

ABVD:	Doxorubicine Bleomycine Vinblastine Décarbazine
ABVP:	Doxorubicine Bleomycine Vinblastine Prednisone
AC:	Anticorps
AG:	Antigène
BEACOPP:	Bleomycine Etoposide Doxorubicine Cyclophosphamide Vincristine Procarbazine Prednisone
BNLI:	British National Lymphoma Investigation
COPP:	Cyclophosphamide Vincristine Procarbazine Prednisone
CRP:	C Reactive Protein
CRS:	Cellules de Reed-Sternberg
EBV:	Epstein Baer Virus
GFAOP:	Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique
Gy:	Gray
HALD:	Hôpital Aristide Le Dantec
Hb:	Hémoglobine
Ig:	Immunoglobuline
IL:	Interleukine
IMT:	Index Medio-Thoracique
IVD:	Intraveineuse Directe
IVL:	Intraveineuse Lente
IRM:	Imagerie par Résonance Magnétique
LAGC:	Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules
LDH:	Lacticodéshydrogénase
LNH:	Lymphomes Malins Non Hodgkiniens
MDH:	Maladie de Hodgkin

MOPP:	Mechlorethamine Vincristine Procarbazine Prednisone
OMS:	Organisation Mondiale de la Santé
OPPA:	Oncovin Procarbazine Prednisone Adriamycine
PCR:	Polymerase Chain Reaction
PET-SCAN:	Tomographie par Emission de Positons
PNN:	Polynucléaires Neutrophiles
REAL:	Revised European American Lymphoma
RS:	Reed-Sternberg
RT-CT:	Radiothérapie-Chimiothérapie
SFOP:	Société Française d'Oncologie Pédiatrique
TNF:	Tumor Necrosis Factor
VABEM:	Vinblastine Doxorubicine Bleomycine Etoposide Mechlorethamine
VBVP:	VP16 Bleomycine Vinblastine Prednisone
VEEP:	Vincristine Etoposide Epirubicine Prednisone
VIH:	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VS:	Vitesse de Sémentation
VZV:	Virus Zona Varicelle

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cellule de Reed-Sternberg	20
Figure 2 : Cellule de Hodgkin.....	21
Figure° 3 : nombre de cas de maladie de Hodgkin diagnostiquée par an.....	55
Figure 4 : répartition des patients par tranche d'âge.....	56
Figure 5 : répartition des patients selon le sexe.....	57
Figure 6: répartition selon le niveau socio-économique.....	57
Figure° 7 : Etat nutritionnel de nos patients	59
Figure°8 : Etat pubertaire des patients	59
Figure°9 : répartition des patients selon le stade anatomo-clinique.....	62
Figure 10 : répartition des malades selon les groupes pronostiques du GFAOP.....	63
Figure 11 : répartition selon la rémission ganglionnaire.....	65

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : classification anatomo-clinique d'Ann Arbor.....	30
Tableau II : classification de Cots Wolds	31
Tableau III : les différents protocoles	37
Tableau IV : répartition selon le taux d'hémoglobine	60
Tableau V : répartition des résultats histologiques.....	61

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LITTÉRATURE	4
1. Généralités	5
1.1. Définition	5
1.2. Historique	5
2. Epidémiologie.....	6
2.1. Epidémiologie descriptive.....	6
2.2. Epidémiologie analytique.....	8
2 .2 .1. Facteurs génétiques.....	8
2 .2 .2 . Facteurs environnementaux.....	10
3. Physiopathogénie de la maladie de hodgkin	11
3.1. Origine de la cellule de hodgkin	11
3.2. Rôle des cytokines	13
3.3. Mode d'extension	14
4. Symptomatologie.....	15
4.1. Tableau typique.....	15
4.2 Formes cliniques.....	17
5. Diagnostic anatomopathologique	19
5.1. Les cellules de la maladie de Hodgkin	19
5.2. Classification histopathologique	21
6. Bilan d'extension	25
6.1. Clinique	25
6.2. Les examens biologiques	25
6.3. Les examens radiologiques.....	26
6.4. Biopsie médullaire	29
7. Classification selon l'extension.....	29
7.1. La classification de Ann Arbor	29
7.2. La classification de Cots Wolds.....	31
8. Traitement	32

8.1.	Principes du traitement.....	32
8.2.	Moyens.....	33
8.2.1.	8.2.1. Chirurgie.....	33
8.2.2.	8.2.2. Radiothérapie	33
8.2.3.	Chimiothérapie	35
8.2.3.1.	Les différents protocoles utilisés chez les enfants	35
8.2.3.2.	Traitemet adjuvant	38
8.2.3.3.	Les complications de la chimiothérapie.....	38
8.3.	Les indications du traitement.....	41
8.3.1.	Traitemet des formes localisées.....	41
8.3.2.	Traitemet des formes étendues.....	41
8.3.3.	Traitemet des rechutes.....	42
8.3.3.1.	Rechute après traitemet des formes localisées	42
8.3.3.2.	Rechute après traitemet des formes étendues	43
8.4.	Evolution et pronostic	43
8.4.1.	Surveillance pendant le traitemet	43
8.4.2.	Surveillance après le traitemet	44
8.4.3.	Facteurs pronostiques.....	44
8.4.4.	Résultats	45
8.5.	Perspectives thérapeutiques	45
DEUXIÈME PARTIE :TRAVAIL PERSONNEL		46
1. Patients et méthodes.....		47
1.1.	Objectifs spécifiques de l'étude	47
1.2.	Cadre de l'étude	47
1.3.	Patients	49
1.3.1.	Critères d'inclusion	49
1.3.2.	Critères d'exclusion	49
1.4.	Méthodes.....	49
1.4.1.	Type d'étude.....	49
1.4.2.	Le protocole COOP/ABV	50
2. Résultats		54

2.1.	Aspects épidémiologiques.....	55
2.1.1.	Répartition selon l'année du diagnostic.....	55
2.1.2.	Répartition selon l'âge.....	56
2.1.3.	Répartition selon le sexe	57
2.1.4.	Répartition selon le niveau socio-économique	57
2.2.	Aspects cliniques.....	58
2.2.1.	Antécédents médico-chirurgicaux	58
2.2.2.	Motif de consultation.....	58
2.2.3.	Signes physiques	58
2.3.	Aspects biologiques	60
2.4.	Diagnostic.....	61
2.5.	Bilan d'extension	62
2.6.	Classification anatomo-clinique d'Ann Arbor	62
2.7.	Traitemen.....	63
2.7.1.	Répartition selon le groupe pronostique.....	63
2.7.2.	Résultats de la chimiothérapie	63
2.7.3.	Surveillance et dernières nouvelles.....	65
2.7.4.	Complications liées au traitement.....	66
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION.....		67
3.	Discussion	68
3.1.	Epidémiologie.....	68
3.1.1.	Age sexe	68
3.1.2.	Origine et niveau socio-économique	68
3.2.	Diagnostic.....	70
3.2.1.	Clinique	70
3.2.2.	Diagnostic positif	72
3.3.	Classification d'Ann Arbor	73
3.4.	Traitemen.....	74
CONCLUSION.....		76
Bibliographie.....		80
ANNEXES		105

INTRODUCTION

Les lymphomes malins regroupent d'une part, la maladie de Hodgkin (MDH) ou lymphomes hodgkiniens et d'autre part, un ensemble polymorphe d'affections dénommé lymphomes malins non hodgkiniens (LNH). Ces affections qui se rapprochent par leur nature (prolifération d'éléments lymphoïdes), représentent les cancers les plus fréquents chez l'enfant en Afrique.

La MDH est une prolifération maligne du système lymphatique observée surtout chez l'adulte jeune, l'adolescent et le grand enfant. Cette affection évoquée devant des ganglions suspects est confirmée par les examens d'imagerie médicale, la biologie et l'histopathologie. L'évaluation de l'extension de la maladie est la base de la classification d'Ann Arbor qui permet de préciser les indications thérapeutiques. Plus de 90% des enfants pris en charge par une équipe d'oncologie pédiatrique ont une évolution favorable de leur maladie.

Ces résultats encourageants ont été obtenus grâce à la radio-chimiothérapie, qui a transformé l'évolution de cette maladie de façon parallèle chez l'adulte et l'enfant.

En Afrique, la prise en charge reste insuffisante et mal organisée. Cela est dû en partie à la difficulté d'accès à des techniques modernes d'irradiations, mais aussi à l'indisponibilité de drogues de chimiothérapie dans certains centres.

Au Sénégal, un protocole de traitement de la MDH par chimiothérapie seule, basé sur les recommandations du Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP), a été mis en place depuis 2005.

Notre travail a pour objectifs :

- d'étudier les aspects épidémiologiques, anatomo-cliniques des cas de MDH, pris en charge dans l'unité d'oncologie du service de pédiatrie de l'hôpital Aristide Le Dantec ;
- et d'évaluer l'efficacité du protocole de chimiothérapie mis en place par le GFAOP

Pour atteindre ces objectifs, nous subdiviserons ce travail en deux parties :

- dans la première partie, nous procéderons à des rappels épidémiologiques, étiopathogéniques, cliniques et thérapeutiques ;
- dans la deuxième partie, nous présenterons le cadre de l'étude, les patients et méthodes ainsi que nos résultats ; nous les discuterons à la lumière des données de la littérature et terminerons par une conclusion.

PREMIERE PARTIE :
REVUE DE LITTERATURE

9. Généralités

9.1. Définition

La maladie de Hodgkin est une hémopathie maligne clonale caractérisée par une atteinte du tissu des ganglions lymphatiques dont les spécificités histopathologiques incluent un remaniement partiel ou total de l'architecture nodulaire par un fond inflammatoire cellulaire contenant les cellules de Reed-Sternberg (RS) ou leurs variantes. Les cellules de RS sont des cellules géantes binucléées ou multinucléées avec un nucléole proéminent et un cytoplasme abondant [3].

Selon la nouvelle classification de l'OMS 2001, le LH regroupe deux entités distinctes : la MDH classique et le lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire antérieurement appelé paragranulome de Poppema et Lennert. Ces deux types sont différents l'un de l'autre par leurs aspects épidémiologiques, cliniques, immunohistochimiques et génétiques. [85]

9.2. Historique

La maladie a été décrite pour la première fois par Thomas Hodgkin en 1832 [2], et un demi-siècle plus tard Wilms propose l'appellation maladie de Hodgkin [4]. Jusqu'en 1955, aucun progrès notable ne permet de comprendre cette mystérieuse maladie au sombre pronostic. Au début des années 1960, le mode d'extension de la maladie et sa classification en stades permettent d'envisager puis de définir des méthodes thérapeutiques que sont d'abord la radiothérapie, puis l'association chimiothérapie et radiothérapie [59, 35]. Les progrès sont rapides, et bientôt, la guérison d'un nombre croissant d'enfants présentant une maladie de Hodgkin fut observée [10].

Les progrès actuels de la radiothérapie et surtout les protocoles modernes de poly-chimiothérapie en ont fait une maladie de bon pronostic avec des taux de survie globale supérieurs à 80 %.

10. Epidémiologie

10.1. Epidémiologie descriptive

Les lymphomes hodgkiniens représentent environ 5% des cancers de l'enfant. Le taux d'incidence standardisée sur la population mondiale est de 5,3 par million d'habitants, par an. Le sex-ratio est de 1,8. Il existe cependant des variations géographiques et, particulièrement, des variations selon le niveau socio-économique des différents pays dans le monde [102]. Dans les pays industrialisés, il est observé une distribution bimodale en fonction de l'âge : un premier pic intéresse l'adolescent et l'adulte jeune (18-25 ans) et un deuxième pic concerne l'adulte âgé (60-65 ans). Elle est relativement rare chez l'enfant de moins de 15 ans, représentant 5 à 10% des cas, et reste exceptionnelle avant l'âge de 2 ans [62, 47].

Le nombre de nouveaux cas de MDH en France chez les sujets âgés de moins de 20 ans, rapporté en 2003 est de 12,1 par million d'habitants. Le taux d'incidence de la MDH selon les résultats des registres français est 2,4 pour 100 000 cas par an ; ainsi en 2000, 1400 nouveaux cas et 200 décès ont été rapportés [18].

Chaque année en Suisse, de 1980 à 1992, en moyenne 144 enfants âgés de moins de 15 ans sur un million ont développé un nouveau cancer, dont 78 garçons et 66 filles. L'incidence de la maladie de Hodgkin en Suisse était de 4,8%, 4 garçons et 3 filles développant une nouvelle MDH chaque année [132].

Avec une incidence annuelle qui tourne autour de 0,5 cas pour 100 000 enfants aux Etats Unis [12], la MDH représente 5 à 6% des cancers de l'enfant et est le 6^{ème}

cancer le plus fréquent après les leucémies, les tumeurs cérébrales, le neuroblastome, le néphroblastome, et les rhabdomyosarcomes.

Aux Etats unis la MDH représente 4,3% de tous les lymphomes des enfants âgés de 0 à 14 ans mais il est plus répandu chez les jeunes de 15 à 19ans [62].

Dans les pays en développement et dans les pays tropicaux, le pic de fréquence le plus précoce s'observe entre 5 et 15 ans [62]. Les lymphomes y sont relativement fréquents et la MDH est le 4^{ème} cancer le plus fréquent après les leucémies, les tumeurs cérébrales, et les lymphomes malins non hodgkiniens [13].

Dans les différents pays d'Amérique Latine l'incidence se situe entre 1 et 1,5 pour 100 000 enfants [13].

Au Maroc, la MDH représente 8% des tumeurs malignes de l'enfant admis au service d'hémato-oncologie pédiatrique à Casablanca.

Au service d'hémato-oncologie pédiatrique du CHU Ibnou Rochd à Casablanca, 11 cas parmi 115 enfants suivis pour MDH diagnostiqués entre 1980 et 1991 avaient un âge inférieur à 4 ans, le plus jeune patient était âgé de 29 mois et la moyenne d'âge était de 2 ans et 11 mois. Durant la même période 104 enfants dont l'âge était compris entre 4 et 15 ans ont été diagnostiqués. Le sex-ratio était de 3,9 avec une nette prédominance masculine [85, 79].

En Inde, la MDH est le 4^{ème} cancer le plus fréquent après la leucémie lymphoïde aigue, le cancer du cerveau et le rétinoblastome. Il existe une prédominance masculine significative par rapport aux autres types de cancers de l'enfant. Par exemple, une étude de 7 ans portant sur 617 cas de cancers infantiles enregistrés à Bangalore a montré un sex-ratio de 1,8/1 ; alors que les 54 cas de MDH de l'enfant avaient un sex-ratio de 7,8/1 [18]. De même, l'analyse des données des cancers de l'enfant enregistrées dans tous les instituts des sciences médicales de l'Inde pendant

une durée de 5 ans avait montré un sex-ratio de 7,4/1 dans la MDH, contre un sex-ratio dans d'autres cancers entre 2/1 (neuroblastomes et rétinoblastomes) et 4,0/1 (leucémie myéloïde aigue). De façon similaire à Bombay, le sex-ratio de la MDH de l'enfant est de 6/1 [19]. L'écart de la répartition selon le sexe dans la MDH entre les différents pays n'est pas encore totalement compris. Dans le cas de l'Inde cela pourrait être due à la difficulté d'accès aux soins des femmes pauvres, ce qui reflète le désintérêt culturel pour l'enfant de sexe féminin.

Par ailleurs, la répartition géographique des différents types histologiques est différente : il y'a une fréquence des formes à prédominance lymphocytaire et scléronodulaire dans les pays industrialisés alors que dans les pays en voie de développement, les formes à cellularité mixte et à déplétion lymphocytaire sont prédominantes [85].

10.2. Epidémiologie analytique

La cause de la MDH reste inconnue. Cependant plusieurs facteurs environnementaux, génétiques, ou viraux sont incriminés notamment le virus de l'Epstein Baar(EBV).

2. 2. 1. Facteurs génétiques

✓ Cas familiaux

Le risque de développer une MDH est trois à sept fois plus élevé chez les parents et dans la fratrie du sujet atteint. Il est multiplié par cent chez les jumeaux monozygotes [17, 132, 81].

Marx et coll. ont étudié 179 paires de jumeaux monozygotes et 187 paires de jumeaux dizygotes. Parmi les jumeaux monozygotes, 10 paires étaient atteints de

MDH et chez les jumeaux dizygotes aucun cas de MDH n'a été signalé. Le risque est donc nettement plus élevé chez les jumeaux monozygotes [117].

L'existence d'un gène spécifique, à transmission récessive liée à un groupe HLA préférentiel, est suggérée dans certaines familles dont plusieurs membres sont atteints.

Néanmoins, aucune prédisposition liée à un groupe HLA spécifique ou à un éventuel gène n'a pu être mis en évidence [59].

✓ Syndrome de cassure chromosomique

Plusieurs observations de maladie de Hodgkin sont rapportées chez des patients atteints d'ataxie-télangiectasie [59, 81] qui est une maladie génétique autosomique récessive appartenant au groupe des phacomatoses. La cytogénétique de l'ataxie-télangiectasie est caractéristique de cette maladie avec de nombreuses cassures chromosomiques équilibrées, deux tiers de ces remaniements n'impliquant que les chromosomes 7 et/ou 14.

✓ Déficit immunitaire

En règle générale, dans la maladie de Hodgkin, l'immunité humorale est normale. Une hypogammaglobulinémie profonde ou variable est cependant parfois rapportée. Le déficit immunitaire est essentiellement T-cellulaire [59, 132] : diminution des lymphocytes CD4+, anomalies de l'activation non spécifique des lymphocytes T (intradermoréaction à la phytohémaglutinine et prolifération in vitro en présence de mitogènes). Ces anomalies semblent préexistantes à la survenue de la maladie et sont retrouvées après la guérison [1].

L'immunodépression en général et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine en particulier, accroissent le risque du développement d'une MDH [81, 59].

Les premiers cas de MDH associés à l'infection par le VIH ont été rapportés chez l'adulte en 1984. Un registre de tumeurs associées au VIH établi en 1987 fait état d'un nombre croissant de MDH, 46 cas ont été répertoriés entre 1987 et 1990 chez le jeune adulte en France.

2 .2 .2 . Facteurs environnementaux

Plusieurs arguments indiquent que le virus Epstein-Barr (EBV) dont il existe deux types, le type A et le type B, pourrait jouer un rôle étiologique dans certains cas de maladie de hodgkin. Des études épidémiologiques ont montré une fréquence accrue de lymphomes hodgkiniens dans les suites d'une mononucléose infectieuse. Des titres élevés d'anticorps dirigés contre les antigènes capsidiques EBV sont retrouvés lors du diagnostic de maladie de Hodgkin. Le sous type A semble être l'agent pathogène le plus souvent en cause. Cependant, l'implication de l'Epstein-Barr virus dans la MDH varie avec le type histopathologique, l'âge du sujet, l'existence d'une pathologie associée (sida ou autre déficit immunitaire) et les régions du globe.

Le rôle de l'exposition tardive aux infections habituelles est suggéré, de même que le pouvoir transformant de certains agents pathogènes en fonction de la date de la primo-infection. Ce modèle pourrait expliquer la différence d'âge de survenue de la maladie dans les pays industrialisés, et dans ceux en voie de développement

Plusieurs articles ont montré que l'état de malnutrition et le niveau socio-économique sont impliqués dans la genèse de la MDH. En effet ils sont responsables

d'un état d'immunodépression chronique exposant aux infections virales notamment le virus d'Epstein-Barr entraînant ainsi un risque plus élevé de développer la MDH à un très jeune âge [54, 106, 17].

L'association de la MDH avec l'EBV n'a pas de particularité clinique et pronostique clairement établi. La détection du virus EBV a donc, pour le moment, un intérêt essentiellement épidémiologique et diagnostique.

11. Physiopathogénie de la maladie de Hodgkin

11.1. Origine de la cellule de Hodgkin

La nature maligne de la cellule de Sternberg et des cellules de Hodgkin (ou éléments présternbergiens) est suggérée par les analyses chromosomiques des populations cellulaires présentes dans les lésions hodgkiennes.

Les lymphocytes et les histiocytes ont un caryotype diploïde normal tandis que les cellules de Sternberg et les cellules hodgkiennes sont aneuploïdes.

Le problème de l'origine de la cellule de Sternberg et des cellules unies nucléées de Hodgkin n'est pas définitivement résolu. Les différentes études réalisées (immunofonctionnelles, histochimiques, ultra structurelles ou en culture) ont décelé des contradictions. En effet, ils ont amené tour à tour à considérer la cellule de Sternberg comme d'origine lymphoïde (B ou T), ou d'origine monocytaire-macrophage.

La plupart des études immunohistochimiques ont suggéré une origine lymphoïde activée du fait de la détection sur les cellules de Hodgkin et de Reed-Sternberg d'antigènes d'activation comme le récepteur pour l'IL2 (p55/CD55), l'Ag CD30 appartenant à la famille des récepteurs au TNF, le récepteur à la transferrine (CD71) et les Ag HLA de classe 2. [33]

De nombreux résultats d'études phénotypiques et surtout moléculaires par amplification génique (PCR) sur cellules de Reed Sternberg isolées obtenues par microdissection plaident en faveur de la nature lymphoïde B clonale de la cellule de Reed Sternberg. [19, 131]

En effet, l'expression d'antigènes spécifiques des lymphocytes B (CD 20, CD 79) par les CRS est rapportée dans environ 30% des MDH classiques même s'il s'agit souvent, au contraire des Paragranulomes de Poppema, d'une expression faible, hétérogène. [67]

Cependant, les cellules de Reed Sternberg sont caractérisées d'une part par une perte de nombreux marqueurs B (Ig, CD 19, CD 20, CD 22, CD 79a) et des facteurs de transcription et signalisation B et d'autre part par l'expression de marqueurs d'autres lignées hématopoïétiques comme l'antigène myéloïde CD 15. La chémokine TARC caractéristique des cellules dendritiques ou des marqueurs T ou NK leur confèrent un phénotype qui ne ressemble à aucune cellule B normale. L'activation de Notch 1 dans les cellules de Reed Sternberg ou celle d'un autre gène majeur pourrait expliquer la dérégulation de la machinerie B et l'expression aberrante d'antigènes d'autres lignées. [114]

A côté des cellules B, les lymphocytes T, les histiocytes et les cellules folliculaires dendritiques ont été considérées comme des précurseurs possibles des cellules de Reed Sternberg.

L'hypothèse lymphoïde T avait été suggérée sur l'observation d'une expression du CD 3 et de marqueurs cytotoxiques (TIA 1. Granzyme B) par les cellules de Reed Sternberg et retenue dans de rares cas présentant un réarrangement isolé des gènes des récepteurs T. [54, 82]

Par contre, l'hypothèse d'une origine folliculaire dendritique est contredite ; elle reposait sur la base de ressemblance morphologique et l'expression commune d'Ag tels le CD 21 et la fascine. [67, 77]

Les études phénotypiques réalisées sur les cellules de Reed Sternberg de la MDH classique et les cellules pop-corn du paragranulome de Poppema et Lennert ont montré que les deux entités qui diffèrent par leurs aspects morphologiques, immunohistochimiques, leur association ou non à l'EBV et leurs potentiels cliniques évolutifs ont une origine cellulaire B assez proche. [114]

3.2. Rôle des cytokines

Les cellules hodgkinniennes sont capables de sécréter de nombreuses cytokines qui interviennent dans la pathogénie de la maladie et expliquent en partie certains symptômes :

- ✓ Les interleukines (IL1, IL2, IL5, IL6, IL9) sont responsables de la lymphocytose et l'éosinophilie
- ✓ Le transforming growth factor (TGF) est responsable de la fibrose des formes scléronodulaires
- ✓ Le tumor necrosis factor explique la perte de poids

Les cellules secrètent également des facteurs de croissance hématopoïétique de la lignée granuleuse (G-CSF, GM-CSF et M-CSF).

Les cytokines sont aussi potentiellement responsables des signes généraux de la maladie (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes) et pourraient en partie expliquer le déficit immunitaire des patients. [60, 19]

Les cellules tumorales infectées par l'EBV秘rètent de l'IL10 qui pourrait contribuer par ses effets immunsupresseurs à la diminution de la réponse humorale. [68]

L'IL13 joue un rôle notamment dans la survie et la prolifération des cellules B. Il est exprimé avec son récepteur (IL13R1) par les cellules de Reed Sternberg et est responsable d'une boucle autocrine influençant leurs proliférations [67]. Récemment, il a été démontré que le rôle de l'IL13 comme facteur autocrine était médié par l'activation constitutive du facteur de transcription STAT6 dont la forme activée phosphorylée est détectée par immunohistochimie dans les noyaux des cellules de Reed Sternberg. Le facteur de transcription STAT6 joue un rôle dans la prolifération B et la sécrétion de chémokine TH2 notamment de TARC. Ceci pourrait expliquer le recrutement de lymphocytes TCD4 qui vont former des rosettes autour des cellules de Reed Sternberg ; ces lymphocytes T exprimant le ligand de TARC (CCR4). [68]

3.4. Mode d'extension

L'extension anatomo-clinique se fait avant tout par contiguïté lymphatique. [17] Initialement localisée, la maladie s'étend de proche en proche par voie lymphatique selon le sens physiologique, d'un ganglion à l'autre, puis d'une aire ganglionnaire à une autre.

A partir d'un point de départ cervical, axillaire ou médiastinale, l'extension se fait vers le creux sus claviculaire puis les autres aires ganglionnaires.

A partir d'un point de départ rétro péritonéal, l'extension se fait vers le canal thoracique et le creux sus claviculaire gauche. La mise en évidence d'une adénopathie sus claviculaire gauche est fréquente au diagnostic de la MDH.

L'atteinte viscérale s'effectue essentiellement par contiguïté ganglionnaire ou par voie hématogène. La maladie naît au niveau du médiastin dans 65% des cas, alors que dans 25% des cas le point de départ est cervical haut. Les points de départ axillaires, pelviens ou inguinaux sont plus rares. [8].

L'extension par voie hématogène explique les atteintes médullaires spléniques. L'atteinte splénique histologique est retrouvée dans 15 à 30% des cas au diagnostic sans atteinte des territoires intermédiaires. Les atteintes spléniques déterminent à leur tour le point de départ d'une extension ganglionnaire lombo-aortique. [132]

12. Symptomatologie

12.1. Tableau typique

L'atteinte ganglionnaire domine le tableau clinique. Il s'agit de la perception d'une tuméfaction d'un ganglion superficiel, de croissance lente. Les adénopathies cervicales et médiastinales sont décrites dans 70 à 80 % des tableaux initiaux. La localisation cervicale basse et, en particulier, sus-claviculaire est la plus caractéristique. L'envahissement des ganglions cervicaux hauts, axillaires et inguinaux est moins fréquent. Les adénopathies médiastinales sont rarement révélatrices de la maladie et sont découvertes sur une radiographie systématique [68].

Parfois un essoufflement à l'effort et une toux sont signalés. De manière exceptionnelle, il est observé des signes de compression pouvant entraîner un syndrome cave supérieur.

Plus rarement, il s'agit de la découverte sur une radiographie pulmonaire d'une opacité médiastinale antéro-supérieure de contours polycycliques réalisant un aspect en cheminée: l'asymétrie et l'absence de compression sont retrouvées.

Les adénopathies sous diaphragmatiques rétropéritonéales ou intra-abdominales sont longtemps pauci-symptomatiques ; Elles se manifestent par des douleurs abdominales ou lombaires sans pathologie rachidienne. Elles seront mises en évidence par l'échographie abdominale. [43].

Les adénopathies peuvent être isolées ou disséminées, souvent unilatérales mais toujours asymétriques.

Le ganglion atteint est indolore, mobile et ferme avec ou sans inflammation locale, parfois associé à d'autres adénopathies confluentes. Les signes compressifs sont exceptionnels. L'atteinte splénique est évaluée cliniquement et classée dans les envahissements lymphatiques.

Les signes systémiques concernent un tiers des patients atteints de maladie de Hodgkin : [19, 25]

- ✓ La fièvre est fréquemment oscillante, parfois désarticulée, rarement en plateau, évolue au long cours et non expliquée par une cause infectieuse.
- ✓ Les sueurs profuses, volontiers nocturnes, mouille les draps de l'enfant.
- ✓ Une perte de poids supérieure à 10 % peut compléter le tableau clinique.
- ✓ Le prurit, classique chez l'adulte, est rarement décrit chez l'enfant.

En résumé, trois situations différentes doivent faire évoquer une MDH chez l'enfant :

- Des ganglions suspects, dans le cou le plus souvent ;
- Moins fréquemment, des signes généraux ;
- Exceptionnellement, une compression liée au ganglion atteint.

4.2 Formes cliniques

- ✓ Atteinte hépatique ou digestive

L'hépatomégalie est le témoin d'une forme avancée. Un ictère cholestatique peut également témoigner d'une compression du pédicule hépatique par une adénopathie. Les cellules malignes infiltreront parfois les parois œsophagiennes, duodénojéjunales, coliques ou rectales. [55, 60]

- ✓ Envahissement médullaire

L'atteinte médullaire s'accompagne souvent d'adénopathies de part et d'autre du diaphragme, d'une anémie, d'une thrombopénie et d'une leucopénie. Le type histologique le plus souvent associé est le type à cellularité mixte. [55, 60]

Les lacticodéshydrogénase(LDH) sont élevées et la vitesse de sédimentation est supérieure à 40 à la première heure. L'atteinte médiastinale est rarement associée à l'envahissement médullaire (3,7 % des cas), alors qu'elle est présente dans 20 % des cas lorsque la moelle est indemne.

L'incidence de l'envahissement médullaire est comprise entre 5 et 15 %.

- ✓ Atteinte pulmonaire

Les formes pulmonaires micro ou macro nodulaires et pleurales sont souvent associées aux formes médiastinales. Elle est d'emblée présente dans 20% des stades IV. [120]

L'extension tumorale se fait par voie locale à partir d'une adénopathie ou par voie systémique dans les formes disséminées.

- Atteinte osseuse

La douleur et l'impotence fonctionnelle constituent les symptômes d'alarme, exceptionnellement révélateurs de la maladie.

Les localisations les plus fréquentes sont le rachis, le bassin, les cotes et les membres. Les atteintes osseuses naissent par contiguïté d'un ganglion pathologique, ou s'inscrivent dans un tableau avancé avec envahissement polyviscéral. [60, 55]

- ✓ Atteinte neurologique

Les epidurites sont témoins d'un stade souvent avancé de la maladie. Elles sont responsables, par compression médullaire, de para- voire de quadriplégies nécessitant une décompression chirurgicale rapide. L'atteinte des nerfs crâniens est plus rare ; les rares cas de compression des 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} paires crâniennes sont imputés à une infiltration tumorale. [55, 60]

- ✓ Atteinte cutanée

Les aspects cliniques sont très variés. Les plaques indurées et les nodules érythémateux de taille variable représentent l'atteinte spécifique. Ils surviennent plus volontiers dans les stades avancés. Des veinites nécrosantes, des ictyoses, des purpuras ont également été décrits. [60]

Les lymphomes cutanés forment dans 15% des cas un parapsoriasis en gouttes ; les présentations à type de macules hypopigmentées vitiligoïdes paraissent fréquentes chez les enfants et les adultes jeunes.

Des études associant pédiatres et dermatologues seraient nécessaires pour préciser le profil évolutif de ces lymphomes cutanés, du fait, des évolutions décrites vers un lymphome agressif. [60]

- ✓ Atteinte rénale

Les mécanismes d'altération de la fonction rénale dans le cadre de la maladie de Hodgkin sont divers.

De gros reins par infiltration tumorale, des glomérulonéphrites, des amyloses d'apparition tardive (après 2 à 8 ans d'évolution), des obstructions urétrales, des thromboses des veines rénales ont été observés. Histologiquement, le glomérule est fréquemment le siège de lésions minimes voire membranoprolifératives ou de dépôts amyloïdes. Un dysfonctionnement des lymphocytes T associé à une libération accrue de lymphokines seraient impliqués dans la pathogénie de ces altérations.

Une hématurie, une hypertension ou un syndrome néphrotique peuvent en être les signes révélateurs. [55, 25]

L'atteinte rénale régresse lors du traitement de la maladie primitive.

13. Diagnostic anatomopathologique

Le diagnostic positif de la maladie de Hodgkin est un diagnostic histologique. Il est, le plus souvent, fait sur une biopsie ganglionnaire qui retrouve une destruction partielle ou totale de l'architecture ganglionnaire et des cellules tumorales typiques (cellules de Reed-Sternberg) ou leurs variantes.

Il est important de souligner que le diagnostic histologique doit se baser sur un matériel biopsique le plus représentatif possible. Ainsi, lorsque l'on a la possibilité de choisir entre plusieurs adénopathies superficielles, il est préférable de prélever les ganglions de siège latéro-cervical bas ou sus-claviculaire, plutôt que des ganglions de siège sous mandibulaire, axillaire, ou inguinal, volontiers site de processus inflammatoires chroniques pouvant gêner l'interprétation de lésions hodgkinniennes concomitantes.

13.1. Les cellules de la maladie de Hodgkin

La cellule de Reed-Sternberg (Fig. 1) constitue la cellule tumorale de la maladie de Hodgkin. C'est une grande cellule de 25 à 50 microns de diamètre avec un noyau volumineux, irrégulier et polylobé ; la chromatine réticulée entoure un ou plusieurs gros nucléoles cernés d'un halo clair. Le cytoplasme est abondant, aux limites irrégulières, très basophile au Giemsa. Cette cellule est en général CD30+, et CD15+. [59, 17]

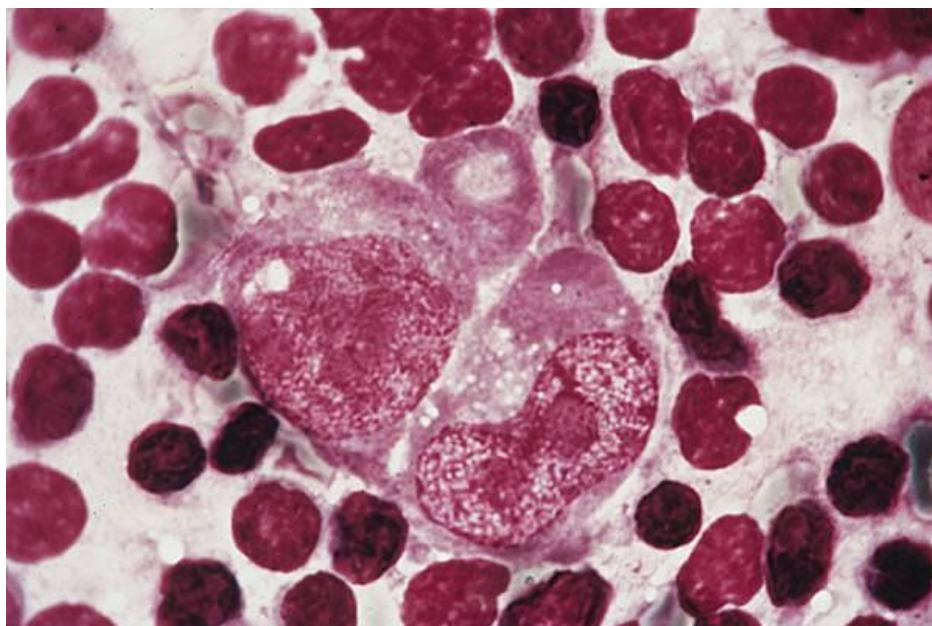


Figure 1 : Cellule de Reed-Sternberg

Les cellules de Hodgkin (Fig. 2) représentent une variante mononucléaire de la cellule de Reed Sternberg. Elles sont plus petites et ressemblent à de grands immunoblastes avec un noyau monolobé ou peu polyploïde ; la chromatine est fine et les nucléoles volumineux peu visibles avec un cytoplasme basophile. [59, 67]

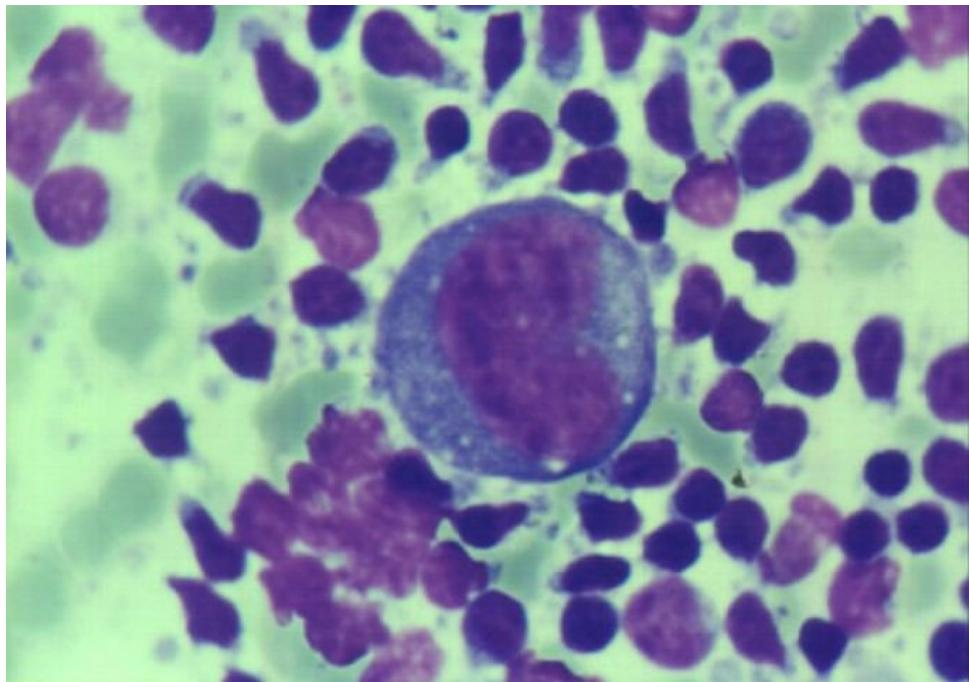


Figure 2 : Cellule de Hodgkin

Les cellules lacunaires comportent un noyau polylobé avec des petits nucléoles, un cytoplasme clair et abondant dont la partie périphérique peut être rétractée, caractéristique des formes sclérosantes nodulaires. Ces cellules ont tendance à se regrouper en amas. [41, 42]

Certaines CRS peuvent avoir un cytoplasme condensé et un noyau pycnotique, il s'agit de cellules dites momifiées. [90]

D'autres cellules tumorales très atypiques parfois qualifiées d'anaplasiques constituent la population prédominante de certaines formes de MDH riches en cellules tumorales. [41, 42]

13.2. Classification histopathologique

Les modifications caractéristiques de l'architecture du tissu ganglionnaire permettent de classer la Maladie de Hodgkin en quatre (4) formes anatomo-cliniques :

- ✓ **Forme à prédominance lymphocytaire** : elle concerne moins de 5% des cas.

L'architecture ganglionnaire histologique est nodulaire ou diffuse. Les nodules sont essentiellement constitués de petits lymphocytes B et contiennent parfois un centre germinatif atrophique excentré. Il y'a peu ou pas de réaction granulomateuse. Il existe une abondante prolifération de lymphocytes et/ou d'histiocytes d'apparence bénigne, rendant rares les cellules de Sternberg. Cette forme, qui jusque-là était considérée comme maladie de Hodgkin, est en fait considérée comme un lymphome B, et est appelée para granulome de Poppema.

- ✓ **Forme scléronodulaire** : elle représente près de 80% des cas.

La prolifération cellulaire est parcourue par des anneaux de collagène. Quatre critères permettent de la définir : (16)

- un parenchyme ganglionnaire découpé en nodules
- une fibrose annulaire d'abord grêle puis en bandes épaisses
- un épaississement fibreux de la capsule
- une présence de cellules lacunaires caractérisées par un cytoplasme abondant, un noyau monolobé, bilobé, ou polylobé contenant des nucléoles souvent petits et moins nombreux par rapport à la cellule de Reed Sternberg.

Le British National Lymphoma Investigation (BNLI) a établi un grading de cette forme scléronodulaire en deux grades dont le pronostic est différent. [90]

Dans le grade 1, l'abondance des cellules lacunaires est variable ; les cellules tumorales sont peu nombreuses et entourées d'éléments inflammatoires qui comportent des lymphocytes, des plasmocytes, des polynucléaires, des histiocytes et des fibroblastes.

Par contre dans le grade 2, les nodules sont très riches en cellules tumorales souvent très atypiques ou sont le siège d'une déplétion lymphoïde, le pronostic de cette forme serait moins bon. [42]

La forme scléronodulaire de la MDH classique à un pronostic relativement meilleur par rapport à la forme à cellularité mixte ou la forme à déplétion lymphocytaire. [90]

✓ **Forme à cellularité mixte** : constitue 15 à 20% des cas.

Il existe une grande diversité de types cellulaires (plasmocytes, leucocytes, neutrophiles ou éosinophiles, etc.) avec une majorité de petits lymphocytes T formant des rosettes autour des cellules tumorales.

Elle est plus fréquemment associée au virus EBV, elle peut s'observer dans un contexte d'immunodépression (VIH). [41, 67]

✓ **Forme avec déplétion lymphocytaire** : elle représente environ 1% des cas.

Elle est constituée de cellules de Sternberg, de ses variantes, et, de quelques lymphocytes. Ce sous-type est à distinguer des lymphomes non hodgkiniens anaplasiques avec lesquels ils ont été confondus. Ce sous-type atteint en général les patients plus âgés.

La classification actuelle de l'OMS (2008) distingue 2 entités différentes selon l'aspect clinique et évolutif ; la morphologie et l'immunophénotype des cellules tumorales et la composition de la réaction tissulaire [90, 67] :

- ✓ lymphome hodgkinien à prédominance lymphocytaire nodulaire : encore appelé paragranulome nodulaire hodgkinien de Poppema et Lennert ; il est assimilé à un lymphome B de bas grade

✓ MDH classique avec 4 sous types :

- Sclérosant nodulaire
- Cellularité mixte
- Riche en lymphocytes
- Déplétion lymphoïde

Autres classifications histologiques :

✓ La classification de Lukes-Rye

Etabli en 1966, cette classification permet de distinguer quatre types histologiques selon l'architecture tissulaire et l'aspect cytologique : [19]

Type 1 : MDH à prédominance lymphocytaire (nodulaire ou diffus)

Type 2 : type scléronodulaire

Type 3 : type à cellularité mixte

Type 4 : forme à déplétion lymphocyttaire

✓ La REAL classification

La classification histopathologique de Lukes-Rye a été modifiée en 1994 par REAL (Revised European American Lymphoma) qui considère l'existence de 2 types de lésions : [41]

Les unes correspondent à la MDH classique ou «vraie maladie de Hodgkin», qui regroupe les formes scléronodulaire, à cellularité mixte, avec déplétion lymphoïde et une MDH de type classique riche en lymphocytes. [2]

Les autres lésions sont considérées comme un lymphome malin non Hodgkinien de phénotype B et correspondent au type histologique à prédominance nodulaire (type 1 de Rye) ou Paragranulome de Poppema et Lennert. [2]

14. Bilan d'extension

14.1. Clinique

L'examen clinique fait partie du bilan d'extension.

Il doit être précis et répertorie toutes les aires ganglionnaires superficielles atteintes (site, taille, nombre) et évalue la taille du foie et de la rate.

L'examen clinique évalue également des signes cliniques d'évolutivité tels que :

- une fièvre prolongée à plus de 38°C inexpiquée
- des sueurs nocturnes
- un amaigrissement de plus de 10% du poids corporel au cours des six derniers mois.

Un examen cardiaque est essentiel, vu l'utilisation d'une chimiothérapie cardiotoxique. [133]

14.2. Les examens biologiques

✓ Bilan inflammatoire : [19]

Les signes inflammatoires habituellement associés aux signes d'évolutivité clinique sont :

- Une élévation de la vitesse de sédimentation au-delà de 40mm/h
- Une fibrinémie supérieure à 5g/l ou une CRP positive
- Une albuminémie inférieure ou égale à 35g /l
- Un taux de fer sérique inférieur à 70 mg
- Un taux d'alpha 2 globuline supérieure à 20g/l.

- ✓ Numération formule sanguine : [19]

Elle montre le plus souvent une hyper leucocytose supérieure à 1200/mm³ avec un taux de polynucléaires supérieure à 70%.

Il peut exister d'autres anomalies :

- Une anémie de type inflammatoire
- Une thrombocytose
- Une cytopénie en cas d'envahissement médullaire
- Une lymphopénie dans les formes avancées
- Une hyper éosinophilie inflammatoire (15% des cas).
 - ✓ Le bilan hépatique : comprend le dosage des transaminases, de la lacticodéhydrogénase et des phosphatases alcalines. [19]
 - ✓ Ionogramme, dosage de l'urée et de la créatinine : pour la surveillance de la fonction rénale au cours du traitement. [19]
 - ✓ Bilan phosphocalcique : permet de rechercher une atteinte osseuse qui est cependant peu fréquente. [56]
 - ✓ Intradermoréaction à la tuberculine : presque toujours négative, confirmant ainsi le déficit immunitaire au cours de la MDH. [22]

14.3. Les examens radiologiques

L'imagerie médicale intervient à différentes phases de la MDH : [25]

- Au diagnostic : par la découverte fortuite lors d'un examen systématique ou motivé par des signes cliniques non spécifiques.
- Lors du bilan préthérapeutique en vue d'établir le stade de l'affection.
- Au cours de l'évolution sous traitement, pour apprécier son efficacité, la régression des lésions, pour dépister une éventuelle récidive sur des examens comparatifs après la fin du traitement.

- ✓ La radiographie du thorax : permet d'examiner le thymus, les ganglions latérotrachéaux, latéro et inter bronchiques et enfin des adénopathies hilaires [59]. Elle va permettre d'identifier une masse médiastinale volumineuse comblant l'espace rétro sternale sur le cliché de profil ; Elle permet de mesurer l'index mediastino-thoracique qui est considéré comme pathologique au-delà de 0,33 [81]. On peut observer un syndrome interstitiel localisé dans l'atteinte pulmonaire par contiguïté [120]. Tandis que dans l'atteinte par voie hématogène, on retrouve à la radiographie des petits ou gros nodules parenchymateux, des infiltrats alvéolaires, des troubles de la ventilation, un syndrome interstitiel diffus. Dans plus de la moitié des cas il s'agit de lésions bilatérales [25, 29]. Un épanchement pleural peut également être observé.
- ✓ Echographie abdominale : permet de détecter 80% des adénopathies [24].elle va mettre en évidence des masses ganglionnaires profondes le plus souvent lombo-aortiques et iliaques, parfois au niveau de la région cœliaque, rarement mésentérique. [121, 120]
- ✓ La tomodensitométrie thoracique : à l'étage thoracique, l'examen scanographique apparaît très utile même si le cliché standard peut paraître normal ; il va permettre de visualiser des anomalies carinaires ou mammaires internes méconnues sur le cliché standard. [29]

En cas de radiographie anormale ou douteuse, le scanner peut innocenter le médiastin en montrant un élargissement de nature bénigne, graisseuse ou par anomalie vasculaire. [37]

- ✓ Tomodensitométrie abdomino-pelvienne: visualise les adénopathies lombo-aortiques ou iliaques, permet d'apprécier un envahissement splénique ou hépatique [81, 19]. Elle va apporter des éléments utiles pour l'étude de l'atteinte extra ganglionnaire [42, 124]. Les atteintes primitives sont plus rares que les formes secondaires. Ainsi au niveau de la rate, la forme primitive représente 1% de tous les lymphomes ; tandis que les formes secondaires sont rencontrées dans 37 à 39% des cas de MDH. La scannographie permet de visualiser des nodules d'au moins 1cm.

L'atteinte hépatique est retrouvée dans 5 à 14% des cas de MDH.

La scannographie peut montrer une infiltration ou un épaississement de la paroi gastrique ou intestinale et la présence d'adénopathies au niveau du tube digestif dans les formes rares de la MDH.

- ✓ Imagerie par résonnance magnétique: Cette technique est utilisée pour identifier une atteinte osseuse, épidurale ou de la moelle épinière [132]. L'IRM lombaire a été proposée comme méthode radiologique non invasive pour évaluer l'envahissement médullaire. Sa sensibilité dans cet envahissement a été rapportée à 80-100%.

- ✓ Tomographie par émission de positrons (PET-scan)

Comparée à la scintigraphie au gallium, le PET-scan permet une meilleure différenciation des tissus et produit moins d'images trompeuses au niveau de l'intestin. Elle est utile pour authentifier une atteinte douteuse [132, 133]. Elle utilise le fluorodesoxyglucose marqué au fluor 18 (18F-FDG), traceur qui se fixe lors d'une augmentation locale de consommation de glucose. Le Pet- scan a été décrit comme étant un outil important pour identifier et détecter les sites actifs de la MDH notamment au niveau des masses résiduelles [101].

✓ Scintigraphie au Technétium

Cet examen est utilisé pour rechercher une atteinte osseuse, en présence de signes de compression douloureuse ou de signes neurologique. [132]

14.4. Biopsie médullaire

Elle évalue la richesse de la moelle et recherche une infiltration tumorale. Elle est indiquée en cas de maladie de Hodgkin avancée. Elle est réalisée au niveau de la crête iliaque postérieure.

Le bilan d'extension permet de réaliser la classification de la maladie de Hodgkin.

15. Classification selon l'extension

Elle guidera le choix de la thérapeutique. Elle repose sur l'extension anatomique de la maladie, l'existence ou non d'un syndrome inflammatoire, et l'absence ou la présence de signes d'évolutivité.

15.1. La classification de Ann Arbor

Depuis 1971 une classification anatomique consensuelle est en vigueur (Ann Arbor) ;

Il existe quatre stades (tableau I):

- stade I : maladie confinée à une seule région ganglionnaire (éventuellement plusieurs adénopathies) ou à un seul organe ou site extra lymphatique ;
- stade II : maladie étendue à deux ou plusieurs régions ganglionnaires ou extension localisée à un seul organe ou site extra lymphatique ; situées d'un seul côté du diaphragme.

- stade III : maladie étendue aux deux cotés du diaphragme pouvant s'accompagner d'une localisation dans un organe extra lymphatique, ou d'une localisation splénique, ou des deux ;
- stade IV : maladie étendue de façon diffuse à un ou plusieurs organes extra lymphatiques (foie, os, poumons, système nerveux central, peau) avec ou sans envahissement ganglionnaire.

L'adjonction au stade de la lettre :

- A, signifie qu'il n'y a pas de signes généraux associés (Perte de poids inexplicable supérieure ou égale à 10% du poids du corps ; fièvre inexplicable supérieure à 38°C au moins pendant 7 jours ; sueurs nocturnes profuses)
- la lettre B, signifie la présence d'un des trois signes d'évolutivité clinique.

Tableau I : classification anatomo-clinique d'Ann Arbor

Stade	Définition du stade
I	Un seul territoire ganglionnaire atteint
II	Atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme
III	Atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires des deux cotés du diaphragme
E ajouté, le cas échéant aux stades I, II, III	Localisation extra ganglionnaire par contact d'un seul ganglion avec les organes de voisinage différent du caractère disséminé du stade IV

15.2. La classification de Cots Wolds (tableau II)

La classification d'Ann Arbor a été modifiée à Cots Wolds en 1989 et permet de stadiyer les patients pour une bonne adaptation de stratégie thérapeutique.

Tableau II : classification de Cots Wolds

stades	Définitions
I	Atteinte d'une aire ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde : rate, thymus, anneau de Waldeyer.
II	Atteinte de 2 aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les hiles sont considérés comme des régions ganglionnaires) le nombre des territoires.
III	Atteinte ganglionnaire située de part et d'autre du diaphragme.
III1	Atteinte ou non splénique, ganglions hilaires, cœliaques, du tronc porte
III2	Atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, ou mésentériques.
IV	Atteinte extra ganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse.
A/B	Absence (A) ou présence d'au moins un (B) signe général :
E	Atteinte d'un viscère contiguë à un territoire ganglionnaire.
X	Désigne une masse tumorale importante (ganglion de diamètre de plus de 10cm ou rapport mediastino-thoracique supérieur à 1/3.

16.Traitement

16.1. Principes du traitement

Le traitement de la maladie de Hodgkin est pluridisciplinaire, faisant appel à plusieurs moyens thérapeutiques dont les places respectives ont varié au cours du temps en fonction des résultats obtenus, des évolutions nosologiques et de la meilleure connaissance des effets secondaires indésirables.

Ainsi, les premiers traitements ont fait appel à la radiothérapie en raison de la grande radiosensibilité de cette maladie. Avec le développement des chimiothérapies, le traitement de référence a longtemps été la polychimiothérapie de type MOPP, combinée à la radiothérapie. En raison de la démonstration du haut risque leucémogène de cette association, elle a été abandonnée et remplacée par l'utilisation de nouvelles polychimiothérapies peu leucémogènes (ABVD).

Les stratégies thérapeutiques ont évolué vers une chimiothérapie de première intention associée à une radiothérapie réservée aux masses ganglionnaires volumineuses régressant insuffisamment sous chimiothérapie seule.

Les schémas de traitement ont pour objectif la poursuite de l'amélioration de la survie dans les quelques formes qui restent de moins bon pronostic mais surtout la désescalade thérapeutique dans les formes de pronostic favorable.

Le but principal du traitement est d'apporter à chaque patient le maximum de chance de guérison tout en minimisant les risques de complications et ce avec le moindre impact sur la qualité de vie. [123]

8.2 Moyens

8.2.1 Chirurgie

La chirurgie participe à la démarche diagnostique lors de la biopsie ganglionnaire initiale. Les gestes thérapeutiques chirurgicaux sont exceptionnels

8.3.1. Radiothérapie

La technique d'irradiation actuellement utilisée a été définie par H. Kaplan dans les années soixante.

La radiosensibilité importante de la maladie de Hodgkin autorise des volumes étendus de traitement sans risque majeur de complications graves : il a ainsi été défini une technique d'irradiation régionale sus et/sous-diaphragmatique capable de concerner la totalité des aires ganglionnaires proximales susceptibles d'être envahies.

L'irradiation est effectuée avec les photons délivrés par les accélérateurs linéaires jusqu'à des niveaux de dose allant de 30 à 40 Gy en quinze à vingt séances quotidiennes de 2 Gy. La dose optimale se situe vers 35 Gy.

Actuellement, l'objectif est de réguler la dose d'irradiation en fonction de la réponse à la chimiothérapie mais également en fonction des stades de la maladie.

○ Effets secondaires

Bien que délivré à des doses relativement faibles, ce traitement comporte un certain nombre d'effets secondaires aigus et subaigus :

- ✓ Hypoplasie médullaire dans les volumes traités, en particulier après chimiothérapie ;
- ✓ Pneumopathie radique, le plus souvent asymptomatique, prédominant au niveau des sommets pulmonaires ;

- ✓ Péricardite, symptomatique dans 5% des cas ;
- ✓ Hypothyroïdie clinique rare (10%), biologique plus fréquente (30 à 50%), devant être compensée dans tous les cas ;
- ✓ Azoospermie transitoire dans les irradiations sous-diaphragmatiques, malgré une protection adaptée, réversible en 1 à 5 ans.

Chez l'enfant, les complications de la radiothérapie sont essentiellement de deux sortes :

- ✓ Troubles de la croissance osseuse et des tissus mous :

Ils sont d'autant plus importants que l'enfant est irradié jeune (âge inférieur à 6 ans) ou à l'âge pré-pubertaire (entre 11 et 13 ans) et, la dose délivrée supérieure à 30 gy. On observe un défaut de croissance du maxillaire inférieur (se traduisant par un micrognathisme et un cou gracile), un thorax étroit, une cyphose dorsale et des anomalies du développement costal. Un lymph-oedème des membres inférieurs et une fibrose rétropéritonéales ont également été décrits dans les suites d'une irradiation sous-diaphragmatique.

- ✓ Le risque de seconds cancers :

Il est estimé à 20% dans plusieurs études internationales. Le risque de leucémie aigue secondaire est de 4 à 6% dans les 20 années suivantes selon les séries ; le risque est plus faible en cas de radiothérapie seule (1 à 2%) et augmente avec l'association RT-CT (6 à 8%). Quant aux tumeurs solides secondaires, elles sont fréquentes chez les enfants irradiés entre l'âge de 10 à 16 ans ; elles sont généralement localisées dans une zone irradiée et concernent le sein de la fille, la thyroïde, les os et les tissus mous.

8.3.2. Chimiothérapie

8.3.2.1. Les différents protocoles utilisés chez les enfants

- Le protocole MOPP

L'association médicamenteuse de référence, établie à la fin des années soixante, a été longtemps été le protocole MOPP, de rythme mensuel. Donné pour six mois ou plus, ce traitement a permis l'obtention d'une réponse complète chez plus de 80% des patients atteints de stade III et IV.

Cependant les effets secondaires du MOPP, aigus (nausées, polynévrite, toxicité médullaire) et chroniques (stérilité, seconds cancers), ont conduit à développer d'autres associations médicamenteuses aussi efficaces mais moins toxiques, en particulier en termes de seconds cancers, comme l'ABVD.

- Le protocole ABVD

Le protocole ABVD a été employé pour la première fois dans des cas réfractaires au protocole MOPP. Il est utilisé en 4 cures espacées de 28 jours. Son efficacité a été prouvée pour les premiers cas de leucémie secondaire éditée avec le « MOPP » et ceci a été largement confirmé par la suite. Ce protocole est ainsi efficace avec une moindre toxicité hématologique et séquelles gonadiques.

L'ABVD est actuellement remplacé par l'ABVP à cause de la toxicité du Dacarbazine. Utilisé seul, ce protocole est aussi efficace que le «MOPP» ; il est dépourvu d'alkylants (oncovin) et de procarbazine.

- L'alternance MOPP/ABVD ou MOPP/ABV hybride

Ces protocoles alternés introduits en 1980 par Goldie et Goldman ont donné des taux de survie sans rechute meilleurs qu'avec le protocole MOPP utilisé seul (73% contre 63%)

- Les autres protocoles
- Les protocoles COPP et OPPA : sont utilisées dans les formes étendues en 4 à 6 cures espacées de 28 jours.
- Le protocole VBVP : il s'agit d'un protocole ayant un potentiel de toxicité diminué par rapport aux autres combinaisons qui contiennent des agents alkylants. Utilisé en 4 cures espacées de 21 jours.
- Le protocole VEEP : les résultats obtenus avec ce protocole n'étaient pas satisfaisantes.
- Les protocoles VABEM, le STANFORD V et le BEACOPP : ils sont l'objet de nombreux essais thérapeutiques et sont utilisés dans les formes étendues de la maladie de hodgkin. Ils sont employés avec le facteur de croissance G-CSF en 6 cures espacés de 4 semaines.

Tableau III: les différents protocoles

Protocoles	Posologie (mg/m2)	Voie d'administration	Jour d'administration
MOPP Mechlorethamine Vincristine Procarbazine prednisone	6 1,4 100 40	IV IV VO VO	J1 et J8 J1 et J8 J1 et J8 J1 et J8
ABVD Doxorubicine Bleomycine Vinblastine Décarbazine	25 10 6 375	IV IV IV IV	J1 et J15 J1 et J15 J1 et J15 J1 et J15
ABVP Doxorubicine Bleomycine Vinblastine Prednisone	25 10 6 40	IV IV IV VO	J1 et J15 J1 et J15 J1 et J15 J1 et J8
MOPP/ABVD alternés Cycle1 : J1 à J28 Mechlorethamine Vincristine Procarbazine Prednisone Cycle2 : J29 à J57 Doxorubicine Bleomycine Vinblastine Décarbazine	6 1,4 100 40 35 10 6 375	IV IV VO VO IV IV IV IV	J1 J1 J1 à J7 J1 à J14 J8 J8 J8 J1 et J15
MOPP/ABV hybride Cycle1 : J1 à J28 Mechlorethamine Vincristine Procarbazine Prednisone Cycle2 : J29 à J57 Doxorubicine Bleomycine Vinblastine	6 1,4 100 40 35 10 6	IV IV VO VO IV IV IV	J1 J1 J1 à J7 J1 à J14 J8 J8 J8
COPP Cyclophosphamide Vincristine Procarbazine Prednisone	500 1,4 100 40	IV IV VO IV	J1 et J8 J1 et J8 J1 à J14 J1 à J14
OPPA Vincristine Procarbazine Prednisone Doxorubicine	1,5 100 40 60	IV VO VO IV	J1 et J8 J1 à J15 J1 à J15 J1 et J15
VBVP VP ou Etoposide Bleomycine Vinblastine Prednisone	100 10 6 40	IV IV IV VO	J1 à J5 J1 et J8 J1 et J8 J1 à J8
VEEP Vincristine VP ou Etoposide Epirubicine Prednisone	1,5 200 75 40	IV IV IV VO	J1 et J8 J1, J3 et J8 J1 à J14 J1 à J14

8.3.2.2. Traitement adjuvant

✓ Déparasitage

On administre le Mebendazol 500 mg en comprimé ou l'Albendazol 400 mg en comprimé en per os en prise unique à renouveler 15jours plus tard.

✓ Hyperhydratation alcaline intraveineuse

Elle s'effectue avant chaque cure et permet de prévenir le syndrome de lyse tumorale. La posologie est de 3 litres/m²/jour répartie en 2/3 de sérum glucosé 5% et 1/3 de sérum bicarbonaté 14%.

✓ Acide folinique

Elle est indispensable et doit être administrée au début de la première cure, soit par voie orale, soit voie intra veineuse ou par voie intra musculaire. La posologie est de 15 mg pour une prise toutes les 6 heures.

8.3.2.3. Les complications de la chimiothérapie

- Toxicité immédiate :

- ✓ Digestive : à type de nausées et de vomissements dus le plus souvent à l'Adriamycine, au Décarbazine, et au Procarbazine. La prévention se fait par les anti émétiques.
- ✓ Médullaire : l'Adriamycine et la Vinblastine provoquent une aplasie médullaire qui va entraîner une anémie, une thrombopénie et une neutropénie ; celles-ci favorisent les surinfections par des germes opportunistes (infections à gram) ou virales (VZV dans 1/3 des cas). Ces complications minimes au début s'aggravent progressivement lors de la répétition des cycles de chimiothérapie ou lors de la radiothérapie.

- ✓ Dermatologique : la Procarbazine induit une alopecie et une mélanodermie ; tandis que l'Adriamycine est responsable de cystite hémorragique, de stomatite, et de mucite séreuse.
- ✓ Accidents allergiques : surtout observés avec la Vinblastine, ils se produisent lors des premières injections ce qui impose de débuter celles-ci très lentement.
- ✓ Rénales : les complications rénales sont induites principalement par le Cyclophosphamide.
- ✓ Neurologiques : essentiellement entraînées par la vinblastine, elles sont à type de multinévrites.
- ✓ Métaboliques : dues à la Cisplatine qui va induire une hypomagnésémie.

- **Toxicité à moyen terme :**

- ✓ Toxicité cardiaque aigue : elle est provoquée par les Anthracyclines (Doxorubicine).
- ✓ Toxicité pulmonaire : elle est liée à la bleomycine qui va entraîner des pneumopathies interstitielles. Elle est dose dépendante, en effet elle s'observe à partir de 350 mg de la bleomycine.

- **Toxicité tardive :**

La complication la plus importante est une stérilité masculine pouvant être définitive. Ceci est surtout le fait de certaines drogues utilisées dans le cadre des protocoles de chimiothérapie telles les alkylants, qui, peuvent également induire une azoospermie souvent réversible. L'effet direct des drogues est d'autant plus important que l'âge de l'enfant est peu avancé. Ainsi, Bramswig et al ont conclu que

la chimiothérapie entraîne une grande incidence de dysfonctionnement testiculaire en pré-puberté comme en puberté chez les garçons.

La Mechlorethamine et la Procarbazine utilisées dans le protocole MOPP sont particulièrement toxiques pour les gonades. Des études ont montré que tous les patients pubères traités ont présenté une azoospermie pendant 18 mois, après la fin du traitement. Après 5 ans, 55% des patients ont encore une azoospermie ; cependant une récupération reste possible après plus de 10 ans. Cette récupération demeure imprévisible sur le plan individuel, et, aucun effet-dose n'a pu être clairement établi.

Le protocole ABVD présente des effets testiculaires moindres. La fréquence de l'azoospermie est de 30 à 35% selon les différentes études ; quant à la récupération elle survient habituellement dans les 2 années qui suivent.

Chez les filles, les différentes associations de chimiothérapie n'ont pas entraîné une insuffisance ovarienne. La plupart des traitements sont suivis d'une puberté normale. Chez les filles pubères, des cas d'aménorrhées persistantes ont été notés ; de même qu'un risque ultérieur de ménopause précoce due à une réduction du stock des petits follicules après exposition aux alkylants.

Les agents alkylants sont responsables de la survenue de leucémies aigues myéloblastiques ce qui fait que le protocole ABVD est préféré au protocole MOPP qui constitue un haut pourvoyeur de leucémies secondaires et de stérilité définitive. Plusieurs études internationales ayant porté sur plusieurs milliers d'enfants traités avec un suivi médian de 7 à 12 ans ont conclu qu'il y avait un risque de seconde tumeur maligne de 20% à 20 ans.

8.4. Les indications du traitement

8.5.1. Traitement des formes localisées

Les stades IA, IB, IIA, IIB de la classification d'Ann Arbor définissent ces formes localisées.

La première étude de la Société Française d'oncologie Pédiatrique (SFOP) « MDH82 » avait montré pour les stades IA, IIA l'efficacité de 4 cures du protocole ABVD et de 2 cures du protocole alterné MOPP/ABVD ;et, pour les stades IB, IIB l'efficacité de 3 cures du protocole MOPP plus 3 cures du protocole ABVP suivi d'une irradiation de 20 à 25 Gy. Le taux de survie était de 89% sans rechute après un suivi de 6ans, et, le taux de survie globale était de 92% à 5 ans.

La deuxième étude de la SFOP « MDH90 » consistait en 4 cures de « VBVP », soit une cure tous les 21 jours, avec 20 Gy de radiations ionisantes. Cette étude a montré un taux de survie sans rechute de 91% et une survie globale de 92% à 6 ans.

Ces deux études avaient pour objectif de montré que le traitement des formes localisées I et II chez les enfants pouvait se faire par une chimiothérapie dépourvue d'agents alkylants et d'Anthracyclines, avec une petite dose de radiothérapie.

8.5.2. Traitement des formes étendues

Elles correspondent aux stades III et IV de la classification d'Ann Arbor. La SFOP « MDH90 » a proposé le schéma thérapeutique suivant :

- Pour les stades IIIA et IIIB : 2 cures du protocole MOPP alternés avec 2cures du protocole ABVD, associées à 20 Gy d'irradiation ;
- Pour les stades IVA et IVB : 2 cures d'OPPA suivi de 4 cures de COPP associées à 20 Gy d'irradiation ; cependant, s'il existe une atteinte du foie ou

du poumon on limitera la dose de rayons à 12Gy et, à 20-30 Gy en cas d'atteinte osseuse.

Karayclin. G et al ont confirmé que la polychimiothérapie associée à une petite dose de radiothérapie (20 à 25 gy) sur les territoires initialement atteints est de nos jours la méthode thérapeutique la plus efficace pour traiter le stade IV de la maladie de Hodgkin car permettant d'avoir un taux de guérison de plus de 80%.

8.5.3. Traitement des rechutes

Parmi les causes de rechute après l'obtention d 'une rémission complète on peut citer :

- Une évaluation insuffisante de la maladie initiale
- Un traitement insuffisant à cause d'un patient non compliant ou d'incidents infectieux au cours du traitement
- Une stérilisation imparfaite des foyers infectieux

8.5.3.1. Rechute après traitement des formes localisées

La rechute peut survenir sur un territoire ganglionnaire non initialement irradié, dans ce cas on effectue classiquement une irradiation complémentaire. La rechute peut de même survenir sur un territoire initialement irradié ou intéresser des sites viscéraux extra-ganglionnaires. Dans les deux cas le protocole MOPP a permis d'avoir d'excellents résultats de sauvetage.

Les rechutes observées après une chimiothérapie initiale impliquent une chimiothérapie alternative et c'est le protocole MOPP/ABVD qui a été le plus souvent utilisé avec un taux de deuxième rémission complète et de survie à 10 ans de 50%.

8.5.3.2. Rechute après traitement des formes étendues

Lorsque les rechutes surviennent une année après une rémission complète sur le même territoire ganglionnaire initialement atteint, on peut soit réaliser une radiothérapie étendue qui peut alors permettre d'obtenir une deuxième rémission complète, soit reprendre la chimiothérapie avec le protocole MOPP ou le protocole ABVD qui lui a permis d'obtenir un taux de deuxième rémission complète et de survie compris entre 25 et 50%.

8.6. Evolution et pronostic

8.6.1. Surveillance pendant le traitement

La surveillance doit être clinique et paraclinique :

- ✓ **Clinique** : elle repose sur l'état général, le poids, la température, la diurèse, le volume des masses tumorales, et sur les effets secondaires immédiats de la chimiothérapie ainsi que sur les réactions aigues de la radiothérapie. Un examen clinique de toutes les aires ganglionnaires et de tous appareils doit être effectué quotidiennement.

- ✓ **Paraclinique** : elle repose sur l'hématologie et la radiologie :
 - Hématologie : surveillance de l'hémogramme, du taux de lacticodéshydrogénases, du taux de plaquettes et de neutrophiles après chaque cure et irradiation.
 - Radiologie : la radiographie du thorax sera reprise après la première cure de chimiothérapie, après toutes les deux cures, et, à la fin des séances de radiothérapie.

8.6.2. Surveillance après le traitement

Il est recommandé de faire un examen tous les 3 mois durant les deux premières années puis tous les 4 mois durant la troisième année ensuite tous les 6 mois jusqu'à 5 ans enfin une fois par an.

Des examens systématiques tels que la radiographie thoracique, la numération formule sanguine, la vitesse de sédimentation permettent au cours des cinq premières années de surveillance de détecter une éventuelle rechute. Au-delà des cinq années la surveillance est plutôt orientée vers la prévention et la détection des complications surtout cardiaques thyroïdiennes gonadiques et les secondes tumeurs.

8.6.3. Facteurs pronostiques

Lors du traitement initial, le pronostic repose sur le respect du protocole de chimiothérapie c'est-à-dire les doses et les espaces entre les cures. Selon la rapidité et la qualité de la réponse à la chimiothérapie, on distingue les bons répondeurs et les mauvais répondeurs. Les bons répondeurs obtiennent une guérison de bonne qualité après un traitement classique et suffisant ; tandis que les mauvais répondeurs correspondent aux échecs précoces des traitements initiaux.

Lors des rechutes, le pronostic est déterminé par le délai de rechute (inférieur à 12 mois) et la sensibilité à la chimiothérapie.

Le facteur pronostique essentiel reste le stade de la maladie.

8.6.4. Résultats

La survie à long terme des enfants atteints de lymphome hodgkinien est actuellement supérieure à 90% pour les formes localisées et à 80% pour les formes étendues.

On peut avoir différents types de résultats :

- Rémission complète : correspond à la disparition de tous les signes cliniques biologiques et/ou radiologiques pendant au moins 6 mois après la fin du traitement
- Rémission partielle supérieure à 75% : c'est la réduction de plus de 75% du produit des deux diamètres maximaux des masses initiales avec disparition des signes cliniques et biologiques
- Rémission partielle inférieure à 75% : correspond à une diminution de moins de 75% du produit des deux diamètres maximaux des masses initiales
- Progression : c'est une augmentation de plus de 25% de la taille des lésions initiales ou la réapparition des signes généraux
- Echec thérapeutique : c'est une absence de réponse au traitement
- Rechute : c'est une apparition de nouvelles lésions après une rémission complète ; elle peut survenir sur le territoire ganglionnaire initialement atteint ou sur un autre territoire.

8.7. Perspectives thérapeutiques

Les perspectives sont orientées vers de nouvelles thérapies telles l'immunothérapie et les traitements à base d'anticorps monoclonaux comme l'AC anti CD20.

DEUXIÈME PARTIE

TRAVAIL PERSONNEL

4. Patients et méthodes

4.1. Objectifs spécifiques de l'étude.

Notre étude avait pour objectif de :

- ✓ Recenser par un enregistrement systématique les enfants atteints de maladie de Hodgkin hospitalisés dans l'UOP du CHU de Dakar
- ✓ Proposer un stadage simple et reproductible, tenant compte des possibilités locales.
- ✓ Evaluer une chimiothérapie adaptée à la stratification initiale et modulée selon la réponse morphologique, sans irradiation complémentaire.

4.2. Cadre de l'étude

Notre étude s'est déroulée dans l'unité d'oncologie pédiatrique du service de pédiatrie de l'hôpital Aristide le Dantec.

- ✓ Situation géographique

L'Etablissement Public de Santé Aristide Le Dantec est implanté au centre de la ville de Dakar (30, Avenue Pasteur) jouxtant l'Institut Pasteur. Le Service de Pédiatrie est situé à l'entrée de l'hôpital.

- ✓ Locaux

Le Service de Pédiatrie compte 72 lits fonctionnels et plusieurs unités ; il s'agit d'un bâtiment à deux niveaux :

➤ Le rez-de-chaussée comporte :

- une salle de consultation externe de 2 lits et 3 paillasses
- une salle d'urgence qui est une grande salle de 13 lits,
- une division « garçons » avec 16 lits répartis dans 4 salles,
- une division « filles » avec 15 lits répartis dans 4 salles,

➤ L'étage est entièrement occupé par l'unité d'Oncologie. C'est la seule unité qui prend en charge les enfants atteints de cancer au Sénégal. Elle comporte :

- 13 salles avec une capacité de 26 lits,
- 06 lits pour l'hospitalisation du jour,
- 02 salles de soins,
- 01 salle de cours qui sert aussi de salle de jeu pour les enfants.

✓ Activités menées dans le Service

Il s'agit d'une triple activité de soins, d'enseignement et de recherche.

• Soins

Le Service occupe 26,2% des capacités d'hospitalisation en pédiatrie de Dakar. Il participe aux activités de prise en charge curative des enfants âgés de 0 à 15 ans. Il comptabilise en moyenne 820 hospitalisations et 4800 consultations par an. On y mène aussi des activités promotionnelles de santé (au profit des accompagnants) et de vaccination.

• Formation et recherche

Ces deux activités relèvent des attributions universitaires. La structure contribue à la formation de médecins en spécialisation, d'étudiants en médecine, d'étudiants en pharmacie (soins infirmiers), d'infirmiers et de sages-femmes. On y mène des activités de recherche médicale ; elle compte à son actif plusieurs travaux et publications scientifiques.

✓ Ressources humaines

Le personnel du service de pédiatrie de l'hôpital A. Le Dantec est composé de : un professeur, deux maitres de conférences agrégés, un maitre-assistant, six pédiatres, un interne des hôpitaux, 13 médecins en cours de spécialisation, deux

infirmières d'état, quatre sages-femmes d'état, neuf infirmières brevetées, huit aides-infirmiers, deux assistantes sociales, deux filles de salle, quatre garçons de salle.

4.3. Patients

4.3.1. Critères d'inclusion

L'étude concernait tous les patients:

- ✓ âgés de moins de 18 ans au diagnostic
- ✓ atteints d'un lymphome malin hodgkinien classique selon la classification de l'OMS
- ✓ n'ayant pas d'antécédents d'hémopathie maligne ou de déficit immunitaire constitutionnel ou acquis

4.3.2. Critères d'exclusion

Les patients traités par un protocole différent du protocole COPP/ABV ont été exclus de cette étude.

4.4. Méthodes

4.4.1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective menée de 1^{er} juillet 2006 au 31 juin 2011. Elle concernait la prise en charge de la maladie de Hodgkin dans le service d'oncologie pédiatrique de l'hôpital A. Le Dantec. Le diagnostic de la maladie de Hodgkin a été retenu sur la base des résultats de l'examen anatomo-pathologique. Durant l'exploitation des dossiers nous nous sommes intéressés aux paramètres suivants :

- ✓ les aspects épidémiologiques : année du diagnostic, âge du patient au moment du diagnostic, son origine géographique et son niveau socio-économique ;
- ✓ les aspects cliniques : antécédents médico-chirurgicaux, motifs de consultation, signes généraux, signes physiques,
- ✓ les aspects paracliniques : biologie et imagerie médicale ;
- ✓ les aspects thérapeutiques permettant d'évaluer le protocole COPP/ABV
- ✓ et le devenir des patients

Toutes ces données ont été consignées sur une fiche d'exploitation qui a été utilisée pour l'analyse.

4.4.2. Le protocole COOP/ABV

Tous les patients ont été traités par le protocole COPP/ABV selon les recommandations du GFAOP (Groupe Franco-africain d'Oncologie Pédiatrique).

- ✓ **Bilan initial**

- Bilan diagnostique :

Le diagnostic nécessite une biopsie chirurgicale de tissu pathologique. Une simple cytoponction est insuffisante. La Classification se fait selon les critères OMS. Sont souhaitables, mais non indispensables :

- Immunophénotypage. Considérer l'utilisation des marqueurs suivants : CD15, CD30, panB, panT, EMA, LMP (\pm ALK).
- congélation du ganglion pour éventuelles études pronostiques ou à visée de recherches ultérieures

- Bilan d'extension et d'évolutivité :

- L'examen clinique complet permet de relever en particulier :

- Le nombre et la taille des adénopathies superficielles (> 1 cm) à reporter sur un schéma corporel.

- Les mesures cliniques du foie et de la rate.
- Le stade pubertaire en 3 stades, impubère, puberté en cours, puberté achevée.
- Recherche des signes d'évolutivité : La présence d'un seul de ces 3 signes fait classer le patient en B :
 - Amaigrissement (> 10 % du poids du corps durant les 6 derniers mois)
 - Fièvre > 38°C pendant au moins une semaine
 - Sueurs nocturnes (obligeant le patient à se changer ou le réveillant la nuit)
- Les Examens biologiques comprennent:
 - Hémogramme
 - Vitesse de sédimentation (1^{ère} heure)
 - Bilan hépatique (bilirubine, transaminases)
 - Sérologies virales : HIV, EBV, hépatite B
 - Ionogramme sanguin, calcémie, urée, créatinine.
- Radiographie thoracique standard (RT) (cliché en postéro-antérieur, inspiration maximale)
 - Mesure du rapport M/T = mesure de la plus grande largeur du médiastin au niveau de la masse tumorale rapportée à la largeur du thorax au niveau de l'espace T5-T6
 - le rapport M/T est à prendre en compte pour la stratification initiale
- Echographie abdominale
 - Recherche d'adénopathies profondes
 - Mensurations et analyse de la structure du foie et de la rate
- Scanner thoraco-abdominal : si possible et si répétable.

✓ **Stratification initiale** : Nous avons distingué deux groupes pronostiques :

- Groupe favorable : défini par les stades I et IIA ; un IMT inférieur à 0,45 ; et, des adénopathies inférieures à 6 cm ; et, pas d'atteinte de contiguïté.
- Groupe défavorable : défini par les stades IIB, III, IV ; ou, par un gros médiastin avec un IMT supérieur ou égale à 0,45, ou des adénopathies supérieures ou égales à 6 cm ; une atteinte viscérale de contiguïté

✓ **Modalités du traitement** :

Elles étaient identiques pour tous les patients. Elles étaient basées sur des cures hybrides COPP/ABV. Les cures étaient faites tous les 28 jours. Les critères hématologiques pour débuter une cure, étaient : PNN > 1000 et plaquettes 100.000/mm³.

➤ **Schémas des cures**

		J							
COPP/ABV		J1	J	J	J	J	J	J8	J14
		2	3	4	5	6	7		
Vincristine	1,5 mg/m ²			σ					
Cyclophosphamide	650 mg/m ²		Φ						
Procarbazine	100 mg/m ²								
Doxorubicine	35 mg/m ²							μ	
Vinblastine	6 mg/m ²							τ	
Bléomycine	10 mg/m ²							ν	
Prednisone	40 mg/m ²								

➤ Mode de passage des antinéoplasiques

Vincristine : IVD ; ne pas dépasser 2 mg/injection.

Cyclophosphamide : IVL sur 1h, dans 50 ml de sérum physiologique.

NB : conseiller des boissons abondantes (1,5 à 2l/m²/j.) et une vidange vésicale régulière (faire l'injection le matin)

Procarbazine : à donner per os (1 gélule = 50 mg).

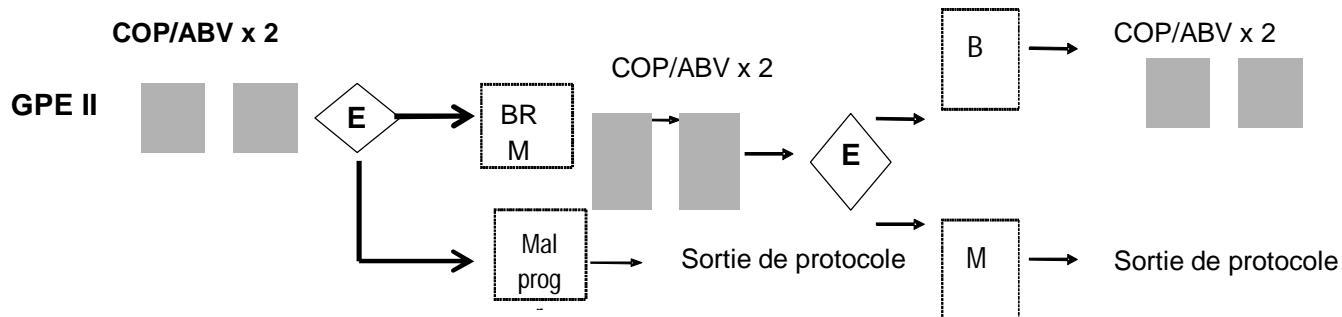
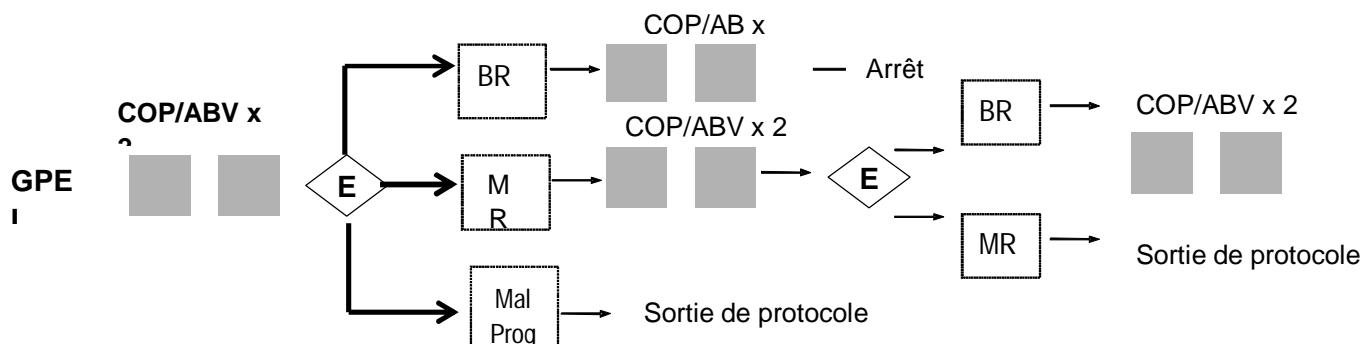
Doxorubicine : IVL sur au moins 1h, dilué dans du sérum physiologique.

Vinblastine : IVD.

Bleomycine : *prémédication* : 25 à 50 mg d'HSHC ± polaramine ; IVL (1 à 3h) dans du sérum physiologique.

Prednisone : voie orale ; en 2 prises/j, de J1 à J14 puis arrêt complet.

➤ Schéma général du traitement



Une rémission complète ou bonne réponse est observée chez les patients bons répondeurs après 2 cures. Deux cures supplémentaires sont réalisées si les patients sont du groupe favorable et 4 cures supplémentaires s'ils sont du groupe défavorable.

En cas de rémission partielle ou de maladie stable (patients non ou insuffisamment répondeurs), une nouvelle évaluation était faite après 2 cures. Les patients étaient sortis du protocole en cas de maladie progressive.

5. Résultats

Trente neuf (39) malades ont été inclus dans notre étude.

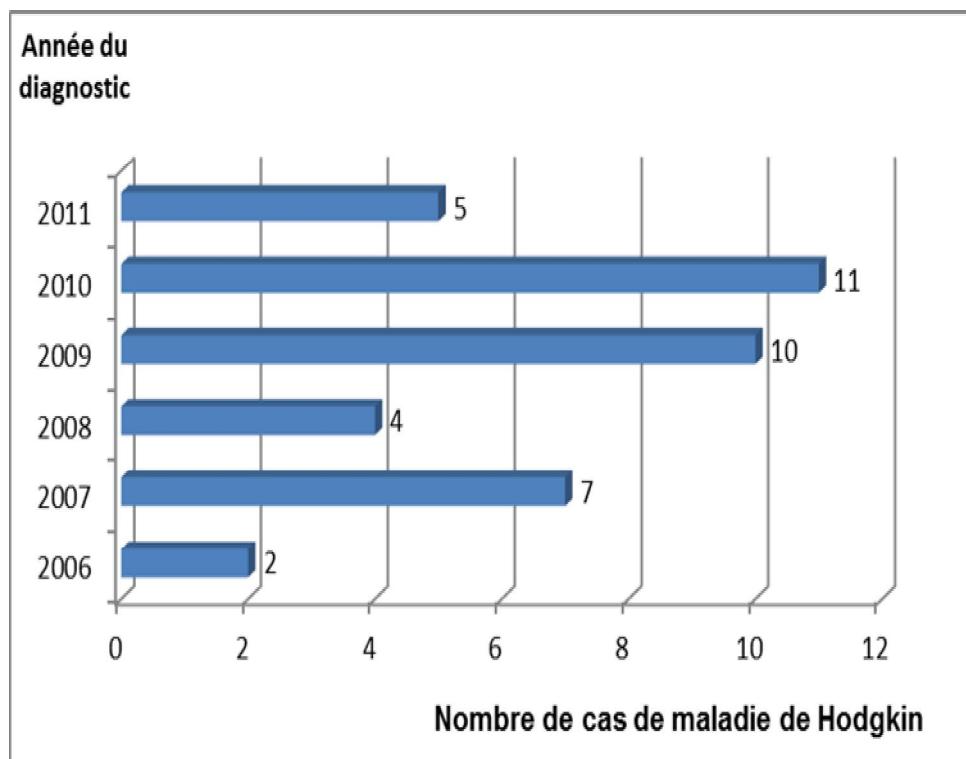
Trente-six (92,3%) patients étaient originaires du Sénégal. Trois patients venaient de pays frontaliers :

- un du mali
- un de la Guinée Bissau
- un de la Mauritanie

5.1. Aspects épidémiologiques

5.1.1. Répartition selon l'année du diagnostic

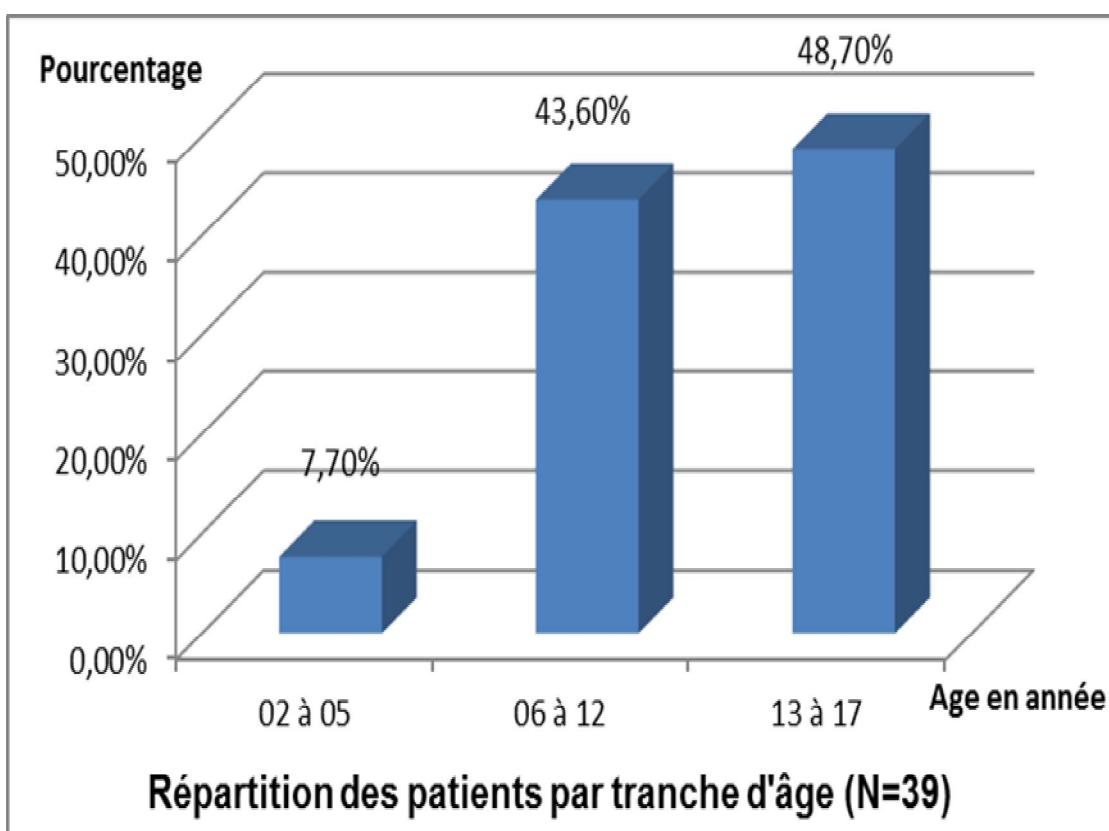
Trente-neuf (39) cas de maladie de Hodgkin ont été pris en charge dans le service durant la période retenue pour l'étude. Un peu plus de la moitié (n=21) a été enregistré en 2010 et 2011 (figure 3).



Figure° 3 : nombre de cas de maladie de Hodgkin diagnostiqués par an

5.1.2. Répartition selon l'âge

L'âge moyen de nos patients était de 4 ans (extrêmes 2 ans et 17ans). La tranche d'âge la plus touchée était la tranche 12 - 17 ans. Elle représentait 48,7% des cas. Deux enfants âgés de moins de 5 ans ont été enregistrés (Fig. 4).



Figure° 4 : répartition des patients par tranche d'âge

5.1.3. Répartition selon le sexe

La répartition selon le sexe révélait une prédominance masculine (Fig. 5) avec un sex-ratio est de 2,9.

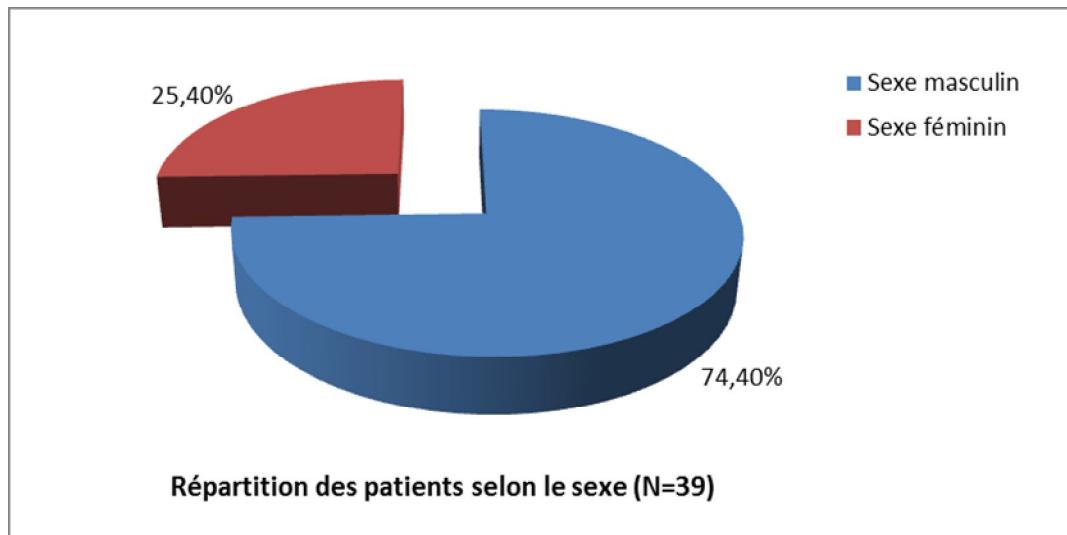


Figure 5 : répartition des patients selon le sexe

5.1.4. Répartition selon le niveau socio-économique

Vingt-sept (27) de nos patients soit 69,2% avaient un niveau socio-économique bas (Fig. 6).

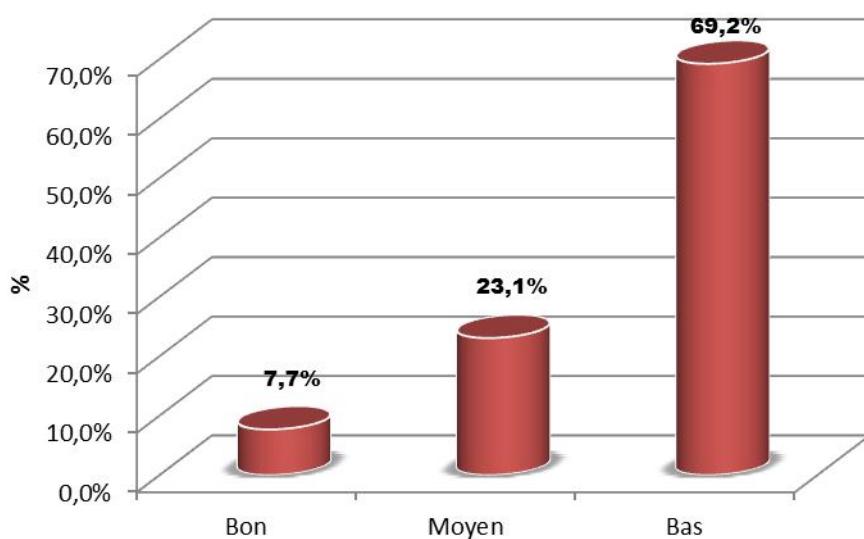


Figure 6: répartition selon le niveau socio-économique

5.2. Aspects cliniques

5.2.1. Antécédents médico-chirurgicaux

Un seul de nos patients était drépanocytaire homozygote (SS)

5.2.2. Motif de consultation

Le principal motif de consultation a été :

- ✓ Les adénopathies cervicales notées chez 89,1% de nos patients
- ✓ Les adénopathies inguinales représentaient 8,1% des cas et,
- ✓ les adénopathies axillaires 2,7%.

Ces adénopathies étaient associées à des Signes généraux :

- ✓ Une fièvre était notée dans 25 cas (64,1%) et
- ✓ des sueurs nocturnes, dans 17 cas (43,6%).
- ✓ Un amaigrissement de plus de 10% du poids corporel dans 14 cas (35,9%)

5.2.3. Signes physiques

- ✓ Atteintes extra ganglionnaires : Des atteintes extra ganglionnaires, notées chez 14 patients, étaient réparties comme suit :
 - Atteinte médullaire : dans 3 cas (7,7%)
 - Hépatomégalie : dans 8 cas (20,5%)
 - Splénomégalie : dans 3 cas (7,8%)
- ✓ Etat nutritionnel : Trente-deux (82% des cas) de nos patients avaient un bon état nutritionnel (Fig. 7).

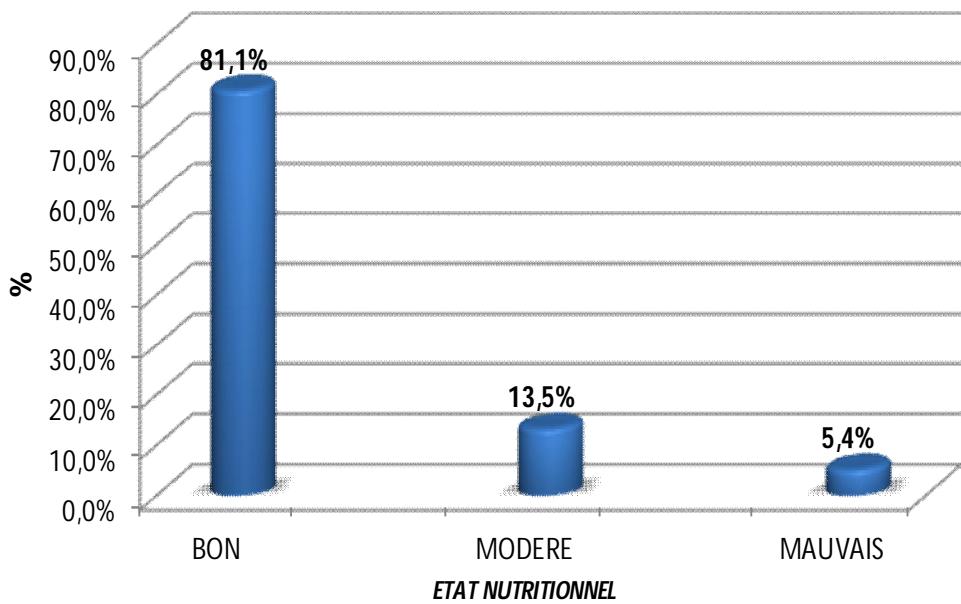


Figure 7 : Etat nutritionnel de nos patients

✓ Etat pubertaire

La majorité (76,9%) de nos patients était impubères (fig. 8).

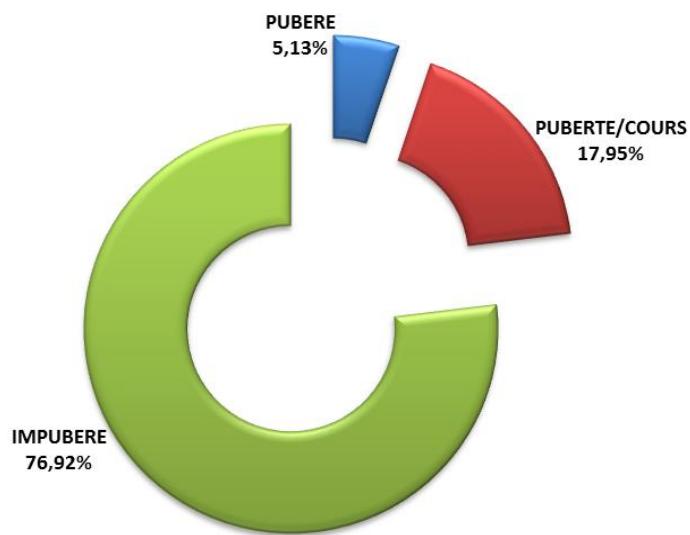


Figure 8 : Etat pubertaire des patients

5.3. Aspects biologiques

- ✓ Numération formule sanguine :

Une anémie a été notée chez 27 patients. (Tableau IV)

Tableau IV : répartition selon le taux d'hémoglobine

Hb (g/dl)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
4,70 – 5,70	05	13
6,40 – 9,90	22	57
10,30 – 13,10	12	31

Dans le bilan initial aucun patient n'a présenté une hyperleucocytose ou une neutropénie.

- ✓ Vitesse de sédimentation

17 patients soit 43,58% ont présenté une vitesse de sédimentation supérieure à 40 mm à la première heure.

- ✓ Dosage de la LDH

Le dosage de la LDH n'a pas été effectué chez nos patients.

- ✓ Sérologies rétrovirale et hépatique

La sérologie rétrovirale (HIV) est négative chez tous nos patients.

La sérologie hépatique (Ag Hbs) n'a pas été réalisée chez nos patients.

5.4. Diagnostic

Le diagnostic de la maladie de Hodgkin a été confirmé chez tous nos patients par examen anatomo-pathologique après biopsie ganglionnaire (100%).

Dans notre étude le type 1 (à prédominance lymphocytaire) était le plus fréquemment rencontré (25,7% des cas). La fréquence des autres types histologiques est rapportée sur le tableau V.

Tableau V : répartition des résultats histologiques

Types histologiques	Effectifs	Pourcentage %
I (prédominance lymphocytaire)	10	25,6
II (scléro-nodulaire)	8	20,5
III (cellularité mixte)	7	17,9
Classique	7	17,9
Autre	4	10,3
Indéterminé	3	7,7
Total	39	100

5.5. Bilan d'extension

- ✓ Radiographie du thorax

Elle a montré des anomalies dans 10 cas à type d'adénopathies médiastinales (7 cas) et de pleurésie (3 cas)

- ✓ Echographie abdominale

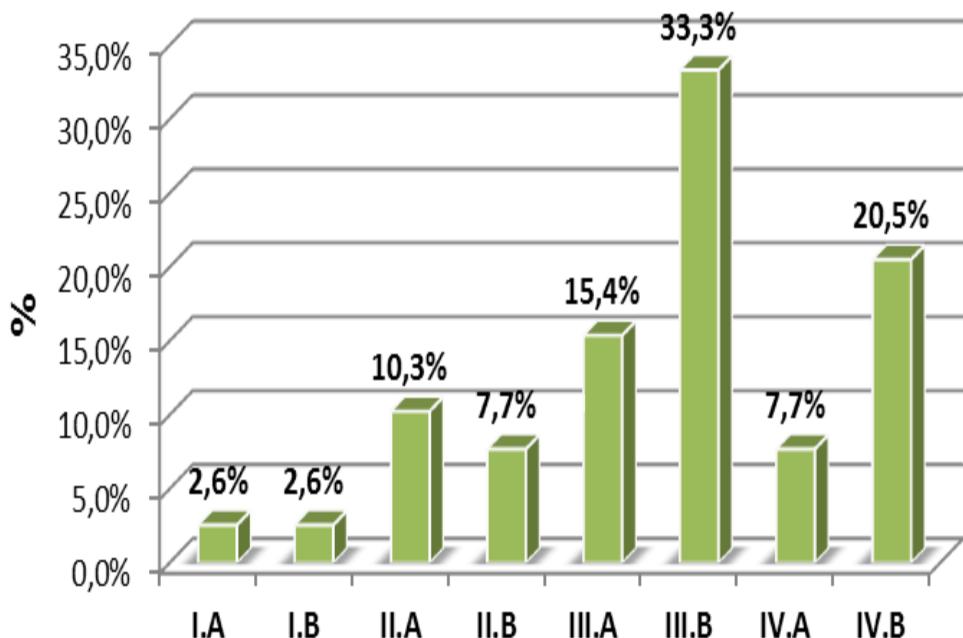
Elle a été pratiquée chez tous nos patients. Elle est normale chez 17 de nos patients soit 47,2%. Des adénopathies abdominales étaient notées dans 22 cas (52,8%). La taille de ces adénopathies variait entre 1,50 cm et 17,10 cm.

- ✓ Tomodensitométrie thoracique et abdominale

Elle n'a pas été réalisée chez nos patients.

5.6. Classification anatomo-clinique d'Ann Arbor

La majorité (30 cas) de nos malades avait un stade avancé, III ou IV. La répartition des patients selon le stade est rapportée sur la figure. 9



Figure°9 : répartition des patients selon le stade anatomo-clinique

5.7. Traitement

Tous les patients ont été traités par le protocole COPP/ABV selon les recommandations du GFAOP

5.7.1. Répartition selon le groupe pronostique

Dans notre étude nous avons 33 patients qui sont du groupe défavorable représentant 84,6% des cas. (Fig. 10)

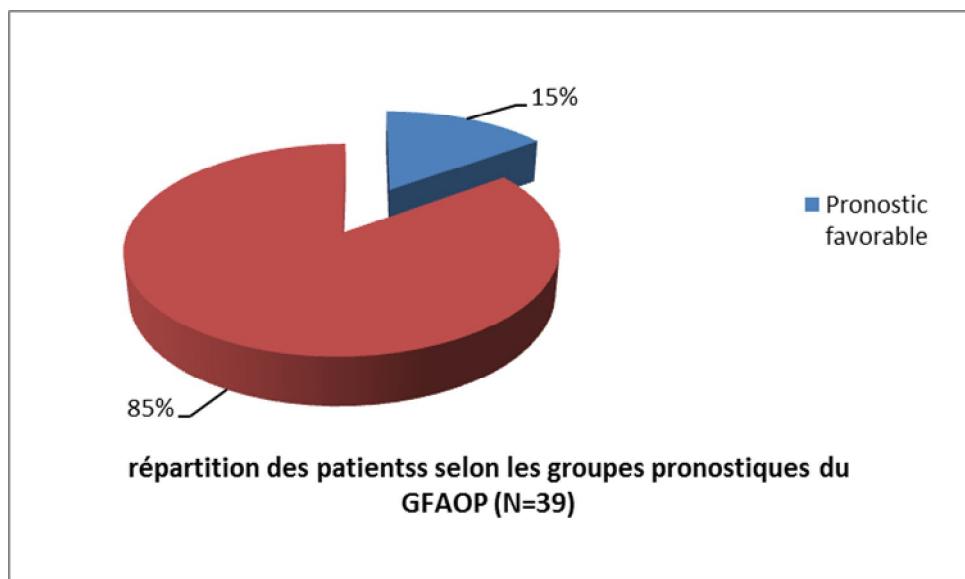


Figure 10 : répartition des malades selon les groupes pronostiques du GFAOP

5.7.2. Résultats de la chimiothérapie

Vingt-neuf (29) patients ont été évalués après 6 cures de chimiothérapie, soit 74,35%. Cinq malades étaient en cours de traitement; un patient a eu une 6^{ème} cure incomplète ; un patient a fait 4 cycles de chimiothérapie ; et, un patient a été perdu de vue après avoir débuté le traitement.

Après 2 cures, nous avons eu 38 patients « bon répondeur » soit 96,6%).

Le bilan de fin de traitement a été fait chez les 29 patients. Il comprend : l'examen clinique complet du malade, une numération formule sanguine, une radiographie du thorax, et une échographie abdominale.

Lors de l'examen clinique des ganglions superficiels, nous avons noté :

- ✓ une rémission complète avec disparition de la masse tumorale chez 19 (65,5%) malades;
- ✓ un résidu minime avec fonte tumorale supérieure à 75% chez 7 patients (24,1%).
- ✓ une réponse partielle avec fonte tumorale inférieure à 75% chez 1 patient ;

La radiographie du thorax a montré :

- ✓ une normalisation chez 6 patients (60%) ;
- ✓ une réponse partielle chez un patient.

Elle n'a pas été réalisée dans 3 des 10 cas anormaux.

L'échographie abdominale a montré :

- ✓ une normalisation dans 11 des 22 cas anormaux (50%) et
- ✓ une réponse partielle dans 1 cas.
- ✓ Elle n'a pas été réalisée dans 6 cas.

La numération formule sanguine a révélé une VS supérieure à 40 mm à la 1^{ère} heure chez 3 malades.

Ainsi nous avons obtenu :

- ✓ Rémission ganglionnaire : 25 malades ont eu une rémission complète (65,5%) ; 09 malades ont eu une rémission incomplète avec fonte supérieure à 75% (24,1%).

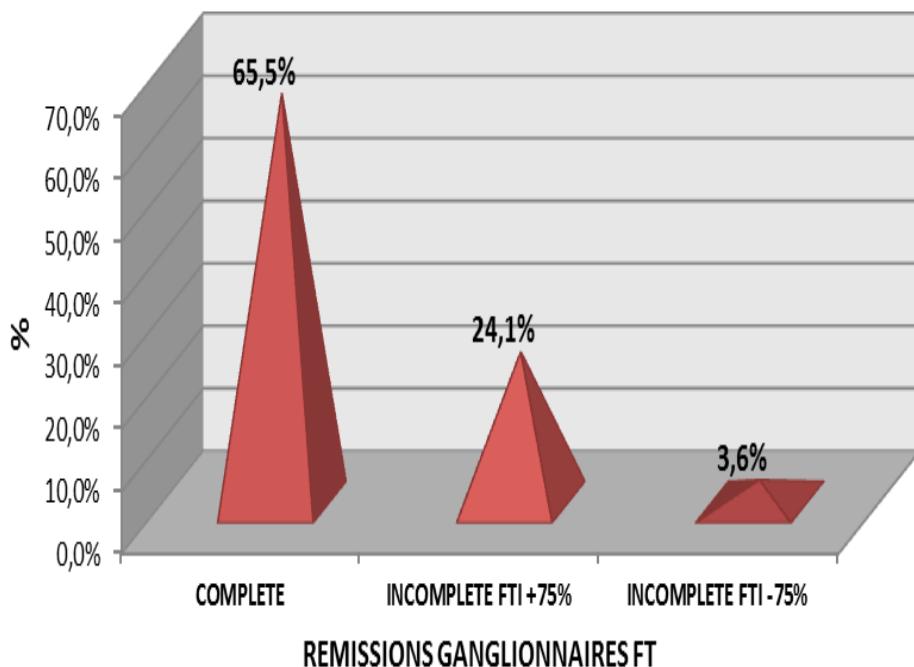


Figure 11 : répartition selon la rémission ganglionnaire

5.7.3. Surveillance et dernières nouvelles

La surveillance des malades se fait tous les 6 mois sur la base de l'examen clinique, des examens radiologiques et biologiques.

17 malades ont eu une seule consultation (50%), 4 malades ont eu 2 consultations (11,8%), 1 seul malade a bénéficié de 3 consultations ; 2 de nos malades n'ont pas répondu aux rendez-vous.

Nous avons eu 2 patients décédés dont 1 de cause inconnue et 1 par évolution tumorale (rémission incomplète chez un enfant mauvais répondeur).

1 patient a été perdu de vue après la 6^{ème} cure de chimiothérapie.

Dans 30 cas nous n'avons pas observé de rechute (85,7%). Chez les 5 patients ayant fait une rechute, 2 ont présenté une réapparition du ganglion dans le territoire initial et 3 avaient une évolution du ganglion persistant.

5.7.4. Complications liées au traitement

Elles sont essentiellement dues à la toxicité de la chimiothérapie.

- ✓ Un seul malade atteint de drépanocytose homozygote a présenté des crises vaso-occlusives durant le traitement.
- ✓ Nous avons noté 8 cas de neutropénie et
- ✓ 1 cas de toxicité neurologique avec des convulsions, des céphalées et une asthénie.
- ✓ Les complications digestives sont essentiellement marquées par les vomissements qui sont retrouvés chez 5 patients.
- ✓ 1 cas de toxicité cardiaque lié à l'Adriamycine a été noté.

TROISIEME PARTIE :

DISCUSSION

6. Discussions

6.1. Epidémiologie

6.1.1. Age sexe

La moyenne d'âge observée dans notre étude, 4 ans, le pic de fréquence (dans la tranche d'âge de 10 à 12 ans), la prédominance masculine (Sex-ratio : 2,9), concordent avec la plupart des données de la littérature des pays en développement :

- ✓ Au Kenya [(2], l'âge moyen était de 21 ans (extrêmes 4-65 ans). Le pic de fréquence le plus élevé était observé dans la tranche 0-9 ans. Le sex-ratio est de 2/1.
- ✓ En Inde les résultats de l'étude d'Arya, et al [11] portant sur 218 cas avaient révélé un âge moyen de 8 ans (extrêmes 2,7-14 ans) et un sex-ratio de 9,6/1.

Dans les pays occidentaux, l'âge moyen est plus élevé, et le sex-ratio plus bas :

- ✓ Aux Etats Unis (Stanford), Hunger, et al [5], dans une étude portant sur une série de 57 cas de MDH de l'enfant, l'âge moyen était de 12 ans (extrêmes : 4-17 ans) ; le sex-ratio de 1,7/1.
- ✓ Dans une étude menée en Allemagne par Schellong, et al. portant sur 578 cas de MDH de l'enfant, l'âge moyen était de 13 ans (extrêmes : 2,7-17,9 ans), et, le sex-ratio de 1,2/1.

6.1.2. Origine et niveau socio-économique

Dans notre étude la plupart des patients sont originaires de Dakar et de sa banlieue. Deux patients sur trois (69,2%) avaient un bas niveau socio-économique. Cela correspond aux données socio-économiques du Sénégal : Notre pays compte

13 millions d'habitants dont plus de 50% est âgé de moins de 20 ans. C'est un pays en développement dont le Produit National Brut par habitant est 708 dollars US 34% par an, 34% des habitants vivant en dessous du seuil international de pauvreté avec moins de 700 FCFA par jour

La MDH est classiquement corrélée avec un niveau socio-économique élevé. [64] Cependant dans les pays en développement, le bas niveau socio-économique associé à des infections précoces à l'EBV expliquent la fréquence de la MDH ainsi que sa survenue à un âge plus jeune.

Un bas niveau socio-économique est la cause principale des états de malnutrition plus ou moins sévères et des carences multiples. Les conditions de vie défavorisées exposent à des agressions diverses dominées par les infections répétées et par l'infestation palustre endémo-épidémique dans nos régions.

Tout ceci est responsable d'un état d'immunodépression chronique qui fait partie des facteurs permettant aux proliférations monoclonales liées à l'infection par l'EBV de se transformer en clone malin.

Dans les pays industrialisés, les études ont montré que l'association EBV et MDH représente 30 à 40% des cas tout âge confondu [4]. Par contre, dans les pays en développement (Amérique Latine, Afrique, Asie) et chez les patients ayant un bas niveau socio-économique, elle représente 70 à 100% des cas. En Inde, l'EBV est retrouvé dans 91 à 98% des cas de MDH de l'enfant [29, 30].

6.2. Diagnostic

6.2.1. Clinique

- ✓ Les antécédents

Nous avons rencontré 1 cas de MDH associée à la drépanocytose dans notre étude.

Tous nos patients sont VIH négatifs ce qui confirme la rareté de l'association infection à VIH et MDH. Un cas a été décrit chez un garçon de 5 ans dans l'Ouest du Mahārāshtra. [1,2]

Nous n'avons pas eu de cas de paludisme, toutefois, le fait que la majorité de nos patients proviennent de zones d'endémie palustre à Plasmodium Falciparum laisse supposer l'existence de cet antécédent.

La relation entre le paludisme, l'infection par l'EBV et les lymphomes, en particulier ceux de Burkitt et de Hodgkin, est maintenant bien établie. Elle explique la plus grande fréquence de ces cancers en zone tropicale, les accès de paludisme à répétition fragiliseraient le terrain et supprimeraient le contrôle par les lymphocytes T de la prolifération lymphocytaire B, induite par l'EBV.

Chez nos malades, l'état nutritionnel avant la survenue de la MDH, n'a pas été précisée. En effet tout comme le paludisme, l'état nutritionnel est impliqué dans la genèse des lymphomes par son effet néfaste sur le système immunitaire.

Au moment du diagnostic, 35,9% des patients de notre série avaient un amaigrissement supérieur à 10% du poids corporel et 5,1% présentaient un mauvais état nutritionnel.

✓ Les signes cliniques

Les adénopathies cervicales constituent le principal motif de consultation (89,1% dans notre série). Les adénopathies inguinales représentent 8,1% des motifs.

Ceci recoupe les données de la littérature. En effet, dans la série de Hesseling en Afrique du Sud [80], 74% des enfants présentaient des adénopathies cervicales. Au Maroc, El Hamdaoui [54] rapportait que 81% des cas consultaient pour des adénopathies de siège cervicale tandis que 7% des cas ont été révélés par des adénopathies profondes de localisation médiastinale et abdominale.

La fréquence élevée de l'atteinte ganglionnaire surtout cervicale doit amener les médecins à adopter une attitude plus suspecte devant toute adénopathie chez l'enfant ; cela pourrait contribuer à l'augmentation du nombre de cas de MDH diagnostiqués à un stade localisé.

Parmi les atteintes extra ganglionnaires, nous avons eu dans notre étude, une atteinte médullaire dans 7,7% des cas, une hépatomégalie dans 20,5%, une splénomégalie dans 7,8% des cas. Elles sont le témoin d'un stade avancé de la maladie. Nous n'avons pas eu d'atteinte cutanée. Cette localisation reste exceptionnelle ne représentant que 0,5 à 3% des cas [59].

Parmi les signes généraux, 64,1% des patients de notre série avaient une fièvre supérieure à 38°C et 43,6% présentaient des sueurs nocturnes et 35,9%. Ces résultats sont compatibles avec ceux retrouvés au Maroc [25,54]. En Afrique du Sud, Hesseling rapportait 51% de signes généraux. [80]

✓ L'exploration paraclinique

Nous avons noté dans notre série, que 73,2% de nos patients avaient une vitesse de sédimentation supérieure à 40 mm à la première heure ; et que 70% avaient une anémie de type hypochrome microcytaire. La fréquence élevée de l'anémie a été

rapportée dans la littérature occidentale mais à des taux moindre comparés à celui de notre série. Brikadnas ne rapportait que 39,6% de cas d'anémie. [25]

6.2.2. Diagnostic positif

Le diagnostic de certitude de la MDH est établi sur la base des données de l'analyse histologique et cellulaire d'un prélèvement tissulaire pathologique. Toutefois, la cellule de Reed Sternberg peut être mise en évidence par examen cytologique d'une ponction ganglionnaire ; mais, cet examen cytologique seul ne permet pas de confirmer le diagnostic et de faire une classification histologique.

Dans notre étude, tous les malades ont eu une biopsie ganglionnaire et un examen anatomo-pathologique (100%) ; ce qui nous a permis de poser le diagnostic positif de la maladie.

La forme classique de la MDH représentait dans notre série 29% des cas ; la forme à prédominance lymphocytaire est retrouvée dans 21% des cas ; la forme scléronodulaire dans 18,4% des cas et la forme à cellularité mixte dans 7,9% des cas.

Ces résultats diffèrent de ceux rapportés dans la littérature. En effet dans les pays industrialisés, il existe une fréquence élevée des formes à prédominance lymphocytaire et des formes scléronodulaires [6, 8, 10, 15, 21,27] ; tandis que dans les pays en développement une fréquence plus élevée des formes à cellularité mixte et à déplétion lymphocytaire est notée [3, 28 29].

En Inde, les formes à cellularité mixte prédominent [31]. Au Kenya (ouest), le type histologique le plus fréquent est la forme à cellularité mixte, suivi par la forme scléronodulaire, la forme à déplétion lymphocytaire et la forme à prédominance lymphocytaire [2].

A Taiwan, une étude portant sur 133 cas de MDH, avec une tranche d'âge comprise entre 3 et 84 ans, a révélé une fréquence élevée de la forme scléronodulaire (60,45%) suivie par la forme à cellularité mixte (29%), la forme à prédominance lymphocytaire (13%), la forme à déplétion lymphocytaire (2%) [6].

Dans notre étude, l'immunohistochimie n'a pas été faite. Cependant, certains aspects morphologiques et certaines caractéristiques immunohistochimiques de la MDH classique peuvent être confondus avec d'autres types de lymphomes notamment le lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) et le lymphome à grandes cellules B riche en cellules T. Ce dernier exprime les Ag CD20 et le CD45 alors qu'il n'exprime pas les CD30 et CD15 qui sont presque constamment retrouvés dans la MDH. Le LAGC est quant à lui CD30+, EMA+, et CD15-. Le meilleur critère permettant de différencier ce lymphome de la MDH reste la détection de la protéine ALK qui est souvent présente dans les LAGC et absente dans la MDH [67, 34].

6.3. Classification d'Ann Arbor

Elle reste le moyen le plus utilisé pour apprécier le pronostic général de la maladie et en déduire la stratégie thérapeutique.

Dans notre étude, nous avons une fréquence élevée des stades III et IV avec 76,9% des cas contre 23,1% pour les stades localisés I et II. Le diagnostic tardif explique la proportion des stades avancés mais aussi la présence des signes généraux B dans plus de 80% des cas.

Les données de la littérature dans les pays en développement rapportent cette fréquence des stades avancés. Ainsi, au Caire il est décrit une prédominance des stades avancés. Au Koweït, 53% des enfants sont aux stades III ou IV [10, 18].

Au Brésil, une étude ayant colligé 138 cas de MDH de l'enfant dont 83,1% étaient de race blanche, a rapporté 33,1% de stade III et 19,1% de stade IV. Les signes généraux B sont retrouvés dans 67,5% des cas [7].

Dans les séries occidentales, les stades localisés sont plus fréquents. Fagnou rapporte 25 à 30% de stade I, 40% de stade II, 25% de stade III, et 10% de stade IV. [59]. Chevalier a constaté les mêmes résultats que Fagnou : stade I, 25 à 30%, stade II, 50 à 60%, stade II, 5 à 15%, stade IV, 5 à 10%.

Ces caractéristiques ne sont pas propres au pays mais dépendent plutôt des conditions de vie surtout socio-économiques.

6.4. Traitement

Le service de pédiatrie de l'HALD est une entité pilote du GFAOP. Il utilise donc les protocoles de chimiothérapie de ce groupe qui par ailleurs subventionnent les drogues anti cancéreuses.

Dans notre étude, tous les patients (100%) ont eu une chimiothérapie basée le protocole COPP/ABV hybride.

✓ Résultats

Après le bilan de fin de traitement, nous avons obtenu dans notre étude un taux de rémission ganglionnaire complète de 72,4% tous stades confondus, et un taux de rémission viscérale complète de 24,1%. Le taux de bon répondeur est de 96,6%.

A Taiwan, Shang Ju Wu et al. ont obtenu un taux de rémission complète de 83% [6].

Au Caire Samy El-Badawy et al. rapportent un taux de rémission complète de 76,2% et un taux de bons répondeurs de 98% [5].

Les résultats sont influencés par le type de protocole utilisé. Les données occidentales rapportent que le taux de rémission complète de l'alternance MOPP/ABVD est supérieur au taux de rémission complète du protocole MOPP (96% contre 80%) [96].

Brikadnas avait obtenu un taux de rémission complète de 75% pour le MOPP et 81,25% pour l'alternance MOPP/ABVD [25].

Shang Ju Wu rapporte quant à lui des taux de rémission complète plus élevés avec les protocoles contenant de l'ABVD [6].

✓ **Rechutes**

Malgré les progrès effectués dans le traitement de la MDH, le taux de récidive n'est pas négligeable. Ce constat est retrouvé dans la plupart des autres séries.

Dans notre série, le taux de rechute est de 14,3%. Dans les études rencontrées les taux de première et de deuxième rechute rapportés dans la littérature sont différents de ceux notés dans notre série. Brikadnas rapporte un taux de première rechute de 27,53%, et de deuxième rechute de 5,5% [25].

✓ **Evolution**

Nous avons obtenu dans notre série 94,2% de patients vivants et 5,8% de décès (2 patients). Un est décédé par évolution tumorale et un autre de cause non précisée. Les patients vivants sont pour la plupart en rémission complète certains sont scolarisés d'autres adultes, sont mariés.

La comparaison en termes de survie est difficile avec les données de la littérature.

Cependant quelques données peuvent être rapportées :

- Shang Ju Wu et al. rapportent un taux de survie globale de 79% à 10 ans
- Gustavo A Viani et al. ont rapporté un taux de survie globale de 90,3% à 5 ans et de 89% à 10 ans.

CONCLUSION

La maladie de Hodgkin est un des cancers qui a le plus bénéficié des progrès de la recherche en oncologie. Les cancers de l'enfant sont actuellement guéris dans 75% des cas dans les pays développés. Dans les pays en développement les résultats sont moins bons. Le GFAOP s'est constitué en 2000 avec pour objectif de redresser cette situation défavorable en tenant compte de la difficulté d'accès des populations aux drogues anti cancéreuses, mais également de l'indisponibilité de la radiothérapie. C'est ainsi que l'unité d'oncologie du service de pédiatrie de l'HALD est devenu en 2005 une unité pilote du GFAOP.

Notre étude, à partir d'une série de 39 enfants hospitalisés pour une MDH, colligée de juillet 2006 à juin 2011, a eu pour but :

- De décrire les aspects épidémiologiques.
- De préciser les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques.
- D'analyser le protocole de chimiothérapie du GFAOP.

Durant notre étude, le recrutement annuel moyen des malades était de 6,5.

L'âge de nos patients variait entre 2 et 17 ans. L'âge moyen était de 4 ans. Le sex ratio était de 2,9.

La majorité de nos patients avait un niveau socio-économique bas soit 69,2%.

La consultation avait été motivée chez 89,1% des patients par la présence d'adénopathies cervicales. Elle était accompagnée de signes généraux à type de fièvre chez 64,1%, de sueurs nocturnes chez 43,6%, et d'un amaigrissement de plus de 10% du poids corporel chez 35,9%. La plupart des patients (82%) avait un bon état nutritionnel.

Parmi les atteintes extra ganglionnaires, l'hépatomégalie représentait 20,5% des cas ; la splénomégalie 7,8% et l'atteinte médullaire 7,7% des cas.

Le diagnostic histologique de la MDH avait pu être confirmé après biopsie ganglionnaire chez tous nos patients (100%). Le type 1 (à prédominance lymphocytaire) était le plus fréquemment rencontré (25,7%).

Le bilan d'extension avait montré :

- A l'échographie abdominale : une atteinte abdominale dans 52,8% des cas. La taille des adénopathies variant entre 1,50 cm et 17,10 cm.
- A la radiographie du thorax : une atteinte médiastinale dans 18% des cas.

La répartition selon la classification d'Ann Arbor était :

- Stade IA 2,6% et IB 2,6%.
- Stade IIA 10,3% et IIB 7,7%.
- Stade IIIA 15,4% et IIIB 33,3%.
- Stade IVA 7,7% et IVB 20,5%.

Nous constatons ainsi que 76,9% de nos patients se présentaient à un stade avancé de la maladie.

Avec le protocole COPP/ABV du GFAOP utilisé chez tous nos patients, nous avions obtenu :

- Rémission ganglionnaire : 53,8% avaient une rémission complète et 15,4% une rémission incomplète avec fonte tumorale supérieure à 75%.
- Rémission viscérale : 17,9% avaient une rémission complète.

Nous avions eu 28 patients « bons répondeurs » soit 96,6%.

Nos patients avaient bénéficié d'une surveillance tous les 6 mois avec bilans clinique et radiologique (radiographie du thorax, échographie abdominale). Nous n'avions pas observé de rechute dans 30 cas (85,7%).

Notre étude nous a permis d'évaluer le protocole COPP/ABV proposé par le GFAOP aux unités pilotes. Il permet de traiter les enfants par chimiothérapie seule, sans recourir à la radiothérapie. Les résultats obtenus ont été très satisfaisants avec 72,4% de rémission ganglionnaire complète tous stades confondus et 24,1% de rémission viscérale. Le taux de « bon répondeur » est de 96,6%.

Ces résultats sont dus en grande partie à l'organisation du service d'oncologie pédiatrique et à l'approvisionnement régulier en drogues anticancéreuses.

Nous recommandons le développement des unités pilotes dans les différents centres hospitaliers du pays afin d'assurer une meilleure prise en charge des nouveaux cas de lymphomes malins hodgkiniens qui se présentent chaque année.

BIBLIOGRAPHIE

1- ADESUWA E, EGBAGBE E.

Peripheral lymphadenopathy in Nigerian children.

Pediatr Pulmonol 2006, **41** (7): 694-698

2- AISENBER G, ALAIN C.

Historical review of lymphomas.

British J Hematol 2000, **109**: 466-476.

3- AIT BENHADDOU S.

Rechutes de la maladie de Hodgkin de l'enfant : fréquences, causes et évolution

(à propos de 30 cas).

Thèse Méd Rabat 1994, n° 153.

4- ALFOUADI A, PARKIN G.

Cancer in Iraq: Seven year's data from the Bagdad tumor registry.

Int J Cancer 1984, **34**: 207-213.

5- CHAN WC.

The Reed Sternberg cell in classical Hodgkin's disease.

Hematol Oncol 2001; **19**: 1-17.

6- ANDERSON JE.

Allogenic, syngenic and autologous marrow transplantation for Hodgkin's Disease: the 21 year Seattle experience.

J Clin Oncol 1993, **11** (12): 2342-2350.

7- LORENZEN J, THIELE J, FISCHER R.

The mummified Hodgkin cell: cell death in Hodgkin's disease.

J Pathol 1997; 182: 288-298.

8- ANDREU J, COLONNA P.

Maladie de hodgkin.

Medespace 1999, **17**: 1-16.

9- BADER SB.

Pediatric stage IV Hodgkin's Disease.

Cancer 1993, **72** (6): 249-55.

10- BAILLET F.

Radiothérapie : Principes, indications, effets secondaires.

Encycl. Med Chir (Elsevier Paris), traité de Med1999, AKOS2 0150,5-8.

11- LEONCINI L, MEGHA T, LAZZI S, et al.

Cellular kinetic differences between Hodgkin's and anaplastic large cell lymphomas : relation to the expression of p34cdc2 and cyclin B-1.

Int J cancer 1998; **77**: 408-414.

12- BAUTERS F, MORSHAUSER F.

Existe-t-il à l'heure actuelle un espoir du consensus en matière du traitement de maladie de hodgkin ?

J Libbey text, Hématol 2003, **1**: 74-83.

13- BELGADI B.

La maladie de Hodgkin dans les pays en voie de développement.

Bull Cancer 1990, **77**: 967-972.

14- BENNAOUM Y, CHAPUS E.

Localisation bronchique révélatrice d'une maladie de hodgkin.

SPLF 2004, **21** (3): 234-241.

15- SCHMID C, SWEENEY E, ISAACSON PG.

Proliferating cell nuclear antigen (PCNA); expression in Hodgkin's disease.

J pathol 1992; **168**: 1-6.

16- BENSALAH H, COZE C, et al.

Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en Onco-pédiatrie. Etudes des complications infectieuses survenant au cours de première année après sortie d'aplasie.

Encycl. Med Chir (Elsevier Paris), Pediat 2005, **12** (5): 526-532.

17- BERNARD J, LEVY JP, et al.

La physiologie du tissu lymphoïde.

Masson Hématol 1999, 9: 218-228.

18- BERROU C.

Maladie de hodgkin chez l'enfant.

Ann de Biol Clin 2004, 65 (8): 1-7.

19- BOIRON J M, IFAH N, HERVE P, et al.

Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en hématologie.

Encycl Med Chir (Elsevier Paris) Hématol 2004, 13-060-A-10, 11-12

20- BOISSEL N.

Lymphomes malins

Collection d'Hippocrate Hématol 2005, 1-10-164 ,15-38.

21- TZANKOV A, ZIMPFER A, LUGLI A, et al.

High throughput tissue microarray analysis of G1- cyclin alterations in classical Hodgkin's lymphoma indicates overexpression of cyclin E1.

J pathol 2003; 199: 201-207.

22- BOUZID M, SEIGNEUR JM.

Thèse Méd Grenoble 1998, n° 126.

23- BARDOUNI M.

Association maladie de Hodgkin et syndrome néphrotique.

Thèse Méd Rabat 1995, n° 246.

24- SANCHEZ-AGUILERA A, DELGADO J, CAMACHO FI, et al.

Silencing of the p18INK4c gene by promoter hyper methylation in Reed-Sternberg cells in Hodgkin's lymphomas.

Blood 2004; 103: 2351-2357.

25- BRICE P.

Comment apprécier l'extension d'une maladie de Hodgkin.

Rev du Prat 1998, **48**: 1070-1074.

26- BRIKADNAS L.

La maladie de Hodgkin chez l'enfant.

Thèse Med Rabat 2001, n°21.

27- KUPPERS R, BRAUN INGER A, MUSCHO M, et al.

Evidence that Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin disease do not represent cell fusions.

Blood 2001; 97: 818-821.

28- HUNGER SP, LINK MP, DONALDSON SS.

ABVD/MOPP and low-dose involved field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford experience.

J Clin Oncol 1994; 12: 2160-2166.

29- SCHELLONG G, POTTER R, BRAMSWIG J, WAGNER W, PROTT FJ, DORFFEL W, et al.

High cure rates and reduced long term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90.

J clin Oncol 1999; 17: 3736-3744.

30- BRUNETON J.N.

Imagerie des lymphomes malins.

Feuilles de Radio 1992, **32** (1): 33-48.

31- OLWENY CLM, KATONGOLE-MBIDDE E, KIIRE C, LWANGA SK, MAGRATH I, ZIEGLER JL.

Childhood Hodgkin's disease in Uganda.

Cancer 1978; 42: 787-792.

32- ARYA LS, DINAND V, THAVARAJ V, BHAKHSI S, DAWAR R, RATH GK

Hodgkin's disease in Indian children: outcome with chemotherapy alone.

Pediatr Blood Cancer 2005; Sept 13.

33- MACFARLANE GJ, EVSTIFEEERA T, BOYLE P, GRUFFERMAN S.

International patterns in the occurrence of Hodgkin's disease in children and young adult males.

Int J Cancer 1995; 61: 165-169.

34- STILLER CA, PARKIN DM.

Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer.

Br Med Bull 1996; 52: 682-703.

35- PARKIN DM, STILLER CA, DRAPER GJ, BIEBER CA.

International incidence of childhood cancer.

Int J Cancer 1988; 42: 511-520.

36- CARDE P.

Facteurs pronostiques et traitement des formes localisées de la maladie de Hodgkin.

Rev Prat 1998, **48**: 1075-1081.

37- CARDE P.

Maladie de hodgkin : Faut-il sélectionner des patients à haut risque et intensifier

la chimiothérapie?

Bull Cancer 1995, **8**: 637-649.

38- CORREA P, O'CONOR GT.

Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease.

Int J Cancer 1971; 8: 192-201.

39- WEISS LM, STRICKLER JG, WARNKE RA, PURTILLO DT, SKLAR J.

Epstein-Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease.

Am J pathol 1987; 129: 86-91.

40- HODGKIN T.

On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen.

Med Chir trans 1832; 17: 69-97.

41 -WILKS S.

Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease), with remarks.

Guys Hosp Rep 1865; 11: 56-67.

42- DELSOL G.

Diagnostic Histopathologique de la maladie de Hodgkin

Rev Prat 1998, **48**: 1060-1064.

43- DELSOL G, LAMANT L, et al.

La Maladie de Hodgkin et les lymphomes anaplasiques à grandes cellules en 1998.

Ann Pathol 1998, **18** (4): 331-342.

44- DEPIL S, MORALES O, AURIAULT C.

Maladie de hodgkin et virus d'Epstein Barr : Physiopathologie et perspective thérapeutique.

Ann Biol Clin 2004, **62** (6): 639-648.

45- La maladie de Hodgkin.

(<http://www.leucemie-espoir.org/spip/article15.html>) consulté le 26/02/2008.

46- GRANOVSKY MO, MUELLER BU, NICHOLSON HS.

Cancer in human immunodeficiency virus infected children: a case series from the children's cancer group and the National Cancer Institute.

J clin Oncol 1998; 16: 1729-1735.

47- DEWIT M, et al.

18 FDG-PET following treatment as valid predictor for disease free survival in Hodgkin's lymphoma.

Ann Oncol 2001, **12** (1): 29-37.

48- YUNG L, LINCH D.

Hodgkin's lymphoma.

Lancet 2003; 361: 943-951.

49- KNECHT H, BACHMAN E, BROWSER P.

Deletion within LMP 1 oncogene of Epstein-Barr virus is clustered in Hodgkin's disease and identical to observed in nasopharyngeal carcinoma.

Blood 1993; 82: 2937-2942.

50- HARRIS NL, JAFFE ES, DIEBOLD J, FLANDRIN G, MULLER-HERMELINK HK, VARDIMAN J, et al.

The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical Advisory committee meeting-Airlic House, Virginia, November, 1997.

Hematol J 2000; 1: 53-66.

51- DONALDSON SS.

Hodgkin's disease in children perspectives and progress.

Med Pediatr Oncol 2003, **40**: 73-81.

52- DONALDSON SS.

Pediatric Hodgkin's disease up and beyond.

Int J of radiation Oncol Biol Phys 2002, **54**: 1-8.

53- NANDAKUMAR A, ANANTHA N, APPAJI L, SWAMY K, MUKHERJEE G, VENUGOPAL T, et al.

Descriptive epidemiology of childhood cancers in Bangalore, India.

Cancer causes control 1996; 7: 405-410.

**54- KAPPOOR G, ADVANI SH, DINSHAW KA, MUCKADEN MA, SOMAN CS,
SAIKIA TK, et al.**

Treatment results of Hodgkin's disease in Indian children.

Pediatr Hematol Oncol 1995; 12: 559-569.

55- ELHAMDAOUI.B

Les lymphomes de l'enfant.

Expérience du service d'anatomie et de cytologie pathologique de l'hôpital
d'enfants de Rabat (A propos de 226 cas).

Thèse de Méd Rabat, 2000, n° 271.

56- PEARCE MS, PARKER L.

Childhood cancer registrations in the developing world: still more boys than
girls.

Int J Cancer 2001; 91: 402-406.

57- GRANOVSKY MO, MUELLER BU, NICHOLSON HS.

Cancer in human immunodeficiency virus infected children: a case series from
the children's cancer group and the National Cancer Institute.

J Clin Oncol 1998; 16: 1729-1735.

58- PARIKH SK, SHUKLA SN, SHAH PM, PATEL KM.

Pediatric Hodgkin's disease.

A study of 232 cases seen at Gujarat cancer & Research Institute, Ahmedabad.

Indian J Med Pediatr Oncol 2004; 25: 5-9.

59- YUNG L, LINCH D.

Hodgkin's lymphoma.

Lancet 2003; 361: 943-951.

60- FAGNOU C., CHEVALIER B.

Maladie de Hodgkin de l'enfant.

Encycl Med Chir (Elsevier paris), Pédiatrie/Maladies infectieuses 1997, 4 082 J
20:1-23.

61- FERME C.

Complication à long terme du traitement de la maladie de Hodgkin.

Rev Hématol 2006, 6 (2): 150-154.

62- CORREA P, CONNOR GT.

Epidemiologic pattern of Hodgkin's disease.

Int J Cancer 1971; 8: 192-201.

63- FLANDRIN G.

Lymphome non hodgkinien, Maladie de Hodgkin.

Hématol 1998, 4 (1): 1-13.

64- HODGKIN T.

On some morbid appearances of the absorbent glands and the spleen.

Med Chir Trans 1832; 17: 69-97.

65- WILKS S.

Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen(or Hodgkin disease), with remarks.

Guys Hosp Rep 1865; 11: 56-67.

66- La maladie de Hodgkin

<http://www.francelymphomeespoir.fr> consulté le 13 Mai 2008

67- La maladie de Hodgkin

<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/hodgkinslymphoma> consulté le 13 Mai 2008

68- GAULARD P., BROUSE N.

Maladie de Hodgkin Classique : biologie et formes frontières.

Ann Patho 2004, **24**: 330-348.

69- GAULARD P., et al.

Physiopathologie de la maladie de Hodgkin.

Rev Prat (Paris) 1998, **48**: 1065-1069.

70- LAILA I.

Thèse, maladie de Hodgkin de l'enfant au CHU de Dakar : Etude rétrospective à propos de 20 cas.

71- KHANFIR A, et al.

Cancer/radiothérapie 2007 ; 11 : 241-246.

72- FAGNOU C, RAY AF, LEBLANC T, et al.

Maladie de Hodgkin de l'enfant.

Encycl Med Chir. (Elsevier, Paris) Pédiatrie 1997, 4-082-J20, 11p.

73- PARKIN M, NECTOUX J, STILLER C, DRAPER G.

L'incidence des cancers de l'enfant dans le monde.

Pédiatrie 1989 ; 44 : 725-736.

74- AU WY, GASCOYNE RD, GALLAGHER RE, et al.

Hodgkin's lymphoma in Chinese migrants to British Columbia: a 25-year survey.

Ann Oncol 2004; 15: 626-630.

75- STEIN H, DELSOL G, PILERI S, et al.

Classical Hodgkin's lymphoma in World Health Organization classification of tumors: Tumors of hematopoietic and lymphoid tissues.

Lyon: IARC, 2001.

76- SHIH LY, LIANG DC.

Non-Hodgkin's lymphomas in Asia.

Hematol Oncol Clin North Am 1991; 5: 983-1001.

77- HARIF M, TRACHLI A, QUESSAR A, et al.

La maladie de Hodgkin du très jeune enfant à propos de 11 cas.

Bull Cancer (Paris) 1996, **83** (11): 937-938.

78- ABOULNAGA S.

Pediatric Hodgkin's disease, the response to a combined modality treatment.

MD thesis, National Cancer Institute, Cairo University, 1994.

79- HENK BEH R.

Treatment of Hodgkin's disease with or without radiotherapy.

Cancer 1999, **59**: 1870-1887.

80- HERVE P, HARTMANN O.

Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques médullaires ou circulantes en cancérologie.

Edit Tech Encycl Med Chir (Paris) Collect Praticien: Canc 1992, 50040 A 2, 10

81- HSESELING PB, WESSELS G, VANJAAR S.

Hodgkin's disease in children in southern Africa, epidemiological characteristics, Morbidity and long-term outcome.

Ann Trop Pediatr, 97, **12** (6):344-356.

82- National Cancer Institute, childhood Hodgkin's lymphoma.

Professional version. www.cancer.gov

83- HISTOPA D, ANNELS NE, GRUDGEON H.

Epitope specific evolution of human CD+, T cell responses from primary to persistant phases of Epstein Barr virus infection.

J Exp Med 2002, **195**: 393-905.

84- MILLER TP, DAHLBERG S, CASSADY JR.

Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma.

N Engl J Med 1998; 339: 21-26.

85- HUNGER SP, LINK MP, DONALDSON SS.

ABVD/MOPP and low dose involved field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford experience.

J Clin Oncol 1994; 12: 2160-2166.

86- HOUCHEINGUR E, SOUBEYRAN P, THEN N.

Current treatment of Hodgkin's disease.

Critical Rev Oncol Hématol 2000, 35: 49-73.

87- HUCHET A, CAUDRY M.

L'effet volume en Radiothérapie première partie: Effet volume et tumeur.

Encycl. Med Chir (Elsevier Paris) Radiothérapie 2003, **7** (2): 78-89.

88- HUTCHINSON RJ, et al.

MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children:

Results of the children's cancer group phase III trial.

J Clin Oncol, 1998, 16 (3): 897-906.

89- JACOBS P.

The malignant lymphoma in Africa.

Hématol Oncol Clin North America, 5 (5):953-982

90- JAFFERT RF.

Virus and Hodgkin's lymphoma.

Ann Oncol 2002, 13: 23-29.

91- JAFFE ES, HARRIS NL, VARDIMAN JW.

World Health organization classification of tumors.

Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues.

IARC Press (Paris), 2001.

92- JERUSALEM G, et al.

Whole body¹⁸F-FDG-PDG-PET for the evaluation of patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma.

Nucl Med Commun 1999, 20 (1): 13-20.

93- KANT JA, HUBBARD SM, LONGO DL.

The pathologic and clinical Heterogeneity of lymphocytes depleted Hodgkin's disease.

J Clin Oncol 1986, **14**: 284-294.

94- MORAIS A, BARROS MH, HASSAN R, MORAIS VL, MUNIZ MT.

Number of involved anatomic areas as a risk predictor in pediatric Hodgkin's lymphoma : a retrospective study.

J Pediatr (Rio J). 2009; 85 (3): 236-242.

95- KEITA I.

Prise en charge des lymphomes malins non Hodgkiens de l'enfant au CHU de Dakar.

Thèse Med Dakar 2006, n°69.

96- GUTENSON N, COLE P.

Childhood social environment and Hodgkin's disease.

N Engl J Med 1981; 304: 135-40.

97- TZANKOV A, ZIMPFER A, PEHRS A, et al.

Expression of B-cell markers in classical Hodgkin's lymphoma: a tissue microarray analysis of 330 cases.

Mod pathol 2003; 16: 1141-1147.

98- MONTESINOS-RONGEN M, ROERS A, KUPPERS R, et al.

Mutation of the p53 gene is not a typical feature of Hodgkin and Reed Sternberg cells in Hodgkin's disease.

Blood 1999; 94: 1755-1760.

99- GERRES L, BRAMSWIG JH, SCHLEGEL W, JURGENS H, SCHELLONG G.

The effects of Etoposide on testicular function in boys treated for Hodgkin's disease.

Cancer 1998; 83: 2217-22.

100- LANDMAN PJ, et al.

Localized childhood Hodgkin's disease. Response .Adapted chemotherapy with Etoposide, Bleomycin, Vinblastine, and prednisone after before low dose Radiation therapy Results of the French Society of Pediatric Oncology toady MDH 90.

J Clin Oncol 2000, **18** (7): 1500-1507.

101- LANG O.

Clinical relevance of positron emission tomography
In treatment control and relapse of Hodgkin's disease.
Strah lenthaler Oncol 2001, **177** (3): 138-144.

102- LEBRETON C.

Séquelles gonadiques et leucémie aigue après chimiothérapie d'une maladie de Hodgkin. A propos d'une observation.

Arch Français de Pediatr 1981,**38**: 697-699.

103- DINAND V, MALIK A, MOHANTY B, CHANDER B, ARYA LS, DAWAR R.

Low apoptic index & bak expression in EBV-associated childhood classical Hodgkin lymphoma.

Indian J Med Res 2009; 130: 526-532.

104- HARRIS N.

The many faces of Hodgkin's disease around the world: what have we learned from its pathology?

Ann Oncol 1998; 9: S45-S56.

105- MADANI A, et al.

Lymphome Hodgkinien de l'enfant.

Rev Marocaine Malformation de l'enfant.2004, **4**: 19-27

106- MASON DY, BANKY PM, CHAN J.

Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease.

Ann J surg patho 1994, **18**: 526-530.

107- MAZERON JJ, LOCOCHE T, et al.

Technique d'irradiation des cancers.

Ed. Vigot 209388z, 1993: 226-235.

108- DINAND V, ARYA LS.

Epidemiology of childhood Hodgkin's disease : is it different in developing countries ?

Indian Pediatr 2006; 43: 141-147.

109- CHABAY P, PESCE P, DE MATTEO E, LOMBARDI MG, REY G, PRECIADO MV.

No influence of bcl-2, p53 and p21waf1 protein expression on the outcome of pediatric Hodgkin's lymphomas.

J Pediatr Hematol Oncol 2006; 28: 552-558.

110- CLARKE CA, GLASER SL, KEEGAN TH, et al.

Neighborhood socioeconomic status and Hodgkin's lymphoma incidence in California.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 1441-1447.

111- MAUCH PM, KALISH LA, MARCUS KC, et al.

Long term survival in Hodgkin's disease: relative impact of mortality, second tumors, infection and cardiovascular disease.

Cancer J Sci Am 1995; 1-33.

112- DOLCETTI R, BOIOCCHI M, GLOGHINI A, CARBONE A.

Pathogenetic and histogenetic features of HIV-associated Hodgkin's disease.

Eur J Cancer 2001; 37: 1276-1287.

113- OBERLIN O, et al.

Low dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease: The experience of the French Society of Pediatric Oncology.

J Clin Oncol 1992, 10(10):1602-1608.

114- OHNO T, STRIBBEY J A, HINRISH CW.

Clonality in nodular lymphocytoid predominant Hodgkin's disease.

J Eng Med 1997, 65: 337-459.

115- OLWENY K.

Childhood Hodgkin's disease in Uganda. A ten year experience.

Cancer 1978, 42: 787-792.

116- OUEDRAOGO M, OUEDROGO SM, CISSE R.

Active tuberculosis in a patient with Hodgkin's disease's case report.

Niger J Clin Pract 2006, 9(2):134-138

117- PALTIEL O, et al.

The incidence of lymphoma in first degree relatives of patients with Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma.

Cancer 2000, 88 (10) : 2357-2366.

118- PIERGA JY, et al.

Tolérance hématologique immédiate des irradiations étendues après chimiothérapie.

Bull cancer 1991, **78**: 921- 929.

119- PLANTEZ D.

Particularité épidémiologique des cancers chez l'enfant.

Corp Med 2005,**144 a** : 1-8.

120- SAHUT D, IRZAN JJ, et al.

Imagerie des lymphomes.

Encycl Med Chir Radiodiagnostic/ App digest, 33660B ,1992 :14.

121- SALLES G.

Maladie de Hodgkin : diagnostic, classification internationale avisée pronostique, évolution, principes du traitement.

Rev Praticien (Paris) 1998, **48**: 2136-2167.

122- SANDOVAL C. et al.

Down syndrome and Hodgkin's disease in childhood.

Med and Pediatr Oncol 2000, **34**: 304-305.

123- SCHAISSON C.

Le traitement actuel de la Maladie de Hodgkin de l'enfant.

Path Biol 1994, **42**(10): 1026-1027.

124- SCHMITT C.

La Maladie de Hodgkin chez l'enfant.

Ann Méd de Nancy (Paris) 1992, **31**: 75-78.

125- SHAH BA.

Long term Follow-up of patients treated with primary radiotherapy for supradiaphragmatic Hodgkin's disease at ST Jude children's research hospital.

Int J Radiation Oncol Biol Phys 1999; **44** (4): 867-877.

126- STEPHEN P, HUNGER SP.

Involved flied radiotherapy in paediatric Hodgkin's disease the Stanford experience.

J Clin Oncol 1994 ; **12**: 2160-2166.

127- STIRLING G.

Malignant childhood neoplasm in the western region of Saudi Arabia.

Trop Gorger Med 1981, **33**: 79-78.

128- SWERDLOW A, DOUGLAS AJ.

Risk of second primary cancer after Hodgkin's disease in patient in the British National lymphoma.

B J Cancer 1993, **68**: 1006-4394.

129- TEINTURIER C.

Fertilité chez les adultes guéris d'un cancer dans l'enfance : inégalité des sexes devant la thérapeutique.

Encycl Med Chir (Elsevier Paris) 2002, **9** (52): 242-244.

130- VORAN A, et al.

Prognostic importance of Magnetic Resonance Imaging in bone marrow Involvement of Hodgkin's disease.

Med and Pediatric Oncol 1999, **32**: 267-271.

131- WAGNER HJ, SCHLAGER F, CLAVIEZ A.

Detection of Epstein Barr virus DNA in peripheral blood of paediatric patients with Hodgkin's disease by real time polymerase chain reaction.

J Cancer 2001, **37**: 1389-1402.

132- WARNER HP.

Maladie de Hodgkin de l'enfant : un maximum de survie avec un minimum de séquelles.

Rev Méd Suisse 2005, **82**: 1-6.

133- WIEDMANN E, et al.

Positron emission tomography for staging and evaluation of response to treatment in patients with Hodgkin's disease.

Leuk Lymphoma 1999, **34** (5): 545-51.

134- WILLIAMS CD, et al.

Autologous Bone marrow transplantation for Pediatric Hodgkin's disease: A case matched comparison with adult patients by European Bone marrow Transplant Group Lymphoma Registry.

J Clin Oncol 1993, **11**: 2243-2249.

ANNEXES

LA MALADIE DE HODGKIN CHEZ L'ENFANT

AU CHU DE DAKAR

FICHE D'EXPLOITATION

Fiche N°1

ENREGISTREMENT

A remplir pour tous les malades

IDENTIFICATION

Unité Pilote :

Médecin responsable :

N° dans l'étude GFAOP :

Nom :

Prénom :

Sexe* : M - F

Date de naissance (J/M/A):/...../.....

Pays de naissance :

Niveau socio-économique :

Distance avec le centre en kilomètres :

DATE DE L'ENREGISTREMENT (J/M/A) :/...../.....

MALADE TRAITE SELON LES RECOMMANDATIONS GFAOP

Groupe favorable OUI / NON

Groupe défavorable OUI / NON

MALADE EXCLU

Motif* : - Malade déjà traité avec protocole différent non - oui

- Autre raison en clair :

STADE* : I II III IV

A B

Fiche N°2

EXAMEN ANATOMO- PATHOLOGIQUE

Unité Pilote :

Nom de l'enfant :

Prénom :

N° dans l'étude GFAOP :

BIOPSIE Date(J/M/A) : / /

Siège:

N° de lame

Dans le centre ! _____ !

Nom de l'anatomo-pathologiste :

Nom du laboratoire :

RESULTAT HISTOLOGIQUE

.....

.....

.....

LAMES ENVOYEEES AU CENTRE INVESTIGATEUR : oui - non

Si oui, date d'envoi (J/M/A) : / /

Fiche N°3

ATTEINTE INITIALE ET BILAN D'EXTENSION

Unité Pilote :

Nom de l'enfant :

Prénom :

N° dans l'étude GFAOP :

Poids (kg) ! !

Taille (cm) ! ! ! !

Etat nutritionnel (en clair) :

BILAN D'EXTENSION

1. GANGLIONS PALPABLES

Nombre de territoires atteints :

Taille en cm du plus grand diamètre ganglionnaire !__! , __!

2. RADIOGRAPHIE THORACIQUE

- largeur du médiastin (en cm) !__! , __!
- largeur du thorax (en cm) !__! , __!

3. ECHOGRAPHIE ABDOMINALE

Nombre de territoires atteints :

Taille en cm du plus grand diamètre ganglionnaire !__! , __!

4. ATTEINTES EXTRA-GANGLIONNAIRES

En clair :

SIGNES GENERAUX

- | | |
|---------------------------------------|-----------|
| Fièvre (>38° C au moins 5 jours) | non - oui |
| Amaigrissement (> 10%) | non - oui |
| Sueurs nocturnes (mouillant le linge) | non - oui |

SIGNES BIOLOGIQUES

VS à la 1^{ère} heure

NFS: GR..... Hb g%.....

HIV:

Fiche N°4

BILAN APRES LES 2 PREMIERS CYCLES DE CHIMIOTHERAPIE

(À faire 15 jours après la dernière prise)

Unité Pilote : **DATE DU BILAN** ! ! !! ! !! !

!

Nom de l'enfant :

Prénom :

N° dans l'étude GFAOP :

CHIMIOTHERAPIE EFFECTUEE

1° CYCLE

du ! ! ! ! !! ! ! au ! ! ! !! ! !

J M A J M A

Doses diminuéesnon - oui

Si oui, cause (en clair) :

Cure interrompue avant la finnon - oui

Si oui, cause (en clair) :

Espacement entre les injections (Jours*) ! !

2° CYCLE

du ! ! ! ! ! ! ! au ! ! ! ! ! ! !

J M A J M A

Retard non - oui

Si oui, retard pour le J1 de la cure ! !

Doses diminuées..... non - oui

Si oui, cause (en clair) :

Cure interrompue avant la fin non - oui

Si oui, cause (en clair) :

Espacement entre les injections (Jours*) ! ! !

TOLERANCE DE LA CHIMIOTHERAPIE

1^{ère} cure

Transfusion de globules rouges non - oui

Complications infectieuses..... non - oui

Si oui, en clair : Type de la complication, durée de la fièvre, hospitalisation

Antibiotiques utilisés

Autres complications éventuelles (en clair)

2^{ème} cure

Transfusion de globules rouges non - oui

Complications infectieuses..... non - oui

Si oui, en clair : Type de la complication, durée de la fièvre, hospitalisation

.....

Antibiotiques utilisés.....

Autres complications éventuelles (en clair)

Fiche N°4 Suite

EVALUATION PAR RAPPORT A L'ETAT INITIAL

1. GANGLIONS PALPABLES

Disparition (RC)

Résidu minime (fonte > 75%)

Réponse Partielle (fonte < 75%)

Inchangés

Réévolution

2 .MEDIASTIN (Radio de thorax)

Non faite = 0

Était normale au dg = 1

Normalisée = 2

Diminution> 75 % = 3

Diminution< 75% = 4

Inchangée = 5

Réévolution = 6

3. ABDOMEN (Echographie)

Non faite = 0

Était normale au dg = 1

Normalisée = 2

Diminution> 75 % = 3

Diminution < 75% = 4

Inchangée = 5

Réévolution = 6

4. VISCERES

Normalisation = 2

Diminution > 75 % = 3

Diminution < 75% = 4

Stabilité = 5

Progression = 6

Moyens d'exploration (en clair) :

(Ex : écho abdo, scanner thoracique)

5. BILAN BIOLOGIQUE

VS à la 1^{ère} heure :

EFFET DU TRAITEMENT

REMISSION GANGLIONNAIRE 0 1 2 3 4 5

REMISSION VISCERALE 0 1 2 3 4 5

0 = Non évalué

1 = Rémission non évaluable (raison en clair : ex, plus de tumeur après la biopsie)

2 = Rémission complète

3 = Rémission incomplète avec fonte tumorale importante > à 75%

4 = Rémission incomplète avec fonte tumorale importante > à 75%

5 = Stabilité

6 = Progression

BON REPONDEUR : **OUI - NON**

MAUVAIS REPONDEUR : **OUI - NON**

Fiche N°5

BILAN APRES 4 CYCLES DE CHIMIOTHERAPIE

(À faire 15 jours après la dernière injection)

Unité Pilote : **DATE DU BILAN** ! ! ! ! !

!

Nom de l'enfant :

Prénom :

N° dans l'étude GFAOP :

CHIMIOTHERAPIE EFFECTUEE

3° CYCLE

du ! ! ! ! ! ! au ! ! ! ! !

J M A J M A

Doses diminuées.....non - oui

Si oui, cause (en clair) :

Cure interrompue avant la finnon - oui

Si oui, cause (en clair) :

Espacement entre les injections (Jours*) ! ! !

4° CYCLE

du ! _ ! ! ! ! au ! _ ! ! ! ! !

J M A J M A

Doses diminuées.....non - oui

Si oui, cause (en clair) :

Cure interrompue avant la finnon - oui

Si oui, cause (en clair) :

Espacement entre les injections (Jours*) ! _ !

TOLERANCE DE LA CHIMIOTHERAPIE

1^{ère} cure

Transfusion de globules rouges non - oui

Complications infectieuses..... non - oui

Si oui, en clair : Type de la complication, durée de la fièvre, hospitalisation

.....

Antibiotiques utilisés.....

Autres complications éventuelles (en clair)

2^{ème} cure

Transfusion de globules rouges non - oui

Complications infectieuses..... non - oui

Si oui, en clair : Type de la complication, durée de la fièvre, hospitalisation

.....

Antibiotiques utilisés.....

Autres complications éventuelles (en clair)

Fiche N°5 suite

EVALUATION PAR RAPPORT A L'ETAT INITIAL

1.GANGLIONS PALPABLES

Disparition (RC)

Résidu minime (fonte > 75%)

Réponse Partielle (fonte < 75%)

Inchangés

Réévolution

2 .MEDIASTIN (Radio de thorax)

Non faite = 0

Etait normale au dg = 1

Normalisée = 2

Diminution > 75 % = 3

Diminution < 75% = 4

Inchangée = 5

Réévolution = 6

3. ABDOMEN (Echographie)

Non faite = 0

Etait normale au dg = 1

Normalisée = 2

Diminution > 75 % = 3

Diminution < 75% = 4

Inchangée = 5

Réévolution = 6

4. VISCERES

Normalisation = 2

Diminution > 75 % = 3

Diminution < 75% = 4

Stabilité = 5

Progression = 6

Moyens d'exploration (en clair) :

(Ex : écho abdo, scanner thoracique)

5. BILAN BIOLOGIQUE

VS à la 1^{ère} heure :.....

EFFET DU TRAITEMENT

REMISSION GANGLIONNAIRE 0 1 2 3 4 5

REMISSION VISCERALE 0 1 2 3 4 5

0 = Non évalué

1 = Rémission non évaluable (raison en clair : ex, plus de tumeur après la biopsie)

2 = Rémission complète

3 = Rémission incomplète avec fonte tumorale importante > à 75%

4 = Rémission incomplète avec fonte tumorale importante > à 75%

5 = Stabilité

6 = Progression

BON REPONSEUR : **OUI - NON**

MAUVAIS REPONSEUR : **OUI - NON**

Fiche N°6

BILAN APRES 6 CYCLES DE CHIMIOTHERAPIE

(À faire 15 jours après la dernière injection)

Unité Pilote : **DATE DU BILAN** ! ! ! ! !

!

Nom de l'enfant :

Prénom :

N° dans l'étude GFAOP :

CHIMIOTHERAPIE EFFECTUEE

4° CYCLE

du ! ! ! ! ! ! au ! ! ! ! !

J M A J M A

Doses diminuées.....non - oui

Si oui, cause (en clair) :

Cure interrompue avant la finnon - oui

Si oui, cause (en clair) :

Espacement entre les injections (Jours*) ! ! !

5° CYCLE

du ! _ ! ! ! ! au ! _ ! ! ! ! !

J M A J M A

Doses diminuées.....non - oui

Si oui, cause (en clair) :

Cure interrompue avant la finnon - oui

Si oui, cause (en clair) :

Espacement entre les injections (Jours*) ! _ !

TOLERANCE DE LA CHIMIOTHERAPIE

1^{ère} cure

Transfusion de globules rouges non - oui

Complications infectieuses..... non - oui

Si oui, en clair : Type de la complication, durée de la fièvre, hospitalisation

.....

Antibiotiques utilisés.....

Autres complications éventuelles (en clair)

2^{ème} cure

Transfusion de globules rouges non - oui

Complications infectieuses..... non - oui

Si oui, en clair : Type de la complication, durée de la fièvre, hospitalisation

.....

Antibiotiques utilisés.....

Autres complications éventuelles (en clair)

Fiche N°6 suite

EVALUATION PAR RAPPORT A L'ETAT INITIAL

1.GANGLIONS PALPABLES

Disparition (RC)

Résidu minime (fonte > 75%)

Réponse Partielle (fonte < 75%)

Inchangés

Réévolution

2 .MEDIASTIN (Radio de thorax)

Non faite = 0

Etait normale au dg = 1

Normalisée = 2

Diminution > 75 % = 3

Diminution < 75% = 4

Inchangée = 5

Réévolution = 6

3. ABDOMEN (Echographie)

Non faite = 0

Etait normale au dg = 1

Normalisée = 2

Diminution > 75 % = 3

Diminution < 75% = 4

Inchangée = 5

Réévolution = 6

4. VISCERES

Normalisation = 2

Diminution > 75 % = 3

Diminution < 75% = 4

Stabilité = 5

Progression = 6

Moyens d'exploration (en clair) :

(Ex : écho abdo, scanner thoracique)

5. BILAN BIOLOGIQUE

VS à la 1^{ère} heure :.....

EFFET DU TRAITEMENT

REMISSION GANGLIONNAIRE 0 1 2 3 4 5

REMISSION VISCERALE 0 1 2 3 4 5

0 = Non évalué

1 = Rémission non évaluable (raison en clair : ex, plus de tumeur après la biopsie)

2 = Rémission complète

3 = Rémission incomplète avec fonte tumorale importante > à 75%

4 = Rémission incomplète avec fonte tumorale importante > à 75%

5 = Stabilité

6 = Progression

BON REPONSEUR : **OUI - NON**

MAUVAIS REPONSEUR : **OUI - NON**

Fiche N°7

BILAN DE FIN DE TRAITEMENT

Unité Pilote : **DATE DU BILAN** ! ! ! ! !

!

Nom de l'enfant :

Prénom :

N° dans l'étude GFAOP :

1. GANGLIONS PALPABLES

Disparition (RC)

Résidu minime (fonte > 75%)

Réponse Partielle (fonte < 75%)

Inchangés

Réévolution

2.MEDIASTIN (Radio de thorax)

Non faite = 0

Etait normale au dg = 1

Normalisée = 2

Diminution > 75 % = 3

Diminution < 75% = 4

Inchangée = 5

Réévolution = 6

3. ABDOMEN (Echographie)

Non faite = 0
Etait normale au dg = 1
Normalisée = 2
Diminution > 75 % = 3
Diminution < 75% = 4
Inchangée = 5
Réévolution = 6

4. VISCERES

Normalisation = 2
Diminution > 75 % = 3
Diminution < 75% = 4
Stabilité = 5
Progression = 6
Moyens d'exploration (en clair) :

5. BILAN BIOLOGIQUE

VS à la 1^{ère} heure :.....

EFFET DU TRAITEMENT

REMISSION GANGLIONNAIRE 0 1 2 3 4 5

REMISSION VISCERALE 0 1 2 3 4 5

0 = Non évalué

1 = Rémission non évaluable (raison en clair : ex, plus de tumeur après la biopsie)

2 = Rémission complète

3 = Rémission incomplète avec fonte tumorale importante > à 75%

4 = Rémission incomplète avec fonte tumorale importante > à 75%

5 = Stabilité

6= Progression

BON REPONDEUR : **OUI - NON**

MAUVAIS REPONDEUR : **OUI - NON**

Fiche N°8

SURVEILLANCE ET DERNIERES NOUVELLES

A ADRESSER TOUS LES 6 MOIS

Unité Pilote :

Nom de l'enfant :

Prénom :

DATE DES DERNIERES NOUVELLES ! ! ! ! ! !

MALADIE : Apparemment contrôlée non - oui

Toujours en évolution non - oui

ETAT : Vivant..... **0**

Décédé **1**

SI VIVANT : Poids (kg) !__! Taille (cm) !__!

- **Etat pubertaire** : impubère - puberté en cours - pubère

- **Examen clinique**: normal non - oui

Si non, précisez en clair :

.....

- Examens radiologiques*

.Radio de thorax : Non fait = X Normal = 0

Anormal =1

Si anormale, précisez en clair :

.....

Echographie Abdominale : Non fait = X Normal = 0

Anormal =1

Si anormal, précisez en clair :

.....

- Examens biologiques : Non fait = X Normal = 0

Anormal =1

Si anormal, précisez en clair :

.....

SI DECEDEprécisez

Etat* N'a jamais eu de rémission complète 1

Etait en rémission complète 2

Etait en rechute après rémission complète 3

Cause du décès :

Connue non - oui

Si oui : Evolution tumorale.....non - oui

Complication thérapeutique.....non - oui

Sans rapport avec la maladie ou le traitement...non - oui

Fiche N°9

RECHUTE

Unité Pilote :

Nom de l'enfant :

Prénom :

DATE: ! ! ! ! ! !

J M A

LOCALISATION DE LA BIOPSIE OU DE LA CYTOLOGIE

(En clair)

RAISON DU GESTE*

- 1 ganglion persistant
- 2 Réévolution du ganglion persistant
- 3 Réapparition d'un ganglion dans un territoire initial
- 4 Apparition d'un ganglion dans un territoire nouveau

MOMENT DU GESTE*

- Pendant le traitement : non - oui

1 Au cours de la chimiothérapie

2 A la fin de la chimiothérapie

- Après la fin du traitement : non - oui

Si oui, combien de temps après (en mois)

RESULTAT *

0 Négatif

1 Positif

2 Douteux

3 Ponction blanche

4 Résultat inconnu

5 Impossible de conclure (raison en clair) :

.....

SERMENT D'HIPPOCRATE

« En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et je n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs Pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque ! »

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le Président du jury

Vu :

Le Doyen de.....

Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Vu et Permis d'imprimer

Pour le Recteur, Président de l'Assemblée d'Université Cheikh Anta Diop de Dakar
et par délégation

Le Doyen

MALADIE DE HODGKIN DE L'ENFANT AU CHU DE DAKAR

À PROPOS DE 39 CAS

RESUME :

La maladie de Hodgkin est une prolifération maligne du système lymphatique observée surtout chez l'adulte jeune, l'adolescent, et le grand enfant. Elle reste rare chez l'enfant de moins de 2 ans et représente 5% des lymphomes malins. Elle atteint initialement les ganglions surtout cervicaux. Le diagnostic positif repose sur l'examen histopathologique qui retrouve la cellule de Reed-Sternberg ou ses variantes au sein de modifications tissulaires spécifiques.

Cette prolifération maligne est plus fréquemment rencontrée chez l'enfant de sexe masculin surtout dans les pays en voie de développement.

C'est une maladie qui a un bon pronostic et qui a beaucoup bénéficié des progrès thérapeutiques concernant la radiothérapie et la chimiothérapie. Dans les pays en voie de développement, face aux difficultés d'accès à des techniques modernes d'irradiation, plusieurs protocoles de chimiothérapie ont été proposés et adaptés aux conditions de travail de chaque pays. C'est dans cette dynamique que l'unité d'oncologie du service de pédiatrie de l'HALD est devenue une unité pilote du GFAOP en 2000. Ceci a permis de mettre en place un protocole de traitement basé sur la chimiothérapie seule.

Notre étude portant sur 39 patients traités a permis d'évaluer l'efficacité du protocole COPP/ABV proposé par le GFAOP. Nous avons obtenu un taux de « bons répondeurs » de 96,6%. Une rémission complète dans 72,4% des cas, tous stades confondus.

Mots-clés : Mots-clés : Maladie de Hodgkin- enfant- chimiothérapie - Sénégal

Fatou Kine DIENG

Tel: (+221) 775044744

Email: diengfallkine@yahoo.fr