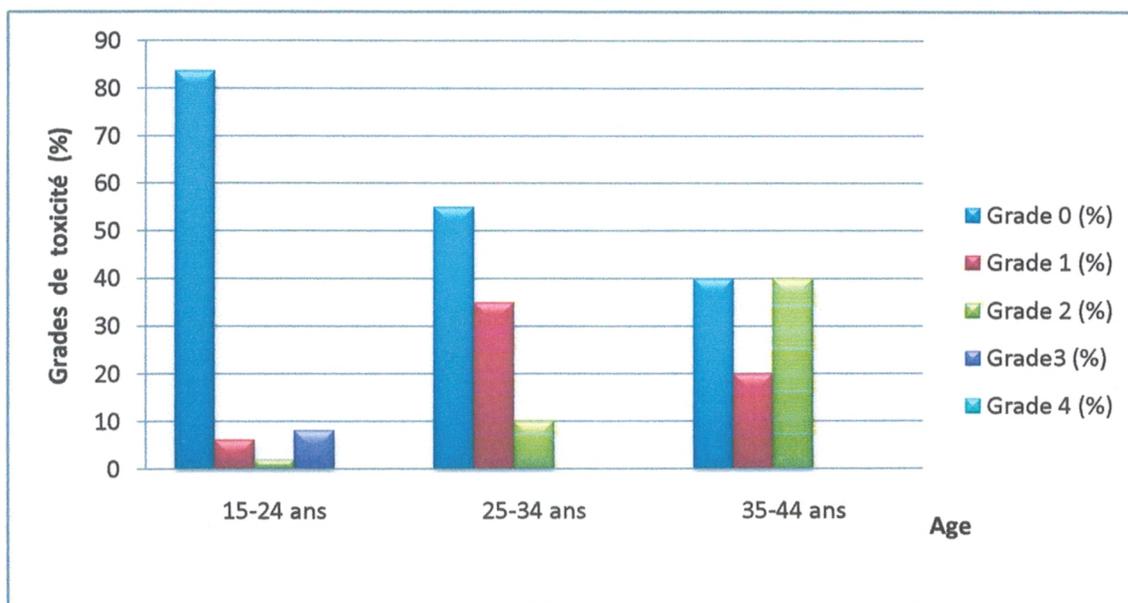
Aucune neutropénie n'est observée chez les patients âgés entre 45 et 54 ans. Une neutropénie de grade 4 est retrouvée avant 44 ans, alors que les neutropénies modérées sont variables selon l'âge.

↳ Les patients ayant reçus 6 cures:

Les résultats obtenus sont représentés dans le Graphe XI tableau 24.

Tableau 24: toxicité de 6 cures de chimiothérapie type ABVD sur les PNN selon l'âge.

Age / Grade %	Grade 0 %	Grade 1 %	Grade 2 %	Grade 3 %	Grade 4 %
15-24 ans	83,67	6,12	2,04	8,16	0
25-34 ans	55	35	10	0	0
35-44 ans	40	20	40	0	0



Graphe XI : toxicité de 6 cures de chimiothérapie type ABVD sur les PNN selon l'âge.

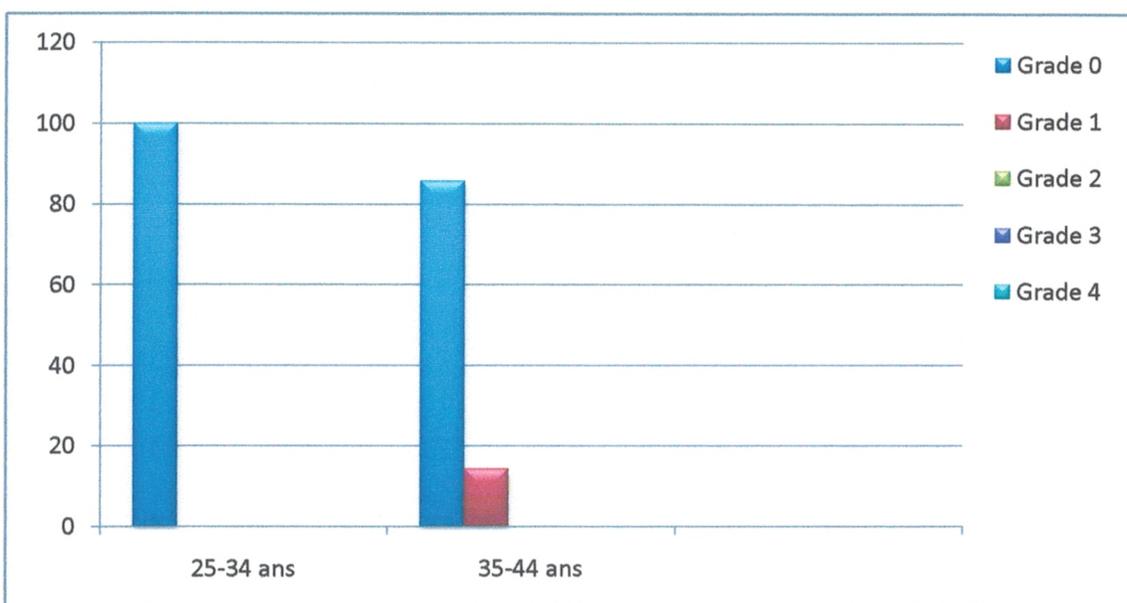
Des neutropénies de grade 1 et 2 sont majoritairement retrouvées après 24 ans. On note une neutropénie de grade 3 entre 15 et 24 ans.

↳ **Les patients ayant reçus 8 cures:**

Les résultats obtenus sont représentés dans le Graphe XII tableau 25.

Tableau 25: toxicité de 8 cures de chimiothérapie type ABVD sur les PNN selon l'âge

Age / Grade %	Grade 0 %	Grade 1 %	Grade 2 %	Grade 3 %	Grade 4 %
25-34 ans	100	0	0	0	0
35-44 ans	85,71	14,28	0	0	0



Graphe XII : toxicité de 8 cures de chimiothérapie type ABVD sur les PNN selon l'âge.

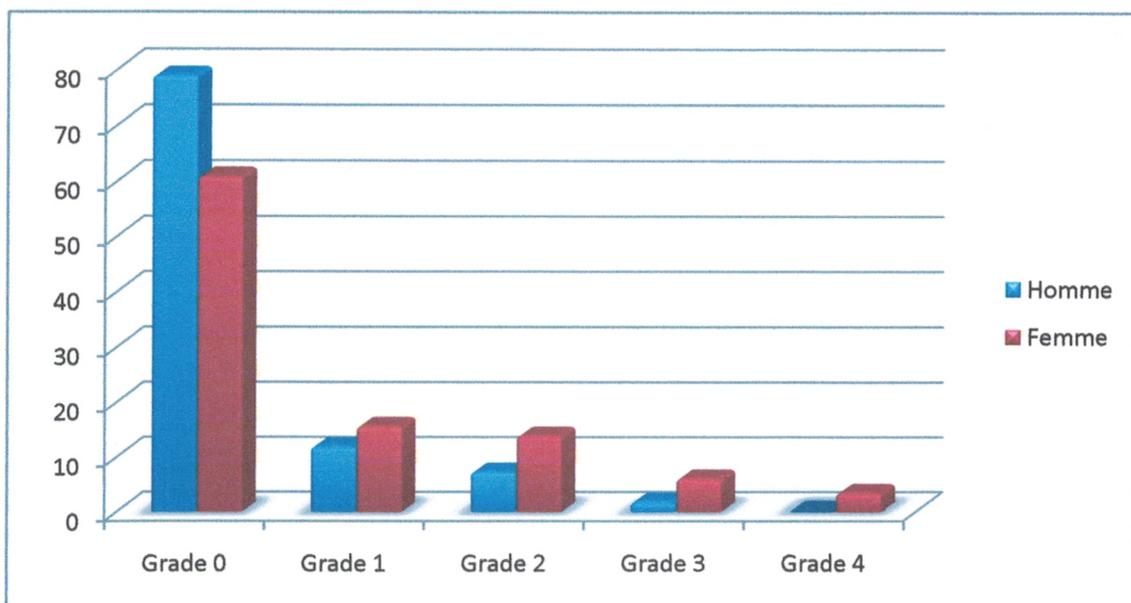
On note une neutropénie de grade 1 entre 35-44 ans. Aucune neutropénie de grades 3 et 4 n'est observée.

3. Selon le sexe :

Les résultats obtenus sont représentés dans le Graphe XIII tableau 26.

Tableau 26: toxicité de la chimiothérapie type ABVD sur les PNN selon le sexe

Sexe / Grade %	Grade 0 %	Grade 1 %	Grade 2 %	Grade 3 %	Grade 4 %
Homme	78,89	11,92	7,33	1,83	0
Femme	60,86	15,65	13,91	6,08	3,47

**Graphique XIII : toxicité de la chimiothérapie type ABVD sur les PNN selon le sexe.**

Quelque soit le grade de la neutropénie, elle est surtout retrouvée chez le sexe féminin. Cependant il y a très peu de toxicité, en effet le grade 0 prédomine aussi bien chez les femmes (60,86%) que chez les hommes (78,89%).

c) Sur les plaquettes :

Les taux de plaquettes sont classés selon le grading de toxicité hématologique de l'OMS (tableau 27), et ceci afin d'évaluer la toxicité du protocole ABVD sur ce paramètre.

Tableau 27: classification de la toxicité de la chimiothérapie anticancéreuse sur les plaquettes en grades selon l'OMS.

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Plaquettes (G/L)	≥ 100	750 à 990	500 à 740	250 à 490	< 250

Aucun cas de thrombopénie n'est observé quelque soit le nombre de cures, l'âge ou le sexe. Le grade 0 est le seul retrouvé chez tous les patients recevant la chimiothérapie type ABVD.

d) Sur l'hémoglobine :

Les taux d'hémoglobine sont classés selon le grading de toxicité hématologique de l'OMS (tableau 28), et ceci afin d'évaluer la toxicité du protocole ABVD sur ce paramètre.

Tableau 28: classification de la toxicité de la chimiothérapie anticancéreuse sur l'hémoglobine en grades selon l'OMS.

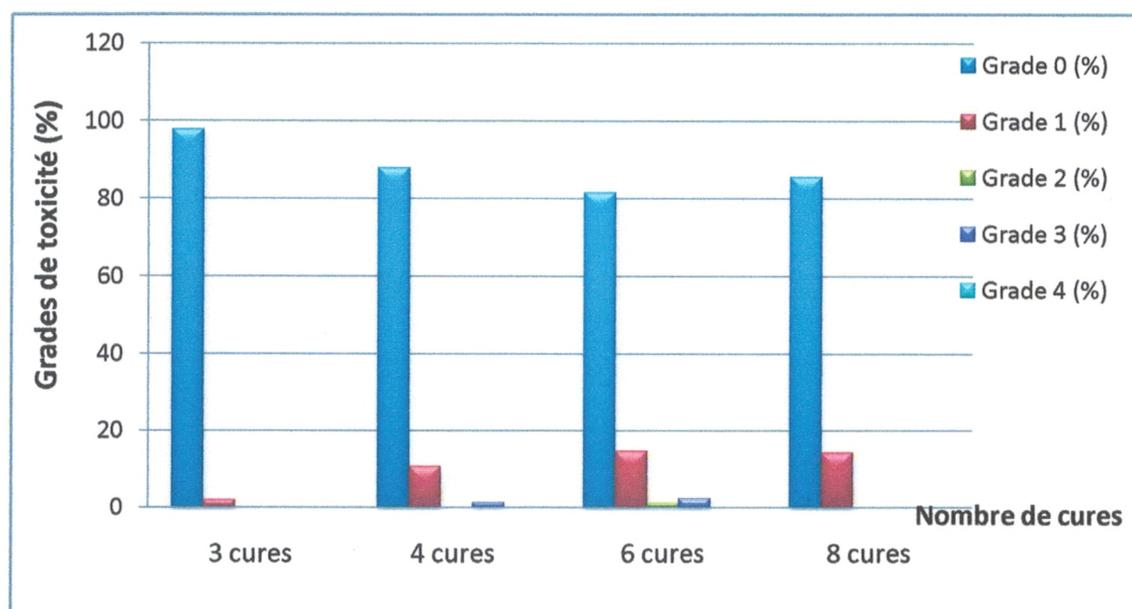
Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hémoglobine (g/dL)	≥ 11	9,5 à 10,9	8 à 9,4	6,5 à 7,9	< 6,5

1. Selon le nombre de cures :

Les résultats obtenus sont représentés dans le Graphe XIV tableau 29.

Tableau 29: toxicité de la chimiothérapie type ABVD sur l'hémoglobine selon le nombre de cures.

Nombre de cures	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade %	%	%	%	%	%
3	97,95	2,04	0	0	0
4	88	10,66	0	1,33	0
6	81,7	14,63	1,21	2,43	0
8	85,71	14,28	0	0	0



Graphe XIV : toxicité de la chimiothérapie type ABVD sur l'hémoglobine selon le nombre de cures.

On note dans notre série quelques anémies de grade 3 chez les patients recevant 4 et 6 cures et des anémies de grade 1 surtout à partir de 4 cures. Aucune anémie de grade 4 n'est retrouvée.

2. Selon l'âge et le nombre de cures :

↳ **Les patients ayant reçus 3 cures:**

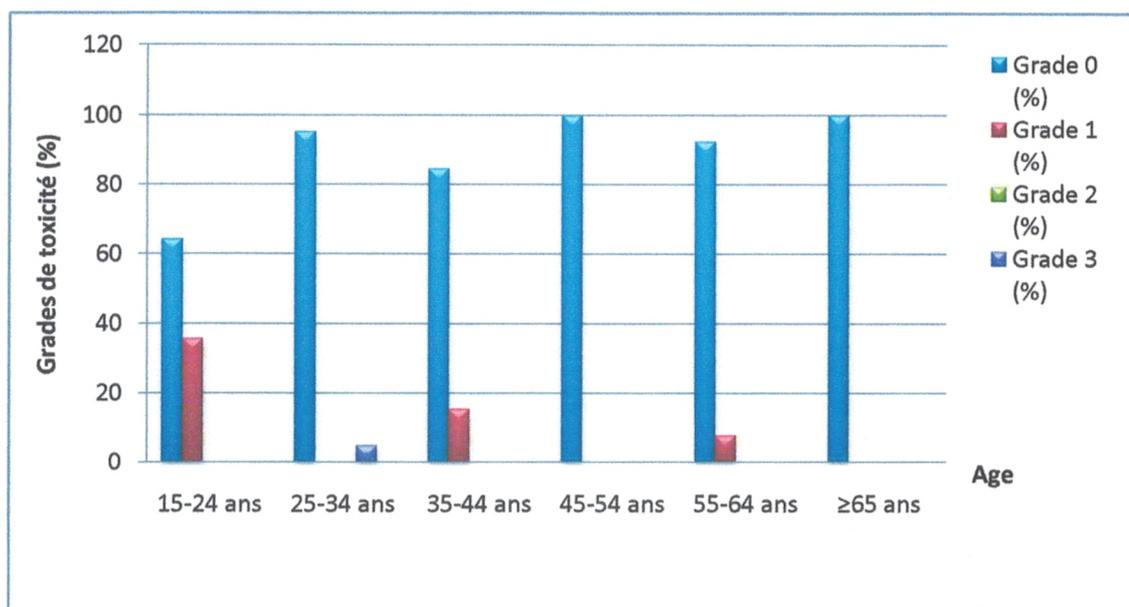
Aucun cas d'anémie n'est observé chez les patients recevant 3 cures de chimiothérapie type ABVD. Le grade 0 est le seul retrouvé (100%).

↳ **Les patients ayant reçus 4 cures:**

Les résultats obtenus sont représentés dans le Graphe XV tableau 30.

Tableau 30: toxicité de 4 cures de chimiothérapie type ABVD sur l'hémoglobine selon l'âge

Age / Grade %	Grade 0 %	Grade 1 %	Grade 2 %	Grade 3 %	Grade 4 %
15-24 ans	64,28	35,71	0	0	0
25-34 ans	95,23	0	0	4,67	0
35-44 ans	84,61	15,38	0	0	0
45-54 ans	100	0	0	0	0
55-64 ans	92,3	7,69	0	0	0
≥65 ans	100	0	0	0	0



Graphe XV: toxicité de 4 cures de chimiothérapie type ABVD sur l'hémoglobine selon l'âge.

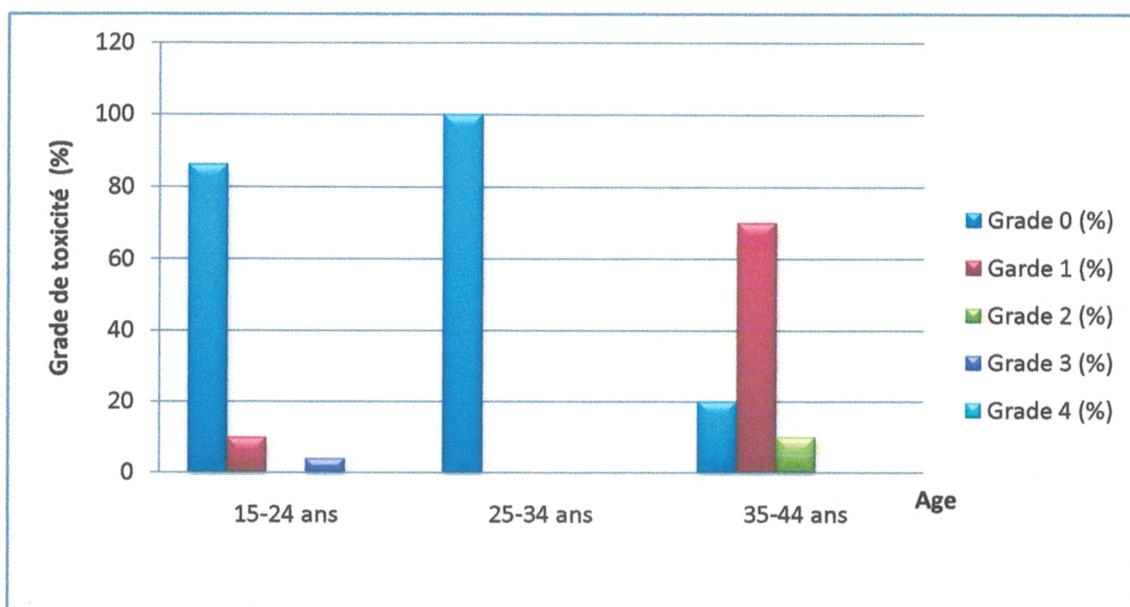
Des anémies de grade 3 sont retrouvées chez les patients âgés entre 25 et 34ans, quelques anémies de grade 1 sont observées.

↳ **Les patients ayant reçus 6 cures:**

Les résultats obtenus sont représentés dans le Graphe XVI tableau 31.

Tableau 31: toxicité de 6 cures de chimiothérapie type ABVD sur l'hémoglobine selon l'âge

Age / Grade %	Grade 0 %	Grade 1 %	Grade 2 %	Grade 3 %	Grade 4 %
15-24 ans	86,27	9,80	0	3,92	0
25-34 ans	100	0	0	0	0
35-44 ans	20	70	10	0	0



Graphe XVI: toxicité de 6 cures de chimiothérapie type ABVD sur l'hémoglobine selon l'âge.

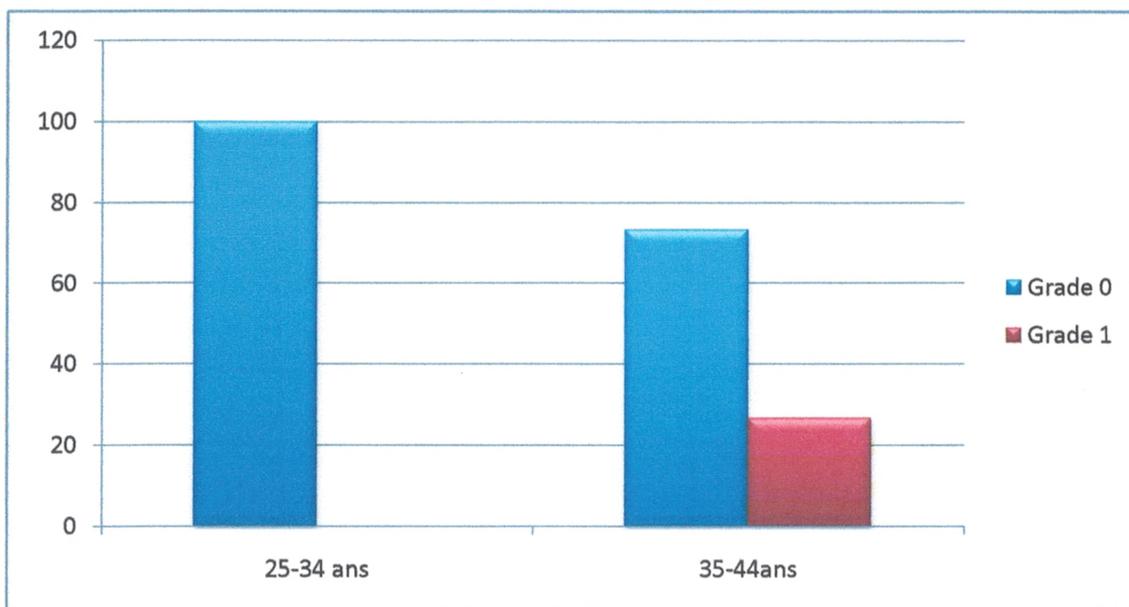
On note une prédominance des anémies de grade 1 (70%) et quelques cas d'anémies de grade 2 (10%) chez les patients âgés entre 35 et 44 ans. Des anémies de grade 3 (3,92%) sont observées entre 15 et 24 ans.

↳ **Les patients ayant reçus 8 cures:**

Les résultats obtenus sont représentés dans le Graphe XVII tableau 32.

Tableau 32: toxicité de 8 cures de chimiothérapie type ABVD sur l'hémoglobine selon l'âge

Age / Grade %	Grade 0 %	Grade 1 %	Grade 2 %	Grade 3 %	Grade 4 %
25-34 ans	100	0	0	0	0
35-44 ans	73,33	26,66	0	0	0



Graph XVII : toxicité de 8 cures de chimiothérapie type ABVD sur l'hémoglobine selon l'âge.

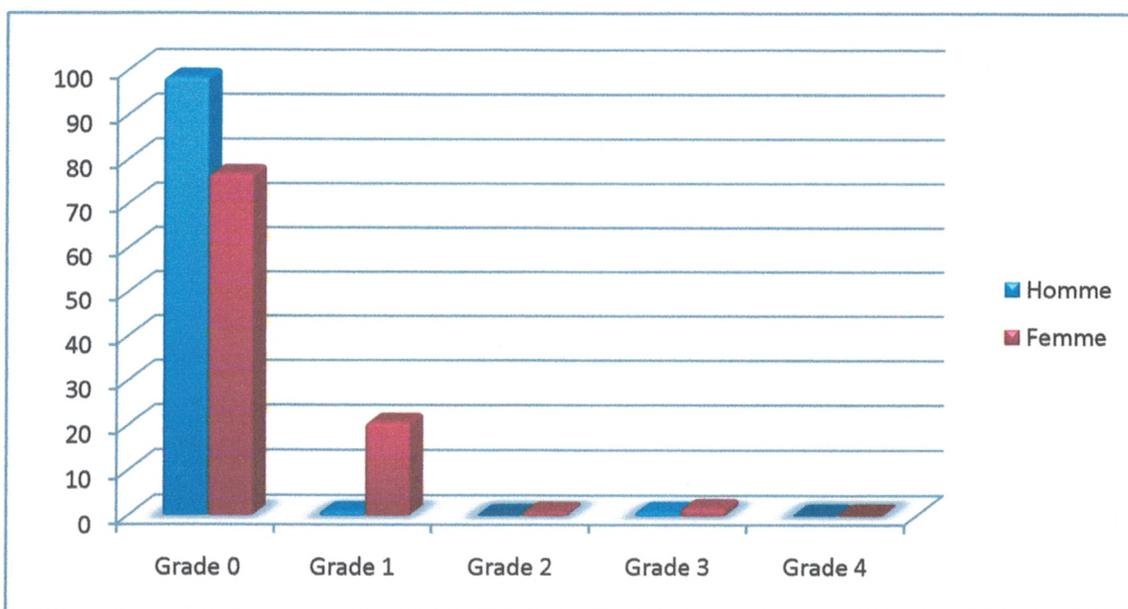
Des anémies de grade 1 sont retrouvées entre 35 et 44 ans.

3. Selon le sexe :

Les résultats obtenus sont représentés dans le graphique XVIII tableau 33.

Tableau 33: toxicité de la chimiothérapie type ABVD sur l'hémoglobine selon le sexe

Sexe / Grade %	Grade 0 %	Grade 1 %	Grade 2 %	Grade 3 %	Grade 4 %
Homme	98,30	0,84	0	0,84	0
Femme	76,72	20,68	0,86	1,72	0



Graphe XVIII : toxicité de la chimiothérapie type ABVD sur l'hémoglobine selon le sexe.

Quelque soit le grade de l'anémie, elle est surtout retrouvée chez le sexe féminin. Il y a très peu de toxicité, en effet le grade 0 prédomine aussi bien chez les femmes (76,72%) que chez les hommes (98,30%). Aucune anémie sévère n'est observée.

2) Toxicité de la chimiothérapie type BEACOPP :

Les taux de chaque paramètre retrouvés dans les NFS réalisées en pré-cure, reflétant la toxicité des cures précédentes, pour chaque patient ont été classés selon le grading de toxicité hématologique de l'OMS (tableau 11), et ceci afin d'évaluer la toxicité du protocole BEACOPP.

Deux patients seulement ont été traités par la chimiothérapie type BEACOPP standard, l'un a reçu 3 cures et l'autre 5 cures, on note chez ce dernier des leucopénies de grade 1 et 2, des neutropénies de grade 1 et 3 et une anémie de grade 2, alors que chez le premier une anémie seulement (grade 1).

Aucune thrombopénie n'est observée chez les deux patients.

3) Toxicité de la chimiothérapie type ESHAP :

Les taux de chaque paramètre retrouvés dans les NFS réalisées en pré-cure, reflétant la toxicité des cures précédentes, pour chaque patient ont été classés selon le grading de toxicité hématologique de l'OMS (tableau 11), et ceci afin d'évaluer la toxicité du protocole ESHAP. Un seul patient de sexe masculin a reçu le traitement par le protocole ESHAP (4 cures) et chez qui on retrouve uniquement une anémie (de grade 2 et 3).

III - Discussion :

1) Aspect socio-démographique :

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

➤ L'incidence du LH varie dans le temps :

Dans beaucoup d'études, on constate une décroissance progressive de l'incidence du LH au fil des années. A titre d'exemple, une estimation faite à partir des résultats des registres français a montré que le taux d'incidence du LH est passé de 2,9 pour 100 000 habitants par an en 1980 à 2,2 pour 100 000 habitants par an en 2000. [45] On a constaté la même chose aux Etats-Unis, avec moins de 12 % de cas incidents entre 1973 et 1991. [46]

La standardisation du taux d'incidence sur la population mondiale a montré qu'on est passé de 2,9/100 000 en 1980 à 2,0/100 000 en 2000 chez l'homme (taux annuel moyen= - 1,37) et de 2,1/100 000 à 2,0/100 000 chez la femme (taux annuel moyen= - 0,50). [45]

Selon les données retrouvées dans le registre des cancers du CHU de Tlemcen, nous constatons aussi une diminution de l'incidence avec le temps, on est passé de 5/ 100 000 en 2009 à 2,4/ 100 000 en 2010 chez l'homme et de 3,6/ 100 000 en 2009 à 2,1/ 100 000 en 2010 chez la femme. Les données de 2011 n'ont pas encore été établies.

➤ L'incidence du LH varie selon le sexe :

Partout dans le monde, on retrouve une différence d'incidence du LH entre hommes et femmes, avec une incidence plus élevée chez les hommes que chez les femmes.

En grande Bretagne, une étude épidémiologique multicentrique au niveau de plusieurs régions (Angleterre, Ecosse, pays de Galles), a objectivé un taux d'incidence pour 100 000 habitants variable entre les deux sexes, avec 2,65 pour les hommes et 1,81 pour les femmes. [47]

En France, l'incidence du LH chez l'homme et la femme est respectivement de 2,5 et 1,3 pour 100 000. [48]

L'Italie constitue l'exception puisqu'on y constate une forte prédominance féminine de la maladie. [45] Se joint à cette exception notre étude dans laquelle nous retrouvons une prédominance féminine avec un sex-ratio H/F de 0,82.

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

Tableau 34 : tableau récapitulatif montrant l'incidence du LH selon le sexe

Pays	Nombre de cas	Hommes	Femmes	Sex-ratio (H/F)
Algérie [49]	140	78	62	1,3
Maroc [48]	119	75	44	1,7
Tunisie [50]	251	140	111	1,3
Mali [52]	35	25	10	2,5
Côte d'ivoire [53]	62	45	17	2,6
Notre série	50	23	27	0,82

Dans l'ouest algérien, une étude incluant 140 patients a montré une différence d'atteinte des deux sexes estimée à 1,3. [49]

Chez nos voisins tunisiens et marocains, les résultats sont assez proches. En Tunisie, une étude multicentrique prospective incluant 6 centres entre 2002 et 2006 a objectivé un sex-ratio de 1,3. [50]

Au Maroc, une étude rétrospective réalisée à Casablanca incluant 119 patients, a objectivé un sex-ratio de 1,7. [51]

En Afrique, la prédominance masculine paraît plus nette et le sex-ratio dépasse en général 2. Deux études en Côte d'ivoire et au Mali ont montré des ratios de 2,5 et 2,6 respectivement. [52,53]

Par contre, dans les pays développés, le sex-ratio est aux alentours de 1,5.

➤ **L'incidence du LH varie selon l'âge :**

La courbe d'incidence en fonction de l'âge est bimodale, avec un premier pic de fréquence pour les adolescents et adultes jeunes et un deuxième pour des sujets plus âgés. Cette description, faisant longtemps l'unanimité des auteurs est de plus en plus reconsidérée puisque cette distribution bimodale tend à s'estomper progressivement. [46, 48]

On a observé lors des dernières décennies une diminution de l'incidence du LH chez les personnes âgées en Europe et aux Etats-Unis. En Amérique du Nord, cette baisse s'est accompagnée d'une augmentation de l'incidence du LH chez les jeunes adultes. Il existe peu de preuves d'un semblable phénomène en Europe. [54]

Dans les pays en voie de développement, la maladie touche davantage des populations plus jeunes. [55]

Notre série a objectivé un âge moyen des patients au diagnostic avoisinant 29 ans, avec des extrêmes allant de 15 à plus de 65 ans. Plus de la moitié de nos patients sont âgés de moins de 34 ans (64 %). Ces résultats sont proches de ceux de l'étude de Kettouche réalisée à Annaba qui a montré que l'atteinte paraissait plus précocement, soit 26 ans en Algérie. [50]

Nos résultats sont proches de ceux de nos voisins tunisiens dont la série de Benlakhhal [50] a objectivé une moyenne d'âge de 31 ans (15-70 ans), et marocains dont une étude casablancaise a montré un âge moyen de 34 ans. [51]

2) Toxicité hématologique de la chimiothérapie du LH :

Le protocole ABVD (adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) est considéré comme le protocole standard international dans le traitement du LH, offrant le meilleur rapport efficacité/ toxicité. [56]

Au cours de la dernière décennie de nouveaux schémas thérapeutiques, fondés sur la prémisse d'une meilleure efficacité et/ou d'une moindre toxicité, ont été développés pour traiter les stades avancés de la maladie, tel que le protocole BEACOPP (bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, oncovin, procarbazine et prednisone) développé par le GHS (German Hodgkin Study Group) qui a largement émergé du fait de sa grande efficacité et de son amélioration du taux de survie [57], et/ou les rechutes tel que le protocole ESHAP (étoposide, solumédrol, aracytine, cisplatine).

Cependant, malgré leur efficacité ils peuvent être responsables de nombreuses toxicités notamment la toxicité hématologique, en entraînant une destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation, rapidement visible pour les PNN (temps de demi-vie est de 24h) pour donner une neutropénie, elle atteint ensuite les plaquettes (temps de demi-vie est de 7 jours) et donne la thrombopénie et en dernier lieu les érythrocytes dont la durée de vie est plus longue (120 jours) et conduit à une anémie. Cette toxicité est réversible, non cumulative et dose-dépendante, sauf pour les sels de platine (Cisplatine). Elle est majorée par l'association de plusieurs médicaments myélotoxiques et peut être évaluée par une NFS qui reste un examen de référence indispensable.

Hématotoxicité du protocole ABVD :

La myélosuppression, en particulier la neutropénie est commune au cours du traitement par le protocole ABVD [58] et nécessite parfois une hospitalisation avec une administration d'antibiotiques par voie intraveineuse si elle est accompagnée de fièvre. [59,60]

L'événement neutropénique reste très peu documenté [61], cependant il a été démontré qu'il était souvent responsable des retards de doses ou de leurs réductions. La toxicité hématologique observée au cours de notre étude est d'intensité légère à modérée.

On note que le protocole ABVD touche essentiellement la lignée granuleuse. En effet seulement quelques cas ($\leq 30\%$) de leucopénies modérés (grade 1 et 2) sont observés, mais la neutropénie est la plus fréquemment rapportée :

- ↳ 27 % des patients recevant 3 cures de chimiothérapie présentent des neutropénies de sévérité variable (10,41 % de grade 2, 4,16 % de grade 3 et de grade 4) ;
- ↳ Le taux est plus élevé (44%) chez ceux recevant 4 cures avec 18,30 % de grade 2, 4,22 % de grade 3 et 2,81 % de grade 4 ;
- ↳ La neutropénie est moins retrouvée chez les patients recevant 6 ou 8 cures.

Ces neutropénies sont observées surtout avant 34 ans et après 55 ans et touchent essentiellement les femmes (39,11 % VS 21,08 %).

Cependant, il n'y a pas eu d'administration de G-CSF avec ce protocole, quelque soit le grade de la neutropénie. Des études ont montré que, malgré l'utilisation du G-CSF en prophylaxie de routine dans les cas de complications neutropéniques, il n'était pas indiqué chez les patients traités par le protocole ABVD, chez qui l'incidence des

neutropénies n'était pas très élevée, et ceci afin de minimiser la toxicité et de réduire les couts. [62, 63]

En outre, en raison d'informations incomplètes, nous ne pouvons pas établir clairement que les retards de dose ou leurs réductions ont eu lieu avant ou après les événements neutropéniques, s'ils sont réellement dus aux neutropénies ou causés par l'absence de drogues.

Ces résultats sont proches des données de deux conceptions similaires, études prospectives menées aux Etats-Unis [64] et en Europe [65], qui ont été analysées afin d'évaluer l'incidence des neutropénies chez les patients traités par le protocole ABVD. Elles ont montré que l'incidence d'une neutropénie de grade 4 dans les cycles 1- 4 était de 24 % chez les patients aux Etats-Unis et de 32 % chez ceux de l'Union Européenne et cette différence pouvait être expliquée par l'utilisation des G-CSF en prophylaxie aux Etats-Unis. Les patients américains ont eu en moyenne des neutropénies avec un nadir (le chiffre le plus bas des éléments figurés du sang périphérique) de $2000 \pm 2300/\text{mm}^3$ dans le premier cycle alors que ceux de l'union européenne de $1300 \pm 1000/\text{mm}^3$ dans le premier cycle. [66]

D'autre part le NCI (National Cancer Institute) définit une incidence de neutropénies de grade 3 à 10 % ou de grade 4 à 66 % dans des essais randomisés. [67]

Une autre étude de la Memorial Sloan Kettering Cancer Center a rapporté un taux de 8% des hospitalisations dues à la neutropénie chez les patients recevant une chimiothérapie ABVD. [67]

Aucun cas de thrombopénie n'est observé chez nos patients. Seulement quelques cas d'anémies sont retrouvées ($\leq 20\%$), touchant essentiellement les patients âgés de moins de 44 ans et de sexe féminin (23,26 % VS 1,68 %) dont la sévérité est modérée ($< 3\%$ de grade 3 et aucun grade 4). Ces résultats sont confirmés par la littérature. En effet certaines études ont montré que la toxicité de ce protocole sur les plaquettes et les GR était minime et ne nécessitait pas de transfusion de culots plaquettaires ou de GR. [68]

Ces études affirment que le LH est très sensible à la chimiothérapie ABVD et ceci se traduit par un taux élevé de guérison. Mais afin de bénéficier au maximum de cette chimiothérapie, il est important de maintenir l'intensité de la dose optimale. Une neutropénie sévère est une complication bien connue de ce régime, qui, en théorie pourrait conduire à un risque accru de morbidité et de mortalité découlant des complications infectieuses. Plusieurs stratégies thérapeutiques sont adaptées par les

médecins afin de bénéficier d'un meilleur rapport dose- efficacité et ceci en empêchant la neutropénie et ses complications. Ces stratégies comprennent des modifications de dose et /ou l'instauration d'une antibiothérapie prophylactique. Les données disponibles suggèrent que, bien que la neutropénie sévère soit un événement commun avec le protocole ABVD les patients peuvent procéder à leur traitement en toute sécurité sans autres interventions thérapeutiques pour éviter l'apparition d'autres complications. Cette approche permet de réduire potentiellement les coûts sans perte d'efficacité thérapeutique. Plusieurs études multicentriques en cours et les essais internationaux dans le LH utilisent actuellement " la dose optimale" du protocole ABVD sans modifications en cas de neutropénie.

Hématotoxicité du protocole BEACOPP :

Dans notre étude on constate que le protocole BEACOPP touche toutes les lignées, à un degré de sévérité variable, sauf la lignée plaquettaire. En effet on note des leucopénies, des neutropénies et une anémie à des taux de 28,58 %, 25 % et 43% respectivement. Toutefois, le nombre de patients est trop petit (2 patients) pour permettre une analyse correcte du risque toxicologique de ce protocole.

Selon une étude américaine, la majorité des toxicités hématologiques ont lieu au cours de la phase d'induction de la thérapie (cycle 1-4 de BEACOPP) et sont représentées par une leucopénie, neutropénie parfois fatale à cause d'une septicémie secondaire, et des anémies nécessitant parfois des transfusions. [69]

Des toxicités de grade 3 et 4 ont été documentées chez 52 patients dans une étude allemande, dont les principales étaient des leucopénies (70%), des neutropénies (23%), et des thrombopénies (22%). [70]

Ces études montrent que même si le traitement des formes disséminées du LH par le protocole BEACOPP a abouti à un meilleur contrôle de la tumeur initiale, sa toxicité hématologique demeure supérieure à celle de l'ABVD, ce qui peut limiter de ce fait son utilisation.

Hématotoxicité du protocole ESHAP :

Les données de la littérature rapportent la toxicité importante que peut engendrer ce protocole sur le plan hématologique en touchant les trois lignées hématopoïétiques (aplasie médullaire).

Dans notre étude, la seule toxicité observée chez le patient traité par la chimiothérapie ESHAP est l'anémie (grade 2 et 3). Cependant, nous ne pouvons rien

conclure sur l'atteinte des autres lignées (granuleuse et plaquettaire), à cause du nombre de patients qui n'est pas représentatif.

Une étude américaine réalisée afin d'évaluer la toxicité hématologique de ce protocole, portant sur 60 patients a rapporté des neutropénies parfois sévères, des anémies et des thrombopénies à des taux de 16 %, 16 % et 20 % respectivement. [71]

Dans le même but, une étude espagnole a été réalisée sur 22 patients dont 13 (59 %) ont présenté des myélotoxicités de grade 3 et 4 nécessitant parfois des transfusions, quelques décès ont été rapportés. [72]

Ces études montrent que le protocole ESHAP est un schéma actif dans le traitement des cas réfractaires et des rechutes du LH. Cependant il présente un faible rapport efficacité/ toxicité du fait de la myélotoxicité qu'il entraîne et du risque accru de mortalité dont il est responsable.

Au terme de notre étude nous pouvons apporter les conclusions suivantes :

⇒ **Sur le plan biologique :**

Nous avons atteint l'objectif de notre étude concernant le protocole ABVD, en effet nous avons pu évaluer l'hématotoxicité dont il est responsable à travers l'analyse des NFS réalisés en pré-cures, reflétant la toxicité des cures précédentes, pour chaque patient en se référant aux normes de l'OMS. Les résultats montrent que bien que ce protocole soit parfois hématotoxique, il est généralement bien toléré car c'est une toxicité rapidement réversible par simple régénération de la moelle.

Cette toxicité hématologique est représentée essentiellement par une neutropénie et une anémie dont la survenue et la sévérité ne varient pas en fonction du nombre de cures. Toutefois elles sont affectées par l'âge et le sexe. En effet les patients âgés de moins de 34 ans et de plus de 55 ans et de sexe féminin sont les plus touchés et ceci pourrait être expliqué par la vulnérabilité du sujet âgé à l'action des agents antimétaboliques et le cycle menstruel chez la femme qui peut aggraver l'anémie chimio induite.

La neutropénie n'est pas en soi un problème majeur si elle est de courte durée, mais il faut éviter les possibilités de contaminations externes ou internes (visiteurs, mauvaise hygiène,...etc) qui peuvent être responsables de la survenue d'un syndrome infectieux accompagné dans certains cas d'une fièvre qui constitue, pour cela une urgence.

L'anémie survenant avec ce protocole n'est pas de mauvais pronostic et peut être facilement corrigée sans nécessiter de transfusion.

Malheureusement, le nombre insuffisant de patients traités par les protocoles BEACOPP et ESHAP ne nous permet pas de conclure sur leurs toxicités hématologiques.

⇒ **Sur le plan thérapeutique :**

Un protocole thérapeutique bien établi doit comporter des règles de surveillance précises, notamment en ce qui concerne les jours du cycle où vont survenir les nadirs, et donc les jours où une surveillance hématologique plus ou moins rapprochée sera nécessaire. Celle-ci doit être dirigée essentiellement par le médecin qui a prescrit la chimiothérapie.

Des retards de cures et/ou des diminutions de doses sont parfois nécessaires en fonction des résultats des NFS.

L'instauration d'une thérapeutique prophylactique et/ou de soutien est parfois nécessaire pour minimiser le risque de la toxicité hématologique engendrée par le traitement du LH, cette thérapeutique consiste en l'administration :

- **De facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF) :** indiqués comme traitement concomitant des protocoles BEACOPP et ESHAP fortement aplasians afin de réduire la durée mais non l'intensité de la neutropénie, et probablement de ce fait les risques infectieux qui en résultent. Leur utilisation n'est pas systématique et est discutable au cas par cas. Aucune administration n'a été mentionnée dans notre étude.
- **D'antibiotiques :** leur utilisation n'est indiquée que lors d'un épisode infectieux lié à une neutropénie fébrile. Quelques administrations seulement sont notées chez nos patients car le syndrome fébrile est très peu observé.
- **De l'érythropoïétine :** le traitement du LH peut être responsable de la survenue d'une anémie qui peut être corrigée par l'apport de l'érythropoïétine lorsque le taux d'hémoglobine devient inférieur à 9 g/dL.

En conclusion, la toxicité hématologique chimio-induite retrouvée chez nos patients a nécessité des retards de cures et certaines administrations d'antibiotiques en cas de neutropénie fébriles seulement. En effet il n'y a eu ni transfusion ni administration de facteurs de croissance ou d'érythropoïétine. Cette toxicité varie en fonction des protocoles et touche essentiellement la lignée granuleuse et érythrocytaire. Sa sévérité reste moins importante comparée à celle du traitement des autres hémopathies malignes telles que la leucémie aigue qui présente d'emblée une atteinte médullaire reflétée par une NFS anormale (aplasie), à l'instauration de la chimiothérapie, et qui peut être aggravée

par le traitement nécessitant une hospitalisation, une thérapeutique de soutien ainsi qu'une thérapeutique transfusionnelle.

Conclusion :

Le but de notre travail était d'évaluer la toxicité hématologique de la chimiothérapie du LH à travers l'analyse des NFS réalisées en pré-cure, reflétant la toxicité des cures précédentes, pour chaque patient selon le grading de toxicité de l'OMS.

Les observations faites dans cette étude sont intéressantes du point de vue biologique et thérapeutique. Elles sont concluantes concernant le protocole ABVD qui reste le traitement de choix des formes localisés du LH du fait qu'il soit bien toléré. Malheureusement elles ne le sont pas pour les protocoles BEACOPP et ESHAP. Cependant si les résultats se confirment dans une étude prospective sur un nombre de patients plus élevé on pourra aboutir à de meilleures conclusions.

Même si le LH est une affection potentiellement curable dans la majorité des cas, et constitue un exemple des progrès thérapeutiques accomplis en cancérologie depuis 40 ans, l'obligation de résultats n'a pas simplifié la stratégie thérapeutique et la toxicité des traitements est aujourd'hui une préoccupation majeure. Elle justifie le double mouvement qui caractérise les orientations de recherche clinique : alléger le traitement des formes favorables sans compromettre l'efficacité mais aussi, à l'inverse, l'alourdir dans les formes identifiées de mauvais pronostic, c'est-à-dire susceptibles de résister ou de rechuter.

Bien que le traitement puisse sembler simple à première vue, beaucoup de questions demeurent encore sans réponse et font l'objet d'études cliniques.

Même si la guérison est fréquente, une amélioration est souhaitable pour le traitement des rechutes ou lors d'une absence de réponse au traitement de première ligne. De plus, l'atténuation des effets indésirables par la diminution de l'exposition aux agents de chimiothérapie est aussi un objectif que doit viser les futures recherches. Peut-être verrons-nous l'atteinte de ces objectifs par l'apparition de thérapies ciblées dans la pharmacothérapie du LH.

Annexes :

Annexe 1 :

Thomas hodgkin :

Thomas Hodgkin est né le 17 aout 1798 à Pentoville en Angleterre, c'est un médecin britannique considéré comme l'un des plus éminents anatmo-pathologistes de son temps. Sa plus grande contribution à l'enseignement de la pathologie a été faite en 1829 avec son œuvre en deux volumes intitulée « *L'anatomie pathologique des séreuses et des muqueuses* » devenue plus tard un classique de la pathologie moderne.

En 1832, Thomas Hodgkin identifie une maladie en décrivant l'anatomie macroscopique de sept cas d'adénopathies qu'il présente à la Medico-Chirurgical Society. 33 ans plus tard, cette maladie reçoit son nom éponyme (maladie de Hodgkin) dans un article intitulé « *Sur quelques aspects morbides des glandes et de la rate* ».

Hodgkin était considéré comme un pionnier de la prophylaxie après avoir publié un livre intitulé « *Sur les moyens de promouvoir et de préserver la santé* » en 1841.

Annexe 2 :

Classification REAL (Revised European-American Lymphoma):

C'est un groupe d'étude international de lymphomes créé en 1990 par des pathologistes en collaboration avec des cliniciens, en vue de passer au-delà du clivage Europe- Etats-Unis, et d'adopter une nouvelle approche de la classification des lymphomes en intégrant les nouvelles connaissances biologiques et cliniques.

Cette classification fut publiée en 1994 et sa validation clinique fut apportée dès 1997.

Annexe 3 :

Hémopathies malignes:

C'est une forme de proliférations cancéreuses développées à partir de cellules des tissus hématopoïétiques, moelle osseuse, ganglions ou tissu lymphoïde. Elles sont classées en fonction de la lignée ou du tissu à l'origine de la dégénérescence maligne et de la vitesse d'évolution de la maladie.

Annexe 4 :**Cytoponction ganglionnaire :**

Elle montre la présence :

- des cellules de Reed-Sternberg ;
- des cellules de Hodgkin qui sont les précurseurs de la cellule de Reed-Sternberg et ressemblent à de grands immunoblastes au noyau monolobé avec un volumineux nucléole.

Il existe de plus un environnement cellulaire évocateur sous forme d'un granulome hodgkinien comportant des polynucléaires éosinophiles, des plasmocytes et des histiocytes.

La cytoponction ganglionnaire oriente rapidement le diagnostic, parfois au décours d'une consultation externe et renseigne sur le ganglion à prélever.

Il s'agit d'un geste facile à réaliser, peu douloureux, de réponse rapide. Cet examen a pour but de prélever du suc ganglionnaire dans un but cytologique.

Le ganglion est immobilisé entre le pouce et l'index de la main gauche. A l'aide d'une aiguille de 18 gauges, on ponctionne le ganglion sans aspiration. L'aiguille est mobilisée en 2 ou 3 trajets courts dans le ganglion, en prêtant une grande attention à ne pas recueillir du sang. Le contenu de l'aiguille est alors chassé par une seringue de 20cc pleine d'air, contenu projeté sur une lame de verre puis étalé comme pour un frottis sanguin.

Annexe 5 :**Biopsie :**

Une biopsie est un prélèvement chirurgical d'un fragment de tissus ou d'organes à l'aide d'une aiguille ou d'un bistouri. Cet échantillon tissulaire est ensuite examiné au microscope et permet de poser un diagnostic.

Annexe 6 :**Lymphographie bipédieuse :**

Il s'agit d'injecter dans les canaux lymphatiques des pieds un produit de contraste radiologique (le lipiodol) qui sera drainé le long des chaînes lymphatiques d'aval et pourra ainsi remonter jusqu'aux chaînes intra abdominales. Les ganglions opacifiés

pourront être directement visible par un cliché standard de l'abdomen et du bassin. On apprécie la taille, la morphologie, la qualité de diffusion des produits de contraste et le caractère pathologique des ganglions.

Annexe 7:

La tomodensitométrie ou scanner:

C'est un examen radiographique qui utilise les rayons X en faisceau très étroit, qui traversent les tissus en fonction de leurs densités, pour réaliser des images en coupes axiales et fines du corps avec l'utilisation d'un produit de contraste.

Annexe 8 :

La tomographie par émissions de positons (PET-Scan) :

Le PET-Scan utilise l'injection, après repos musculaire prolongé, du 18-fluorodésoxyglucose (18-FDG). Ce marqueur est hypermétabolisé par les cellules tumorales et repère les adénopathies cliniques, une fixation potentielle hépatosplénique et les atteintes parenchymateuses notamment pulmonaires.

Annexe 9

Test à l'anti globuline humaine direct (test de Coombs) :

C'est une technique utilisée pour mettre en évidence la présence d'anticorps fixés à la surface de l'hématie sur certains Ag érythrocytaires.

Annexe 10 :

IDR à la tuberculine :

Encore appelé test de Mantoux, l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine consiste en l'injection intradermique d'un volume de 0,1 ml de tuberculine PPD (dérivé protéinique purifié), soit 5 unités de tuberculine liquide.

La lecture se fait après 72h par palpation et mesure en millimètre du diamètre transversal de l'induration. L'IDR est jugée :

- positive si le diamètre transversal de l'induration est ≥ 5 mm ;
- négative si le diamètre transversal de l'induration est < 5 mm.

Elle doit être pratiquée comme aide au diagnostic de tuberculose.

Annexe 11 :**Surface corporelle :**

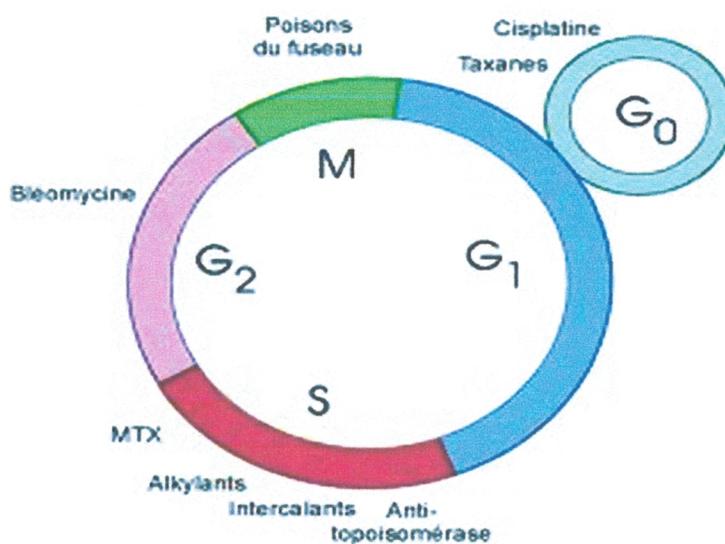
$$\sqrt{\frac{\text{Taille (cm)} \times \text{Poids (Kg)}}{3600}}$$

Annexe 12 :**Cycle cellulaire:**

Le cycle cellulaire de la cellule tumorale est, comme pour toute autre cellule, constitué de quatre étapes successives :

- La phase G₁ de préparation à la réplication ;
- La phase S de réplication de l'ADN ;
- La phase G₂ de préparation à la mitose ;
- La phase M ou mitose (dédoublément des chromosomes)

En dehors de la période active, les cellules sont dans une phase d'attente, dite phase G₀.



Cycle cellulaire

Annexe 13 :

Tableau : valeurs normales d'une NFS

	Homme	Femme
Hématies (millions /mm ³)	4.2 - 5.7	4.0 - 5.3
Hémoglobine (g / dL)	13.0 - 17.0	12 - 16
Hématocrite (%)	40 - 52	37 - 46
VGM (fentolitres ou µm ³)	80 - 95	80 - 95
TCMH (pg)	28 - 32	28 - 32
CCMH (%)	30 - 35	30 - 35
Leucocytes (G/L)	4 - 10	4 - 10
Plaquettes (G/L)	150 - 400	150 - 400

Tableau : valeurs de la lignée leucocytaire

	%	Numérations
Granulocytes neutrophiles	45 à 70 %	1.7 à 7.5 G/L
Granulocytes éosinophiles	1 à 3 %	inférieur à 0,5 G/L
Granulocytes basophiles	0.5 %	inférieur à 0,2 G/L
Lymphocytes	20 à 40 %	1 à 4 G/L
Monocytes	3 à 7 %	0.2 à 1 G/L

Références :

- [1] Pauline Brice, Philippe Colin “ *Le LH* ”: Hématologie collection FMC, Edition John Libbey eurotext – (2004)
- [2] C. Fermé O. Reman, “ *MANUEL DU RESIDENT*”, Encyclopédie Médico-Chirurgicale - (2004)
- [3] Pharmactuel Vol. 43 N° 3 Juillet - Août - Septembre (2010)
- [4] JM Andrieu & P Colonna, Source : Cancers : évaluation, traitement et surveillance. Document Medespace - Ed. ESTEM – (1999)
- [5] Küppers R, Rajewsky K, Zhao M. & al. “*Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development*” Proc Natl Acad Sci USA (1994)
- [6] REVUE “ *Maladie de Hodgkin, Médecine thérapeutique*” Volume 6, Numéro 1, 19-25, Janvier (2000)
- [7] Pang D, Alston D, Eden TO, et al. “*Cancer risks among relatives of children with Hodgkin and non Hodgkin lymphoma*” Int J Cancer; 123 : 1407-10. (2008)
- [8] MP. Soumoy, B. Brichard, C. Vermylen, J. Ninane et G. Cornu “ *Les formes familiales de la MH*” LOUVAIN MED. 117: 85-88, (1998)
- [9] Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al. “*Characteristics of Hodgkin’s lymphoma after infectious mononucleosis*” N Engl J Med ; 349:1324-32. (2003)
- [10] Najman A, Verdy E, Potron G, Isnard F. “*Hématologie*”, Tome II. Ellipses, Paris, : 435-6. (1994)
- [11] Docteur Remy GRESSIN, “*La maladie de Hodgkin*” (164b). février (2005)
- [12] Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann ML, Harris N, Jaffe *Eetal* “*Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin’s disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin’s disease*” : report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin’s Disease. J Clin Oncol; 17: 744-746 (1999)
- [13] Bernard J, Lévy J P, Varet B, Claudel JP, Rain JD, Sultan Y. “*Hématologie. Abrégé*”, Masson, 9^{ème} Ed. Paris ; p.352 (1998)
- [14] GOELAMS: “ *Protocoles de traitement de la maladie de Hodgkin de l’adulte : stades cliniques IA à IVB* ” - MH97 PM MM et GM, juin 1997 Éditeur ESTEM, (1998)

- [15] Maucourt-Boulch D, Djeridane M, Roy B, Colonna P, Andrieu JM. "Predictive and discriminating three risk group prognostic scoring system for staging Hodgkin lymphoma Cancer", p:109-256-264, (2007)
- [16]. Kaplan H, "*Hodgkin's Disease*", Cambridge, MA :Harvard University Press, (1980)
- [17] Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL & al. "*Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkins disease*" report of an intergroup trial, J Clin Oncol, p: 21 – 607– 614. (2003)
- [18]. Connors JM, Noordijk EM, Horning SJ, "*Hodgkin's lymphoma : Basing the treatment on the evidence*" Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) , 1 : 178-93. (2001)
- [19] Yahalom J, Ryu J, Straus DJ, Gaynor JJ, Myers J, Caravelli J et al. "*Impact of adjuvant radiation on the patterns and rate of relapse in advanced-stage Hodgkin's disease treated with alternating chemotherapy combinations*" J Clin Oncol; 9: 2101-2193 (1991)
- [20] Jean-Marie Andrieu, Pierre Colonna, Raphaël Lévy, "*Cancers: Guide pratique d'évaluation, de traitement et de surveillance*", Editions ESTEM (1997)
- [21] Fabian CJ, Mansfield CM, Dahlberg S, Jones SE, Miller TP, Van Slyck E & al. "*Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin's disease*" A Southwest Oncology Group randomized study, Ann Intern Med; 120: 903-912 (1994)
- [22] Longo DL "*The use of chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease*", Semin Oncol; 17: 716-735 (1990)
- [23. Kaufman D, Longo DL "*Hodgkin's disease*", Crit Rev Oncol Hematol 1992; 13: 135-187
- [24] DOROSZ "*Guide pratique des médicaments*", 27^{ème} édition, 2007
- [25] DOROSZ "*Guide pratique des médicaments*", 30^{ème} édition, 2011
- [26] Dictionnaire Le VIDAL, 2010.
- [27] C. Ferme; " Lymphome de Hodgkin : traitement des stades localisés sus-diaphragmatiques", Oncologie (2008) 10: 303–306
- [28] John Radford , "*Limited-Stage Disease: Optimal Use of Chemotherapy and Radiation Treatment, Hematology*", 2008 American Society of Hematology 321-325
- [29] Girinsky T, & al. "*Évolution et dilemmes dans les traitements du lymphome de Hodgkin. Cancer Radiother* ", doi :10, 1016/ j, canrad 2009 06 012 (2009)

- [46] R. Herbrecht ; “ *Maladie de Hodgkin* ” ; Université Louis Pasteur – Faculté de Médecine-2005/2006 - DCEM3 - Module 17 - item 164 - Maladies du Sang et Transfusion
- [47] RA. Cartwright, PA. McKinney, N. Barnes ; “ *Epidemiology of the Lymphomas in the United Kingdom: Recent Developments* ; Bailliere's” Clinical Haematology Vol. 1, No. 1
- [48] J. Gabarre. “ *Maladie de Hodgkin* ”. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0170, 1998, 3 p
- [49] A. Boukerche et al., “ *La maladie de Hodgkin dans L'ouest algérien ; Service de radiothérapie, CHUO, Oran, Algérie* ”
- [50] R. Benlakhal. “ *Groupe d'étude du Lymphome Hodgkinien de l'adulte en Tunisie, protocole MDH* ” 2002
- [51] A. Quessar et al. ; “ *Lymphomes Hodgkiniens de l'adulte : l'expérience Casablancaise* ”.
- [52] DA. Diallo et al., “ *Epidémiologie actuelle des hémopathies malignes dans les services d'hématologie oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du Point G, Bamako, Mali* ”; 1 : service d'hématologie oncologie médicale ; 2 : service de médecine interne, hôpital du Point G, Bamako, Mali.
- [53] KG. Koffi et al. Résultats du traitement de 62 cas de maladie de Hodgkin en Côte d'Ivoire ; Bull Soc Pathol Exot, 2000, 93, 1, 55-57
- [54] H. Hjalgrim & al., “ *Incidence of Hodgkin's disease in Nordic countries* ”; Lancet 2001; 358: 297–98
- [55] C. Fermé, O. Reman ; “ *Lymphome de Hodgkin de l'adulte* ”; EMC-Hématologie 1 (2004) 115–134
- [56] Ranjana Advani “ *Optimal Therapy of Advanced Hodgkin Lymphoma* ”
- [57] Engert A, Diehl V, Franklin J, & al “ *Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study* ”. J Clin Oncol 27(27):4548–4554. (2009)
- [58] Evens AM, Hutchings M, Diehl V. “ *Treatment of Hodgkin lymphoma: the past, present, and future* ”. Nat Clin Pract Oncol.; 2008 5 :543–556. doi: 10.1038/nponc1186. [PubMed] [Cross Ref] (2008)
- [59] Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, Kearney N, Lyman GH, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C. “ *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-*

- [67] Bhanu Vakkalanka and Brian K. Link. “*Neutropenia and Neutropenic Complications in ABVD Chemotherapy for Hodgkin Lymphoma.*” *Adv Hematol.*; 2011: 656013. (2011)
- [68] A. Rueda Domínguez et al. “*Treatment of stage I and II Hodgkin’s lymphoma with ABVD chemotherapy:*” results after 7 years of a prospective study. *Annals of Oncology* 15: 1798–1804, 2004)
- [69] Kara M. Kelly et al. “*BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma*”: a report from the Children's Oncology Group. Prepublished online November 15, (2010)
- [70] “*Phase 2 study of BACOPP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) in older patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSg)*” 1 First Department of Internal Medicine, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany; 2 German Hodgkin Study Group (GHSg), Cologne, Germany; 3 Haematological Sciences, Newcastle University, Newcastle, United Kingdom; and 4 Protestant Hospital Lippstadt, Lippstadt, German
- [71] J.M. Vose et al. , “*Randomized, Multicenter, Open- Label Study of Pegfilgrastim Compared With Daily Filgrastim After Chemotherapy for Lymphoma*”. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 21, No 3 (February 1), (2003) p 514-519
- [72] J. Aparicio et al., “*ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease*”. *Annals of Oncology* 10: 593-595, “Department of Medical Oncology, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain. (1999)

Résumé : Le lymphome hodgkinien (LH) est une affection néoplasique du tissu lymphoïde, de diagnostic anatomopathologique, caractérisé par la présence des cellules de Reed-Sternberg et dont le traitement consiste le plus souvent en une polychimiothérapie associée ou non à une radiothérapie.

L'objectif de notre étude était d'évaluer la toxicité hématologique engendrée par la chimiothérapie chez les patients atteints du LH suivis au service d'hématologie clinique du CHU de Tlemcen en classant les NFS réalisées en pré-cure, reflétant la toxicité des cures précédentes, selon le grading de toxicité de l'OMS.

Ainsi, nous discuterons les données sociodémographiques et biologiques à travers une étude rétrospective descriptive en comparant nos résultats avec ceux de la littérature.

De janvier 2009 à décembre 2011, 50 dossiers de patients présentant un LH ont été recueillis avec distinction de sexe, d'âge et de protocoles de chimiothérapie administrés (ABVD, BEACOPP ou ESHAP). L'hématotoxicité a été évaluée sur la base des valeurs des globules blancs, polynucléaires neutrophiles, plaquettes et hémoglobine. L'âge moyen de nos patients était de 29 ans, le sexe féminin était prédominant (sex-ratio = 0,82). Pour le protocole ABVD les résultats de notre étude étaient proches de ceux de la littérature. Pour les protocoles BEACOPP et ESHAP le nombre insuffisant de patients ne nous a pas permis de conclure sur leur hématotoxicité.

Mots clés : Lymphome hodgkinien, chimiothérapie, hématotoxicité, NFS, grading de toxicité de l'OMS.

Summary: (LH)-Hodgkin's lymphoma is a neoplastic disease affecting lymphoid tissue of anatomopathological diagnosis, characterized by the presence of Reed-Sternberg cells and, whose treatment is most often constituted of polychemotherapy associated or not with radiotherapy.

The objective of our study was to assess toxicity caused by chemotherapy in patients with the LH in the service of Clinical Hematology of the academic medical centre of Tlemcen by classifying the complete blood counts (CBC) realized in pretreatment, reflecting the toxicity of previous treatments, according to the WHO toxicity grading.

Thus, we will discuss socio-demographic and biological data through a descriptive retrospective study, comparing our results with those of literature.

From January 2009 to December 2011, 50 cases of LH patients were collected, with distinction of sex, age and administered chemotherapy protocols (ABVD, BEACOPP, or ESHAP). Hematotoxicity was assessed on the basis of white, polymorphonuclear cells neutrophils, platelets and hemoglobin values. The average age of our patients was 29 years old with female gender predominance (sex = 0.82).

As for the ABVD Protocol, the results of our study were close to those of literature. For protocols BEACOPP and ESHAP the insufficient number of patients could not help us to conclude on their hematotoxicity.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, chemotherapy, hematotoxicity, CBC, WHO toxicity grading.

ملخص: يعتبر سرطان الغدد اللمفاوية الهودكيني (LH) مرضاً ورمياً يصيب الأنسجة اللمفاوية و ينتج عن تشخيص مرضي لبنية الجسم و يتميز بوجود خلايا ريد ستبرغ (Reed-Sternberg). يتمثل علاجه غالباً في معالجة كيميائية متعددة سواء اشتركت مع علاج إشعاعي أم لا. يتجسد الهدف من هذه الدراسة في تقييم سمية الدم الناتج عن العلاج الكيميائي عند المرضى المصابين بسرطان الغدد اللمفاوية الهودكيني، و الذين تم تتبعهم بمصلحة أمراض الدم العيادية للمركز الطبي الجامعي بتلمسان (CHU). و ذلك من خلال تصنيف NFS المُحقق في مرحلة ما قبل المُعالجة و الذي يعكس مدى سمية العلاجات السابقة حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية لدرجة السمية.

و بالتالي، سوف نقوم بدراسة المعطيات الاجتماعية الديموغرافية و البيولوجية من خلال دراسة رجعية وصفية مع مقارنة النتائج التي توصلنا إليها بنتائج الكتابات الطبية. لقد تم جمع 50 ملقاً للمرضى المصابين بسرطان الغدد اللمفاوية الهودكيني مع تمييز في الجنس و السن و بروتوكولات العلاج الكيميائي المستخدمة (ABVD, BEACOPP ou ESHAP)، و ذلك خلال الفترة الممتدة من شهر يناير 2009 إلى غاية شهر ديسمبر 2011. و قد تم تقييم سمية الدم على أساس قيم الكريات البيضاء و النوتروفيلات المتعددة النوى و الصفائح الدموية و الهيموجلوبين. و كان متوسط أعمار المرضى الذين تعاملنا معهم هو 29، مع هيمنة الجنس الأنثوي (نسبة الجنس = 0.82). لقد تقاربت نتائج دراستنا بنتائج الكتابات الطبية بالنسبة للبروتوكول ABVD، أما بخصوص بروتوكولات BEACOPP et ESHAP، فكان عدد المرضى غير كافياً و لم يسمح لنا بالوصول إلى نتيجة حول سمية الدم المتعلقة بتلك البروتوكولات.

