



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 198

La radiothérapie du lymphome de Hodgkin de l'adulte : Expérience du service d'Oncologie–Radiothérapie du CHU Mohammed VI Marrakech

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/06/2022

PAR

Mlle. Hafsa JAMAL EDDINE

Née le 18 Novembre 1996 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Lymphome de Hodgkin – Radiothérapie – Sujet adulte

JURY

Mme. M. KHOUCHANI

Professeur de Radiothérapie

PRESIDENTE

Mr. A. EL OMRANI

Professeur de Radiothérapie

RAPPORTEUR

Mr. I. TAZI

Professeur d'Hématologie

Mr. M.A. BSSIS

Professeur de Biophysique

} JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي
أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل
صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إني
تبت إليك وإني من المسلمين"

صدق الله العظيم

سورة الاحقاف

الآية 15



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR
Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie

AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie- réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidemiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie- virologie	KRIET Mohamed	Ophthalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale

BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISI Mariem	Radiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie-chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation

CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino- laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie- virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie- réanimation

EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Chizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie-cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophthalmologie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAHA Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique

BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
HAMMOUNE Nabil	Radiologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Rabiya	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses

AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCI Asmae	Microbiologie- virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MAOUJOUR Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie- orthopédie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie

CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOU Hicham	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUITA Btissam	Radiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation		

LISTE ARRETEE LE 03/03/2022



*En tout premier lieu, je remercie ALLAH,
le tout Puissant, le très Haut, le très Grand, le Clément,
l'Omniscient, l'Omnipotent, d'avoir permis à ce travail
d'aboutir à son terme et de m'avoir donné la force pour
combattre et surmonter les difficultés.*



🌸 Je dédie cette thèse ... ✍️



Tout d'abord à ALLAH

*Le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la
patience d'accomplir ce modeste travail.*

*Qui m'a inspiré et guidé dans le bon chemin, Je lui dois ce que je
suis devenue.*

Louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde.

À ma très chère mère : Fatima LACHHAB

À la plus adorable et merveilleuse de toutes les mamans. Aucun hommage ne saura transmettre à sa juste valeur l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour vous et aucune dédicace ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre tendresse firent pour moi un encouragement. Vous n'avez pas cessé de me soutenir et de m'encourager, votre amour, votre générosité et votre présence ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Vos prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études. J'espère que vous trouverez dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect. Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.

***À mon très cher père : ABDERRAHMAN
JAMAL EDDINE***

À qui je dois tout et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances qu'il a endurée pour pouvoir m'éduquer, pour me voir heureuse. A travers cette dédicace je te remercie d'être toujours à mes côtés pour me soutenir, m'encourager. Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme. Tu m'as appris le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et j'espère ne jamais te décevoir. Puisse Dieu te garder et te procurer santé et longue vie.

À ma très chère sœur Amal :

À travers ce travail, je t'exprime tout mon amour et mon affection. Sans toi ma vie n'aurait pas eu le même goût. Merci pour ton affection. Merci pour ta présence physique et morale à chaque fois que j'en avais besoin. Je t'aime au delà des mots.

À mon adorable frère Mohssine :

Aucune expression ne saurait traduire mon amour et ma profonde gratitude de t'avoir comme frère. Merci pour tous les merveilleux moments vécus ensemble. Puisse Dieu t'épargner toutes les peines et te combler de tout le bonheur du monde et de réussite. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.

À ma grand-mère maternelle :

Trouvez dans ce travail mon estime, mon respect et mon amour. Que Dieu vous procure bonne santé et longue vie.

À la mémoire de mes grands parents paternels et mon grand-père maternel :

Puissent vos âmes reposent en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous recouvre de sa sainte miséricorde.

À toute la famille JAMAL EDDINE et LACHHAB :

J'aurais aimé vous rendre hommage un par un, je vous dédie ce travail en témoignage du soutien que vous m'aviez accordé et en reconnaissance des encouragements tout au long de ces années, veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection, ma gratitude et mon respect le plus profond avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.

À toutes mes amies :

À tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à toutes, longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

À toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

*À tous ceux à qui je pense et que j'ai omis
Involontairement de citer.*

Que cette thèse soit le témoignage de mes profonds sentiments de respect, d'estime et d'affection et l'expression de mes sincères souhaits de bonheur.



REMERCIEMENTS

À notre maître et Présidente de thèse :

Mme. KHOUCHANI Mouna

Professeur, chef de service d'oncologie-radiothérapie au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous sommes très sensibles à l'insigne honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre thèse. Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à notre sujet. Vos qualités humaines et professionnelles doivent nous servir d'exemple.

Veillez trouver ici le témoignage de toute notre gratitude et de notre profond respect.

À notre maître et Rapporteur de thèse :

Mr. EL OMRANI Abdelhamid

Professeur d'oncologie-radiothérapie au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger notre travail. Vous nous avez consacré votre temps précieux. Vos conseils et vos orientations nous ont été très précieux, nous espérons être digne de votre confiance. Que votre compétence, votre sérieux, votre rigueur au travail, votre sens critique et vos nobles qualités humaines soient pour nous le meilleur exemple à suivre.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de nos vifs remerciements et de notre estime.

À notre maître et juge de thèse :

Mr. TAZI Ilyas

*Professeur d'Hématologie au CHU Mohammed VI de
Marrakech.*

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre
présence. Vous avez accepté très aimablement de juger cette
thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à
vous exprimer notre profonde reconnaissance.*

*Veillez accepter cher maître, dans ce travail l'assurance de
notre estime et notre profond respect.*

À notre maître et juge de thèse :

Mr. BSSIS Mohamed Aziz

*Professeur de Biophysique au CHU Mohammed VI de
Marrakech.*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous
faites en acceptant de juger notre travail. Vous avez fait
preuve d'une grande disponibilité et d'une grande gentillesse.*

*Veillez trouver cher maître, dans ce modeste travail,
l'expression de notre sincère gratitude.*



ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

ADP	:	Adénopathie.
AEG	:	Altération de l'état général.
AVC	:	Accident vasculaire cérébral.
BOM	:	Biopsie ostéo-médullaire.
CHU	:	Centre Hospitalier Universitaire.
CM	:	Cellularité mixte.
CRP	:	Protéine c réactif.
CRS	:	Cellule de Reed-Sternberg
CTH	:	Chimiothérapie.
DL	:	Déplétion lymphocytaire.
EF	:	Extended field (irradiation étendue).
EORTC	:	Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer.
EBV	:	Epstein barr virus.
EMA	:	Antigène épithélial membranaire.
FR	:	Facteur de risque.
GHSG	:	Groupe allemand d'étude sur Hodgkin.
Gy	:	Gray.
HLA	:	Human leukocyte antigen.
HG	:	Hémoglobine.
HPM	:	Hépatomégalie.
IF	:	Involved field : Irradiation des sites initialement atteints.
Ig	:	Immunoglobuline.
IGRT	:	La radiothérapie guidée par l'image.
IHC	:	Immunohistochimie.
IMT	:	Indice médiastino-thoracique.
IPS	:	International pronostique score.
IMRT	:	Radiothérapie avec modulation d'intensité.
IRM	:	Imagerie par résonance magnétique.
IL	:	Interleukine.
LDH	:	Lactate déshydrogénase.
LH	:	Lymphome de Hodgkin.
LHC	:	Lymphome de Hodgkin classique.
LHNPL	:	Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire.
LMNH	:	Lymphome malin non Hodgkinien.

LP	:	Lymphocytic predominant.
MUM-1	:	Multiple Myeloma-1
NFS	:	Numération formule sanguine.
NGF	:	Nerve Growth Factor
OMS	:	Organisation mondiale de santé.
ORL	:	Oto-rhino-laryngologie.
PAX5	:	Paired box protein Pax5.
PS	:	Performance status.
PDV	:	Perdue de vue.
PL	:	Prédominance lymphocytaire.
RC	:	Rémission complète.
RCP	:	Réunion de concertation pluri disciplinaire.
RP	:	Réponse partielle.
RTH	:	Radiothérapie.
SG	:	Survie globale.
SN	:	Scléro-nodulaire.
SPM	:	Splénomégalie.
SSE	:	Survie sans événement.
SSP	:	Survie sans progression.
SSR	:	Survie sans rechute.
SUV	:	Index caractérisant la fixation du traceur.
TACS	:	Transplantation autologue des cellules souches.
TDM	:	Tomodensitométrie.
TEP	:	Tomographie par émission de positons.
TNF	:	Tumor Necrosis Factor
VIH	:	Virus de l'immunodéficience humaine.
VS	:	Vitesse de sédimentation.



*FIGURES ET
TABLEAUX*

Liste des figures

- Figure 1** : Répartition annuelle des cas de LH.
- Figure 2** : Répartition des patients par tranches d'âge.
- Figure 3** : Répartition des patients selon le sexe.
- Figure 4** : Répartition géographique des patients.
- Figure 5** : Répartition des malades en fonction du délai de consultation.
- Figure 6** : Répartition des patients selon le site de traitement.
- Figure 7** : Survie globale.
- Figure 8** : Aspect morphologique d'une cellule de Reed Sternberg.
- Figure 9** : Morphologie du LH à prédominance lymphocytaire.
- Figure 10** : Morphologie du LH scléro-nodulaire.
- Figure 11** : Morphologie du LH à cellularité mixte.
- Figure 12** : Morphologie du LH à déplétion lymphoïde.
- Figure 13** : Morphologie du LH nodulaire à prédominance lymphocytaire.
- Figure 14** : Un cas du lymphome de Hodgkin qui a été traité en 1901.
- Figure 15** : Un cas du lymphome de Hodgkin, traité en 1902.
- Figure 16** : Les techniques de La radiothérapie à champ étendu EFRT.
- Figure 17** : Définition des volumes cibles anatomocliniques selon les différentes techniques d'irradiation des lymphomes hodgkiniens: involved field (vert), involved site (bleu), involved node (rouge).
- Figure 18** : Répartition du nombre de cas de lymphomes hodgkinien par classes d'âge et par sexe, registre des cancers du grand Casablanca 2013 - 2017.
- Figure 19** : Adénopathies sus-claviculaires bilatérales.
- Figure 20** : Anatomopathologie du lymphome de Hodgkin classique.
- Figure 21** : Anatomopathologie du lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire.
- Figure 22** : Définition anatomique des aires ganglionnaires pour la stadification du LH.

- Figure 23** : Masse médiastinale bulky avec un rapport médiastino–thoracique de $(13.0 \div 28.0) = 0,46$.
- Figure 24** : Une atteinte ganglionnaire lymphomateuse cervico–thoraco–abdominale.
- Figure 25** : Positionnement et moyens de contention pour LH.
- Figure 26** : Radiographie reconstruite numériquement du champ unilatéral du cou atteint avec des contours basés sur tomodensitométrie décrivant le ganglion atteint.
- Figure 27** : Radiographie reconstruite numériquement illustrant un champ axillaire atteint avec des contours tomodensitométrique des ganglions lymphatiques axillaires atteints.
- Figure 28** : Radiographie reconstruite numériquement d'un champ médiastinal atteint avec contours tomodensitométrique du médiastin atteint et d'un cœur normal.
- Figure 29** : Radiographie reconstruite numériquement du champ de traitement para–aortique avec contours tomodensitométrique des ganglions lymphatiques para–aortiques et de la rate atteints.
- Figure 30** : Radiographie reconstruite numériquement d'un champ de traitement pelvien unilatéral représentant les contours tomodensitométrique des ganglions lymphatiques pelviens et inguinaux concernés.
- Figure 31** : Fusion d'image entre scanner pré et post chimiothérapie réalisés en position de traitement.
- Figure 32:** : Radiothérapie des lymphomes A. technique involved field (involved sites).B.technique involved node.
- Figure 33** : Comparaison de la distribution de dose entre RTH en 3D (A, B) et IMRT (C, D).
- Figure 34** : –a : Plan de traitement avec respiration libre –b : plan de traitement avec inspiration profonde bloquée.
- Figure 35** : Un exemple de cas dans lequel l'utilisation du traitement avec inspiration profonde bloquée augmente le volume pulmonaire total et tire le cœur caudalement, diminuant ainsi la dose aux poumons et au cœur sans compromettre la couverture.

- Figure 36** : cas d'une patiente atteinte du LH au stade localisé avec des plans représentatifs utilisant diverses modalités de traitement, y compris le champ du mantelet, l'IFRT, ISRT utilisant 3DCRT (ISRT 3D), ISRT utilisant IMRT (ISRT IMRT) et ISRT avec protonthérapie (ISRT PT).
- Figure 37** : Traitement du LH stade précoce.
- Figure 38** : Traitement du LH stade intermédiaire.
- Figure 39** : Traitement du LH stade avancé.

Liste des tableaux

Tableau I	:	Score pronostique de l'EORTC.
Tableau II	:	Facteurs pronostiques de GSHG.
Tableau III	:	Facteurs pronostiques de l'IPS.
Tableau IV	:	Circonstances de découverte.
Tableau V	:	Répartition des signes généraux.
Tableau VI	:	Atteinte ganglionnaire périphérique.
Tableau VII	:	Atteinte extra ganglionnaire.
Tableau VIII	:	Types histologiques.
Tableau IX	:	Données de la radiographie thoracique.
Tableau X	:	Données de la TDM thoracique.
Tableau XI	:	Données de la TDM abdomino-pelvienne.
Tableau XII	:	La sus-stadification selon la TEP.
Tableau XIII	:	La sous-stadification selon la TEP.
Tableau XIV	:	Résultats de la BOM.
Tableau XV	:	Anomalies biologiques.
Tableau XVI	:	Répartition des cas selon la classification d'Ann Arbor.
Tableau XVII	:	Répartition de l'atteinte viscérale.
Tableau XVIII	:	Classification selon les stades, signes généraux et signes biologiques.
Tableau XIX	:	Groupes pronostiques.
Tableau XX	:	Répartition des patients selon le protocole utilisé.
Tableau XXI	:	Réponse à la chimiothérapie selon les stades.
Tableau XXII	:	Délai de prise en charge en RTH.

Tableau XXIII	:	Modalités d'irradiation.
Tableau XXIV	:	Evaluation post thérapeutique.
Tableau XXV	:	Délai de survenu des rechutes.
Tableau XXVI	:	Siège de la rechute dans les stades localisés.
Tableau XXVII	:	Siège de la rechute dans les stades avancés.
Tableau XXVIII	:	Traitement et évolution des rechutes.
Tableau XXIX	:	Nombre de cas de maladie de hodgkin et durée d'étude selon les auteurs.
Tableau XXX	:	L'âge moyen et les extrêmes d'âge des patients en fonction des pays.
Tableau XXXI	:	Le sex-ratio du LH en fonction des pays.
Tableau XXXII	:	Le type histologique le plus fréquent des patients en fonction des auteurs.
Tableau XXXIII	:	Les anomalies biologiques observées dans notre étude.
Tableau XXXIV	:	Classification d'Ann Arbor – modifiée selon Cotswolds.
Tableau XXXV	:	Le pourcentage des différents stades selon les auteurs.
Tableau XXXVI	:	Le pourcentage des groupes pronostiques selon les auteurs.
Tableau XXXVII	:	Résumé des essais sur le lymphome de Hodgkin de stade I-II à l'ère de la TEP (avec l'aimable autorisation du Dr Richard Hoppe, Université de Stanford, États-Unis d'Amérique).
Tableau XXXVIII	:	Critères internationaux d'évaluation établis par Juweid et Cheson en 2005 puis 2007 (international workshop Criteria).
Tableau XXXIX	:	La rémission complète après chimiothérapie et radiothérapie selon les auteurs.
Tableau XXXX	:	La réponse partielle après chimiothérapie et radiothérapie selon les auteurs.
Tableau XXXXI	:	Progression au cours du traitement selon les auteurs.
Tableau XXXXII	:	Fréquence et siège des rechutes selon les auteurs.



INTRODUCTION	01
MATERIEL ET MÉTHODES	03
I. Type d'étude	04
II. Population cible	04
1. Critères d'inclusion	04
2. Critères d'exclusion	04
III. Collecte des données	04
IV. Stadifications et classifications	05
1. Anatomicopathologie	05
2. Stadification	05
3. Classification des groupes pronostiques	05
V. Analyse statistique	07
VI. Considérations éthiques	07
RESULTATS	08
I. Données épidémiologiques	09
1. Fréquence	09
2. Age	09
3. Sexe	10
4. Répartition géographique	11
II. Antécédents	11
III. Histoire de la maladie	12
1. Délai de consultation	12
2. Circonstances de découverte	13
IV. Données de l'examen clinique	14
1. Performance status (PS)	14
2. Les signes généraux	14
3. Atteinte extra ganglionnaire	14
4. Atteinte extra ganglionnaire	15
V. Confirmation diagnostique	16
1. Moyen diagnostique	16
2. Données anatomopathologiques	16
VI. Bilan d'extension	17
1. Radiographie du thorax	17
2. Tomodensitométrie: (TDM)	17
3. Tomographie par émission de positons au 18 fluorodésoxyglucose	19
4. Biopsie ostéo médullaire (BOM)	20

5. Autres examens complémentaires	21
VII. Données biologiques	21
VIII. Classification	23
1. Classification d'Ann Arbor avec modification de cotswolds	23
2. Atteinte viscérale	23
3. Classification selon l'évolutivité de la maladie	24
4. Groupes pronostiques	24
IX. Traitement	25
1. Chimiothérapie	25
2. Radiothérapie	30
X. Evolution	33
1. Rémission complète	33
2. Rechute	33
3. Décès	37
4. Perdus de vue	38
DISCUSSION	39
I. Rappel	40
1. Définition du lymphome de Hodgkin	40
2. Physiopathologie	41
3. Anatomopathologie	42
4. Etiopathogénie	47
II. Historique de la radiothérapie du lymphome de hodgkin	49
1. Radiothérapie conventionnelle	52
2. Radiothérapie conformationnelle	58
3. Techniques modernes de la radiothérapie	60
III. Le profil épidémiologique :	62
1. Incidence	62
2. Age	64
3. Sex-ratio	66
IV. Diagnostic du lymphome de hodgkin	67
1. Clinique	67
V. Bilan d'extension	79
1. Clinique	79
2. Bilan biologique	81
3. Bilan radiologique	82
4. Biopsie ostéo-médullaire	86
5. Investigations optionnelles	86
VI. Stadification	87
VII. Facteurs pronostiques et groupes pronostiques	90

1. Facteurs pronostiques	90
2. Groupes pronostiques	91
3. Intérêt pronostique de la TEP au 18-FDG	91
VIII. Prise en charge thérapeutique du lymphome de hodgkin	93
1. Radiothérapie	93
2. Chimiothérapie	127
3. Autres traitements	129
IX. Surveillance	130
X. Résultats thérapeutiques	131
1. Rémission complète	132
2. Rémission partielle	132
3. Progression	134
4. Rechute	134
5. Mortalité	134
RECOMMANDATIONS	136
ARBRES DECISIONNELS	138
CONCLUSION	142
ANNEXES	145
RESUMES	150
BIBLIOGRAPHIE	157



INTRODUCTION

Le lymphome hodgkinien (LH) est une hémopathie maligne de l'enfant et de l'adulte qu'on peut guérir dans plus de 80% des cas tout stade confondu, grâce au traitement multimodal comprenant une chimiothérapie et une radiothérapie adaptées au niveau de risque.

La radiothérapie a été le premier traitement curatif du LH auparavant mortel et de ce fait le premier traitement non chirurgical du cancer. Malheureusement la toxicité à long terme des champs d'irradiation très étendus et des anciennes techniques actuellement abandonnées est devenue évidente.

Avec l'avènement d'une poly–chimiothérapie efficace, des réticences sur le rôle de la radiothérapie et une peur exagérée des effets secondaires ont poussé certains cercles à essayer d'exclure ce traitement efficace, ou au moins limiter ses indications et de le remplacer par la chimiothérapie seule, avec étonnamment peu de considération pour la toxicité à long terme de la chimiothérapie.

Récemment et avec les progrès de la médecine de précision, le traitement du LH a pu bénéficier d'une meilleure connaissance des cibles thérapeutique, du développement de l'immunothérapie et de l'imagerie fonctionnelle ayant aidé à mieux identifier les groupes pronostiques et adapter la prise en charge thérapeutique.

La radiothérapie moderne, grâce au développement de nouvelles techniques plus conformationnelles, de l'imagerie métabolique et de nouveaux concepts au sujet des volumes cibles et des doses a permis de rompre avec des concepts classiques ayant guidé la radiothérapie pour des décennies.

L'objectif de notre travail, est d'évaluer la place de la radiothérapie dans la prise en charge du lymphome de Hodgkin de l'adulte et de rapporter l'expérience du service d'oncologie radiothérapie du CHU Mohammed VI à travers une étude rétrospective portant sur 131 cas à la lumière des données de la littérature.



*MATERIELS
ET METHODES*

I. Type d'étude :

Nous avons mené une étude rétrospective et descriptive, des cas de LH au sein du service d'Oncologie–Radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire Mohamed VI de Marrakech, étalée sur une période de 16 ans entre Janvier 2005 et Décembre 2020.

II. Population cible :

1. Critères d'inclusion :

Nous avons retenu les critères d'inclusions suivants:

- Lymphome de hodgkin classique prouvé histologiquement.
- Patient ayant bénéficié d'une radiothérapie.
- Patient âgé de 16 ans ou plus

2. Critères d'exclusion :

- Paragranulome nodulaire de poppema et lennert.
- Enfant : Age inférieur à 16 ans.
- Dossiers non exploitables.

III. Collecte des données :

Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux du service d'Oncologie Radiothérapie, des dossiers médicaux du service d'Hématologie et des dossiers techniques de radiothérapie informatisés sur : Système de planification de traitement **Xio** et système recording verify **Mosaiq**.

L'exploitation a été faite à l'aide d'une fiche pré-établie (annexe I) incluant les données :

- Epidémiologiques.

- Cliniques.
- Anatomopathologiques.
- Paracliniques.
- Thérapeutiques.
- Et évolutives.

IV. Stadifications et classifications:

L'étude du lymphome hodgkinien a été améliorée par le développement de différentes classifications : diagnostique, de stadification et des groupes pronostiques.

Afin de rendre plus homogène notre travail, nous avons opté pour les classifications standards utilisées par les différents services : Anatomopathologie, Hématologie et Oncologie Radiothérapie.

1. Anatomo–pathologie:

La classification anatomo–pathologique de Lukes et Rye. (Annexe II)

2. Stadification :

La classification d'ANN– ARBOR modifiée par Cotswolds. (Annexe III)

3. Classification des groupes pronostiques :

3.1. Score de l'EORTC (European organisation for research and treatment of cancer)

C'est la classification pronostique la plus utilisée pour les formes localisées du LH, elle regroupe les patients âgés de 50 ans ou plus, ou ayant des signes B et b, ou avec 4 ou 5 aires ganglionnaires envahies ou ayant un gros médiastin, en un groupe de pronostic défavorable. Les patients ayant un pronostic favorable n'ont aucun des critères précédents. [1] (Tableau I)

Tableau I : Score pronostique de l'EORTC

Facteurs pronostiques (Stades I–II sus diaphragmatiques)	Groupes thérapeutiques
-Âge \geq 50 ans -Aires ganglionnaires envahies $>$ 3 -Symptômes B et VS \geq 30 mm ou absence de symptômes et VS \geq 50 -Masse ganglionnaire volumineuse ($>$ 10 cm ou rapport MT \geq 0,35)	- Favorable: aucun facteur défavorable - Défavorable: au moins un facteur défavorable

3.2. German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG):

Les critères pronostiques de cette classification s'appliquent à tous les stades permettant de distinguer 3 groupes, les formes précoces (I et II sans facteurs de risque), les formes intermédiaires (stades localisés avec facteurs de risque et stades III sans facteurs de risque) et les stades avancés IIIB–IV. [2] (Tableau II)

Tableau II: Facteurs pronostiques de GSHG.

Facteurs pronostiques	Groupes thérapeutiques
a- Masse médiastinale volumineuse b-Atteinte extra-ganglionnaire c-Symptômes B et VS \geq 30 mm ou absence de symptômes B et VS \geq 50 d-Aires ganglionnaires envahies \geq 3	-Stades précoces : IA, IB, II A, IIB : (FR = 0) -Stades intermédiaires: I A, I B, II A: (FR \geq 1) IIB avec FR c/d -Stades avancés: IIB : FR a et/ou b III – IV

3.3. Score pronostique international (IPS : International prognostic Score) :

Les facteurs pronostiques défavorables pour les stades disséminés comportent 7 variables dans le modèle de Hasenclever : l'âge supérieur à 45 ans, le sexe masculin, le stade IV, une hyperleucocytose supérieure à 15 000/mm³, une lymphopénie inférieure à 600/mm³, une anémie inférieure ou égale à 10,5 g/dl et une hypo albuminémie inférieure à 40 g/l. [3] (Tableau III)

Tableau III : Facteurs pronostiques de l'IPS.

Facteurs pronostiques	Groupes thérapeutiques
- Âge > 45 ans - Sexe masculin - Stade IV - Albuminémie < 40 g/l - Hémoglobine < 10,5 g/dl - Leucocytes \geq 15 000/mm ³ - Lymphopénie < 600/mm ³ ou < 8%	- Risque standard : FR = 0 - 1 - Risque intermédiaire : FR=2 - Haut risque : FR \geq 3

V. Analyse statistique :

L'analyse statistique des données de base a été réalisée à l'aide du Microsoft Office Excel version 2016. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et les variables quantitatives ont été exprimées par les moyennes et les médianes.

VI. Considérations éthiques :

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.



RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

1. Fréquence:

Durant la période de notre étude étalée sur 16 ans, nous avons pu recenser 131 cas de LH, soit une fréquence annuelle moyenne de 8 cas (3-14). (Figure 1)

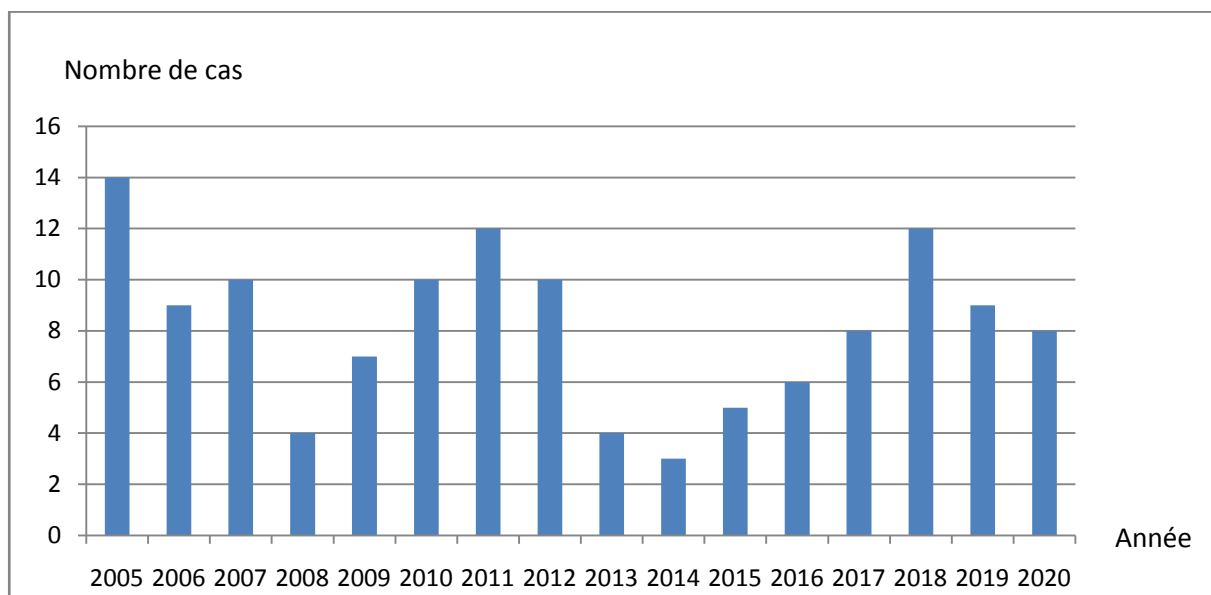


Figure 1 : Répartition annuelle des cas de LH

2. Age :

L'âge de nos patients au moment du diagnostic variait entre 16 et 66 ans, avec une moyenne de 31 ans et une médiane de 28 ans.

La répartition par tranche d'âge de 10 ans, a montré la prédominance de la tranche d'âge comprise entre 16 et 26 ans qui représentait 52% des cas. Les patients âgés de plus de 60 ans, n'ont représenté que 3,7%. (Figure 2)

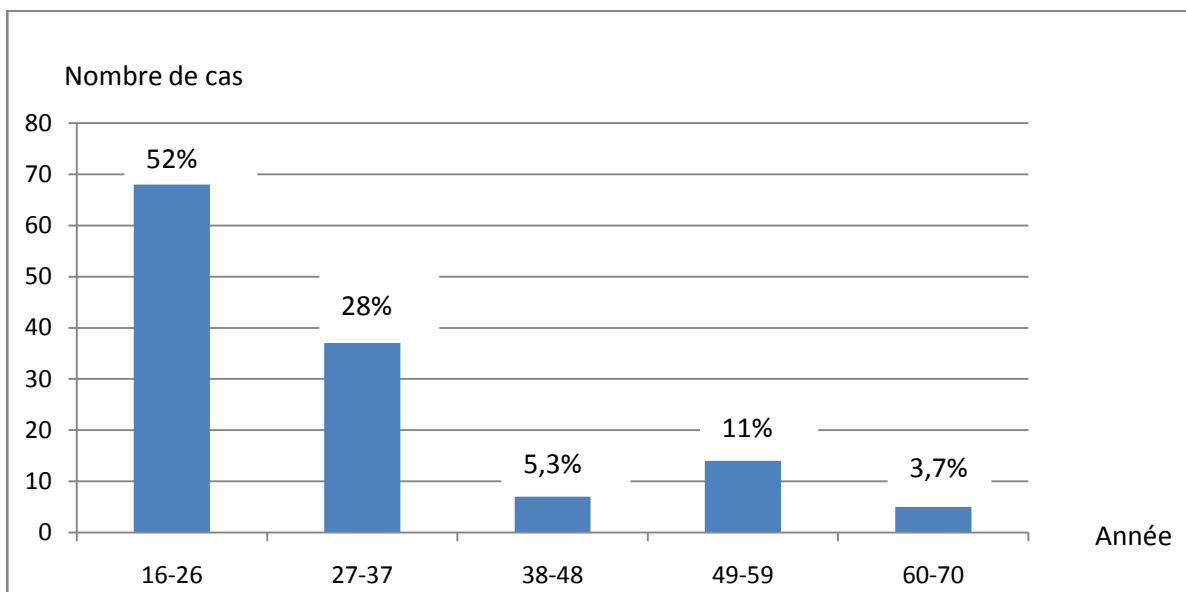


Figure 2 : Répartition des patients par tranches d'âge

3. Sexe :

La répartition des malades selon le sexe a montré une légère prédominance du sexe féminin avec un sex- ratio H/F de 0,89. (Figure 3)

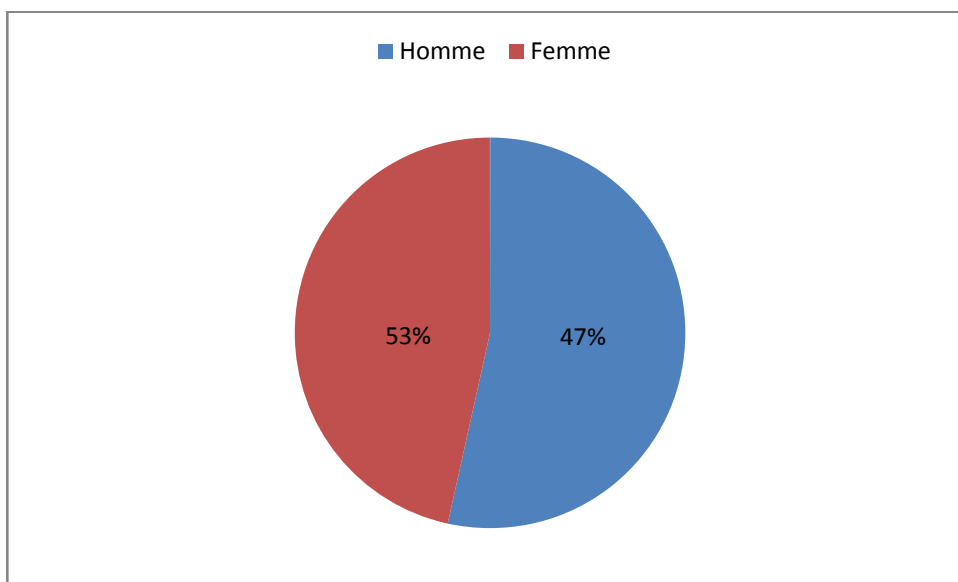


Figure 3: Répartition des patients selon le sexe.

4. Répartition géographique :

L'origine géographique des patients a été précisée chez 116 patients. 72 patients (55%) résidaient dans un milieu urbain contre 44 cas (34%) issus d'un milieu rural.

La majorité des patients était de la région de Marrakech qui représentait 43%, 10% d'Agadir et 8% d'Essaouira et de Safi. (Figure 4)

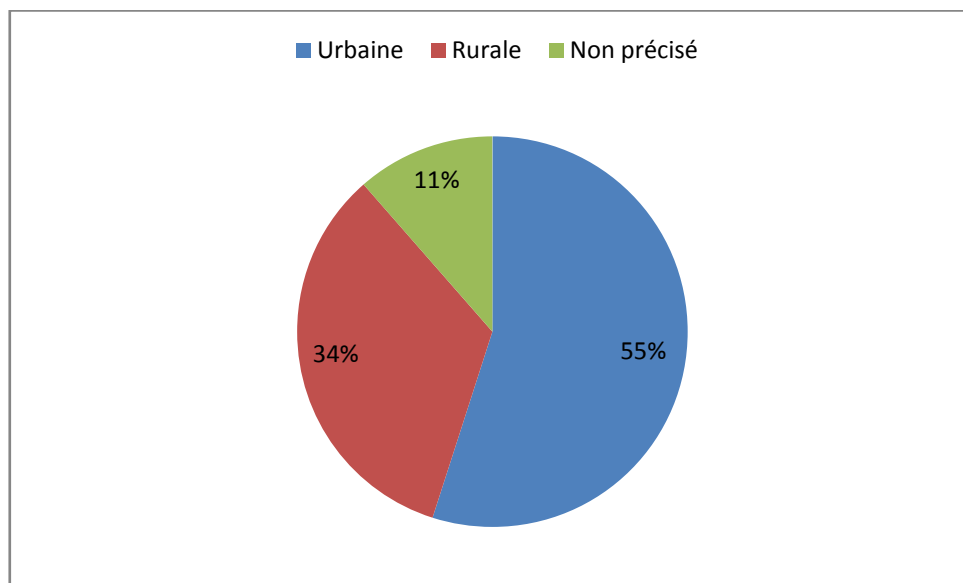


Figure 4: Répartition géographique des patients.

II. Antécédents :

Nous avons noté des antécédents de :

- Tuberculose : 4 cas traités et déclarés guéris
- Tuberculose ganglionnaire chez 3 patients.
- Tuberculose pulmonaire chez un cas.
- Hypertension artérielle chez 3 patients sous monothérapie.
- Un cas de diabète type 1.

- Une gastrite chronique à HP chez un patient.
- Un cas de dermatomyosite sous immunosuppresseur.
- Un tabagisme chronique chez 10 patients.
- Irradiation : nous n'avons pas noté de cas de radiothérapie préalable, par ailleurs les patients ayant eu une tuberculose, ont eu des irradiations dans le cadre du bilan diagnostic et de suivi de leurs maladie.
- Un antécédent familial de LH chez le père d'une patiente.

III. Histoire de la maladie :

1. Délai de consultation :

Le délai de consultation, calculé entre le premier symptôme apparu et la 1ère consultation en Hématologie, a été précisé chez 121 patients.

Il était de 10 mois en moyenne, avec des extrêmes allant de 3 à 48 mois. 57,2% des patients ont consulté après 6 mois d'évolution. (Figure 5)

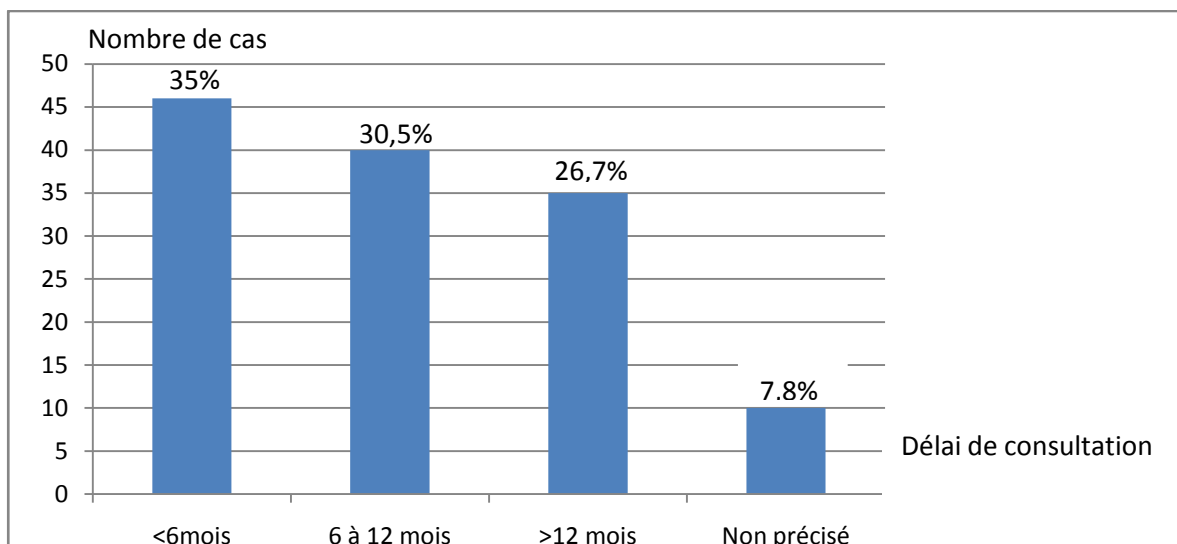


Figure 5 : Répartition des malades en fonction du délai de consultation.

2. Circonstances de découverte :

2.1. Motif de consultation

Dans 94% des cas, le motif de consultation était des adénopathies (ADP) périphériques. Elles étaient isolées dans 46 cas soit 35,1% des cas et associées à d'autres symptômes pour les autres patients.

2.2. Autres signes fonctionnels :

En plus des ADP périphériques, des signes respiratoires (toux, dyspnée, oppression thoraciques, hémoptysie) ont été rapportés par 9 patients. Les signes généraux (fièvre, prurit, sueurs nocturne et/ou amaigrissement) ont été également notés dans 74 cas. (Tableau IV)

Tableau IV : Circonstances de découverte.

Signes révélateurs	Nombre	%
- Adénopathies		
• Isolées	46	35,1%
• Associées à des signes généraux	72	55%
• Associées à des signes respiratoires	5	3,8%
• Associées à des signes neurologiques	2	1,5%
- Signes respiratoires isolés	4	3,1%
- Signes généraux isolés	2	1,5%
TOTAL	131	100%

IV. Données de l'examen clinique :

1. Performance status (PS) :

Dans notre série, 101 patients étaient en très bon état général avec un PS à 0, 25 patients avaient un PS à 1, 4 patients avaient un PS à 2 et un seul patient avait un PS à 3.

2. Les signes généraux :

Les signes généraux (amaigrissement, fièvre, sueurs et /ou prurit) étaient présents chez 74 patients soit 56,5%. (Tableau V)

Tableau V : Répartition des signes généraux.

Signes généraux	Nombre de cas	%
Signes généraux présents :	74	56,5%
- Amaigrissement	62	47,3%
- Sueur	49	37,4%
- Fièvre	49	37,4%
- Prurit	26	20%
Signes généraux absents :	57	43,5%

3. Atteinte ganglionnaire :

L'examen des aires ganglionnaires périphériques a noté la présence d'ADP chez 104 patients, soit 79,3% des cas. Le siège cervical a été le plus fréquent dans 99 cas (76%) et une masse Bulky a été noté chez 30 cas soit 23%. (Tableau VI)

Tableau VI: Atteinte ganglionnaire périphérique.

Aires ganglionnaires	Nombre de cas	%
Cervicale	99	76%
Sus claviculaire	39	30%
Axillaire	30	23%
Inguinale	2	1,5%
Pas d'ADP	6	4,6%
Masse Bulky	30	23%

4. Atteinte extra ganglionnaire :

Parmi les atteintes extra-ganglionnaires, l'atteinte pleuro-pulmonaire était la plus fréquente sous forme de pleurésie dans 12 cas, par ailleurs une splénomégalie et une hépatomégalie étaient retrouvées respectivement chez 9 et 7 patients. (Tableau VII)

Tableau VII: Atteinte extra ganglionnaire.

Siège de l'atteinte	Nombre de cas	%
-Atteinte pleuropulmonaire		
• Pleurésie	12	9,2%
• Syndrome cave supérieur	1	0,8
-Atteinte abdominale		
• Splénomégalie (SPM)	9	6,9%
• Hépatomégalie (HPM)	7	5,3%
-Atteinte neurologique		
• Paraplégie	2	1,5%

V. Confirmation diagnostique :

1. Moyen diagnostique :

Dans notre étude le diagnostic de lymphome hodgkinien était fait essentiellement sur des prélèvements biopsiques ganglionnaires périphériques soit 122 cas, alors que dans 9 cas le diagnostic a nécessité le recours à une biopsie ganglionnaire profonde scanno–guidée.

2. Données anatomopathologiques :

Selon la classification de Lukes et Rye, l'étude histologique a montré une prédominance du type 2 ou scléro–nodulaire (SN) dans 92 cas soit 70,2%, suivi du type 3 à cellularité mixte dans 33 cas soit 25,2%. (Tableau VIII).

Tableau VIII: Types histologiques.

Type histologique	Nombre de cas	%
– TYPE 1 : Prédominance lymphocytaire (PL)	1	0,8%
– TYPE 2 : Scléro–nodulaire (SN)	92	70,2%
– TYPE 3 : Cellularité mixte (CM)	33	25,2%
– TYPE 4 : Déplétion lymphoïde (DL)	--	--
– Non précisé	5	3,8%
TOTAL	131	100%

VI. Bilan d'extension :

1. Radiographie du thorax :

Réalisée chez 79 patients, la radiographie thoracique a objectivé des anomalies à type d'élargissement médiastinal dans 26 cas (32,9%), dont 19 cas de médiastin bulky et une pleurésie dans 5 cas (6,3%) (Tableau IX)

Tableau IX: Données de la radiographie thoracique.

Données radiologique	Nombre de cas	%
Radiographie normale	51	64,6%
Elargissement médiastinal :	26	32,9%
• Isolé	4	15,4%
• + Masse bulky :	19	73,1%
• + pleurésie	3	11,5%
Pleurésie isolée	2	2,5%
TOTAL	79	100%

2. Tomodensitométrie: (TDM)

2.1. Cervicale:

La TDM cervicale était réalisée chez 112 patients (85,5%) et avait montré des ADP cervicales dans 97 cas, soit 86,6%, avec atteinte bilatérale dans 28 cas.

2.2. Thoracique :

La TDM thoracique réalisée chez 122 patients (93,1%), elle était pathologique dans 93 cas soit 76,2%. Les ADP médiastinales ont constitué l'anomalie la plus fréquente soit 69,7% des cas, associées à une pleurésie dans 17 cas, à une atteinte pulmonaire parenchymateuse dans 12 cas et un épanchement péricardique dans 7 cas. (Tableau X)

Tableau X : Données de la TDM thoracique.

Données de la TDM thoracique	Nombre de cas	%
TDM normale :	29	23,8%
ADP médiastinale :	85	69,7%
• Isolée :	49	57,6%
• + ADP axillaire :	12	14,1%
• + Pleurésie :	17	20%
• + Atteinte pulmonaire :	12	14,1%
• + Atteinte cardiaque :	7	8,2%
• + nodule du sein	2	2,4%
ADP axillaire isolée :	8	6,6%
TOTAL	122	100%

2.3. Abdomino-pelvienne :

La TDM abdomino–pelvienne a été réalisée chez 112 patients (85,5%). Elle a montré des anomalies chez 38 cas (34%). Les ADP profondes étaient présentes dans 25 cas, soit 22,3%, dont 13 cas avec atteintes extra ganglionnaires. Une hépatomégalie et splénomégalie isolées ont été retrouvées respectivement dans 8 et 5 cas. (Tableau XI).

Tableau XI: Données de la TDM abdomino-pelvienne.

Données de la TDM abdomino-pelvienne	Nombre de cas	%
TDM normale	74	66,1%
ADP profondes :	25	22,3%
• Isolées	10	40%
• + SPM	7	28%
• + HPM	2	8%
• + SPM et HPM	2	8%
• + SPM, HPM et ascite	2	8%
• + Atteinte osseuse (rachidienne)	2	8%
SPM isolée	5	4,5%
HPM isolée	8	7,1%
TOTAL	112	100%

3. Tomographie par émission de positons au 18 fluorodésoxyglucose (TEP au 18-FDG):

La TEP au 18-FDG a été réalisée chez 14 patients, (10,7%) dans le cadre du bilan d'extension. Elle a montré un hypermétabolisme cervical chez 9 cas, sus claviculaire dans 5 cas, médiastinal dans 10 cas et un hypermétabolisme abdominal chez un patient. Par conséquent elle a permis une sus-stadification chez 5 patients, soit 4% (Tableau XII) et une sous-stadification chez un seul patient, soit 0,8%. (Tableau XIII)

Les raisons de la sus-stadification étaient la détection d'une atteinte ganglionnaire principalement sous le diaphragme ou extraganglionnaire (osseuse). La raison de la sous-stadification était une splénomégalie sans hypermétabolisme pathologique.

Tableau XII : La sus-stadification selon la TEP.

Les données de la TDM	Les données de la TEP	Le nombre de cas	%
Atteinte médiastinale	Atteinte médiastinale+ splénique	2	1,5%
Atteinte cervicale	Atteintecervicale+axillaire+médiastinale	2	1,5%
Atteinte cervicale+ médiastinale	Atteinte cervicale+ médiastinale+osseux	1	0,8%

Tableau XIII: La sous-stadification selon la TEP.

Les données de la TDM	Les données de la TEP	Le nombre de cas	%
Atteinte cervicale+ médiastinale+ splénique	Atteinte cervicale+ médiastinale	2	0,8%

4. Biopsie ostéo médullaire (BOM):

La BOM réalisée chez 96 patients soit (73,3%) a montré un envahissement médullaire dans 5 cas (3,8%) de stades avancés. (Tableau XIV)

Tableau XIV: Résultats de la BOM.

Résultats de la BOM	Le nombre de cas	Le stade		%
		Localisé	Disséminé	
Positive	5	--	5	3,8%
Négative	91	52	39	69,5%
Non faite	35	21	14	26,7%

5. Autres examens complémentaires :

- Echo-cœur : réalisée dans le cadre du bilan pré-chimiothérapie a montré un épanchement péricardique chez 2 patients.
- Echo–Mammographie : réalisée chez 2 patientes, pour des nodules mammaires a montré une lésion nodulaire classé ACR 2 en rapport avec un fibroadénome et un cas de mastite.
- IRM mammaire : réalisée pour explorer un sein inflammatoire a conclu à une mastite chronique avec des ADP axillaires homolatérales nécrosées. La biopsie mammaire a révélé une dermatite péri vasculaire superficielle sans signes spécifique de malignité.
- IRM médullaire : Pratiquée dans le cadre du bilan étiologique d'un syndrome de compression médullaire chez deux patients a montré :
 - Une lésion rachidienne du D9 associée à une épидурite compressive étendue de D7 à D10.
 - Une lyse osseuse avec compression médullaire au niveau de la 3ème vertèbre lombaire.

Les deux patients ont bénéficié d'une laminectomie avec étude anatomo–pathologique, ayant confirmé une localisation vertébrale d'un LH.

VII. Données biologiques :

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan biologique complet, comportant une numération formule sanguine (NFS), un bilan inflammatoire, un bilan rénal et un bilan hépatique. Les sérologies virales réalisées chez 69 patients, ont révélé un cas de VIH (virus de l'immunodéficience humain) qui était sous trithérapie et un cas de l'hépatite B. (tableau XV)

Tableau XV : Anomalies biologiques.

Anomalies biologiques	Nombre de cas	%
NFS :		
- Anémie :	50	38,7%
- Taux d'HG < 10,5 g/dl	29	22,1%
- Hyperleucocytose :	39	29,8%
- Taux de GB > 15000/mm ³	20	15,3%
- Lymphopénie < 600/mm ³	1	0,8%
Vitesse de sédimentation (VS) accélérée	58	44,3%
Lactate déshydrogénase (LDH) élevée	27	20,6%
Protéine C réactive (CRP) augmentée	30	23%
Hypo albuminémie	8	6,1%
Sérologie virale : Ag HBs +positif	1	0,8%
VIH positif	1	0,8%
Ac CMV +EBV type IGG +	1	0,8%

VIII. Classification :

1. Classification d'Ann Arbor avec modification de cotswolds :

Dans notre série, 73 cas (55,7%) avaient des stades localisés dont 60 cas de stade II (45,8%) et 58 cas (44,3%) avaient des stades avancés, dont 31% (23,7%) de stade III. (Tableau XVI)

Tableau XVI : Répartition des cas selon la classification d'Ann Arbor.

Le stade	Nombre de cas	%
Stade I :	13	9,9%
- Sus diaphragmatique:	13	9,9%
- Sous diaphragmatique	--	--
Stade II :	60	45,8%
- Sus diaphragmatique :	59	45%
- Sous diaphragmatique	1	0,8%
Stade III :	31	23,7%
- IIIX	16	12,2%
Stade IV :	27	20,6%
- IV X	10	7,6%
TOTAL	131	100%

2. Atteinte viscérale :

L'atteinte pleuro–pulmonaire était la plus fréquente parmi les atteintes viscérales, soit 19,1% suivie par l'atteinte hépatique isolée dans 8 cas, soit 6,1% des cas. (Tableau XVII)

Tableau XVII: Répartition de l'atteinte viscérale.

Atteinte viscérale	Nombre de cas	%
- Pleuropulmonaire	25	19,1%
- Foie	8	6,1%
- Rate	7	5,3%
- Cardiaque	7	5,3%
- Médullaire	5	3,8%
- Os	2	1,5%

3. Classification selon l'évolutivité de la maladie :

Dans notre étude, nous avons noté la présence des signes d'évolutivité clinique chez 83 patients (63,4%) et un syndrome inflammatoire biologique dans 57 cas (43,5%). (Tableau XVIII)

Tableau XVIII: Classification selon les stades, signes généraux et signes biologiques.

	A		B		TOTAL
	A	b	a	b	
<u>Stade I</u>	8	--	2	3	13
<u>Stade II</u>	20	5	21	14	60
<u>Stade III</u>	8	4	6	13	31
<u>Stade VI</u>	3	--	6	18	27
<u>Total</u>	39	9	35	48	131

4. Groupes pronostiques :

Pour les stades localisés, les groupes pronostiques sont définis selon la classification de l'EORTC et pour les stades avancés selon le score IPS.

Parmi nos patients, 73 malades avaient un stade localisé (I et II), dont 36 faisaient parti du groupe défavorable et 37 du groupe favorable. Alors que 58 patients avaient un stade

avancé (III et IV), dont 37 faisaient parti du groupe défavorable et 21 cas du groupe favorable.
(Tableau XIX)

Tableau XIX : Groupes pronostiques.

Groupes pronostiques	Nombre de cas	%
Stades localisés :	73	55,7%
• Groupe favorable :	37	28,2%
• Groupe défavorable :	36	27,5%
Stades avancés	58	44,3%
• Groupe favorable :	21	16%
• Groupe défavorable :	37	28,2%
TOTAL	131	100%

IX. Traitement :

1. Chimiothérapie (CTH) :

1.1. Chimiothérapie d'induction :

Les protocoles de CTH administrés à nos patients variaient selon l'indication thérapeutique, de la disponibilité et de la toxicité du produit. Le protocole le plus utilisé était l'ABVD (88 cas) mais parfois remplacé par ABVP (24 cas) en raison de la non disponibilité du Dacarbazine qui a été remplacé par du Prednisone.

Les patients âgés de moins de 17 ans ont eu un protocole séquentiel type OPPA / COPP, ou OEPA/COPDAC (en remplaçant la Procarbazine par de l'Etoposide et de la Dacarbazine pour un régime potentiellement moins gonadotoxique chez les garçons).

Une CTH intensifiée à base BEACOPP a été administré chez 7 patients dont 6 avaient une maladie disséminée.

5 cas ont été traités par le protocole séquentiel type OPPA / COPP, un cas a été traité par OEPA/COPDAC et un cas avait un stade localisé favorable a été traité par VAMP. (Tableau XX)

Tableau XX: Répartition des patients selon le protocole utilisé.

Protocole	Nombre de cas	%
- ABVD	88	67,2%
- ABVP	30	22,9%
- BEACOPP	7	5,3%
- OPPA / COPP	5	3,8%
- OEPA/COPDAC	1	0,8%
- VAMP	1	0,8%

a. Protocoles :

- Protocole ABVD : [4]
 - A = Adriamycine 25 mg/m² : J1 et J14 en IV
 - B = Bléomycine 10 mg/m² : J1 et J14 en IV
 - V = Vinblastine 6 mg/m² : J1 et J14 en IV
 - D = Dacarbazine 375 mg/m² : J1 et J14 en IV
- Protocole ABVP : [5]
 - Adriamycine 25 mg/m² : J1 et J14 en IV
 - Bléomycine 10 mg/m² : J1 et J14 en IV
 - Vinblastine 6 mg/m² : J1 et J14 en IV
 - Prednisone 40 mg/m² PO de J1 à J14
- Protocole BEACOPP : [6]
 - B= Bléomycine 10 U/ m² IV : J7

- E= Etoposide 200 mg/ m² IV : J0+J1+J2
 - A= Adriamycine 35 mg/ m² IV:J0
 - C=Cyclophosphamide 1200 mg/ m² IV:J1 et J8
 - O= Oncovin 2 mg/ m² (maximum 2 mg) IV en poussée : J7
 - P =Prednisone 40 mg/ m² par jour PO, divisé en 2 doses : J1 à J14
 - P= Procarbazine 100 mg/ m² par jour : J0 à J7
- Protocole COPDAC : [7]
- C=Cyclophosphamide 600 mg/ m² IV : J1 et J8
 - O= Oncovin 1.4 mg/ m² IV: J1 et J8
 - P=Prednisone 40 mg/ m² PO: J1 et J15
 - DAC=Dacarbazine 250 mg/m² IV : J1 à J3
- Protocole OEPA : [7]
- O= Oncovin1.5 mg/ m² IV : J1, J8 et J15
 - E=Etoposide 125 mg/ m² IV : J3 à J6
 - P=Prednisone 60 mg PO : J1 à J15
 - A= Adriamycine 40 mg/ m² IV : J1 et J15
- Protocole OPPA : [7]
- O= Oncovin1.5 mg/ m² IV : J1, J8 et J15
 - P= Procarbazine 100 mg/ m² par jour : J1 à J15
 - P=Prednisone 60 mg PO : J1 à J15
 - A= Adriamycine 40 mg/ m² IV : J1 et J15

- Protocole COPP : [7]
 - C=Cyclophosphamide 600 mg/ m² IV : J1, J8
 - O= Oncovin 1.4 mg/ m² IV: J1, J8
 - P= Procarbazine 100 mg/ m² par jour : J1 à J15
 - P=Prednisone 40 mg/ m² PO: J1 à J15
- Protocole VAMP : [8].
 - V=Vinblastine 6 mg/ m² IV: J1 et J15
 - A= Adriamycine 25 mg/ m² IV : J1 et J15
 - M=Methotrexate 20 mg/ m² IV : J1 et J15
 - P=Prednisone 40 mg/ m² PO : J1 à J15

b. Les indications thérapeutiques

- Pour les stades I et II :
 - Groupe pronostique favorable :

27 cas ont eu l'ABVD alors que 11 cas ont reçu le protocole ABVP. Le nombre de cycles administrés était 4.

Pour les patients âgés de moins de 17, 4 cures d'OPPA /COPP et de VAMP ont été administrées respectivement chez un patient.

- Groupe pronostique défavorable :

Tous les patients ont eu une chimiothérapie : ABVD : 6 cures chez 24 cas et 8 cures chez 3 cas. ABVP dans 4 cas et 2 patients de moins de 17 ans ont eu 2OPPA /4COPP.

- Pour les stades III et IV :

34 patients ont eu l'ABVD, 15 patients ont eu l'ABVP et 6 patients ont eu BEACOPP. Pour les patients de moins de 17 ans, 2 patients ont reçu 2OPPA/4COPP et un patient a reçu 2OEPA /4 COPPDAC.

c. Evaluation :

- Stades localisés : 61 patients (46,6%) étaient en rémission complète à la fin de la chimiothérapie, contre 9 cas (6,8%) de réponse partielle et une stabilité chez 3 cas (2,3%).
- Stades avancés : la rémission complète n'a été constatée que dans 10 cas (7,6%), une réponse partielle dans 43 cas (32,9%) et une stabilité chez 5 patients (3,8%). (Tableau XXI)

Tableau XXI: Réponse à la chimiothérapie selon les stades.

Réponse	Stades localisés		Stades avancés		TOTAL
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	
RC	61	46,6%	10	7,6%	71
RP	9	6,8%	43	32,2%	52
Stabilité	3	2,3%	5	3,8%	8
TOTAL	73	55,7%	58	44,3%	131

1.2. Chimiothérapie de deuxième ligne :

14 patients ayant eu une chimiothérapie 2ème ligne, 9 cas pour progression après stabilisation. 5 cas ont présenté une reprise évolutive de leur maladie, du fait du délai de la radiothérapie. Le protocole le plus utilisé était le DHAP (Dexaméthasone : 40 mg J1 à J4, Cisplatine 100mg/m² J1, Aracytine 2g/m² à J2) et ICE (Ifosfamide 1500mg/m² J1 à J4, Carboplatine 100mg/m² J1 à J4, Etoposide 150mg/m² J1 à J4).

Le protocole MINE (Mitoguazone : 500/ m² J1 et J5, Ifosfamide 1500mg/m² J1 à J5, Vinorelbine 15 mg/ m² J1 et J5 et Etoposide 150 mg/ m² J1 à J4) a été administré en troisième ligne chez deux patients.

2. Radiothérapie (RTH):

2.1. Délai de prise en charge en radiothérapie :

Le délai de prise en charge RTH (durée entre la fin de la CTH et le début de la RTH) n'a été précisé que chez 100 cas. 57 cas ont commencé la RTH dans un délai inférieur à 2mois. Le délai moyen a été estimé à 71 jours avec des extrêmes de 15 jours à 194 jours. (Tableau XXII).

Tableau XXII: Délai de prise en charge en RTH.

Délai entre la fin de CTH et début de RTH	Nombre de cas	%
< 1 mois	29	29%
Entre 1 mois et 2 mois	28	28%
> 2 mois	43	43%

2.2. Technique :

Avant 2011, tous les patients ont eu une RTH conventionnelle selon la technique 2D au Centre d'Oncologie Ibn Rochd (COIR), ou au centre régional d'Agadir. Après 2011, tous les patients ont eu une RTH conformationnelle 3D au service d'Oncologie Radiothérapie du CHU Mohammed VI de Marrakech. (Figure 6)

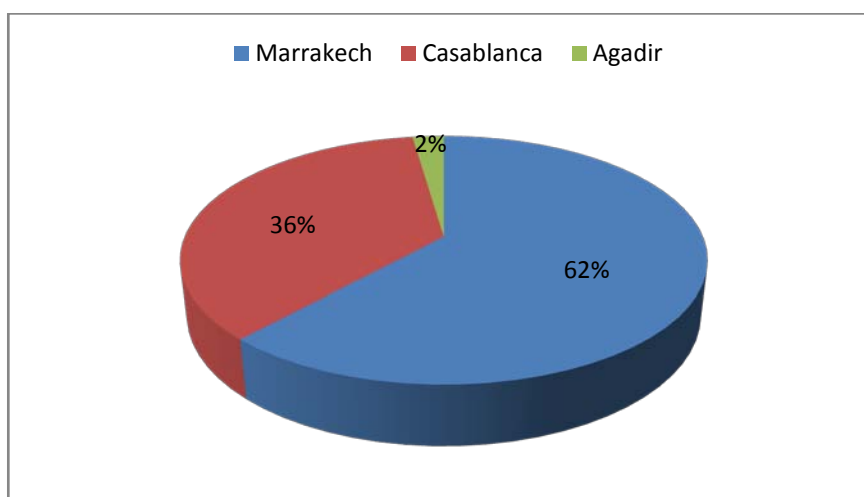


Figure 6 : Répartition des patients selon le site de traitement.

2.3. Volumes cibles :

112 patients (85,5%) ont bénéficié d'une irradiation localisée IF (Involved Field). L'aire ganglionnaire cervico–susclaviculaire a été irradiée dans 62cas (47,3%), suivie par la masse Bulky chez 33 cas, médiastin chez 14 cas (11,5%) et l'aire axillaire chez un cas. Par ailleurs l'irradiation étendue a été pratiquée chez 19 patients, soit 14,5% des cas. (Tableau XXIII)

Aucun patient n'a bénéficié de radiothérapie focale.

Tableau XXIII : Modalités d'irradiation.

Le volume cible	EFRT		IFRT						INRT
Nombre de cas	19		112						--
%	14,5%		85,5%						--
Siège	Mantelet	LA	Cervical	Médi	Susclav	Axil	Rachis	Bulk	--
	13	6	60	14	2	1	2	33	--

2.4. Dose-étalement-fractionnement :

Les doses délivrées étaient 25,2 Gy chez 5 patients (3,8%) traités selon le protocole enfant en présence de masse bulky, 30 Gy chez 59 patients (45%), 36 Gy en cas de masse bulky ou masse résiduelle chez 65 cas (50%) et 40 Gy chez 2 patients (1,5%) réfractaires à la CTH.

L'étalement et le fractionnement utilisés étaient classique soit 1,8 à 2 Gy par séance, 5 séances par semaine.

2.5. Toxicité :

a. Incidents :

➤ **Réactions locorégionales :**

Elles ont été les complications les plus fréquentes.

• **Réactions cutanées :**

La radiodermite a été notée chez 11 patients (8,4%), dont 9 cas ont présenté une radiodermite grade 1, ayant nécessité un traitement symptomatique et 2 patients ont présenté une radiodermite grade 2.

- **Réactions muqueuses :**

Les radiomucites ont été observées chez 20 patients (15,3%), dont 17 ont présenté une radiomucite grade 1 type : xérostomie chez 10 patients et œsophagite chez 7 patients. Une radiomucite grade 2 chez 3 patients, 2 cas de gastrite et un cas d'œsophagite.

Aucun patient n'a arrêté le traitement suite à la toxicité.

- **Réactions hématologiques :**

Tous nos malades ont bénéficié d'une surveillance par un hémogramme hebdomadaire au cours de la RTH. Une anémie a été observée dans 2 cas et une lymphopénie chez un seul patient.

- **Complications tardives :**

Du fait du recul (16 mois), les complications tardives dans notre étude ont été représentées par :

- **Complications digestives :**

3 cas, soit 2.3% ont présenté des complications digestives chroniques type :

- Une œsophagite grade II dans un cas.
- Des épigastralgies persistantes dans 2 cas.

- **Complications endocriniennes :**

Un patient a présenté une hypothyroïdie biologique corrigée par des antithyroïdiens de synthèse.

2.6. Evaluation post-thérapeutique

La rémission complète a été obtenue chez 96 patients (73,3%), dont 66 cas (50,4%) appartenaient aux stades localisés et 30 cas (23%) étaient de stade avancé.

La réponse partielle a été obtenue chez 29 patients (22,1%), dont 24 cas (18,3%) de stade avancé et 5 cas (3,8%) de stades localisés. Parmi les 6 cas de progression, 2 cas ont eu une CTH de 2ème ligne. Par ailleurs 17 patients ont été perdus de vue après la fin de la radiothérapie. (Tableau XXIV)

Tableau XXIV : Evaluation post thérapeutique.

Réponse	Stades localisés		stades avancés		Total
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	
RC	66	50,4%	30	23%	96
RP	5	3,8%	24	18,2%	29
Progression	2	1,5%	4	3,1%	6
Total	73	55,7%	58	44,3%	131

X. Evolution :

La durée moyenne de suivi de nos patients était de 16 mois.

1. Rémission complète :

Une rémission complète maintenue Chez 79 patients (60,3%), suivis régulièrement à la consultation.

2. Rechute :

La récurrence a été observée chez 15 patients, soit 11,5%, dont 5 cas de stades localisés et 10 cas de stades avancés.

2.1. Délai de récurrence :

Le nombre de récurrence était important durant les deux premières années après la fin du traitement, soit 60%.(Tableau XXV)

Tableau XXV: Délai de survenu des rechutes.

Délai de survenu des rechute	Nombre de cas	%
2 mois à 1 an	8	53,3%
1 an à 2 ans	1	6,7%
2 ans à 3 ans	3	20%
3 ans à 4 ans	1	6,7%
> a 4 ans	2	13,3%

2.2. Siège de la récurrence :

Le site de récurrence le plus fréquent était l'aire cervicale chez 6 patients, suivi de trois rechutes inguinales, deux rechutes axillaires, médiastinales et vertébrales et une rechute sus claviculaire, hépatique et splénique.

La moitié de ces récurrences, siégeaient au niveau des sites non irradiés. (Tableaux XXVI et XXVII)

2.3. Stade des cas récidivants :

Parmi ces cas récidivants, 5 cas (33,3%) étaient de stade localisé défavorable (II). Dans les stades avancés, on note la présence de 10 cas de récurrence (66,6%) : 7 cas de stade IV, dont un cas est classé parmi le groupe pronostique favorable et 3 cas de stade III, dont un cas est classé favorable. (Tableaux XXVI et XXVII)

Tableau XXVI : Siège de la rechute dans les stades localisés.

Localisation initiale	Stade initiale	Type histologique	RTH initiale	Dose (GY)	Siège de la rechute	Territoire irradié ou non
Cervicale sus claviculaire	IIB	SN	IF+ Bulky	36	Cervical	Irradié
Cervicale Médiastinale	Ila	SN	IF	40	Cervical	Irradié
Cervicale Médiastinale	IIB	CM	IF	30	Hépatique	Non irradié
Cervicale Rate	IIB	CM	Y inversé	36	Axillaire	Non irradié
Cervicale Axillaire Médiastinale	Iib	SN	Mantelet	36	Axillaire	Irradié

Tableau XXVII: Siège de la rechute dans les stades avancés.

Localisation initiale	Stade initiale	Type histologique	RTH initiale	Dose (GY)	Siège de la rechute	Territoire irradié ou non
Cervicale Médiastinale	IV	SN	Bulky	36	Vertébrale	Non irradié
Cervicale Axillaire	IV	SN	Résiduelle	36	Vertébrale	Non irradié
Cervicale Axillaire	IVb	SN	Bulky	36	Inguinale	Non irradié
Cervicale Médiastinale bulky	IVB	SN	Bulky	36	Cervicale	Irradié
Cervicale Rate	IVB	SN	Y inversé	36	Cervicale	Non irradié
Médiastinale	IVB	SN	IF	36	Médiastinale	Irradié
Cervicale Axillaire	IVA	CM	Résiduelle	36	Axillaire	Irradié
Cervicale Axillaire	IIIb	SN	Bulky	36	Axillaire	Irradié
Sus clave Latéro- aortique	IIIB	SN	IF	36	Inguinale	Non irradié
Cervicale	IIIB	SN	IF	36	Axillaire	Non irradié

2.4. Le type histologique des cas récidivants :

Dans notre série, le type histologique prédominant des rechutes était le scléro–nodulaire chez 12 cas, soit 80% des cas, suivi de type 3 à cellularité mixte dans trois cas.

2.5. Approche thérapeutique si progression ou récurrence :

Les 14 patients ayant rechutés ont eu une chimiothérapie 2ème ligne. La RTH a été administrée chez trois patients :

- Radiothérapie décompressive pour une localisation vertébrale dans deux cas.
- Rechute dans un site non irradié auparavant chez le troisième patient.

Une patiente n'a pas bénéficié du traitement suite à son décès précoce.

L'évolution a été marquée par l'obtention d'une réponse partielle dans 3 cas, échec thérapeutique dans 6 cas avec recours aux soins palliatifs et 5 patients ont été perdus de vue.

(Tableau XXVIII)

Tableau XXVIII: Traitement et évolution des rechutes.

Le traitement	Le nombre de cas	L'évolution	Partielle échec	Perdu de vue
CTH	11	2	5	4
CTH–RTH	3	1	1	1
Total	14	3	6	5

3. Décès :

Le nombre de décès était de cinq, deux patients étaient en échec thérapeutique à la fin de la radiothérapie, un patient était en échec thérapeutique malgré la chimiothérapie palliative, un décès précoce suite à sa maladie évolutive et une patiente est décédée suite à une crise hypertensive responsable d'un accident vasculaire cérébral hémorragique.

4. Perdus de vue :

Le nombre de malades perdus de vue étaient de 20 patients, soit 15,3% des cas.

- 17 patients ont été perdus de vue une année après la fin de la radiothérapie.
- 3 patients ont été perdus de vue lors du traitement de la rechute.

12 patients étaient en rémission complète. 6 patients étaient en échec thérapeutique.



DISCUSSION

I. Rappel

1. Définition du lymphome de Hodgkin

Le lymphome de Hodgkin est une forme rare de cancer du système lymphatique, correspondant à une prolifération tumorale maligne de cellules lymphoïdes atypiques, composées en proportions variables de cellules d'Hodgkin ou de Reed–Sternberg (RS), au sein d'un infiltrat réactionnel inflammatoire.

Le lymphome de Hodgkin doit son nom au plus éminent pathologiste britannique Thomas Hodgkin, qui a été le premier à le décrire en 1832 et à noter les caractéristiques qui le distinguent des autres lymphomes.

Il regroupe deux entités bien distinctes selon la nouvelle classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2016 des hémopathies malignes [9] :

- Le lymphome de Hodgkin classique (LHC), de loin le plus fréquent qui comprend quatre sous-groupes : scléro–nodulaire (SN), à prédominance lymphocytaire (PL), de cellularité mixte (CM) et à déplétion lymphoïde (DL).
- Le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL), ou paraganulome de Poppema et Lennert qui représente moins de 5% des cas.

La distinction du LH au sein des lymphomes de l'adulte a un intérêt capital du fait des caractéristiques cliniques, histologiques et évolutives. Sa grande chimio–radiosensibilité a permis grâce au traitement multimodal d'avoir un meilleur pronostic, avec un taux de survie de 80% par rapport aux autres lymphomes.

2. La physiopathologie du LH

2.1. L'origine de la cellule de Reed-Sternberg :

L'origine de la cellule de Reed–Sternberg (CRS) a fait l'objet de nombreuses controverses. Celles–ci sont en grande partie liées à la difficulté d'étudier ces cellules tumorales qui sont dispersées et présentes au sein d'une population cellulaire réactionnelle abondante.

La plupart des études immunohistochimiques ont suggéré une origine lymphoïde activée, du fait de la détection sur ces cellules des antigènes d'activation comme le récepteur d'interleukine 2 (p55/CD25), l'antigène CD30 appartenant à la superfamille des récepteurs au TNF (Tumor Necrosis Factor)/NGF (Nerve Growth Factor), le récepteur à la transferrine (CD71) et les antigènes HLA de classe II.

Les résultats convergents des études phénotypiques et surtout moléculaires par amplification génique (PCR) sur CRS sont en faveur de la nature lymphoïde B [19,20]. En effet, l'expression d'antigènes spécifiques des lymphocytes B (CD20, CD79a) par les CRS est rapportée dans environ 30% des LHC, même s'il s'agit d'une expression faible et hétérogène [21, 22]. Elles expriment également Pax–5, facteur de transcription essentiel au développement des lymphocytes B.

Le même type d'analyse moléculaire sur ces cellules a montré la présence des mutations du gène bcl–6, fournissant un argument supplémentaire en faveur d'une origine à partir d'une cellule ayant transitée dans le centre germinatif, bien que les mutations de bcl–6 ne jouent probablement pas de rôle dans la pathogénie du LHC [23,24].

Si l'hypothèse d'une origine lymphoïde B semble avoir l'agrément de la plupart des auteurs, il faut souligner que les données détaillées ci–dessus ne reposent que sur l'étude de quelques dizaines de cas sélectionnés, notamment pour l'expression de marqueurs B (CD20) et le plus souvent, un sous–type scléro–nodulaire. En outre, des discordances dans les résultats de certaines études utilisant la même méthodologie ont été observées.

Ainsi, les études phénotypiques et génotypiques récentes de façon concordante, favorisent l'hypothèse que le LHC s'intègre dans le spectre des proliférations lymphoïdes clonales B et dérive d'une cellule centro-folliculaire pré-apoptotique [10,12]. Cependant, les CRS sont caractérisées d'une part, par une perte de nombreux marqueurs B (Ig, CD19, CD20, CD22, CD79a, facteurs de transcription et de signalisation B), d'autre part l'expression de marqueurs d'autres lignées hématopoïétiques comme l'antigène myéloïde CD15, la chémokine TARC caractéristique des cellules dendritiques, ou de marqueurs T ou NK comme granzyme B, leur conférant un phénotype qui ne ressemble à aucune cellule B normale [10,11]. L'activation de Notch 1 dans les CRS ou celle d'un autre gène majeur pourrait expliquer la dérégulation de la machinerie B et l'expression aberrante d'antigènes d'autres lignées [13]. Récemment, une cellule B de morphologie dendritique a été identifiée dans les territoires interfolliculaires des tissus lymphoïdes et a été probablement d'origine d'une CRS normale. [14]

Il est intéressant de noter que les études génotypiques réalisées sur les cellules popcorn du paraganulome de Poppema et les CRS du lymphome de Hodgkin classique indiquent que les deux entités qui diffèrent par leurs aspects morphologiques, immunohistochimiques (expression des antigènes CD30, CD15...), leur association ou non à l'Epstein Barr Virus (EBV) et leur potentiel clinique évolutif ont une origine cellulaire B assez proche.

3. L'anatomo-pathologie

3.1. Lymphome de Hodgkin classique (LHC) :

Il est caractérisé par la présence de CRS, ou de leur équivalent mononucléés les cellules de Hodgkin dispersées dans un fond non tumoral, dans lequel sont mélangés en proportion variable des polynucléaires, des histiocytes, des plasmocytes et des fibroblastes.

La CRS est une grande cellule lymphoïde qui mesure 60 à 80 µm de diamètre, à cytoplasme amphophile abondant, comportant au moins deux noyaux fortement nucléolés entourés d'une clarification péri-nucléolaire. Les nucléoles proéminents sont éosinophiles

réalisant un aspect en œil d'oiseau. La binucléation est en fait le plus souvent artéfactuelle, rendant compte d'une lobulation du noyau. [15]

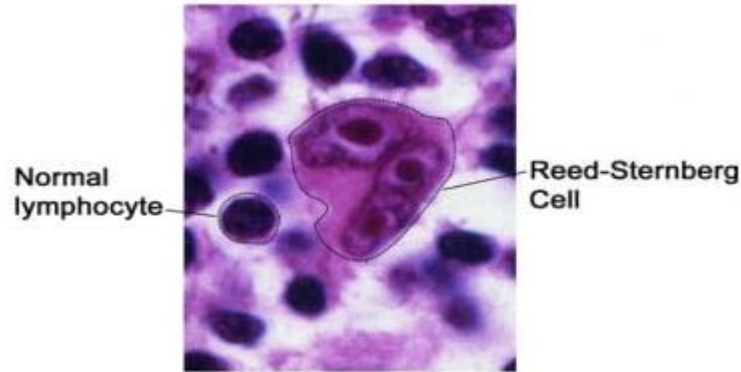


Figure 8 :Aspect morphologique d'une Cellule de Reed–Sternberg. [15]

La cellule de Hodgkin est la variante mononucléée de la CRS. Les cellules lacunaires sont des CRS retrouvées très préférentiellement dans les LH scléro–nodulaire. Leur rétraction cytoplasmique leur donne un aspect en araignée. Il s'agit d'un artéfact reproductible lié à la fixation au formol. À ces caractéristiques morphologiques originales, s'associe un environnement tumoral non moins inhabituel comprenant, de façon variable selon les sous-types histologiques, des lymphocytes B et T et des polynucléaires, dont des polynucléaires éosinophiles et des macrophages réalisant le granulome Hodgkinien très caractéristique. [15]

a. LH à prédominance lymphocytaire :

Le LH à prédominance lymphocytaire présente généralement un schéma de croissance nodulaire constitué d'un fond abondant de petites lymphocytes B de manteau englobant des cellules tumorales de morphologie variable, le plus souvent de type CRS ou Hodgkin. Certains nodules comportent un petit centre germinatif résiduel. Les cellules tumorales se retrouvent en plus grand nombre en périphérie des nodules dans la zone du manteau. Les polynucléaires sont absentes au sein des nodules, rares en dehors. Il peut exister une ébauche de fibrose, mais jamais de sclérose nodulaire vraie. [16] (figure 9)

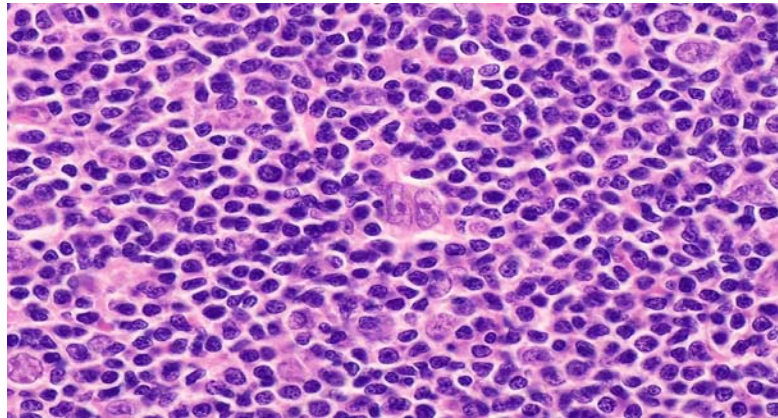


Figure 9 : Morphologie du LH à prédominance lymphocytaire. [25]

b. LH scléro-nodulaire :

Dans ce sous groupe, le parenchyme ganglionnaire est détruit par des bandes de fibrose pauvre en fibroblastes, émanant d'une capsule épaissie et isolant des nodules de tissu lymphoïde, réalisant ainsi une architecture scléro–nodulaire souvent visible même macroscopiquement. La composition des nodules lymphoïdes associe en proportion variable des lymphocytes, des macrophages, des polynucléaires et des cellules tumorales. Celles ci correspondent souvent à des cellules lacunaires de fait de la rétraction du cytoplasme après la fixation au formol. [17] (figure10)

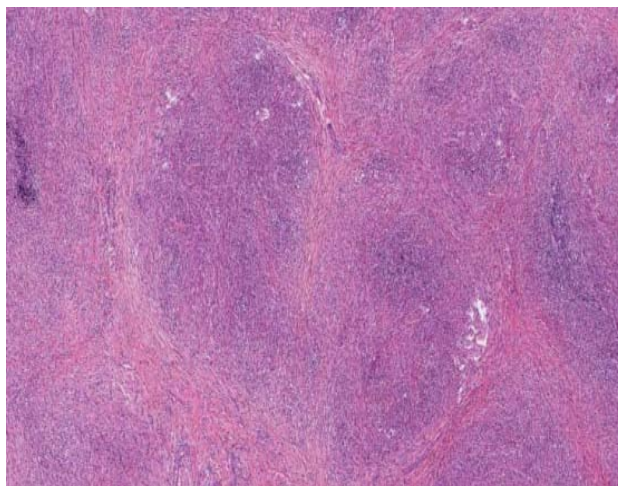


Figure 10 : Morphologie du LH scléro–nodulaire. [26]

c. LH à cellularité mixte :

Caractérisé par une architecture diffuse, ou très vaguement nodulaire, sans fibrose. Les cellules tumorales sont des CRS en nombre suffisant dispersées au sein d'un contingent réactionnel associant des lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires et macrophages. [18] (figure11)

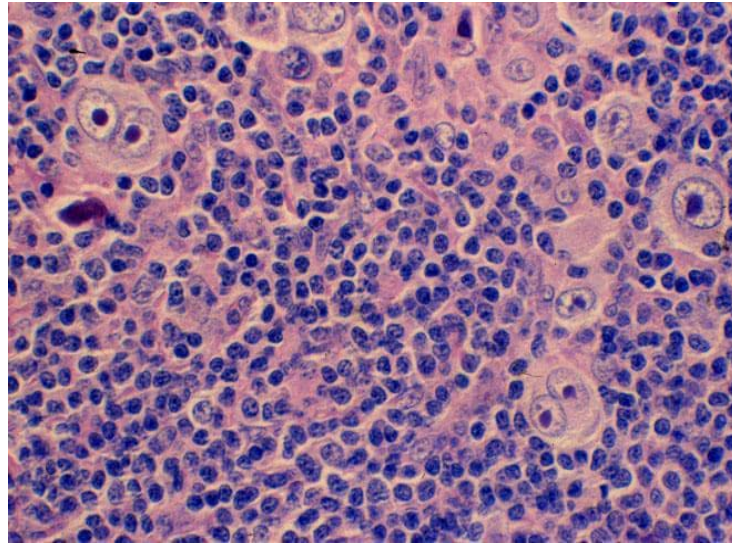


Figure 11 : Morphologie du LH à cellularité mixte. [27]

d. LH à déplétion lymphoïde :

Le LH en déplétion lymphoïde présente un schéma de croissance hypocellulaire diffus, avec une augmentation des zones de fibrose, de nécrose et une grande pauvreté du contingent lymphocytaire réactionnel. Par ailleurs, on note une grande richesse absolue ou relative en cellules tumorales. [18] (figure12)

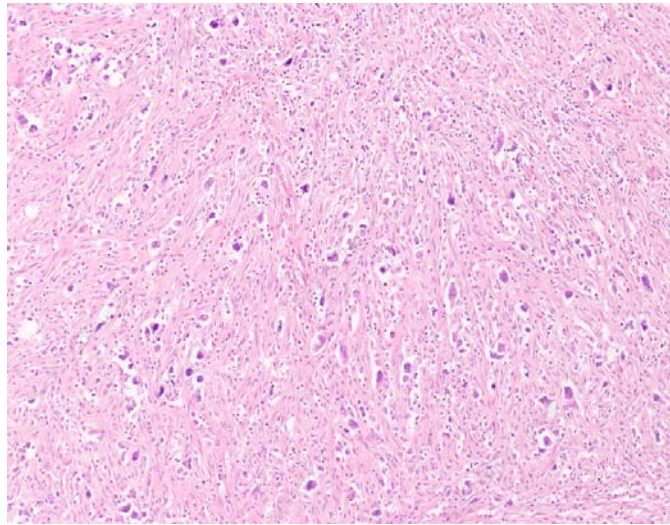


Figure 12 : Morphologie du LH à déplétion lymphoïde. [28]

3.2. Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire : (LHNPL)

L'architecture ganglionnaire normale est remplacée dans une proportion variable par un infiltrat nodulaire, diffus, composé de petites lymphocytes, mêlées à des histiocytes plus ou moins nombreuses, organisées en amas, au sein desquels se détachent des cellules tumorales de grande taille, dites cellules lymphocytic predominant (LP) ou cellules popcorn . Les cellules tumorales sont caractérisées par [25] :

- Un noyau volumineux, souvent multilobé, à la chromatine fine, contenant plusieurs discrets nucléoles basophiles.
- Un cytoplasme abondant et pâle, avec un rapport nucléo–cytoplasmique élevé.
- Les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles ainsi que les plasmocytes sont généralement absentes.
- Absence de nécrose. (Figure 13)

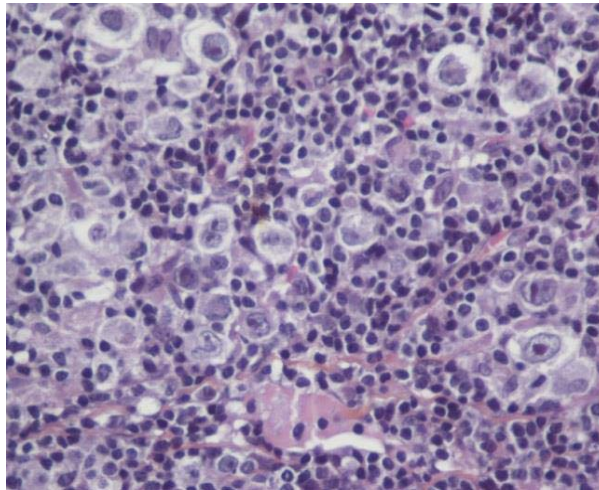


Figure 13 : Morphologie du LH nodulaire à prédominance lymphocytaire. [25]

4. Etiopathogénie :

L'étiologie exacte du LH est inconnue. Cependant, il existe un risque accru de LH en cas d'infection par le virus Epstein–Barr (EBV), de maladies auto–immunes et d'immunosuppression. Il existe également des preuves de prédisposition familiale au LH.

4.1. L'Epstein Barr Virus (EBV) :

L'EBV est un virus à ADN de la famille des Herpes Virus. Il infecte environ 90% de la population adulte. Après une primo infection la personne infectée conserve l'EBV durant toute sa vie.

Le lien entre LHC et EBV a historiquement été suspecté, devant des taux élevés d'anticorps anti–EBV sériques chez les patients atteints de LHC, comparés à ceux des patients atteints d'autres lymphomes [29]. Le génome de l'EBV a par la suite été mis en évidence dans les cellules tumorales de 20–25% des cas de LHC. [29, 31]

La proportion de cas de LHC EBV+ varie selon l'origine géographique/ethnique, le milieu social, sanitaire, l'âge, le sexe et le sous–type histologique [30]. Ainsi la prévalence des cas EBV+ est plus importante dans les pays en voie de développement, possiblement en raison d'une immunodépression latente et/ou d'un contact plus précoce avec l'EBV. Les Enfants (avant 10 ans

notamment) et les sujets âgés font plus souvent des LHC EBV+, de même que les asiatiques et les hispaniques (par rapport aux blancs et aux noirs). Le sous-type de cellularité mixte est le plus fortement relié à l'EBV [32].

L'aspect histopathologique et immunohistochimique des LHC EBV+ est identique à celui des LHC EBV-. Cependant cette ressemblance est vraisemblablement superficielle et les mécanismes moléculaires qui sous-tendent les cas EBV+ et ceux qui sous-tendent les cas EBV- sont potentiellement différents.

4.2. Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)

Le risque relatif de LH chez les patients infectés par le VIH est 5 à 26 fois plus élevé que dans la population générale. Le taux d'incidence est estimé à environ 50 cas pour 100 000 personnes par an [33,34], avec une nette prédominance des sous types histologiques de cellularité mixte et à déplétion lymphoïde.

Les patients infectés par le VIH qui développent un LH, ont un taux de CD4 plus faible que les témoins (les patients infectés par le VIH sans lymphome) [34]. Cependant, au moment du diagnostic de LH, les patients présentent généralement une diminution modérée des lymphocytes CD4+ (entre 150 et 260 cellules/ μ L [35,36]). On a supposé que ce fait, pourrait s'expliquer par le fait qu'un certain nombre de lymphocytes CD4-positifs sont nécessaires pour faciliter le développement du microenvironnement et la prolifération des CRS [37,38]. À leur tour, les CRS produisent de nombreuses cytokines et chimiokines, ce qui entraîne un afflux de cellules CD4 activées, d'histiocytes et d'autres cellules. D'autre part, un taux de CD4 très bas conduirait à une altération de ces mécanismes et par conséquent, à une condition plus défavorable au développement du LH chez les VIH positifs sévèrement immunodéprimés. [36, 39, 40]

4.3. Formes familiales du LH :

Le risque global du LH chez les parents au premier degré d'un patient atteint de LH a montré un chiffre 3,3 fois plus élevé que chez la population générale. Le risque chez les frères et

sœurs était significativement plus élevé que chez les parents et/ou les enfants. Un risque très élevé de LH a été constaté chez quelques patients, ayant plusieurs parents au premier degré affectés (2,8% à 8,4%) et chez des frères jumeaux (13%). Le risque familial chez les sœurs était plus élevé que chez les frères ou les frères et sœurs de sexe différent. [41]

4.4. Déficits immunitaires :

Les pathologies favorisant le développement du LH sont connues et restent exceptionnelles. Il s'agit principalement des déficits immunitaires constitutionnels tels que : l'ataxie télangiectasie, les syndromes lymphoprolifératifs liés à l'X, les déficits immunitaires combinés et les syndromes récemment identifiés liés aux anomalies des voies d'apoptose. Des déficits immunitaires acquis après leucémies aiguës, allogreffe ou transplantations d'organes et après un traitement prolongé par les immunosuppresseurs ont également été rapportés à l'origine du développement du LH. [42]

4.5. Facteurs environnementaux :

Persson et Col, sur une étude concernant 31 cas du LH, ont mis en évidence une augmentation significative du risque de la maladie, d'une part chez les menuisiers et les bûcherons exposés aux bois frais, d'autre part lié à l'exposition aux produits phytosanitaires (pesticides). Dans tous les cas, les risques étaient multipliés par un facteur de 2 à 7, par rapport à des témoins non exposés. [43]

II. Historique de la radiothérapie du lymphome de Hodgkin

En décembre 1895, Wilhelm Conrad Röntgen, a d'abord publié sa découverte des rayons X dans une courte communication à la Société de Physique Médicale de Würzburg. Les effets biologiques des nouveaux rayons ont été rapidement identifiés et ils ont été presque immédiatement utilisés en dermatologie. [44, 45, 46]

En 1902, Pusey, a publié ce qui semble être le premier cas documenté de radiothérapie du LH. La figure (14) montre un garçon de 4 ans chez qui on a diagnostiqué un LH. Les

adénopathies hypertrophiées du côté droit du cou avaient été retirées chirurgicalement. En septembre 1901, le garçon a été adressé à Pusey, pour une exposition aux rayons X des adénopathies du côté gauche du cou. Il y avait une masse ganglionnaire sur le côté gauche aussi grande qu'un poing. Après exposition aux rayons X, le gonflement a rapidement diminué et en 2 mois, les adénopathies étaient réduites à la taille d'une amande. [47]

En 1903, Senn, également de Chicago, a publié de façon plus détaillée ses cas : le premier cas illustré à la figure (15), correspond à un patient âgé de quarante-trois ans, fermier de profession et qui présentait depuis un an avant le traitement des adénopathies cervicales bilatérales presque synchrones, en plus des adénopathies axillaires et inguinales. L'évolution a été marquée par des signes respiratoires, en rapport avec des ganglions médiastinaux et l'examen clinique a révélé une splénomégalie. Le traitement par radiothérapie a comporté 34 fractions du 29 mars au 24 avril 1902. À la fin du traitement toutes les adénopathies irradiées ont presque disparues. Senn, a conclu que l'éminent succès obtenu par l'utilisation des rayons X ne laisse aucun doute sur l'effet curatif de la thérapie de Röntgen dans le traitement du LH. [48]



Figure 14 : Un cas du lymphome de Hodgkin qui a été traité en 1901. [47]

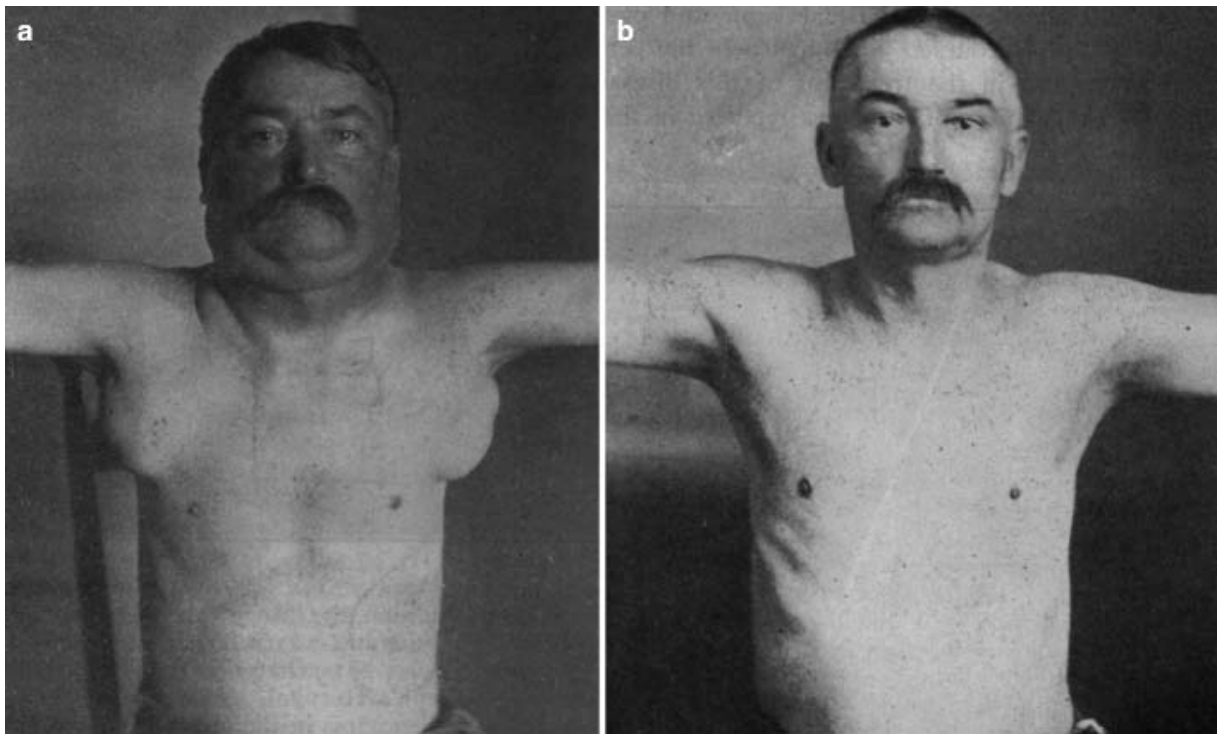


Figura 15 : Un cas du lymphome de Hodgkin, traité en 1902. [48]

La RTH était l'unique traitement proposé aux patients atteints du LH. Utilisée seule, elle devait être étendue, le schéma standard comprenait une irradiation lymphoïde subtotale avec des complications à moyen et à long terme non négligeables, notamment les cancers radio-induits (4–20%). Les premiers effets secondaires après RTH étendue décrits en 1980 [49], ont permis d'abandonner cette technique de traitement, ainsi que la radiothérapie exclusive dans les formes localisées sus diaphragmatiques en 1990, alors que, les indications de chimio-radiothérapie dans les stades disséminés ont été réduites. Les progrès récents des techniques d'irradiation (machines : tomothérapie/ Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), imageries : TEP scanner, nouvelles techniques de radiothérapie : Radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT), la radiothérapie guidée par l'image (IGRT), Protonthérapie) ont permis de changer les anciens paradigmes et le développement d'autres concepts de la RTH du LH, dont l'involved field radiation therapy (IFRT), devenant le standard en association à une polychimiothérapie séquentielle [50].

Les premiers essais fructueux de la CTH remontent à 1946, avec l'usage de la Méchloréthamine, par Jacobson et Goodman aux Etats Unis [51], avec la moutarde à l'azote (alkylant), puis les alcaloïdes de la pervenche et les dérivés de la Méthyl-hydrazine [49,53]. La période 1950–1970, a été marquée par de grandes innovations thérapeutiques, avec l'utilisation par Easson en Angleterre[53] et Kaplan aux États–Unis[54], de fortes doses de RTH avec des faisceaux d'haute énergie et la polychimiothérapie par De Vita [55]et Jacquillat [56]. Après 1970, des traitements dits combinés, associant radio et chimiothérapie, ont été appliqués avec succès par les différentes équipes. [49,52]

Les rémissions obtenues après une monothérapie ont été de courte durée, les protocoles de polychimiothérapie ont été introduits aux USA en 1964, avec le MOPP qui a permis d'obtenir des guérisons y compris dans les formes étendues devenant le standard. Ce protocole a été remplacé par le schéma hybride (MOPP/ABV) dans les années 1980 – 90, puis par l'ABVD, devenu dans les années 2000, le traitement de référence des LH quel qu'en soit le stade compte tenu de son efficacité comparable à celle du protocole hybride et sa moindre toxicité [52]. En 1990, German Hodgkin Lymphome study Group (GHSG), décide d'exploiter le concept d'intensification de la chimiothérapie, dont l'objectif étant de diminuer le nombre de formes réfractaires primaires qui représentent 30–40% des patients appartenant aux stades étendus, c'est ainsi que le protocole BEACOPP est développé. [57]

1. Radiothérapie conventionnelle :

En plus des progrès des techniques d'irradiation, des changements des anciens concepts de RTH en termes de volumes irradiés, doses administrées et les indications ont été explorées pour garder le bon contrôle locorégional de la maladie, mais aussi pour réduire les toxicités et éviter toute irradiation inutile.

1.1. Les techniques d'irradiation :

L'irradiation des LH a évolué d'une irradiation à champ étendu (Extended-field *radiotherapy*), incluant les aires ganglionnaires envahies et non envahies, à une irradiation des aires ganglionnaires envahies uniquement (involved field *radiotherapy*: les aires ganglionnaires définies selon Ann Arbor).

La définition des aires ganglionnaires est basée sur les données anatomiques [58]. Grâce à la tomographie par émission de positons couplée au scanner (TEP–scanner), Girinsky et al, ont développé par la suite sans modification anatomique, la radiothérapie basée sur les ganglions envahis involved node *radiotherapy* (INRT).

a. Irradiation à champ étendu (EFRT) :

Cette technique consiste à irradier les aires ganglionnaires envahies et non envahies, nous distinguons deux techniques [59] : (Figure 16)

Mantelet : traite l'irradiation sus–diaphragmatique, elle inclut dans sa forme complète les deux régions cervico–sus–claviculaires, les deux régions axillaires et le médiastin. Le mantelet peut être modifié : élargi à l'anneau de Waldeyer (atteinte rare dans le LH), suppression du médiastin, inclusion d'un volume pulmonaire adjacent en cas d'envahissement du poumon par contiguïté et protection partielle du médiastin inférieur (cœur et péricarde).

Y inversé : correspond à l'irradiation sous– diaphragmatique, elle vise les ganglions lombo–aortiques, les chaînes iliaques et inguinales. Il est habituel d'y associer une irradiation de la rate.

Lorsque toutes les principales régions ganglionnaires sus et sous–diaphragmatiques sont irradiées, on parlait d'irradiation lymphoïde totale. Si les ganglions pelviens n'étaient pas inclus, on parlait d'irradiation ganglionnaire subtotale.

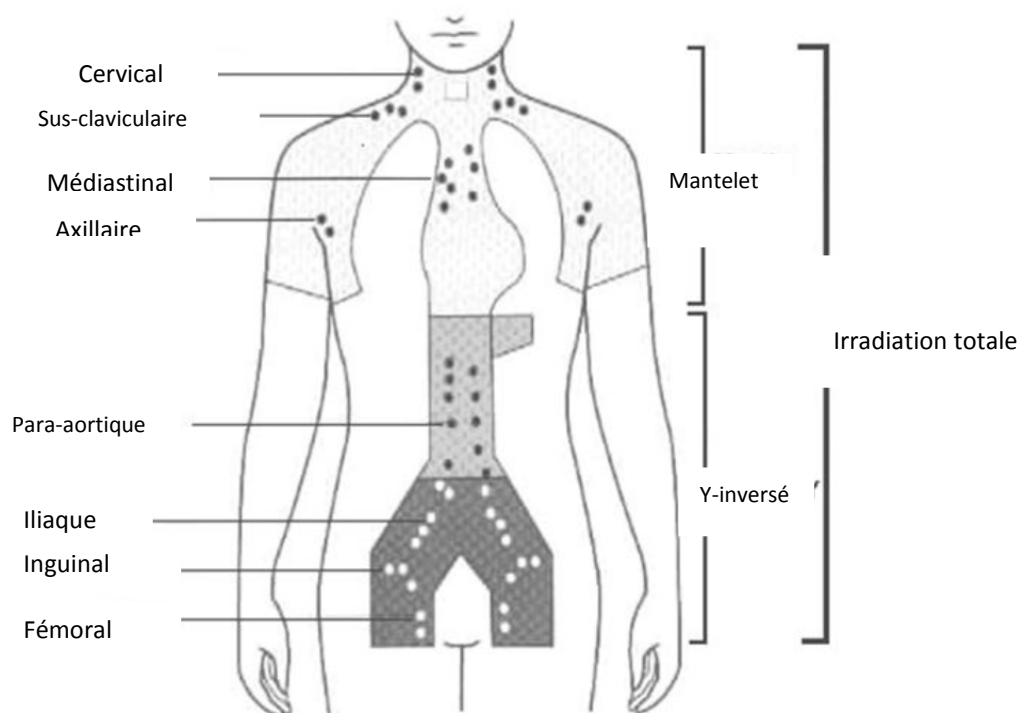


Figure 16 : Les techniques de la radiothérapie à champ étendu EFRT.[59]

b. Irradiation localisée aux sites initialement atteints (IFRT):

Elle est basée sur l'irradiation des aires anatomiques contenant les ganglions initialement envahis avant la chimiothérapie. Cependant, il s'agissait encore d'une irradiation relativement étendue, puisque l'ensemble de l'hémicou devait être irradié dès qu'un ganglion cervical était envahi et l'ensemble du médiastin dès lors qu'un seul ganglion médiastinal était atteint. La même règle s'appliquait en dessous du diaphragme avec une couverture de l'ensemble de la barre lomboaortique et/ou du pelvis, même en cas d'atteinte initiale très limitée dans ces territoires. Enfin, en cas d'atteinte inguinale initiale, l'aire ilio-obturatrice homolatérale était incluse dans le volume cible anatomoclinique.

On définit ainsi 5 territoires sus diaphragmatiques, dont les limites sont les suivantes [60]:

- Cervical (Droit / Gauche): En Haut, Mastoïde, En Bas, Limite Inférieure De La Clavicule, En Dehors, A 1 Cm De l'articulation Acromio–Claviculaire. Si Une Adénopathie Cervicale Est Présente, l'ensemble De Cette Aire Doit Etre Irradié. Il Est Possible, En Cas d'adénopathie Sus–Claviculaire Isolée d'abaisser La Limite Supérieure A l'interligne C1–C2 Pour Préserver Les Parotides.
- Axillaire (Droit / Gauche): Le Bord Supérieure, Inclut La Partie Supérieure De La Clavicule Et Donc l'aire Sus–Claviculaire, En Dedans, On s'arrêtera Au Bord Externe Des Corps Vertébraux, Le Bord Inférieur, Inclut La Pointe La Plus Latérale De La 6ème Cote, Le Bord Interne, 1 Cm De Poumon.
- Médiastin : La Limite Supérieure, Est Située A l'interligne C7–T1 Et Inclut En Général Les Aires Sus–Claviculaires, La Limite Inférieure, Est Classiquement Placée 4 Cm Au Dessous De La Masse Médiastinale Initiale Avant Chimiothérapie, Le Choix Des Limites Latérales, Prend En Compte La Régression Tumorale Après Chimiothérapie Et Les Hiles Pulmonaires Sont Systématiquement Irradiés.

De même pour les aires sous diaphragmatiques, on peut définir une aire lombo-splénique, deux aires iliaques droite et gauche et deux aires inguinales avec des limites similaires à celles décrites dans les champs classiques.

c. Irradiation nodale (INRT) :

Avec la planification de la radiothérapie conformationnelle basée sur le scanner et le développement de la TEP–scanner, Girinsky et al, ont élaboré le concept de radiothérapie (involved node) dans le protocole de l'European Organization for Research and Treatment Cancer Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (EORTC–Géla) H 10 [61]. Cette irradiation a permis une limitation des champs à la maladie initiale de la TEP–scanner, sans impact sur la survie [61,62].

Le volume cible anatomoclinique, comprend le volume tumoral macroscopique identifié par la TEP–TDM de stadification, en excluant les structures adjacentes normales (musculaires,

parenchymateuses, osseuses ou vasculaires). Ses limites dans l'axe craniocaudal correspondent aux adénopathies avant la chimiothérapie. Le volume cible anatomoclinique est adapté aux redéploiements tissulaires, après réduction du volume ganglionnaire postchimiothérapie latéralement et dans l'axe antéropostérieur afin de ne traiter que le site ganglionnaire concerné par la maladie initiale.

Vu les difficultés à mettre en place l'INRT dans plusieurs centres, une radiothérapie limitée de type involved site (ISRT) a été élaboré par l'International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG).

d. Irradiation du site atteint (ISRT) :

Cette technique est issue de protocole pédiatrique. Le volume cible anatomoclinique est défini comme dans la technique involved node avec une extension de 1,5 cm en craniocaudal créée non pas automatiquement mais en délinéant manuellement l'aire ganglionnaire située en amont et en aval du niveau initialement atteint.[63] (Figure 17)

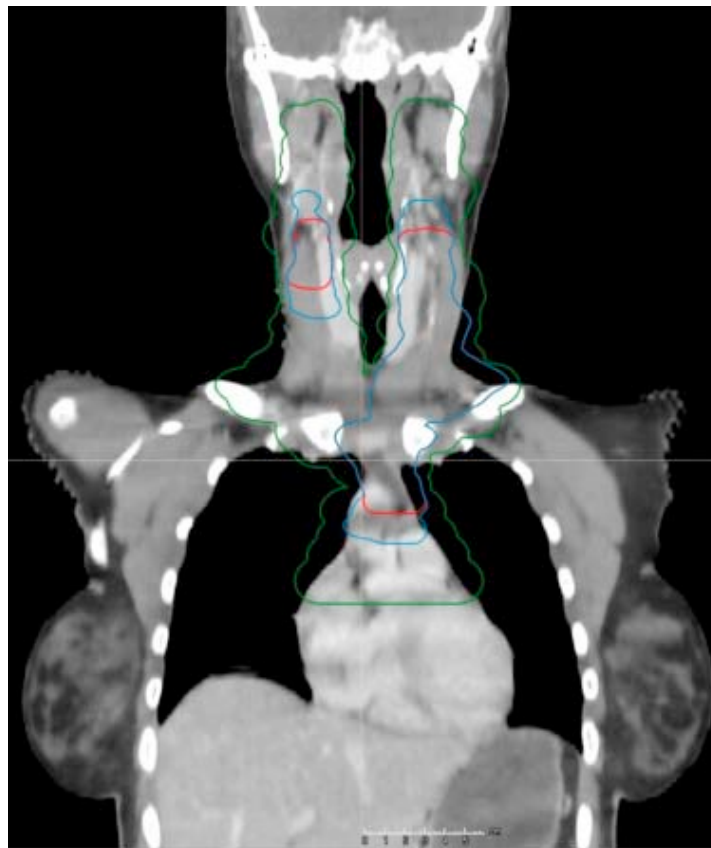


Figure 17 : Définition des volumes cibles anatomocliniques selon les différentes techniques d'irradiation des lymphomes de hodgkiniens: involved field (vert), involved site (bleu), involved node (rouge).[63]

1.2. Dose totale et fractionnement :

Initialement la RTH exclusive était le traitement standard des stades localisés, avec des doses de plus de 40 Gy, puis la dose de 40 Gy est devenue la référence pour les territoires envahis traités par irradiation exclusive.

Cette dose a fortement été remise en question à la fin des années 1990, par la méta-analyse de Loeffler et al. [64] La désescalade de dose a été possible, suite aux données des essais thérapeutiques menés par les différents groupes de travail au cours des dix dernières années, car on ne retrouvait aucune différence significative en termes de survie sans récurrence ou de survie globale avec des doses de 20 à 30 Gy.

Aujourd'hui, le standard de traitement pour les patients de stade limité favorable est une chimiothérapie ABVD de 2 cycles combinée à une radiothérapie de 20 Gy et celui pour les patients de stade limité défavorable est une chimiothérapie ABVD de 4 cycles combinée à une radiothérapie de 30 Gy [65, 66]. Pour les patients de stade avancé présentant une masse résiduelle après la chimiothérapie, une irradiation ciblée de 36 à 40 Gy est généralement administrée. [67]

L'irradiation ganglionnaire doit être délivrée selon un fractionnement classique soit 1,8 à 2 Gy par fraction et 5 fractions par semaine jusqu'à la dose prescrite. Si des parties importantes du poumon ou du cœur sont incluses, la dose par fraction peut être réduite à 1,5 Gy.

Les données disponibles indiquent que le choix du fractionnement n'est pas critique pour le contrôle du LH et qu'il convient de sélectionner un schéma présentant moins de toxicité pour les organes à risque (OAR), notamment le cœur et plus spécialement les coronaires.

2. Radiothérapie conformationnelle:

Les progrès technologiques de cette fin de siècle, les performances des techniques d'imagerie, des systèmes informatiques et des appareils de traitement n'ont cessé de se développer. Actuellement les onco- radiothérapeutes ont à leur disposition beaucoup de moyens pour assurer une radiothérapie de précision, dont la radiothérapie conformationnelle.

Grace au scanner, assurant une imagerie en 3D et au collimateur multilames au niveau des machines, nous avons pu améliorer le taux de contrôle local tout en limitant la toxicité.

Cette technique de planification du traitement nécessite des moyens technologiques performants, un capital humain bien formé et une méthodologie correcte. Le contrôle de qualité est essentiel pour garantir une qualité du traitement, une protection du patient et une protection des organes à risque grâce à une meilleure conformité entre les volumes à traiter et les volumes à irradier.

2.1. Les volumes à irradier :

L'irradiation conformationnelle vise à délivrer une dose absorbée égale à la dose prescrite et répartie de manière homogène.

Du fait des incertitudes liées à l'extension tumorale, aux mouvements du patient, de ses organes et à la réalisation du traitement, des marges de sécurité sont nécessaires. Ces marges aboutissent à la définition de plusieurs volumes emboîtés, dépendant soit de critères cliniques (volume tumoral macroscopique et volume cible anatomoclinique), soit des conditions d'irradiation (volume prévisionnel). [68, 69]

L'international commission on radiation units (ICRU) a défini 5 volumes à prendre en compte lors d'irradiation :

- Gross tumor volume (GTV) : Il comprend l'ensemble des lésions tumorales, mesurables, palpables ou visibles, avec les moyens actuels d'imagerie. Sa détermination est directement corrélée aux limites de l'imagerie. [69]
- Clinical target volume (CTV) : Il comprend l'ensemble du volume anatomique, dans lequel on veut éradiquer la maladie cancéreuse macroscopique et/ou microscopique. Il implique l'évaluation des risques d'envahissement en fonction des connaissances cliniques et la prise en compte des risques encourus éventuellement par les tissus sains inclus dans ce volume. Il est défini selon les mêmes principes que le GTV, avec une marge de sécurité définie autour du volume tumoral macroscopique. [69]
- Planning target volume (PTV) : Il s'agit du volume le plus large, tenant compte de toutes les incertitudes et sur lequel s'effectue l'étude dosimétrique, permettant de définir le plan de traitement.

C'est un concept géométrique qui est défini à partir du volume cible anatomoclinique, avec une marge de sécurité prenant en compte toutes les incertitudes liées au patient, à la mise en place et à l'équipement.

Treated volume (TV) : Il correspond au volume entouré d'une surface isodose spécifiée par le radiothérapeute, correspondant à un niveau de dose minimale permettant d'atteindre le but du traitement. Dans l'idéal, ce volume traité devrait correspondre au volume prévisionnel. [69, 70]

Un indice de conformité peut être utilisé, quand le volume cible prévisionnel est entièrement enveloppé par le volume traité. Un tel indice a été défini comme le rapport du volume traité au volume cible prévisionnel et peut être utilisé comme l'un des éléments du processus d'optimisation. La radiochimiothérapie devrait conduire à une valeur de cet indice proche de l'unité [69].

Irradiated volume (VI) : le volume irradié est le volume de tissus recevant une dose considérée comme significative vis-à-vis de la tolérance des tissus sains.

3. Techniques modernes de la radiothérapie

L'irradiation fait appel à des faisceaux de photons, d'électrons ou de protons en fonction des situations cliniques et des moyens disponibles. L'utilisation des techniques modernes a permis une meilleure conformité de la dose avec de forts gradients pour protéger les organes à risque (OAR).

Dans cette optique, la définition des volumes cibles ainsi que la vérification et la surveillance du traitement délivré sont essentielles. L'imagerie diagnostique doit comporter une TDM (avec injection d'iode) et une TEP, modalités indispensables pour la définition des volumes cibles. Idéalement les images utilisées pour réaliser le plan de radiothérapie doivent être obtenues en position de traitement (on utilise le même dispositif de contention), cela permet après fusion avec le scanner de simulation, une délimitation très précise du volume tumoral macroscopique avant la chimiothérapie.

L'utilisation du scanner injecté est essentielle afin de différencier les adénopathies des vaisseaux. Le volume tumoral macroscopique doit être systématiquement inclus dans le volume

cible anatomoclinique, qui doit contenir la maladie initiale après exclusion des OAR : poumons, muscles, cœur, vaisseaux, etc. La création d'un volume cible interne défini selon le rapport 62 de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), peut être justifié pour prendre en compte la mobilité interne des volumes cibles et des organes, en particulier au niveau thoracique et abdominal supérieur, où des marges entre 1,5 et 2 cm dans l'axe craniocaudal peuvent être nécessaires. Les marges pour obtenir le volume cible prévisionnel sont variables d'un centre à l'autre et doivent prendre en compte la fiabilité des dispositifs d'immobilisation et les caractéristiques physiques des faisceaux.

Même si la RTH conformationnelle est le traitement standard actuel, les techniques modernes comme la modulation d'intensité, l'inspiration bloquée, la radiothérapie guidée par imagerie sont de plus en plus utilisées par les équipes pour des situations particulières notamment : lors d'une atteinte médiastinale pour une meilleure protection du cœur, pour les volumes complexes notamment à côté de la moelle, afin d'assurer une meilleure conformité et en cas de grand volume pour gérer la zone de jonction des faisceaux source de sous et surdosage dans la radiothérapie classique (l'arthérapie volumétrique par modulation d'intensité et la tomothérapie).

La protonthérapie est une technique séduisante qui assure la meilleure conformité et une meilleure protection des OAR, grâce aux caractéristiques des particules utilisées (protons). Ainsi la tumeur est décomposée en plusieurs couches de profondeurs différentes et grâce au pic de Bragg la dose reçue après le balayage de la tumeur est presque nulle. Actuellement cette technique peut être modulée et on parle de protonthérapie avec modulation d'intensité. Malheureusement, elle est coûteuse, complexe et nécessite une infrastructure dédiée.

III. Le profil épidémiologique :

1. Incidence:

L'épidémiologie du lymphome hodgkinien a toujours été une source de fascination pour les chercheurs, en raison de ses caractéristiques hétérogènes de présentation. Le LH est un néoplasme rare d'origine B, dont l'incidence varie considérablement selon plusieurs critères notamment l'âge et le sexe.

Les estimations françaises de l'incidence du lymphome de Hodgkin en 2018, sont parmi les plus élevées d'Europe [71]. Elles sont également un peu plus élevées que celles publiées par le programme américain : Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) (3,7 versus 3,0 chez l'homme et 2,7 versus 2,3 chez la femme pour 100 000 personnes/an sur la période 2006–2015), bien que les populations de référence (Europe pour les estimations françaises et population US–2000 pour le SEER) ne soient pas entièrement superposables. [72]

Selon les dernières estimations de GLOBOCAN, [73] en 2018, l'incidence du LH a signalé de 79 990 cas dans le monde et a représenté 26 167 décès. Des différences régionales dans la prévalence du LH ont été signalées, avec un taux d'incidence standardisé selon les âges (ASIR) de 3,58 pour 100 000 en Europe occidentale, de 1,45 pour 100 000 en Afrique du Nord et au Moyen–Orient, de 1,18 pour 100 000 en Asie de l'Est, contre environ 0,4 pour 100 000 en Afrique subsaharienne. [74]

Au Maroc, selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC), un nombre total de 331 cas de lymphomes Hodgkiniens a été enregistré entre 2013 et 2017, soit 1,3% de tous les cancers enregistrés et 14,8% des hémopathies malignes. Son incidence standardisée sur la population Mondiale et Marocaine était de 1,5 pour 100 000 habitants [75]. Le registre du cancer de Rabat dans sa dernière publication, rapporte les données de 3 années d'études (2009 à 2012), le LH représentait 14,9% de l'ensemble des hémopathies malignes, avec une incidence brute estimée à 1,8 pour 100 000 habitants. [76]

Les données des séries de cas rapportées dans la littérature sont très variables, ceci est dû probablement à la diversité de la population, le nombre de cas, le risque infectieux lié à l'EBV et le niveau socioéconomique du pays. Ainsi nous retrouvons une fréquence annuelle de 37 cas par an dans un travail de Mettler et al,[77], à propos d'une série de 258 patients traités entre 2008 et 2014. Dans une autre étude sur le LH en Japon, [78] a noté aussi une fréquence élevée qui a enregistré entre 2006 et 2011, 127 cas soit 21 cas/ans.

Au Maroc, Dr Bezzari[79] a recensé 60 cas de LH traités au centre d'oncologie radiothérapie du CHU Hassan II de Fès. La fréquence annuelle des cas a varié entre 8 et 12 cas/an, avec une moyenne de 9 cas par an. (Tableau XXIX)

Dans notre travail, nous avons recensé 131 cas sur une période de 16 ans, soit 8 cas par an. Cette fréquence faible peut être expliquée par l'histoire des services d'hématologie et d'oncologie au CHU Mohammed VI, car initialement nous n'avons pas d'hospitalisation et jusqu'à 2011, tous les LH ont été traités principalement au centre d'oncologie Ibn Rochd à Casablanca ou l'institut national d'oncologie à rabat et après 2012, c'est l'augmentation des centres de radiothérapie dans le secteur libéral qui peut expliquer ce biais de recrutement.

Tableau XXIX : Nombre de cas de maladie de hodgkin et durée d'étude selon les auteurs.

Auteurs	Nombre de cas	Duré d'étude
Kon Song et al [78]	127	2006–2011
Johnson et al [80]	1203	2008–2012
Mettler et al [77]	258	2008–2014
Adam et al [81]	133	2014–2019
Benlakhhal et al [82]	444	2008–2013
Bezzari [79]	60	2003–2009
Notre série	131	2005–2020

2. Age :

L'incidence bimodale du LH selon l'âge, qui faisait l'unanimité dans la littérature, est entrain de disparaître progressivement, avec une nette diminution de l'incidence chez les sujets âgés.

En 2018, la population âgée de plus de 50 ans a montré une diminution en France par rapport à l'Amérique, (3,8 versus 4,1 chez l'homme et 2,1 versus 2,5 chez la femme pour 100 000 personnes années). Par ailleurs nous avons noté, une augmentation nette de l'incidence chez l'adulte jeune (20–30 ans) en France, comparativement à l'Amérique, (6,7 versus 4,0 chez l'homme et 6,4 versus 3,9 chez la femme pour 100 000 personnes années). [71][72]

La société canadienne de cancer, a montré sur une étude allant de 2013 à 2017, que le LH occupe la troisième place (11%) selon le classement des cancers chez les jeunes et les jeunes adultes âgés de 15 à 29 ans. [83]

Selon le registre des cancers du grand Casablanca, (2013–2017), la distribution des cas du LH selon l'âge, avait objectivé une prédominance de jeunes femmes âgées entre 20 et 24 ans et des adolescents de sexe masculin âgés entre 15 et 19 ans avec des proportions respectives de 20,5% et 11% .[75](Figure 18)

Dans notre série, la moyenne d'âge était de 31 ans avec des extrêmes allant de 16 à 66 ans. Nos résultats sont proches de nos voisins tunisiens qui ont objectivé une moyenne d'âge de 30 ans (16–75 ans) [82] et une série faite au Kuwait (15–65 ans) avec une moyenne de 29 ans. [84]

Cependant, la fréquence de l'immunodépression liée au VIH dans les pays subsahariens engendre une atteinte plus précoce, particulièrement en Ethiopie (22 ans) [81] alors qu'il survient plus tardivement dans les pays asiatiques spécialement au Japon (42 ans)[78]. (Tableau XXX)

Tableau XXX: L'âge moyen et les extrêmes d'âge des patients en fonction des pays.

Pays	La moyenne d'âge (ans)	Extrêmes d'âge
France [86]	31	15–71
Allemand [77]	34	18–60
Japon [78]	42	18–72
USA [80]	35	18–76
Tunisie [82]	30	16–75
Kuwait [84]	29	15–65
Algérie [85]	35,5	14–79
Ethiopie [81]	22	10–69
Notre série	31	16–66

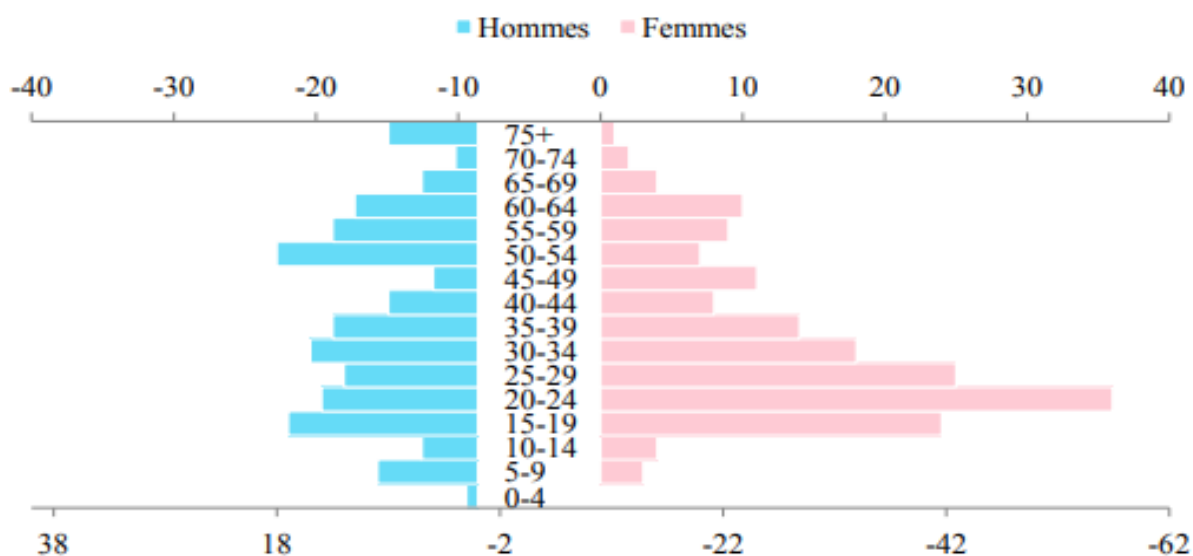


Figure 18 : Répartition du nombre de cas de lymphomes hodgkinien par classes d'âge et par sexe, registre des cancers du grand Casablanca 2013 – 2017.[75]

3. Sex-ratio :

Partout dans le monde, on retrouve une différence d'incidence de la maladie entre hommes et femmes, avec une incidence plus élevée chez les hommes notamment aux États-Unis, où l'incidence est de 3 chez l'homme contre 2,3 chez la femme, avec un sex-ratio de 1,3. [72] En France, l'incidence du LH chez l'homme et la femme est respectivement de 3,7 et 2,7 pour 100 000 hab, soit un sex-ratio de 1,4. [71]

Pour les pays subsahariens la prédominance masculine paraît plus nette et le sex-ratio dépasse en général 2, une étude en Ethiopie a montré un sex-ratio de 2,16. [81]

Au Maroc selon le registre de cancer de la région du grand Casablanca (2013-2017) la proportion de femmes atteintes était plus élevée que celle des hommes (53% contre 47% des cas respectivement). [75]

Nos résultats sont assez proches d'une étude Tunisienne prospective et multicentrique intéressant 444 patients, avec un sex-ratio de 0,99. [82] (Tableau XXXI)

Tableau XXXI: Le sex-ratio du LH en fonction des pays.

Pays	Nombre de cas	Hommes	Femmes	Sex-ratio (H/F)
Japon [78]	127	75	52	1,44
Tunisie [82]	444	221	223	0,99
Algérie [85]	108	66	42	1,57
Kuwait [84]	140	83	57	1,45
Ethiopie [81]	133	91	42	2,16
Notre série	131	62	69	0,89

IV. Diagnostic du lymphome de Hodgkin :

1. Clinique :

1.1. Le délai de consultation :

Dans nôtre série, le délai de consultation (calculé entre le début de la symptomatologie et la consultation), était de 10 mois en moyenne, avec des extrêmes allant de 3 à 48 mois, il est concordant avec une étude réalisée à Fès avec une moyenne de 9,6 mois[79]et il est allongé par rapport à une étude casablancaise [87] et algérienne [85] qui ont recensé respectivement des délais de 8 et de 7,8 mois. Ceci peut être expliqué par la difficulté d'accès aux soins chez la population du milieu rural, le retard du bilan du fait de manque de moyens, le recours au traitement symptomatique ou un traitement antituberculeux démarré sans preuve vu le contexte épidémiologique au Maroc.

1.2. Les circonstances de découverte :

a. Atteinte ganglionnaire:

Le LH est révélé dans 70–80% des cas par des adénopathies périphériques, touchant préférentiellement les aires cervicales basses ou sus-claviculaires dans 60 à 80% des cas et les axillaires ou inguinaux sont retrouvées dans 10 à 20% des cas. [88]

Dans environ 10% des cas, il peut être découvert devant des adénopathies médiastinales mises en évidence sur une radiographie thoracique réalisée de manière fortuite, ou à l'occasion de signes de compression (toux, dyspnée, douleur) quoi que rares. [88]

Notre série reprend ces caractéristiques de façon quasi-similaire : les ADP périphériques ont été la manifestation révélatrice chez 125 patients (95%). Alors que les signes compressifs à type de toux, de dyspnée, de douleurs thoraciques ont révélés la maladie seulement chez 4 patients soit 3,1% des cas.

b. Les signes généraux :

Ces signes sont à rechercher en premier lieu, en raison de leur impact sur la classification clinique et le pronostic de la maladie. Ces signes accompagnent habituellement les poussées ganglionnaires, mais peuvent apparaître en dehors de toute poussée apparente. Ils regroupent [89] :

- Altération de l'état général fait d'asthénie, anorexie, amaigrissement.
- Amaigrissement : lorsqu'il atteint ou dépasse 10% du poids habituel dans les six mois précédant le diagnostic, il est considéré comme un symptôme B.
- Fièvre vespérale supérieure à 38°C pendant au moins sept jours en dehors d'infection concomitante, elle est présente dans environ 25% des patients au moment du diagnostic. Elle est le plus souvent discrète, sauf dans les stades avancés, pouvant revêtir tous les types, généralement la forme d'une fièvre ondulante de Pel–Ebstein (périodes fébriles de 1 à 2 semaines suivies d'intervalles apyrétiques de même durée) pathognomonique de la maladie. [89, 90, 91]
- Sueurs nocturnes abondantes, mouillant le linge qui obligent le patient à changer la literie ou de vêtements la nuit. [90]
- Prurit parfois associé à des lésions de grattage [92] est souvent observé chez les patients atteints d'un LH, précédant l'apparition d'ADP de plusieurs mois. Il est généralement diffus et réfractaire au traitement antihistaminique. [91]

Dans notre série, les signes généraux ont été retrouvés chez 74 patients, soit 56,5%. Ce qui concorde avec la série de Tenssaout, [93] où ce pourcentage était de 56% et aussi la série de Benlakhhal, [82] où les signes généraux étaient présents chez 62,8% .Alors qu'ils étaient plus élevés dans la série de Bezzari, [79] avec un pourcentage de 76,7%.

c. Syndrome paranéoplasique :

L'association d'un LH à des syndromes paranéoplasiques est classiquement rapportée dans la littérature, à type de : manifestations cutanées (ichtyose acquise, pemphigus, nécroses digitales...), neurologiques (syndrome cérébelleux, encéphalite limbique) ou de syndrome néphrotique. [94]

En l'absence de lien direct avec la pathologie lymphomateuse, leur traitement repose sur le traitement de la maladie primitive.

Dans notre étude, aucun cas n'a été reporté.

1.3. L'examen physique :

a. L'examen général :

Cet examen général apprécie l'indice de performance status selon l'OMS, qui permet d'appréhender la tolérance du patient aux différentes modalités thérapeutiques [95], le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) et de la surface corporelle, afin de rechercher une corrélation entre la dose de chimiothérapie administrée et les complications survenues (en particulier pulmonaire et cardiaque).

b. Atteinte ganglionnaire:

L'étude de l'atteinte ganglionnaire est capitale pour plusieurs raisons. D'une part, elle révèle la maladie dans la majorité des cas et constitue son signe majeur à l'examen clinique, d'autre part, certaines de ses caractéristiques ont des implications pronostiques certaines.

Les adénopathies périphériques sont présentes dans 80% des cas et peuvent être :

Les aires ganglionnaires cervicales sont les plus touchées par rapport aux ganglions médiastinaux, du fait de leur accessibilité à l'examen clinique.

NB : Les ganglions Hodgkiniens sont classiquement douloureux après consommation d'alcool, un signe rare mais caractéristique. [88]

Dans la série de Bezzari [79], les ADP périphériques ont été retrouvées dans 84,7% des cas, dont la localisation cervicale est prédominante (76,4%) et dans la série de Tenssaout [93], elles étaient retrouvées dans 100% des cas. Dans notre série, les ADP périphériques ont été retrouvées dans 95% des cas, dont 76% siègent au niveau des territoires cervicaux.



Figure 19 : Adénopathies sus-claviculaires bilatérales. [96]

Les adénopathies médiastinales sont souvent de découverte radiologique fortuite, mais elles peuvent se manifester par un syndrome de veine cave supérieure ou une masse sternale.

Les adénopathies sous-diaphragmatiques sont rares, l'examen clinique est pauvre, elles peuvent être compressives en manifestant par une sensibilité abdominale, ou signes indirectes indirects (une ascite ou des œdèmes déclives). [88].

La rate est un organe lymphoïde secondaire, son atteinte est considérée comme une extension ganglionnaire dans la classification clinique et pronostique de la maladie, la palpation diffuse peut montrer une splénomégalie qui doit être recherchée systématiquement et explorée en imagerie.

Dans notre série, une splénomégalie était retrouvée 9 patients soit 6,9%. Ce pourcentage est plus bas que celui retrouvé dans la série de Bezzari [79], où elle e était présente dans 20% des cas.

c. Atteinte extra-ganglionnaire :

- Hépatique :

Les localisations hépatiques sont décrites dans environ 5 à 10% des cas. Elles peuvent se manifester par une hépatomégalie avec des images nodulaires à l'imagerie et aussi une anomalie du bilan hépatique. [97]

L'hépatomégalie était retrouvée dans 4,6% des cas. Alors que dans la série de Bezzari [79] l'hépatomégalie était présente dans 12% des cas.

- Broncho–pulmonaire :

L'atteinte pulmonaire est retrouvée dans 8 à 20% des cas des lymphomes de Hodgkin, le plus souvent par contiguïté à partir d'adénopathies médiastinales. En revanche, l'atteinte primitive du parenchyme pulmonaire est beaucoup plus rare. Des localisations pulmonaires sont également observées dans les formes disséminées de la maladie et traduisent alors une diffusion hématogène et/ou lymphatique des cellules lymphomateuses. [98]

- Atteinte des séreuses :

Un épanchement pleural ou péricardique peut être spécifique ou souvent réactionnelle d'origine mécanique en cas d'atteinte médiastinale volumineuse. [98]

- Oto–rhino–laryngologiques :

La localisation du LH au niveau de la tête et du cou est souvent ganglionnaire, l'atteinte extraganglionnaire reste rare, 10 à 35% des lymphomes ORL. Il s'agit généralement d'une infiltration de l'anneau de Waldeyer dans le cadre d'une maladie disséminée et exceptionnellement primitive. La symptomatologie est peu spécifique d'où un examen endoscopique est nécessaire. [99,100]

- Ostéoarticulaire :

La localisation osseuse primitive du LH est très rare. Généralement c'est un signe d'une maladie avancée à partir d'un site ganglionnaire primitif mais peut apparaître très tôt et même révélatrice (moins de 2% des cas). Les manifestations cliniques sont peu spécifiques ; il s'agit de douleur osseuse de type inflammatoire, diffuse ou localisée, rebelle aux antalgiques usuels et anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il peut s'agir également d'une tuméfaction, ou de signes neurologiques liés à une compression médullaire ou rachidienne et très rarement une fracture pathologique. [101]

Le squelette axial est plus touché avec une atteinte vertébrale prédominante en dorsolombaire, mais on retrouve aussi des localisations au niveau du bassin, des côtes, du sternum, de la clavicule et du crâne.

Lors d'une atteinte osseuse, l'atteinte axiale serait retrouvée dans environ 77% des cas contre une atteinte périphérique seulement dans 23%.

- Médullaire :

L'atteinte médullaire du LH recherchée et connue dans les formes disséminées (15% des patients) est rarement au premier plan. Diagnostiquer par la biopsie ostéo-médullaire. [102]

- Neurologique :

Le syndrome de compression médullaire est sans doute la manifestation la plus fréquente de l'atteinte du système nerveux centrale au cours du LH. [103,104]

La localisation intracrânienne est rare, elle siège préférentiellement dans les lobes frontaux et temporaux dans leur portion basale. Elle apparaît toutefois plus fréquente si l'on y inclut l'atteinte des nerfs crâniens.

D'autres manifestations neurologiques variées sont décrites : encéphalite limbique, leuco-encéphalopathie progressive, dégénérescence cérébelleuse, etc. Qui ne sont pas dues à un envahissement néoplasique, mais qui entrent dans le cadre des manifestations paranéoplasiques.

1.4. Histologie du lymphome de Hodgkin :

Le diagnostic du LH est histologique, nécessitant un prélèvement tissulaire idéalement ganglionnaire, afin de réaliser une étude morphologique, à la recherche de cellules de CRS ou ses variantes dans un infiltrat inflammatoire polymorphe, ainsi qu'une étude immunohistochimique, pour pouvoir poser le diagnostic, une classification histologique et un phénotypage cytologique.

Afin de palier à la rareté des CRS dans les prélèvements, il est recommandé de respecter certains critères lors des prélèvements ganglionnaire, (le site, la taille, l'évolution) et de faire des relectures de lames par des anatomopathologistes experts de lymphomes.

Actuellement, le diagnostic de certitude du LH repose sur l'évaluation morphologique combinée à l'étude immunohistochimique, diminuant ainsi l'importance de l'identification de la CRS pour un diagnostic de certitude.

a. Siège de la biopsie :

a.1. La biopsie ganglionnaire ou la biopsie - exérèse (adénectomie) :

La biopsie ganglionnaire et idéalement la biopsie - exérèse (adénectomie) d'un ganglion périphérique est le standard pour le diagnostic positif du LH. Le choix du site du prélèvement est cadré par la facilité d'accès, la sécurité du patient, la taille du prélèvement et la durée d'évolution du ganglion. En l'absence d'adénopathie périphérique, une biopsie échoguidée, ou scannoguidée et même parfois chirurgicale peuvent être réalisées malgré le risque de ne pas avoir un matériel suffisant pour l'étude anatomopathologique et immunohistochimique, ce qui pose un problème de quantité et de représentativité du prélèvement.

Elle est rare d'aller faire un prélèvement extraganglionnaire pour le diagnostic positif (biopsie ostéoméduillaire (BOM), biopsie pulmonaire, splénectomie, ou une ponction biopsie hépatique (PBH)).

Dans la série de Bezzari [79], le diagnostic histologique du LH a été fait sur des biopsies ganglionnaires dans 98,3% des cas, dont 52 cas (86,7%) des ganglions périphériques et 7 cas (11,7%) des ganglions profonds. Ces données sont assez comparables avec celles retrouvées dans notre série, où le diagnostic positif était fait sur des biopsies ganglionnaires chez 100% de nos patients. Intéressant 121 cas, soit 92,4% des ganglions périphériques et 9 cas, soit 6,9% des ganglions profonds.

La relecture des lames par un spécialiste de lymphome est la règle actuelle dans la majorité des centres traitant le LH, pour s'assurer du diagnostic positif et minimiser tout risque de sus et sous estimations du diagnostic et par conséquent une amélioration du pronostic.

a.2. La cytoponction ganglionnaire

La cytoponction ganglionnaire est un geste simple, non invasif, facile à réaliser devant toute adénopathie superficielle, elle consiste à introduire une aiguille fine dans le ganglion afin de réaliser quelques frottis avec le suc ganglionnaire recueilli.

Cette ponction peut orienter le diagnostic et aider au choix des examens complémentaires, mais elle reste insuffisante sans étude histologique. Ce geste ne présente qu'une étape du diagnostic, dont l'interprétation cytologique doit toujours être confrontée à l'ensemble du contexte clinico–biologique. [105]

Dans notre étude, ce geste a été réalisé chez trois patients dans le contexte de la tuberculose ganglionnaire, à la recherche d'un granulome tuberculoïde avec nécrose caséiforme.

b. Classification histologique :

Comme les anciennes classifications, la classification de l'OMS 2016 [9], propose toujours deux entités anatomopathologiques très différentes sur le plan pathogénique, clinique, thérapeutique et pronostique:

- Le lymphome de Hodgkin classique(LHC)

- Le lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire ou paraganulome de Poppema et Lennert .

Dans le lymphome de Hodgkin classique, quatre variétés histologiques sont décrits :

- La forme à prédominance lymphocytaire (PL).
- La forme sclérosante nodulaire (SN).
- La forme à cellularité mixte (CM).
- La forme à déplétion lymphoïde (DL).

Le lymphome hodgkinien classique représente 95% de tous les lymphomes hodgkiniens, tandis que la maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire, ne représente que 5% des lymphomes hodgkiniens. Ces données sont pratiquement comparables à ceux retrouvées dans notre série où tous les patients avaient un LHC, soit 100% des cas.

Dans notre étude le diagnostic du LH est retenu sur des preuves morphologiques et immunohistochimique d'un prélèvement ganglionnaire chez tous les patients. Le type histologique prédominant était le scléro–nodulaire chez 92 patients soit 70% des cas. Ce qui concorde avec les différentes séries de littérature. (Tableau XXXII)

Tableau XXXII: Le type histologique le plus fréquent des patients en fonction des auteurs.

Auteurs	Types histologique prédominant	Nombres de cas	%
Cottureau et al [86]	LH type 2 (SN)	207	80%
Benlakhhal et al [82]	LH type 2 (SN)	338	76%
Zouhri et al [85]	LH type 2 (SN)	79	73%
Ababou [106]	LH type 2 (SN)	49	76,1%
Notre série	LH type 2 (SN)	92	70%

c. L'immunohistochimie :

L'étude morphologique doit être couplée à l'immunohistochimie, en utilisant des anticorps spécifiques, pour étudier les antigènes des cellules tumorales afin de confirmer le diagnostic et de différencier le lymphome de Hodgkin classique du lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire.

- Le lymphome de Hodgkin classique :

Dans 75% à 85% des cas les cellules tumorales expriment le CD30 et le CD15. À l'opposé de l'expression CD15 qui reste hétérogène et limitée à une minorité de cellules tumorales, le CD30 est exprimé de façon diffuse. (Figure 20B).

Habituellement, les cellules RS n'expriment pas le CD20 et le CD45 et elles sont dispersées dans un fond riche en lymphocytes T matures (CD3+ ou CD5+), agencés en rosettes autour des cellules tumorales (Figure 20C). [107]

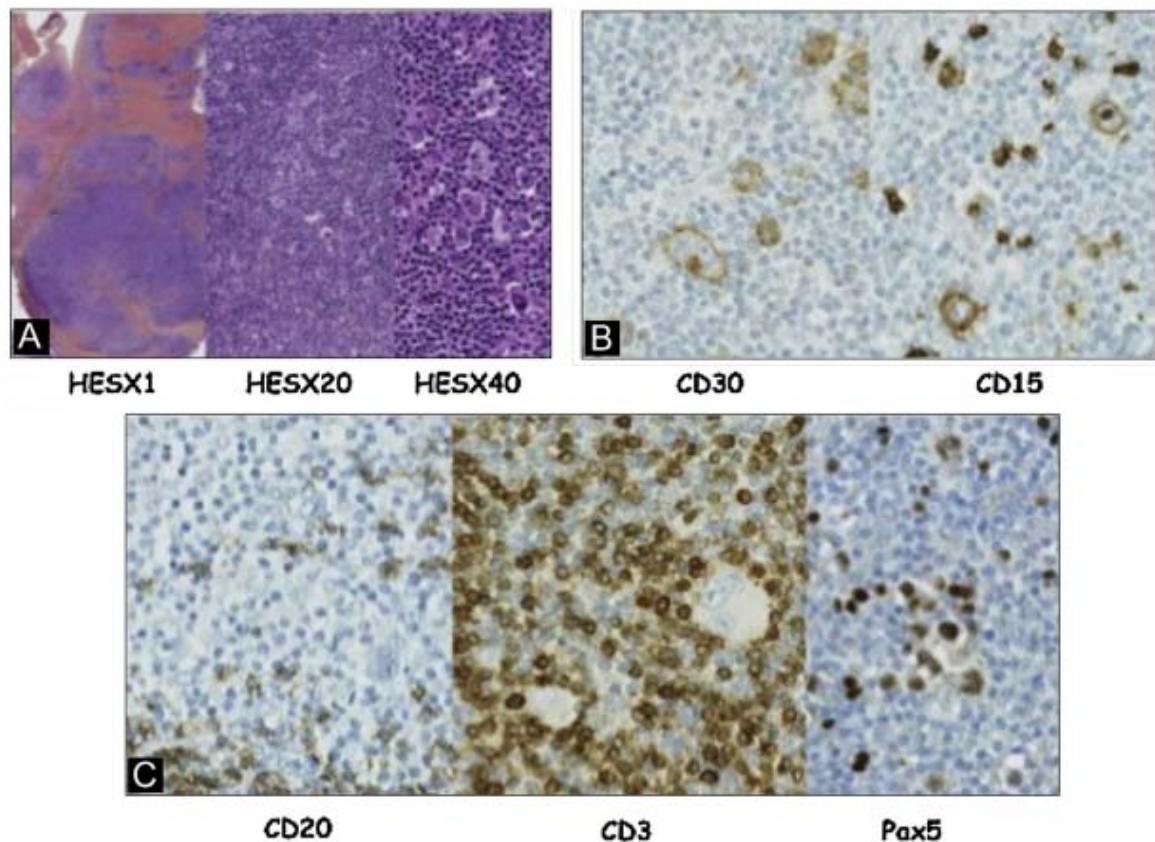


Figure20 : Anatomopathologie du lymphome de Hodgkin classique A : Lymphome de Hodgkin classique sclérosant nodulaire. Fibrose collagène entourant des nodules tumoraux (a) dont la cellularité est polymorphe (b) avec des cellules de Reed Sternberg (c). B : Cellules de Reed Sternberg et immunohistochimie. Marquage membranaire avec renforcement golgien (dot paranucléaire) (X40) C : Cellules RS et immunohistochimie: Pas d'expression du CD20 par les cellules RS dispersées dans un fond riche en petits lymphocytes T CD3+ agencées en rosettes. Expression du Pax5 par les cellules RS avec une intensité plus faible que sur le contingent à petits lymphocytes B résiduels (X40).[107]

- Le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire :

Les cellules tumorales expriment le CD45, ainsi que les marqueurs B : CD20, CD79a et PAX5, de façon diffuse et avec une forte intensité (figure 21B). Elles sont généralement bcl6+,

MUM1+ et expriment l'EMA ou l'IgD dans environ 50% et 30% des cas, respectivement. Elles n'expriment pas le CD15, ni le CD30 (10% des cas sont CD30+). Ce qui pose le problème de l'origine de cette maladie. [107]

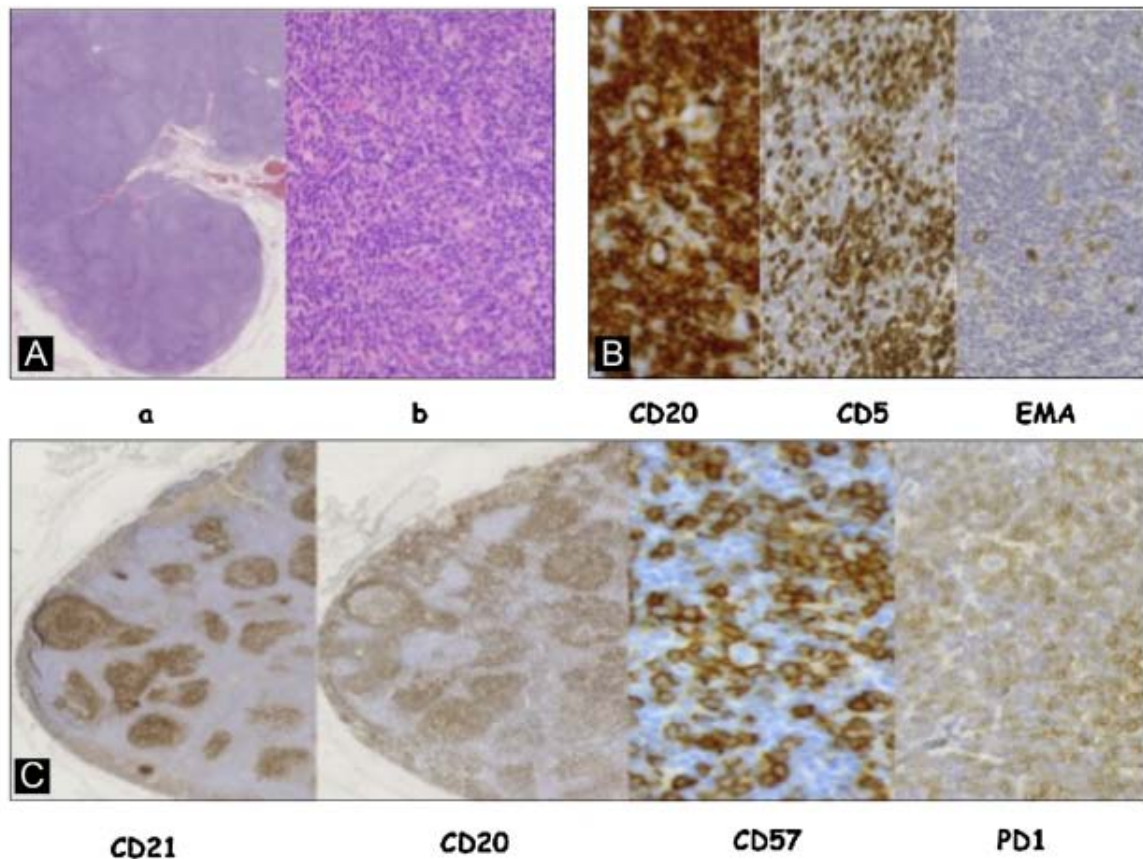


Figure 21 : Anatomopathologie du lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire A : Prolifération d'architecture nodulaire, pas de fibrose (a) (HES X1). Cellules tumorales « LP » dites « Popcorn » (b) (HESX20). B : Immunohistochimie des cellules LP: CD20 exprimé par les cellules LP dans un fond riche en petits lymphocytes B (HESX40). CD5 négatif et EMA positif sur les cellules LP (HESX20). C : Immunohistochimie microenvironnement nodulaire : réseau de cellules folliculaires dendritiques CD21+ expansif sous tendant les nodules riches en lymphocytes B CD20+ avec rares lymphocytes T folliculaires helper (TFH) agencés en rosettes autour des cellules LP.[107]

V. Bilan d'extension :

Après la confirmation du diagnostic histologiquement, un bilan d'extension est réalisé pour stadifier la maladie et préciser les facteurs pronostiques indispensable pour optimiser la stratégie thérapeutique.

La qualité du bilan initial et le délai de réalisation sont deux éléments importants pour améliorer le taux de guérison et réduire la morbidité. Ce bilan précise les territoires ganglionnaires et/ou viscéraux atteints, le volume tumoral et le retentissement général de la maladie. Cette évaluation est clinique, biologique et radiologique.

1. Examen clinique:

L'examen clinique initial est important pour la stadification clinique et pronostique dans le LH. L'objectif est d'examiner les aires ganglionnaires accessibles à l'examen clinique, préciser les sites atteints, le nombre, la taille, la mobilité, la fixité, les signes inflammatoires et les signes indirects d'atteinte ganglionnaire profonde ou extraganglionnaire.

Il s'attache à évaluer l'état général, par l'appréciation de l'indice de performance status qui permet d'appréhender la tolérance du patient aux différentes modalités thérapeutiques et la recherche des signes généraux B d'évolutivité de la maladie. [95]

À la fin de l'examen clinique, un schéma daté et signé a un intérêt capital dans le choix des sites à irradier, ainsi que l'évaluation post-thérapeutique.

NB : Les données de cet examen initial est très important pour la poursuite thérapeutique, spécialement pour les oncologues radiothérapeutes après la fin de la chimiothérapie et la régression et / ou disparition des adénopathies afin de déterminer les volumes cibles quelque soit la technique de radiothérapie utilisée. (Figure 22)

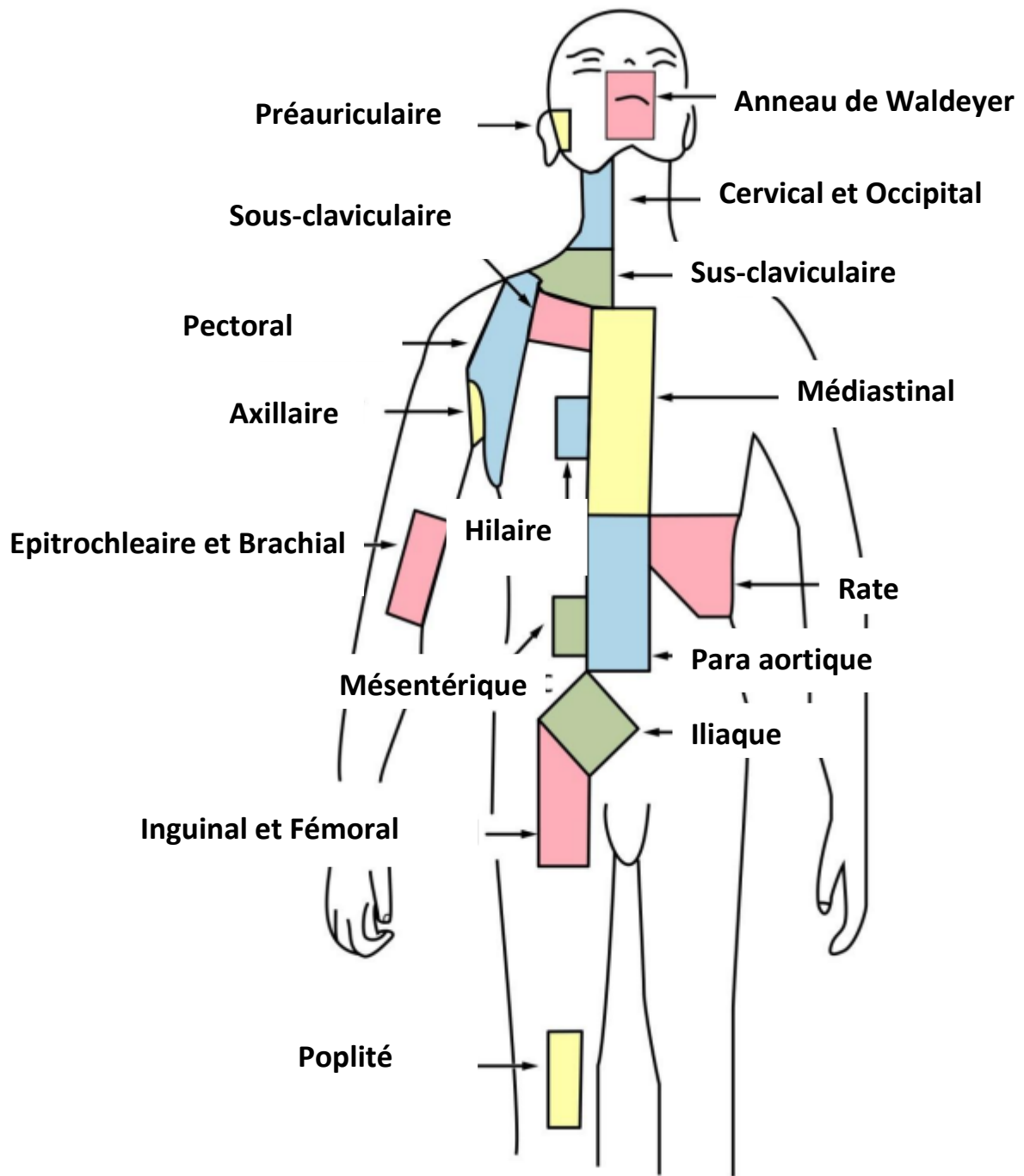


Figure 22: Définition anatomique des aires ganglionnaires pour la stadification du LH.[108]

2. Bilan biologique

Le bilan biologique doit comprendre :

- Un hémogramme complet qui est souvent normal, mais il est possible d'observer : une hyperleucocytose, anémie, hyper-plaquettose, éosinophilie et/ ou une lymphopénie. Une pancytopenie est rarement présente sauf si maladie disséminée avec infiltration médullaire, ou plus rarement secondaire à une atteinte auto-immune.
- Un bilan inflammatoire à la recherche d'une élévation de la vitesse de sédimentation (VS), de la protéine C réactive (CRP), et du fibrinogène. L'élévation de VS permet de juger l'évolutivité de la maladie, elle est irremplaçable car c'est un facteur pronostic majeure dans les stades localisés. [109]
- Un bilan hépatique à la recherche d'un syndrome de cytolyse et d'une cholestase hépatique qui pourraient orienter vers une atteinte secondaire, ou compression des voies biliaires.
- Le dosage d'albumine dont la baisse semble être un facteur pronostique défavorable pour les stades avancés.
- Un dosage du lactate déshydrogénase (LDH) dont l'augmentation est liée au volume tumoral et dont la cinétique peut refléter le niveau de réponse sous traitement.
- Une sérologie pour le VIH et l'hépatite virale B et C dans le cadre du bilan pré thérapeutique. [110] [111]

Dans notre série, les anomalies biologiques qui ont été retrouvées sont résumées dans le tableau suivant (XXXIII) :

Tableau XXXIII : Les anomalies biologiques observées dans notre étude.

Anomalies biologiques	Nombre de cas	%
NFS :		
• Anémie :	50	38,7%
• Taux d'HG < 10,5 g/dl	29	22,1%
• Hyperleucocytose :	39	29,8%
• Taux de GB > 15000/mm ³	20	15,3%
• Lymphopénie < 600/mm ³	1	0,8%
Vitesse de sédimentation (VS) accélérée	58	44,3%
Lactate déshydrogénase (LDH) élevée	27	20,6%
Protéine C réactive (CRP) augmentée	30	23%
hypo albuminémie	8	6,1%
Sérologie virale : Ag HBs +positif	1	0,8%
VIH positif	1	0,8%

3. Bilan radiologique:

Ce bilan est très important pour la stadification initiale de la maladie et pour définir les groupes pronostiques. Il est réalisé pour identifier les différents sites envahis, rechercher une atteinte extra ganglionnaire et déterminer une stadification de la maladie selon la classification Ann Arbor modifiée.

Il doit comprendre :

3.1. Une radiographie thoracique de Face:

La radiographie du thorax permet de calculer l'index médiastino–thoracique (IMT). Une masse bulky médiastinale est définie par un rapport supérieur ou égal à 0.35. Elle peut mettre en évidence des signes indirects d'une atteinte hilare, pulmonaire et / ou un épanchement pleural qui seront mieux étudiés par le scanner. [112]

Dans notre série, la radiographie thoracique de face a été réalisée chez 79 patients, elle a objectivé des anomalies de type élargissement médiastinale dans 26 cas (32,9%), dont 19 cas (24,1) de masse Bulky et une pleurésie dans 5 cas (6,3%).

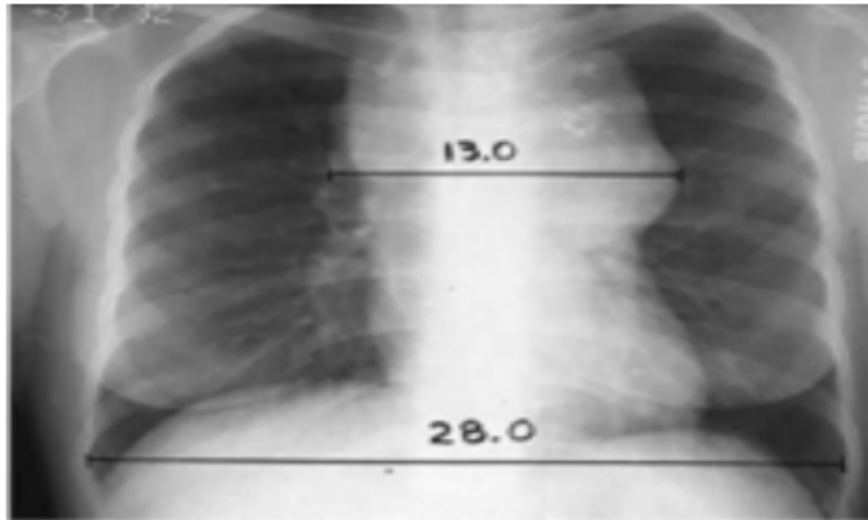


Figure 23 : Masse médiastinale bulky avec un rapport médiastino–thoracique de $(13.0 \div 28.0) = 0,46$. [112]

3.2. TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne (Figure 24)

C'est l'examen de référence, il met en évidence l'augmentation volumétrique des ganglions et l'extension éventuelle aux organes. [113].

L'exploration de la région cervicale, en l'absence de lésion ORL, n'est pas systématique car les aires ganglionnaires périphériques cervicales étant en général accessibles à la palpation, en dehors de l'anneau de Waldeyer dont l'atteinte est exceptionnelle.

Au niveau thoracique, elle permet de visualiser les adénopathies médiastinales, rechercher les atteintes pulmonaires, pleurales, péricardiques et de la paroi thoracique, sans oublier sont intérêt pour explorer les régions rétropectorales et le premier niveau de berg du creux axillaire.

À l'étage abdominopelvien, nous rechercherons une atteinte ganglionnaire lombo-aortique, iliaques, inguinale, ainsi qu'une atteinte splénique et / ou hépatique.

Du faite de la spécificité faible du scanner et en l'absence du PET- scanner des critères morphologiques dont la taille sont utilisés pour définir un ganglion métastatique.

(Médiastin : petit diamètre > 10mm, pelvis et abdomen et pelvis >15mm) [114].

Dans notre série :

- La TDM cervicale était réalisée chez 112 patients, elle avait montré des ADP cervicales dans 97 cas, soit 86,6% avec atteinte bilatérale dans 28 cas (25%).
- La TDM thoracique était réalisée chez 122 patients, elle était normale chez 29 patients (23,8%) et pathologique chez 93 malades (76,2%). La localisation était médiastinale chez 85 malades (69,7%), pulmonaire chez 12 patients (14,1%), pleurale chez 17 patients (20%) et péricardique chez 7 malades (8,2%).
- La TDM abdomino-pelvienne était réalisée chez 112 patients, elle était pathologique chez 38 patients, soit 34%, elle avait montré des ADP abdominales profondes chez 25 cas, soit 22,3%. L'atteinte hépatique isolée radiologique était retrouvée chez 8 cas, soit 7,1% des cas. L'atteinte splénique isolée radiologique était retrouvée chez 5 cas, soit 4,5% des cas. L'ascite est relativement plus rare que les autres lésions, nous ne l'avons retrouvée que chez 2 patients, soit 1,8% des cas.

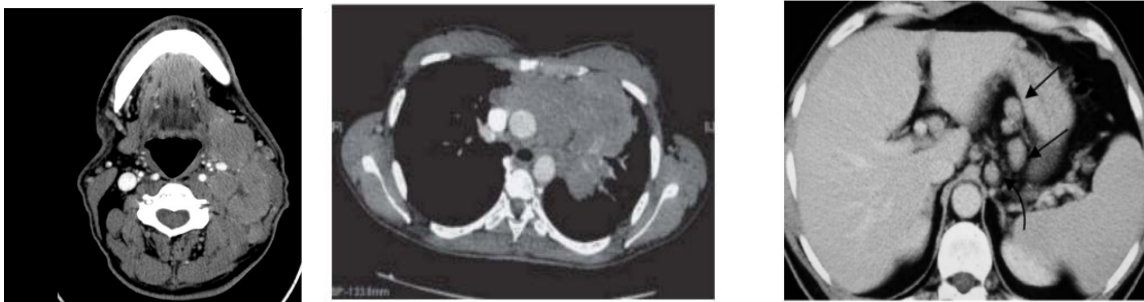


Figure 24 : Une atteinte ganglionnaire lymphomateuse cervico-thoraco-abdominale. [115][116]

[117]

3.3. La tomographie par émission de positrons au fluorodésoxyglucose (TEP au 18-FDG) :

La TEP est une imagerie fonctionnelle couplée au scanner TEP–scanner, grâce aux machines hybrides. Elle a une place importante dans la stadification initiale, l'évaluation de la réponse, optimisation de la prise en charge thérapeutique et le pronostic. [118][119]

Le principe est d'injecter le fluorodésoxyglucose (18–FDG), c'est un traceur d'hyper métabolisme non spécifique qui va se fixer sur les cellules néoplasiques, puis réaliser l'image de distribution in vivo au moyen d'une caméra à scintillation. Les images scintigraphiques sont couplées aux images scannographiques. Elle permet une sus–stadification de 15 à 25% et une sous–stadification dans 5% des cas, car elle est très sensible mais elle reste peu spécifique. [120][121][122]

C'est Partridge et al, [123] qui a rapporté en 1^{er} l'intérêt de la TEP dans le bilan initial du LH, en montrant les modifications de stade: 18 sus–stadification et 3 sous–stadification sur 44 patients. Les modifications thérapeutiques n'ont concerné que 10/18 et 1/3 des patients dont la stadification avait été modifiée. Hultenschmidt et al, [124] et Elstrom et al, [125] ayant étudié la sensibilité de la TEP dans le LH sur respectivement 25 et 47 patients, en comparant les imageries conventionnelles et la confirmation histologique, ont montré la positivité de la TEP dans respectivement 96 et 98% des cas.

La réalisation d'une TEP– scanner après 2 cures de chimiothérapies à un intérêt fondamental, pour évaluer la réponse tumorale et par conséquent discuter la maintenance du même protocole ou l'intensification thérapeutique.

Après la fin de la chimiothérapie, la TEP–scanner permet de résoudre la problématique de la masse résiduelle et la réponse incertaine, en distinguant le tissu viable du tissu cicatriciel. [126][127]

Dans notre étude, la TEP–scanner a été réalisée chez 14 patients dans le cadre du bilan d'extension qui a objectivé une sus–stadification chez 5 patients (4%) et une sous–stadification chez un patient (0,8%).

4. Biopsie ostéo médullaire (BOM):

La biopsie ostéo médullaire reste la référence pour l'appréciation de l'envahissement ostéo–médullaire, elle est recommandée en cas de maladie disséminée, en présence de signes généraux et/ou devant un syndrome d'insuffisance médullaire et elle reste optionnelle pour les formes localisées sans signes généraux. [128]

L'envahissement médullaire est confirmé par la présence de CRS au sein d'un granulome inflammatoire, mais dans certains cas ces cellules sont absentes et la constatation d'une myélofibrose avec un granulome est suffisamment suspecte pour considérer l'atteinte médullaire.

Dans notre série, la BOM a été réalisée chez 96 cas, soit 73,3% des cas. Elle a montré un envahissement de la moelle osseuse chez 5 patients (3,8%) dans le cadre d'une maladie disséminée avec un groupe pronostique défavorable.

5. Investigations optionnelles :

Certaines investigations sont indiquées s'il y a des signes d'appel. [50]

- La scintigraphie osseuse oriente la recherche de localisations osseuses dans les formes disséminées avec des signes généraux, en révélant d'éventuels foyers d'hyperfixation.
- L'imagerie par résonance magnétique est contributive pour rechercher les localisations osseuses, épidurales, musculaires parfois suspectées en présence d'une symptomatologie douloureuse et/ou neurologique.
- La fibroscopie bronchique peut être utile dans certaines formes avec atteinte médiastinale volumineuse, ou en cas de localisation pulmonaire, pour rechercher une atteinte bronchique.

VI. Stadification :

Au terme de ce bilan d'extension, les patients sont classés en stades selon la classification d'Ann–Arbor modifiée selon Cotswolds.

On définit quatre stades selon le nombre d'aires ganglionnaires atteints du même coté du diaphragme (I vs II), leur localisation par rapport au diaphragme (I et II vs III) et par la présence ou non d'atteinte extra–ganglionnaires d'origine hémotogène (I–II–III vs IV).

Le stade est complété par l'apposition d'acronymes de définition clinico–biologique correspondant à la présence (ou non): de signes généraux d'évolution, d'une masse ganglionnaire bulky, d'une atteinte extra–ganglionnaire par contiguïté et d'un syndrome inflammatoire en cas d'évolutivité de la maladie. (Tableau XXXIV)

Cette classification permet de définir les groupes pronostiques, sur lesquels reposent les schémas thérapeutiques.

Tableau XXXIV : Classification d'Ann Arbor – modifiée selon Cotswolds. [57]

Stade	Description
Stade I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde (médiastin = 1 ; cervical gauche = 1 ; rate = 1 ; anneau de Waldeyer = 1)
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les deux hiles sont considérés indépendamment du médiastin comme des « régions » ganglionnaires). Le nombre de territoires ganglionnaires est indiqué en indice (II _n)
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
III1	Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions cœliaques ou du tronc porte
III2	Atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III1
Stade IV	Atteinte extra-ganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse
A	Absence de signes généraux
B	Présence de fièvre, sueurs, ou amaigrissement
X	Importante masse tumorale : <ul style="list-style-type: none"> • masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral T5-T6 (sur un cliché thoracique de face) • masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm dans son diamètre maximum
E	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint

**La Radiothérapie du lymphome de Hodgkin de l'adulte :
Expérience du service d'Oncologie–Radiothérapie du CHU Mohammed VI Marrakech**

L'analyse d'une base de données faite par institut national de la santé et de la recherche médicale (INSEM) a montré une prédominance des formes localisées, soit 64% des cas (SC I = 21% ; SC II = 43%) contre 34 pour les stades avancés(SC III = 23% ; SC IV = 13%).[129]

Dans les pays en voie de développement, les résultats sont variables : une étude réalisée en Kuwait [84] et en Algérie[85], avaient montré respectivement une prédominance des stades disséminés soit 64% et 72,5%.

Au Maroc dans une étude réalisée à Fès [79], les formes localisées représentaient 80% contre 20% des formes disséminées.

Dans notre étude, il y avait une légère prédominance des formes localisées avec un pourcentage de 55,7%. Ceci est du très probablement à un biais de recrutement et au retard diagnostique. (Tableau XXXV)

Parmi les atteintes viscérales, l'atteinte pulmonaire était la plus fréquente, chez 25 malades, soit 19,1%, l'atteinte hépatique et splénique isolées étaient retrouvées respectivement chez 8 (6,1%) et 7(5,3%) des cas, alors que l'atteinte médullaire n'a été présente que dans 3,8% des cas.

Tableau XXXV : Le pourcentage des différents stades selon les auteurs.

Stade	Les auteurs					
	Allen et al [130]	Benlakhhal et al [82]	Belhadri [131]	Makka et al [81]	Elmahjoub [132]	Notre série
I	--	3%	--	26,5%	8%	10%
II	40%	42%	27,5%	39,3%	72%	45,7%
III	16,7%	26%	21%	21,4%	3%	23,7%
IV	43,3%	29%	51,5%	12,8%	17%	20,6%

VII. Facteurs pronostiques et notion de groupes pronostiques :

1. Facteurs pronostiques :

Depuis plus de 20 ans, l'hétérogénéité des résultats thérapeutiques du LH à suggérer l'existence de différentes entités anatomo–cliniques, biologiques et évolutives. Plusieurs groupes de travail ont pu identifier des facteurs pronostiques liés : [133]

- Au patient : l'âge supérieur à 50 ans et le sexe masculin mauvais pronostic). [1][134].
- Au stade de la maladie : le nombre de territoire ganglionnaires atteints, l'atteinte viscérale et les signes cliniques d'évolutivité sont corrélés à l'extension de la maladie et donc un pronostic plus péjoratif. [113]
- À la masse tumorale : Un des facteurs pronostiques fondamentaux, une masse bulky médiastinale présente chez 15 à 20% des patients de stade I–II est un facteur défavorable pour les stades localisés. [135]
- À des anomalies biologiques :
 - La vitesse de sédimentation, l'anémie, l'hyperleucocytose la lymphopénie et l'hypo–albuminémie intégrés dans le score pronostic international (IPS) en tant que facteurs pronostiques indépendants. [3]
 - Le taux de LDH : Ce marqueur, utilisé initialement pour l'évaluation de la masse tumorale au cours des lymphomes malin non Hodgkinien. Il est retenu comme facteur pronostic des stades IIIB–IV proposé par Straus, au Memorial Sloan Kettering Cancer Center à New York. [136]

Dr Ababou, dans les résultats sommaires de son travail réalisé à l'hôpital militaire Mohammed V de Rabat, sur la base de la classification d'ANN ARBOR, a individualisé 2 groupes de malades : Un groupe de 34 malades de stade localisé (I et II) dont 8 patients (21,4%) n'ont eu aucun signe d'évolutivité clinique ni biologique et donc classés stade « Aa ». Le deuxième

groupe, fait de 66 patients a présenté par contre des stades disséminés (III et IV) avec des signes d'évolutivité clinique et biologique chez 59 patients qui sont classés stade « Bb ». [106]

Dans notre étude, nous avons pu individualiser 2 groupes de patients, un groupe de 73 malades avaient un stade localisé dont 28 patients, soit 38,4% des cas n'avaient aucun signe d'évolutivité clinique ou biologique et donc classés stade « Aa », un autre groupe fait de 58 patients des stades avancés, dont 31 cas soit, 53,4% avaient des signes d'évolutivité clinique et biologique qui sont classés « Bb »

2. Groupes pronostiques :

Afin de mieux orienter le traitement, des systèmes de classification des groupes pronostiques ont été identifiés. Les stades limités favorables et défavorables peuvent être différenciés à l'aide de quelques modèles pronostiques, comprenant ceux d'European Organisation Research Treatment Cancer (EORTC) et du German Hodgkin Lymphome study Group(GHSG). Pour les stades avancés, International Prognostic Score (IPS) est le modèle pronostique généralement le plus utilisé. (Tableau XXXVI)

Tableau XXXVI : Le pourcentage des groupes pronostiques selon les auteurs.

Les groupes pronostique	Les auteurs			
	Allen et al [130]	Belhadri [131]	Elmahjoub [132]	Notre série
Localisé favorable	--	3,2%	64%	28,2%
Localisé défavorable	40%	24,2%	15,6%	27,5%
Avancé favorable	13,3%	11,3%	6,3%	16%
Avancé défavorable	46,7%	61,3%	14,1%	28,2%

3. Intérêt pronostique de la TEP au 18–FDG:

La réponse métabolique précoce après deux cures de chimiothérapie est un facteur pronostique majeur qui peut influencer la stratégie thérapeutique, vers une désescalade du

traitement (réduction de cures et la dose de radiothérapie), ou vers une intensification thérapeutique, en cas de mauvaise réponse (schéma intensifié, une augmentation de la dose de radiothérapie...). Les méthodes pour évaluer la réponse au traitement sont basées sur des critères morphologiques, notamment la réduction de taille de la tumeur au scanner.

Plusieurs études avaient montré la valeur pronostique de la TEP dans les lymphomes non hodgkiniens de haut grade après quelques cycles de chimiothérapie. Une étude rétrospective a évalué sa valeur dans la surveillance du traitement du LH. Avec un suivi médian de 3 ans, cette étude a montré que la TEP après 2–3 cycles de chimiothérapie avait une forte valeur prédictive négative dans les stades localisés et une forte valeur prédictive positive dans les stades disséminés. Indépendamment des facteurs pronostiques connus,

Hutchings et al, avaient évalué dans une étude prospective la valeur de la TEP après 2 cycles de chimiothérapie, pour prédire la survie sans progression et la survie globale dans Le LH. 77 patients ont eu une TEP au diagnostic, après 2 et 4 cycles de chimiothérapie et à la fin de leur traitement : après 2 cycles, 61 patients avaient une TEP négative et 16 positives. 11 patients sur les 16 qui avaient une TEP positive ont progressé, contre 3 patients sur les 61 patients ayant eu un résultat négatif.

Les critères de réponse, établis dans le 4ème International Workshop of PET dans le LH a été rapporté par S. Barrington, [137]. Lors de cette session qui s'est déroulée en Octobre 2012, l'utilisation de l'échelle visuelle en 5 points de Deauville a été proposée en fin de traitement.

- Score 1 : absence de captation.
- Score 2 : captation inférieure ou égale à celle du médiastin.
- Score 3 : captation supérieure au médiastin mais < à celle du foie.
- Score 4 : captation légèrement supérieure à celle du foie.
- Score 5 : captation nettement supérieure à la captation hépatique et/ou nouveaux foyers de la maladie.

VIII. Prise en charge thérapeutique du lymphome de Hodgkin :

1. La radiothérapie :

1.1 Place de la radiothérapie :

Le LH est une maladie hautement radiosensible. Ce traitement a connu une évolution majeure dans le traitement des LH, par la réduction progressive des champs d'irradiation avec le passage de l'EFRT, à l'IFRT et ensuite à l'INRT. Plusieurs essais randomisés ont validés l'équivalence d'efficacité antitumorale de ces irradiations plus localisées, par rapport à celles plus étendues en termes de taux de survie. Bien que les techniques modernes de radiothérapie soient de plus en plus utilisées dans le traitement des LH, actuellement il n'y a pas réellement de recommandations internationales validées sur le choix de la technique à utiliser.

Les développements technologiques dans l'imagerie, la planification du traitement et les machines de traitement ont permis des réductions très significatives des doses de rayonnement aux organes normaux, sans compromettre la couverture des volumes cibles. Par conséquent, les risques d'effets indésirables à long terme sont devenus beaucoup plus faibles que ceux du passé. La RTH du LH est maintenant un traitement hautement individualisé, adapté à chaque patient. Les risques de cette RTH limitée doivent être mis en balance avec les risques de toxicité à long terme d'un éventuel traitement systémique supplémentaire dès le départ et lors de la rechute afin de sélectionner la combinaison de traitement optimal pour chaque patient. [138]

a. Place de la radiothérapie dans les stades localisés :

Au cours des deux dernières décennies, le traitement du LH de stade localisé (I-II) a considérablement changé. Le traitement multimodal consistant en une chimiothérapie de courte durée, le plus souvent ABVD, suivie d'une IFRT/ISRT à dose réduite soigneusement dirigée uniquement vers le(s) ganglion(s) lymphatique(s) atteint(s) a remplacé la RTH seule comme traitement de choix. Le traitement multimodal est le traitement standard pour les formes

localisées favorables et défavorables en Europe, y compris l'EORTC et le GHSG. Aux États–Unis, la chimiothérapie suivie d'ISRT est le traitement de prédilection recommandé par NCCN. [139]

Plusieurs études randomisées, ont démontré que d'excellents résultats peuvent être obtenus avec des champs d'irradiation limités aux aires ganglionnaires atteints (IFRT) dans les stades localisés de LH et que des champs plus étendus d'irradiation lymphoïde (totale ou subtotale) ne sont pas nécessaires. [140]

La désescalade thérapeutique, consistant à réduire le nombre de cures de chimiothérapie et/ou la dose d'irradiation a été testée dans deux études randomisées de non–infériorité à grande échelle menées par le GHSG.

Dans l'étude HD10, 1370 patients atteints de LH stade I et II favorables, ont été randomisés en quatre bras pour recevoir soit quatre ou deux cycles d'ABVD suivis d'une IFRT de 30 ou 20 Gy. La survie sans récurrence (SSR) et la survie globale (SG) à 8 ans pour tous les patients étaient respectivement, de 87% et de 95%. Le plus important, il n'y avait pas de différence significative entre les patients recevant le traitement minimal de deux cycles d'ABVD, suivi d'une IFRT de 20 Gy seulement et les patients recevant plus de chimiothérapie et/ou plus de RTH. [141]

Dans l'essai H11, le GHSG a randomisé le même groupe (I et II) mais défavorable pour recevoir soit quatre cycles d'ABVD, ou quatre cycles de BEACOPP de base, suivis d'une IFRT de 30 ou 20 Gy. Le taux SSR et la SG à cinq ans pour tous les patients étaient respectivement, de 85% et de 94,5%. Il n'y avait pas de différence de SSR, lorsque le BEACOPP (4 cycles) était suivi d'une IFRT de 30 ou 20 Gy. Des résultats excellents similaires ont été obtenus avec l'ABVD (4 cycles) et IFRT de 30 Gy. Les patients qui ont reçu ABVD (4 cycles) et seulement 20 Gy ont eu un taux SSR inférieur de 4,7%, mais la SG était similaire dans tous les groupes de traitement. [142]

Enfin, l'étude EORTC H9U, a examiné trois régimes de chimiothérapie différents, tous suivis d'une IFRT consolidante de 30–40 Gy. Les résultats ont montré qu'ABVD (4 cycles) et

BEACOPP (4 cycles) n'étaient pas inférieurs à l'ABVD (6 cycles), avec une SSR à 5 ans de 86%, 89% et 90%, ce qui permet de conclure que L'ABVD (4 cycles) suivi de l'IFRT permet un contrôle élevé de la maladie dans les cas du LH précoce défavorable .Ces grands essais du GHSG et de l'EORTC ont établi qu'un traitement multimodal associant une CTH première et une RTH à volumes réduits, représente le traitement de choix pour les patients atteints de la maladie de stade I–II. [143]

Récemment, des essais utilisant les résultats de la TEP après deux ou trois cycles d'ABVD pour identifier les patients susceptibles d'être traités par CTH[144,146]. Dans l'essai britannique RAPID, les chercheurs ont testé un programme de traitement par CTH seule, pour les patients atteints d'un LH de stade I–II favorable qui avaient une TEP négative, définie strictement comme Deauville 1–2 uniquement, après trois cycles d'ABVD.(Ils ont constaté que l'ABVD (3 cycles) était inférieur au traitement multimodal dans une analyse per protocole dans laquelle les groupes randomisés ont été analysés comme traités), la survie sans progression (SSP) était significativement meilleure pour les patients ayant reçu une RTH de consolidation (HR 2,36 en faveur de l'IFRT, $p = 0,02$). [146]

Dans les données présentées lors de la réunion du Symposium international sur le LH 2018 (ISHL11), à Cologne, une analyse supplémentaire de l'étude britannique RAPID, a révélé que le risque de rechute augmentait également avec le diamètre tumoral maximal (DTM), en particulier chez les patients qui n'ont pas reçu de RTH. Pour les patients avec un DTM < 5 cm, la survie sans événement (SSE) à 5 ans, était de 93,6% alors qu'elle était de 79,3% chez les patients avec un DTM ≥ 5 cm (HR 1,23 [IC 95% : 1,01–1,48], $p = 0,04$). [147]

De même, une approche de CTH seule a été prouvée inférieure par les essais EORTC H10, pour les patients avec un LH de stade I–II favorable et défavorable. Dans les essais EORTC H10F et H10U, les bras ABVD seuls, pour les patients qui étaient négatifs à la TEP (Deauville <3), après 2 cycles d'ABVD ont été interrompus prématurément en raison d'un nombre excessif

d'événements lorsque la RTH n'était pas intégrée au traitement malgré une compensation par une intensification par d'autres cures de CTH. [145]

Dans l'analyse finale du sous-groupe favorable de H10, le traitement ABVD associé à l'INRT a donné lieu à une SSP à 5 ans de 99,0%, tandis que l'ABVD seul n'a donné lieu qu'à une SSP à 5 ans de 87,1%. De même, dans le sous-groupe défavorable, la non-infériorité n'a pas pu être démontrée avec la CTH seule, puisque la SSP à 5 ans était de 92,1% dans le groupe radiochimiothérapie et de 89,6% dans le groupe de CTH seule. Ainsi, H10, a conclu que le traitement combiné avec ABVD et INRT reste le standard pour traiter un LH de stade I-II favorable ou défavorable. [148]

Plus récemment, le GHSG, a présenté les résultats de l'essai HD16, lors des réunions de l'ISHL11 et de l'American Society of Hematology (ASH) en 2018. Les patients atteints d'un LH favorable au stade précoce ont été randomisés, soit dans le volet standard d'ABVD (2cycles) suivis d'une IFRT de 20Gy, soit dans le bras expérimental recevant uniquement 2 cures d'ABVD s'ils étaient TEP négatives (Deauville 1–2) après les deux cures. L'analyse initiale a montré que l'omission de la RTH entraînait des résultats inférieurs pour ces patients à risque, avec une SSP à 5 ans estimée de 93,4% dans le groupe du traitement multimodal et de 86,1% dans le groupe sous CTH seule, avec une différence de 7,3% [IC à 95%: -13,0%, -1,6%]. Par conséquent, le traitement multimodal avec 2 cycles d'ABVD suivis de 20Gy de RTH reste le standard actuel pour les stades I et II groupe favorable. [149]

Enfin, l'essai britannique RATHL, bien qu'il a été annoncé comme un essai pour le LH à un stade avancé, comprenait en fait environ 50% des patients au stade II de la maladie [150]. Cela comprenait des patients présentant des symptômes B, une masse Bulky médiastinale ou > 2 sites de maladie. Les patients dont la TEP après deux cures était négative (Deauville <4) ont été traités par CTH type ABVD ou ABVD/ AVD seule sans RTH. La SSP à 3 ans était de 90,0%, ce qui est acceptable selon les auteurs. Cependant, les patients de l'essai H10U, qui ont été traités avec

**La Radiothérapie du lymphome de Hodgkin de l'adulte :
Expérience du service d'Oncologie–Radiothérapie du CHU Mohammed VI Marrakech**

seulement quatre cycles d'ABVD suivis d'une RTH de consolidation, avaient une SSP à 3 ans de 95%.(Tableau XXXVII)

Ainsi, nous avons appris du GHSG HD8, que réduire le volume irradié en passant de l'EFRT, utilisée à l'époque avant la CTH adéquate à une IFRT n'entraîne pas de résultats inférieurs. Nous avons également appris de GHSG HD10 et HD11, que le traitement multimodal, avec une RTH à dose réduite et à volume réduit après une CTH, donne d'excellents résultats pour les patients atteints du LH au stade précoce. Enfin, nous pouvons conclure des études RAPID, EORTC H10 et GHSG HD11, que l'omission de la RTH entraîne des résultats inférieurs et que le traitement multimodal reste le standard. [151,152]

Tableau XXXVII : Résumé des essais sur le lymphome de Hodgkin de stade I-II à l'ère de la TEP (avec l'aimable autorisation du Dr Richard Hoppe, Université de Stanford, États-Unis d'Amérique).

Étude	Définition du TEP négative	CTH totale	SSP (%) (années)	PFS diff	OS	Notes
RAPID [146] (per protocole)	D < 3	ABVD × 3	97.1 (3)	6.3	97.1 (3)	Exclut signes B, Bulky
		ABVD × 3 + RTH	90.8 (3)			
EORTC/GELA/FIL H10F [148]	D < 3	ABVD × 4	87.1 (5)	11.9	100 (5)	EORTC favorable
		ABVD × 3 + RTH	99.0 (5)		99.6 (5)	
EORTC/GELA/FIL H10U [148]	D < 3	ABVD × 6	89.6 (5)	2.5	98.3 (5)	EORTC défavorable
		ABVD × 4 + RTH	92.1 (5)		96.7 (5)	
GHSG HD16 [149]	D < 3	ABVD × 2 + RTH	93.4 (5)	7.3	98.1 (5)	GHSG favorable
		ABVD × 2	86.1 (5)		98.4 (5)	
Israéli [153]	D < 4	ABVD × 2-4 + RTH	98.5 (5)	9.9	--	--
		ABVD × 4-6	88.6 (5)			
CALGB/Alliance 50604 [154]	D < 4	ABVD × 4	92.0 (3)	--	--	Non randomisé
RATHL [150]	D < 4	A(B) VD × 6	90.0 (3)	--	--	Signes B, Bulky, > sites

Dans notre étude, la stratégie thérapeutique adoptée chez les patients avec un stade localisé est une IFRT chez 60 patients et EFRT de nécessité chez 13 patients, (radiothérapie de type mantelet chez 9 cas et en Y inversés chez 4 cas).

b. Place de la radiothérapie dans les stades disséminés :

Bien que le rôle de la RTH de consolidation après la CTH d'induction dans les stades III–IV reste controversé, la RTH est souvent ajoutée chez les patients qui présentent une maladie volumineuse, ou qui n'ont pas une rémission complète claire après la CTH [155]. Les résultats des études prospectives testant ce concept sont contradictoires. Une méta-analyse de plusieurs études randomisées, a démontré que l'ajout de la RTH à la CTH réduit le taux de rechute, mais n'a pas montré de bénéfice en termes de SG pour le traitement multimodal comparé à la CTH seule [156]. Malheureusement, presque toutes les études qui ont abordé la question de l'ajout de la RTH dans les stades III–IV de la maladie, ont été menées avant la TEP. Avec l'intégration de la TEP après deux cures, il est possible qu'une utilisation plus sélective de la RTH puisse avoir un bénéfice dans certains cas.

Pour le contexte historique, nous discuterons brièvement trois principales études de TEP. L'essai EORTC 20884, est une étude randomisée qui évaluait le rôle de l'IFRT chez les patients atteints du LH au stade III–IV, ayant obtenu une RC après un traitement par MOPP/ABV. [157] Les patients ont reçu 6 ou 8 cycles de MOPP/ABV (le nombre de cycles dépendait de la réponse). Les patients qui n'ont pas obtenu de RC (40%) sur le scanner n'ont pas été randomisés, mais ils ont eu une RTH selon l'IFRT. Parmi les 333 patients randomisés, le taux de la SG à 5 ans était de 91% (sans RTH). Parmi les répondeurs partiels, l'ajout de l'IFRT après 6 cycles de MOPP/ABV, a permis de donner des taux de SG et de SSE similaires à ceux obtenus chez les patients avec une RC à la CTH. Cela suggère un rôle clé pour la RTH de consolidation dans les stades III–IV, lorsque les patients ne parviennent pas à obtenir une réponse complète post chimiothérapie. Malheureusement, le MOPP/ABV est toxique et a été abandonné en Amérique du Nord.

Une étude randomisée plus moderne, a évalué le rôle de la RTH de consolidation après RC à la CTH type ABVD pendant 6 cycles (qui est le schéma le plus couramment utilisé actuellement pour le LH de stade avancé). Cet essai a été mené au Tata Medical Center, en Inde. Il comprenait des patients de tous les stades, mais environs la moitié étaient des stades III–IV. Une analyse des sous–groupes, a montré une amélioration statistiquement significative de la survie SSE à 8 ans et de la SG à 8 ans avec RTH ajoutée par rapport à l'ABVD seul (SSE 78 contre 59%; $p < 0,03$ et OS 100 vs 80% ; $p < 0,006$). [158]

Enfin, une analyse secondaire de l'étude UKLG LY09, a évalué l'effet de la RTH de consolidation après différents schémas de CTH chez des patients à un stade avancé. Bien que davantage de patients présentant une maladie volumineuse et une réponse partielle se soient trouvés dans le groupe RTH, la SSE et la SG étaient significativement meilleures pour 43% des patients, ayant reçu une RTH dans cette étude. Des analyses des sous–groupes multivariées ont confirmé ce bénéfice de la RTH supplémentaire. [159]

La première étude à intégrer la TEP pour tenter de définir l'utilisation plus sélective de la RTH, a été l'essai GHSG HD15. Dans cet essai, les patients présentant une maladie avancée ont été traités avec différents schémas de BEACOPP. Après la fin de la CTH, les patients avec une maladie résiduelle de plus de 2,5 cm ont été soumis à une imagerie TEP. Si la TEP était négative, les patients ne recevaient pas d'autre traitement. Si la TEP était positive, les patients recevaient 30 Gy de RTH de consolidation. Bien que le groupe avec une TEP positive ait eu une SSP plus faible que le groupe TEP négative (86,2% contre 92,6%), les résultats dans le groupe TEP positive étaient en fait assez bons, pour ce sous–groupe de patients de mauvais pronostic, ce qui soutient l'utilisation de la RTH pour les patients en RP sur TEP après la fin de la CTH. [160]

Un autre essai récent a évalué le rôle de la RTH chez les patients de stade IIB–IVB, qui avaient une maladie TEP négative à l'étape intermédiaire et à la fin du traitement [161]. L'essai GITIL/FIL HD 0607, a randomisé les patients qui présentaient une masse ganglionnaire de plus de 5 cm pour recevoir une RTH de consolidation sur les sites initialement volumineux, après un

traitement ABVD (6 cycles) vs 6 cycles ABVD seuls. Avec un suivi médian de 3,6 ans, il n'y avait pas de différence significative dans la SSP (93% vs 97% à 3 ans, $p < 0,3$), ou de la SG (99% vs 100%, $p < 0,08$) entre les 2 groupes. La question de la RTH n'a pas été abordée pour les patients qui n'ont pas obtenu une réponse métabolique complète après la fin de la CTH.

Enfin, l'essai américain Intergroupe S0816, a traité les patients avec la CTH seule, y compris l'escalade de la CTH pour les patients qui ont eu une TEP intermédiaire positive. [162] Parmi les patients qui avaient une TEP positive en fin de traitement, la SSP à 2 ans n'était que de 30,6%. Bien qu'aucune RTH n'ait été utilisée pour ces patients, une analyse a été réalisée en supposant que les patients qui répondaient aux critères du GHSG HD15, étaient irradiés [163]. En supposant un contrôle local modeste de 50% pour la RTH, cela aurait fait passer la SSP probable de 30,6% à 42,8%. Dans l'hypothèse plus probable d'un contrôle local de 80% pour la RTH. Cela aurait fait passer la SSP à 2 ans à 50.2%.

En résumé, les données de l'EORTC 20884 et du GITIL/FIL HD 0607, suggèrent un rôle limité pour la RTH chez les patients qui obtiennent une RC à la CTH. En revanche, l'EORTC 20884, le GHSG HD15 et l'analyse spéciale de l'essai US Intergroup S0816, suggèrent tous que les patients qui ne parviennent pas à obtenir une RC à la CTH ont de grandes chances de bénéficier d'une RTH de consolidation ou de sauvetage.

Dans notre étude, la stratégie thérapeutique adoptée chez les patients avec un stade avancé de la maladie (58 cas), 52 patients avaient bénéficié d'une IFRT à dose de 30 ou 36 Gy en présence d'une masse bulky et/ou une masse résiduelle et EFRT chez 6 cas, dont 4 de type mantelet et 2 en Y inversé.

c. Place de la radiothérapie en cas de rechute :

La CTH à haute dose, soutenue par une autogreffe de cellules souches est devenue un traitement de sauvetage standard, pour les patients atteints du LH qui rechutent, ou qui restent réfractaires au traitement initial. Beaucoup de ces patients n'ont pas reçu de RTH antérieure ou

ont rechuté dans des sites situés en dehors du champ d'irradiation initial. Ces patients pourraient bénéficier de l'intégration de la RTH dans le protocole de rattrapage.

Poen et ses collègues de Stanford, ont analysé l'efficacité et la toxicité de l'ajout de la RTH de cytoréduction, ou de consolidation chez 24 des 100 patients recevant un traitement à haute dose [164]. Lorsque les sites atteints étaient irradiés en même temps que la transplantation, aucun échec sur le terrain n'est survenu. Alors que seule une tendance en faveur de l'IFRT a pu être démontrée pour l'ensemble du groupe de patients transplantés. L'analyse du sous groupe de patients qui n'avaient pas reçu de RTH préalable et ceux avec des stades de rechute I–III, a démontré une amélioration significative de la SSR sous RTH. La toxicité grade 5 selon Common Terminology criteria For Adverse Events (CTCAE) dans cette série, n'a pas été influencée de manière significative par l'adjonction de l'IFRT. Des améliorations similaires des résultats par l'ajout de la RTH ont été démontrées dans plusieurs autres séries, notamment des études de l'Université de Rochester [165] et de l'Université de Torino. [166]

Au *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC), un programme intégrant la RTH dans le régime à haute dose pour le traitement de sauvetage a été mis au point et comprenait une irradiation hyperfractionnée accélérée (deux fractions quotidiennes de 1,8 Gy chacune) à commencer après la fin de la CTH de réinduction et du prélèvement de cellules souches avant la CTH à haute dose et la transplantation de cellules souches [167,168]. Les patients qui n'avaient pas été précédemment irradiés, ont reçu une IFRT (18 Gy en 5 jours) sur les sites initialement volumineux de la maladie (> 5 cm) et/ou des anomalies cliniques résiduelles, suivie d'une irradiation lymphoïde totale de 18 Gy (1,8 Gy par fraction) pendant 5 jours supplémentaires. Les patients ayant reçu une RTH antérieure, n'ont reçu qu'une IFRT (lorsque cela était possible) à une dose maximale de 36 Gy. Un rapport récent a détaillé les résultats de 186 patients traités entre 1985 et 2008. La SG et la SSP à 10 ans étaient de 56% [169]. Les auteurs ont conclu qu'il s'agissait d'une stratégie de sauvetage sûre et efficace. Un rapport sur la qualité de vie et les

complications liées au traitement de ce programme, n'a révélé qu'un petit nombre de complications tardives. [170]

L'ILROG, a publié des lignes directrices consensuelles concernant les meilleures pratiques pour l'inclusion de la RTH dans les programmes de traitement de sauvetage pour le LH [171]. Ce rapport détaille les variables du patient qui affectent la sélection du traitement de sauvetage, notamment l'intensité du traitement antérieur, l'étendue de la rechute si la maladie est chimioréfractaire et comment la RTH peut être intégrée au mieux dans un traitement de sauvetage efficace.

Dans notre étude, la RTH en cas de rechute était adoptée chez 3 patients.

1.2 Modalités de radiothérapie :

Avant de commencer la procédure de la RTH pour le LH, son indication doit être posée conformément aux bonnes pratiques cliniques, notamment dans le cadre d'une réunion de concertation pluri disciplinaire (RCP). L'oncologue radiothérapeute qui prend en charge le patient veille à la bonne préparation de cette RTH, à la définition des volumes à irradier, la prescription des doses à administrer et la validation du plan de traitement proposé par le physicien avant de commencer le traitement.

a. Examens nécessaires pour préparer la radiothérapie :

La préparation constitue une étape primordiale avant tout traitement par RTH, car elle garantit l'assurance et l'observance du traitement. Tout d'abord il est fondamental d'avoir les éléments cliniques, radiologiques, métaboliques et anatomopathologiques, afin de définir les indications de la RTH et assurer un traitement de qualité. Un dossier médical devra au minimum comporter les éléments nécessaires à la réalisation de la RTH, notamment un examen clinique initial, avant CTH avec schéma figurant les aires ganglionnaires et les organes envahis, comptes rendu(s) histologique(s) (ganglion, moelle osseuse, autre...) et les comptes rendus d'imagerie: scanner, TEP-scanner, autre..., effectués avant et après traitement par CTH.

Sans oublier la préparation psychologique par l'information du patient sur les modalités du traitement et sur le déroulement des séances de RTH, ainsi que l'explication des éventuelles complications qui peuvent survenir au cours du traitement afin de pouvoir les prévenir ou les traiter précocement. Ainsi la préparation physique concerne essentiellement, la mise en état buccodentaire (en cas d'irradiation cervicale), la correction des tares préexistantes (anémie, déshydratation), la transposition ovarienne (en cas d'irradiation iliaque) chez la femme jeune et la conservation du sperme (en cas d'irradiation inguinale) chez l'homme. [173]

b. Position du traitement et acquisition des données anatomiques :

La position du malade doit être soigneusement définie. Il est installé en décubitus dorsal strict sur la table de traitement, bras légèrement écartés du corps. Le malade devra la reproduire lors de chaque séance de traitement ultérieure. Pour cela, un marquage sur la peau (sous forme d'un tatouage le plus souvent effaçable) et des contentions spécialement adaptées à sa morphologie sont utilisées en fonction des habitudes du centre et des sites à irradier, afin d'assurer la reproductibilité du positionnement du patient entre la simulation et les différentes séances de traitement. (Figure 25)

L'acquisition des données anatomiques est réalisée à l'aide d'un scanner dosimétrique dédié, les limites de l'acquisition dépendent des régions à irradier, avec des coupes d'épaisseur inférieure ou égale 3 mm et injection de produit de contraste [174]. En cas d'atteinte médiastinale, l'acquisition doit comprendre l'ensemble des poumons.

Dans le cadre du bilan initial d'un LH doivent être effectués une TDM cervico–thoraco–abdomino–pelvienne avec injection de produit de contraste et une TEP–scanner. Ce dernier examen doit être réalisé dans la même position que celle de la RTH et dans l'idéal avec les mêmes moyens de contention (en cas d'atteinte cervicale et/ou sus claviculaire, la confection d'un masque de contention est recommandée) [173,174]. Girinsky et al, ont montré sur une série de 135 patients atteints d'un LH sus diaphragmatique, que la TEP–scanner permettait une meilleure identification de l'atteinte ganglionnaire initiale par rapport à la TDM avec une

augmentation de 7% du volume cible clinique chez 60% des patients ayant bénéficié d'une TEP-scanner. [175]



Figure 25 : Positionnement et moyens de contention pour LH.[115]

c. Délinéation des volumes cibles :

L'irradiation des patients atteints du LH, intervient après plusieurs cures de CTH, qui ont permis d'obtenir une régression complète, ou quasi-complète. Le volume tumoral macroscopique au moment de l'irradiation n'est délinéé que dans les conditions suscitées. En revanche, il est impératif que le volume tumoral macroscopique soit décrit avant la prescription de la CTH, puisque le volume cible anatomoclinique à irradier est défini à partir de la description de l'envahissement tumoral initial.

La définition des ganglions envahis doit reposer à la fois sur les données de l'examen clinique, les données du scanner avant et après CTH et aussi l'analyse de la TEP-scanner avant et après traitement. Généralement, un ganglion dont le diamètre transversal est supérieur à 1-1,5 cm sur le scanner a une forte probabilité d'être envahi. Cependant, ce seul critère n'est pas suffisant, car les ganglions envahis peuvent avoir une modification architecturale sans modification de taille d'où les recommandations l'EORTC et du groupe d'études des lymphomes de l'adulte (Géla), à analyser de différentes imageries (TDM, TEP), et comparer les images avant et après traitement. La technique de fusion d'images entre différents scanner et différentes

techniques d'imagerie (morphologique et métabolique), ont permis de définir les volumes cibles et par conséquent une meilleure cohérence lors de la délinéation.

d. Techniques de radiothérapie :

- **Radiothérapie conformationnelle :**
 - **Technique d'irradiation localisée aux sites initialement atteints.**

Cette technique englobe le site du groupe initial de ganglions lymphatiques cliniquement et radiologiquement atteints. Le groupement des ganglions lymphatiques n'a pas été clairement défini.

On distingue dix aires ganglionnaires indivisibles:

- Les hémicous droit et gauche (qui comprennent chacun le creux susclaviculaire homolatéral),
- Les creux axillaires droit et gauche,
- Le médiastin,
- La barre lombo-aortique,
- Les aires pelviennes droite et gauche,
- Les creux inguinaux droit et gauche.

Lorsqu'un ganglion est pathologique au niveau de l'une de ces aires ganglionnaires au moment du bilan d'extension initial, le principe de l'IFRT consiste à réaliser, à l'issue de la CTH d'induction, une irradiation de toute l'aire ganglionnaire à laquelle appartenait le ganglion pathologique. Il s'agit donc d'une irradiation régionale, de type classique en deux dimensions, avec une définition des volumes à traiter qui se basent sur des repères osseux, et qui ne répond pas aux critères d'une irradiation conformationnelle. Comme nous l'avons déjà dit, il n'existe pas de définition consensuelle précise des volumes à traiter, mais on peut retenir les principes suivants. [62]

Toute ADP cervicale et/ou du creux sus-claviculaire doit conduire à l'irradiation de l'hémi-cou dans sa globalité. En cas d'atteinte sus-claviculaire isolée, il faut discuter l'irradiation associée du creux axillaire homolatéral.

Toute ADP axillaire doit conduire à l'irradiation de l'aisselle dans sa globalité ainsi que du creux sus-claviculaire homolatéral.

Toute ADP médiastino-hilaire doit conduire à l'irradiation du médiastin dans sa globalité, ainsi que de la partie médiane des deux creux sus-claviculaire. En cas d'atteinte médiastinale et sus-claviculaire (même unilatérale), l'irradiation doit couvrir le médiastin ainsi que les deux hémicous (mais de manière réduite, jusqu'à hauteur de C2-C3). En cas d'atteinte médiastinale, sus-claviculaire et cervicale, l'irradiation doit correspondre à un mantelet complet couvrant le médiastin, les deux hémi-cous ainsi que les deux creux axillaires.

Toute ADP lombo-aortique haute (au-dessus de l'espace L3-L4) et/ou du hile hépatosplénique et/ou de la rate, doit conduire à l'irradiation de la barre lombo-aortique. La rate n'est incluse dans la barre lombo-aortique et donc irradiée, que si elle est objectivement atteinte. Toute ADP lombo-aortique basse (au-dessous de L3) et/ pelvienne, doit conduire à une irradiation en Y inversé réduite comprenant la barre lombo-aortique, ainsi que les aires pelviennes droite et gauche.

Les creux inguinaux ne sont irradiés, dans le cadre d'une irradiation en Y inversé complète, que si des ganglions inguinaux sont objectivement atteints.

- Les limites d'un hémi-cou :

Limite supérieure : une ligne passant à 1 à 2 cm au-dessus de l'extrémité inférieure de l'apophyse mastoïde (pour épargner le conduit auditif externe), à la moitié de la branche montante de la mandibule, et par la pointe du menton. En cas d'atteinte sus-claviculaire isolée, la limite supérieure est abaissée en regard de C2-C3 ou au niveau de l'os hyoïde, afin d'épargner les glandes parotides.

- Limite inférieure : une ligne horizontale passant à 2 cm sous le pied de l'extrémité interne de la clavicule.
- Limite externe : une ligne verticale passant à l'union des deux tiers internes et du tiers externe de la clavicule.
- Limite interne : elle dépend de l'atteinte ganglionnaire : En l'absence d'adénopathie cervicale médiane et/ou sus-claviculaire, la limite interne du champ d'irradiation est une ligne verticale passant par le bord homolatéral du rachis cervical. En cas d'adénopathie cervicale proche de la ligne médiane et/ou d'adénopathie sus-claviculaire, la limite interne du champ d'irradiation passe par l'extrémité des apophyses transverses controlatérales pour englober la totalité des corps vertébraux du rachis cervical. (Figure 26) [176, 177]

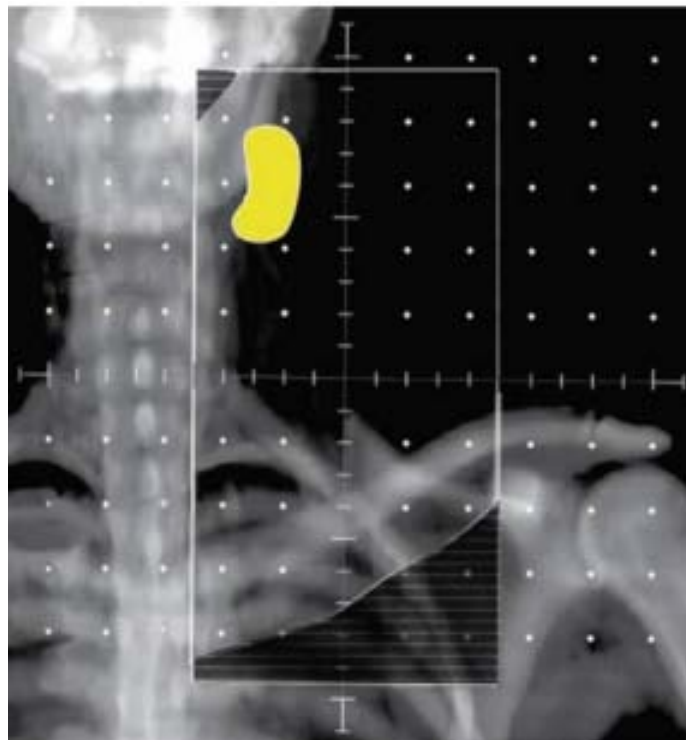


Figure 26 : Radiographie reconstruite numériquement du champ unilatéral du cou atteint avec des contours basés sur tomodynamométrie décrivant le ganglion atteint.[178]

- Les limites de l'aire axillo–sus claviculaire :
 - Limite supérieure : ligne horizontale passant par C5–C6, au niveau du bord inférieur du cartilage thyroïde. À noter qu'en cas d'atteinte sus–claviculaire associée, la limite supérieure du champ doit être remontée jusqu'à C2–C3, avec une protection du rachis cervical haut et du larynx par une brique médiane.
 - Limites inférieures : en externe : ligne horizontale passant par la pointe de l'omoplate, au niveau de l'arc moyen de la sixième côte ; en interne : 1 à 2 cm sous le bord inférieur de la limite interne de la clavicule.
 - Limite externe : ligne passant en haut par l'articulation acromio–claviculaire puis qui longe ensuite vers le bas le bord médial de l'humérus tout en protégeant la tête humérale.
 - Limites internes au niveau du thorax : ligne convexe en dehors qui suit la paroi thoracique, 1cm en dedans du gril costal : au niveau cervical : elle dépend de l'atteinte ganglionnaire. (Voir hémi cou). (Figure 27) [176,177]

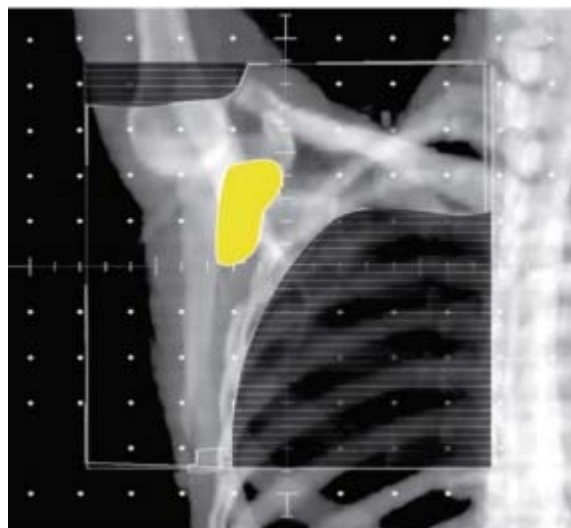


Figure 27 : Radiographie reconstruite numériquement illustrant un champ axillaire atteint avec des contours tomодensitométrique des ganglions lymphatiques axillaires atteints. [178]

- Les limites de l'aire médiastino–sus–claviculaire :
 - Limite supérieure : ligne horizontale passant par C5–C6, au niveau du bord inférieur du cartilage thyroïde.
 - Limite inférieure : sur les côtés : 1 à 2 cm sous le bord inférieur de la clavicule ; au centre classiquement au niveau de l'interligne T10–T11. La tendance actuelle étant d'essayer de protéger au maximum le cœur et ses annexes. Il est recommandé de respecter deux à trois cm sous le niveau le plus bas de l'atteinte ganglionnaire initiale ou cinq cm sous le résidu après chimiothérapie.
 - Limites latérales : Au niveau du médiastin on prend 1 à 2 cm en dehors de la silhouette médiastino–hilaire après chimiothérapie ; en haut : ligne verticale passant à l'union des deux tiers interne et du tiers externe de la clavicule. (Figure 28)
[176,177]

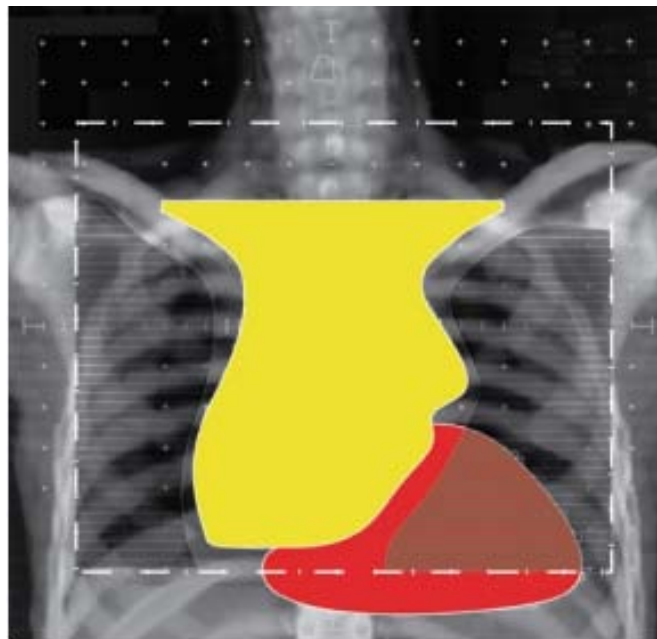


Figure 28 : Radiographie reconstruite numériquement d'un champ médiastinal atteint avec contours tomodensitométrique du médiastin atteint et d'un cœur normal. [178]

- Les limites d'une barre lombo–aortique :
 - Limite supérieure : interligne T10–T11.
 - Limite inférieure : interligne L4–L5 ou L5–S1, selon les auteurs.
 - Limites latérales : classiquement 1 à 2 cm au-delà des apophyses transverses de part et d'autre du rachis, mais en tenant compte d'éventuel résidu tumoral après chimiothérapie ou l'indication d'une irradiation splénique. (Figure 29)

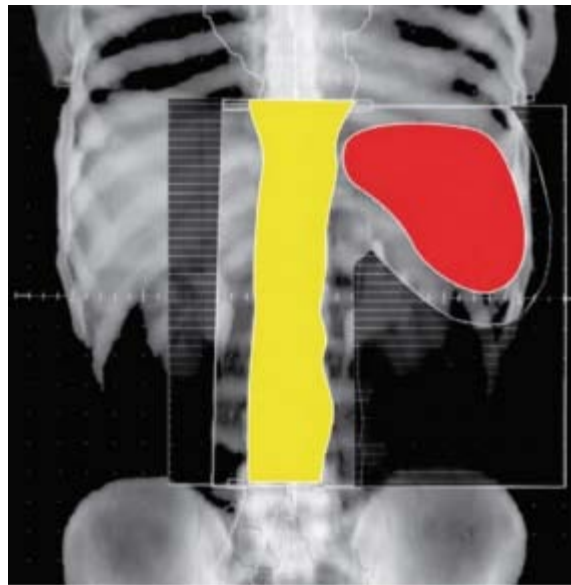


Figure 29 : Radiographie reconstruite numériquement du champ de traitement para–aortique avec contours tomodensitométrique des ganglions lymphatiques para–aortiques et de la rate atteints. [178]

- Les limites du Y inversé :
 - Limite supérieure : interligne T10–T11.

Limite inférieure : ligne oblique en haut et en dehors partant, de part et d'autre du cache centro–pelvien, depuis le bord interne du trou obturateur jusqu'à un point situé 1 à 2 cm en haut et en dehors du toit du cotyle. À noter que le cache centro–pelvien remonte lui jusqu'à une ligne horizontale passant par l'interligne S3–S4.

Limites latérales : ligne verticale passant 1 à 2 cm au-delà des apophyses transverses de part et d'autre du rachis (en tenant compte d'éventuels résidus après la chimiothérapie) jusqu'à hauteur de L4, puis selon une ligne oblique en bas et en dehors vers un point situé 1 à 2 cm en haut et en dehors du toit du cotyle.

Les creux inguinaux ne sont irradiés dans le cadre d'un Y inversé, qu'en cas d'atteinte initiale objective. Dans ce cas, le creux inguinal initialement atteint est traité par un faisceau direct antérieur supplémentaire d'électrons (de 10 à 13 MeV), selon un champ d'irradiation dont la limite supérieure est jointive à ± 5 mm avec la limite inférieure de l'Y inversé, et dont la limite inférieure descend jusqu'à au moins 5 cm sous le bord inférieur du petit trochanter (afin de couvrir complètement le triangle de Scarpa) (Figure 30). [176,177]

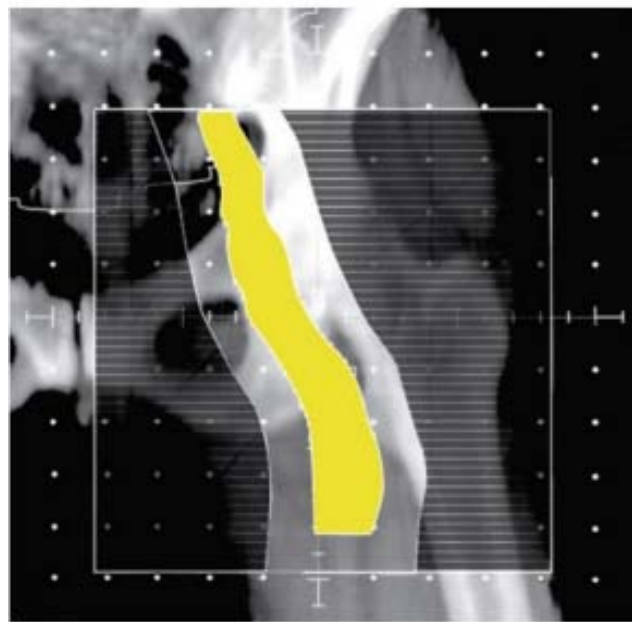


Figure 30 : Radiographie reconstruite numériquement d'un champ de traitement pelvien unilatéral représentant les contours tomодensitométrique des ganglions lymphatiques pelviens et inguinaux concernés. [178]

○ Technique d'irradiation nodale :

Cette technique d'irradiation a été définie par Girinsky et al, pour le protocole EORTC-Géla H 10 [173,179]. Elle nécessite impérativement dans le bilan initial la présence d'une TEP-scanner avant la CTH en position de traitement de RTH. Une fusion doit être réalisée entre la TEP-scanner initiale et Le scanner de simulation. La qualité du recalage des images doit être étudiée minutieusement avant d'effectuer la délinéation des volumes. [180,181]

Le volume cible anatomoclinique comprend le volume tumoral macroscopique défini sur la TEP-scanner initiale, en excluant les structures adjacentes normales (musculaires, parenchymateuses, osseuses ou vasculaires). Ses limites dans l'axe craniocaudal correspondent aux ADP avant la CTH. Le volume cible anatomoclinique est adapté aux déplacements tissulaires induits par la réduction souvent importante de taille des ganglions après CTH, latéralement et dans l'axe antéropostérieur afin de ne traiter que le site ganglionnaire concerné par la maladie initiale.

Ce nouveau concept, peut éventuellement représenter une étape intermédiaire entre l'ancien concept du site initialement atteint et le concept de délivrance de rayonnement aux seuls restes de ganglions lymphatiques post-chimiothérapie. Cette technique nécessite un protocole très rigoureux commençant avant la CTH jusqu'à la fin de la RTH. La démarche couramment employée dans les centres ayant opté pour le concept INRT est la suivante :

Une TEP-scanner pré-chimiothérapie est effectuée (généralement dans le cadre de la procédure de stadification) en position de traitement de RTH ultérieure pour avoir une fusion d'image TEP-scanner fiable. Si la qualité de TEP-scanner n'est pas satisfaisante, un scanner supplémentaire doit être réalisé avant de commencer la CTH (toujours en position de traitement).

Une TDM de planification post-chimiothérapie est réalisé comme d'habitude avec le patient immobilisé dans la même position que pour la TEP-scanner pré-chimiothérapie.

La TEP–scanner pré–chimiothérapie est fusionnée avec la TDM de planification post–chimiothérapie. Le coenregistrement correct de toutes les procédures d'imagerie, permet non seulement d'en profiter de toutes les informations fournies par la TEP, mais permet également une évaluation précise de la régression ou de la disparition des ganglions sur le scanner de la simulation. (Figure 31)

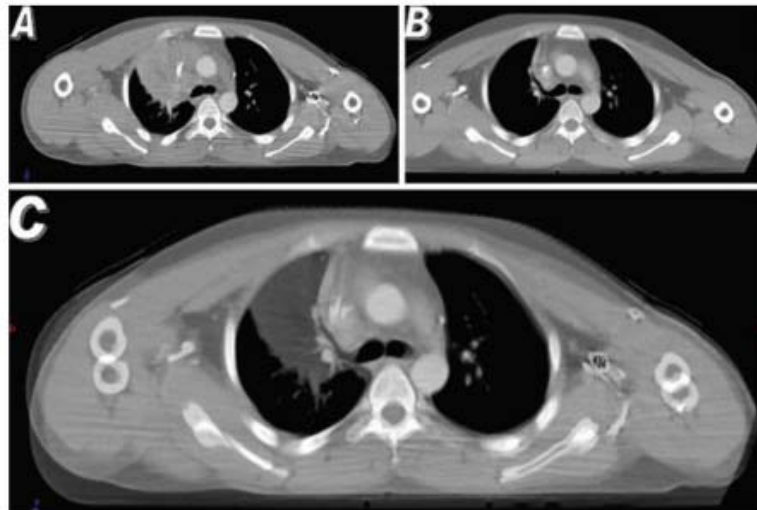


Figure 31 : Fusion d'image entre scanner pré et post chimiothérapie réalisés en position de traitement. [178]

A : Scanner axial avant CTH

B : Scanner axial après CTH

C : Image de fusion montrant une régression tumorale après CTH

- **Évaluation et délimitation des ganglions lymphatiques initialement atteints : [178]**

Des directives simples et pratiques sont nécessaires pour que le nouveau concept de champs de rayonnement, puisse être correctement mis en œuvre dans la pratique clinique quotidienne et pour que l'atteinte des ganglions puisse être diagnostiquée avec précision. En effet, les définitions actuelles de l'atteinte ganglionnaire ne peuvent être utilisées de manière fiable. Si un seuil de 1 à 1,5 cm dans le diamètre le plus long était utilisé tous les ganglions visibles sur chaque tranche de tomодensitométrie devraient être mesurés et cela prendrait trop

de temps. Cela pourrait également conduire à des hypothèses erronées sur l'implication des ganglions pour deux raisons principales. Premièrement, dans le LH, une modification de l'architecture des ganglions causée par l'atteinte du LH n'entraîne pas nécessairement une modification correspondante de la taille des ganglions. Deuxièmement, sur les coupes transversales au scanner, le critère de taille est encore moins fiable car les ganglions sont sectionnés dans différentes directions.

Aujourd'hui, l'évaluation des ganglions initialement atteints et la délimitation des champs de rayonnement des ganglions atteints peuvent être réalisées avec une grande précision. Cela est dû en partie à l'introduction de la TEP–scanner permettant une fusion appropriée entre les modalités d'imagerie morphologique et métabolique.

L'imagerie métabolique est particulièrement utile dans le LH, car l'envahissement ganglionnaire peut dans certains cas être mis en évidence sur des critères morphologiques, exclusivement par un changement d'architecture visible uniquement à la lymphographie.

Une analyse précise et progressive de toutes les images pré et postchimiothérapie permet une évaluation précise des ganglions initialement atteints. Ces étapes sont absolument essentielles lors de la planification d'INRT.

- **Délimitation des champs du ganglion atteint : [178]**

La délimitation et la mise en œuvre correcte des champs ganglionnaires repose sur des procédures d'imagerie améliorées par leur réalisation en position de traitement avec un matériel de contention fiable et reproductible pour une meilleure précision de la fusion, de la délimitation et de la planification...

Contourage pré chimiothérapie : c'est la première étape basée les informations fournies par la TEP–scanner. C'est une étape difficile et longue pour contourner l'activité hyper métabolique pathologique avec fixation du seuil SUV max adapté on parle GTV–TEP. Ce GTV peut être corrigé selon les données du scanner annexé au TEP. Malgré toutes les mesures nécessaires

pour fiabiliser toute la procédure, il faut accepter les sources d'incertitudes possibles (sensibilité et spécificité des examens d'imagerie, variation anatomique après la CTH et les incertitudes de positionnement durant les différentes fractions de RTH) qui peuvent influencer la démarche et prendre les mesures nécessaires pour ne pas rater la cible et compromettre les chances de guérisons pour le patient.

Contourage postchimiothérapie qui réajuste le contour préchimiothérapie superposé en fonction des structures normales du voisinage. Les structures normales qui ont été déplacées par les ganglions initialement hypertrophiés ou les masses tumorales ne doivent pas être incluses dans le volume anatomoclinique ou CTV.

- **Traitement et prescription posologique : [178]**

La dose doit être précisée selon les recommandations ICRU 50/62, qui n'incluent cependant pas encore de critères spécifiques pour le traitement des volumes initialement atteints après CTH. Dans la plupart des cas, un seul PTV sera nécessaire (tous les ganglions atteints sont inclus dans le même champ de rayonnement si techniquement faisable).

Le point de référence ICRU, doit alors être situé au centre du PTV et, si possible, à l'intersection des axes des faisceaux. Comme on s'attend à un certain degré d'hétérogénéité, l'ensemble du PTV doit recevoir une dose comprise entre 95% et 107% (c'est-à-dire que le PTV doit au moins être inclus dans la ligne d'isodose à 95%). Dans de rares cas, il peut y avoir un ou plusieurs PTV supplémentaires. Dans de tels cas, tous les PTV doivent être inclus dans leur propre ligne d'isodose à 95%. Si les ganglions initialement atteints étaient éloignés les uns des autres (situation extrêmement rare dans le LH), alors des champs séparés doivent être conçus.

- Technique d'irradiation du site initialement atteint:

En l'absence de TEP-scanner en position de traitement, l'International Lymphoma Radiation Oncologist Group (ILROG) a développé le concept d'ISRT [180,182–184]. Cette technique est issue du protocole pédiatrique.

Le volume cible anatomoclinique est défini comme dans la technique INRT, avec une extension de 1,5 cm en craniocaudal créée non pas automatiquement mais en délimitant manuellement l'aire ganglionnaire située en amont et en aval. (Figure 32)

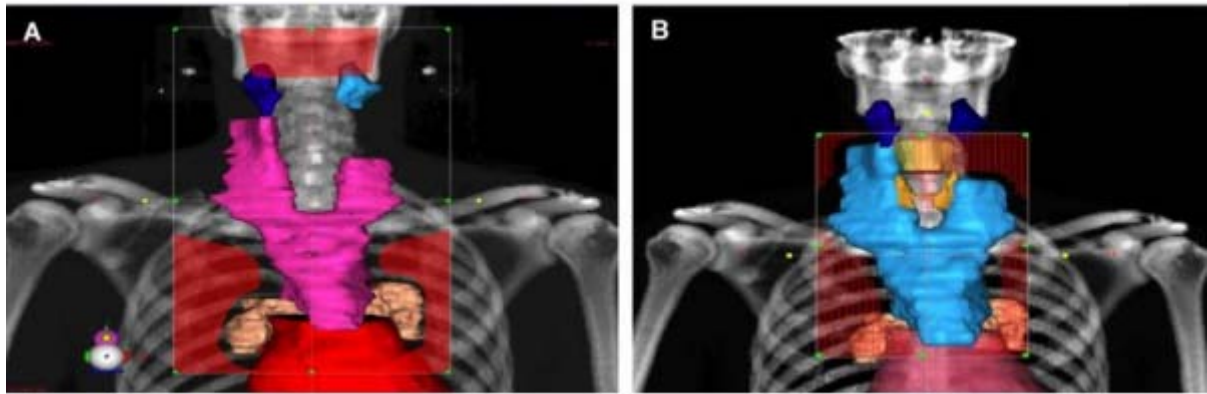


Figure 32: Radiothérapie des lymphomes A. technique involved field (involved sites).B.technique involved node[174]

- **Techniques modernes de radiothérapie :**

L'irradiation fait appel à des faisceaux de photons, d'électrons ou de protons en fonction des situations cliniques et des moyens disponibles. L'utilisation des techniques modernes permette une meilleure conformité de la dose avec de forts gradients.

Dans cette optique, la définition des volumes cibles ainsi que la vérification et la surveillance du traitement délivré sont essentielles. L'imagerie diagnostique doit comporter une TDM (avec injection d'iode) et une TEP, modalités indispensables pour la définition des volumes cibles. Même si globalement la RTH conformationnelle est largement utilisée, les techniques modernes comme la modulation d'intensité, l'inspiration bloquée et radiothérapie guidée par imagerie peuvent avoir un réel intérêt clinique. [185,186]

- **Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) : [187]**

Cette technique a montré un bénéfice en termes d'épargne des OAR par rapport à la RTH tridimensionnelle. La modulation de l'intensité de chaque faisceau de rayonnement influence la

distribution de la dose délivrée. (Figure 33). Bien que la RCMI soit largement acceptée pour le traitement de certaines tumeurs solides, elle n'est toujours pas considérée comme une option standard pour les hémopathies malignes. La raison pourrait être que les doses prescrites sont plus faibles pour les lymphomes et généralement inférieures à la dose de tolérance des tissus normaux, par crainte des effets tardifs secondaires à l'exposition à de faibles doses dans de plus gros volumes de tissus sains chez les jeunes patients.

Plusieurs études ont évalué l'intérêt de la RCMI pour le lymphome de Hodgkin. En général, toutes les modalités de RCMI produisent une meilleure conformité de la dose délivrée à la cible, réduisant ainsi les volumes recevant des doses élevées, au détriment de volumes plus importants recevant des doses faibles et intermédiaires.

Filippi et al, dans une série rétrospective de 90 patients, ont démontré qu'il n'y avait pas de différence de SSP pour les patients pris en charge par RCMI et que celle-ci permettait une réduction significative de la toxicité aiguë.

Indépendamment des modalités techniques, l'irradiation selon les concepts d'INRT ou IFRT impacte directement les doses moyennes délivrées aux OAR .Pour l'INRT, une réduction des volumes des OAR traités à des doses élevées a été montrée par rapport à l'IFRT, mais cela est variable en fonction de l'étendue de la maladie initiale.

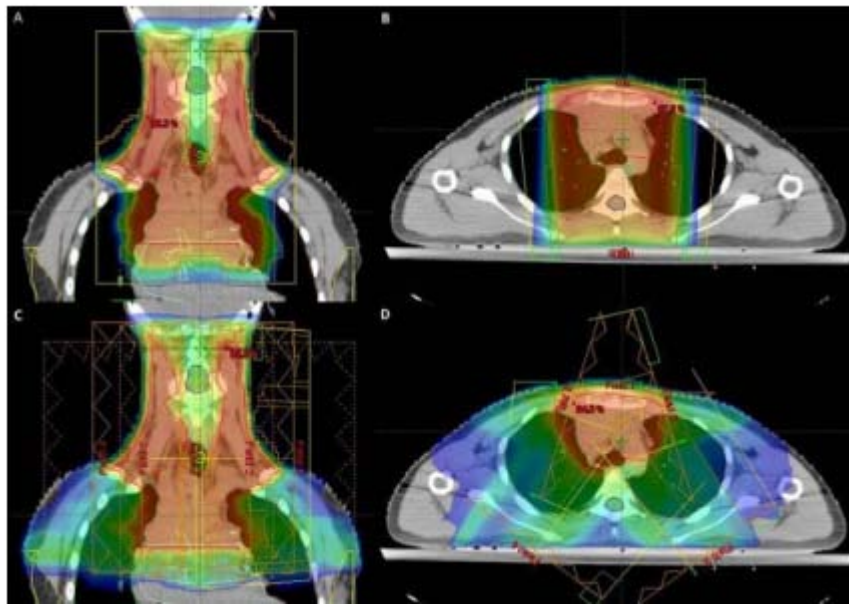


Figure 33: Comparaison de la distribution de dose entre RTH en 3D (A, B) et IMRT (C, D).[187]

○ Radiothérapie avec inspiration bloquée :

Quel que soit la technique de RTH utilisée dans le cadre du LH, il se pose le problème de la variabilité du siège des volumes cibles en fonction des mouvements de la respiration surtout en cas d'irradiation médiastinale ou splénique. Ceci pose un problème de précision d'irradiation surtout au niveau médiastinal.

Une autre approche pour améliorer la précision et réduire les marges des volumes irradiés, est de prendre en considération les mouvements respiratoires hors de la planification de la radiothérapie (Gating). (Figure 34)

Plusieurs techniques sont possibles dont la RTH en inspiration profonde, facile à utiliser, elle réduit la dose délivrée aux poumons et au cœur par rapport à la technique de RTH à respiration libre. [188]

L'inspiration bloquée entraîne une augmentation du volume pulmonaire, un allongement du médiastin avec un abaissement du cœur, ce qui peut permettre d'éloigner le volume cible prévisionnel des structures cardiaques. (Figure 35)



Figure 34 : a : Plan de traitement avec respiration libre. b : plan de traitement avec inspiration profonde bloquée.[188]

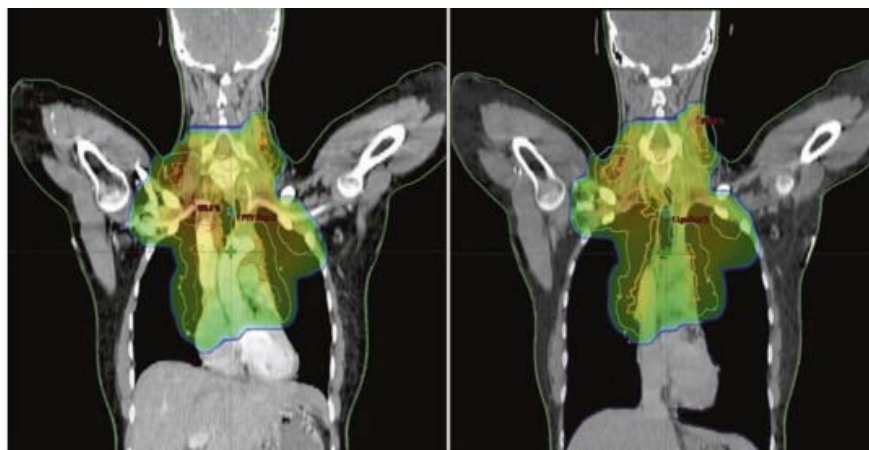


Figure 35 : Un exemple de cas dans lequel l'utilisation du traitement avec inspiration profonde bloquée augmente le volume pulmonaire total et tire le cœur caudalement, diminuant ainsi la dose aux poumons et au cœur sans compromettre la couverture.[188]

- **Protonthérapie :**

C'est une technique avancée qui utilise comme particules chargées particulière les protons, qui ont l'avantage d'une profondeur de pénétration plus définie que les photons, ce qui élimine la dose de sortie des photons. La protonthérapie peut être utile dans le médiastin, dans certains cas où une épargne significative des organes à risque, y compris le cœur, les poumons et l'œsophage, ne peut pas être obtenue avec l'IMRT [189].

La protonthérapie est une technique très séduisante sur le plan dosimétrique en matière de distribution avec une conformité spectaculaire, mais aussi un respect des organes de voisinage exemplaire et trouve son intérêt surtout chez l'enfant en cas de grand volume. Mais malheureusement l'infrastructure nécessaire et le cout de la technique limite son utilisation en routine. (Figure 36).

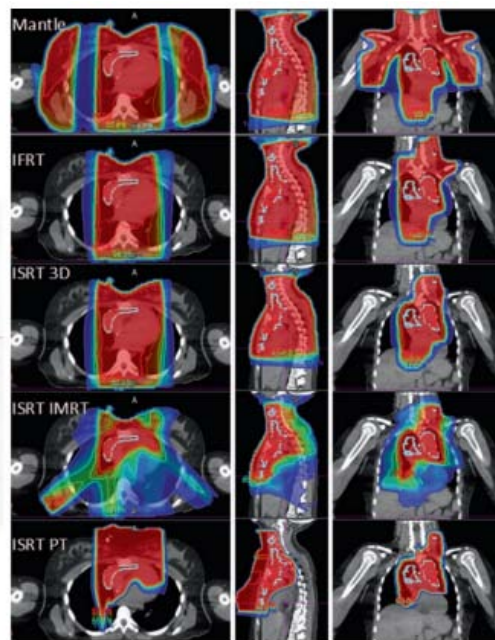


Figure 36 : Un cas d'une patiente atteinte du LH au stade localisé avec des plans représentatifs utilisant diverses modalités de traitement, y compris le champ du mantelet, l'IFRT, ISRT utilisant 3DCRT (ISRT 3D), ISRT utilisant IMRT (ISRT IMRT) et ISRT avec protonthérapie (ISRT PT).[178]

e. Détermination des organes à risque (OAR) et contraintes de dose :

Les OAR sont des structures normales qui si elles sont irradiées, peuvent entraîner une morbidité importante. Ils peuvent influencer la planification du traitement et/ou la dose prescrite. D'où la nécessité de les décrire dans l'étude de simulation. À la différence des autres localisations cancéreuses, les OAR en cas d'irradiation du LH varient selon la localisation ce qui complique le respect des contraintes de doses au niveau de ces structures. En cas d'irradiation sus diaphragmatique : la moelle épinière, les glandes salivaires, la thyroïde, les poumons, les seins et le cœur pourront être des OAR, alors que pour l'irradiation sous diaphragmatique, les reins, la cavité péritonéale, le foie et les testicules peuvent être concernés.

Malgré la réduction des doses et des volumes dans le traitement du LH, la dose déposée au niveau des OAR doit être la plus basse possible et dans le volume le plus réduit nécessaire pour assurer une dose efficace pour le contrôle de la maladie. Ces doses sont définies en dose maximale, dose minimale, dose moyenne et dose volume selon la nature et la structure de l'organe.

- La moelle épinière : la dose maximale (Dmax) doit être inférieure à 45 Gy.
- Les glandes parotides : la dose moyenne doit être inférieure à 30 Gy et le V26 (volume qui reçoit 26 Gy) doit être inférieur à 50%, dans chacune des deux parotides.
- La thyroïde : la Dmax doit être inférieur à 40 Gy.
- Les poumons : le V30 (le volume qui reçoit 30 Gy) doit être inférieur à 20%. Le V20 (le volume qui reçoit de 20 Gy) doit être inférieur à 35%.
- Le cœur : lorsque le cœur est irradié dans sa totalité, la Dmax doit être inférieure à 30 Gy. Lorsque le cœur n'est irradié que partiellement, il faut essayer de protéger au maximum le ventricule gauche et les coronaires. Le V40 (le volume qui reçoit 40 Gy) doit être le plus faible possible.

À noter qu'en cas d'atteinte initiale limitée au médiastin supérieur, il est possible lors de l'irradiation médiastino–sus–claviculaire de protéger le cœur (et notamment le ventricule gauche) par un cache après une dose délivrée de 20 Gy, sans compromettre le contrôle de la maladie.

- Les reins : En l'absence d'insuffisance rénale, une dose maximale de 20 Gy ne peut être dépassée dans un volume cumulé équivalent à un rein entier.
- Les ovaires : la Dmax doit être inférieure à 5 Gy. En cas d'irradiation pelvienne une transposition chirurgicale doit être proposée pour protéger les ovaires ainsi qu'une cryoconservation des ovules. [190, 191,192]

1.3 Complications post thérapeutiques :

Les complications de la RTH dépendent du volume irradié, de la dose administrée et de la technique employée. Ils sont également influencés le type de CTH antérieure et les doses reçues sans oublier les facteurs liés au patient (âge, ses habitudes et ses morbidités). La plupart des informations que nous utilisons aujourd'hui pour estimer le risque de RTH proviennent de stratégies qui utilisaient uniquement des irradiations 2D, des volumes de traitement plus importants et des doses plus élevées. Schématiquement nous les classons en complications aiguës, subaiguës et tardives.

a. Complications aiguës et subaiguës : prévisibles et réversibles :

- Alopecie locale temporaire et réaction cutanée :

La chimiothérapie standard actuelle pour la plupart des patients atteints de LH est l'ABVD avec ou sans radiothérapie. La plupart des patients connaîtront une alopecie partielle ou complète après le traitement ABVD. Au fur et à mesure que les patients commencent la radiothérapie de consolidation, ils commencent à récupérer leurs poils. Cependant, vers la fin de la radiothérapie, la plupart des patients subiront à nouveau une perte de cheveux partielle ou complète dans la zone de traitement.

Les patients développeront également probablement un érythème cutané local et une sensibilité lorsque des doses de rayonnement d'environ 25 à 30 Gy sont atteintes. La réaction cutanée peut commencer 15 à 20 jours après le démarrage de la RTH en cas de fractionnement classique. Aux doses actuellement utilisées pour le traitement du LH, une desquamation cutanée et des modifications cutanées chroniques sont rarement observées.

- Complications buccales : dysphagie et xérostomie/ caries dentaires :

Les patients recevant une RTH au cou et au médiastin souffriront probablement de dysphagie 2 à 3 semaines après le début du traitement, qui peut persister après la fin du traitement. La plupart des patients, cependant, connaissent une résolution complète de la dysphagie dans un délai d'un mois après le traitement.

Selon l'étendue supérieure du champ de traitement, si la chaîne cervicale supérieure est incluse dans le champ de traitement, les patients peuvent également développer une altération temporaire du goût et une diminution du débit salivaire.

La xérostomie liée au traitement peut également exposer les patients à un risque de caries dentaires. Il a été démontré que l'utilisation de fluorure topique supplémentaire peut réduire considérablement le risque de caries dentaires et limiter les concentrations orales de la microflore cariogène

- Signe de l'Hermitte :

Chez les patients qui reçoivent une RTH dans laquelle une partie de la colonne cervicale a été incluse dans le champ de traitement. Elle a également été décrite chez des patients ayant reçu une RTH pour des cancers primitifs de la tête et du cou. Les symptômes se manifestent généralement 3 mois après la RTH et disparaissent progressivement en 6 mois. Les patients se plaignent généralement d'une sensation de choc électrique dans les extrémités, précipitée par la flexion du cou.

Ce signe est lié à une démyélinisation transitoire des fibres sensorielles de la colonne cervicale. Elle est généralement spontanément résolutive et n'est pas associée à des séquelles neurologiques permanentes.

- Anomalies thyroïdiennes :

L'hypothyroïdie est l'anomalie thyroïdienne la plus courante après une RTH pour le LH. Dans une étude marquante de l'Université de Stanford, le risque actuariel d'hypothyroïdie 26 ans après la RTH pour le LH était de 47%. D'autres anomalies thyroïdiennes moins courantes comprenaient la maladie de Basedow, la thyroïdite, la thyrotoxicose, les nodules thyroïdiens et les tumeurs malignes de la thyroïde.

- Pneumopathie radique :

La pneumopathie radique est une réponse inflammatoire aiguë à l'irradiation. Son risque après une RTH type mantelet seule pour le LH a été estimé à moins de 5%. Les symptômes typiques comprennent la toux sèche, la dyspnée et l'essoufflement, qui surviennent tous plusieurs semaines après le traitement. Dans la plupart des cas, ces symptômes sont spontanément résolutifs et ne nécessitent pas de traitement, bien que dans les cas plus graves, des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des traitements stéroïdiens puissent être nécessaires. Le risque est plus élevé pour les patients traités par irradiation du poumon entier.

- Toxicité hématologique :

Elle est proportionnelle au volume irradié: 42% des irradiations sus et sous diaphragmatiques contre 11.5% des irradiations d'un seul côté du diaphragme, dépend aussi du protocole de CTH utilisé en induction. Une NFS hebdomadaire est réalisée pour détecter un syndrome d'insuffisance médullaire.

b. Complications tardives : imprévisibles et non réversibles :

- Cancers secondaires :

Plusieurs études ont montré des risques significativement accrus de mortalité dus à des effets tardifs chez les survivants à long terme du LH, les seconds cancers constituant la principale cause de décès.

De nombreuses données existent, en grande partie sous la forme d'études de cohorte rétrospective institutionnelle unique ou d'études cas témoins, ainsi que d'études basées sur la population, caractérisant les seconds cancers après le LH. Il est important de reconnaître qu'en plus de la RTH, d'autres facteurs contribuent également aux risques accrus de cancer radio induits. La CTH, en particulier les régimes contenant des alkylants du passé, est associée à des risques accrus de leucémie et de cancer du poumon.

Le risque accru de seconds cancers sélectionnés observé chez les survivants du LH peut également être lié à d'autres facteurs non liés au traitement, notamment une prédisposition génétique sous-jacente, une fonction immunitaire compromise, le tabagisme et une surveillance accrue.

Historiquement, les secondes tumeurs malignes après le LH étaient répartis en trois grandes catégories : leucémies, lymphomes non hodgkiniens et tumeurs solides. Cependant, des études récentes se sont concentrées sur les sous-types les plus courants de deuxièmes tumeurs malignes, notamment les cancers du sein cancer et cancer du poumon. Compte tenu de l'ampleur du problème, les efforts visant à réduire l'impact négatif des tumeurs malignes secondaires sur la survie des patients atteints de LH ont été de plus en plus soulignés. Celles-ci comprennent des stratégies de prévention et de dépistage chez les survivants et des modifications de traitement chez les patients nouvellement diagnostiqués.

- Les complications cardiaques :

Les maladies cardiovasculaires sont la deuxième cause de décès chez les survivants à long terme du LH. Un certain nombre d'études ont montré que les patients qui ont été guéris du LH courent un risque significativement accru de décès par maladie cardiaque par rapport à la population normale. Les risques relatifs estimés de mortalité cardiaque vont de 2,2 à 7, et les risques excédentaires absolus vont de 9,3 à 28/10 000 années-personnes. Un large éventail de complications cardiaques a été signalé chez les survivants à long terme du LH. Ceux-ci comprennent les maladies péricardiques, les troubles valvulaires, les anomalies de la conduction, le dysfonctionnement ventriculaire et les maladies coronariennes. Parmi ces anomalies cardiaques, la maladie coronarienne est le principal contributeur à l'excès de risque de mortalité cardiaque, représentant les deux tiers de tous les cas d'événements cardiaques mortels chez les survivants du LH.

- Infertilité :

En général, la toxicité gonadique de la RTH est bien établie. Cependant, dans la population LH, la stérilité radio-induite est pertinente principalement chez les patients recevant une RTH pelvienne pour une atteinte sous-diaphragmatique, ce qui est rarement observé chez les patients présentant une maladie à un stade précoce. Pour les femmes, les rayonnements ionisants peuvent causer des dommages directs à l'ADN des follicules ovariens, entraînant une atrophie folliculaire et une diminution de la réserve folliculaire dans l'ovaire.

Chez les hommes, la RTH peut induire une déplétion de l'épithélium germinale en fonction de la dose. Une diminution du nombre de spermatozoïdes peut être observée après des doses aussi faibles que 0,15 Gy. Une dose unique de 0,35 Gy ou plus peut provoquer une azoospermie transitoire. Le temps de récupération augmente avec l'augmentation de la dose, et des doses de 2 Gy ou plus à l'épithélium germinale peuvent entraîner une azoospermie permanente.

2. La chimiothérapie:

La CTH est administrée en cycles. Chaque période de traitement est suivie d'une période de repos thérapeutique permettant la récupération des lignées cellulaires normales affectées par le ou les médicaments. Elle est généralement de 3 à 6 mois, selon les schémas thérapeutiques utilisés. Le protocole de traitement est défini à l'avance par le médecin responsable mais il peut être modifié en fonction de la réponse de la maladie.

Ce traitement est le plus souvent administré en hôpital de jour mais parfois des hospitalisations sont nécessaires en raison du type de traitement ou de l'état du malade. De nombreux protocoles de polychimiothérapie ont été utilisés et sont décrits dans des revues générales. Le choix du protocole de CTH est guidé par le meilleur rapport efficacité/toxicité.

La CTH de référence est l'ABVD utilisée depuis les années 1980. Le protocole ABVD s'est montré plus efficace que le MOPP dans une étude randomisée, et équivalent à la chimiothérapie hybride (MOPP/ABV) avec une moindre toxicité. [193]

L'ABVD, qui se fait tous les 14 jours en hôpital de jour, est une CTH bien tolérée sur le plan hématologique avec peu de risques de neutropénies fébriles et pas d'indication de facteurs de croissance en prophylaxie primaire. La toxicité est surtout digestive et nécessite une prévention par des antiémétiques. Par contre, l'ABVD contenant de la bléomycine peut être toxique au niveau pulmonaire, en particulier après 60 ans. Il faut alors limiter la dose cumulative de bléomycine ou d'utiliser le protocole PVAG (Prednisone, Vinblastine, Adriamycine et Gemcitabine). [194]

Malgré de bons résultats avec l'ABVD, il reste entre 2 et 10% de patients réfractaires primaires ou rechutant enfin de traitement. Ces patients sont ceux qui ont le plus de risques de décéder de leur maladie. De plus, sur le long terme, dans les stades avancés, il y a de 15 à 25% de rechutes et même si un certain nombre peuvent guérir avec des traitements intensifs de seconde ligne, les patients se retrouvent plus exposés aux risques secondaires.

Dans les formes avancées, le protocole de chimiothérapie BEACOPP, est associé à des résultats intéressants en diminuant le nombre de patients chimio-réfractaires, le nombre de rechutes et en augmentant la survie. [195]

Ces meilleurs résultats s'accompagnent, comme souvent, d'une plus grande toxicité à la fois immédiate (surtout hématologique) et tardive (infertilité et 2% de leucémies secondaires). Plusieurs études prospectives ont comparé la CTH à base ABVD avec le BEACOPP chez des patients de moins de 60 ans. [195,196]

Dans tous les cas, le risque de rechute mesuré par la SSE est en faveur du BEACOPP avec une différence entre 10 et 15%, mais en dehors de l'étude initiale allemande il n'y a pas de différence en survie. Cette absence de différence peut être liée au suivi encore insuffisant, aux effectifs trop faibles, et au fait que dans l'étude allemande le bras de référence était du COPP/ABVD, soit une association plutôt moins efficace que l'ABVD. [195]

Néanmoins, ces résultats font reculer beaucoup de cliniciens face à la toxicité du BEACOPP, surtout après 40/45 ans et chez les jeunes femmes à cause du risque de stérilité.

Une autre étude a été publiée dans NEJM, fait sur 331 patients (163 traités par 4 cures de BEACOPPesc suivie de 4 cures de BEACOPPst contre 168 traités par ABVD) et avait comme objectif de confirmer les anciennes études montrant la supériorité du régime BEACOPP par rapport à l'ABVD dans les formes avancées du LH [196] et de déterminer si cet avantage va se traduire par un pourcentage plus significatif de la survie globale.

Le résultat de cette étude était comme suit:

- 78% de SSE chez les personnes traitées par BEACOPP contre 71% de ceux traités par ABVD.
- 89% de SG chez les patients traité par BEACOPP contre 84% traités par ABVD.
- Cependant ce bon résultat contraste avec une toxicité plus importante chez les patients qui ont reçus les 8 cures BEACOPP.

Pour diminuer cette toxicité, une étude allemande (L'étude HD-15), a comparé le traitement par BEACOPP 6 cures (n = 726) vs 8 cures (n = 728). L'objectif principal de cette étude était de montrer que diminuer le nombre de cure de 8 à 6 permettait de réduire la toxicité du traitement tout en gardant son efficacité pour les patients en stade avancés du LH. L'étude a montré une absence de différence dans les 2 bras sur la survie (95 vs 92%) et la SSR avec une toxicité moindre. [197]

3. Autres traitements :

3.1. Autogreffes des cellules souches :

Des autogreffes sont réalisées dans Le LH depuis le milieu des années 1980, dans trois situations principales : maladie réfractaire, en rechute, ou plus rarement ayant d'emblée des facteurs de mauvais pronostic. Les cellules souches peuvent être recueillies de deux manières :

La première solution consiste à recueillir les cellules souches présentes dans le sang périphérique ou bien si cette méthode ne parvient pas à donner suffisamment de cellules souches, il est possible d'aller les chercher directement dans la moelle osseuse. Les conditionnements, variables, font le plus souvent appel au BEAM (Carmustine (BCNU), Etoposide, Cytarabine (Ara-C, cytosine arabinoside), Melphalan), au CBV (cyclophosphamide, carmustine, éctoposide). [198,199]

3.2. Perspectives d'immunothérapie :

L'expression d'antigènes viraux par les cellules tumorales a conduit plusieurs auteurs à proposer des protocoles d'immunothérapie, le premier basé sur y l'administration de lymphocytes T EBV- spécifiques d'origine autologue ou allogénique dans un objectif de thérapie cellulaire adoptive. Le deuxième est une stratégie d'immunothérapie à base d'anticorps bispécifiques antiCD30 et anti- CD16, en cours d'essai chez l'homme. Le troisième est une technique de radio-immunothérapie.

La quatrième demeure du domaine de la recherche fondamentale et consiste à utiliser des molécules inhibant l'hyperactivation de la voie NFkB [200,201]. Des études dans les LMNH, in vitro et in vivo, ont démontré que l'expression de CD20 sur les cellules tumorales était corrélée à l'efficacité de l'anticorps anti-CD20 (Rituximab). La question a été soulevée dans le LH dans deux études utilisant l'anticorps anti-CD20 dans des maladies CD20+ en rechute menées par le GHSG, [202] des taux de réponse de 100% et de 86% ont été observés avec une bonne tolérance. Des études sont en cours avec d'autres anticorps anti-CD20, ou en association avec des CTH.

IX. Surveillance :

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

Le rythme recommandé pour la surveillance est d'un examen tous les 3 mois durant les deux premières années, tous les 4 mois durant la troisième année, tous les 6 mois jusqu'à cinq ans, puis une fois par an. La surveillance doit être prolongée toute la vie, mais ses modalités varient avec le temps.

Au cours des cinq premières années, le risque de survenue d'une rechute justifie la réalisation d'examens systématiques (radiographie thoracique, NFS, VS) ; la TDM est utile chez les patients ayant des localisations thoraciques ou sous-diaphragmatiques et en cas de suspicion d'évolution. Au-delà de 5 ans, la surveillance est orientée vers la prévention et la détection de complications, en particulier cardiaques, thyroïdiennes, gonadiques et des secondes tumeurs. [88]

Les patients doivent être fortement encouragés à s'abstenir de fumer, à se soumettre régulièrement à des examens soigneux des seins et de la peau et à se faire vacciner contre la grippe chaque année, contre le pneumocoque au moment du diagnostic et 5 ans après le traitement, et contre la diphtérie et le tétanos tous les 10 ans.

Les patients qui ont subi une RTH de la tête ou du cou doivent suivre un programme strict de prophylaxie dentaire en raison des effets délétères d'une diminution de la sécrétion de salive, il faut également doser la thyroïdostimuline (TSH) chaque année en raison d'un risque de 50% d'hypothyroïdie. [203]

X. Résultats thérapeutiques :

Pour évaluer la réponse aux traitements on se base sur certains critères internationaux établis par Juweid et Cheson. (Tableau XXXVIII)

Tableau XXXVIII : Critères internationaux d'évaluation établis par Juweid et Cheson en 2005 puis 2007 (international workshop Criteria). [204]

Type de réponse	Progression/rechute	IWC 2007/ scanner et TEP
Réponse complète	Normal	TEP négative et scanner normal
Réponse complète non confirmée	Diminution de plus de 75%	TEP négative et scanner normal
Réponse partielle	Diminution de plus de 50%	Diminution de plus de 50% sur scanner et TEP positive
Stabilité	Diminution de plus de 50%	Diminution de moins de 50% sur scanner et TEP positive
Progression/rechute	Nouvelle lésion d'une taille de plus de 1,5 cm ou augmentation de la lésion initiale de plus de 50%	Nouvelle lésion d'une taille de plus de 1,5 cm ou augmentation de la lésion initiale de plus de 50% et TEP positive

1. Rémission complète :

Dans notre étude, nous avons noté une RC chez 54,2% de nos patients après CTH. La RTH adjuvante a permis le passage à un taux de 73,3%. Ce résultat rejoint celui de Rose [205]. (Tableau XXXIX)

La place de la RTH adjuvante après obtention d'une rémission complète ou partielle par la CTH, a été démontrée et analysée par plusieurs études rétrospectives et prospectives.

De même, il a été démontré que la RTH des sites initialement atteints, réduit le taux de rechutes et améliore significativement la SG.

Tableau XXXIX: La rémission complète après chimiothérapie et radiothérapie selon les auteurs.

Les auteurs	Le stade	Rémission complète après traitement
Benlakhhal et al. [82]	Avancé et Localisé	92,1%
Rose et al. [205]	Localisé et avancé	70%
Ganesan et al. [206]	Avancé et Localisé	92%
Dr Ababou [106]	Avancé et Localisé	78,9%
Notre série	Localisé et avancé	73,3%

2. Réponse partielle :

Dans notre étude, la réponse était partielle à court terme après radio–chimiothérapie chez 29 patients, soit 22% des cas, ce qui rejoint l'étude faite par Rose et al [205] en 2020. (Tableau XXXX)

Tableau XXXIX: La réponse partielle après chimiothérapie et radiothérapie selon les auteurs.

Les auteurs	Le stade	Réponse partielle après traitement
Rose et al. [205]	Localisé et avancé	17,6%
Ganesan et al. [206]	Avancé et Localisé	4%
Dr Ababou [106]	Avancé et Localisé	9,6%
Notre série	Localisé et avancé	22%

3. Progression :

L'échec thérapeutique peut se traduire par une réponse inférieure à 50% ou une progression tumorale ou bien une persistance ou réapparition des symptômes au cours du traitement.

Dans notre étude la progression était notée chez six patients, soit 4,6% au cours de la RTH, ce qui rejoint l'étude de Ganesan et al [206]. (Tableau XXXXI)

Tableau XXXXI: Progression au cours du traitement selon les auteurs.

Les auteurs	Le stade	Progression au cours de traitement
Rose et al. [205]	Localisé et avancé	5,2%
Ganesan et al. [206]	Avancé et Localisé	4%
Dr Ababou [106]	Avancé et Localisé	10,5%
Notre série	Localisé et avancé	4,6%

4. Rechute :

La rechute est définie par la réapparition de la maladie après une réponse complète soit dans les sites initialement atteints (récurrences), soit dans de nouveaux territoires ganglionnaires (extension).

La maladie est progressive si elle évolue de nouveau après une phase de stabilisation, contrairement aux formes réfractaires dans lesquelles aucune réponse n'est obtenue.

Malheureusement, environ 15% des patients ne vont pas répondre au traitement initial ou vont présenter une rechute [207,208]. Le taux de rechute varie d'environ 5% pour le LH de stade précoce à 35% pour une maladie avancée [209].

Dans notre étude, le taux de rechute était de 11,5%, y compris 5 cas de stades localisés et 10 cas de stades avancés, dont la moitié dans des sites déjà irradiés, ce qui concorde avec l'étude réalisée par Dr Ababou [106], avec un taux de rechute de 10,7%. (Tableau: XXXXII)

Tableau XXXXII : Fréquence et siège des rechutes selon les auteurs.

Auteur	Stade	Rechute		Siège de rechute
		nombre	%	
Benlakhhal et al. [82]	Avancé et Localisé	34	7,8%	Siège irradié et non irradié
Ganesan et al. [206]	Avancé et Localisé	22	8,5%	Siège irradié et non irradié
Dr Ababou[106]	Avancé et Localisé	13	10,7%	Siège irradié et non irradié
Notre série	Localisé et avancé	15	11,5%	Siège irradié dans 50% des cas

5. Mortalité :

La mortalité au cours du traitement du LH est due aussi bien à la toxicité thérapeutique qu'à l'évolutivité de la maladie.

Dans un essai récent de l'EORTC, réalisé chez 739 patients de stade avancé, aucun décès par toxicité thérapeutique n'est survenu chez les patients traités par chimio–radiothérapie (30Gy), alors que 13 patients sont décédés par évolutivité de la maladie [210].

Dans notre étude, 5 cas de décès étaient déclarés : 4 patients suite à leur maladie évolutive et une patiente hypertendue suite à un AVC ischémique étendu, 5 mois après la fin du traitement du LH.



RECOMANDATIONS

À travers ce travail, on constate que le profil d'atteinte par le LH dans notre contexte se caractérise par l'importance des formes avancées et compliquées de la maladie. Ce qui fait qu'on devrait agir pour améliorer la prise en charge de notre population, cette prise en charge doit s'intégrer dans le sens global du terme. Ainsi nous recommandons de:

- Inciter au diagnostic précoce de la maladie, en utilisant tous les moyens possibles, médiatiques et autres.
- Réaliser un bilan d'extension optimal pour l'ensemble des patients.
- Essayer d'identifier à travers des études prospectives, des facteurs pronostiques spécifiques à notre population.
- Suivre une prise en charge unifiée des patients basée sur les groupes pronostiques–thérapeutiques.
- Agir dans le sens du raccourcissement du circuit du malade pour réduire la proportion des patients vus tardivement.
- RCP lymphomes de tous les patients avant de commencer le traitement pour élaborer le plan de soins personnalisé et définir les tâches et les responsabilités.
- Meilleure coordination entre l'hématologie et la radiothérapie pour réduire le délai entre la fin de la chimiothérapie et le traitement radiothérapeutique.
- Améliorer le plateau technique de radiothérapie en matière du nombre de machines et surtout l'acquisition des nouvelles techniques de radiothérapie.
- Equiper le CHU d'une TEP–scanner pour améliorer la stadification et une évaluation de la réponse thérapeutique.
- Généraliser l'assurance maladie sur l'ensemble de la population.
- Mettre en place une stratégie thérapeutique optimale basée sur des essais cliniques et adaptée aux conditions locales.



*ARBRES
DÉCISIONNELS*

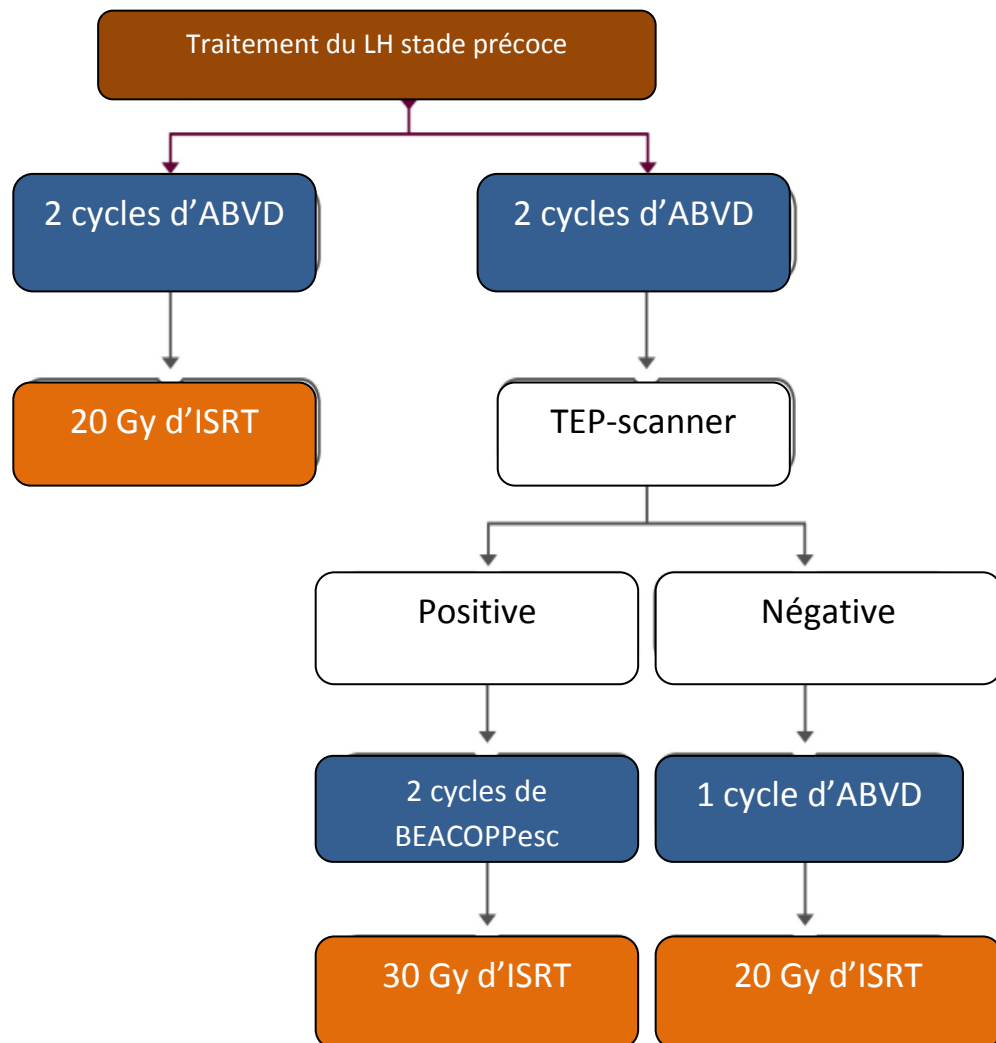


Figure 37 : Traitement du LH stade précoce.(Protocole ESMO)[211]

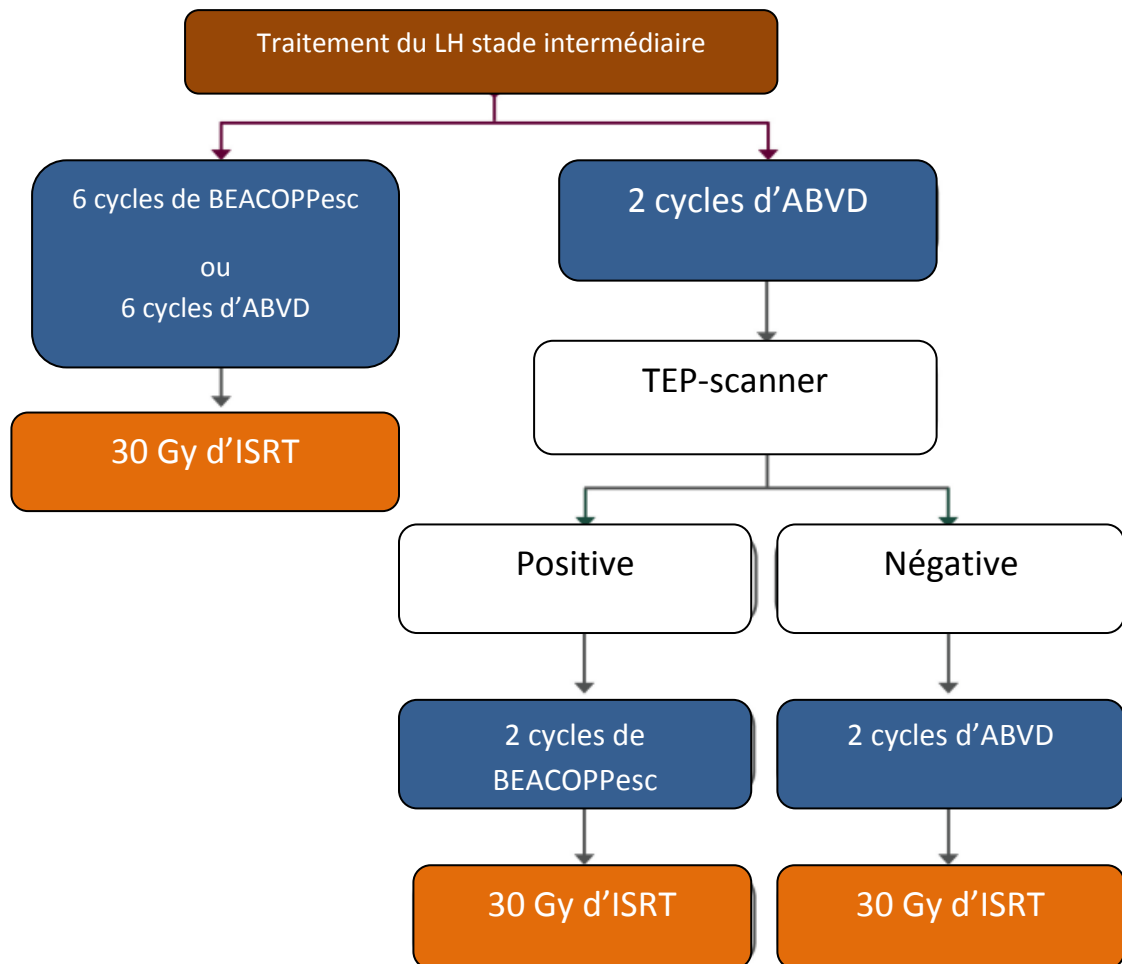


Figure 38 : Traitement du LH stade intermédiaire. (Protocole ESMO)[211]

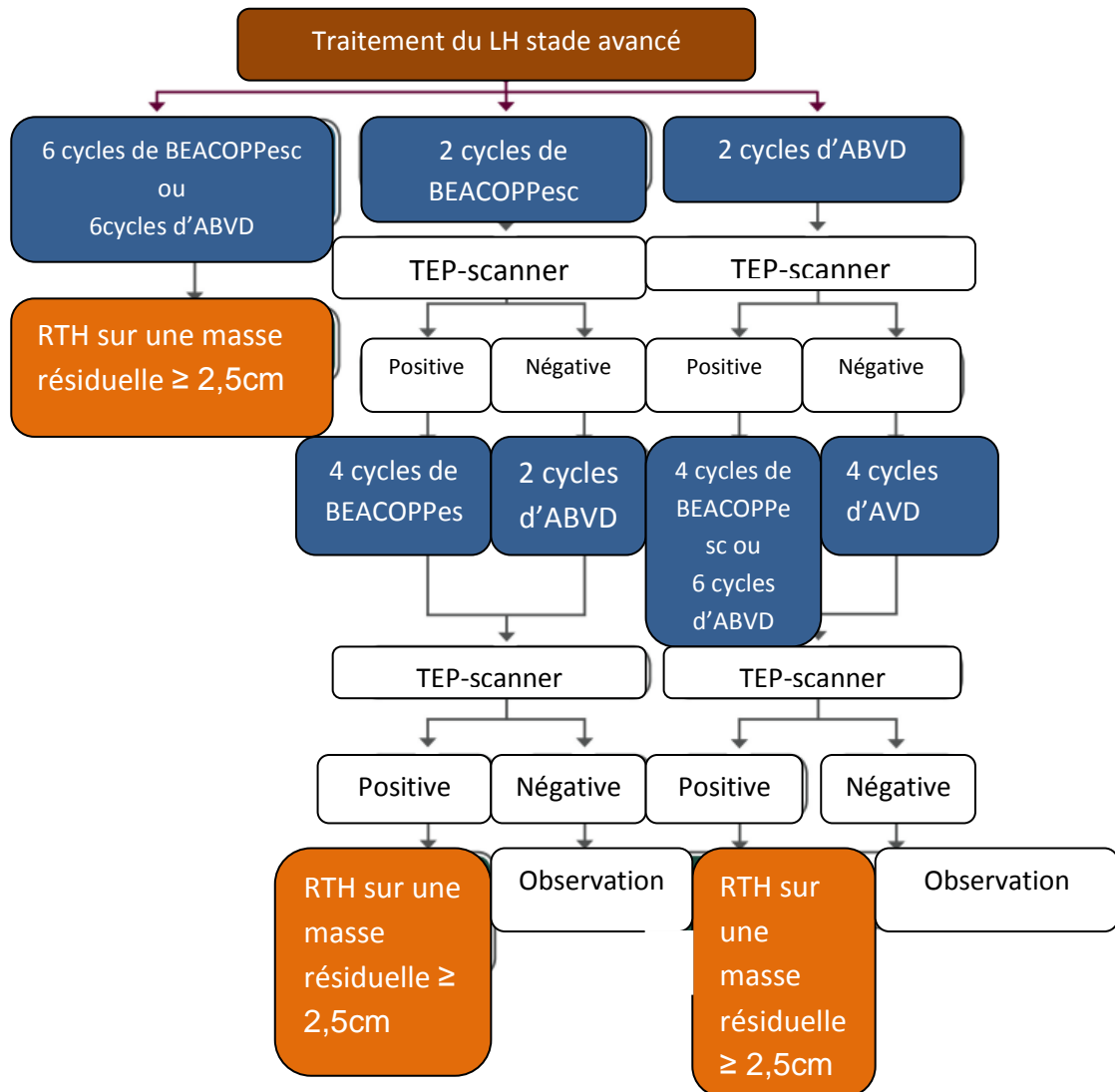
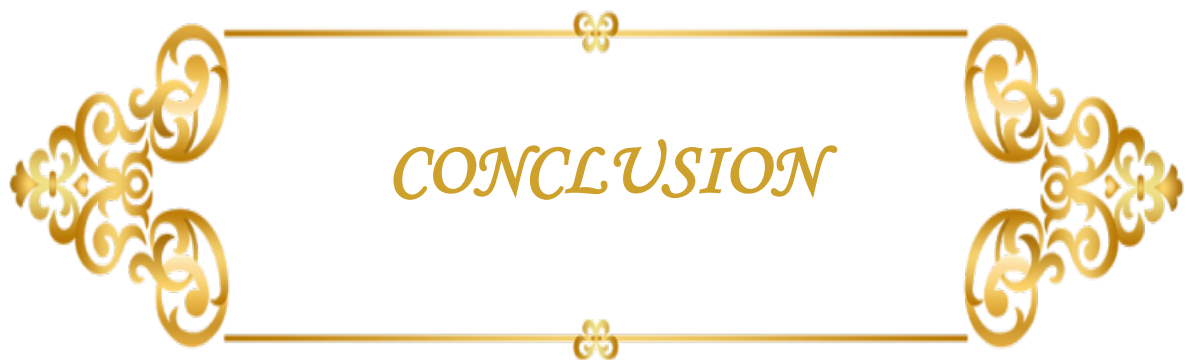


Figure 39 : Traitement du LH stade avancé.(Protocole ESMO)[211]



CONCLUSION

Le lymphome de Hodgkin est une hémopathie maligne qui représente un module de la réussite de la prise en charge multidisciplinaire, de l'évolution des connaissances et l'optimisation des moyens thérapeutiques, afin d'assurer un bon contrôle de la maladie avec la réduction des morbidités. Grâce aux différents protocoles de chimiothérapie et la radiothérapie surtout dans les LH localisés, nous avons pu obtenir un taux de curabilité de 90%, d'une prise et 80% dans les formes avancées.

Les formes réfractaires restent un challenge thérapeutique et pronostique. Plusieurs approches dont l'intensification thérapeutiques, l'étude des mécanismes de résistances, l'immunothérapie sont à l'étude.

La radiothérapie du LH est aussi un exemple qui a su s'adapter aux objectifs des projets thérapeutiques et qui confirme sa place dans le traitement multimodal malgré qu'on peut traiter un LH par radiothérapie seule.

La réduction des volumes à traiter, la réduction des doses de radiothérapie, un meilleur control de qualité par apport aux anciennes techniques ne représentent qu'une partie du progrès du traitement radiothérapique durant ces dernières années. Plusieurs voies de recherche sont prometteuses : association radiothérapie à d'autres molécules, nouveaux fractionnements, autres rayonnements ionisants dont les protons car même si on n'arrive pas à augmenter le contrôle de la maladie déjà élevé, on peut continuer à réduire les effets secondaires de la radiothérapie et très particulièrement la toxicité tardive.

La place de la radiothérapie dans la prise en charge du LH reste aujourd'hui encore une des pierres angulaires du traitement. Le pronostic actuel du LH localisés et l'objectif d'amélioration de l'indice thérapeutique par rapport aux complications induites par le traitement, explique et confirme l'intérêt de l'utilisation des techniques modernes de radiothérapie.

Enfin, nous insistons sur la prise en charge multidisciplinaire dans le cadre d'une RCP Lymphome qui est le seul garant de proposer la meilleure stratégie thérapeutique, une meilleure coordination pour éviter tout retard de prise en charge afin de ne pas réduire les chances de guérison de cette maladie.



Annexe I:

Fiche d'exploitation :

La Radiothérapie du LH de l'adulte

- **Identité et données démographiques:**
 - Nom et prénom : - IP/ND :
 - Age : ans Sexe : M/F - Profession :
 - Origine : urbaine rurale - ville/région :
 - Couverture sociale : R/ M/ N - Téléphone :
- **Antécédents personnels :**
 - Diabète HTA Tuberculose VIH IR Autres :
 - Prise Médicam :Antibacillaire Antirétrovirale IS Autres :
 - Irradiation Autres
- **Antécédents familiaux :**
- **Histoire de maladie :**
 - Durée d'évolution - Motifs de C/S :
 - Date 1^{ère} C/S : - Date diagnostic histo:
 - SF :
 - ADP - Fièvre - Sueur - prurit
 - Sd cave sup - Sd anémique - Amaigrissement
 - Autres :
- **Ex clinique Initial :** PS :
 - ADP:
 - Siège: - Cervical - Sus clav - Axillaire - Inguinal -Autres:
 - Masse bulky : Oui / Non - Siège
 - HPM SPM Insuffisance médullaire :
 - Sd neurologique : Sd compressif / type:
 - Autres :
- **Anatomopathologie:** Référence : date :
 - Morphologie
 - IHC:
- **Imagerie :**
 - Radio thorax : Rapport C/T :
 - TDM : ADP +/- masse bulky
 - Cervical :
 - Thoracique :
 - Abdominal :

- Pelvienne :
- Autres :
- **Autres examens : Indication/résultats**
 - TEP
 - IRM
 - Autres
- **Données biologie :**
 - BOM
 - HB : PQ : GB
 - Urée : K+ : CRP: VS 1h/2h :
 - LDH : ALAT : ASAT : BT: BD :
 - Albumine : B2 microglobuline :
 - Sérologie virale :
- **Classification ann-arbor :**
- **Groupes pronostique : favorable/défavorable**
- **Décision du staff de la stratégie thérapeutique :**
- **chimiothérapie** protocole : Date C1: Nbre de cures :

 - Tolérance :
 - Date de la dernière cure :
 - Evaluation : RP RC S P
 - Protocole 2^{eme} ligne :
 - Tolérance :
 - Evaluation : RP RC S P
 - Autre protocoles :

- **Radiothérapie** : date de début :
 - Volumes cibles : cervical sus-clav médiastin axill LA rate
 - Mantelet Y inveesé Autres :
 - Dose totale : Gy Fractionnement : Gy Etalement : jours
 - Tolérance :
 - Date de la fin de radiothérapie :
- **Evolution** :
 - RP RC S P
 - Récidive : siège: irradié non irradié date
 - Décès date :
- **Approche thérapeutique : Si progression ou récidive**
- **Date dernière C/S :**

Annexe II :

Classification anatomopathologique de LUKES–RYE :

Elle définit quatre types histologiques classiques de Lymphome de Hodgkin.

Le type 1 : LH à prédominance lymphocytaire.

Le type 2 : LH scléro–nodulaire.

Le type 3 : LH à cellularité mixte.

Le type 4 : LH à déplétion lymphoïde.

Annexe III :

CLASSIFICATION ANATOMO–CLINIQUE D'ANN ARBOR (1971) AVEC MODIFICATIONS DE COSTWOLDS (1989)

□ Classification en stades :

Stade I : Atteinte d'un seul territoire ganglionnaire.

Stade II : Atteinte de 2 ou plusieurs territoires ganglionnaires du même coté du diaphragme.

Stade III : Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme, l'atteinte de la rate étant considérée comme une atteinte ganglionnaire.

- III 1 : Avec ou sans atteinte des ganglions du hile splénique, cœliaque ou portal.

- III 2 : Avec atteinte des ganglions latéro–aortique, iliaques, mésentériques.

Stade IV : Atteinte viscérale hémotogène, non contigüe à une atteinte ganglionnaire.

« E » : Atteinte viscérale contigüe à une atteinte ganglionnaire.

« X » : Masse tumorale volumineuse (bulky)

- masse ganglionnaire = 7cm

- masse médiastinale = 1/3 du diamètre transverse thoracique.

□ Classification selon l'évolution:

*Signes d'évolution clinique :

A: absence de Signes cliniques d'évolution.

B: présence d'au moins un des signes suivants :

- Fièvre > 38°C

- Sueurs nocturnes

- Amaigrissement > 10% du poids corporel

* Signes d'évolutivités biologiques:

a: absence de signes d'évolutivité biologiques

b: présence d'au moins 2 des signes suivants :

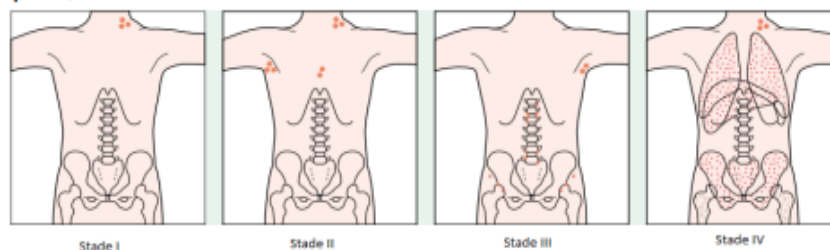
- Accélération de la VS

- Anémie hypochrome

- Hyperleucocytose

- Hyperplaquettose

- Hyperéosinophilie





Résumé

Le LH représente 10% de l'ensemble des lymphomes ; il est considéré comme un lymphome B, de cause encore mal connue. Il est considéré actuellement parmi les cancers les plus curables grâce à sa sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie, avec un risque de rechute considérable.

Notre étude rétrospective a porté sur 131 patients traités au service d'Oncologie–Radiothérapie du CHU Mohammed VI de Marrakech, de Janvier 2005 à Décembre 2020, dont l'objectif est d'évaluer la place de la radiothérapie dans la prise en charge du lymphome de Hodgkin de l'adulte.

Les données ont été recueillies par une fiche d'exploitation comportant le maximum de données épidémio–cliniques, histologiques, thérapeutiques et pronostiques.

Le motif de consultation le plus fréquent de nos patients est l'apparition des ADP périphériques chez 94% des cas. Elles étaient respectivement associées à des signes généraux et isolées chez 55% et 35,1% des cas.

Le délai moyen de consultation a été de 10 mois, avec des extrêmes allant de 3 à 48 mois, 57,2% des patients ont consulté dans un délai supérieur à 6 mois.

Dans notre série, les stades localisés ont représenté 55,7% des malades dont 9,9% de stade I et 45,8% de stade II, tandis que les stades avancés ont été rapporté chez 44,3% patients, dont 20,6% de stade IV avec une atteinte pleuro–pulmonaire qui représentait 19,1% de l'atteinte viscérale, une atteinte hépatique dans 6,1% des cas et un envahissement médullaire chez 3,8%.

La confirmation diagnostique est histologique après une biopsie ganglionnaire effectuée chez tous nos patients.

Sur le plan thérapeutique, tous nos patients de notre série ont été traités par une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie.

**La Radiothérapie du lymphome de Hodgkin de l'adulte :
Expérience du service d'Oncologie–Radiothérapie du CHU Mohammed VI Marrakech**

L'irradiation a été localisée aux territoires initialement envahis chez 85,5% et étendu chez 14,5% des cas.

La dose délivrée varie entre 30, 36 à 40 Gy, à raison de 2 Gy par séance et 5 séances par semaine, chez les patients âgés de 16 à 17 ans la dose était de 25,2 Gy.

La rémission complète a été obtenue chez 96 patients, soit 73,3%.

La réponse partielle a été observée chez 29 patients, soit 22%.

15 patients ont rechuté dont 7 cas ont récidivé en territoires irradiés.

La chimiothérapie combinée à la radiothérapie constitue le traitement standard des stades localisés du LH et les progrès thérapeutiques visent à améliorer le taux de guérison tout en diminuant les toxicités à court et à long terme.

Abstract

HL represents 10% of all lymphomas; it is considered a B lymphoma, the cause of which is still unknown. It is currently considered one of the most curable cancers due to its sensitivity to chemotherapy and radiotherapy, with a considerable risk of relapse.

Our retrospective study included 131 patients treated at the Oncology–Radiotherapy Department of the Mohammed VI University Hospital of Marrakech, from January 2005 to December 2020, with the objective of evaluating the place of radiotherapy in the management of adult Hodgkin lymphoma.

The data were collected by means of a data sheet containing as much epidemiological, histological, therapeutic and prognostic information as possible.

The most frequent reason for consultation of our patients was the appearance of peripheral ADP in 94% of cases. They were respectively associated with general signs and isolated in 55% and 35.1% of cases.

The average consultation time was 10 months, with extremes ranging from 3 to 48 months, 57.2% of patients consulted in more than 6 months.

In our serie, localized stages represented 55.7% of patients, of which 9.9% were stage I and 45.8% stage II, while advanced stages were reported in 44.3% of patients, of which 20.6% were stage IV, with pleuropulmonary involvement representing 19.1% of visceral involvement, hepatic involvement in 6.1% of cases, and medullary invasion in 3.8%.

Diagnostic confirmation is histological after lymph node biopsy performed in all our patients.

Therapeutically, all patients in our series were treated with chemotherapy followed by radiotherapy.

Irradiation was localized to the initially involved territories in 85.5% and extended in 14.5% of cases.

The delivered dose varies between 30, 36 and 40 Gy, at a rate of 2 Gy per session and 5 sessions per week, in patients aged 16 to 17 years the dose was 25.2 Gy.

Complete remission was achieved in 96 patients, or 73.3%.

Partial response was observed in 29 patients, or 22%.

15 patients relapsed of which 7 cases recurred in irradiated territories.

Chemotherapy combined with radiotherapy is the standard treatment for localized stages of HL, and therapeutic advances are aimed at improving cure rates while reducing short- and long-term toxicities.

ملخص

يمثل سرطان الغدد الليمفاوية هودجكين 10 ٪ من جميع الأورام الليمفاوية ، يعتبر واحد من أمراض الدم التي لا تزال أسبابها مجهولة أو غير معروفة بالقدر الكافي و يعتبر حاليا واحدا من أكثر أنواع السرطان قابلية للشفاء بسبب حساسيته للعلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي ، مع وجود خطر كبير للانتكاس.

يعتبر هذا العمل دراسة استرجاعية، أجريت على 131 حالة تخضع للعلاج بمصلحة السرطان والعلاج بالأشعة بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش ابتداء من يناير 2005 إلى دجنبر 2020 والتي كان الهدف منها تقييم إسهام المعالجة بالأشعة في علاج سرطان الغدد الليمفاوية الهودجكيني لدى البالغين.

تم جمع البيانات عن طريق استمارة بيانات تحتوي على أكبر قدر ممكن من المعلومات الوبائية الاستشفائية والنسجية والعلاجية وكذا المتعلقة بأمل الشفاء.

أكثر أسباب الفحص لدى المرضى كان ظهور الغدد الليمفاوية في 94٪ من الحالات. ارتبطت بعلامات عامة ومعزولة في 55٪ و 35.1٪ من الحالات ، على التوالي.

كان متوسط وقت الاستشارة 10 أشهر، مع تطرف يتراوح من 3 إلى 48 شهرا، 57.2٪ من المرضى الذين تمت استشارتهم في أكثر من 6 أشهر.

في سلسلتنا ، تمثل المراحل المرضية 55.7٪ من المرضى ، منها 9.9٪ كانت المرحلة الأولى و 45.8٪ المرحلة الثانية ، بينما تم الإبلاغ عن المراحل المتقدمة في 44.3٪ من المرضى ، 20.6٪ منها كانت المرحلة الرابعة مع تضرر رئوي بنسبة 19.1٪ ، تضرر الكبد في 6.1٪ من الحالات ، تضرر نخاع في 3.8٪.

تم تأكيد التشخيص عن طريق أخذ عينات نسيجية وإخضاعها للاختبار لدى جميع الحالات.

علاجياً، تم علاج جميع المرضى في سلسلتنا بالعلاج الكيميائي متبوعاً بالعلاج الإشعاعي.

حدد موقع الإشعاع بالمناطق المتضررة في البداية في 85.5% من الحالات وعمم عند 14.5% منها.

تتراوح الجرعة المعطاة بين 30 و 36 و 40 غراي بمعدل 2 غراي لكل جلسة و 5 جلسات في الأسبوع ، في المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 16 و 17 سنة كانت الجرعة 25.2 غراي.

تم تسجيل شفاء تام لدى 96 حالة 73.3%.

لوحظت استجابة جزئية في 29 مريضاً، أو 22%.

انكس 15 مريضاً منهم 7 حالات متكررة في مناطق مشعة.

تعتبر المعالجة الكيميائية المقرونة بالمعالجة بالأشعة العلاج المعياري لحالات سرطان الغدد الهودجكيني ، ويهدف التقدم العلاجي إلى زيادة نسبة الشفاء مع التقليل من نسبة التسمم على المدى القريب والبعيد.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Tubiana M, Henry–Amar M, Carde P, Burgers Jm, Hayat M, Van Der Schueren E, et al.**
Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease.
Blood. 1989;73(1):47–56.
2. **Brice, P.**
Lymphomes des AJA: le point de vue de l'hématologue adulte.
Correspondances en onco–hématologie : 2012;3(4):128–131.
3. **Hasenclever D, Diehl V.**
A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease.
N Engl J Med. 1998;339(21):1506–1514.
4. **Connors Jm.**
State–of–the–art therapeutics: Hodgkin's lymphoma.
J Clin Oncol. 2005; 23(26):6400–8.
5. **Nelson S, Costa M, Moraisl J, Solza C , Gai M, Nucci.M. et al.**
Intensified ABVP chemotherapy for the primary treatment of Hodgkin's disease.
Oncology Reports. 2002; 9(4):439–442.
6. **Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al.**
Standard and increased–dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP–ABVD for advanced Hodgkin's disease.
New England Journal of Medicine. 2003; 24(10):2386–2395.
7. **Mauz–Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, et al.**
Procarbazine–free OEPA–COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA–COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH–HD–2002 study. *J Clin Oncol. 2010; 28(23):3680–6.*
8. **Donaldson Ss, Link Mp, Weinstein Hj, Rai Sn, Brain S, Hurwitz Ca, et al.**
Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low–dose involved–field radiation for children with low–risk Hodgkin's disease.
J Clin Oncol. 2007 Jan 20; 25(3):332–7.

9. **Swerdlow Sh, Campo E, Pileri Sa, Harris NI, Stein H, Siebert R, et al.**
The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms.
Blood. 2016; 127(20):2375–90.
10. **Küppers R, Klein U, Schwering I, Distler V, Bräuninger A, Cattoretti G , et al.**
Identification of Hodgkin and Reed–Sternberg cell–specific genes by gene expression profiling.
J Clin Invest. 2003; 111(4):529–37.
11. **Papadaki T, Stamatopoulos K.**
Hodgkin disease immunopathogenesis: long–standing questions, recent answers, further directions.
Trends Immunol. 2003; 24(9):508–11.
12. **Devillard E, Bertucci F, Trempat P, Bouabdallah R, Loriod B, Giaconia A, et al.**
Gene expression profiling defines molecular subtypes of classical Hodgkin's disease.
Oncogene. 2002 May 2;21(19):3095–102.
13. **Jundt F, Anagnostopoulos I, Förster R, Mathas S, Stein H, Dörken B.**
Activated Notch1 signaling promotes tumor cell proliferation and survival in Hodgkin and anaplastic large cell lymphoma.
Blood. 2002; 99(9):3398–403.
14. **Marafioti T, Pozzobon M, Hansmann MI, Delsol G, Pileri Sa, Mason Dy.**
Expression of intracellular signaling molecules in classical and lymphocyte predominance Hodgkin disease.
Blood. 2004; 103(1):188–93.
15. **Mani H, Jaffe Es.**
Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification.
Clin Lymphoma Myeloma. 2009; 9(3):206–16.
16. **Anagnostopoulos I, Hansmann MI, Franssila K, Harris M, Harris NI, Jaffe Es, et al.**
European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes.
Blood. 2000 ; 96(5):1889–99.

17. **Yehuda–Salz D, Ben–Yehuda A, Polliack A, Ron N, Okon E.**
Syncytial variant of nodular sclerosing Hodgkin's disease. A new clinicopathologic entity.
Cancer. 1990; 65(5):1167–72.
18. **Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, Sabattini E, Zinzani PL, Piccaluga PP, et al.**
Hodgkin's lymphoma, the pathologist's point of view.
J Clin Pathol. 2002; 55(3):162–76.
19. **Kuppers R, Rajewsky K, Zhao M, Simons G, Laumann R, Fischer R. et al.**
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; (91):10962–6.
20. **Bräuninger A, Hansmann MI, Strickler Jg, Dummer R, Burg G, Rajewsky K, Küppers R.**
Identification of common germinal–center B–cell precursors in two patients with both Hodgkin's disease and non–Hodgkin's lymphoma.
N Engl J Med. 1999; 340(16):1239–47.
21. **Pileri Sa, Ascani S, Leoncini L, Sabattini E, Zinzani Pl, Piccaluga Pp, et al..**
Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint.
J Clin Pathol. 2002; 55(3):162–76.
22. **Watanabe K, Yamashita Y, Nakayama A, Hasegawa Y, Kojima H, Nagasawa T, et al..**
Varied B–cell immunophenotypes of Hodgkin/Reed–Sternberg cells in classic Hodgkin's disease. *Histopathology. 2000; 36(4):353–61.*
23. **Seitz V, Hummel M, Anagnostopoulos I, Stein H.**
Analysis of BCL–6 mutations in classic Hodgkin disease of the B– and T–cell type.
Blood. 2001; 97(8):2401–5.
24. **Wlodarska I, Nooyen P, Maes B, Martin–Subero Ji, Siebert R, Pauwels P . et al.**
Frequent occurrence of BCL6 rearrangements in nodular lymphocyte predominance Hodgkin lymphoma but not in classical hodgkin lymphoma.
Blood 2003; (101):706–10.

25. **A. Carbonnelle, R. Delarue, D. Canoni, N. Brousse.**
La maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire et ses diagnostics différentiels.
Ann Pathol, 2004; (24):136–48.
26. **Begueret .H, Parrens. M. Traverse–Glehen A.**
Diagnostic de lymphome de Hodgkin sur biopsie ganglionnaire à l'aiguille.
2019; (17):1–33
27. **Fred F.**
Ferri's Clinical Advisor: Hodgkin's lymphoma.
Elsevier health sciences 2016 P: 631–636.
28. **Elaine S, Jaffe N, Harris L.**
Word Health Organization classification of tumours Pathology and Genetics Tumors of *haematopoietic and lymphoid tissues. Chapitre 8:237–253.*
29. **Levine Ph, Ablashi Dv, Berard Cw, Carbone Pp, Waggoner De, Malan L.**
Elevated antibody titers to Epstein–Barr virus in Hodgkin's disease.
Cancer. 1971; 27(2):416–21.
30. **Weiss Lm, Strickler Jg, Warnke Ra, Purtilo Dt, Sklar J.**
Epstein–Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease.
Am J Pathol. 1987;129(1):86–91.
31. **Anagnostopoulos I, Herbst H, Niedobitek G, Stein H.**
Demonstration of monoclonal EBV genomes in Hodgkin's disease and Ki–1–positive anaplastic large cell lymphoma by combined Southern blot and in situ hybridization.
Blood. 1989; 74(2):810–6.
32. **Kapatai G, Murray P.**
Contribution of the Epstein Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma.
J Clin Pathol. 2007; 60(12):1342–9.

33. **Robbins Ha, Shiels Ms, Pfeiffer Rm, Engels Ea.**
Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV–infected people in the United States.
AIDS. 2014; 28(6):881–90.
34. **Bohlius J, Schmidlin K, Boué F, Fätkenheuer G, May M, Caro–Murillo Am, et al.**
Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe. HIV–1–related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4⁺ T–cell lymphocytes.
Blood. 2011; 117(23):6100–8.
35. **Re A, Cattaneo C, Rossi G.**
HIV and Lymphoma: from Epidemiology to Clinical Management.
Mediterr J Hematol Infect Dis. 2019; 11(1):e2019004
36. **Biggar Rj, Jaffe Es, Goedert Jj, Chaturvedi A, Pfeiffer R, Engels Ea.**
Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS.
Blood. 2006; 108(12):3786–91.
37. **Kimani Sm, Painschab Ms, Horner Mj, Muchengeti M, Fedoriw Y, Shiels Ms, et al.**
Epidemiology of haematological malignancies in people living with HIV.
Lancet HIV. 2020; 7(9):e641–e651.
38. **Bräuninger A, Schmitz R, Bechtel D, Renné C, Hansmann Ml, Küppers R.**
Molecular biology of Hodgkin's and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's lymphoma. *Int J Cancer. 2006; 118(8):1853–61.*
39. **Van Den Berg A, Visser L, Poppema S.**
High expression of the CC chemokine TARC in Reed–Sternberg cells. A possible explanation for the characteristic T–cell infiltrate in Hodgkin's lymphoma.
Am J Pathol. 1999; 154(6):1685–91.
40. **Kinnider Bf, Mak Tw.**
The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma.
Blood. 2002; 99(12):4283–97.

41. **Kharazmi E, Fallah M, Pukkala E, Olsen Jh, Tryggvadottir L, Sundquist K, et al.**
Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: a joint study from five Nordic countries.
Blood. 2015 Oct 22;126(17):1990–5.
42. **Parker J, Grosjean S.**
Lymphome de Hodgkin : données physiopathologiques récentes.
Archives de Pédiatrie 2009; (16):667–668.
43. **Rachid Hanafi .**
Maladie de Hodgkin : Aspects morphologiques immunohistochimiques et histopronostiques (à propos de 269 cas).
Thèse N°151/2003 à Casablanca.
44. **Röntgen Wc .**
On a new kind of rays.
Science. 1896; 3(59):227–31.
45. **Dubois Jb, Ash D.**
The discovery of X-rays and radioactivity. In: Bernier J (ed) Radiation oncology: a century of progress and achievement.
The European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Brussels.
46. **Lederman M.**
The early history of radiotherapy.
1895– 1939. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981; 7:639–648.
47. **Pusey Wa.**
Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays – a preliminary report.
JAMA 1902; (38):166–169.
48. **Senn N.**
The therapeutical value of the Röntgen ray in the treatment of pseudoleucæmia.
NY Med J 1903; (77):665–668.

49. **Brice P, Sénécal D.**
Le lymphome hodgkinien. 2 ed.
Paris:John Libbey Eurotext, 2004:31.
50. **Fermé C, Roman O.**
Lymphome de Hodgkin de l'adulte Hodgkin's lymphoma in adult.
EMC-Hématologie. 2004: 115-134.
51. **Goodman Ls, Wintrobe Mm, Dameshek W, Goodman Mj, Gilman A, Mclennan Mt.**
Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis(beta-chloroethyl)amine hydrochloride and tris(beta-chloroethyl)amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders.
Jama. 1984;251(17):2255-61.
52. **Colonna P, Andrieu J.**
Maladie de Hodgkin.
Thérapeutique du cancer. Paris : Springer, 2011 :793-815.
53. **Jones E, Mauch P.**
Limited Radiation Therapy for Selected Patients With Pathological Stages IA and IIA Hodgkin's Disease.
Seminars in radiation oncology. 1996;6(3):162-71.
54. **Kaplan Hs.**
The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease.
Radiology. 1962; (78):553-61.
55. **De Vita Vt.**
Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease.
Ann Int Med. 1970; (73):881-95.
56. **Jacquillat C, Auclerc G, Desprez-Curely Jp.**
Maladie de Hodgkin aux stades III et IV. Succès et échecs du protocole thérapeutique H2
65. Nouv Presse Med. 1979; (8): 2591-5.

57. **Diehl V, Sieber M, Ruffer U, Lathan B, Hasenclever D, Pfreundschuh M, et al.**
BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease.
Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 1997;8(2):143-8.
58. **Girinski T, Van Der Maazen R, Specht L, Aleman B, Poortmans P, Lievens Y, et al.**
Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines.
Radiother Oncol 2006; (79):270-7.
59. **Fédération Nationale Des Centres De Lutte Contre Le Cancer (France).**
Maladie de Hodgkin de l'adulte. Edition 1999.
60. **Zerhouni Sanae.**
La place de la radiothérapie du lymphome de Hodgkin de l'adulte (A propos de 169 cas).
Thèse N° 159/11 Fès.
61. **André Mp, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al.**
Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial.
J Clin Oncol 2017; (35):1786-94.
62. **Maraldo Mv,Aznar Mc,Vogelius Ir, Petersen Pm, Specht L.**
Involved node radiation therapy: an effective alternative in early-stage hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; (85):1057-65.*
63. **Peignaux K, Gonzague-Casabianca L.**
Radiothérapie « involved node » et « involved site » des lymphomes hodgkiniens : quels volumes cible ? [Hodgkin lymphoma and target definition guidelines].
Cancer Radiother. 2018; (5):401-403.
64. **Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, Sextro M, Assouline D, Bartolucci Aa, et al.**
Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease.
J Clin Oncol 1998; (16):818-29.
-

65. **Eich Ht, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al.**
Intensified chemotherapy and dosereduced involved–field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial.
J Clin Oncol 2010; 28(27):4199–4206.
66. **Engert A, Plutschow A, Eich Ht, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al.**
Reduced treatment intensity in patients with early–stage Hodgkin's lymphoma.
N Engl J Med 2010; 363(7):640–652.
67. **Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen Ak, Constine L, et al.**
Modern radiation therapy for nodal nonHodgkin lymphoma–target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;89(1):49–58.
68. **Carette Mp, Chauvet B, Droz Jp.**
Evaluation de la radiothérapie conformationnelle 3D.
Anaes 2003.
69. **Chavaudra J., Bidier A.**
Définition des volumes en radiothérapie externe : Rapport ICRU 50 et 62.
Cancer/Radiother 2001 ; 5: 472–8.
70. **Dubbay B, Giraud P.**
Glossaire de la radiothérapie conformationnelle.
Cancer/Radiother 1999 ; 3 (5) : 367–77.
71. **Ferlay J, Dyba T, Randi G, Betio M, Colombet M, Gavin A et al.**
Cancer incidence and mortality patterns in Europe.
Eur J cancer Nov 2018; 103:356–387.
72. **Noone Am, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Ruhl J, et al.**
SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD.
Disponible sur
https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/ (consulté le 05/04/2022).

73. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RI, Torre La, Jemal A.**
Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.
CA Cancer J Clin. 2018; 68(6):394–424.
74. **Zhou L, Deng Y, Li N, Zheng Y, Tian T, Zhai Z, et al.**
Global, regional, and national burden of Hodgkin lymphoma from 1990 to 2017: estimates from the 2017 Global Burden of Disease study.
J Hematol Oncol. 2019 ; 12(1):107.
75. **Registre Des Cancers Du Grand Casablanca 2013–2017.**
Disponible sur
<https://www.contrelecancer.ma/> (consulté le 25/04/2022).
76. **Registre Des Cancers De Rabat 2009–2012.**
Disponible sur
<https://www.irc.ma/> (consulté le 25/04/2022).
77. **Mettler J, Müller H, Voltin Ca, Baues C, Klaeser B, Moccia A, et al.**
Metabolic Tumour Volume for Response Prediction in Advanced–Stage Hodgkin Lymphoma.
J Nucl Med. 2018; 60(2):207–11.
78. **Song Mk, Chung Js, Lee Jj, Jeong Sy, Lee Sm, Hong Js, et al.**
Metabolic tumor volume by positron emission tomography/computed tomography as a clinical parameter to determine therapeutic modality for early stage Hodgkin's lymphoma.
Cancer Sci. 2013; 104(12):1656–61.
79. **Bezzari Malhi Alae.**
La Maladie de Hodgkin (A propos de 60 cas).
Thèse N° 54/10 à Fès.
80. **Chen R, Zinzani PI, Fanale Ma, Armand P, Johnson Na, Brice P, et al.**
Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma.
J Clin Oncol. 2017; 35(19):2125–2132.

81. Adam M, Bekueretsion Y, Abubeker A, Tadesse F, Kwiecinska A, Howe R, et al. Clinical Characteristics and Histopathological Patterns of Hodgkin Lymphoma and Treatment Outcomes at a Tertiary Cancer Center in Ethiopia. *JCO Glob Oncol*. 2021; 7:277–288.
82. Benlakhhal R, Hdiji S, Zriba S, Mokrani A, Laatiri Ma, Benyoussef Y, et al. le Groupe Tunisien d'étude du lymphome de Hodgkin de l'adulte. Protocole national Tunisien prospectif de traitement du Lymphome de Hodgkin de l'adulte. *Bull Cancer*. 2018; 105(6):562–572.
83. Société Canadienne Du Cancer, Distribution Des Nouveaux Cas De Certains Cancers Selon Le Groupe D'age, De 2013 A 2017. Disponible sur le site : [https/Statistiques canadiennes sur le cancer](https://Statistiques.canadiennes.sur.le.cancer) | Société canadienne du cancer (consulté le 25/04/2022).
84. Al-Shemmari Sh, Al-Humood S, Ameen R, Kamlesh S, Nemeč J, Varghese A. *Hodgkin's disease: Kuwait experience*. *Med Princ Pract*. 2004;13(4):201–5.
85. Medmamia M, Zouhri T, Lared H, Kelkoul B, Baghdad S, Yechkour T. Lymphome Hodgkinien: étude clinico–pathologique rétrospective et prospective d'une série de 108 cas consécutifs, avec revue de littérature. 2021;8(4):20–27.
86. Cottereau As, Versari A, Loft A, Casasnovas O, Bellei M, Ricci R, et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early–stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial. *Blood*. 2018; 131(13):1456–1463.
87. Quessar A. Lymphomes Hodgkiniens de l'adulte : l'expérience Casablancaise Service d'Hématologie et d'Oncologie CHU Ibn Rochd Casablanca.
88. Fermé C. Reman O. Lymphome de Hodgkin de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). *Hématologie, Elsevier manson*, 2011 ; 13–016–A–05.

89. **J.M Andrieu, P. Colonne.**
La maladie de Hodgkin.
ESTEM. 1991.
90. **N. Boissel.**
Maladie de Hodgkin. Association Institu.
La Conférence Hippocrate 2003–2005 ; 1–10–164.
91. **W. Jonathan, M.D. Friedberg.**
Hodgkin's Lymphoma: Diagnosis and Treatment, P 476.
92. **J. Gabarre.**
Maladie de Hodgkin. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS.
Encyclopédie Pratique de Médecine 1998 ; (4):0170.
93. **Tensaout.F, Ait Amer.N, Belhadri.F.**
Résultats thérapeutiques du protocole ABVD–platine dans les stades localisés de la maladie de Hodgkin.
Revue Algérienne Hématol 2015.
94. **Poiraud C, Durant C, Saint–Jean M, Connault J, Barbarot S, Planchon B.**
Une cause rare de nécroses digitales : la maladie de Hodgkin [A rare cause of digital necrosis: Hodgkin's disease].
Presse Med. 2011 Apr;40(4 Pt 1):432–5.
95. **Bachy E, Salles G.**
Facteurs pronostiques des lymphomes [Prognostic factors in lymphomas].
Rev Prat. 2010; 60(1):65–8.
96. **Hodgkin Lymphoma–Beat It.**
Disponible sur
<https://www.beatitbystotty.com/blog/hodgkins-lymphoma> (Consulté le 15/05/2022)

97. **Elie Serge Zafrani.**
Hémopathies malignes et foie Département de Pathologie.Hôpital Henri Mondor –
Université Paris 12 Val de Marne et Assistance Publique– Hôpitaux de Paris
98. **M. Cournac, E. Romeo, E. Poisnel, J. Blade.**
Atteinte pulmonaire dans la maladie de Hodgkin : à propos de cinq observations.
La Revue de Médecine Interne, 2011; (32) Pages S325– S326.
99. **Rayakar Vinayak , K. B. Chandrappa, K.P. Basavaraju.**
Hodgkin Lymphoma of maxillary sinus.
Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences.2013; 34(2)Page: 6474– 6477.
100. **Kochbati L, Chraïet N, Nasr C, Boussen H, Touati S, Ben Romdhane K. et al.**
Maladie de Hodgkin du cavum: à propos de trois cas [Hodgkin disease of the
nasopharynx: report of three cases].
Cancer Radiother. 2006; 10(3):142–4.
101. **Jaubert D, Eghbali H, Fuzibet Jg, Pesce A, Hovette P, Delmarre B. et al.**
Localisations osseuses révélatrices de la maladie de Hodgkin. A propos de 11
observations [Bone localizations disclosing Hodgkin's disease. Apropos of 11 cases].
Rev Med Interne. 1992; 13(1):21–6.
102. **Doghmi K, Malfuson Jv, El Ouennass M, Fagot T, Forel A, Branquet D, et al.**Maladie de
Hodgkin avec atteinte médullaire. Intérêt de la tomодensitométrie par émissions de
positons [Hodgkin's disease with bone marrow involvement. The role of positron
tomography].
Presse Med. 2005; 34(3):227–9.
103. **Alkhalil A, Elziere C, Kelaidi C, Belin C, Salama J.**
Lésion intracrânienne révélatrice d'une maladie de Hodgkin [Intracranial localization
revealing Hodgkin's disease].
Rev Neurol (Paris). 2008; 164(2):200–5.

104. **J. Serratrice A, A. Ben Amri A, R. Bouabdallah B, M. Ceccaldi C, Weiller PJ.**
Méningite et confusion fébrile à rechute : encéphalite limbique révélant une maladie d'Hodgkin.
Revue neurologique 165 (2009) 76–80.
105. **Maloum K, Settegrana C.**
Cytoponction ganglionnaire. Technique, analyse des frottis, valeur diagnostique.
EMC – Hématologie. janv 2009;4(3):1–12.
106. **Ababou Mounir.**
Lymphome de Hodgkin classique : Expérience de 10 ans du service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.
Thèse N° MS2202021 à Rabat.
107. **Turpin A, Michot Jm, Kempf E, Mazon R, Dartigues P, Terroir M, et al.**
Le lymphome de Hodgkin : stratégies thérapeutiques actuelles et futures [Hodgkin lymphoma: Current and future therapeutic strategies].
Bull Cancer. 2018; 105(1):81–98.
108. **Lymphome De Hodgkin.**
Disponible sur
<https://www.wikiwand.com> (consulté le 01/05/2022).
109. **Jj. Pessey, X. Rose, S. Vergez.**
Adénopathies cervicales.
EMC 2008; 20–870–A10.
110. **Grogg Kl, Miller Rf, Dogan A.**
HIV infection and lymphoma.
J Clin Pathol. 20 déc 2006; 60(12):1365–72.
111. **Viswanatha Ds, Dogan A.**
Hepatitis C virus and lymphoma.
J Clin Pathol. 20 déc 2006;60(12):1378–83.

112. **Kumar A, Burger Ia, Zhang Z, Drill En, Migliacci Jc, Ng A, et al.**
Definition of bulky disease in early stage Hodgkin lymphoma in computed tomography era: prognostic significance of measurements in the coronal and transverse planes.
Haematologica. 2016; 101(10):1237–1243.
113. **Lister Ta, Crowther D, Sutcliffe Sb, Glatstein E, Canellos Gp, Young Rc, et al.**
Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting.
J Clin Oncol. 1989; 7(11):1630–6.
114. **Lagrange, J. L. Kirova, Y, LE Bourgeois.**
Maladie de Hodgkin: du volume tumoral macroscopique au volume–cible anatomoclinique, données acquises et problèmes non résolus.
Cancer/Radiothérapie, 2001 (5) :650–658.
115. **Lymphome De Hodgkin.**
Atteinte cervicale radiologique.
Disponible sur
<https://www.lymphoma-care.fr/> consulté le 20/05/2022).
116. **Cracco C, Divine M, Maitre B.**
Atteintes thoraciques au cours des lymphomes hodgkiniens.
Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 999–1012.
117. **Vinnicombe Sj, Reznik Rh.**
Computerised tomography in the staging of Hodgkin's disease and non–Hodgkin's lymphoma.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003; 30(suppl 1):S42–S55).
118. **Markova J, Kobe C, Skopalova M, Klaskova K, Dedekova K, Plütschow A, et al.**
FDG–PET for assessment of early treatment response after four cycles of chemotherapy in patients with advanced–stage Hodgkin's lymphoma has a high negative predictive value.
Ann Oncol. 2009; 20(7):1270–4.

119. Erturk Sm, Van Den Abbee Ad.
Role of PET/CT scanning in initial and post-treatment assessment of Hodgkin disease.
J Natl Compr Canc Netw. 2008; 6(6):623–32.
120. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al.
Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian–Danish study.
J Clin Oncol. 2007; 25(24):3746–52.
121. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen Lm, Berthelsen Ak, Keiding S, et al.
Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma.
Haematologica. 2006; 91(4):482–9.
122. Naumann R, Beuthien–Baumann B, Reiss A, Schulze J, Hänel A, Bredow J et al.
Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma.
Br J Cancer. 2004; 90(3):620–5.
123. Partridge S, Timothy A, O'doherty Mj, Hain Sf, Rankin S, Mikhaeel G.
2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin's disease: influence on patient management in a single institution.
Ann Oncol. 2000; 11(10):1273–9.
124. Hueltenschmidt B, Sautter–Bihl Ml, Lang O, Maul Fd, Fischer J, Mergenthaler Hg, Bihl H.
Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease.
Cancer. 2001;91(2):302–10.
125. Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio Ja, Zhuang H, et al .
Utility of FDG–PET scanning in lymphoma by WHO classification.
Blood. 2003; 101(10):3875–6.

126. **Montravers F, De Bazelaire C, Kerrou K, Farges C, Huchet V, Talbot Jn, et al.**
Imagerie radiologique et TEP scanner des lymphomes de l'adulte et de l'enfant [Imaging and PET-CT of adult and childhood lymphoma].
J Radiol. 2008; 89(3 Pt 2):371-84; quiz 385-6.
127. **C. Bodet-Milina, T. Eugènea , T. Gastinne B, C. Baillya.**
La place de la TEP au FDG dans l'évaluation des lymphomes.
J Radio Diagnostique et Interventionnelle 2013;(94):16-174.
128. **Colette Zwarthoed.**
Évaluation de la réponse thérapeutique par TEP-TDM au 18-FDG dans le lymphome de Hodgkin : intérêt des acquisitions tardives (dual-point).
HAL Id: dumas-01005827.
129. **Henry-Amar, Aeplidm, Andersonj, Ashley S, Bonichon F, Cox Rs et al.**
Workshop statistical report. In: Somers R Henry-Amar MMeerwaldt JKCarde PTreatment strategy in Hodgkin's disease.
INSERM.London: John Libbey Eurotext, 1990; 169-422.
130. **Allen Pb, Savas H, Evens Am, Advani Rh, Palmer B, Pro B, et al.**
Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma.
Blood. 2021; 137(10):1318-1326.
131. **Belhadri Fatiha.**
Intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétique (CSH) dans la maladie de Hodgkin.
Thèse 10/2022 à Algérie.
132. **El Mahjoub Brahim.**
Apport de la radiothérapie dans le traitement du lymphome de Hodgkin de l'adulte.
Thèse N° 130/20 à Oujda.
133. **Fermé C, Mouniern, Diviné M.**
Intensive salvage chemotherapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced HD in relapse or failure after initial chemotherapy : results of the GELA H89trial.
JCO 2002;20:467-75.

134. **Glass C.**
Role of the primary care physician in Hodgkin lymphoma.
Am Fam Physician. 2008; 78(5):615–22.
135. **Eghbali H, Soubeyran P, Soubeyran I, Monnerau A, Cazorla S.**
Actualités des lymphomes [Update on lymphomas].
Bull Cancer. 2002; 89(1):89–99.
136. **Straus Dj, Gaynor Jj, Myers J, Merke Dp, Caravelli J, Chapman D, et al.**
Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially noncross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy.
J Clin Oncol. 1990; 8(7):1173–86.
137. **Meignan M, Barrington S, Itti E, Gallamini A, Haioun C, Polliack A.**
Report on the 4th International Workshop on Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton.
Leuk Lymphoma. 2014; 55(1):31–7.
138. **Specht L.**
Radiotherapy for Hodgkin Lymphoma: Reducing Toxicity While Maintaining Efficacy.
Cancer J. 2018 Sep/Oct;24(5):237–243.
139. **Hoppe Rt, Advani Rh, Ai Wz, Ambinder Rf, Armand P, Bello Cm, et al.**
Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(6):755–781.
140. **Sasse S, Klimm B, Görgen H, Fuchs M, Heyden–Honerkamp A, Lohri A, et al .**
Comparing long-term toxicity and efficacy of combined modality treatment including extended- or involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma.
Ann Oncol. 2012;23(11):2953–2959.
141. **Engert A, Plütschow A, Eich Ht, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al.**
Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma.
N Engl J Med. 2010;363(7):640–52.

142. **Eich Ht, Diehl V, Görgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al.**
Intensified chemotherapy and dose–reduced involved–field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial.
J Clin Oncol. 2010 ;28(27):4199–206.
143. **Fermé C, Thomas J, Brice P, Casasnovas O, Vranovsky A, Bologna S, et al.**
ABVD or BEACOPP_{baseline} along with involved–field radiotherapy in early–stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)–Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) H9–U intergroup randomised trial.
Eur J Cancer. 2017;81:45–55.
144. **Evens Am, Kostakoglu L.**
The role of FDG–PET in defining prognosis of Hodgkin lymphoma for early–stage *disease*.
Blood. 2014 ; 124(23):3356–64.
145. **Raemaekers Jm, André Mp, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, et al.**
Omitting radiotherapy in early positron emission tomography–negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial.
J Clin Oncol. 2014; 32(12):1188–94.
146. **Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al.**
Results of a trial of PET–directed therapy for early–stage Hodgkin's lymphoma.
N Engl J Med. 2015 ; 372(17):1598–607.
147. **Illidge Tm, Phillips Eh, Counsell N, Pettengell R, Johnson Pwm, Culligan Dj, et al.**
Maximum tumor diameter is associated with event–free survival in PET–negative patients with stage I/IIA Hodgkin lymphoma.
Blood Adv. 2020; 4(1):203–206.
148. **André Mpe, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al.**
Early Positron Emission Tomography Response–Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial.
J Clin Oncol. 2017; 35(16):1786–1794.

149. **Engert A .**
Early-stage favorable HL: HD16. International symposium on Hodgkin lymphoma. *(ISHL11),2018 26–29.*
150. **Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al.**
Adapted Treatment Guided by Interim PET–CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med. 2016; 374(25):2419–29.*
151. **Herbst C, Rehan Fa, Brillant C, Bohlius J, Skoetz N, Schulz H, et al.**
Combined modality treatment improves tumor control and overall survival in patients with early stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Haematologica. 2010;95(3):494–500.*
152. **Blank O, Von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, Skoetz N.**
Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev. 2017; 4(4):CD007110.*
153. **Dann Ej, Bairey O, Bar–Shalom R, Mashiach T, Barzilai E, Kornberg A, et al.**
Modification of initial therapy in early and advanced Hodgkin lymphoma, based on interim PET/CT is beneficial: a prospective multicentre trial of 355 patients. *Br J Haematol. 2017; 178(5):709–718.*
154. **Straus Dj, Jung Sh, Pitcher B, Kostakoglu L, Grecula Jc, Hsi Ed, et al.**
CALGB 50604: risk–adapted treatment of nonbulky early–stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. *Blood. 2018 ;132(10):1013–1021.*
155. **Loeffler M, Diehl V, Pfreundschuh M, Rühl U, Hasenclever D, Nisters–Backes H, et al.**
Dose–response relationship of complementary radiotherapy following four cycles of combination chemotherapy in intermediate–stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol. 1997;15(6):2275–87.*

156. **Skoetz N, Trelle S, Rancea M, Haverkamp H, Diehl V, Engert A, Borchmann P.**
Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis.
Lancet Oncol. 2013;14(10):943-52.
157. **Aleman Bm, Raemaekers Jm, Tirelli U, Bortolus R, Van 'T Veer Mb, Lybeert Ml, et al.**
Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma.
N Engl J Med. 2003;348(24):2396-406.
158. **Laskar S, Gupta T, Vimal S, Muckaden Ma, Saikia Tk, Pai Sk, et al.**
Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need?
J Clin Oncol. 2004 ; 22(1):62-8.
159. **Johnson Pw, Sydes Mr, Hancock Bw, Cullen M, Radford Ja, Stenning Sp.**
Consolidation radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma: survival data from the UKLG LY09 randomized controlled trial (ISRCTN97144519).
J Clin Oncol. 2010;28(20):3352-9.
160. **Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al.**
Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial.
Lancet. 2012 ; 379(9828):1791-9.
161. **Gallamini A, Tarella C, Viviani S, Rossi A, Patti C, Mulé A, et al.**
Early Chemotherapy Intensification With Escalated BEACOPP in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma With a Positive Interim Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan After Two ABVD Cycles: Long-Term Results of the GITIL/FIL HD 0607 Trial.
J Clin Oncol. 2018 ; 36(5):454-462.

162. **Press Ow, Li H, Schöder H, Straus Dj, Moskowitz Ch, Leblanc M, et al.**
US Intergroup Trial of Response–Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816.
J Clin Oncol. 2016 ; 34(17):2020–7.
163. **Ha Cs, Leblanc M, Schöder H, Pinnix Cc, Bartlett Nl, Evens Am, et al.**
Potential impact of consolidation radiation therapy for advanced Hodgkin lymphoma: a secondary analysis of SWOG S0816.
Leuk Lymphoma. 2020; 61(10):2442–2447.
164. **Poen Jc, Hoppe Rt, Horning Sj.**
High–dose therapy and autologous bone marrow transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's disease: the impact of involved field radiotherapy on patterns of failure and survival.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996; 36(1):3–12.
165. **Biswas T, Culakova E, Friedberg Jw, Kelly Jl, Dhakal S, Liesveld J, et al.**
Involved field radiation therapy following high dose chemotherapy and autologous stem cell transplant benefits local control and survival in refractory or recurrent Hodgkin lymphoma.
Radiother Oncol. 2012; 103(3):367–72.
166. **Levis M, Piva C, Filippi Ar, Botto B, Gavarotti P, Pregno P, et al.**
Potential Benefit of Involved–Field Radiotherapy for Patients With Relapsed–Refractory Hodgkin's Lymphoma With Incomplete Response Before Autologous Stem Cell Transplantation.
Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(1):14–22.
167. **Yahalom J, Gulati Sc, Toia M, Maslak P, Mccarron Eg, O'brien Jp, et al.**
Accelerated hyperfractionated total–lymphoid irradiation, high–dose chemotherapy, and autologous bone marrow transplantation for refractory and relapsing patients with Hodgkin's disease.
J Clin Oncol. 1993;11(6):1062–70.

168. **Moskowitz Ch, Kewalramani T, Nimer Sd, Gonzalez M, Zelenetz Ad, Yahalom J.**
Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease.
Br J Haematol. 2004;124(5):645-52.
169. **Rimner A, Lovie S, Hsu M, Chelius M, Zhang Z, Chau K, et al.**
Accelerated Total Lymphoid Irradiation-containing Salvage Regimen for Patients With Refractory and Relapsed Hodgkin Lymphoma: 20 Years of Experience.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017; 97(5):1066-1076.
170. **Goodman Ka, Riedel E, Serrano V, Gulati S, Moskowitz Ch, Yahalom J.**
Long-term effects of high-dose chemotherapy and radiation for relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma.
J Clin Oncol. 2008 ; 26(32):5240-7.
171. **Constine Ls, Yahalom J, Ng Ak, Hodgson Dc, Wirth A, Milgrom Sa, Et Al.**
The Role of Radiation Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 ; 100(5):1100-1118.
172. **Drouet F, Cahu X, Pointreau Y, Denis F, Mahé Ma.**
Lymphome de Hodgkin [Hodgkin's Lymphoma].
Cancer Radiother. 2010;14 Suppl 1:S198-209.
173. **Girinsky T, Van Der Maazen R, Specht L, Aleman B, Poortmans P, Lievens Y et al.**
Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines.
Radiother Oncol. 2006;79(3):270-7.
174. **Barillot I, Mahé MA, Antoni D, Hennequin C.**
Radiothérapie des lymphomes [Radiotherapy of lymphomas].
Cancer Radiother. 2016;20 Suppl:S244-8.

175. **Girinsky T, Aupérin A, Ribrag V, Elleuch M, Fermé C, Bonniaud G, et al.**
Role of FDG-PET in the implementation of involved-node radiation therapy for Hodgkin lymphoma patients.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 ;89(5):1047-1052.
176. **Lee CK, Aeppli D, Nierengarten ME.**
The need for long-term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkin's disease: University of Minnesota experience.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 ; 48(1):169-79.
177. **Prosnitz LR, Brizel DM, Light KL.**
Radiation techniques for the treatment of Hodgkin's disease with combined modality therapy or radiation alone.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 39(4):885-95.
178. **Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al.**
Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG).
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014; 89(4):854-62.
179. **Yahalom J, Mauch P.**
The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease.
Ann Oncol. 2002; 13 Suppl 1:79-83.
180. **Hoskin PJ, Díez P, Williams M, Lucraft H, Bayne M.**
Recommendations for the use of radiotherapy in nodal lymphoma.
Clin Oncol (R Coll Radiol). 2013;25(1):49-58.
181. **Girinsky T, Specht L, Ghalibafian M, Edeline V, Bonniaud G, Van Der Maazen R, et al.**
The conundrum of Hodgkin lymphoma nodes: to be or not to be included in the involved node radiation fields. The EORTC-GELA lymphoma group guidelines.
Radiother Oncol. 2008; 88(2):202-10.

- 182. Maraldo MV, Aznar MC, Vogelius IR, Petersen PM, Specht L.**
Involved node radiation therapy: an effective alternative in early-stage Hodgkin lymphoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013; 85(4):1057-65.
- 183. Rühl U, Albrecht M, Dieckmann K, Lüders H, Marciniak H, Schellenberg Dr, et al.**
Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 ; 51(5):1209-18.
- 184. Hodgson DC, Dieckmann K, Terezakis S, Constine L.**
Implementation of contemporary radiation therapy planning concepts for pediatric Hodgkin lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group.
Pract Radiat Oncol. 2015; 5(2):85-92.
- 185. Lohr F, Georg D, Cozzi L, Eich HT, Weber DC, Koeck J, et al.**
Novel radiotherapy techniques for involved-field and involved-node treatment of mediastinal Hodgkin lymphoma: when should they be considered and which questions remain open?
Strahlenther Onkol. 2014; 190(10):864-6, 868-71.
- 186. Hoppe BS, Flampouri S, Zaiden R, Slayton W, Sandler E, Ozdemir S, et al.**
Involved-node proton therapy in combined modality therapy for Hodgkin lymphoma: results of a phase 2 study.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 ; 89(5):1053-1059.
- 187. Boros, A., Ribrag, V., Deutsh, É.**
Technique de radiothérapie du lymphome de Hodgkin: points sur la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, le gating, la protonthérapie. Y a-t-il des techniques à favoriser?
Cancer/Radiothérapie, 2018; 22(5): 404-410.

188. Paumier A, Ghalibafian M, Gilmore J, Beaudre A, Blanchard P, el Nemr M, et al.
Dosimetric benefits of intensity-modulated radiotherapy combined with the deep-inspiration breath-hold technique in patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 82(4):1522-7.
189. Paumier A, Ghalibafian M, Beaudre A, Ferreira I, Pichenot C, Messai T, et al .
Involved-node radiotherapy and modern radiation treatment techniques in patients with Hodgkin lymphoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 80(1):199-205.
190. Lee CK.
Evolving role of radiation therapy for hematologic malignancies.
Hematol Oncol Clin North Am. 2006;20(2):471-503.
191. Yahalom J, Mauch P.
The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease.
Ann Oncol 2002;13 (Suppl 1):79-83.
192. Dewas S, Pointreau Y, Rivera S, Blanchard P, Vautravers C, Marchand V, et al.
Démographie des internes en oncologie-radiothérapie en France en 2008: état et perspectives pour les trois prochaines années [Demography of radiation oncology residents in France in 2008: current situation and perspectives for the next three years].
Cancer Radiother. 2009;13(3):153-60.
193. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, et al.
Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial.
J Clin Oncol. 2003 ;21(4):607-14.
194. Böll B, Bredenfeld H, Görgen H, Halbsguth T, Eich HT, Soekler M, et al.
Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma.
Blood. 2011; 118(24):6292-8.

195. **Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig WD, et 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. 2009; 27(27):4548-54.
196. **Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al.**
Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease.
N Engl J Med. 2003; 348(24):2386-95.
197. **Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al.**
Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial.
Lancet. 2012; 379(9828):1791-9.
198. **Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al.**
Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002; 359(9323):2065-71.
199. **Séverine L, A Tanguy-Schmidta, MP Molesa, N Ifraha.**
Place de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement des hémopathies de l'adulte.
Revue Francophone des Laboratoires .2007(395) :37-44.
200. **Rubio MT, Ghesquières H, Blay JY, Salles G.**
La maladie de Hodgkin: la biologie au service du clinicien vers le nouveaux facteurs pronostiques et de nouvelles approches thérapeutiques [Hodgkin's disease: biology can help the physician towards new prognostic factors and new therapeutic approaches]. *Bull Cancer.* 2001;88(11):1081-90.
201. **S Depil, O Moralès.**
Maladie de Hodgkin et virus Epstein-Barr : Physiopathologie et perspectives thérapeutiques.
Annale de biologie Clinique, 2004 ; 62(6) :639-48.

- 202. Rehwald U, Schulz H, Reiser M, Sieber M, Staak JO, Morschhauser F, et al.**
Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group.
Blood. 2003;101(2):420–4.
- 203. Joseph M. Connors.**
Hodgkin's lymphoma.: Goldman's Cecil Medicine.
WB Saunders, 2012:1228–1233.
- 204. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al.**
International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma.
J Clin Oncol. 2007; 25(5):579–86.
- 205. Rose A, Grajales–Cruz A, Lim A, Todd A, Bello C, Shah B, et al.**
Classical Hodgkin Lymphoma: Clinicopathologic Features, Prognostic Factors, and Outcomes From a 28–Year Single Institutional Experience.
Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021; 21(2):132–138.
- 206. Ganesan P, Kumar L, Raina V, Sharma A, Bakhshi S, Sreenivas V, et al.**
Hodgkin's lymphoma--long-term outcome: an experience from a tertiary care cancer center in North India.
Ann Hematol. 2011 Oct;90(10):1153–60.
- 207. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, Haverkamp H, Diehl V, Engert A, Borchmann P.**
Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis.
Lancet Oncol. 2013; 14(10):943–52.
- 208. Swerdlow AJ.**
Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30 Suppl 1:S3–12.

209. Byrne BJ, Gockerman JP.

Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma.

Oncologist. 2007;12(2):156–67.

210. Sibon D, Morschhauser F, Resche–Rigon M, Ghez D, Dupuis J, Marçais A, et al.

Single or tandem autologous stem–cell transplantation for first–relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10–year follow–up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM–TC study group.

Haematologica. 2016;101(4):474–81.

211. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T.

Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow–up.

Ann Oncol. 2018; 29 Suppl 4:iv19–iv29.



قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



أطروحة رقم 198

سنة 2022

العلاج الإشعاعي لورم هودجكين بالغدد اللمفاوية: تجربة قسم الأورام والعلاج الإشعاعي في المركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس مراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/06/29

من طرف

الآنسة حفصة جمال الدين

المزودة في 18 نونبر 1996 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الأساسية :

العلاج بالأشعة – سرطان الغدد اللمفاوية الهودجكيني –شخص بالغ.

الكلمات

اللجنة

الرئيسة

المشرف

الحكام

{

م. خوشاني

أستاذة في العلاج بالأشعة

ع. العمراني

أستاذ في العلاج بالأشعة

إ. التازي

أستاذ في أمراض الدم

م. ع. بسيس

أستاذ في الفيزياء الحيوية

السيدة

السيد

السيد

السيد