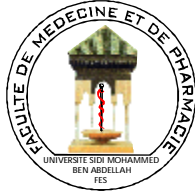


UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2013

Thèse N° 126/13

# LA MALADIE DE HODGKIN CHEZ L'ENFANT ASPECTS CLINIQUES, EPIDEMIOLOGIQUES, THERAPEUTIQUES ET EVOLUTIFS

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27/06/2013

PAR

Mlle. FATIMA ZAHRAE ER-REGGAD

Née le 16 Février 1987 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

## MOTS-CLES :

Lymphome - Maladie de Hodgkin - Hémopathie maligne - Adénopathie  
Cellule de Reed - Sternberg - Polychimiothérapie - Radiothérapie - Enfant

## JURY

M. AMARTI RIFFI AFAF.....	PRESIDENT
Professeur d'Anatomie pathologique	
M. HIDA MOUSTAPHA.....	RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	} JUGES
Professeur de Pédiatrie	
M. CHAOUKI SANA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. BENMILOUD SARRA.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Pédiatrie	

# PLAN

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>8</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>11</b>
I. Description de l'étude .....	12
A. Type de l'étude .....	12
B. Matériel .....	12
C. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	12
D. Analyse statistique .....	14
E. Fiche d'exploitation .....	14
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>20</b>
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	21
A. Fréquence.....	21
B. Age .....	21
C. Sex-ratio .....	23
D. Origine géographique .....	23
E. Niveau socio-économique .....	25
F. Voie de référence .....	26
II. MANIFESTATIONS CLINIQUES .....	27
A. Durée d'évolution des symptômes .....	27
B. Circonstances de découverte.....	28
C. Principales manifestations.....	29
III. DIAGNOSTIC POSITIF.....	33
A. Moyens diagnostiques.....	33
B. Résultats histologiques.....	33
IV. BILAN D'EXTENSION .....	35
A. Bilan radiologique .....	35
B. Biopsie ostéo-médullaire.....	42
C. Bilans biologique .....	42
V. STADIFICATION ANATOMO-CLINIQUE .....	46
VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	48
A. Polychimiothérapie.....	49
B. Radiothérapie .....	52
C. Greffe de moelle osseuse .....	52
VII. EVOLUTION ET COMPLICATIONS.....	53
A. Evolution.....	53
B. Complications.....	55
VIII. TABLEAU RECAPULATIF .....	58

<b>DISCUSSION</b> .....	<b>59</b>
I. RAPPEL.....	60
A. Rappel historique .....	60
B. Rappel anatomique des aires ganglionnaires .....	61
II. EPIDEMIOLOGIE.....	65
III. ETIOPATHOGENIE.....	68
A. Origine probable de la MDH.....	68
B. Rôle des cytokines.....	70
C. Mode d'extension.....	71
D. Facteurs prédisposants .....	72
IV. PARTICULARITES CLINIQUES.....	74
A. Circonstance de découverte.....	74
B. Expression clinique.....	75
1. Atteinte ganglionnaire.....	75
2. Signes généraux .....	76
C. Formes cliniques.....	77
1. Atteinte pulmonaire.....	77
2. Atteinte neurologique.....	77
3. Atteinte osseuse .....	78
4. Atteinte médullaire .....	78
5. Atteinte hépatique.....	79
6. Atteinte rénale.....	79
7. MDH de Poppema et Lennert .....	80
8. Maladie de Hodgkin et auto-immunité .....	80
V. DIAGNOSTIC POSITIF.....	81
A. Diagnostic histopathologique de la MDH classique .....	82
B. Type histopathologique de la MDH et l'infection par EBV .....	90
C. Classification Histopathologique de la MDH.....	90
VI. BILAN D'EXTENSION.....	93
A. Examen clinique.....	94
B. Bilan radiologique.....	95
C. Bilan biologique .....	112
D. Intra dermo-réaction à la tuberculine .....	114
E. Biopsie ostéo- médullaire .....	114
F. Ponction -Biopsie de foie .....	114
G. Laparotomie exploratrice.....	115
IX. CLASSIFICATION ANATOMO-CLINIQUE .....	116
X. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	121
A. Moyens thérapeutiques.....	121
1. Chimiothérapie.....	121
2. Radiothérapie .....	126

3. Greffe de la moelle osseuse.....	131
B. Indications thérapeutiques.....	133
1. Traitement de première intention de la MDH classique .....	133
2. Traitement du Paragranulome de Poppema et Lennert de l'enfant : .....	138
3. Traitement des rechutes.....	140
4. Traitement des échecs thérapeutiques.....	141
C. Spécificité de la prise en charge en pédiatrie .....	141
XI. EVOLUTION ET SURVEILLANCE.....	146
1. Evolution.....	146
2. Complications .....	147
3. Surveillance et éléments de suivi.....	153
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>157</b>
<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>159</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>165</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACUP	: Adenocarcinoma of unknown primary
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénopathie
AEG	: Altération de l'état générale
Ag	: Antigène
ALAT	: Alanine amino-transférase
ASAT	: Aspartate amino-transférase
ASP	: Abdomen sans préparation
BK	: Bacilles de Kokh
BOM	: Biopsie ostéo-médullaire
CHR	: Centre hospitalier régional
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CM	: Cellularité mixte
CNSS	: Caisse nationale de sécurité sociale
COPP	: Cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone
CRP	: C-réactive protéine
CRS	: Cellule de Reed-Sternberg
CSH	: Cellule souche hématopoïétique.
EBER	: Epstein-Barr, Encoded RNA
EBV	: Epstein-Barr virus
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
GOT	: Glutamate oxaloacétique transaminase
GPT	: Glutaminopyruvique kinase
Hb	: Hémoglobine
HLA	: Human leukocyte antigen
HMG	: Hépatomégalie
HSMG	: Hépto-splénomégalie
HVB	: Hépatitis virus B
HVC	: Hépatitis virus C
ICE	: Ifosfamide, Carbazine, Etoposide
IDR	: Intradermo-réaction à la tuberculine
Ig	: Immunoglobuline

IL	: Interleukines
IMT	: Index médiastino-thoracique
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LDH	: Lactate déshydrogénase
LH	: lymphome Hodgkinien
MDH	: maladie de Hodgkin
NFS	: Numération formule sanguine
OPPA	: Vincristine, doxorubicine, procarbazine, prednisone
ORL	: Oro-rhino-laryngé
PAL	: Phosphatase alcaline
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PQ	: Plaquettes
RAMED	: Régime d'assistance médicale
RC	: Rémission complète
RCC	: Rémission complète continue
REAL	: Revised European American Lymphoma
RP	: Rémission partielle
RT	: Radiothérapie
SLT	: syndrome de lyse tumorale
SN	: scléro- nodulaire
TAP	: Thoraco-abdomino-pelvienne
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie par émission des positons
TNF	: Tumor-Necrosis-Factor
VAMP	: Vinblastine, doxorubicine, méthotrexate, prednisone
VIH	: virus d'immunodéficience humain
VS	: Vitesse de sédimentation
YGT	: Gamma glutamyl transférase

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: répartition des malades selon leur âge au diagnostic. ....	22
Figure 2: Répartition des patients selon le sexe. ....	23
Figure 3: Répartition géographique des patients en fonction du milieu d'habitation. ....	24
Figure 4: Répartition des patients en fonction de la région d'origine. ....	24
Figure 5: Répartition des patients selon leurs niveaux socio-économiques. ....	25
Figure 6: Répartition des patients selon leur voie de référence. ....	26
Figure 7 : Pourcentage de la présentation des signes B chez nos malades. ....	29
Figure 8: Pourcentage des malades ayant présenté des différents signes B. ....	30
Figure 9: Répartition des patients en fonction des principales aires ganglionnaires atteintes. ....	31
Figure 10: Répartition des patients selon le type histopathologique. ....	34
Figure 11: Radiographie thoracique de face montrant un élargissement médiastinal en rapport avec des ADP médiastinales chez une de nos patients. ....	35
Figure 12: TDM cervicale montrant une ADP latéro- cervicale. ....	36
Figure 13 : TDM thoracique montrant une ADP du médiastin moyen chez un de nos patients. ....	38
Figure 14 : TDM thoracique montrant une masse du médiastin antérieur en rapport avec une coulée d'ADP chez un de nos patients. ....	38
Figure 15: Répartition des patients en fonction des anomalies de l'hémogramme. ....	43
Figure 16: Répartition des patients en fonction du délai entre l'admission et le diagnostic. ....	48
Figure 17: Répartition des malades selon le groupe pronostique. ....	50
Figure 18 : Répartition de nos patients selon leurs modes d'évolution. ....	54
Figure 19 : Répartition des patients en fonction des différentes complications survenues au cours du traitement. ....	57
Figure 20: Distribution de principales chaînes lymphatiques de l'organisme. ....	61
Figure 21 : structure d'un ganglion lymphatique. ....	63
Figure 22 : les différents compartiments d'un ganglion lymphatique. ....	63
Figure 23: Répartition selon l'âge d'une série de 181 patients admis en Hémato-oncologie Pédiatrique de Casablanca 1979-2000. ....	67
Figure 24: Image microscopique montrant l'aspect de noyaux en miroir qui caractérise la CRS. ....	82
Figure 25: Aspect microscopique de la CRD (fort grossissement) ....	82
Figure 26: Aspect macroscopique de la cellule de Hodgkin. ....	85
Figure 27 : Schéma représentant les 4 stades de la classification d'Ann-Arbor. ....	116

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Nombre de cas de MDH par année d'étude. ....	21
Tableau 2: Répartition des patients en fonction des tranches d'âge et d'année de recrutement. ....	22
Tableau 3: Répartition des malades selon la durée d'évolution des symptômes avant la consultation dans notre service. ....	27
Tableau 4: Répartition des patients selon leurs motifs de consultation.....	28
Tableau 5 : Valeurs d'hémoglobine chez nos patients.....	43
Tableau 6 : Classification anatomo-clinique d'Ann-Arbor.....	46
Tableau 7 : Répartition de nos malades selon la stadification anatomo clinique.....	47
Tableau 8 : Corrélation stade clinique/ type histologique.....	47
Tableau 9: Répartition des patients en fonction du délai de la prise en charge.....	49
Tableau 10: Protocole VAMP.....	51
Tableau 11: Protocole OPPA.....	51
Tableau 12: Protocole COOP.....	51
Tableau 13: Tableau récapitulatif .....	58
Tableau 14: Distribution des sous-types histologique dans les études pédiatriques.....	88
Tableau 15: Classification de Lukes-Rye et de l'OMS [24].....	92
Tableau 16: Evaluation initiale de la MDH.....	93
Tableau 17: classification d'Ann-Arbor .....	117
Tableau 18 : Classification d'Ann-Arbor modifiée à Cotswolds .....	119



# ***INTRODUCTION***

---

La maladie de Hodgkin (MDH) est une affection maligne du tissu lymphoïde caractérisée par la prolifération de cellules particulières appelées cellules de Reed-Sternberg (CRS). Cette prolifération est associée d'une façon variable à une hyperplasie lymphoïde et parfois à un granulome inflammatoire. C'est une hémopathie maligne, qui atteint initialement les ganglions lymphatiques, puis diffuse par voie lymphatique ou par voie sanguine à d'autres organes lymphoïdes ou non [1]. Elle est fréquemment rencontrée chez les adolescents et chez les jeunes adultes avec une proportion variable en fonction des pays.

Chez l'enfant, la MDH représente 15 à 30% des lymphomes malins. Son pronostic s'est considérablement amélioré durant les 3 dernières décennies. Dans les pays développés, la survie à long terme est passée de 40% durant les années 60 à plus de 90% dans les années 90, faisant de cette hémopathie un modèle de réussite en oncologie pédiatrique. Ces résultats ont pu être atteints grâce à une identification des facteurs pronostiques qui ont permis une adaptation de protocoles thérapeutiques efficaces et peu toxiques ayant deux objectifs, la poursuite de l'amélioration de la survie dans les quelques formes qui restent de pronostic sévère et la désescalade thérapeutique dans les formes de pronostic favorable afin d'obtenir les meilleurs résultats avec le minimum de séquelles à long terme. Cependant, la résistance et les rechutes après traitement et surtout celui des séquelles et des complications à long terme restent un véritable problème de prise en charge de la MDH chez l'enfant [2.3].

Dans les pays en voie de développement et au Maroc, la prise en charge de la MDH souffre de plusieurs entraves, particulièrement le diagnostic qui reste tardif. Ainsi, les progrès de la médecine moderne n'ont pu être reproduits du fait de l'insuffisance des ressources mises à la disposition des équipes soignantes, et le nombre très faible de centres prenant en charge ces patients [4-5].

Le but de notre travail est de :

- Evaluer la prévalence de la MDH chez les enfants colligés au sein de l'unité d'oncologie pédiatrique au service de pédiatrie du CHU Hassan II Fès.
- Identifier les particularités cliniques, radiologiques et anatomo- pathologiques de la MDH chez l'enfant.
- Evaluer les moyens thérapeutiques administrés dans notre contexte.
- Evaluer la réponse au traitement et l'évolution des patients.
- Identifier les contraintes et les problématiques de prise en charge et de suivi au long court de ces patients.

# *MATERIEL ET METHODES*

---

# I. Description de l'étude

## A. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique portant sur les patients suivis pour MDH au sein de l'unité d'oncologie du service de pédiatrie CHU Hassan II de Fès durant une période de 2 ans et 10 mois, allant de Février 2010 à Décembre 2012.

## B. Matériel

- Registre de l'unité d'oncologie pédiatrique.
- Dossiers des malades sous formes papier et informatisés.
- Fiches d'exploitation comportant les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des cas diagnostiqués ainsi que leur évolution.

## C. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion sont :

- Age inférieur à 16 ans.
- MDH confirmée par l'histologie.
- Tous les stades de la MDH.
- Tous les types de la MDH.
- Patients pris en charge au sein de l'unité d'oncologie pédiatrique de Fès.

Les critères d'exclusion :

Tous les MDH diagnostiqués et suivis au sein d'un autre centre et qui n'ont séjourné chez nous que pour la gestion d'une urgence, un besoin transfusionnel ou l'administration d'un médicament (chimiothérapie) d'une manière transitoire.

Nous avons étudié :

- Les données épidémiologiques : âge, sexe, région d'origine et niveau socio-économique.
- Les données cliniques : motif de consultation, délai entre l'apparition du premier symptôme et la consultation, les signes fonctionnels et physiques.
- Les moyens diagnostiques radiologiques et histologiques.
- Les types histologiques.
- Le bilan d'extension :
- Le bilan de retentissement :
- Les protocoles thérapeutiques utilisés.
- Les complications : aussi bien celles liées à la progression tumorale que celles liées à la chimiothérapie ou à la radiothérapie.
- L'évolution des patients : ainsi on a considéré que le patient est en :
  - Rémission complète (RC) : si disparition complète des signes locaux de la maladie et qui ne sont plus décelables à l'examen clinique ou à l'imagerie.
  - Rémission complète continue (RCC) : si la rémission a persisté après l'arrêt du traitement.
  - Rémission partielle (RP) : si disparition incomplète des signes locaux de la maladie;
  - Résistance : si augmentation ou non régression du volume de la tumeur malgré la chimiothérapie;
  - Reprise évolutive de la maladie : si régression de la tumeur sous chimiothérapie puis flambée au cours ou juste après arrêt du traitement.
  - Abandon : si un patient n'a pas terminé son traitement et qui arrête le protocole avant sa fin.

## D. Analyse statistique

Les données ont été recueillies à partir des dossiers cliniques des patients sous la forme papiers et la forme informatisée, les cahiers de liaison, et les fiches de prescriptions, ainsi que des comptes-rendus de séjours au sein du service de radiothérapie. Pour uniformiser la récolte des informations, chaque dossier a fait l'objet d'une fiche type exploitant les données épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques et histologique ainsi que la prise en charge thérapeutique. Par la suite ces données ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique en utilisant le logiciel 'Epi Info 07'.

## E. Fiche d'exploitation

Pour la simplification du travail, nous avons établi des fiches pour l'exploitation des renseignements de chaque dossier, fiches dont nous donnons ci-dessous la reproduction :

Fiche d'exploitation de la MDH  
Unité d'héματο-oncologie pédiatrique

- Date :
- Nom et prénom : IP :
- Date de naissance : Age au diagnostic :
- Sexe :
  - M : F :
- NSE : bas : Moyen : Élevé :
- Origine géographique : Urbain : Rural :
- Assurance : Indigent : CNSS : CNOPS : FAR :  
Autres :
- ATCD :
  - Contage tuberculeux :
  - Infection à l'EBV :
  - Infection à l'HIV :
  - Autres ATCDs personnels :
  - ATCDs familiaux :
- Histoire de la maladie:
  - Durée d'évolution des symptômes :
  - Motif de consultation :
- Examen clinique :
  - Etat général :
    - T° : TA= FC= FR=
  - Signe B: Fièvre ; amaigrissement ; sueurs ; prurit
  - ADP : siège: Taille:
    - Bilatérales : symétrie :
  - SMG : Taille
  - HMG : FH :
  - Examen ORL:
  - Autres :



- Bilans :

- Bilan biologique :

- § NFS :

GB :	PNN :	lympho:
Hb :	VGM :	CCMH :
Plq:		

- § VS = H1 < 30 : H1 > 30 :

- § CRP :

- § Fg :

- § Ferritinémie :

- § EPP : Albumine: Alph1glob :

Alph2glob :	Gamma glob:
-------------	-------------

- § LDH :

- § Bilan hépatique :

ASAT :	ALAT :	GTT :	PAL :
--------	--------	-------	-------

Bil T :	Bil D :	Bil I :
---------	---------	---------

- § Bilan rénal : Urée : Créat :

- § Protidémie :

- § Acide urique :

- § Na+ :

- § K+ :

- § IDR :

- § Recherche de BK:

- § Sérologie : VIH: HBV : HVC :

- ✓ Bilan radiologique :

- § Radio thoracique : Face : Profil : IMT =

- § TDM cervicale:

ADP :	
Siège :	taille :

- § TDM thoracique :

ADP médiastinales :	
Siège :	taille :

Lésions pulmonaires :	
Siège:	Taille :

Autres lésions :

- § TDM abdomino-pelvienne :

HMG :	SMG :
-------	-------

ADP :	siège :
-------	---------

taille :
----------

Autres lésions:

§ Echographie abdomino-pelvienne :

HMG :

SMG :

ADP :

siège :

taille :

§ Echographie cervicale :

§ PET Scann :

§ Scintigraphie osseuse :

§ Autres bilans:

✓ Etude histologique :

§ Sièges de la biopsie :

§ Résultats anatomo-pathologiques :

§ Immuno-histochimie :

CD15 : CD30 :

Autres marqueurs :

§ Type histologique :

§ Biopsie ostéo-médullaire:

✓ Stadification finale de la maladie :

✓ Prise en charge thérapeutique :

§ Délai entre consultation ou hospitalisation et diagnostic:

§ Délai entre diagnostic et début du traitement:

§ Protocole thérapeutique:

§ Date du début de traitement:

- Chimiothérapie :

Protocole :

Nombre de cures:

- Réponse :

ü Après 2 cures : < 50% > 50%

non évaluable:

Abandon :

ü Après 4 cures : < 70% > 70%

non évaluable:

Non fait :

Abandon :

ü Fin chimio :

Rémission complète:

Rémission partielle :

Résistance ou échec:

Reprise évolutive:

Non évaluable :

Non faite :

- Radiothérapie :

Délai entre fin chimio et début RT :

§ volume :

○ Sus-diaphragmatique :

Mantelet : Cervico-sus-claviculaires : Petit mantelet : Médiastin :

○ Sous-diaphragmatique :

Y inversé : Lombo-aortique+ rate : Inguinale :

§ Dose :

§ Durée :

§ Fractionnement :

§ Etalement :

§ Réponse :

Ù Evaluation Fin de traitement :

\* Clinique :

\* TDM cervico TAP :

\* Echo abdo-pelv :

\* NFS :

Hb = VGM = CCMH =

GB = PNN = Lymph =

Pq =

\* VS=

\* Fg=

\* EPP :

Albumine : Alph1glob

Alph2glob : Gamma glob :

√ Evolution :

Rémission complète :

Rémission partielle :

Résistance ou échec :

Reprise évolutive :

Rechute :

Abandon :

Décès :

§ Complications :

- Neutropénie fébrile : PNN= T°= Foyer :

Résultats bactériologique :

Résultats radiologique :

Traitement :



# *RÉSULTATS*

---

## I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

### A. Fréquence

Au cours de la période allant de février 2010 jusqu'à décembre 2012, l'unité d'oncologie pédiatrique du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès a colligé 296 nouveaux cas d'affections malignes chez l'enfant, parmi eux 25 cas ont été diagnostiqués comme MDH, soit une incidence de MDH de 8.5% des cas de cancer de l'enfant diagnostiqués au cours de cette période. Le tableau suivant illustre la répartition des cas selon les années d'étude (Tableau : 1).

Tableau 1 : Nombre de cas de MDH par année d'étude.

Année	Nombre des cas exploités	Pourcentage par rapport au total des cas
2010	8	32%
2011	7	28%
2012	10	40 %
Total	25	100%

### B. Age

L'âge de nos malades varie entre 3 et 14 ans avec une moyenne de  $10,24 \pm 5.25$  ans. Le maximum de fréquence de la MDH est estimé entre 12 et 16 ans (12 cas soit 48%), suivie par la tranche d'âge entre 8 et 12 ans (7 cas soit 28%), puis la tranche d'âge entre 4 et 8 ans (5 cas soit 20%), un seul malade est âgé moins de 4 ans soit 4% des cas (Figure. 1) (Tableau : 2).

Tableau 2: Répartition des patients en fonction des tranches d'âge et d'année de recrutement.

Age	2010	2011	2012	Total	%
0 - 4 ans	1	0	0	1	4%
4 - 8 ans	1	1	3	5	20%
8 - 12 ans	2	2	3	7	28%
12 -16 ans	4	4	4	12	48%
Total	8	7	10	25	100%

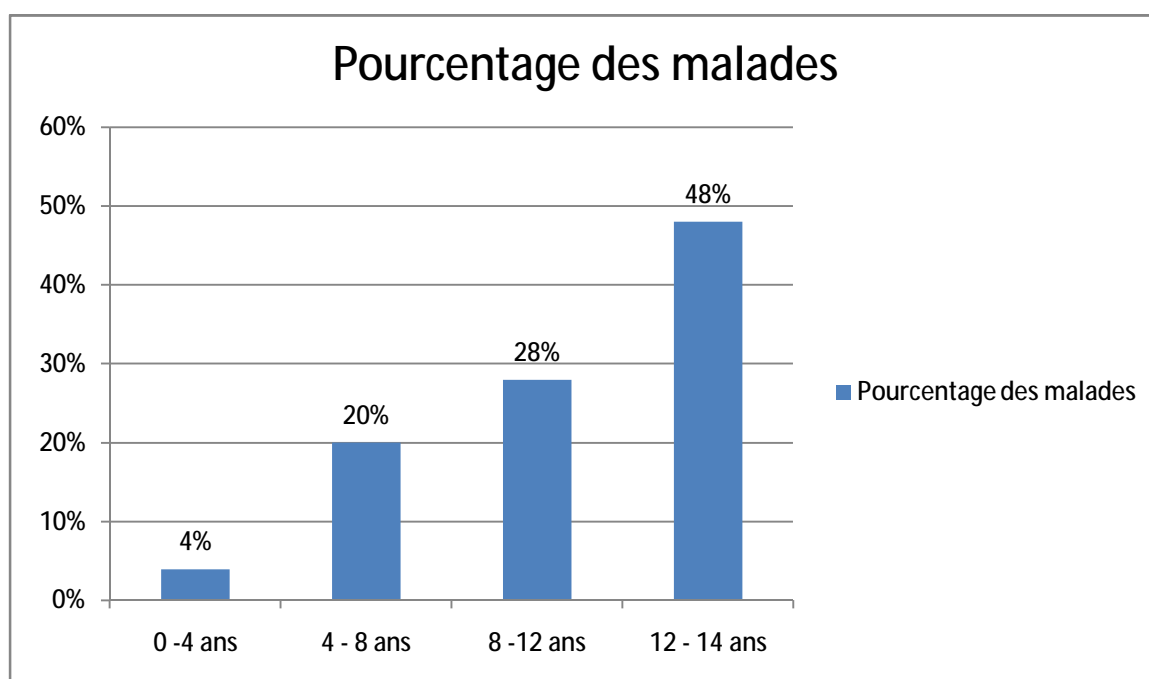


Figure 1: répartition des malades selon leur âge au diagnostic.

### C. Sexe-ratio

Nous avons noté une nette prédominance féminine, avec 16 filles soit 64% des cas ; et 9 garçons soit 36% des cas, soit un sexe ratio Garçon/fille de 0,56.

La moyenne d'âge des filles est de  $11.28 \pm 3.42$  ans, et la moyenne d'âge des garçons est de  $7.94 \pm 2.89$  ans (Figure : 2).

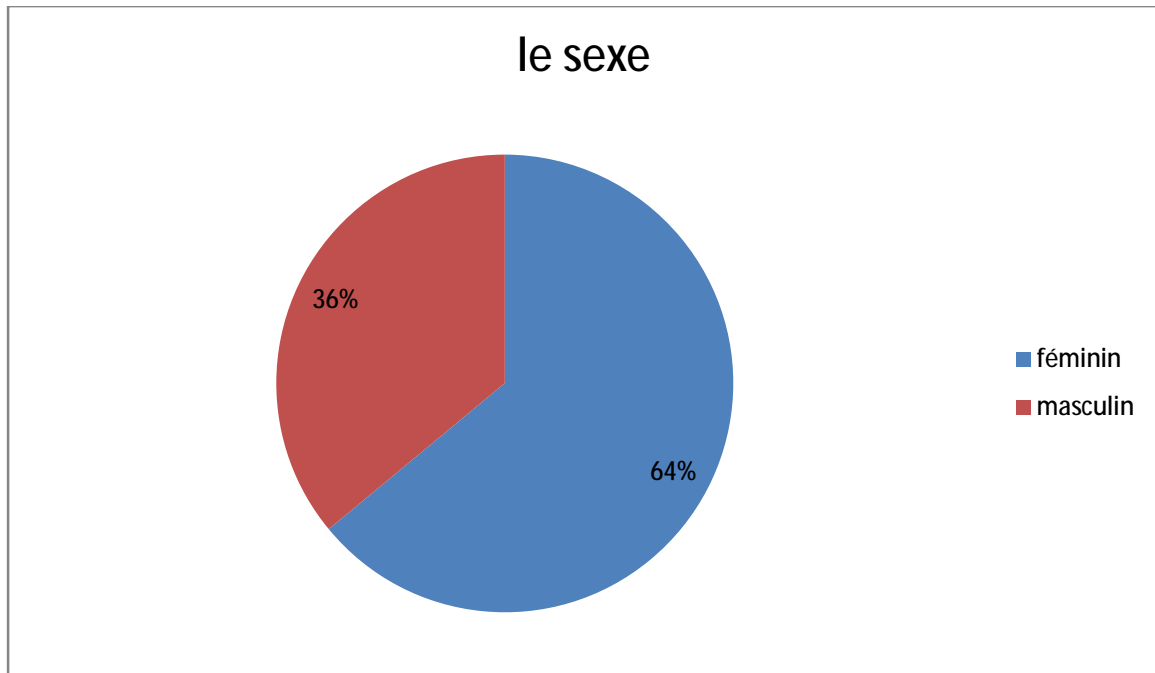


Figure 2: Répartition des patients selon le sexe.

### D. Origine géographique :

48% de nos malades proviennent d'un milieu rural et 52% du milieu urbain (Figure : 3, 4).

- 10 patients sont originaires de Fès et ses régions soit 40%;
- 3 patients originaires d'Errachidia et ses régions soit 12%;
- 3 patients originaires de Meknès et régions 12% ;
- 2 patients originaires de Taza soit 8% ;
- 1 patient originaire de Séfrou soit 4% ;
- 1 patient originaire de Taounate soit 4% ;
- 1 patient originaire de Khenifra soit 4% ;



- 1 patient originaire d'Oujda soit 4% ;
- 1 patient originaire de Tissa soit 4%. ;
- 1 patient originaire de Nador soit 4% ;
- 1 patient originaire de Chaouen soit 4%.

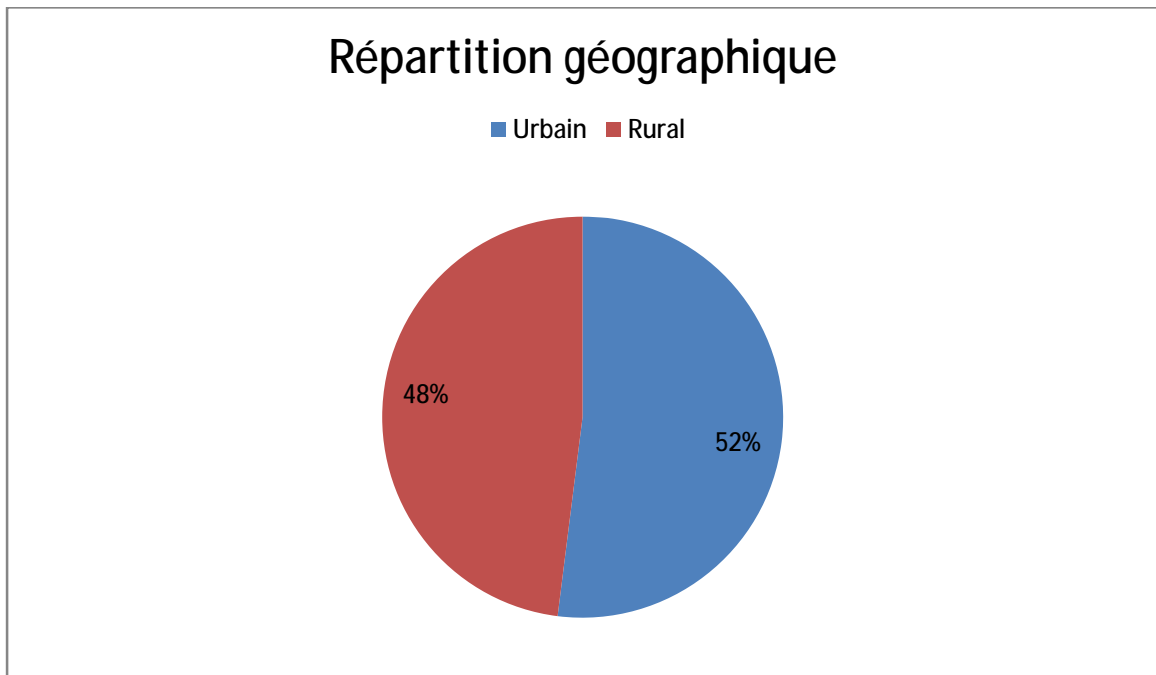


Figure 3: Répartition géographique des patients en fonction du milieu d'habitation.

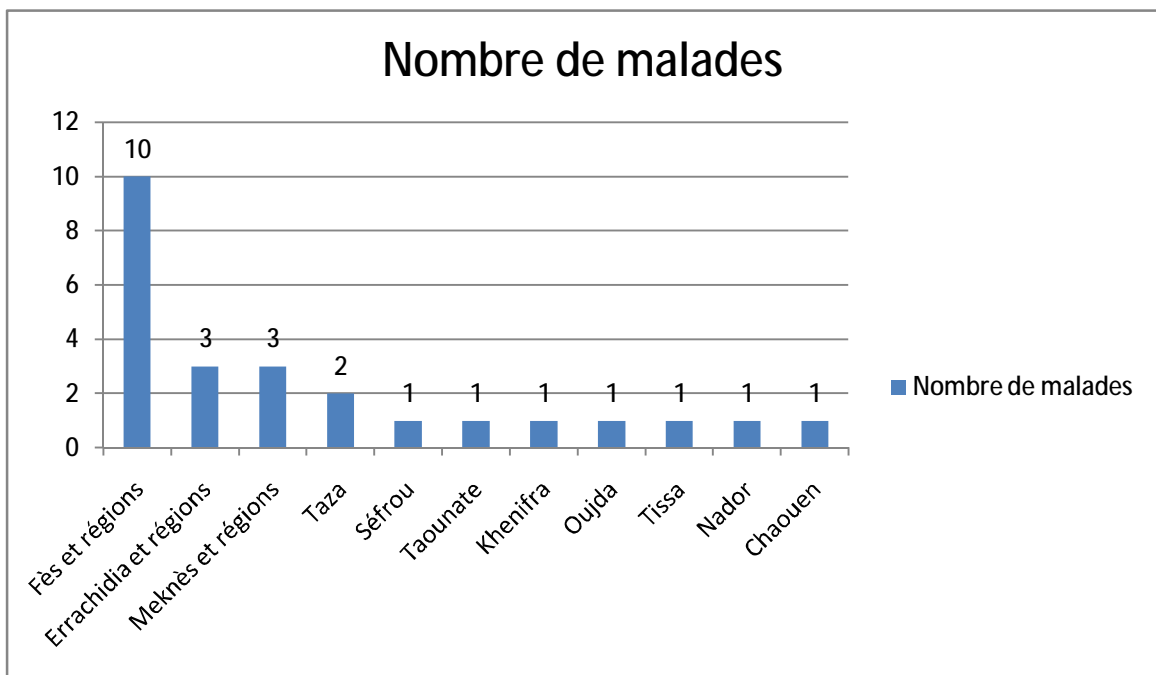


Figure 4: Répartition des patients en fonction de la région d'origine.

## E. Niveau socio-économique

- 4 malades sont d'un niveau socio-économique moyen soit 16% des cas, dont un patient a l'assurance sociale « Caisse Nationale de Sécurité Sociale (CNSS) ».

- 21 malades sont de bas niveau socio-économique soit 84% des cas, dont 13 ont une couverture sociale (RAMED), et 8 ont le certificat d'indigence (Figure : 5).

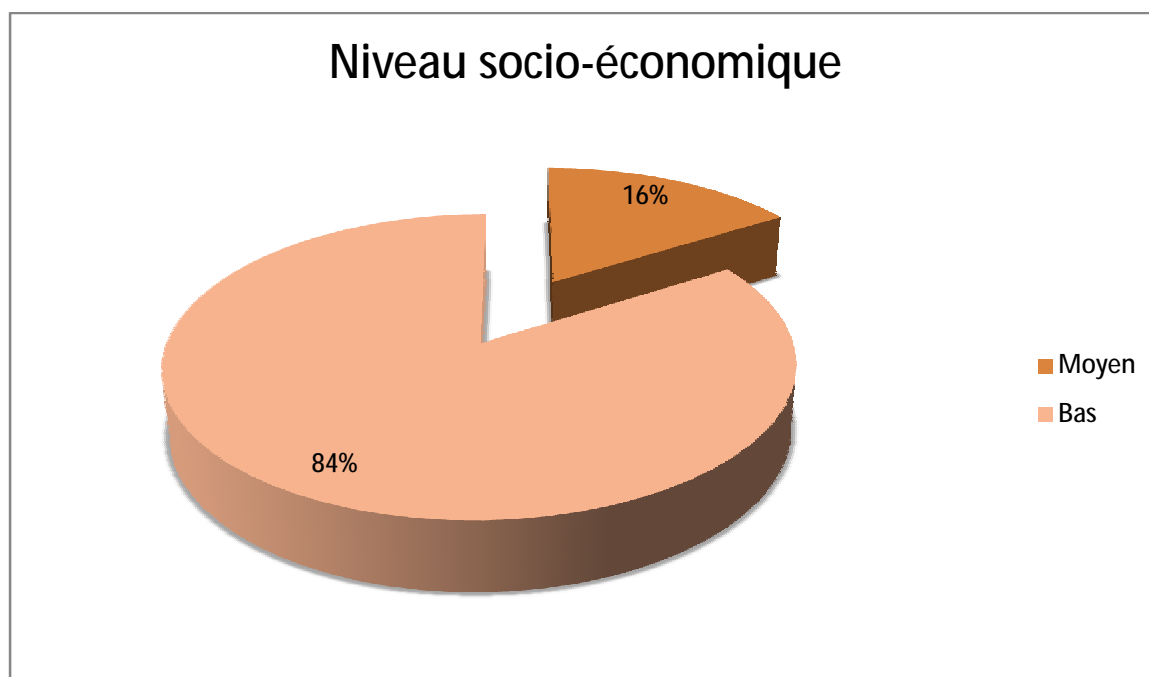


Figure 5: Répartition des patients selon leurs niveaux socio-économiques.

## F. Voie de référence

La voie de référence est l'un des paramètres qu'on a analysé dans notre étude afin de cerner les services sources et avoir une idée sur l'itinéraire du patient avant de bénéficier d'une prise en charge spécialisée adaptée. Les résultats de notre étude ont montré que :

- 5 patients ont consulté directement au service de pédiatrie, soit 20% des cas.
- 8 malades ont été référés par un Centre Hospitalier Régional ou provincial, soit 32% des cas.
- 7 malades ont été adressés par un service d'ORL soit 28% des cas.
- 2 malades provenaient du secteur privé (adressés par des pédiatres), soit 8% des cas.
- un malade a été référé du service pédiatrie chirurgicale (4%) ;
- un malade est référé par un généraliste (4%),
- un malade a été référé de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (4%).

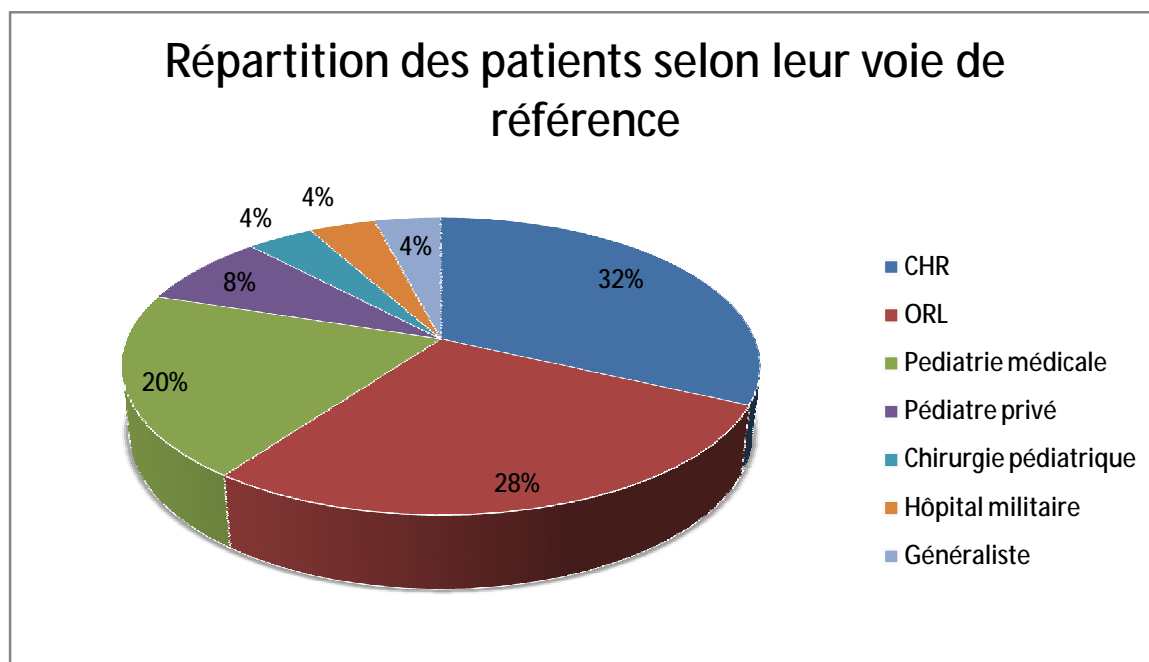


Figure 6: Répartition des patients selon leur voie de référence

## II. MANIFESTATIONS CLINIQUES

### A. Durée d'évolution des symptômes

L'interrogatoire trouve un délai de 3 semaines à 1 an entre l'apparition de la symptomatologie et la consultation dans notre service avec une moyenne de 60 jours. A noter que certains malades ont déjà consulté chez des médecins généralistes ou chez des pédiatres, et ayant reçu un traitement symptomatique ou antibiothérapie non spécifique sans amélioration.

8% des patients ont consulté au cours du premiers mois, 20% des cas ont consulté dans un délai entre 1 et 3 mois, 16% des cas après un délai entre 3 et 6 mois, 28% des cas ont consulté après une durée d'évolution entre 6 à 9 mois et 28% des cas ont consulté dans un délai entre 9 et 12 mois. A noter que 56% des patients ont consulté chez nous après une durée d'évolution qui a dépassé 6 mois.

Le tableau suivant met en évidence le délai entre l'apparition des premiers signes et l'hospitalisation (Tableau : 3).

Tableau 3: Répartition des malades selon la durée d'évolution des symptômes avant la consultation dans notre service.

Durée	Nombre de cas	% des cas
< 1 mois	2	8%
1-3 mois	5	20%
3- 6 mois	4	16%
6- 9 mois	7	28%
9-12 mois	7	28%
Total	25	100%

## B. Circonstances de découverte:

Dans notre série, les adénopathies (ADP) étaient le motif de consultation le plus retrouvé chez la majorité des patients soit 92% cas. La localisation cervicale est la plus fréquente soit 60% des cas, 24% des cas présentent une localisation cervicale droite, 16% des cas une localisation cervicale gauche et la bilatéralité des ADPs cervicales est retrouvée chez 20% des cas. Un patient a présenté une ADP axillaire droite (4%) et un autre axillaire gauche (4%), ainsi qu'un seul patient a présenté une ADP inguinale (4%).

Un malade a été admis pour une fièvre prolongée, et un autre pour une dyspnée dans un contexte d'altération de l'état générale (AEG). Le tableau ci-dessous représente les différents motifs de consultation (Tableau : 4).

Tableau 4: Répartition des patients selon leurs motifs de consultation

Motif de consultation	Nombre des cas	% des cas
Polyadénopathie	5	20%
ADP Cervicale droite	6	24%
ADP Cervicale gauche	4	16%
ADP Cervicale bilatéral	5	20%
ADP Axillaire droite	1	4%
ADP Axillaire gauche	1	4%
ADP Inguinale	1	4%
Dyspnée	1	4%
Fièvre prolongée	1	4%
Total	25	100%

## C. Principales manifestations

### 1- Signes B :

La fièvre, l'amaigrissement, les sueurs et le prurit ont été présents chez 14 patients (soit 56% des cas). 44% des cas soit 11 patients n'ont pas présenté de signes B (Figure : 7 et 8)

13 patients de notre série soit 52% des cas ont présenté une fièvre chiffrée entre 37,8 et 38,5 °C. La perte de poids a été notée chez 10 malades de notre série soit 40% des cas, mais elle n'a été chiffrée que chez 4 malades, cette perte de poids a varié entre de 2 à 10 kg. 6 patients soit 24% des cas ont présenté des sueurs et un seul patient avait du prurit soit 4%.

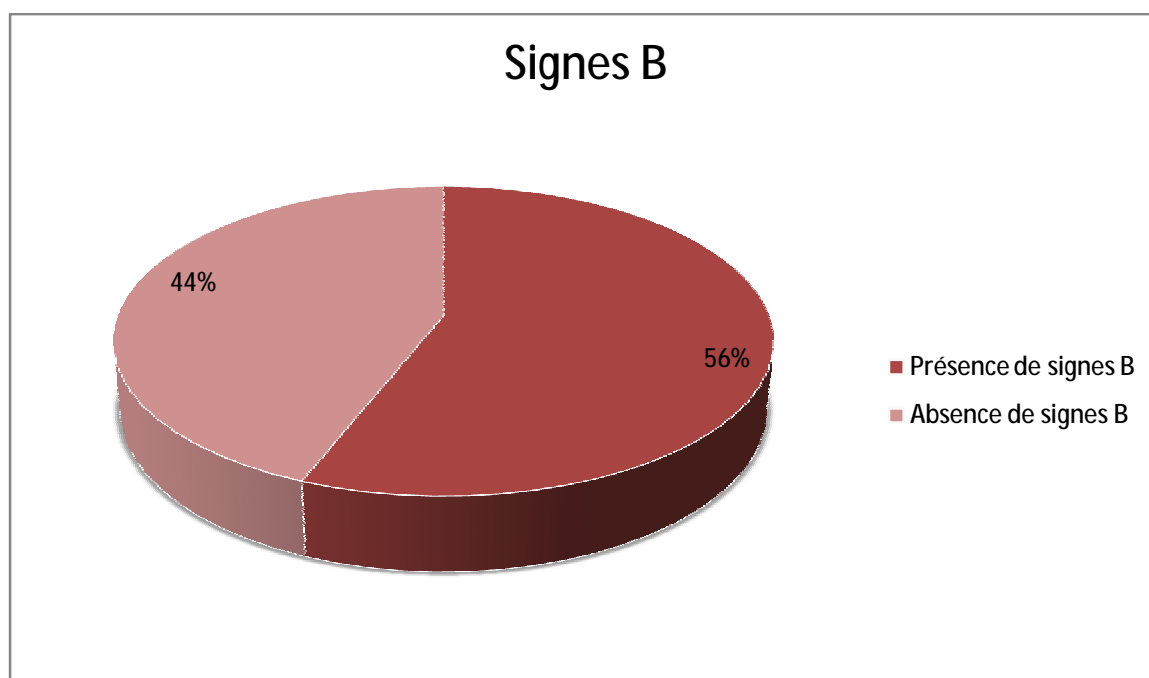


Figure 7 : Pourcentage de la présentation des signes B chez nos malades.

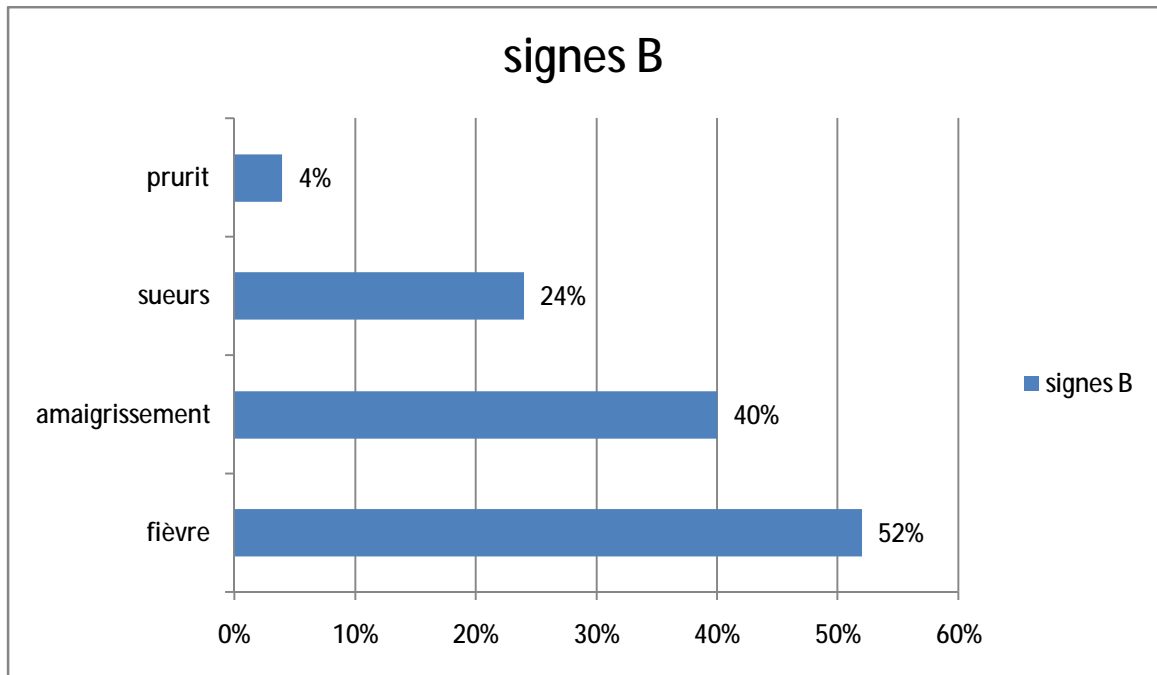


Figure 8: Pourcentage des malades ayant présenté des différents signes B.

## 2- Les adénopathies (ADP) :

Tous nos patients ont présenté des ADP à l'examen clinique (Figure : 9).

La localisation ganglionnaire cervicale a été retrouvée à l'examen clinique chez tous les malades :

- 13 malades soit 52% avaient une localisation au niveau de la chaîne sus-claviculaire, dont 6 patients ont des ADP bilatérales, 3 malades ont présenté des ADP sus-claviculaires droites, la localisation gauche a été retrouvée chez 4 malades.
- 14 malades soit 56% ont présenté une atteinte de la chaîne jugulo-carotidienne, dont 8 patients ont une atteinte bilatérale, 5 malades ont une localisation droite et un seul patient a la localisation gauche.
- 7 malades soit 28% ont une atteinte de la chaîne spinale dont 3 ont présenté une atteinte bilatérale, deux malades ont une atteinte gauche et deux autres patients ont une localisation droite.

- 7 malades soit 28% avaient une localisation au niveau de la chaîne sous-maxillaire, l'atteinte droite a été retrouvée chez 3 malades, l'atteinte gauche chez 2 malades et la bilatéralité chez 2 autres malades.

La chaîne inguinale était atteinte chez 10 malades soit 40% des cas, dont 6 malades ont une localisation bilatérale et 4 malades ont une localisation droite.

7 malades soit 28% ont une atteinte de la chaîne axillaire. 3 malades avec une localisation bilatérale, 3 autres avec une localisation droite et un seul malade a une atteinte de la chaîne axillaire gauche isolée.

A noter que tous les malades avaient des associations des multiples chaînes différentes (polyADPs), au minimum deux associations.

La taille des ADP est estimée à l'examen clinique entre 1.5 et 6 cm, et le regroupement en magma a été retrouvé chez 7 patients, sa taille a variée entre 3 cm et 8 cm.

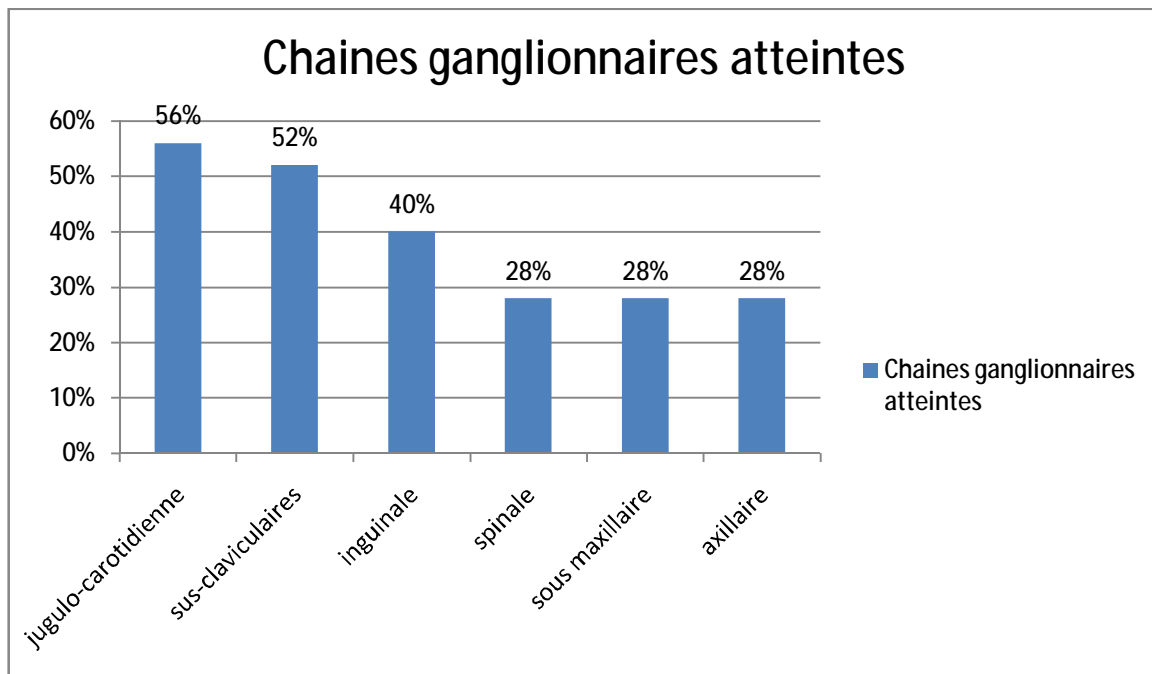


Figure 9: Répartition des patients en fonction des principales aires ganglionnaires atteintes.



### 3- Hépto-splénomégalie (HSMG) :

Sur le plan clinique, la splénomégalie (SMG) était présente chez 5 patients soit 20% des cas et l'héptomégalie (HMG) chez 1 seul patient représentant 4% des cas.

### 4- Autres signes physiques :

1 malade soit 4% des cas avait une masse épigastrique avec voussure et une circulation veineuse collatérale,

Une patiente soit 4% des cas a présenté une dyspnée avec œdème en pèlerine en rapport avec un syndrome cave supérieur.

1 malade soit 4% des cas avait un abdomen distendu et sensible dans sa totalité.

Les œdèmes des membres inférieure prenant le godet sont retrouvés chez un patient soit 4% des cas de nos malades.

### 5- Le reste de l'examen somatique :

- L'examen ORL a été réalisé chez tous les patients est revenu normal sauf chez 2 malades soit 8% des cas qui ont présenté respectivement une hypertrophie amygdalienne et une hypertrophie gingivale.
- Le reste de l'examen somatique est sans particularité chez tous nos patients.

### III. DIAGNOSTIC POSITIF

#### A. Moyens diagnostiques

Le diagnostic de certitude repose essentiellement sur l'étude histologique et immuno-histochimique des cellules tumorales biopsiées au niveau des chaînes ganglionnaires atteintes. Ainsi, la biopsie ganglionnaire était réalisée systématiquement chez tous les patients.

Il s'agit d'une biopsie de l'ADP cervicale dans 23 cas (92%), une biopsie d'ADP axillaire dans un cas (4%), et une biopsie d'ADP médiastinale par une médiastinoscopie dans un cas (4%).

#### B. Résultats histologiques

Dans notre série le type histologique prédominant est le type scléro nodulaire (type II) qui est retrouvé chez 22 malades soit 88% des cas, le reste des cas soit 12% des patients est représenté par le lymphome hodgkinien à cellularité mixte (type III). Les autres types histopathologiques de la MDH étaient absents dans notre série (Figure : 10).

Sur le plan immunohistochimique, tous les patients ont exprimé CD15+ et CD30+, 2 parmi eux ont exprimé le CD20+ (8%).

Un patient a été classé comme type I à prédominance lymphocytaire, la relecture au sein du laboratoire de notre CHU à reclasser le patient comme lymphome classique à cellularité mixte type III.

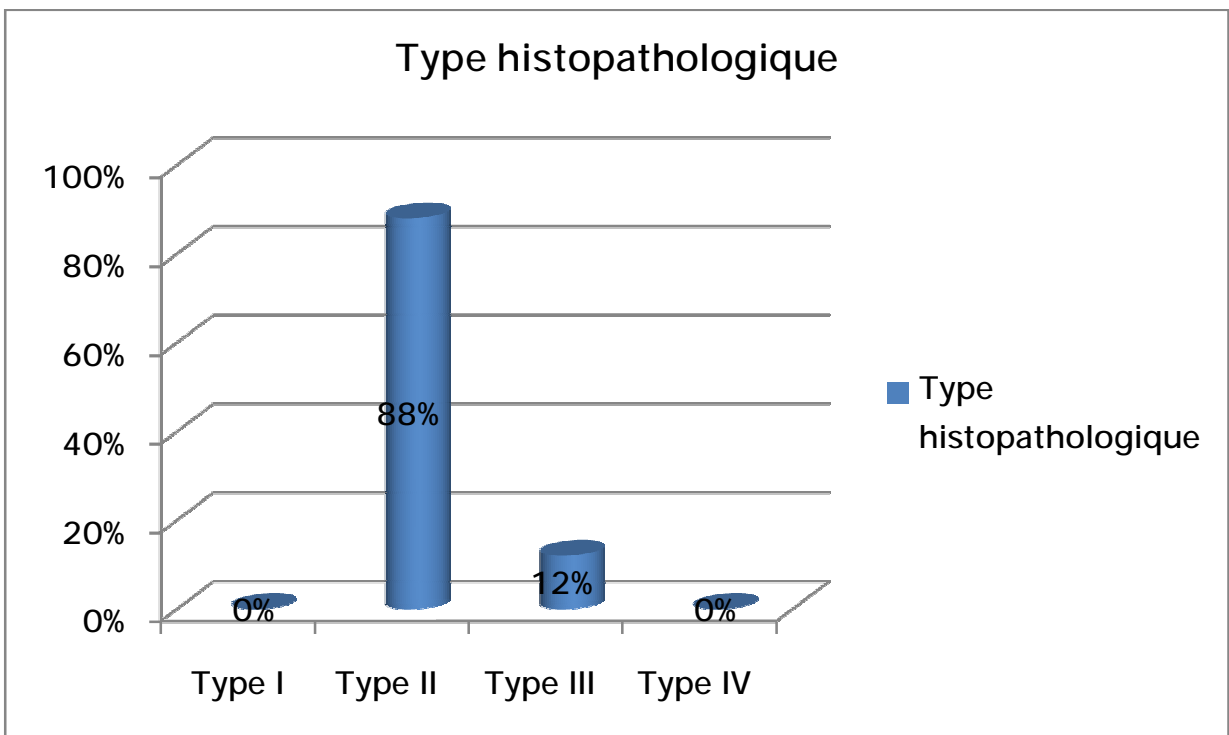


Figure 10: Répartition des patients selon le type histopathologique.

## IV. BILAN D'EXTENSION

### A. Bilan radiologique

#### 1) Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique est réalisée chez tous les patients de notre série, revenant normale dans 17 cas, et elle a objectivé :

- Un élargissement médiastinale chez 5 patients (20%).
- Une opacité basithoracique droite dans 2 cas soit (8%).
- Une opacité alvéolaire avec un syndrome alvéolo-interstitiel diffus aux deux champs pulmonaires chez un patient soit 4 % des cas.

- L'index médiastino-thoracique (IMT) a été calculé chez tous les patients, et qui varie entre 0.12 à 0.46 cm, 20 patients (80%) ont un IMT normal inférieur à 0.33 et 5 patients avaient un IMT supérieur à 0.33, soit 20% des cas, (Figure : 11).

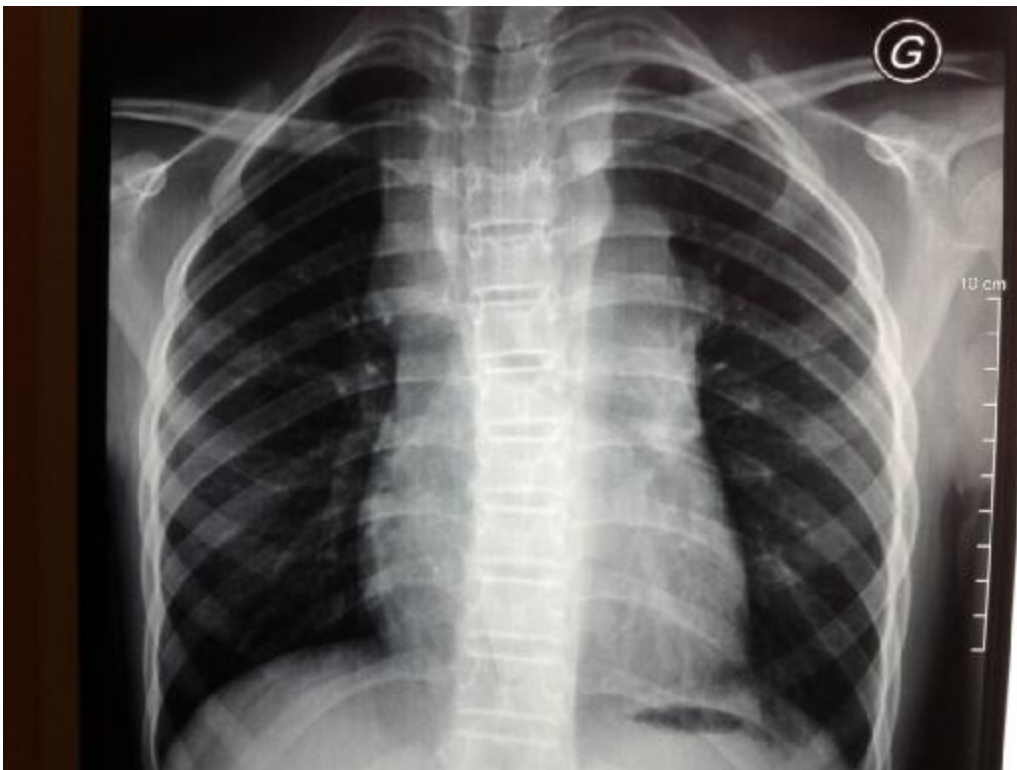


Figure 11: Radiographie thoracique de face montrant un élargissement médiastinal en rapport avec des ADP médiastinales chez une de nos patients.

## 2) TDM cervicale :

La TDM cervicale prenant le cavum a été réalisé systématiquement chez tous nos patients dans le cadre du bilan d'extension, revenant normale dans 2 cas soit 8% des cas.

- Les ADP sus claviculaires ont été retrouvées chez 13 patients de notre série soit 52% des cas (Figure : 12).
- La chaîne jugulo-carotidienne est atteinte chez 10 patients soit 40% des cas.
- La chaîne spinale est atteinte chez 7 patients soit 28% des cas.
- La chaîne sous maxillaire est atteinte chez 4 patients soit 16% des cas.
- Un épaissement de 25mm d'allure tumorale des parois du cavum a été retrouvé chez un seul malade (4%).
- Un nodule de 2 cm en regard de la paroi postéro-latérale gauche du cavum a été retrouvé chez un seul malade (4%).

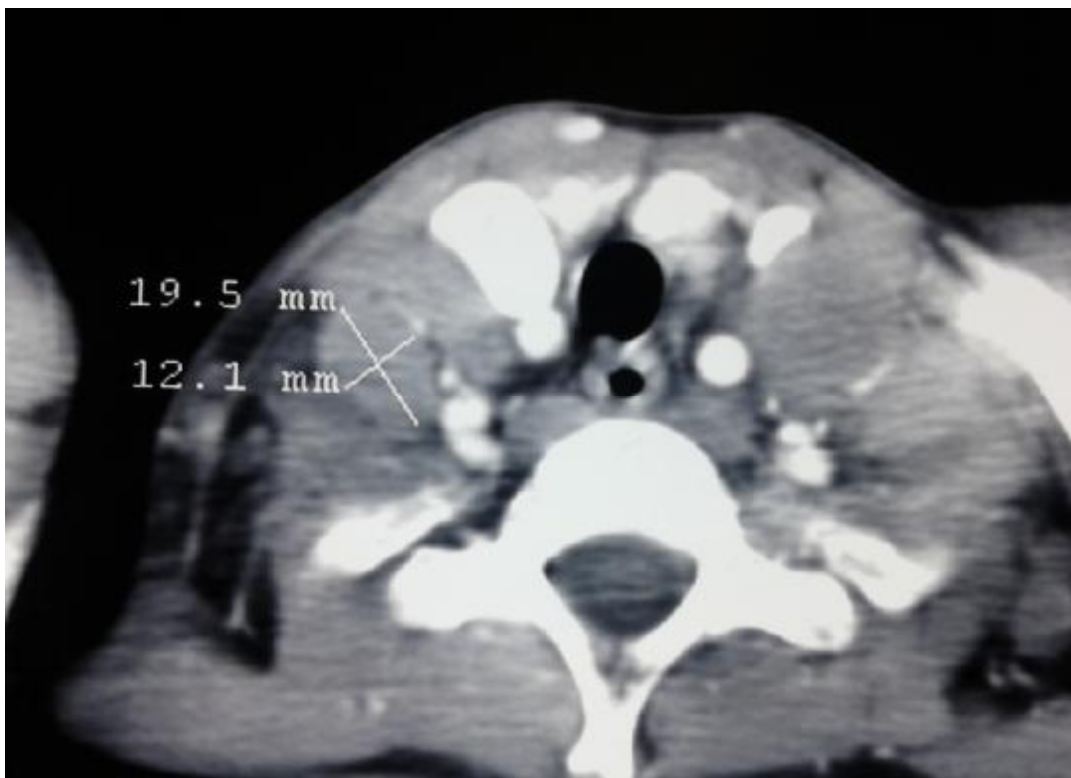


Figure 12: TDM cervicale montrant une ADP latéro- cervicale.

### 3) TDM thoracique :

Réalisée chez tous les malades revenant normale chez 6 patients soit 28% des cas de notre série, et objectivant :

- Des ADP profondes, il s'agit d'ADPs médiastinales chez 16 patients soit 60% des cas. Cette atteinte a intéressé surtout le médiastin supérieur et moyen (les chaînes pré-trachéale, pré et sous carinaires, latéro- aortique, aortico-pulmonaire, hilare) (Figure : 13 et 14).
- La taille des APD médiastinale a varié entre 10 mm et 28 mm dans le plus grand diamètre. Les magmas retrouvés chez 10 patients (40%) ont une taille qui a varié entre 15 mm et 75 mm.
- Des ADP axillaire bilatérales ont été retrouvées dans 6 cas soit 24%.
- Des nodules du parenchyme pulmonaire chez 10 patients soit 40% des cas,
- Une masse tissulaire occupant le médiastin moyen et inférieur chez un seul malade (4%) ;
- Une condensation du parenchyme pulmonaire a été notée chez 5 patients de notre série soit 12% des cas.
- Un épanchement pleural de faible abondance chez 5 patients soit 16% des cas.
- Un épanchement péricardique retrouvé chez 4 patients soit 12% des cas.
- Une dilatation des bronches proximales bilatérales a été retrouvée chez un patient.
- Un envahissement de la veine cave supérieur a été retrouvé chez un patient.
- Des lésions ostéolytique au niveau épiphyso-métaphysaire humérale droite chez un seul patient.



Figure 13 : TDM thoracique montrant une ADP du médiastin moyen chez un de nos patients.



Figure 14 : TDM thoracique montrant une masse du médiastin antérieur en rapport avec une coulée d'ADP chez un de nos patients.

#### 4) TDM abdomino-pelvienne : (TAP)

La TAP a été réalisée chez tous les patients, revenant normale chez 5 malades soit 20% des cas. Elle a mis en évidence :

- Des ADPs : inter-aortico-cave, latéro-aortique, coelio-mésentérique, rétro péritonéale chez 15 patients soit 60% des cas.
- Des ADP iliaques primitives externes chez 4 patients soit 16% des cas de notre série.
- Une SMG dans 5 cas soit 20% des cas, dont 3 parmi eux ont une rate multinodulaire soit 12% des cas. 3 cas d'HMG dont un seul cas a un foie nodulaire.
- Une ascite de faible abondance chez un seul patient.
- Un épanchement intra péritonéale du douglas chez 4 patients soit 16% des cas.
- Une ostéolyse des corps vertébraux D3-D4 avec extension épidurale antérieure et postérieure comprimant la moelle épinière chez un seul patient.
- Des formations kystiques rénales ont été retrouvées chez un seul patient.
- Une bifidité du système collecteur avec dilatation du groupe caliciel du rein droit chez un seul patient.
- Un nodule surrénalien a été retrouvé chez un seul patient (4%).
- Une ectopie rénale (siège pelvien) chez un seul patient (4%).
- Une masse tissulaire de la paroi thoraco-abdominale antérieure paramédiane gauche chez un seul patient (4%).



#### 5) Echographie abdomino-pelvienne :

L'échographie abdominale a été réalisée chez 19 patients, revenant normale chez 5 patients soit 26% des cas.

- Des ADP profondes sous diaphragmatiques : coelio-mésentériques, rétro-péritonéales, inter-aortico-caves, ont été retrouvées chez 6 patients, soit 31% des cas.
- Une rate multinodulaire a été objectivée chez 5 patients, soit 26% des cas.
- Une HMG chez 2 patients, soit 10% des cas.
- Un patient avait une lésion en faveur d'un angiome de segment III, soit 5% des cas.
- Une masse tissulaire de la paroi thoraco-abdominale antérieure paramédiane gauche a été objectivée chez un patient, soit 5% des cas.
- Une ascite de faible abondance chez un seul patient, soit 5% des cas.

#### 6) Echographie cervicale :

Une échographie cervicale a été réalisé chez tous les patients qui avaient une atteinte cervicale objectivant des multiples ADPs jugulo- carotidiennes, sous angulo-maxillaires, sus claviculaires et spinales bilatérales.

#### 7) Echographie cardiaque :

Tous les patients ont bénéficié d'une échographie cardiaque, revenant normale chez 20 patients et objectivant chez les 5 autres patients :

- Une Fuite mitrale sur valves remaniées chez 2 patients.
- 1 patient avait 3 masses hyper-échogène sur le péricarde viscéral.
- 1 patient avait un dysfonctionnement diastolique discret.
- 3 patients avaient un épanchement péricardique minime.

#### 8) IRM :

Deux patients de notre série ont bénéficié d'une IRM pour mieux décrire l'atteinte osseuse objectivée au scanner chez une patiente et pour mieux décrire une lésion surrénalienne chez un autre :

- Une IRM abdominale a objectivé un nodule surrénalien d'origine lymphomateuse chez une patiente qui avait une masse épigastrique.

- Une IRM médullaire chez un patient a objectivé : un hypersignal D2-D3-D4 contenant quelques zone de nécrose, avec un tassement de D3-D4 réalisant une angulation vertébrale, une masse pré-vertébrale en regard de D2-D5 en antérieur avec épidualgies antérieures associées à une compression du cordon médullaire en rapport avec une atteinte lymphomateuse.

#### 9) Scintigraphie osseuse :

Une patiente de notre série avait une lésion ostéolytique épiphysométaphysaire au niveau de l'humérus droit, et elle a bénéficié d'une scintigraphie osseuse à la recherche d'autres lésions osseuses associées. La scintigraphie osseuse a revenu normale à part la lésion humérale.

#### 10) Autres bilans:

Ce bilan est demandé en fonction du contexte clinique ou radiologique :

- Une biopsie du cavum réalisée chez un patient objectivant une hyperplasie lymphoïde diffuse bénigne.
- Une échographie parotidienne chez un patient montrant une ADP intra-parotidienne.
- Une endoscopie digestive haute faite pour un patient ayant une œsophagite diffuse avec gastrite nodulaire (biopsie non faite vu le patient avait une thrombopénie).

- Une ponction pleurale a été réalisée pour un patient revenant en faveur d'un liquide inflammatoire sans infiltration tumorale.
- Une tomographie par émission des positons (TEP) a été réalisée chez un seul patient chez qui une rechute a été suspectée, elle a objectivé des foyers hypermétaboliques ganglionnaires (sus et sous diaphragmatiques) et spléniques sont en faveur du caractère évolutif de sa néoplasie lymphomateuse.

## B. Biopsie ostéo-médullaire

La biopsie ostéo-médullaire (BOM) au niveau des deux crêtes iliaques a été réalisée chez tous les patients revenant réactionnelle sans infiltration tumorale, sauf un seul patient de notre série qui avait une hypoplasie médullaire.

## C. Bilan biologique

Un bilan biologique à la recherche d'un syndrome inflammatoire et le retentissement de la maladie était systématiquement réalisé à l'admission chez tous nos patients :

### 1) Hémogramme :

Il a mis en évidence une marge de variation du taux d'hémoglobine (Hb) entre 7,6 et 13,9 g/l (Tableau : 5).

20% des cas soit 5 malades ont un taux d'Hb qui varie entre 7,6 et 9 g/l, 48% des cas soit 12 malades ont un taux entre 9 et 12 g/l et 32% des cas soit 8 malades ont un taux d'Hb supérieure à 12g/l.

L'anémie était hypochrome microcytaire chez 17 malades soit 68% des cas.

Une bicytopénie chez 2 patients soit 8% des cas, associant une anémie hypochrome microcytaire (7.9et 8.8g/dl d'Hb) à une leucopénie (2240 et 2400 élément/mm<sup>3</sup>).

L'analyse de la lignée des globules blancs a objectivé une hyperleucytose chez 8 patients soit 32% des cas et une leucopénie chez 2 cas, soit 8%. Le taux des lymphocytes a varié entre 1231/mm<sup>3</sup> et 5430/mm<sup>3</sup>, la lymphopénie a été retrouvée chez 8 patients de notre série soit 32% des cas (Figure : 15).

3 patients soit 12% ont présenté une thrombopénie à l'admission et 3 patients soit 12% ont présenté une hyperplaquettose.

Tableau 5 : Valeurs d'hémoglobine chez nos patients.

valeur d'Hb g/l	Nombre des cas	% des cas
<9g/l	5	20%
9-12 g/l	12	48%
≥12g/l	8	32%

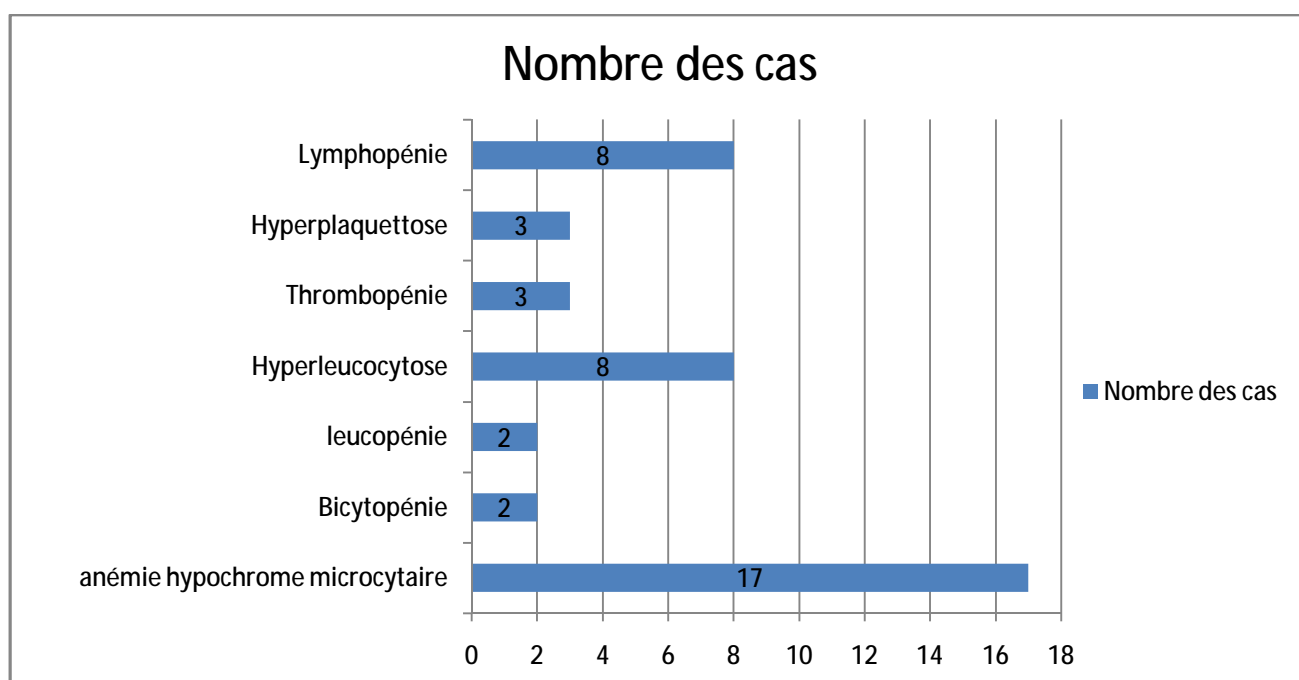


Figure 15: Répartition des patients en fonction des anomalies de l'hémogramme.

## 2) Férritinémie :

Réalisée chez tous nos malades, elle est revenue normale dans tous les cas.

## 3) Protidémie:

La protidémie est réalisée chez tous les patients, elle est revenue diminué chez 2 malades soit 8% des cas.

## 4) Bilan inflammatoire :

La vitesse de sédimentation (VS) était normale chez 8 patients soit 32% des cas, 17 patients soit 68% avaient une nette augmentation allant de 45 à 135 mm à la 1<sup>er</sup> heure et de 60 à 160 mm à la 2<sup>eme</sup> heure.

La CRP était négative chez 11 patients soit 44%, une forte augmentation allant de 64 à 200 mg/l était retrouvé chez 9 patients soit 36% des cas, 5 patients soit 20% des cas avaient une légère augmentation de la CRP maximum à 35 mg/l.

Le fibrinogène était élevé à 8,88 et 7,21g/l chez 2 patients soit 8% des cas, et diminué avec une valeur minimale à 0.6 chez 4 patients soit 16% des cas. 19 patients soit 76% des cas avaient des chiffres normaux de fibrinogène.

Dans le cadre du bilan inflammatoire, l'électrophorèse des protides (EPP) a été demandée chez tous les patients. La marge de variation du taux des protides chez nos malades était entre 31,2g/l et 72 g/l. l'EPP était normale chez 14 patients soit 56% de ces cas, une hypoalbuminémie associée à une augmentation en alpha 1, alpha 2 et gamma globuline a été retrouvée chez 11 patients, soit 44% de ces cas.

## 5) Bilan hépatique :

Le bilan hépatique est systématiquement réalisé chez tous nos patients.

Une cytolyse hépatique est retrouvée chez 3 patients de notre série soit 12% des cas. Le taux des transaminases a varié entre 2 et 4 fois la normale.

Les PAL étaient augmentées chez 4 malades soit 16% avec une valeur maximale à 1321 UI/L, et 84% des cas soit 21 patients avaient des valeurs normales.

Les LDH étaient augmentées chez 7 malades soit 28% des cas, la valeur maximale était à 973UI/L, et normale chez 18 patients soit 72% des cas.

6) Ionogramme sanguin

La fonction rénale était normale dans tous les cas.

L'acide urique était normal chez tous les patients, sa valeur a variée entre 10 à 50 mg/l.

Par ailleurs, aucun malade n'a présenté des troubles électrolytiques notamment la kaliémie, la natrémie et la calcémie.

7) Les sérologies :

Les sérologies HVB, HVC, HIV étaient négatives chez tous nos malades.

8) Recherche du BK et IDR :

Le bilan phtysiologique était négatif chez tous nos malades.

## V. STADIFICATION ANATOMO-CLINIQUE

Nos patients ont été stadifiés selon la classification anatomo-clinique d'Ann-Arbor (Tableau : 6).

Tableau 6 : Classification anatomo-clinique d'Ann-Arbor

Stade de la classification	Définition du stade
I	Atteinte d'un seul territoire ganglionnaire
II	Atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires d'un seul coté du diaphragme : le médiastin représente un seul territoire, les ganglions hilaires sont comptés chacun comme un territoire.
III	Atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires des deux cotés de diaphragme.
E ajouté, le cas échéant au stade I, II, ou III	Localisation extra-ganglionnaire par contact d'un seul ganglion avec les organes de voisinage. Différent du caractère disséminé de stade IV
IV	Atteinte d'un ou plusieurs viscères, distincte d'une atteinte viscérale contigüe.
Signes généraux	
A	Aucun des signes ci-dessous.
B	Au moins l'un des signes ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"><li>- Perte de poids inexplicable supérieure ou égale à 10% dans les six mois précédents.</li><li>- Fièvre inexplicable supérieure à 38° pendant 3 jours.</li><li>- Sueurs nocturnes profuses.</li></ul>

Dans notre série, le stade IV était le plus fréquent et représenté par 10 patients soit 40% des cas, 9 patients soit 36% des cas étaient classés en stade II, 4 patients ont été classés en stade III soit 16% des cas et seulement 8% des cas soit 2 patients qui ont été classés en stades I. Parmi les 9 patients classés en stade II, on note la présence de deux cas de forme Bulky.

A noter que 14 patients soit 56% des cas ont présenté des signes B (Tableau : 7).

Tableau 7 : Répartition de nos malades selon la stadification anatomo clinique

Stades	Nombre des cas A	% des cas A	Nombre des cas B	% des cas de B	Total	%
Stade I	1	4%	1	4%	2	8%
Stade II	7	28%	2	8%	9	36%
Stade III	0	0%	4	16%	4	16%
Stade IV	3	12%	7	28%	10	40%
Total	11	44%	14	56%	25	100%

Cas A : Absence de signes B.

Cas B : Présence de signes B.

Pour une corrélation entre le stade clinique et le type histopathologique, on note que le type histologique scléro-nodulaire (type II) est présent dans tous les stades chez les 22 cas, et les 3 patients ayant eu le type III à cellularité mixte ont été répartis en stade II et IV (Tableau : 8)

Tableau 8 : Corrélation stade clinique/ type histologique.

Type Histologique stade	A prédominance lymphocytaire	Scléro-nodulaire	A cellularité mixte	A déplétion lymphocytaire	Total
I	0	2	0	0	2 (8%)
II	0	7	2	0	9 (36%)
III	0	4	0	0	4 (16%)
IV	0	9	1	0	10 (40%)
Total	0 (0%)	22 (88%)	3 (12%)	0 (0%)	25 (100%)



## VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Dans notre série, le délai entre la consultation ou hospitalisation et la confirmation du diagnostic était variable allant de 4 jours jusqu'à 45 jours, avec une moyenne de 20 jours. Ce délai relativement long est expliqué par le délai d'avoir un rendez-vous pour la biopsie exérèse de l'adénopathie et le délai d'avoir les résultats d'anatomo-pathologie pour confirmer le diagnostic.

Dans la plupart des cas le diagnostic était établi au cours du premier mois après l'admission du patient. La confirmation du diagnostic dans un délai inférieur de 15 jours a été réalisé chez 11 patients soit 44% des cas, un délai entre 15 et 30 jours chez 10 patients soit 40% des cas et 4 patients soit 16% des cas avaient un délai entre 30 et 45 jours (Figure : 16).

Le délai de la prise en charge c'est-à-dire le délai entre le diagnostic et le début de la chimiothérapie était variable allant d'un jour jusqu'à deux semaines avec une moyenne de 8 jours. Il s'agit du temps nécessaire pour faire le bilan d'extension pour pouvoir stadifier la maladie (Tableau : 9).

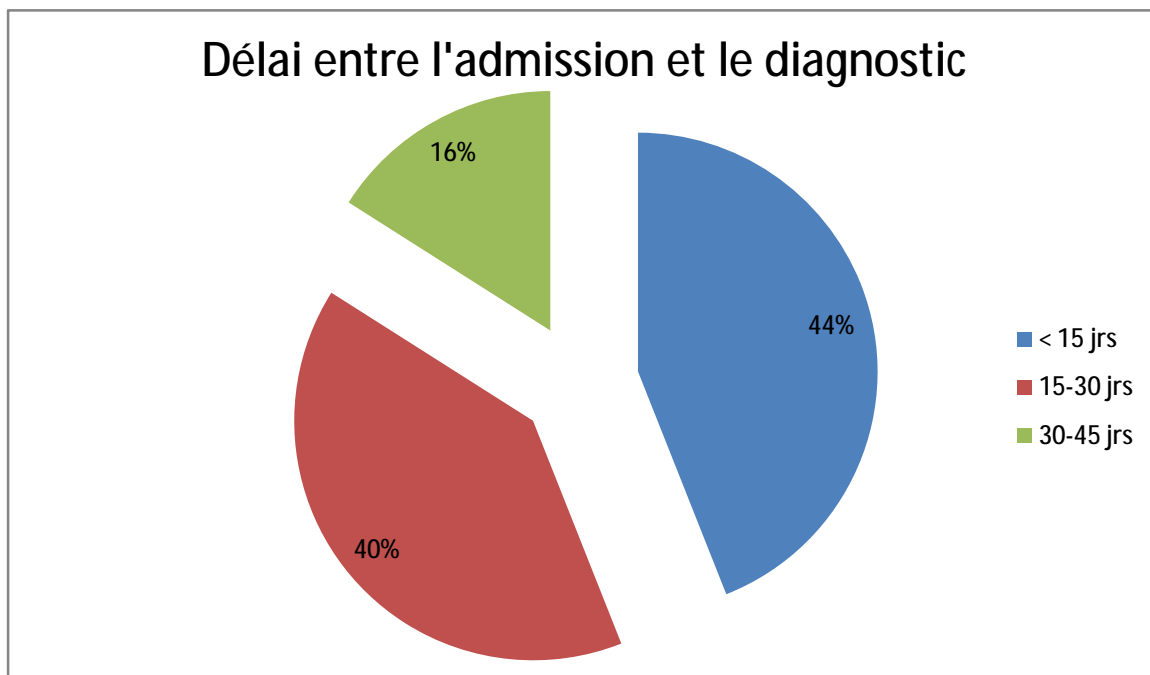


Figure 16: Répartition des patients en fonction du délai entre l'admission et le diagnostic.

Tableau 9: Répartition des patients en fonction du délai de la prise en charge

Délai de la prise en charge	Nombre des cas	%
< 5 jrs	12	48%
5 jrs-10 jrs	10	40%
10 jrs-15 jrs	3	12%
Total	25	100%

## A. Polychimiothérapie

Tous nos malades ont été mis sous la polychimiothérapie selon le protocole MA-MDH 2004. Les médicaments utilisés sont la Vincristine « Oncovin® » (O), Prednisone (P), Adriamycine (A), Cyclophosphamide (C), Procarbazine (P) et le Méthotrèxate (M).

Pour poser un schéma thérapeutique convenable, les malades sont stratifiés selon deux groupes pronostiques :

- Groupe favorable :
  - Stades I et IIA et
  - IMT < 0,33 et
  - Volume tumoral ganglionnaire inférieur à 6 cm et
  - Pas d'atteinte contiguë
- Groupe défavorable : Tous les patients non inclus dans le groupe favorable :
  - IIB, III, IV ou
  - Bulky médiastinal avec IMT > 0,33 ou
  - ADP  $\geq$  6 cm ou
  - Atteinte viscérale contiguë quelque soit le stade.

Dans notre étude le groupe favorable est représenté par 6 patients soit 24% des cas, et 19 patients soit 76% des cas ont été classés en groupe défavorable (Figure : 17).

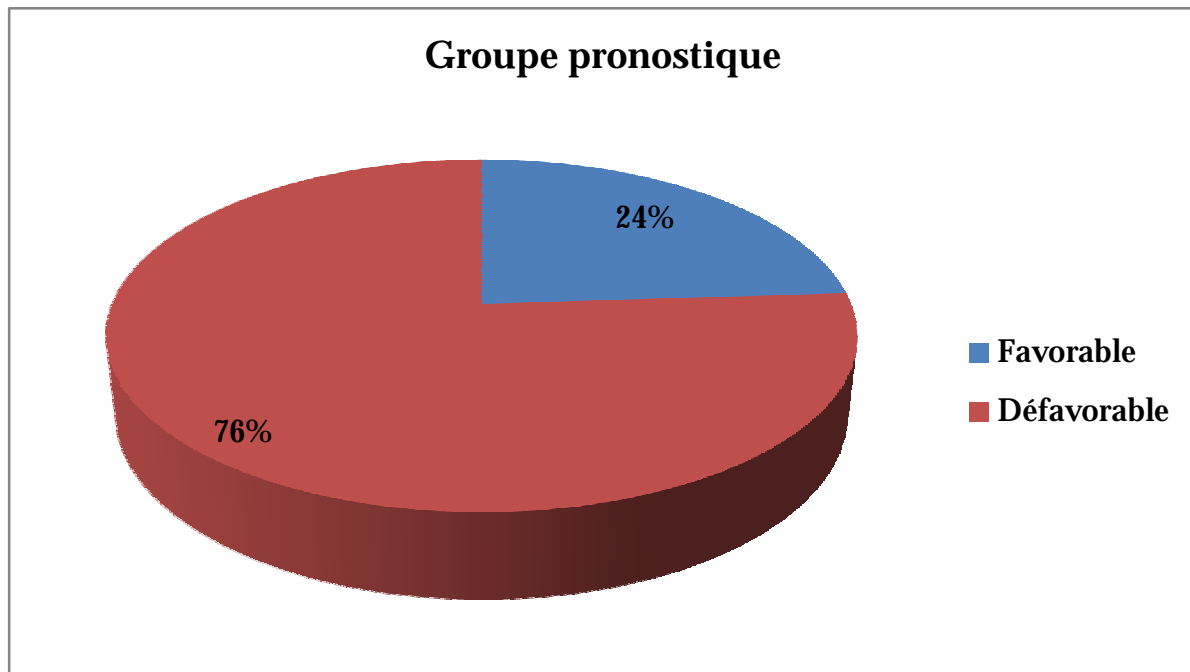


Figure 17: Répartition des malades selon le groupe pronostique.

Les patients du groupe favorable sont traités par une chimiothérapie comportant 4 cures VAMP administrés tous les 28 jours (Tableau : 10).

Les patients du groupe défavorable sont traités par une chimiothérapie comportant 2 cures d'OPPA suivies de 4 cures de COPP administrées tous les 28 jours (Tableau : 11 et 12).

Les cures sont à faire si PNN > 1000 élément/mm<sup>3</sup> et plaquettes >100000 élément/mm<sup>3</sup>.

Dans notre série, 6 patients soit 24% des cas ont été classés d'emblée de groupe pronostic favorable et traité par 4 cures de VAMP, et 18 patients soit 72% ont été classés de groupe défavorable et traité par 2OPPA+4COPP

Un patient de notre série a été sous classé et traité initialement comme appartenant au groupe favorable par 4 cures de VAMP puis reclassé comme étant groupe défavorable et traité par 2OPPA+ 4COPP.

Tous les patients ont bien toléré leurs cures de chimiothérapie qui ont été administrées en ambulatoire à l'hôpital du jour, sauf pour 6 patients qui ont reçus leur 1<sup>ère</sup> cure en hospitalisation en raison de l'altération de leur état général.

Tableau 10: Protocole VAMP

Drogues	Dose	Administration	Jours
Vinblastine	6 mg/m <sup>2</sup>	IV	j 1 et j 15
Doxorubicine	25 mg/m <sup>2</sup>	IV	j 1 et j 15
Méthotrexate	20 mg/m <sup>2</sup>	IV	j 1 et j 15
Prédnisone	40 mg/m <sup>2</sup>	Per os	j 1 et j 15

Tableau 11: Protocole OPFA

Drogues	Dose	Administration	Jours
Vincristine	1,5 mg/m <sup>2</sup>	IV	j 1, j 8 et j 15
Doxorubicine	40 mg/m <sup>2</sup>	IV	j 1 et j 15
Procarbazine	100 mg/m <sup>2</sup>	Per os	j 1 et j 15
Prédnisone	60 mg/m <sup>2</sup>	Per os	j 1 et j 15

Tableau 12: Protocole COOP

Drogues	Dose	Administration	Jours
Cyclophosphamide	500 mg/m <sup>2</sup>	IV	J 1 et j 8
Vincristine	1,5 mg/m <sup>2</sup>	IV	j 1 et j 8
Procarbazine	100 mg/m <sup>2</sup>	Per os	j 1 et j 15
Prédnisone	40 mg/m <sup>2</sup>	Per os	j 1 et j 15

## B. Radiothérapie

Parmi les 25 patients de notre série 14 ont bénéficié de radiothérapie soit 56% des cas. Une patiente n'a pas pu être irradiée vu l'atteinte parenchymateuse diffuse et de ce fait on lui a administrés 2 cures OPPA supplémentaires, et un autre patients n'as pas été irradié vu son jeune âge (3 ans).

Pour les 9 patients restants, ils sont toujours sous chimiothérapie, leur irradiation est prévue en fin de cures.

5 patients ont été traités au service de radiothérapie au CHU Hassan II de Fès et 9 patients ont été irradiés à l'institut national d'oncologie à Rabat (INO).

Le traitement se base sur une irradiation des territoires initialement atteint (TIA), selon un protocole qui consiste à une irradiation sus-diaphragmatique en « mantelet », sous-diaphragmatique en « Y inversé » incluant l'aire splénique.

- Irradiation sus-diaphragmatique :

La dose délivrée est de 25.2 Gy sur une durée de 14 séances, le fractionnement a varié entre 1.8 Gy et 2 Gy par séance, avec un étalement de 5 séances par semaine.

- Irradiation sous- diaphragmatique :

La dose délivrée a varié entre 19.8 Gy et 21.6 Gy sur une durée qui varie entre 11 et 12 séances, le fractionnement était entre 1.6 Gy et 1.8 Gy par séance, avec un étalement de 5 séances par semaine.

Tous les patients ont bien suivi et bien toléré leurs séances de radiothérapie sauf 2 patients qui ont rapporté des douleurs retrosternales ayant disparu 1 mois après la fin de radiothérapie.

## C. Greffe de moelle osseuse

Aucun malade de notre série n'a bénéficié de la greffe de la moelle osseuse, qui garde ses indications pour les rechutes qui sont mises en deuxième rémission.

## VII. EVOLUTION ET COMPLICATIONS

### A. Evolution

- Rémission

La RC est définie par la disparition totale des signes cliniques, biologiques et radiologiques et la RP est définie par la persistance du contingent tumoral (Figure : 18).

14 patients de notre série soit 56% des cas ont été mis en RC appréciée cliniquement, biologiquement et radiologiquement à la fin du traitement et ayant persisté à ce jour. Parmi eux 2 patients classés initialement groupe favorable n'ont pas bien évolué en fin de cures d'où on les a traités comme groupe défavorable avec bonne évolution et rémission complète.

9 patients (36%) sont actuellement en rémission partielle, ils n'ont pas encore terminé leurs cures de chimiothérapie.

- Reprise évolutive et rechute :

3 patientes (12%) ont présenté une reprise évolutive de la maladie, ces patientes avaient le type scléro-nodulaire avec un stade IV B. Elles ont été traitées initialement comme groupe défavorable, la première a présenté une reprise évolutive de sa maladie au cours de la radiothérapie, pour la deuxième, la reprise évolutive est survenue dans le mois suivant l'arrêt de radiothérapie, et la troisième a fait réapparaître un syndrome tumoral fait de polyadénopathies deux mois après la fin de radiothérapie. Ces 3 patientes ont été remises sous chimiothérapie intensive selon le protocole ICE (Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide). La première est décédée après ICE (2) dans un tableau d'altération sévère de l'état général, la deuxième est décédée juste après l'ICE (1) suite à l'évolution de la maladie, et la troisième n'a pas répondu aux 2 cures ICE d'où elle a été mise sous traitement palliatif à base de prédnisone et d'étoposide orale puis elle est décédée 1 an plus tard.

La rechute a été notée chez une seule patiente (4%) 5 mois après la fin du traitement, cette patiente était initialement classée stade IV avec un type histologique scléro-nodulaire. Actuellement, elle est mise sous chimiothérapie intensive à bases de cures « ICE ».

- Décès :

4 cas de décès soit 12% ont été dénombrés dans notre série, trois patientes suite à une reprise évolutive de la maladie, dont une patiente avait une atteinte rachidienne et tassement de D3-D4 avec des masses pulmonaire nécrosées engendrant une détresse respiratoire mortelle, un malade a décédé par un choc septique après fin radiothérapie suite à une utilisation des plantes traditionnelles.

- Abandon :

Un cas d'abandon de traitement à été noté dans notre série, il s'agit d'un lymphome de Hodgkin scléro-nodulaire stade IIIB groupe défavorable.

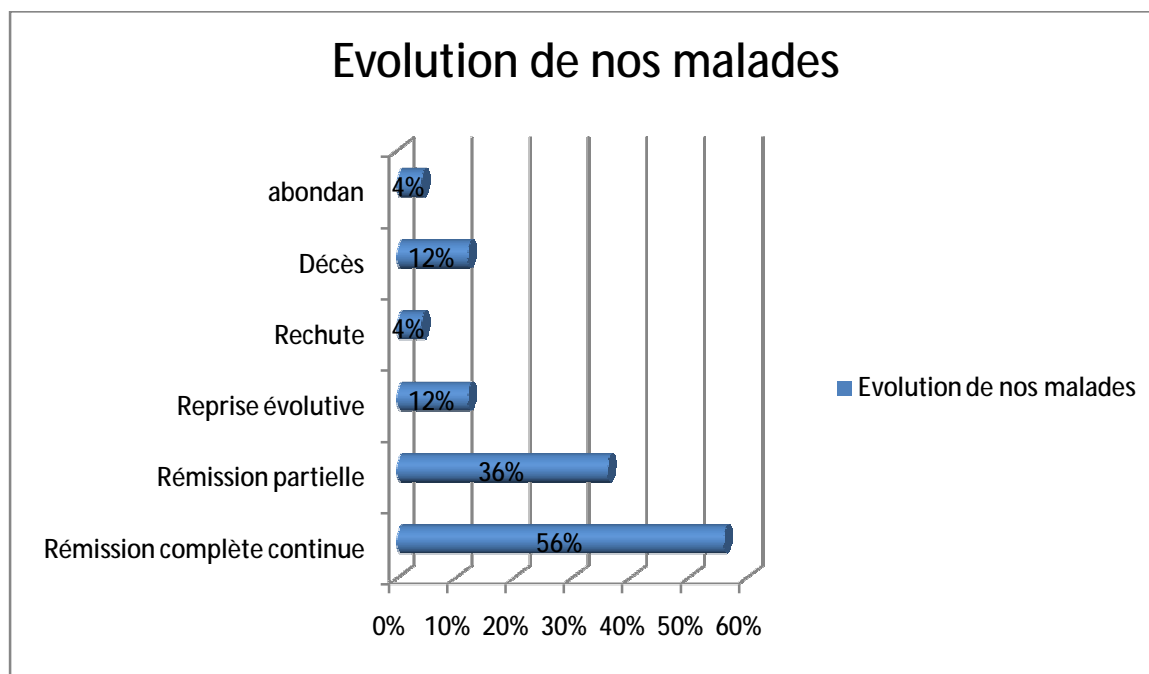


Figure 18 : Répartition de nos patients selon leurs modes d'évolution.

## B. Complications

Les complications retrouvées dans notre série étaient liées surtout à la polychimiothérapie (Figure : 19) :

- Neutropénie fébrile :

Neuf malades (36%) ont présenté des épisodes de neutropénies fébriles au cours du traitement. Le nombre de ces épisodes a varié entre 1 et 3 épisodes par patient, 6 patients ont fait un seul épisode de la neutropénie fébrile, un patient a fait 2 épisodes et 2 patients ont fait 3 épisodes.

Les chiffres de polynucléaires neutrophiles (PNN) ont varié entre 40 et 720 éléments/ mm<sup>3</sup>.

En cas de fièvre supérieure à 38,3°C en une fois ou température à 38°C à deux reprises à 1 heure d'intervalle, les malades ont bénéficié d'un bilan bactériologique systématique comportant:

- Des hémocultures à chaque pic fébrile;
- Un examen cyto-bactériologique des urines (ECBU);
- Un hémogramme;
- Une CRP
- Une radiographie thoracique.

Le reste du bilan est demandé selon le foyer infectieux détecté cliniquement :

- coprocultures, parasitologie des selles et recherche du rota virus si diarrhées.
- frottis de la gorge en cas d'angine, frottis de la bouche en cas de mucite, frottis des plaies en cas de lésion cutanées.

5 patients ont présenté des signes cliniques d'appel, il s'agit d'angine érythémateuse, une candidose buccale, un herpès péri-buccal et 2 cas d'une toux grasse.



Le foyer a été microbiologiquement documenté dans 2 cas. Les germes responsables d'infections mis en évidence sont : E. coli multirésistant isolé à l'ECBU, et un candida albicans à l'hémoculture.

Le foyer infectieux n'a pas pu être identifié dans 7 Cas.

Le traitement par une bi-antibiothérapie a été démarré en urgence, associant le plus souvent en premier intention une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération et un aminoside. Ce traitement était adapté en fonction des données de l'examen clinique, de l'évolution, des examens bactériologiques, et radiologiques. Ainsi, chez le patient qui avait un herpès buccal, il a bénéficié d'un traitement antiviral à base d'aciclovir. Chez celui qui avait une candidose buccale avec neutropénie fébrile nous avons ajouté du fluconazole injectable. Le patient qui a un E-coli multirésistant a été mis sous colimycine injectable et amikacin en se basant sur l'antibiogramme. Et pour la patiente chez qui on a isolé un candida albicans à l'hémoculture, elle a été mise sous fluconazole injectable.

Tous les patients ont bien évolué sous traitement antibiotique ou antiviral sauf une patiente qui est décédée dans un tableau de septicémie.

- Cystite hémorragique :

12% des cas soit 3 patients de notre série ont développé une cystite hémorragique, dont 2 parmi eux ont fait un seul épisode et un malade a fait deux épisodes. L'interrogatoire a trouvé que ces patients n'ont pas respecté l'hydratation prescrite par le médecin.

La conduite thérapeutique était d'évaluer cliniquement et biologiquement le retentissement de l'hémorragie ainsi que la vérification s'il y'a une infection urinaire associée.

La leucocyturie a varié entre 52700 et 832000/ ml avec une culture négative chez tous les patients.

Les patients ont bénéficié d'une hyperhydratation par voie intra-veineuse et l'administration de l'uromitexan (Mesna). L'évolution était favorable en 4 à 10 jours.

- Mucite :

La mucite de grade IV a été notée chez deux patients soit 8% des cas, Ces enfants ont été mis sous bains de bouche, 4 à 6 fois par jour à base d'une solution associant du bicarbonate, un antifongique (Fungizone\*) et un anesthésiant (Xylocaïne\*), avec une bonne évolution clinique.

- Syndrome de lyse tumorale (SLT) :

Aucun de nos malades n'a présenté le syndrome de lyse tumorale.

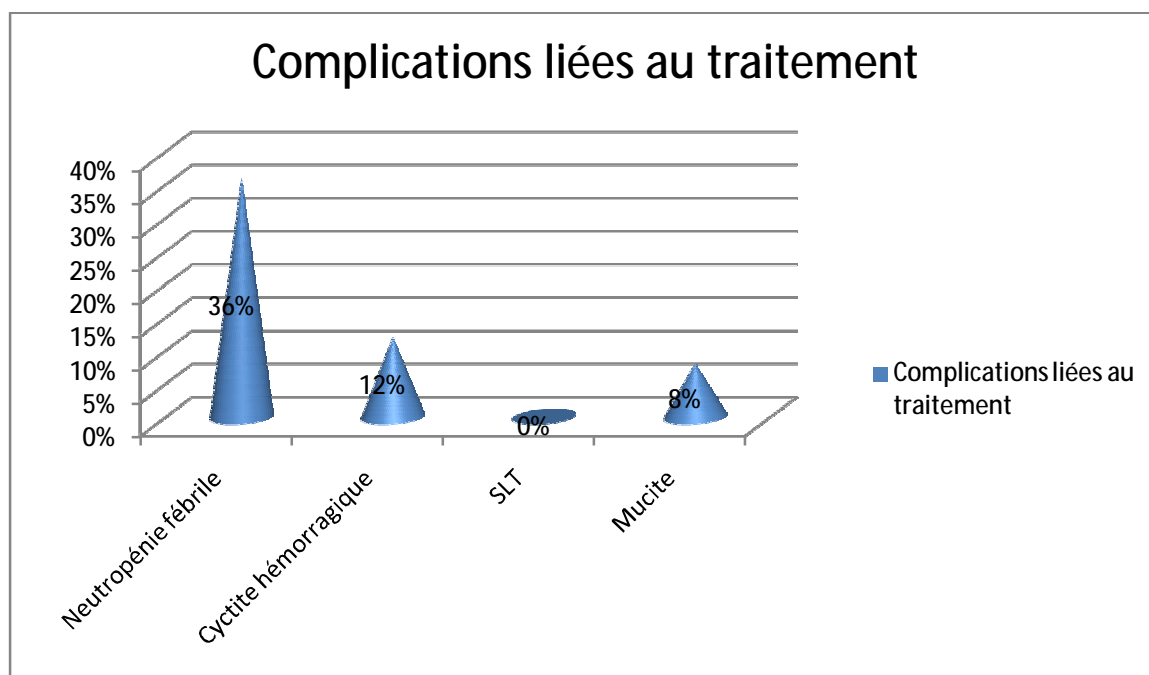


Figure 19 : Répartition des patients en fonction des différentes complications survenues au cours du traitement.

## VIII. TABLEAU RECAPULATIF

Les caractéristiques des patients de notre série et leur évolution :

Tableau 13: Tableau récapulatif

Patient	Sexe	Age	Durée d'évolution	Type histologique	Stade	Groupe pronostique	Délai de confirmation du diagnostic	Durée de prise en charge	Evolution
1	M	3 ans	21 jours	SN	IA	Favorable	40 jrs	8 jrs	RC
2	F	6 ans et demi	12 mois	SN	IVB	Défavorable	28 jrs	8 jrs	RC
3	M	14 ans	6 mois	CM	IIA	favorable	11 jrs	7 jrs	RC
4	F	8 ans	2 mois	SN	IIA	Favorable	8 jrs	10 jrs	RC
5	M	14 ans	3mois	SN	IIA	favorable	5 jrs	2 jrs	RC
6	F	14 ans	8 mois	SN	IIIB	Défavorable	30 jrs	5 jrs	RC
7	F	10 ans	12 mois	SN	IVB	Défavorable	30 jrs	4 jrs	Décès
8	M	14 ans et demi	5 mois	SN	IIA	favorable	7 jrs	9 jrs	RC
9	F	14 ans	7 mois	SN	IIIB	Défavorable	14 jrs	3 jrs	Abandon
10	F	14 ans	3 mois	SN	IVB	Défavorable	23 jrs	8 jrs	Décès
11	M	8 ans	7 mois	SN	IIIB	Défavorable	5 jrs	2 jrs	RC
12	M	10 ans	6 mois	SN	IIIB	Défavorable	45 jrs	13 jrs	RC
13	F	13ans	110mois	SN	IVB	Défavorable	27 jrs	1 jrs	En cours
14	F	12ans	9 mois	SN	IVA	Défavorable	4 jrs	9jrs	Décès
15	F	13ans	10 mois	SN	IVA	Défavorable	30 jrs	7 jrs	En cours
16	F	9ans	2 mois	SN	IIA	Favorable	30 jrs	4 jrs	RC
17	F	8ans	3 mois	SN	IIB	Défavorable	5 jrs	8 jrs	RC
18	M	6ans	5 mois	SN	IIA	Favorable	11 jrs	5 jrs	RC
19	F	14ans	12 mois	SN	IVB	Défavorable	30 jrs	15 jrs	Décès
20	M	7ans	11 mois	CM	IVA	Défavorable	16 jrs	4 jrs	En cours
21	F	14ans	3 mois	SN	IIB	Défavorable	7 jrs	5 jrs	En cours
22	F	5ans	28 jours	SN	IB	Défavorable	18 jrs	9 jrs	En cours
23	M	9ans	7 mois	SN	IVB	Défavorable	30 jrs	15 jrs	En cours
24	F	14ans	8 mois	SN	IVB	Défavorable	11 jrs	4 jrs	En cours
25	F	12ans	4 mois	CM	IIA	Favorable	28 jrs	2 jrs	En cours

SN : scléro-nodulaire

CM : cellularité mixte

# *DISCUSSION*

---

# I. RAPPEL

## A. Rappel historique

En 1832, Thomas Hodgkin, médecin au Guy's Hospital à Londres, décrit la maladie qui a porté son nom, bien que Hodgkin ait noté que la première référence a été fournie par Marcello Malpighi en 1666.

En 1856, Samuel Wilks a signalé indépendamment une série de patients atteints de maladie similaire à celle décrite par M<sup>r</sup> Hodgkin.

Jusqu'à 1955, aucun progrès notables n'a permis de comprendre cette mystérieuse maladie au pronostic sombre.

La première tentative de chimiothérapie date de 1947 avec un succès très relatif. Au début des années 1960, progressivement, la compréhension du mode d'extension de la maladie et sa classification en stades, ont permis d'envisager puis de définir précisément des méthodes thérapeutiques : radiothérapie seule, puis association chimio-radiothérapie. La première cure de la polychimiothérapie a été le MOPP en 1964 (mechlorethamine, vincristine, procarbazine et prednisone) puis l'ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) dans les années 1970.

En 1994, la classification REAL (Revised European American Lymphoma) puis WHO (World Health Organization) a évolué et conclu à la subdivision du lymphome Hodgkinien (LH) en 2 types principaux : le LH classique et le LH nodulaire à prédominance lymphocytaire correspondant à 5-10% des cas. Les progrès ont été rapides et l'association polychimiothérapie et radiothérapie a permis la guérison d'un nombre croissant d'enfants présentant une maladie de Hodgkin, avec une survie à 5 ans de l'ordre de 85 à 90% au moins pour les stades localisés de la maladie [6.7.8]

Depuis une dizaine d'années, les risques de la thérapeutique prennent le pas sur l'amélioration des résultats, et l'objectif actuel est l'élévation du taux de guérison tout en réduisant les séquelles [9].

## B. Rappel anatomique des aires ganglionnaires

Le système lymphatique fait partie du système de défense de l'organisme, qui participe à la fois à la circulation sanguine et à la réponse immunitaire, il consiste en un réseau de vaisseaux lymphatiques qui relie les ganglions lymphatiques regroupés en deux réseaux (Figure : 20).

- Les réseaux profonds : au niveau de l'abdomen, du thorax, et du cou.....etc.
- Les réseaux superficiels : au niveau inguinal, axillaire, occipital,.....etc.

Au sein du tissu lymphoïde, on distingue les organes lymphoïdes centraux : le thymus et la moelle osseuse qui sont le siège de la différenciation des lymphocytes T et B; et les organes lymphoïdes périphériques ou secondaires : les ganglions lymphatiques, la rate et les formations lymphoïdes associées aux muqueuses.

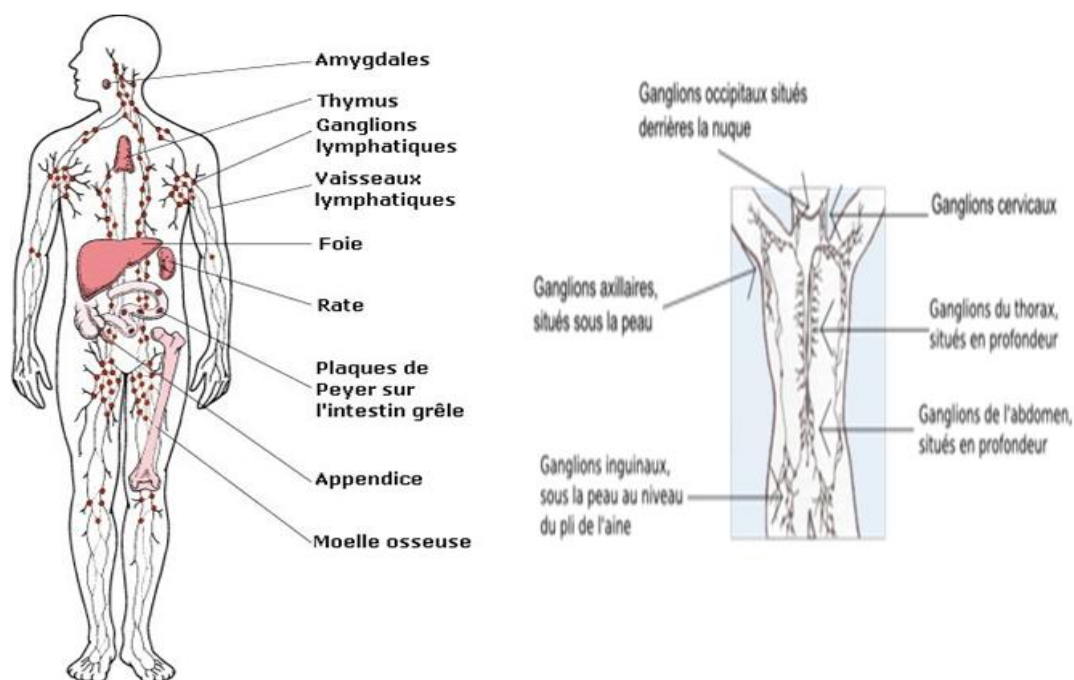


Figure 20: Distribution de principales chaînes lymphatiques de l'organisme.

Les ganglions lymphatiques dits « nœuds lymphatique » dans la nomenclature internationale, « *nodi lymphatic* latin » sont le lieu de prolifération et de différenciation des cellules immunitaires. Ce sont des renflements du volume d'une lentille, qui font partie du tissu lymphoïde, pouvant s'hypertrophier considérablement. Ils sont placés sur le trajet des vaisseaux lymphatiques le long du chaque réseau. Chacun des ganglions mesure normalement moins d'un centimètre. Ils ont une structure plus ou moins globuleuse, et ils se décomposent en plusieurs zones (de la périphérie vers le centre), ainsi on distingue :

- Le sinus capsulaire, qui permet l'arrivée des antigènes par les vaisseaux lymphatiques et sanguins afférents.
- Le cortex des ganglions, lieu de prolifération et de différenciation des lymphocytes B (qui y sont regroupés en amas nommés follicules, responsables du grossissement des ganglions en cas de stimulation antigénique).
- Le paracortex, qui abrite les lymphocytes T et les cellules dendritiques.
- Le hile, au niveau duquel il y a autant de lymphocytes B que de lymphocytes T, et par lequel sort le vaisseau lymphatique efférent (Figure : 21).

Globalement, un ganglion lymphatique se divise en trois compartiments fonctionnels (Figure : 22) :

- Un compartiment sinusal (ce sont les espaces de circulation propre à la lymphe).
- Un compartiment sanguin.
- Un compartiment parenchymateux.

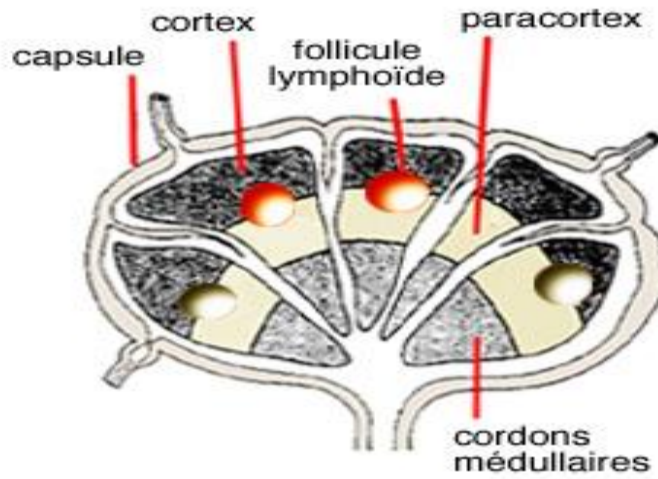


Figure 21 : structure d'un ganglion lymphatique

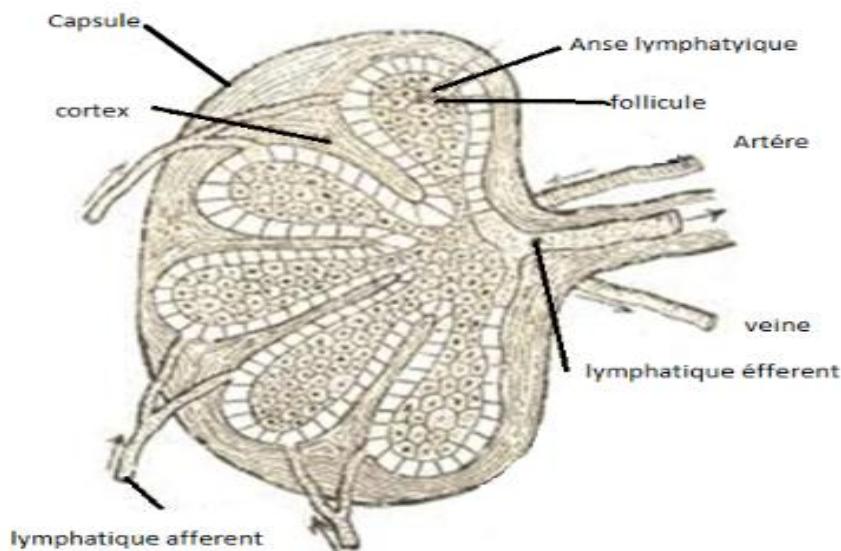


Figure 22 : les différents compartiments d'un ganglion lymphatique

Ce système contribue à la protection de l'organisme contre les virus, bactéries et autres cellules anormales, dont la connaissance de ce réseau lymphatique est essentielle aussi bien pour les infections que pour la recherche de la diffusion de processus néoplasique. Il met en jeu les ganglions qui fabriquent des lymphocytes (lymphocytes B et T), cellules immunitaires chargées de détruire les substances étrangères ou dangereuses. Les ganglions sont reliés entre eux par des vaisseaux lymphatiques, dans lesquels circule la lymphe, un liquide clair.



Lorsqu'un ganglion est l'objet d'un lymphome, il augmente de volume. A un stade plus avancé, la maladie peut se signaler aussi par des sueurs nocturnes, voire de la fièvre, de la fatigue, une perte de poids, des démangeaisons.

Un lymphome peut facilement se propager à d'autres ganglions par l'intermédiaire de la lymphe.

La grosseur des ganglions, puis les autres symptômes, mettent sur la piste de la maladie de Hodgkin laquelle est confirmée à la biopsie, révélant des anomalies des cellules lymphatiques. L'imagerie médicale enfin, indique les organes atteints par le cancer.

Actuellement, la majorité des patients atteints de la maladie de Hodgkin guérissent, résultat des progrès thérapeutiques. Ceci dit, les chances et la facilité de guérison dépendent du stade du cancer. Autrement dit, plus la grosseur du ou des ganglions est détectée tôt (visuellement ou à la palpation). En pratique, il est recommandé de faire un examen devant le moindre ganglion superficiel suspect [10].

## II. EPIDEMIOLOGIE

La MDH représente 15 à 30% des lymphomes malins de l'enfant, et les enfants représentent 5 à 10 % des patients atteints de maladie de Hodgkin tous âges confondus. C'est une maladie du grand enfant et de l'adolescent, elle est tout à fait exceptionnelle avant 2 ans et sa fréquence augmente avec l'âge, elle est deux fois plus importante après 10 ans qu'entre 2 et 10 ans. Il existe une prédominance masculine avec un sex-ratio variant selon les pays mais surtout selon les tranches d'âge [11.12]. La MDH se présente de façon sensiblement différente entre les pays industrialisés et les pays en voie de développement. L'incidence de cette maladie selon l'âge est de type bimodal dans les pays industrialisés. Elle se caractérise par un 1<sup>er</sup> pic entre 18 et 25 ans, et un 2<sup>ème</sup> pic vers 60-65 ans, les formes de l'enfant sont rares, ne dépassant pas 7 à 10% de l'ensemble des cas répertoriés [9].

Avant l'âge de 7 ans, les filles sont rarement touchées par la maladie mais l'incidence augmente progressivement chez elles avec l'âge et aux alentours de la puberté, le sex-ratio tend vers 1, comme chez l'adulte jeune, particulièrement dans les pays économiquement avancés [13].

En Tunisie, l'enfant est atteint dans 37% des cas avec une nette prédominance masculine [14]. En Algérie, la MDH est le 3<sup>ème</sup> cancer chez l'enfant algérien, représentant 11,1% de l'ensemble des affections malignes à cet âge, et 40% de l'ensemble des cas de MDH enregistrées durant une période de 10 ans. La fréquence est maximale entre 5 et 9 ans, et le sex-ratio est de 3,2 [15]. Des données similaires sont décrits en Egypte, en Irak et en Arabie Saoudite avec une nette prédominance des formes cliniques et histologiques de mauvais pronostic. Par contre dans les pays développés, les formes de bon pronostic sont les plus fréquentes [16.17.18].

Au Cameroun, seulement 70 cas de MDH ont été rapportés durant une période de 11 ans (1979-1989), représentant presque 6 cas/ an. La tranche d'âge la plus

atteinte est de 10 à 19 ans. Ainsi la MDH semble être rare au Cameroun [19]. En extrême orient, et en particulier au Japon, la MDH est très rare et l'atteinte de l'enfant est exceptionnelle [20].

Dans les séries occidentales, l'atteinte du très jeune enfant de moins de 4 ans est rarement rapportée dans la littérature et représente 6% des cas. Par contre, cette pathologie semble fréquente dans les pays en voie de développement et soulève l'hypothèse d'une origine infectieuse de la maladie. L'atteinte de cette tranche d'âge, représente 20% dans une série jordanienne, alors qu'elle ne dépasse pas 2% aux états unis [21].

Au Maroc, l'incidence exacte de la MDH de l'enfant n'est pas connue. Le LH représente 8% des tumeurs malignes de l'enfant admises au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique à Casablanca en 2003. Entre 1979 et 2000, 181 enfants ont été pris en charge à Casablanca et la proportion de patients âgés de moins de 10 ans représentait 46% (Figure : 23). Une autre particularité est retrouvée dans les séries des pays en voie de développement, relative à la population importante d'enfants de moins de 5 ans. Sur une série de 210 enfants turcs atteints de la MDH, 18% sont âgés de moins de 5 ans. A Casablanca, 12% des enfants atteints de la MDH sont âgés de moins de 5 ans, sur un total de 181 patients pris en charge entre 1979 et 2000 (Figure : 23).

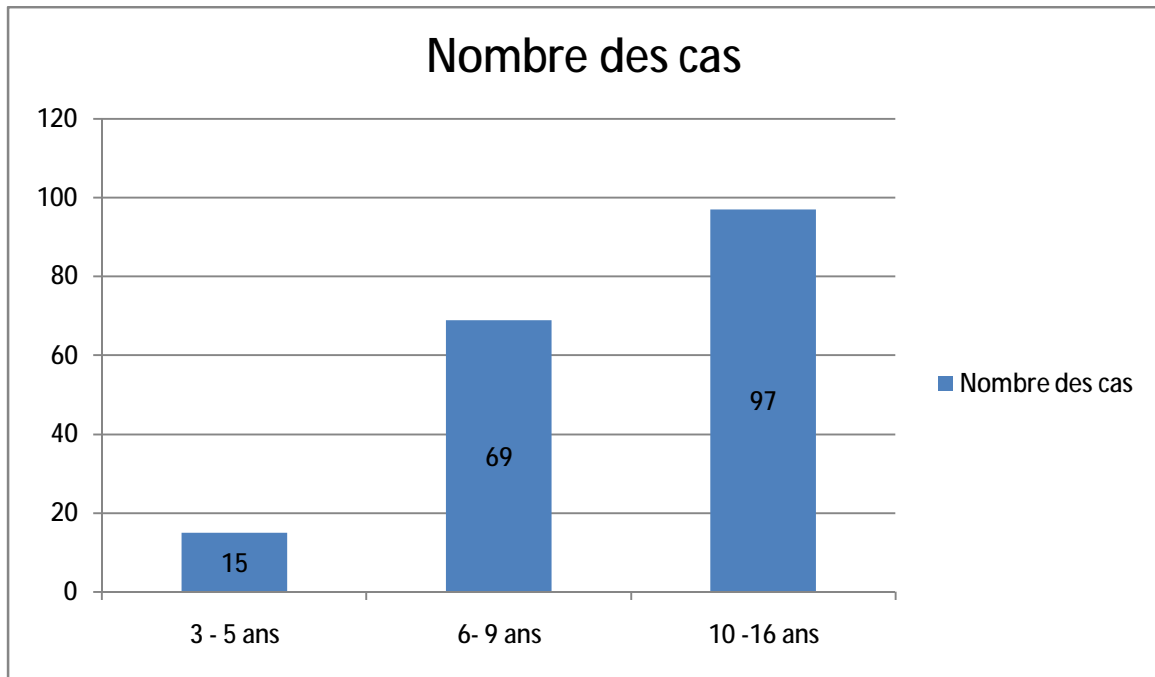


Figure 23: Répartition selon l'âge d'une série de 181 patients admis en Hématologie Pédiatrique de Casablanca 1979-2000

Dans notre série, l'étude épidémiologique a montré que la fréquence de la MDH au sein d'unité hémato-oncologie pédiatrique de Fès était de 8,5% pendant une période de 2 ans et 10 mois allant du février 2010 à décembre 2012. L'âge moyen des patients est de 10,24 +/- 5,25 ans. La fréquence est maximale est située entre 12 et 16 ans soit 48% des cas, avec une prédominance féminine représentée par 64% des cas.

Ces constatations ont fait émettre l'hypothèse d'une participation de certains facteurs environnementaux dans la survenue de la MDH. Un niveau socio-économique élevé, une fratrie peu nombreuse semblent corrélés à la survenue de la forme juvénile de la maladie dans plusieurs études rétrospectives. Le rôle de l'exposition tardive aux infections habituelles est suggéré, ainsi que le pouvoir transformant de certains agents pathogènes en fonction de la date de la primo-infection. Ce modèle pourrait expliquer la différence entre l'âge du pic juvénile de la maladie dans les pays industrialisés, et ceux en voie de développement.

### III. ETIOPATHOGENIE

#### A. Origine probable de la MDH

Grâce au développement de l'immunomarquage et de la biologie moléculaire, l'étiologie virale et l'origine lymphoïde de la cellule de Reed-Sternberg (CRS), sont les plus incriminées.

##### 1) Origine virale :

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 MDH, en multipliant le risque par 4 de développer la maladie dans les 5 ans suivant une mononucléose infectieuse [22]. En effet, l'EBV est un virus qui infecte les lymphocytes B et qui leur permet de se développer et de vivre plus longtemps. La production corporelle de cellules T est compromise, alors les cellules B continuent de s'accumuler, augmentant ainsi les chances du développement de la maladie. L'ADN de l'EBV a été retrouvé dans le tissu ganglionnaire Hodgkinien, la présence du virus dans les cellules tumorales a été démontrée selon les principaux arguments suivants :

- L'intégration du génome d'EBV dans les cellules de Reed-Sternberg est clonale montrant que celle-ci survient préalablement au développement de la maladie.
- L'expression stable du gène LMP1 dans la cellule lymphoïde reproduit le phénotype des cellules de Reed-Sternberg et active de nombreux signaux de survie cellulaire.
- L'expression de LMP2 dans les souris transgéniques modifie l'expression de nombreux gènes spécifiques de la lignée B.
- Un modèle de cellule B issues des centres germinatifs ganglionnaires confirme que le virus EBV permet à ces cellules BCR négative d'échapper à l'apoptose.

- Les lymphomes hodgkiniens présentant des mutations somatiques non fonctionnelles des Ig V sont plus fréquemment EBV + [23].

Actuellement, les transcrits EBER (Epstein-Barr Encoded RNA) ont été détectés par hybridation in situ dans les tissus humains. De plus, l'expression de protéines virales par les cellules de Reed-Sternberg montre que le virus n'est pas silencieux. Parmi ces protéines, la protéine de latence membranaire LMP1, la plus importante, dont l'expression dépasse 70% des cas de MDH. Cependant, les mécanismes par lesquels l'EBV contribue à la genèse de la maladie ne sont pas connus.

Lorsque l'EBV est mis en évidence dans les CRS lors du diagnostic, il est toujours retrouvé dans les rechutes même très tardivement ou après une rémission complète. De même, les lésions hodgkiniennes EBV négatives le restent au cours de l'évolution. De plus l'analyse moléculaire du génome viral LMP1 pratiquée lors du diagnostic et des diverses rechutes montre la persistance du même clone viral. Cette constatation suggère que les rechutes s'effectuent probablement à partir du même clone tumoral résiduel. Toutefois, plus de la moitié de tous les patients atteints du lymphome de Hodgkin n'ont aucune preuve d'une infection préalable par l'EBV, tout lien certain entre les deux n'est donc pas clairement établi [11.22.24].

## 2) L'origine lymphoïde de la cellule de Reed-Sternberg : (CRS)

L'origine lymphoïde T était la plus incriminée, vu l'expression par les CRS d'antigènes (Ag) de différenciation pour T: CD2, CD3, CD4, CD5, CD8. Quant à l'origine lymphoïde de B des CRS, les premières affirmations étaient fondées sur la présence d'immunoglobuline intracytoplasmique. KADIN a prouvé par la suite qu'il s'agissait d'immunoglobulines phagocytées [7]. Mais les résultats d'études phénotypiques et surtout d'études par amplification génique sur CRS isolées obtenues par microdissection génique, plaident en faveur de la nature lymphoïde B clonale de la CRS.

En effet, l'expression d'Ag spécifiques des lymphocytes B (CD20, CD79a) par ces cellules a été rapportée dans de nombreux cas de MDH, même s'il s'agit souvent d'une expression faible et hétérogène. Des études génotypiques montrent également la présence de mutations somatiques qui suggèrent que la CRS dérive soit d'une cellule B du centre germinatif, soit d'une cellule B mémoire (post-centre germinatif). L'expression fréquente du gène *bcl-6* qui joue un rôle dans l'activation des cellules B du centre germinatif, vient également étayer cette hypothèse.

L'hypothèse d'une origine lymphoïde B semble avoir l'agrément de la plupart des auteurs, d'autres cellules ganglionnaires notamment lymphocytes T, histiocytes et surtout les cellules folliculaires dendritiques, ont été considérées comme des précurseurs possible des CRS. L'hypothèse lymphoïde T qui était suggérée par certains groupes, sur la base d'une expression de CD3 par les CRS, ne semble plus devoir être retenue [24].

## B. Rôle des cytokines

Les cellules Hodgkiniennes sont capables de sécréter de nombreuses cytokines qui interviennent dans la pathogénie de la maladie expliquant en partie certains symptômes. Parmi ces cytokines, il y a en particulier :

- Les interleukines (IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-9) responsables de la lymphocytose et l'éosinophilie.
- Le TNF (Tumor-Necrosis-Factor), responsable de la fibrose des formes scléro-nodulaires.
- Les facteurs de croissance hématopoïétiques de la lignée granuleuse (G-CSF, GM-CSF et M-CSF) [20].

Ces cytokines sont incriminées aussi dans la survenue de signes généraux et la population cellulaire réactionnelle polymorphe. La perte de leur production ferait

disparaître cette population réactionnelle pour faire place à un lymphome à grandes cellules anaplasiques [25.26].

### C. Mode d'extension

Des études menées par l'équipe de KAPLAN et celle de JEAN BERNARD, ont abouti au concept que la MDH a un début ganglionnaire unifocal et s'étend ensuite de proche en proche aux territoires adjacents en suivant le courant physiologique des voies lymphatiques [7]. Ainsi, les localisations cervicales hautes et moyennes progressent vers les creux sus-claviculaires, les localisations sous phréniques vers le creux sus claviculaires gauche par l'intermédiaire du canal thoracique et ce dans 90% des cas et vers le creux sus-claviculaire droit dans 10% des cas. Enfin, le territoire axillaire s'étend par contiguïté vers le territoire sus-claviculaire homolatéral. Donc, le groupe ganglionnaire sus-claviculaire représente un véritable carrefour plus qu'une localisation de départ [1].

Une 2<sup>ème</sup> modalité d'extension est représentée par une diffusion hématogène qui peut à partir d'un foyer initial, donner les localisations viscérales. Cette 2<sup>ème</sup> voie a permis d'expliquer la fréquence de l'atteinte splénique, la rate étant dépourvu de lymphatiques afférents [7]. La rate joue un rôle de filtre dans la dissémination hématogène. A partir de cet organe, la maladie va continuer son extension par voie lymphatique vers le groupe ganglionnaire lombo-aortique et par voie sanguine vers la veine porte, le foie puis les autres viscères [26].



## D. Facteurs prédisposants

Le mécanisme étiopathogénique de la MDH est encore débattu et demeure imprécis, cependant la responsabilité de facteurs génétiques et environnementaux est évoquée dans la genèse de cette maladie.

### 1) Facteurs génétiques :

- Cas familiaux :

- Le risque est multiplié par 3 chez les parents, et dans la fratrie du sujet atteint. Il est multiplié par 7 chez les jumeaux monozygotes.
- L'association HLA-B8 et syndrome néphrétique à la MDH est décrite par plusieurs auteurs. [12].

Les enquêtes familiales sur l'association entre la MDH et le système HLA suggèrent une composante génétique de la maladie. Cependant, aucune prédisposition liée à un groupe HLA spécifique ou à un éventuel gène ne peut être mise en évidence.

- Syndrome de cassure chromosomique :

10% des patients atteints d'ataxie-télangiectasie développent une tumeur maligne, et plusieurs observations de lymphome Hodgkinien sont rapportées sur ce terrain [20].

- Trisomie 21 : (Down Syndrome)

Des cas de MDH associée à la trisomie 21 sont rapportés. Le pronostic de la maladie sur ce terrain particulier paraît sévère par rapport à la population générale [27].

### 2) Déficit immunitaire :

La MDH est plus fréquente chez les sujets immunodéprimés. Sa fréquence est augmentée chez les sujets atteints de syndrome de Wiskott-Aldrich, d'ataxie-télangiectasie, de syndrome de Purtillo, de SIDA ou de syndrome de Bloom. Des

maladies de Hodgkin « secondaires » survenant après guérison d'une leucémie aigue ou après traitement immunosuppresseur pour une greffe d'organe ont aussi été rapportées [28].

La MDH associée à l'infection VIH, semble reconnaître certaines spécificités :

- stades cliniques avancés.
- Prédominance du type histologique (cellularité mixte).
- Fréquence moindre de l'atteinte médiastinale.
- Fréquence accrue de l'envahissement médullaire.
- Réponse moins bonne aux traitements actuels de la MDH

En règle générale, dans la MDH, l'immunité humorale est normale, une hypogammaglobulinémie est cependant parfois rapportée. Le déficit immunitaire est surtout cellulaire T [20].

Dans les séries tunisiennes, il a été décrit une association fréquente avec la tuberculeuse pleuro-pulmonaire ou ganglionnaire. Cette association a été constatée chez 21 malades d'une série de 188 cas de MDH, soit plus de 10% des patients. L'association MDH-tuberculose serait en rapport avec le déficit immunitaire acquis qui favorise la greffe de BK [29]. Ainsi aucun signe radiologique ne permet de distinguer une tuberculose d'une hémopathie lymphoïde. La non-spécificité des ADPs hilaires et médiastinales qui peuvent aussi bien traduire une tuberculose qu'un lymphome, un carcinome bronchogénique, une sarcoïdose ou une métastase selon WOODRING et al. ou un ACUP (adenocarcinoma of unknown primary site) est une cause possible de retard diagnostique de tuberculose. L'hépatomégalie, l'ascite et les ADPs lombo-aortiques devraient être rattachées à une prolifération sous diaphragmatique de la MDH. La tuberculose hépatique est très souvent associée à une miliaire avec ADPs diffuses [30].

Dans notre série aucun cas de cette association n'a été noté.

## IV. PARTICULARITES CLINIQUES

### A. Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte de la MDH chez l'enfant sont assez variables. La première manifestation clinique de la maladie est l'apparition d'ADP le plus souvent cervicale [7]. Mais, en raison de la fréquence à cet âge des ganglions bénins en particulier dans les aires cervicales hautes et moyennes, le diagnostic est longtemps méconnu et doit être évoqué :

- Sur l'absence de cause régionale, devant une atteinte ganglionnaire cervicale isolée (surtout basse).
- Sur l'absence de réponse à un traitement antibiotique adapté [31].

La MDH peut être révélée à l'occasion de :

- Angine trainante récidivante avec ADPs cervicales [32].
- Altération de l'état général inexplicquée avec présence de signes d'évolutivité clinique tels : fièvre, amaigrissement, sueurs.
- Exceptionnellement, devant une compression liée au ganglion atteint.
- Radiographie du thorax systématique avec un gros médiastin.

Ce contexte doit conduire donc à la recherche d'ADPs périphériques ou profondes [33].

Dans notre série, les ADPs représentent le motif de consultation le plus fréquent dans 92% des cas. La fièvre prolongée a été le motif de consultation dans 4% des cas, et la dyspnée dans 4% des cas.

## B. Expression clinique

### 1. Atteinte ganglionnaire

Elle domine le tableau clinique. Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic de la maladie est souvent long. Les ADPs superficielles sont le signe révélateur habituel de la maladie, d'évolution lente, parfois transitoirement régressives spontanément, ces ADPs peuvent longtemps être considérées comme banales [2.3].

La localisation cervicale basse et en particulier sus-claviculaire est la plus caractéristique. Les ADPs siègent dans les territoires cervicaux moyens ou inférieurs dans plus de 80% des cas et le médiastin est envahi une fois sur deux. Dans 5% des cas, il s'agit d'ADP de la région cervicale supérieure, les ADPs axillaires ou inguinales sont rarement révélatrices. Les ganglions hodgkiniens sont asymétriques, souvent unilatérales indolores, fermes, mobiles, peu compressifs et s'étendent généralement progressivement en quelques mois [34].

Les ADPs profondes et en particulier médiastinale sont souvent asymptomatiques, elles sont retrouvées sur un cliché thoracique systématique. Elles sont à l'origine d'une dyspnée à l'effort, d'une toux, elles peuvent être compressives dans les formes rapidement évolutives. Occasionnellement, la maladie se révèle par un syndrome cave supérieur suite à une masse médiastinale. Dans les formes à localisation médiastinale, on distingue les formes comportant un gros médiastin et on parle de forme Bulky lorsque le rapport du plus grand diamètre de la masse médiastinale dépasse 33% du diamètre du thorax passant par D5-D6.

Dans notre série l'atteinte ganglionnaire représente 100% des cas. La localisation au niveau des chaînes cervicales représente 60% des cas. Les polyADPs ont été retrouvées dans 20% des cas. L'atteinte des ganglions axillaires dans 8% et inguinale

dans 4% des cas, un cas de dyspnée avec toux secondaire à une atteinte ganglionnaire profonde a été retrouvé dans 4% des cas.

## 2. Signes généraux

Le diagnostic peut aussi être évoqué devant des signes généraux dans 30% des cas, tels une fièvre, des sueurs nocturnes, une fatigue générale, une anorexie avec un amaigrissement. La fièvre de la MDH revêt tous les types, permanente, récurrente ou intermittente. Ces signes témoignent de l'évolutivité de la maladie et conduisent à un bilan radiologique qui orientera le diagnostic. La maladie peut se révéler plus rarement par des signes trompeurs:

- une masse ganglionnaire volumineuse sous phrénique palpable.
- Des complications neurologiques : comme une compression médullaire ou radiculaire à partir d'une localisation ganglionnaire para-vertébrale ou d'une lésion osseuse.
- Le prurit est classique chez l'adulte mais rare chez l'enfant.
- Une toux par atteinte pulmonaire.
- Un ictère par infiltration hépatique.
- Des troubles digestifs en rapport avec une atteinte spécifique ou des ganglions intra péritonéaux [34].

Dans notre étude, le diagnostic de la MDH a été posé chez une patiente suite à une fièvre prolongée et chez un autre suite à une dyspnée.

## C. Formes cliniques

### 1. Atteinte pulmonaire

Une atteinte pulmonaire micro ou macro nodulaire et pleurale sont souvent associées à une localisation ganglionnaire médiastinale. Elle est mieux mise en évidence par la TDM qui doit systématiquement être préconisée pour mieux préciser les champs d'irradiation ultérieurs. Elle peut être par extension contiguë à l'atteinte ganglionnaire ou plus rarement hémotogène.

En 2001 M.V. VODOFF a décrit un cas de localisation intrathoracique pure de MDH confirmée par une biopsie sous pleuroscopie des nodules pulmonaires chez un enfant de 14 ans [35]. Cette atteinte pulmonaire peut poser un problème de diagnostic différentiel avec une tuberculose. Une pleurésie peut également être observée, elle est souvent en rapport avec une compression lymphatique.

Dans notre étude l'atteinte pulmonaire a été objectivé dans 72% des cas, il s'agit souvent des nodules ou des masses du parenchyme pulmonaire, une condensation pulmonaire, ou un épanchement pleural.

### 2. Atteinte neurologique

Cette atteinte est habituellement tardive au cours de l'évolution de la maladie, il peut s'agir de :

- Compression locorégionale en cas d'ADPs para-vertébrales.
- Compression médullaire liée à une extension épidurale.
- Les épidurites responsables de para ou quadriplégie.

Une atteinte intracérébrale peut s'exprimer par un syndrome d'hypertension intracrânienne, des convulsions ou des déficits neurologiques.

Dans notre série, l'atteinte neurologique a été retrouvée chez une seule patiente, chez laquelle l'IRM médullaire a objectivé un hypersignal D2-D3-D4 contenant quelques zones de nécrose, une masse vertébrale en regard de D2-D5 en

antérieur associée à une épidurite avec compression du cordon médullaire responsable de douleurs rachidiennes.

### 3. 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, les côtes et les membres. Les atteintes osseuses naissent par contiguïté d'un ganglion pathologique ou par envahissement polyviscéral. Les signes radiologiques sont variables mais à prédominance lytique. Un tassement vertébral peut survenir avec le risque de compression médullaire [2.3].

Dans notre série, l'atteinte osseuse a été objectivée chez deux patients soit 8% des cas, il s'agit de :

- Ostéolyse des corps vertébraux avec tassement de D3-D4 et extension épidurale antérieure réalisant une angulation vertébrale avec compression médullaire chez une patiente.
- Lésions ostéolytiques au niveau épiphysio-métaphysaire humérale droite chez une autre patiente.

### 4. Atteinte médullaire

Son incidence est comprise entre 5 et 32% [36]. L'atteinte médullaire peut être suspectée à l'étape clinique devant les signes d'insuffisance médullaire (anémie, leucopénie et thrombopénie). Cette atteinte est souvent infra-clinique et se répercute sur l'hémogramme. La biopsie médullaire permet la confirmation de cette atteinte. Dans le cadre du bilan d'extension, il est recommandé deux biopsies ostéo-médullaires à la recherche de localisation hodgkinienne étant donné le caractère focale de l'envahissement médullaire [37].

Dans notre série, nous n'avons objectivé aucun cas d'envahissement médullaire. Une hypoplasie médullaire a été retrouvée chez un seul patient de notre série.

#### 5. Atteinte hépatique

L'atteinte hépatique est souvent associée à la localisation splénique. La présence d'une hépatomégalie n'est pas corrélée à une atteinte hépatique. Seule la biopsie hépatique permet la confirmation diagnostique.

L'altération des paramètres biologiques en particulier les phosphatases alcalines et le caractère nodulaire de l'atteinte orientent vers une atteinte hodgkinienne.

#### 6. Atteinte rénale

Peut être révélée par une hématurie, une HTA ou un syndrome néphrotique, du à l'atteinte rénale par la MDH. L'association entre syndrome néphrotique et MDH est bien connue [7] :

- B. CHVALIER a décrit un cas de syndrome néphrotique associé à la MDH parmi 25 enfants porteurs de cette pathologie.
- SHAPIRO et al ont rapporté 2 cas de syndrome néphrotique associé à la MDH.
- VISHNU et MOORTHY ont décrit 3 cas associant MDH et syndrome néphrotique.

Le type histologique qui est associé le plus fréquemment au syndrome néphrotique est le type à cellularité mixte. Souvent, le syndrome néphrotique se développe au cours de la phase active de la maladie. Actuellement, il a été démontré que le syndrome néphrotique peut précéder le diagnostic de la MDH, le suivre ou accompagner la rechute.

L'apparition d'un syndrome néphrotique chez un patient porteur de MDH doit être un signal d'alarme, car souvent c'est un signe prédictif de la rechute de la MDH,



et donc nécessite la réalisation d'un bilan de rechute et un traitement précoce éventuel. En réalité, les patients porteurs de MDH doivent bénéficier de protéinurie de surveillance pour détecter à temps un syndrome néphrotique qui constitue un signe de réactivation de la MDH. Cela permettrait d'instituer un traitement précoce. Par ailleurs, de gros reins, des glomérulonéphrites, des amyloses, des obstructions urétérales, des thromboses des veines rénales, ont été observées [20]. Dans notre série, aucun cas d'atteinte rénale d'origine lymphomateuse n'a été retrouvé.

#### 7. MDH de Poppema et Lennert

Il s'agit d'une forme rare, qui représente 2,5% des cas décrite en 1979 par Poppema et Lennert. Elle est caractérisée par l'architecture ganglionnaire constamment folliculaire. Les nodules lymphoïdes remplacent les follicules lymphoïdes hyperplasiques du cortex et se caractérisent par un aspect homogène avec absence du centre germinatif visible.

La présentation clinique se caractérise par une atteinte presque toujours ganglionnaire, de siège surtout axillaire mais aussi cervical et inguinal, réalisant dans 90% des cas, un stade I ou II selon la classification de Ann-Arbor. Les atteintes médiastinales ne représentent pas plus de 10% des cas. Alors que les atteintes spléniques, hépatiques ou médullaires sont rares (<10%). Les patients ne présentent qu'exceptionnellement des signes généraux ou biologiques [20.37.38].

#### 8. Maladie de Hodgkin et auto-immunité

Sur les 20 dernières années, 160 cas d'adultes présentant une MDH et une pathologie auto-immune préexistante ou secondaire ont été répertoriés. Varoczy et al. ont trouvé une majorité de thyroïdites auto-immunes (89%) apparues secondairement au traitement, impliquant un probable rôle de la radiothérapie. Landgren et al. ont décrit une augmentation du risque de MDH en cas d'antécédents

de LEAD (**Lupus érythémateux aigu disséminé**), de polyarthrite rhumatoïde, de sarcoïdose et de purpura thrombopénique immunologique.

En pédiatrie, les pathologies auto-immunes rapportées étaient principalement des anémies hémolytiques auto-immunes, des purpuras thrombopénique immunologiques ou des formes combinées. Quelques cas de vascularite urticarienne, de polymyosite et de sclérodémie ont été aussi rapportés [39].

## V. DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic positif de la MDH est un diagnostic histologique. Il est fait le plus souvent sur une biopsie ganglionnaire réalisée par thoracoscopie, thoracotomie ou laparotomie [9], occasionnellement ce diagnostic est porté sur une biopsie ostéo-médullaire. Le diagnostic repose sur deux critères essentiels :

- Une destruction totale ou partielle de l'architecture ganglionnaire.
- Mise en évidence des cellules tumorales typiques, CRS ou de leurs variantes, dans un contexte de granulome inflammatoire réactionnelle fait de : lymphocytes, plasmocyte, polynucléaires, histiocytes, cellules épithéloïdes et fibroblastes. La composition cellulaire varie selon le type de MDH. Il s'agit typiquement de cellules de grande taille ( $\geq 20$  à  $50 \mu$ ), avec un large cytoplasme acidophile, un noyau volumineux, polylobé et parfois un faux aspect multinucléolé. Un halo clair contribue à donner à cette cellule un aspect évocateur. La cellule dite « en miroir » avec un noyau en deux lobes symétriques en est une forme particulière [40].

Une difficulté couramment rencontrée, est de différencier certaines formes de MDH riches en cellules tumorales, d'un lymphome anaplasique à grandes cellules. L'étude immunohistochimique peut être déterminante dans ce cas. En plus, il est possible que les études récentes reposant sur la polymérase Chain réaction, sur CRS

isolées par micro manipulation, mettent en évidence des marqueurs moléculaires spécifiques des CRS et permettent de résoudre ses difficultés diagnostiques [33].

## A. Diagnostic histopathologique de la MDH classique

Plusieurs types de cellules tumorales peuvent être observés permettant de définir 4 sous-types histopathologique de la MDH classique.

### 1) Les principales cellules caractéristiques de la MDH :

- Les cellules de Reed-Sternberg :

Elles représentent moins de 5% des cellules observées dans les ganglions hodgkiniens, elles sont indispensables pour porter le diagnostic de la MDH. Il s'agit de cellules de grande taille avec fréquemment deux noyaux grossièrement symétriques (noyaux en miroir) renfermant un volumineux nucléole (Figure : 24 et 25).

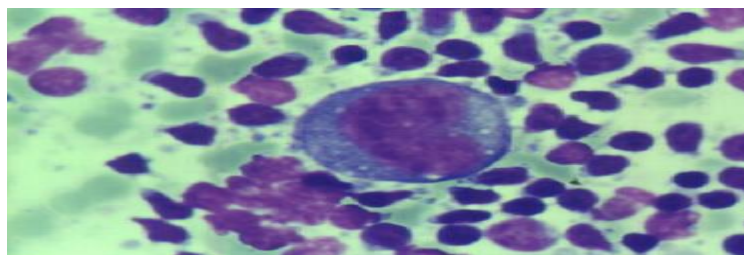


Figure 24: Image microscopique montrant l'aspect de noyaux en miroir qui caractérise la CRS.

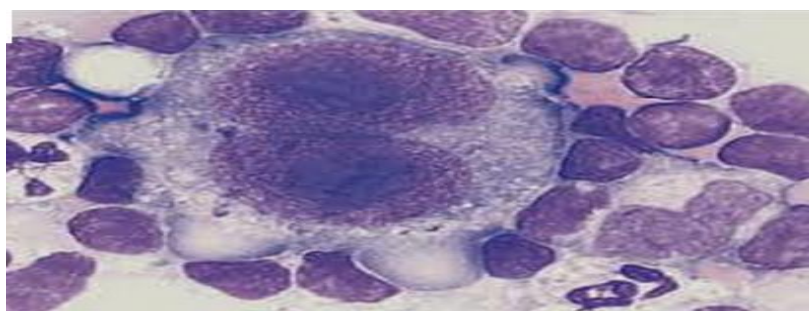


Figure 25: Aspect microscopique de la CRD (fort grossissement)

#### ▼ L'immuno-phénotype de la CRS :

La CRS exprime un grand nombre d'antigènes (Ag) portés par les cellules lymphoïdes activées, notamment l'antigène CD30, qui appartient à la famille des récepteurs aux TNF (Tumor necrosis Factor). L'expression membranaire de CD30 associée souvent à un marquage de la région du Golgi, est retrouvée dans la quasi-totalité des cas, après démasquage antigénique approprié. En effet, le marqueur le plus utile au diagnostic est la molécule CD15 (CRS positive dans 80% des cas). Cette expression est caractéristique, mais non spécifique, car elle peut être détectée dans des lymphomes non hodgkiniens B et T et même dans des tumeurs non lymphoïdes. Une étude récente suggère que l'absence ou la diminution de l'expression de cet antigène serait un facteur de mauvais pronostic.

Les CRS expriment dans environ 30% des cas de l'Ag B CD20/L26, il s'agit toujours d'une positivité hétérogène. La détection de marqueurs des lymphocytes T, notamment CD3, est plus rarement signalée (moins de 10% des cas).

D'autres Ag sont rarement retrouvés sur les CRS et ont de ce fait un intérêt dans le diagnostic différentiel. Ainsi l'Ag épithélial membranaire (EMA) est rarement exprimé par les CRS alors qu'il est retrouvé dans la majorité des lymphomes anaplasiques à grandes cellules. De même, les Ag de groupes sanguins H et Y reconnus par l'anticorps BNH9 sont notés dans moins de 5% des MDH et plus de 50% des lymphomes anaplasiques à grandes cellules. L'Ag commun aux leucocytes CD45, considéré comme l'un des meilleurs marqueurs des proliférations d'origine lymphocytaire, est difficile à évaluer dans la MDH, du fait de l'intense positivité des cellules lymphoïdes environnant les CRS. Néanmoins, l'absence d'expression de cet Ag est plus la règle que l'exception et peut être considéré comme une caractéristique des CRS [33].

Les marqueurs T n'ont pas de réelle utilité dans le diagnostic, à l'exception de l'antigène T CD43/MT1 qui n'est pas présent sur les CRS alors qu'il est fréquemment retrouvé dans des tumeurs qui peuvent être confondues avec la MDH telles que les lymphomes anaplasiques [24].

▼ Le génotype de la CRS :

A ce jour, il n'existe pas d'anomalies cytogénétiques récurrentes associées à la MDH. Les anomalies rapportées sont essentiellement des anomalies de nombre (hyper diploïdie) et certaines anomalies de structure. Il n'existe pas en tout cas de translocation chromosomique spécifique.

L'hyperexpression de plusieurs gènes suppresseurs de tumeur a été rapportée, suggérant leur rôle potentiel dans la prolifération tumorale. Il en est ainsi le C-myc retrouvé hyperexprimé dans les CRS de la grande majorité des MDH classiques. La protéine bcl-2, est également détectée dans environ 50% des cas. Le gène suppresseur de tumeur P53 est très souvent exprimé au niveau protéique dans la CRS (80-90% des cas). Il est intéressant de rappeler la fréquente observation d'une hyperexpression de bcl-6 dans les CRS d'environ 30% des cas de MDH [10].

• Les cellules lacunaires :

Elles s'observent surtout dans la MDH de type scléro-nodulaire. Elles se distinguent de CRS par leur cytoplasme abondant et pale, et leur noyau parfois polylobé mais moins nucléolé que celui des CRS. Ces cellules ont tendance à se grouper en amas [20].

• Les cellules de Hodgkin :

Il s'agit de petites cellules, possédant un cytoplasme moins abondant, un noyau monolobé dont la chromatine est fine et les nucléoles peu visibles. Entre la CRS et la cellule de Hodgkin, tous les intermédiaires existent, (Figure : 26) [20].

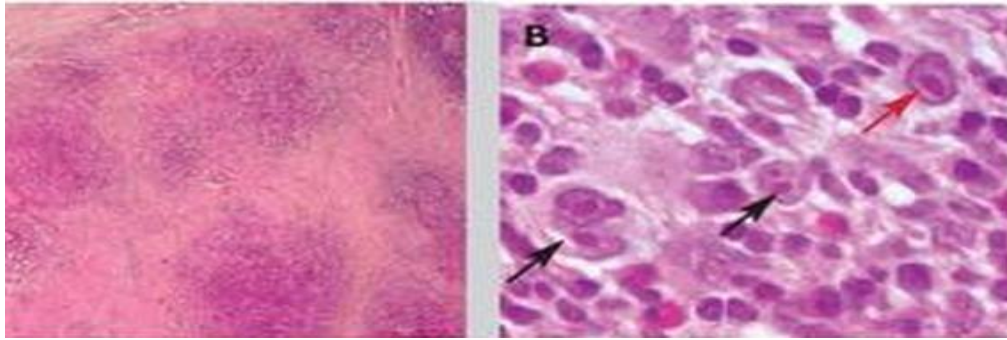


Figure 26: Aspect macroscopique de la cellule de Hodgkin

- Les cellules géantes :

Ce sont des cellules monstrueuses de type sarcomateux. Elles se voient dans le type histologique avec déplétion lymphoïde [29].

- 2) Les formes histopathologiques :

L'étude de la réaction tissulaire autour des cellules tumorales associée à la morphologie et l'immuno-phénotype de ces cellules tumorales a permis de distinguer deux entités différentes reconnues dans la classification OMS (1998): le LH à prédominance lymphocytaire et la MDH classique [40].

- ▼ La MDH classique :

La MDH classique se décompose en quatre sous types cités ci-dessous :

- Forme scléro-nodulaire :

Elle représente 30 à 60% des cas selon les séries. Elle est définie par la présence de cellules lacunaires et d'une fibrose qui, dans les cas typiques délimite des nodules cellulaires. La tendance actuelle est de distinguer 2 sous-types de MDH scléro-nodulaire qui auraient un pronostic différent :

- Ceux qui ne renferment qu'un nombre modéré de cellules tumorales, sont qualifiés de grade 1.
- A l'inverse, dans les tumeurs de grades 2, les nodules sont très riches en cellules tumorales, souvent très atypiques. Il s'agirait de formes de MDH plus agressives et de moins bon pronostic.

Cette forme histopathologique se rencontre plus chez des patients ayant un statut socio-économique élevé [11]. Une forme de MDH « interfolliculaire » est actuellement distincte, et doit être considérée comme une MDH de type 2 débutante. Elle se caractérise par la persistance d'une architecture ganglionnaire avec une hyperplasie folliculaire réactionnelle, et la présence de cellules tumorales dans les espaces interfolliculaires résidant sur un fond granulomateux (lymphocytes, plasmocytes, histiocytes, polynucléaires) [20].

- Forme à cellularité mixte :

La forme à cellularité mixte est plus fréquemment rencontrée dans les pays en voie de développement [11]. Dans cette forme, les CRS sont entourées par des cellules réactionnelles polynucléaires, souvent éosinophile, lymphocytes (T4 plutôt que T8), plasmocytes et cellules épithéloïdes. Ces cellules épithéloïdes peuvent être très abondantes et masquer les CRS. Ces formes de MDH dites « riches en cellules épithéloïdes » ne semblent pas avoir d'évolution particulière. En revanche, elles peuvent poser des problèmes de diagnostic différentiel avec certains lymphomes T lympho-épithéloïdes [33].

- Forme riche en lymphocyte :

Il s'agit de lésions rares (< de 5% de formes de MDH classique) définies par la présence de CRS entourées d'une population non néoplasique presque exclusivement constituée de lymphocytes, surtout de phénotype T, quelques histiocytes peuvent être présents mais les polynucléaires et les plasmocytes sont pratiquement absents.

La classification de REAL a récemment mis en relief l'existence de ces lésions dont il est encore difficile de dire s'il s'agit de formes histopathologiques particulières de la maladie ou d'aspects initiaux de forme à cellularité mixte. En fait, l'intérêt d'individualiser ce type de lésions vient du fait qu'elles sont souvent

confondues soit avec des MDH à prédominance lymphocytaire dont la présentation clinique et l'évolution sont différentes, soit avec des lymphomes B riches en lymphocytes T [33].

- Forme riche en cellules tumorales :

Ce type de lésions correspond aux formes avec déplétion lymphoïde riche en cellules tumorales (Hodgkin sarcome) de la classification de Rye. Elles constituent le véritable problème de diagnostic différentiel de la MDH. Ces dernières années, ces tumeurs ont été considérées comme des variantes morphologiques des lymphomes anaplasiques à grandes cellules. La tendance actuelle est de considérer qu'il s'agit d'authentique MDH.

Chez l'enfant, il existe des variations dans l'incidence des différents sous-types histologique en fonction de l'âge et de l'origine géographique. Les adolescents présentent le plus souvent des sous-types scléro-nodulaires que les enfants plus jeunes, ce qui est corrélé aussi avec une plus grande fréquence des atteintes médiastinales dans cette tranche d'âge. En Europe et en Amérique du Nord plus de la moitié des maladies de Hodgkin sont de sous-type scléro-nodulaire, alors que le sous-type cellularité mixte est plus fréquemment observé en Inde ou en Turquie, (Tableau : 14) [41.42].

Dans notre série, le type histologique le plus fréquent est le scléro nodulaire avec 88 % des cas et le type à cellularité mixte était diagnostiqué chez 12% des cas. Par ailleurs, les autres types histologiques étaient absents dans notre série.



Tableau 14: Distribution des sous-types histologique dans les études pédiatriques

	Age	Prédominance lymphocytaire (%)	Scléro-nodulaire (%)	Cellularité mixte(%)	Déplétion lymphocytaire (%)	Inclassé (%)
Inde [43].	0-15	-	-	86	-	-
Turquie [42].	0-16	19	17	61	4	8
Argentine [44].	2-17	37	52	10	1	0
France [45].	0-18	11	60	24	0,5	4,5
Royaume-Uni [46].	0-16	21	47	22	1	8
États-Unis [47].	0-17	10	67	17	0	5
Notre étude	0-15	-	88	12	-	-

✓ La MDH à prédominance lymphocytaire « Paragranulome de Poppema et Lennert ».

Il s'agit d'une forme rare, qui représente 2,5% des cas, décrite en 1979 par Poppema et Lennert. Elle est caractérisée par l'architecture ganglionnaire constamment folliculaire. Les nodules lymphoïdes remplacent les follicules lymphoïdes hyperplasiques du cortex et se caractérisent par un aspect homogène avec absence du centre germinatif visible. Au sein des nodules, principalement constitués de lymphocytes de phénotype B, on observe des cellules particulières, de type « lympho-Histiocytaire » à noyau polylobé moins nucléolé, ce sont les cellules pop-corn, parfois difficile à reconnaître mais indispensables pour poser le diagnostic. Ces lésions se singularisent par l'absence habituelle de cellules de Reed-Sternberg. Les nodules renferment aussi un nombre variable de lymphocytes de phénotype T disposés en rosettes autour des cellules pop-corn, notamment ceux

exprimant le CD57, mêlés à des cellules épithéloïdes et exceptionnellement à des plasmocytes et polynucléaires éosinophiles [38].

Le phénotype des cellules pop-corn est assez caractéristique et différent de celui des CRS. Elles expriment plusieurs antigènes B (CD19, CD20, CD75), et curieusement expriment l'antigène épithélial membranaire (EMA). A la différence des CRS, elles sont dépourvues ou expriment faiblement des Ag CD15, et CD30, mais possédant à leur surface, l'antigène commun aux leucocytes (CD45) [33].

Dans une série de 65 cas de MDH, suivis et traités à l'hôpital Saint-Louis, de 1978 à 1997 classées initialement type 1 selon la classification de Rye, 21 cas de MDH type 1 nodulaire ou paraganulome de Poppema et Lennert ont été sélectionnés, diagnostiqués sur biopsie ganglionnaire. L'étude histologique des 21 cas de paraganulome a montré une atteinte partielle dans la moitié des cas, une architecture nodulaire dans 20 cas, et nodulaire diffuse dans le dernier cas. Les cellules de pop-corn étaient nombreuses dans 6 cas, peu nombreuses dans 11 cas, et rares dans 4 cas. Elles étaient localisées en règle générale dans les nodules lymphoïdes, parfois en périphérie. Il existait des cellules épithéloïdes dans tous les cas, isolées ou groupées. Dans la plupart des cas, les lymphocytes T étaient disposés en couronne autour des cellules pop-corn donnant un aspect dit en rosette [38]. Dans tous ces cas, les cellules pop-corn expriment le CD20 et l'EMA dont l'expression était faible et hétérogène dans la moitié des cas. Par ailleurs, elles n'exprimaient pas le CD15. Dans 16 cas, le CD30 était négatif, alors que dans les 5 cas, une faible expression de CD30 était retrouvée sur quelques cellules. Les cellules pop-corn étaient positives dans 3 cas avec l'anticorps anti-bcl-2. Il n'a jamais été retrouvé d'expression de la protéine de latence membranaire LMP-1 [38].

Cette tumeur souvent localisée, d'évolution très lente, mais avec des rechutes fréquentes, peut se transformer dans environ 5 à 10% des cas en lymphome B à

grandes cellules [33]. Bien que figurant dans la nomenclature anatomo-pathologique de la MDH, le Paragranulome de Poppema s'apparente d'avantage à un lymphome B de bas grade de malignité [33].

## B. Type histopathologique de la MDH et l'infection par EBV

L'association EBV-MDH est confirmée par les études d'immuno-histochimie et d'hybridation in situ [24]. De nombreuses études ont montré l'existence d'une association fréquente de la MDH classique avec l'EBV dont le génome est retrouvé dans 30 à 40% des cas de cette forme. L'association est plus fréquente dans les formes à cellularité mixte (50 à 75%) que dans les formes scléro-nodulaire (15 à 30%) alors que le virus est absent dans le Paragranulome de Poppema [38.11].

Pour l'instant, l'association de MDH avec EBV ne semble pas avoir de signification clinique. L'intérêt de la détection du virus est essentiellement diagnostique vu qu'elle peut constituer une aide dans les cas de diagnostic difficile entre MDH classique riche en cellules tumorales et lymphomes anaplasiques. Dans ces derniers, l'EBV est exceptionnellement rencontré [24.38].

## C. Classification Histopathologique de la MDH

Depuis les années 1960, la classification histopathologique la plus utilisée est celle de Lukes-Rye qui individualise 4 types histologiques (Tableau : 15) [49.50].

- Type 1 : à prédominance lymphocytaire, l'architecture ganglionnaire est complètement détruite. La prolifération cellulaire intéresse des lymphocytes apparemment normaux. Les cellules de Sternberg sont rares, il n'y a pas de fibrose. Il y a un risque d'erreur diagnostique avec l'hyperplasie réactionnelle.
- Type 2 : scléro-nodulaire, le ganglion est morcelé par une fibrose collagène. La capsule est fine. Il y a des cellules de Sternberg atypiques.

- Type 3 : à cellularité mixte, les cellules de Sternberg typiques et atypiques sont nombreuses. La morphologie ganglionnaire est effacée, une fibrose interstitielle fine est possible.
- Type 4 : avec déplétion lymphoïde, il y a surtout des cellules anormales et peu de lymphocytes. Fibrose et nécrose sont communes.

Deux tiers des enfants ont initialement une forme scléro-nodulaire bien que les formes à prédominance lymphocytaire ou à cellularité mixte soient relativement plus importantes avant 10 qu'après. L'influence de cette classification sur le pronostic a perdu beaucoup de son intérêt depuis l'introduction des polychimiothérapies.

La classification de l'OMS des lymphomes, utilisée actuellement, individualise deux entités distinctes du LH : la forme classique représentant environ 95% des LH, comprend 4 sous types (LH scléro-nodulaire, à cellularité mixte, à déplétion lymphocytaire et le LH classique riche en lymphocytes) et la forme dite à prédominance lymphocytaire nodulaire qui ne représente que 5% des LH et est plus apparentée à un LNH. Ces deux entités ont des particularités morphologiques, immuno-histochimiques et génotypique permettant d'en faire la distinction car les implications thérapeutiques et évolutives sont différentes.

Anciennement appelé « Paragranulome de Poppema », le LH à prédominance lymphocytaire nodulaire (LHPLN) représente 4 à 5% des LH dans les séries occidentales [51.52], alors que les données des séries des pays en voie de développement montrent un taux plus important. Le LHPLN est plus fréquemment chez les patients plus jeunes et de sexe masculin [53.54].

Une autre particularité observée dans les séries des pays en voie de développement concerne la forte proportion du type histologique à cellularité mixte par rapport au type scléro-nodulaire plus fréquent dans les pays développés. La mise en évidence de l'EBV au sein des cellules tumorales en immuno-histochimie

(LMP1 ou EBNA) est plus fréquente dans le type à cellularité mixte (50% des cas) et est à l'origine de l'hypothèse de la participation de l'EBV dans le développement du LH.

Tableau 15: Classification de Lukes-Rye et de l'OMS [24].

	Classification de Rye	Classification OMS
Type 1	Nodulaire	Paragranulome de Poppema et Lennert
	Diffus	LNH à grandes cellules B riche en lymphocytes T
		Hodgkin classique
Type 2	Scléro-nodulaire (SN)	Hodgkin classique SN.
Type 3	Cellularité mixte (CM)	Hodgkin classique CM.
Type 4	Déplétion lymphoïde (DL)	Hodgkin classique DL.
		LNH anaplasique à grandes cellules T/nul

## VI. BILAN D'EXTENSION

Le bilan initial a pour objectif de faire un bilan d'extension de la MDH et évaluer le retentissement éventuel de la maladie (Tableau : 16). Le bilan d'extension doit faire rechercher les localisations sus et sous diaphragmatiques et les atteintes viscérales, car quelque soit la présentation clinique initiale, l'extension de la maladie conditionne l'attitude thérapeutique.

Tableau 16: Evaluation initiale de la MDH.

Histoire clinique : fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, prurit.
Examen : aires ganglionnaires, foie, rate, anneau de Waldeyer.
Biologie : NFS, VS, CRP, fibrinogène, ferritinémie, urée, créatinémie, transaminases, PAL, sérologie HIV, HCV, HVB.
Radiographie du thorax
Echographie abdominale
TDM thoraco-abdomino-pelvienne
BOM
Scintigraphie osseuse Tc99 si nécessaire
IRM si nécessaire.

## A. Examen clinique

L'examen clinique est indispensable et fait partie du bilan d'extension. Il a trois objectifs :

- Réaliser la cartographie ganglionnaire :

Ceci par un examen détaillé et minutieux qui doit porter sur tous les territoires ganglionnaires avec mensuration de la taille des ganglions. Ces aires ganglionnaires sont : cervicales, sus claviculaires, axillaires et inguinales. Les ADPs pathologiques sont notées sur un schéma daté avec leur diamètre maximal en centimètres. D'autres localisations plus rares sont recherchées : sous-maxillaires, carotidiennes, spinale haute, épitrochléennes et poplitées. L'ADP peut être isolée, indolore, mobile, non adhérente, avec ou sans inflammation locale. Les signes compressifs sont exceptionnels [55].

- Apprécier le volume de la rate et du foie, et l'existence de signe d'extension extra-ganglionnaire. L'atteinte splénique étant classée dans les envahissements lymphatiques.
- Rechercher les signes généraux qui sont témoins d'une dissémination de la maladie et indispensables pour apprécier son pronostic. Ces signes sont représentés par :
  - Fièvre > 38° pendant huit jours au minimum, sans cause infectieuse.
  - Amaigrissement > 10% du poids pendant les 6 derniers mois.
  - Les sueurs nocturnes intenses « mouiller le linge ».
  - Le prurit en dehors de toute lésion dermatologique, il est rarement décrit chez l'enfant.

Dans notre série 56% des cas ont présenté des signes généraux « B ».

## B. Bilan radiologique

L'imagerie intervient à différentes phases de la MDH :

- A titre diagnostique : par la découverte fortuite lors d'un examen systématique ou motivé par des signes cliniques non spécifiques de lésions radiologiques évoquant la maladie.
- Lors du bilan pré-thérapeutique en vue d'établir le stade de l'affection.
- Au cours de l'évolution sous traitement, et pour apprécier son efficacité, la régression des lésions, pour dépister une éventuelle récurrence sur des examens comparatifs après la fin de traitement [26].
- L'extension sus-diaphragmatique de la MDH est recherchée sur des radiographie standard complétées par un scanner cervico-thoracique. L'exploration sous-diaphragmatique repose actuellement sur le scanner abdomino-pelvien couplé à l'échographie.

### 1) Radiographie thoracique.

Debout, face et profil. Le cliché de face est réalisé en incidence postéro-antérieure en inspiration forcée. Le cliché de profil est souvent pratiqué en complément du cliché de face, il superpose les deux poumons. Il nous permet d'étudier l'espace clair retrosternal puis l'espace clair retro-cardiaque et les bases pulmonaires.

La radiographie du thorax peut être révélatrice de la maladie. L'aspect habituel observé est celui d'une masse médiastinale antéro-supérieure, et sur les clichés de profil, l'espace retrosternal est comblé.

Du côté droit du médiastin, on peut visualiser une ligne irrégulière à côté de la ligne azygos.



A gauche, la région supra-aortique peut apparaître élargie et la fenêtre aortico-pulmonaire être comblée. Les ganglions situés sous la carène et les ganglions hilaires souvent difficiles à reconnaître sur les clichés standards [57].

L'IMT défini par la mesure de la plus grande largeur du médiastin au niveau de la masse tumorale rapportée à la largeur du thorax du niveau de la 6<sup>ème</sup> vertèbre dorsale. On parle de forme Bulky lorsque l'IMT dépasse 33% ce qui traduit un volume tumoral de mauvais pronostic [26].

L'atteinte pulmonaire par contiguïté, la plus fréquente, se traduit par un syndrome interstitiel localisé au contact des masses médiastinales. Alors que l'atteinte par voie hématogène, se révèle radiologiquement par :

- Des petits ou gros nodules parenchymateux.
- Des infiltrats alvéolaires
- Des troubles de ventilation en rapport avec une infiltration endobronchique sous muqueuse et à l'origine d'atélectasie.
- Un syndrome interstitiel diffus, du à un engorgement lymphatique secondaire à une compression ganglionnaire médiastinale.

Les images sont rarement solitaires. Dans plus de la moitié des cas, il s'agit de lésions bilatérales [58].

L'atteinte pleurale est une localisation de mauvais pronostic. Mais il est souvent possible de différencier l'épanchement pleural secondaire à un site purement pleural et l'obstruction mécanique due à des anomalies du drainage lymphatique.

Les atteintes thymiques sont fréquentes dans la MDH (30% dans une série de 50 malades), mais elles sont rarement isolées et habituellement associées à des ADPs médiastinales, sans changer le stade de la maladie. La découverte d'une tumeur thymique isolée doit faire évoquer en premier un autre diagnostic qu'une MDH, même si ce diagnostic reste possible [59]. Au cours du traitement, la

persistance ou la survenue d'une masse médiastinale antérieure chez un malade traité, peuvent correspondre au développement d'un ou plusieurs kystes thymiques voire une simple hyperplasie thymique et non toujours à une rechute [60].

En post-radiothérapie, le poumon radique se traduit par un syndrome interstitiel au contact d'un médiastin irradié, qui évolue vers la fibrose stable après 12 mois d'arrêt de l'irradiation [26].

L'aspect observé au cours des récurrences est le même que celui observé au cours des manifestations initiales. Pour Castellino, les récurrences sont plus fréquentes dans les territoires non irradiés. Mais, pour Young, l'incidence la plus élevée de récurrences survient sur les territoires ayant été préalablement irradiés, tandis que seulement 8% des récurrences toucheraient électivement les territoires non irradiés [59]. En fin, la radiographie pulmonaire oriente le radiothérapeute à tracer les caches pulmonaires dans les champs d'irradiation en Mantelet.

## 2) Tomodensitométrie (TDM) :

### ▼ TDM cervicale :

Elle donne une mesure plus objective de la taille des ADPs que la simple palpation cervicale.

### ▼ TDM thoracique :

Dans tout les cas de MDH, que les clichés sont normaux ou anormaux, ils doivent être complétés par une TDM thoracique qui explore les ganglions médiastinaux, le parenchyme pulmonaire, la plèvre et le péricarde. Il peut révéler les atteintes non individualisées sur le cliché standard du thorax et visualise au mieux les extensions possibles au niveau du poumon ou des coupes diaphragmatiques.

Au cours de la MDH, l'examen TDM est anormal dans 8% des cas dans la série de Castellino, et dans 24% des cas dans une série de Frija. Quand le cliché montre

des lésions médiastinales, les atteintes pulmonaires sont fréquentes et elles sont mieux mises en évidence par la TDM [61].

Dans la série de Frija, 10 malades avaient au moins une lésion pulmonaire contiguë au médiastin nécessitant d'élargir les champs de radiothérapie. Une lésion pulmonaire non contiguë fait passer la MDH au stade IV ce qui entraîne un changement pronostique et thérapeutique [59].

La TDM a permis de comprendre un peu mieux la propagation de la MDH dans le thorax. En calculant la fréquence de l'association des atteintes des groupes ganglionnaires du thorax, Diehl a montré que la MDH diffuse par contiguïté en naissant dans la région médiastinale antérieure et /ou paratrachéale. Elle envahit les autres groupes ganglionnaires (aorto-pulmonaire, sous-carinaires, médiastinal postérieur, mammaire interne) puis les hiles et éventuellement les poumons [58].

A l'étage thoracique, l'examen scanographique apparaît très utile même si le cliché standard peut paraître normal, car il permettait de visualiser des anomalies ganglionnaires en particulier sous carinaires ou mammaires internes méconnues par le cliché standard [58]. En cas de radiographie anormale ou douteuse, le scanner peut au contraire innocenter le médiastin en montrant un élargissement de nature bénigne, graisseuse ou par anomalie vasculaire [60]. Les ADPs sont asymétriques, jamais nécrosées, ne prenant pas le contraste, associant des ganglions de taille inégale et n'entraînant que rarement des troubles de compression [26]. Les lésions pleuro-pulmonaires et péricardiques sont mieux précisées par la TDM avec injection et coupes fixes sur les régions pathologiques [58]. Pour les atteintes thymiques, leur évolution sous traitement est suivie en TDM qui montre souvent la persistance de masses kystiques parfois calcifiées, stables dans le temps [26]. Au niveau du thorax, en retenant comme suspecte de localisation lymphomateuse toute formation

ganglionnaire de plus de 1 cm chez un sujet porteur d'un lymphome, la scanographie présente une sensibilité de 95% contre 50% pour les clichés standards.

Pour Casetellino, la scanographie modifie le traitement dans 9,4% des cas, ce qui justifie pour cet auteur l'utilisation systématique de la scanographie est comprise entre 6,5% et 62,5% selon les stades et les protocoles thérapeutiques prévus. Concernant la surveillance, la scanographie est supérieure aux clichés thoraciques standards pour reconnaître une récurrence. Pour Heran, le nombre de cas indéterminés où il y a hésitation entre lésion séquellaire et récurrence est moins important en scanographie qu'avec les clichés standards. Les lésions séquellaires se manifestent comme des masses solides ou kystiques, et il n'est pas possible sur un seul argument volumétrique de proposer le diagnostic de lésion résiduelle ou de masse tumorale active, d'où l'utilisation d'autres investigations [58].

#### ▼ TDM abdomino-pelvienne :

Le scanner abdomino-pelvienne permet de visualiser les ADPs abdomino-pelviennes et apprécier un éventuel envahissement extra-ganglionnaire notamment au niveau du foie et la rate. En matière d'atteinte ganglionnaire, un ganglion isolé, de diamètre transverse supérieur à 1,5 cm peut être retenu comme lymphomateux, une atteinte multiple associant des ganglions diamètre compris entre 1 et 1,5cm est aussi suspecte d'atteinte lymphomateuse [55.58].

A côté de son apport dans la pathologie ganglionnaire, fréquente dans la MDH, la TDM apporte des éléments très utiles pour l'étude de l'atteinte extra-ganglionnaire. Les atteintes primitives sont cependant plus rares que les formes secondaires. C'est ainsi qu'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. Pour Ahmann, l'atteinte macroscopique est généralement une lésion homogène ou miliaire (73%), alors que les masses multiples sont plus rares

(27%). La TDM permet de mesurer le volume splénique et visualise habituellement avant ou après injection de produit de contraste des nodules d'au moins 1 cm. Au niveau du foie, l'atteinte hépatique est trouvée dans 5 à 14% des MDH. Les formes miliaires sont plus fréquentes que les formes nodulaires. La scanographie a une sensibilité de 80% et une spécificité de 84% dans le diagnostic de l'atteinte lymphomateuse hépatique. Les signes observés en scanographie sont les suivants :

- Aspect normal, ce qui n'élimine pas le diagnostic de l'atteinte hépatique lymphomateuse,
- HMG,
- Nodules multiples qui constituent la forme la plus fréquente,
- Forme tumorale isolée.

Au niveau de tube digestif, forme rare dans la MDH contrairement au LMNH, la TDM peut montrer une infiltration ou épaissement de la paroi gastrique ou intestinale et la présence d'ADP [59].

Les anomalies d'origine lymphomateuse retrouvées dans notre série sont représentées par une atteinte ganglionnaire (inter-aortico-cave, latéro-aortique, coelio-mésentérique, rétro-péritonéale) dans 60% des cas, et 16 % des cas ont présenté des ADP iliaques primitives externes. Ainsi que la SMG dans 20% des cas, l'HMG dans 12% des cas, l'épanchement intra-péritonéal de Douglas dans 16% des cas, et 4% des cas soit un patient a une ostéolyse des corps vertébraux D3-D4 avec extension épidurale.

### 3) Echographie abdominale :

L'échographie utilise des ultrasons. Il s'agit donc d'une technique qui ne comporte pas les risques des explorations faites avec des rayons X. Le déplacement de la sonde sur la peau du malade permet d'enregistrer la structure échographique des tissus traversés dans le plan du faisceau [71].

L'échographie abdominale permet de détecter 80% des ADPs. Ce pourcentage approchant les 100% lorsque les ganglions mesurent plus de 2 cm. Elle met en évidence des masses ganglionnaires profondes le plus souvent lombo-aortiques et iliaques, parfois au niveau de la région cœliaque, rarement mésentérique.

Cet examen, est facile et non invasif, permet aussi une bonne exploitation du foie, de la rate et de leurs pédicules ainsi que l'étage sous-mésocolique. Les lésions de la rate et du foie n'ont aucune spécificité :

- SMG, ou HMG, homogène ou hétérogène.
- Formations tumorales hypo-échogène.
- ADP hilaires [26.58.72].

#### 4) L'imagerie par résonance magnétique : (IRM)

##### ▼ L'IRM thoracique :

L'IRM permet d'analyser la structure d'une masse médiastinale. Les données de la littérature concernant ces masses et leurs structures sont contradictoires : Nyman a montré que lorsqu'on est en présence d'une MDH avec une masse médiastinale ayant un faible signal en pondération T<sub>2</sub>, la probabilité est plus grande de constater une masse résiduelle fibreuse post-thérapeutique. La même constatation a été rapportée par Zerhouni et al, Frija et al [62]. Nyman propose comme explication que le faible signal en pondération T<sub>2</sub> est le témoin d'une fibrose abondante qui ne répondra pas au traitement. A l'inverse, Negendank a rapporté que les lymphomes avec une fibrose importante ont un signal plus élevé en T<sub>2</sub> que ceux qui en ont peu ou pas.

Ces deux études en apparence contradictoires sont tout à fait intéressantes car elles soulèvent la controverse de l'aspect de la fibrose en IRM. Elles peuvent être réunies par 2 ordres de faits : d'une part, on sait qu'une fibrose évoluée composée principalement de fibres collagènes et de rares cellules a un hyposignal en

pondération T<sub>2</sub> du fait de la faible concentration en protons mobiles et un T<sub>2</sub> court. La fibrose jeune contient peu de fibres collagènes et beaucoup de fibroblastes et de cellules endothéliales, elle est souvent œdémateuse. La richesse en protons mobiles et le long T<sub>2</sub> expliquant son hypersignal en pondération T<sub>2</sub>. Ces deux études s'adressent peut être à ces deux types de fibroses [59].

Pour Rehmouni et al, les images IRM concernant les masses médiastinales sont de 4 types [63] :

- Le type homogène actif avec un faible signal en T<sub>1</sub> et un signal d'intensité élevée en T<sub>2</sub>. Ce type correspond à une tumeur active.
- Le type hétérogène actif avec un faible signal en T<sub>1</sub> et un signal d'intensité mixte (faible et élevée) en T<sub>2</sub>. Ce type correspond à un mélange de fibrose et de tumeur résiduelle active.
- Le type hétérogène inactif avec des aires d'intensité mixte (faible et élevée) en T<sub>1</sub> et T<sub>2</sub>.

Les aires avec un signal élevé en T<sub>1</sub> correspondent aux aires avec un signal élevé en T<sub>2</sub>. Ce type correspond à un mélange de fibrose (faible intensité) et de graisse (signal élevé).

- Le type homogène inactif avec un faible signal en T<sub>1</sub> et T<sub>2</sub>. Dans ce cas, les lésions sont faites surtout de fibrose.

Même si l'IRM est performante pour trancher entre masse résiduelle fibreuse ou active, la supériorité de la tomographie par émission de positon (TEP) dans ce domaine est prouvée.

#### ▼ IRM abdominal :

- Pour les atteintes hépatiques : l'IRM retrouvait des lésions hyper intenses en T<sub>2</sub> non renforcées sur les échos tardifs.

- Pour les atteintes spléniques : l'IRM ne présente actuellement aucune spécificité. Les lésions lymphomateuses en T<sub>1</sub> et T<sub>2</sub> se comportent sensiblement comme le parenchyme sain. Seules les lésions kystiques ou nécrosées ou encore déformant les contours de l'organe pourront ainsi être mises en évidence.
- Pour les atteintes digestives : la TDM et l'exploration barytée sont largement suffisantes [58].

#### ✓ IRM médullaire :

Dans la MDH, l'envahissement médullaire n'aggrave pas seulement le stade de la maladie, mais influence aussi le pronostic. Papac rapporte l'incidence de l'envahissement de la moelle dans la MDH à 5-32% considérant l'âge et le stade et 4,8% considérant le stade avec 32% dans le stade IV.

L'examen histopathologique de la moelle osseuse est une bonne méthode diagnostique, mais il peut parfois être faussement négatif en cas d'envahissement localisé. En plus, la biopsie ostéo-médullaire (BOM) présente quelques inconvénients : c'est une technique invasive, nécessitant une anesthésie et ne renseigne pas sur toute la moelle osseuse.

Donc, pour mieux évaluer cet envahissement médullaire, l'IRM **médullaire** a été proposée comme méthode radiologique non invasive pour cette évaluation. Étant donné que sa sensibilité dans cet envahissement est de 80-100%. Une étude a été menée par Varan et Aysenur portant sur 26 patients (âge moyen 12ans), atteint de MDH, dont l'objectif est d'établir le rôle de l'IRM dans le diagnostic de l'envahissement médullaire chez l'enfant et son influence sur le pronostic. Les résultats étaient comme suit [36] :

- 19 patients avaient une BOM et IRM normales.



- 7 patients parmi 26 (26,9%) avaient une moelle envahie à l'IRM, dont 3 patients seulement avaient une BOM positive (11,5%).
- Tous les patients BOM positifs, étaient aussi IRM positifs.
- Tous les patients avec BOM négatives et IRM positive avaient d'autres signes cliniques ou radiologiques d'envahissement médullaire : douleurs osseuses, réaction périostée fémorale, perte osseuse au niveau des corps des vertèbres lombaires.
- Il y a avait une différence statistiquement significative concernant le taux de survie sans maladie entre les patients IRM positifs et IRM négatifs après un suivi de 24 mois.
- Aussi, le taux de rechute durant un suivi de 24 mois, est élevé chez les patients IRM positifs par rapport aux patients IRM négatifs.

Cette étude montre que la BOM peut conduire à une fausse classification de la maladie et que l'IRM sera plus sûre dans le diagnostic de l'envahissement médullaire. Les rapports de la littérature confirment ce rôle diagnostique de l'IRM [36] :

- Linden et al rapportent que la sensibilité et la spécificité de l'IRM dans l'envahissement médullaire est respectivement 100% et 80%.
- Dohner et al rapportent que l'IRM est une technique complémentaire à la BOM, après avoir trouvé 2 patients ayant une IRM positive mais BOM négative.
- Barbu et al rapportent le cas d'un patient âgé de 13 ans, ayant une MDH, qui avait une IRM positive et BOM négative sur biopsie iliaque. L'envahissement de la moelle osseuse a été confirmé par une biopsie sacrée.

Ainsi, nous concluons que l'IRM est la technique la plus convenable dans le diagnostic de l'envahissement médullaire par la MDH et doit être utilisée dans le bilan d'extension et détermination du pronostic [36].

Les atteintes de la moelle osseuse sur le squelette axial (vertèbre, crête iliaque) se traduisent par un hyposignal en T<sub>1</sub> prenant le contraste après injection de gadolinium et un hypersignal en T<sub>2</sub>. [26]. De multiples biopsies peuvent être utiles mais le risque de faux positifs sera toujours présent.

#### 5) Tomographie par émission des positons :

La tomographie par émission de positons (TEP) est une méthode d'imagerie fonctionnelle actuellement de plus en plus souvent couplée à l'imagerie TDM. Le fluoro-désoxyglucose (FDG) marqué par l'émetteur de positons fluor-18 est un traceur d'hypermétabolisme non spécifique dont la captation est liée aux transporteurs membranaires du glucose et à l'activité enzymatique glycolytique (hexokinase) intracellulaire.

La TEP au FDG est devenu un outil d'imagerie actuellement d'intérêt reconnu dans la prise en charge des lymphomes en particulier chez l'enfant. La TEP utilisant le glucose 18F-fluoro-2 desoxy- D glucose s'est montré capable de :

- Dépister les masses tumorales et leurs caractéristiques.
- Dépister les métastases régionales atteignant les ganglions lymphatiques.
- Dépister les métastases systémiques des cancers.
- Aider à évaluer la réponse des cancers aux différents traitements [64].

Le vrai problème après traitement de la MDH est la différenciation entre une masse tumorale résiduelle stérile et une tumeur active. La TEP était décrite comme un outil sérieux pour identifier et détecter les sites actifs atteints de MDH notamment au niveau des masses résiduelles [51.52]. Ainsi qu'évaluer l'atteinte ganglionnaire [53], et par conséquent la stadification correcte de la majorité des patients avec MDH [57.65.66].

- Principe :

La TEP est une méthode d'imagerie de scintigraphie se basant sur la détection de 2 photons de haute énergie (511 Kev), émis suite à la réaction d'annihilation survenant lors de la rencontre dans la matière d'un positon ( $\beta^+$ ) et d'un électron. Ces 2 photons émis en coïncidence dans des directions opposées de 180° interagissent avec des détecteurs disposés en anneaux, le regroupement des différentes lignes de réponse permet de localiser l'endroit où les photons ont été émis.

Il s'agit d'une technique tomographique générant des images tridimensionnelles. Le nombre d'anneaux est variable d'une machine à l'autre. La caméra Ecart Exact HR dispose de 3 anneaux de détecteurs délivrant 47 plans de coupes, d'une épaisseur de 3,125 mm. Le champs de vue axiale utile est de 15 cm [67].

- Application :

Dans une étude menée par Lang. O et al comparant les résultats de la TEP avec les autres méthodes d'imagerie conventionnelle, la TEP était précise dans 91% contre 62% pour les autres méthodes dans le contrôle du traitement, et précise dans 83% contre 56% pour l'imagerie conventionnelle dans la confirmation de rechute suspecte [68]. En effet, la TEP est supérieure aux procédures conventionnelles d'imagerie dans l'étude des sites atteints par la MDH.

- Application spécifique à la radiothérapie : [67]

En dehors du champ d'application clinique, la TEP fait l'objet de développements particuliers à la radiothérapie. Dans un premier domaine, de nouveaux traceurs sont en développement pour visualiser la fraction tumorale hypoxique, facteur de radio-résistance. Le 18F- Fluoromisonidaze a été utilisé dans cet objectif. D'autres dérivés imidazolés semblent prometteurs et leur marquage est

en cours de mise au point. Sur un autre plan, les possibilités de quantification de la TEP en font un outil pour étudier la biodistribution et calculer la dosimétrie d'agents potentiellement utilisables pour une radiothérapie métabolique. Par ailleurs, il est possible d'obtenir des images dites anatomo-métaboliques résultants de la fusion des données TEP avec celles de l'image morphologiques (IRM ou scanographie). L'intérêt de telles images serait de permettre la délimitation anatomique des zones tumorales qui sont métaboliquement les plus actives.

Un des objectifs poursuivis par ces développements est d'utiliser les informations de l'imagerie métabolique pour définir le volume tumoral à irradier. En effet, la masse tumorale délimitée par la scanographie ou l'IRM n'est pas nécessairement homogène et il peut arriver qu'on considère comme tissu à irradier du tissu cicatriciel ou inflammatoire, non tumoral. La connaissance de la fraction la plus active serait donc un avantage certain en ce qu'elle permettrait de réduire le champ à irradier tout en délivrant une dose optimale là où elle est nécessaire.

Ce type d'application de la TEP est encore à l'état d'étude et plusieurs points méthodologiques sont non résolus :

- Le 1<sup>er</sup> concerne bien évidemment le traceur à utilisé. Le FDG est le plus connu mais il est capté par les éléments inflammatoires infiltrant la tumeur, ce qui rend le signal mesuré par la TEP peu spécifique.
- Le second point concerne la méthodologie d'enregistrement simultané des différentes modalités. L'alignement des images TEP avec celles de la scanographie ou de l'IRM requiert un nouveau dimensionnement des données de manière à obtenir une valeur de Pixel uniforme.

Une fois ces problèmes méthodologiques résolus, il s'agira de démontrer que l'imagerie modifie réellement les volumes irradiés et les distributions de dose.

- TEP/TDM au FDG et évaluation thérapeutique :

Pour le lymphome de Hodgkin, lymphome curable pour lequel le but recherché est l'obtention d'une rémission complète en fin de traitement, l'examen TEP au FDG en fin de traitement est fondamental. Il doit être réalisé au moins 3 semaines après la fin de la chimiothérapie et à distance suffisante de la radiothérapie (8 à 12 semaines après).

La persistance de masse résiduelles est un problème fréquent, en particulier en cas de lymphome de Hodgkin de type scléro-nodulaire nécessitant une vérification histologique et dont la biopsie peut être difficile ou dangereuse d'où la solution alternative de renouveler l'examen TEP au FDG un à deux mois après l'examen de fin de traitement pour vérifier la persistance de l'hyperfixation. La TEP au FDG permet également une prédiction fiable de l'évolution à long terme dans 95% des cas.

Dans tous les cas, ces examens TEP au FDG doivent être réalisés le plus à distance possible de la dernière injection de chimiothérapie, en pratique dans les 4 jours précédant le cycle suivant. Willkomm. P a conclu que la TEP est capable de changer le stade de la maladie à un stade plus avancé, ce qui change la stratégie thérapeutique. Donc actuellement, la TEP est la plus performante technique pour l'étude des masses résiduelles.

- Les limites de la technique :

La TEP au FDG n'a pas de capacité de détecter une lésion néoplasique lorsqu'elle est microscopique. En pratique, avec les caméras TEP de dernière génération, la plus petite taille des lésions détectables quand elles sont métaboliquement actives est de l'ordre de 5 à 6 mm. A l'inverse, des résultats faussement positifs sont possibles en cas de lésions inflammatoires non tumorales ou en cas de lésions infectieuses.

Certaines difficultés d'interprétation sont particulières à l'enfant et l'enfant jeune comme la fixation artéfactuelle liée à l'activation de la graisse brune qui est due probablement au froid et au stress (intérêt de protéger les patients du froid, dès avant l'injection jusqu'à la réalisation de l'examen).

La fixation physiologique du thymus pose une difficulté d'interprétation lorsqu'il existe du tissu thymique accessoire à distance de la fixation thymique principale. Egalement il faut noter la fréquence de l'activation médullaire diffuse liée aux chimiothérapies et/ou aux traitements par facteurs de croissance granulocytaires ou par érythropoïétine, donnant un aspect d'hyperfixation médullaire diffuse, à ne pas interpréter à tort comme un envahissement néoplasique [69].

Dans notre série la TEP a été réalisée chez un seul patient soit 4% des cas, chez qui une rechute a été suspectée, elle a objectivé des foyers hypermétaboliques ganglionnaires (sus et sous diaphragmatiques) et splénique en faveur du caractère évolutif de sa néoplasie lymphomateuse.

#### 6) Scintigraphie au Gallium :

C'est une technique standard utilisant 300 MBq du citrate du Gallium 67 en intraveineux. Les images sont obtenues 72 heures après injection, en utilisant de large champ gamma Caméra [62]. Cet examen permet de détecter les envahissements ganglionnaires en particulier médiastinaux. Il est utile aussi pour suivre l'évolution sous traitement et distinguer, en particulier dans le thorax, une fibrose radique d'une rechute tumorale [26.70]. La sensibilité rapportée dans la littérature varie de 18 à 78%. La sensibilité semble fonction de la localisation, avec difficulté de la méthode en région parahépatique (en raison de l'activité hépatique) et de la région iliaque (en raison de la radio-activité colique). Cette technique n'a

cependant pas d'indication dans le bilan et est réservée à l'étude des masses résiduelles.

Anderson a souligné l'utilité du Gallium 67 pour analyser les masses résiduelles avec possibilité dans la quasi-totalité des cas de reconnaître le tissu actif d'une masse fibreuse, cette dernière ne donnant aucun signal [58]. Dans une étude faite par Hagermeister et al, consistant à pratiquer une scintigraphie au Gallium chez 41 patients avec masses résiduelles, la distinction entre maladie active et fibrose n'a été possible que chez 57% des malades [62]. Willkomm. P et al, en comparant les résultats de la scintigraphie au Gallium et la TEP, ont montré la supériorité de cette dernière technique par rapport à la scintigraphie qui a passé à côté de plusieurs sites ganglionnaires pathologiques (atteints de MDH), et la TEP était performante en les mettant en évidence.

#### 7) Scintigraphie osseuse :

Elle se justifie lorsqu'il existe des signes d'appels cliniques, ou une élévation inexplicée des PAL. Elle complète la radiographie standard centrée sur la zone douloureuse. Elle montre des régions d'hyperfixation qui vont orienter l'examen radiologique [26].

Chez nous une patiente avait une lésion ostéolytique au niveau épiphysométaphysaire de l'humérus droit, raison pour laquelle elle a bénéficié d'une scintigraphie osseuse revenant montrant une hyperfixation à ce niveau.

#### 8) La lymphographie bipédieuse :

Il s'agit de l'exploration ganglionnaire abdomino-pelvienne la plus ancienne. La lymphographie bipédieuse a été et reste la méthode la plus exacte qui permet d'examiner les chaînes iliaques et lombo-aortiques, mais ne peut explorer les régions ganglionnaires intra-péritonéales notamment les chaînes coeliomésentériques, hépatiques et spléniques dont l'atteinte est fréquente.

La lymphographie est réalisable même chez le petit enfant à condition d'utiliser une anesthésie générale. Il y a une très bonne correspondance avec l'histologie, un petit ganglion peut être envahi, un ganglion plus volumineux témoin d'une simple hyperplasie réactionnelle. Celle-ci est plus fréquente avant 10 qu'après.

Les ganglions sont typiquement augmentés de volume et lacunaires, d'autres images sont possibles, aspect fantomatique, blocage au produit lipiodolé ou microlacunes au sein de ganglions de volume normal, réalisant des aspects limites d'interprétation difficile. Un avantage de la lymphographie est que les ganglions restent opacifiés plusieurs mois permettant leur surveillance par un cliché d'abdomen sans préparation (ASP). Son intérêt est surtout net pour le diagnostic entre image résiduelle et évolutive. L'association scanner et échographie abdominale semble performante pour certains cas ou elle découvre des ganglions du hile hépatique ou splénique non vus en lymphographie [73].

De nombreuses études sur la lymphographie ont été publiées, sa sensibilité est proche de 100% sa spécificité est de 89% et sa précision diagnostique de 92% [58.59].



## C. Bilan biologique

### 1) Bilan inflammatoire :

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

- L'accélération de la vitesse de sédimentation (VS) au delà de 40mm/h est assez corrélée à l'extension de la maladie et aux symptômes systémiques. C'est un élément pronostique important de la maladie et un marqueur d'évolutivité. Rappelons qu'après une radiothérapie, la VS peut rester accélérée chez les patients en rémission complète.

- Fibrinémie > 5g /l
- Albuminémie  $\leq$  35g/l
- fer sérique < 70mg/l
- $\alpha$ 2 Globuline > 20g/l.

L'hyperfibrinémie, l'hyper-alpha-2-globulinémie, l'hyposidérémie avec sidérophiline normale ont la même signification. Le taux de la cuprémie est assez parallèle à l'extension de la maladie et au volume de des tissus atteints.

Dans notre étude, une hypo-albuminémie avec une augmentation en alpha 1, alpha 2 et gamma globuline a été retrouvée dans 44% des cas, une hypoprotidémie dans 8% des cas et aucune anomalie de ferritinémie n'a été objectivée.

### 2) Hémogramme :

Elle montre le plus souvent :

- une hyperleucocytose > 12.000/mm<sup>3</sup> avec PN > 70%.
- anémie de mécanisme variable normocytaire normo ou hypochrome, d'origine inflammatoire ou en rapport avec un envahissement médullaire ou un hypersplénisme, elle peut témoigner d'une hémolyse franche dans le cadre d'un syndrome auto-immun

- hyperplaquettose inflammatoire ou thrombopénie d'origine auto-immune
- une cytopénie en cas d'envahissement médullaire.
- une lymphopénie dans les formes avancées.
- une hyperéosinophilie inflammatoire (15% des cas).

Dans notre série les anomalies de l'hémogramme objectivées étaient une anémie hypochrome microcytaire (68%), une hyperleucocytose (32%), une lymphopénie (32%), une hyperplaquettose (12%), une thrombopénie (12%), une leucopénie (8%) et une bicytopénie (8%).

### 3) Bilan hépatique :

Par dosage des transaminases, de LDH et phosphatase alcaline (PAL). L'élévation des PAL est souvent le témoin d'une atteinte osseuse ou hépatique.

### 4) Ionogramme sanguin:

Surtout pour la surveillance de la fonction rénale au cours du traitement.

### 5) Bilan immunitaire :

Pratiquement tous les patients ont un déficit immunitaire sélectif portant sur les lymphocytes T et expliquant la sensibilité à certaines infections virales, bactériennes ou fongiques. Ce déficit est plus important que dans les autres proliférations lymphoïdes ou les cancers et qui se traduit in vivo par la négativité des réactions tuberculiques, in vitro par la diminution de la réponse aux mitogènes comme la PHA, par la négativité des réactions tuberculiques. Les comptes de lymphocytes T sont normaux et le déficit immunitaire T est plus la conséquence d'une fonction T altérée que d'une absence de ces cellules. Le déficit cellulaire T progresse avec l'aggravation de la maladie. Il existe également avec une augmentation de l'activité T suppressive.

Les patients qui ont une forme avec cellularité mixte ou déficit lymphocytaire ont un déficit immunitaire plus important. A l'opposé, les fonctions B sont relativement respectées [34].

#### D. Intra dermo-réaction à la tuberculine

Elle est presque toujours négative, confirmant ainsi le déficit immunitaire cellulaire au cours de la MDH [7]. En Tunisie, l'incidence de la tuberculose associée approchait 10% des cas de la MDH [56].

#### E. Biopsie ostéo- médullaire

La biopsie ostéo-médullaire est réalisée au niveau de la crête iliaque et permet d'apprécier l'atteinte histologique de la moelle osseuse, quand la zone biopsiée est envahit. L'envahissement est le plus souvent focal, plus rarement massif. L'existence d'une fibrose est fréquente au contact des cellules tumorales.

Dans certains cas, les CRS sont absents mais la constatation d'une myélofibrose et d'un granulome est suffisamment suspecte pour considérer l'atteinte médullaire. Cette atteinte médullaire est plus fréquente qu'il existe des signes généraux et que l'extension de la maladie est grande.

Aucun cas d'envahissement médullaire n'a été objectivé dans notre série.

#### F. Ponction -Biopsie de foie

Elle recherche des lésions Hodgkiniennes infra-cliniques et même infra-radiologique. Clement rapporte 8 cas où la PBF était positive et la TDM avait été considérée comme normale [74]. En cas d'hépatomégalie cliniquement palpable homogène en imagerie, le diagnostic nécessite la confirmation histologique. On

préfère souvent la biopsie sous laparoscopie qui permet de visualiser la surface du foie et de guider la biopsie vers une zone anormale.

### G. Laparotomie exploratrice

Elle était pratiquée systématiquement jusqu'à la fin des années 1970 pour préciser l'étendue anatomique de la maladie. Cette intervention a été abandonnée pour la majorité des équipes pédiatriques en raison de la morbidité post-opératoire (mortalité par complications immédiates et risque infectieux après splénectomie) [75.76]. Le développement de techniques radiologiques fiables et l'utilisation très large d'une association chimio-radiothérapie.

L'attitude actuelle est d'explorer les patients par échographie et scanner abdominaux couplés, sans avoir recours à la lymphographie. On réserve la chirurgie à des indications exceptionnelles, les autres moyens d'investigation semblant suffisants pour détecter les localisations tumorales.

## IX. CLASSIFICATION ANATOMO-CLINIQUE

Au terme du bilan, clinique, biologique et radiologique, l'extension de la maladie est formulée selon les quatre stades dits « classification d'Ann Arbor » dont la valeur pronostique a été largement validée (Tableau : 17).

### A) Classification d'Ann-Arbor établie en 1971

Cette classification se base essentiellement sur le nombre des territoires ganglionnaire atteinte et on distingue 4 stades dont le stade I est représenté par une atteinte d'un seul territoire ganglionnaire, l'atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires d'un seul coté du diaphragme définit le stade II, le stade III correspond à l'atteinte ganglionnaire des deux cotés du diaphragme, le stade IV est représenté par une atteinte d'un ou plusieurs viscères, distincte d'une atteinte viscérale contigüe (Figure : 27).

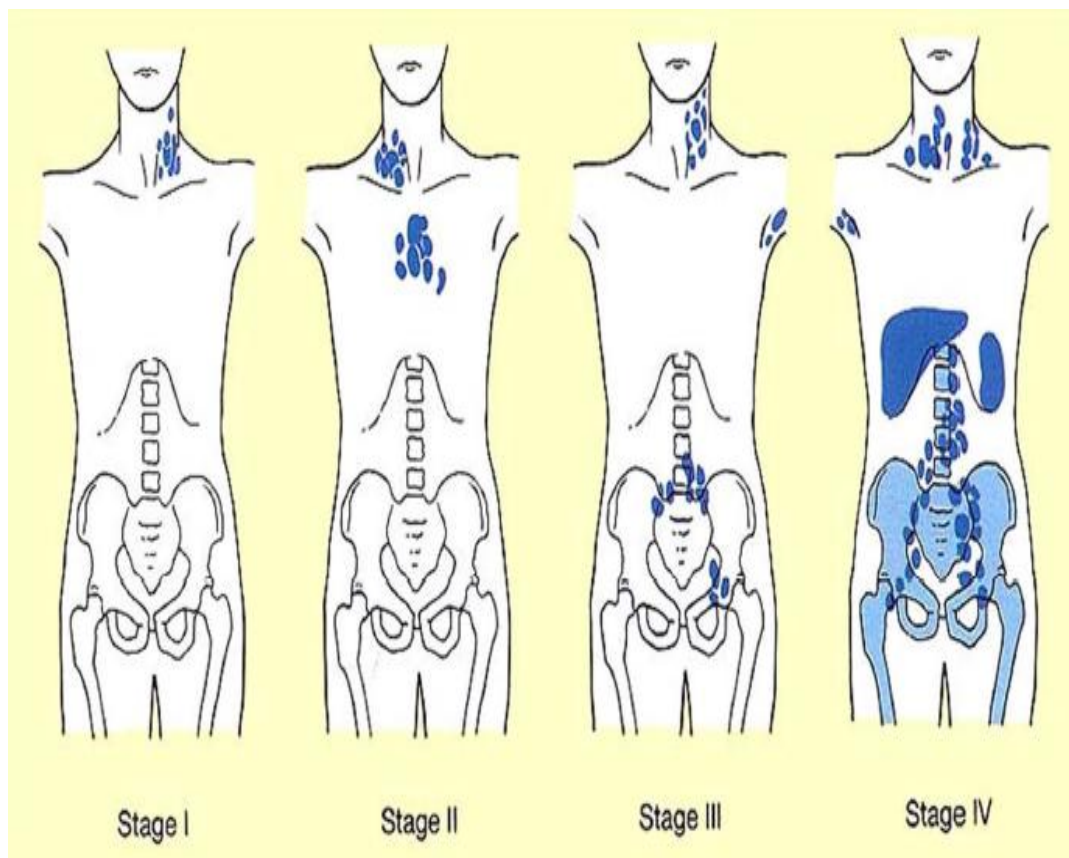


Figure 27 : Schéma représentant les 4 stades de la classification d'Ann-Arbor.

Tableau 17: classification d'Ann-Arbor

Stade de la classification	Définition du stade
I	Atteinte d'un seul territoire ganglionnaire
II	Atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires d'un seul coté du diaphragme : le médiastin représente un seul territoire, les ganglions hilaires sont comptés chacun comme un territoire.
III	Atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires des deux cotés de diaphragme.
E ajouté, le cas échéant au stade I, II, ou III	Localisation extra-ganglionnaire par contact d'un seul ganglion avec les organes de voisinage. Différent du caractère disséminé de stade IV
IV	Atteinte d'un ou plusieurs viscères, distincte d'une atteinte viscérale contigüe.
Signes généraux	
A	Aucun des signes ci-dessous.
B	Au moins l'un des signes ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Perte de poids inexplicable supérieure ou égale à 10% dans les six mos précédents.</li> <li>- Fièvre inexplicable supérieure à 38° pendant 3 jours.</li> <li>- Sueurs nocturnes profuses.</li> </ul>

Cette classification prend également en compte la présence ou non de signes généraux et de signes biologiques d'évolutivité. Les localisations extra-ganglionnaires mais contiguës à une atteinte ganglionnaire, sous réserve qu'elles puissent être incluses dans un champ d'irradiations, sont distinguées d'une atteinte viscérale hématogène et sont identifiées sous forme d'un suffixe « E » ajouté au stade.

La distribution anatomique des territoires ganglionnaires atteints varie en fonction du stade. Les stades I se présentent le plus souvent comme une atteinte cervicale isolée dans 85%. Les ganglions inguinaux ne sont atteints que dans 10% de ces mêmes stades. L'atteinte axillaire isolée ou l'atteinte médiastinale isolée ne représentent que 2% de ces stades. Les stades II se présentent sous formes sus diaphragmatique dans 95% des cas : une forme cervicale bilatérale dans 20% de ces stades, une forme cervico-médiastinale dans 67% et une forme cervico-axillaire dans 4%. Seuls 5% des stades II se présentent comme une forme sous-phrénique. Parmi les atteintes viscérales, les poumons sont les organes le plus souvent atteints. Dans une étude sur les stades IV pédiatriques, les poumons étaient atteints chez 73% des enfants, la moelle était atteinte chez 20%, le foie, les os et les reins chez respectivement 20%, 18% et 4% des patients porteurs de stades IV [77].

Au terme de ce bilan d'extension, la répartition des enfants de moins de 15 ans selon le stade dans les séries américaines et européennes varie faiblement. La moitié des enfants présentent des stades localisés sans signes généraux (IA-IIA), 25 à 30% des stades III et 10 à 12% des stades IV. Dans les pays économiquement moins avancés, le pourcentage de patients se présentant avec des stades avancés est significativement plus importants, ainsi 58% des enfants traités au Nicaragua avaient un stade avancé (III ou IV) [78].

B) Modifications dites de « Cotswolds » de la classification d'Ann- Arbor (d'après lister et al)

La classification actuellement utilisée est la classification d'Ann-Arbor modifiée à Cotswolds en 1989, qui a intégré la notion de grosse masse tumorale (Bulky) et l'atteinte abdominale diffuse ou localisée (Tableau : 19). La fréquence des stades est variable selon les séries. Dans les pays économiquement avancés, les stades localisés (stade I et II) sont les plus fréquents, représentant les 2/3 des patients, contrairement aux pays en voie de développement où les stades avancés III et IV sont prédominants (Tableau : 20) [79].

Tableau 18 : Classification d'Ann-Arbor modifiée à Cotswolds [79].

Stade I	Atteinte d'une aire ganglionnaire ou d'une structure lymphoïdes : (rate, thymus, anneau de Waldeyer)
Stade II	Atteinte de 2 ou plusieurs aires ganglionnaires d'un seul coté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les deux hiles sont considérés indépendamment du médiastin comme des régions ganglionnaire). Le nombre de territoire ganglionnaire est indiqué en indice.
Stade III	Atteinte ganglionnaire des 2 cotés du diaphragme.
III1	Atteinte sous diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions cœliaque ou du tronc porte.
III2	Atteinte des ganglions latéro-aortique, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III1.
Stade IV	Atteinte extra ganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse.
A	Absence de signes généraux : fièvre 38°C, sueurs, amaigrissement.
B	Présence de signes généraux (signes B). Fièvre > 38°C ou sueurs nocturnes profuses ou perte de poids inexplicquée de plus de 10% durant les 6 derniers mois.
X	<ul style="list-style-type: none"> <li>Masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau de disque intervertébral D5-D6 (sur un cliché thoracique de face)</li> <li>Masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm dans son diamètre maximum.</li> </ul>
E	Atteinte d'un seul viscère contiguë ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint.



Tableau 20 : Répartition des stades.

Pays	Stades I et II	Stades III et IV
Australie [79]	69%	31%
Etats unis [80]	68%	32%
Allemagne [81]	65%	35%
République tchèque [82]	66%	34%
Turquie [83]	63%	37%
Rabat [84]	45%	55%
Casablanca [84]	40%	60%
Argentine [85]	53%	47%
Inde [86]	38%	62%
Notre série	44%	56%

## X. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La MDH est le premier modèle de tumeur maligne curable et guérissable par la polychimiothérapie (Tableau : 21) et la radiothérapie combinées [20.31]. Les résultats thérapeutiques sont bons, puisque des taux de suivre à 5 ans est de l'ordre de 90%, y compris pour les formes étendues [55.88]. Le traitement de la MDH nécessite de bien peser les avantages et les inconvénients de chaque traitement. La guérison avec une morbidité minime et une meilleure qualité de vie est le but principal.

De nos jours, la majorité des protocoles pour l'enfant utilisent des doses d'irradiation plus réduites sur des régions limitées en association avec la chimiothérapie, ce qui respecte la croissance. Cette association stérilise les lésions dans 97% des cas [89].

### A. Moyens thérapeutiques

#### 1. Chimiothérapie

La chimiothérapie prend une place prépondérante dans le traitement de MDH chez l'enfant [25]. L'association de plusieurs drogues en cures intermittentes, marque un grand progrès dans les résultats obtenus. Leur efficacité est plus marquée en terme de rémission complète et de survie [20].

- Intérêt :

- Elle permet un contrôle précoce de tous les sites d'atteinte de la maladie et une régression rapide des signes cliniques d'évolutivité.
- Elle réduit les masses tumorales volumineuses.
- Elle stérilise 90% des microfoyers occultes.
- Elle permet de déceler les bons et les mauvais répondeurs.

La MDH survenant chez les très jeunes enfants ( $\leq 4$ ans) peut être traitée par la chimiothérapie exclusive. Celle-ci doit associer des produits tenant compte de la particulière sensibilité aux effets de la chimiothérapie à cet âge. Des taux de rémission complète à 88-90% ont été rapportés. [21.12]

- Les protocoles utilisés chez l'enfant sont :

Ø MOPP : (un cycle tous les 28 jours).

Mechlorethamine (Caryolysine®), Vincristine (Oncovin®), Procarbazine (Natulan®), et Prédnisone.

Ce protocole était utilisé à raison de 3 MOPP, sans radiothérapie, pour les enfants ayant une atteinte ganglionnaire minime ou modérée. Mais, vue ses effets toxiques importants, et l'amélioration du taux de la survie globale en l'alternant avec l'ABVD (Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine) l'utilisation du MOPP seul a été diminuée [90.20.91].

La polychimiothérapie efficace considérée comme le traitement de référence dans cette maladie, jusqu'à il y a peu de temps, est le MOPP. Des variantes de cette association ont été utilisées remplaçant la Caryolysine par le Cyclophosphamide ou le chlorambucil sans modification de l'efficacité. Avec le temps, les conséquences à long terme de ces associations ont été observées, en particulier le risque de stérilité masculine et d'hémopathies secondaires [92.93].

Ø ABVD : (un cycle tous les 28 jours).

Préconisée à partir de 1974 par l'équipe de Bonadonna dans le traitement initial des formes étendues [29]. L'ABVD est apparue comme une alternative au MOPP, sans résistance croisée avec cette dernière combinaison. Tout d'abord donnée chez l'adulte comme traitement de rattrapage après échec du MOPP, elle a ensuite été donnée en premier ligne et est maintenant devenue le gold standard dans le traitement de la MDH de l'adulte. Actuellement remplacée par l'ABVP (vue la toxicité

de la dacarbazine pour les enfants, qui est remplacé par la prednisone). Ce régime est dépourvu d'alkylants et de procarbazine. Seul, il est aussi actif que le MOPP, administré en alternance avec le MOPP, il se montre d'une efficacité supérieure au MOPP seul. [75.90.94.74]

Les protocoles de chimiothérapie, dits compactés ou hybrides (MOPP/ ABV hybride, BEACOPP ou Stanford V), ont pour principe l'introduction rapide de plusieurs drogues empêchant le développement de résistance, et l'administration d'une dose cumulative plus basse réduisant la toxicité à long terme. Ces protocoles, très peu utilisés chez l'enfant, sont réservés aux formes de très mauvais pronostic. Au cours des années 90, avec l'identification de facteurs pronostiques de la MDH de l'enfant, est apparue la notion de traitement adapté, une stratification en groupes pronostiques, est adoptée dans les protocoles thérapeutiques actuels [95].

- Autres associations de chimiothérapie :

Plusieurs autres associations de chimiothérapie ont été utilisées dans le but de réduire la toxicité de ces combinaisons. En particulier en éliminant les agents alkylants. Jusqu'en 1985, le groupe pédiatrique allemand utilisait deux associations de chimiothérapie, OPPA (Oncovin®, Procarbazine, Prédnisone, Adriamycine®) et COPP (Cyclophosphamide, Oncovin®, Procarbazine, Prédnisone) avec d'excellents résultats. En 1985, pour éviter la toxicité gonadique des alkylants, la procarbazine a été supprimée de ces combinaisons, les cycles d'OPPA sont devenus des cycles d'OPA et la procarbazine a été remplacée par du méthotrèxate dans le cycle de COPP devenant COMP. Cette étude a été arrêtée prématurément du fait de résultats décevants, confirmant qu'il était nécessaire de remplacer la procarbazine par un médicament actif.

L'Etoposide (VP16) a d'abord été utilisé dans des chimiothérapies de seconde ligne associé à l'ifosfamide, parfois combiné à d'autres molécules comme dans le

MIME (méthyl GAG, ifosfamide, méthotrexate et Etoposide) ou le MINE (Méthyl GAG, Ifosfamide, Navelbine® et Etoposide). Il a ensuite été inclut dans les chimiothérapies de première ligne en remplacement de la procarbazine dans l'association OPPA qui est devenue OEPA sans modification de l'efficacité [89].

Dans l'étude pédiatrique française MDH90, il fait partie d'une combinaison VBVP (VP16, Bléomycine, Vinblastine, Prédnisone) ne comprenant ni alkylants, ni anthracycline mais associé au Vinblastine, la bléomycine et la prednisone [96].

Tableau 21: Composition de la polychimiothérapie:

Protocole	La dose (mg/m <sup>2</sup> )	La voie	La durée
<b>MOPP</b>			
Caryolysine®	6	IV	J1 et j8
Oncovin®= Vincristine	1,4	IV	J1 et j8
Procarbazine= Natulan®	100	IV	J1 à j14
Prédnisone= Cortancyl®	40	IV	J1 à j14
<b>ABVP</b>			
Adriamycine®=Doxorubicine	25	IV	J1 et j15
Bléomycine	10	IV	J1 et j15
Velbé®=Vinblastine	6	IV	J1 et j15
Prédnisone= Cortancyl®	40	IV	J1 à j15
<b>MOPP/ABV hybride</b>			
Caryolysine	6	IV	J1
Oncovin®= Vincristine	1,4	IV	J1
Procarbazine= Natulan®	100	IV	J1 à j7
Prédnisone= Cortancyl®	40	IV	J1 à j14
Adriamycine®=Doxorubicine	35	IV	J8
Bléomycine	10	IV	J8
Velbé®=Vinblastine	6	IV	J8
<b>COPP</b>			
Cyclophosphamide=Endoxan®	500	IV	J1 et j8
Oncovin®= Vincristine	1,4	IV	J1 et j8
Procarbazine= Natulan®	100	IV	J1 à j14
Prédnisone= Cortancyl®	40	IV	J1 à j14
<b>OPPA</b>			
Oncovin®= Vincristine	1,5	IV	J1 et j8
Procarbazine= Natulan®	100	IV	J1 à j15
Prédnisone= Cortancyl®	60	IV	J1 à j15
Adriamycine®=Doxorubicine	40	IV	J1 et j15
<b>VBVP</b>			
VP16= Etoposide®	100	IV	J1 à j5
Bléomycine	10	IV	J1 et j8
Velbé= Vinblastine®	6	IV	J1 et j8
Prédnisone= Cortancyl®	40	IV	J1 à j8

## 2. Radiothérapie

La MDH est une indication formelle à la radiothérapie (RT). La principale méthode d'irradiation utilisée chez l'enfant est la radiothérapie externe. L'irradiation est délivrée par un accélérateur linéaire ou télécobalt.

### a) Les rayonnements utilisés : [98]

Actuellement, seuls les photons x de haute énergie (5-25 MV) des accélérateurs linéaires doivent être employés pour le traitement de la MDH. Ils présentent sur les photons du cobalt 60 plusieurs avantages :

- Excellent rendement en profondeur, 80 à 85% de la dose maximale à 10 cm de profondeur pour les photons x de 18 à 25 MV.
- Possibilité de traiter de larges volumes.
- Rayonnement diffusé latéral réduit, permettant une protection des tissus sains.
- Répartition de doses relativement homogènes dans tout le volume traité malgré les différences d'épaisseur dans les volumes complexes.

De plus, les électrons produits par les accélérateurs peuvent être utilisés pour délivrer des compléments de doses sur des localisations superficielles, comme la paroi thoracique.

### b) Les champs d'irradiation :

Déterminés par le bilan d'extension initial, les volumes cibles tiennent compte des territoires initialement envahis et du volume résiduel après chimiothérapie. L'utilisation de caches personnalisés adaptés aux conditions anatomiques de patient, permet une reproduction parfaite du volume irradié [25].

- L'irradiation des aires sus diaphragmatiques :
  - Mantelet : inclut dans la forme classique, les deux régions cervico-susclaviculaires, les deux régions axillaires, le médiastin et les hiles pulmonaires.
  - Cervico sus-claviculaires : c'est l'irradiation du cou et des régions sus-claviculaires.
  - Petit mantelet : c'est l'irradiation en Mantelet sans médiastin.

- L'irradiation des aires sous diaphragmatiques :

Elle a la forme d'un « Y » inversé. Les chaînes lombo-aortiques peuvent être irradiées seules, mais le sont le plus souvent avec la rate depuis que la laparotomie avec splénectomie n'est plus faite systématiquement.

L'Y inversé inclut l'ensemble des territoires ganglionnaires suivants : lombo-aortique, iliaque, la rate est aussi souvent associée. En cas d'irradiation des chaînes iliaques, une transposition des ovaires doit être proposée aux filles, étant donné le risque de stérilité par radiothérapie [20.1]. Les aires inguinales sont irradiées par des électrons.

- L'irradiation d'organes [20] :

- En cas d'infiltration pulmonaire, son irradiation sera de 12 Gy.
- L'irradiation d'un foie atteint sera de 12 Gy aussi.
- Pour l'atteinte osseuse : la dose délivrée sera de 20 à 30 Gy.

c) Faisceaux et techniques d'irradiation : [98]

- Position du malade :

Le patient est traité en décubitus dorsal, on utilise habituellement deux faisceaux, l'un antéro-postérieur et l'autre postéro-antérieur. On aligne l'axe du corps dans le plan longitudinal, à l'aide de faisceaux lasers, des repères anatomiques (ligne : fourchette sternale- xiphoïde- pubis), afin d'obtenir une



position du traitement adéquate et facilement reproductible lors des différentes séances de traitement.

En cas d'irradiation sus-diaphragmatique, les avant-bras sont fléchis et les mains croisées sur l'abdomen à la hauteur de l'ombilic. En cas d'irradiation sous-diaphragmatique, les bras reposent le long du corps.

- Simulation :

Pour l'irradiation sus-diaphragmatique, le centre du champ doit se situer de préférence sur un plan ferme, en général le manubrium sternal. Un grand faisceau nécessite une ouverture maximale du collimateur et une distance source-peau (DSP) de l'ordre de 100 à 110 cm.

✓ Les limites de champ pour un mantelet complet sont :

- Limite supérieure au niveau des conduits auditifs externes, plus basse 1 à 2 cm en l'absence d'ADP cervico-susclaviculaires, plus haute s'il existe des ADPs cervicales hautes.
- Limite inférieure au niveau du disque intervertébral D10-D11.
- Limites latérales permettant l'irradiation des creux axillaires.

✓ Les limites pour un Y inversé complet irradiant les régions lombo-aortiques, iliaques et rétro-crurales sont :

- Limite inférieure à la partie supérieure des trous obturateurs.
- Limite supérieure au niveau du disque D10-D11.
- Limites latérales au niveau de la portion externe des cotyles, avec agrandissement du faisceau vers la gauche si la rate doit être irradiée.
- Les régions inguinales sont traitées par des faisceaux directs d'électron en raison de la situation superficielle des ADPs.

Par ailleurs, le problème de la jonction entre les deux champs d'irradiation sus et sous diaphragmatiques se pose.

De façon courante, une jonction géométrique des 2 faisceaux à mi-épaisseur du patient est réalisée, des protections plombées médianes sont placées aux limites inférieure du mantelet et supérieure du champ sous diaphragmatique, pour éviter tout surdosage au niveau de la moelle épinière. Lorsque le centre et les limites du faisceau sont précisés par la clinique et à l'aide de l'amplificateur de brillance, un film radiographique est titré et développé. Sur ce cliché on dessinera les limites des organes critiques (cœur, poumons, têtes humérales, cavité buccale, larynx, organes digestifs) devant être protégés par des caches plombés, ces derniers sont actuellement en cerrobend (alliage à point de fusion à 70° et plus léger que le plomb) et réalisés individuellement pour chaque patient dont la protection est optimale.

Lors de la mise en place du patient sous l'appareil de traitement, les caches seront installés et un cliché de contrôle « gammagraphie » effectué afin de vérifier l'adéquation des champs d'irradiation. Les appareils de radiothérapie de dernière génération peuvent être équipés d'un imageur temps réel ou « Beam-eye-View », permettant le contrôle des champs d'irradiation pendant la séance de traitement. Une conformation des contours du patient est effectuée dans différents plans transversaux et sagittaux pour effectuer les calculs de dosimétrie.

#### d) Doses –étalement – fractionnement :

La dose curative varie de 20 à 40 Gy, l'association de chimiothérapie à la radiothérapie (RT) a permis de délivrer seulement 20 GY en cas de réponse d'au moins 70% à la chimiothérapie première (bons répondeurs). En cas de réponse insuffisante à la CT (mauvais répondeurs), la dose nécessaire est de 40 Gy à l'ensemble du volume [89.20].

L'utilisation d'une chimiothérapie en premier, a permis d'obtenir une régression tumorale de plus de 70% chez 75% des malades avant la RT [75]. La dose

la plus utilisée chez l'enfant est de 20 Gy en 10 séances et en 15 jours. Le fractionnement est un paramètre important, en effet, il est recommandé de délivrer 1,8 à 2 Gy par séance et ceci par séance et ceci 5 fois par semaine. Le rôle majeur de la dose par fraction dans la survenue des complications tardives de la RT étant démontré [98].

e) La tolérance :

- La tolérance clinique :

Pour le mantelet, on notera :

- Une xérostomie liée à l'irradiation des glandes salivaires, d'apparition rapide et qui rétrocedera souvent lors de l'arrêt de la RT.
- Une dysphagie transitoire liée à une mucite œsophagienne apparaissant à partir de la 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> semaines et régressive sous traitement symptomatique à base de protecteurs de la muqueuse digestive.
- L'épithélite axillaire, à traiter par application d'antiseptiques locaux (éosine aqueuse à 20%).

Pour Y inversé, on retrouvera :

- Des troubles digestifs : nausées, vomissements ; diarrhées, répondant aux différents traitements symptomatiques.
- La tolérance hématologique :

Les mécanismes de l'hématotoxicité reposent sur la destruction quotidienne des cellules souches en mitose en territoire irradié, dès le premier jour du traitement, avec diminution progressive de pool de cellules souches dont la reconstitution est tardive. La non restauration de ce pool après chimiothérapie première et plus encore après la première partie de l'irradiation, entraîne une toxicité précoce et durable [99].

La tolérance précoce est généralement bonne chez le sujet jeune contrairement au sujet âgé, traité par RT seule ou précédée de moins de 4 cycles de chimiothérapie.

Elle l'est beaucoup moins chez les patients ayant reçu initialement une chimiothérapie avec un nombre de cycle supérieur à 4 [98.100]. Cette toxicité hématologique est plus fréquente après irradiation sous diaphragmatique (32% des barres lombo-aortiques, 43% des Y inversé) que lors des traitements sus diaphragmatiques (13% des mantelets). La lignée plaquettaire est la plus sensible [100].

### 3. Greffe de la moelle osseuse

La greffe peut remplacer une moelle malade par une moelle autologue (du malade lui même) ou une moelle allogénique (avec un donneur familial). La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogénique à partir d'un donneur familial HLA identique a représenté la première possibilité de support hématologique pour le traitement intensif des hémopathies malignes. En absence de donneur HLA identique et vu la supériorité de l'autogreffe par rapport à l'allogreffe [101]. L'autogreffe de CSH est aujourd'hui le traitement de choix en cas de MDH réfractaire ou après rechute, quelque soit l'âge du malade.

Les principales indications de l'autogreffe dans la MDH sont :

- Après un échec initial à la chimiothérapie.
- Après une rechute précoce chimiosensible.
- MDH réfractaire.
- Ou comme traitement de consolidation d'une 2ème rémission complète [102]

L'autogreffe est précédée par « un conditionnement » à base de chimiothérapie seule ou associée à une irradiation corporelle totale (ICT).

Une étude récente menée par Sureda et al sur 494 patients autogreffés, a montré après 3 mois de surveillance post-greffe :

- Une réponse complète chez 378 patients, soit 76,5% dont 189 (38%) étaient déjà en rémission complète au moment de la greffe.

- Le taux de survie globale était de 54,5%.
- Parmi les 378 patients en rémission complète après transplantation, 99 (26%) ont rechutés après une durée moyenne de 12 mois, et 64 (65%) ont rechuté la 1<sup>ère</sup> année après greffe [103].

Anderson Jeanne et al ont rapporté 49 patients rechutant en post-greffe parmi 127, dans une durée variant de 24 à 1518 jours (moy=140 jours) dont 11 sont restés en vie 387 à 2949 jours après transplantation [104].

Williams CD et al, en comparant la réponse de l'autogreffe chez 81 enfants (< 16 ans) et 81 adultes (>16 ans), ont rapporté les chiffres suivants, 3 mois après transplantation [105] :

Réponse	Enfants	Adultes
Rémission complète	51(62,3%)	50(61,7%)
Rémission partielle	12(14,8%)	22(27,2%)
Pas de réponse	12(14,8%)	6(7,4%)
Mort toxique	6	3

Un taux de survie à 5 ans de 80% à 90% est maintenant rapporté [105].

Plusieurs facteurs influencent la réponse à la transplantation :

- Stade de la maladie : un stade précoce est un bon facteur pronostique.
- L'utilisation de la radiothérapie en pré-transplantation :

Sureda et al ont proposé d'éviter la radiothérapie dans le régime de conditionnement, vu le taux élevé de complications de l'irradiation chez les autogreffés, incluant les tumeurs malignes secondaires. Dans leur série d'étude faite de 494 patients atteints de MDH, 60 ont développé des tumeurs secondaires malignes [103],

- Une rémission complète de courte durée de la maladie est de mauvais pronostic.
- La résistance de la maladie à la chimiothérapie à dose conventionnelle [103.106].

- Les complications toxiques [105] :

Les complications de l'autogreffe sont presque identiques chez l'enfant et chez l'adulte. Elles sont représentées par :

- Hématologiques : neutropénie, thrombocytopénie.
- Pneumonie interstitielle.
- Infections mycosique : candidat, aspergillose
- Infections virales : hépatites non A non B ; herpes simplex, herpes à Zoster virus.
- Maladies veino-occlusives.
- Cardiaque : trouble du rythme, arrêt cardiaque.

## B. Indications thérapeutiques

Les objectifs du traitement de MDH chez l'enfant se sont progressivement modifiés. On recherche actuellement à réduire les risques iatrogènes sans diminuer la qualité des résultats thérapeutiques : ne pas surtraiter les formes à pronostic favorable en améliorant la survie des formes plus défavorables.

### 1. Traitement de première intention de la MDH classique

La MDH localisée définie par les stades IA, IB, IIA et IIB de la classification d'Ann Arbor ont un pronostic vital excellent et l'enjeu des traitements est de diminuer le poids du traitement sans compromettre la survie.

La première étude de la SFOP (Société Française d'Oncologie Pédiatrique), MDH 82, a montré l'efficacité de 4 cycles ABVD ou 2 MOPP/ ABVD alternés pour les stades IA et IIA, et 3 cycles de MOPP plus 3 cycles ABVD pour les stades IB et IIB en combinaison avec une petite dose de RT au niveau des territoires initialement atteints (TIA) [107.108]. La deuxième étude de la SFOP, MDH 90, consistait à administrer 4 cures VBVP (VP16, Bléomycine, Vinblastine, Prédnisone) (une cure tous les 21 jours). Une bonne réponse a été définie soit par une rémission complète ou réduction de la taille tumorale supérieure à 70%. Les bons répondeurs reçoivent 20 Gy de radiothérapie au niveau des TIA, les mauvais répondeurs reçoivent un ou deux cycles d'OPPA. Ils étaient évalués après chaque cycle d'OPPA : si aucune réponse n'a été obtenue après un cycle d'OPPA, une RT à 40 Gy a été administrée, et si la réponse après le 1<sup>er</sup> ou le 2<sup>ème</sup> cycle d'OPPA dépasse 70%, le patient reçoit 20 Gy aux TIA (Figure : 27). Les résultats étaient comme suit :

- 41% des patients sont entrés en rémission complète.
- 44% ont eu une réduction tumorale > à 70%.
- 13% ont eu une mauvaise réponse.
- 2% ont eu un échec thérapeutique.

Dans la 1<sup>ère</sup> étude, MDH 82, le taux de survie sans rechute était de 89%, incluant les patients avec stade I et II, après un suivi de 6 ans, et le taux de survie globale était de 92% à 6 ans. Les résultats du protocole MDH 90 sont comparables, avec une survie sans rechute de 91% et une survie globale de 97,5% à 5 ans. Donc, le protocole VBVP (4 cures) avec 20 Gy de RT pour les bons répondeurs avait une efficacité similaire aux régimes classiques pour la MDH localisée. Ceci veut dire que la plupart des enfants avec stade clinique I et II peut être traité par une chimiothérapie dépourvu d'agents alkylants et anthracycline, suivie par une petite dose de RT [107].

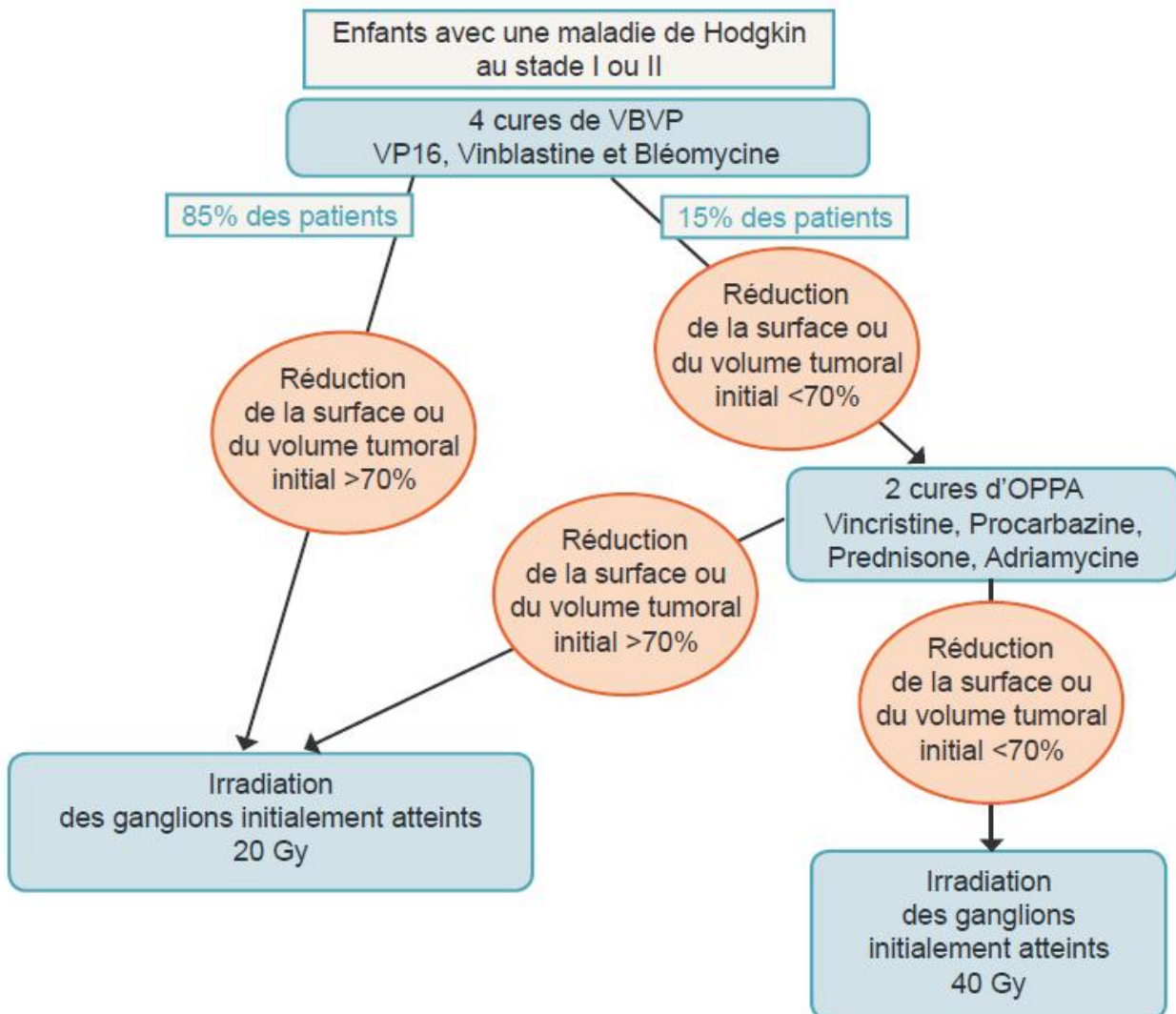


Figure 27: Arsenal thérapeutique (stade I et II) dans l'étude française MDH 90

Les formes étendues sont celles avec stade clinique III et IV. Pour ces formes, la SFOP a proposé le protocole suivant : [110.25]

- Stades IIIA et IIIB : 2 MOPP+ 2 ABVP en alternance + 20 Gy de RT sur les TIA.
- Stades IVA et IVB : 2 OPPA+ 4 OPPA+20 Gy de RT si présence d'ADP et 12 Gy de RT si atteinte du foie ou du poumon. 20 à 30 Gy de RT si atteinte osseuse.

La stratégie thérapeutique concernant ce stade IV a été longtemps discutée, certains ont proposé la chimiothérapie seule pour les stades IVA et IVB, mais leurs études ont montré que ce n'est pas efficace. Bader et al, ont trouvé que la



chimiothérapie seule est suffisante pour IVA mais pas l'IVB [110]. Ekert et al ont achevé de bons résultats après polychimiothérapie sans radiothérapie. Karayalcin et al, ont confirmé par étude que la polychimiothérapie de type OPPA et COPP plus une irradiation complémentaire à la dose de 25 Gy sur les ganglions et 12 Gy sur les viscères atteints, est actuellement la méthode thérapeutique la plus convenable pour traiter le stade IV de MDH, car elle permet d'avoir un taux de survie sans récurrence supérieur à 80% [37.111]. A noter que la dose utilisée de RT est en règle 20 Gy en cas de réponse à la CT évaluée à au moins 70%. Elle est montée à 40 Gy en cas de réponse insuffisante. Les volumes irradiés sont limités aux TIA dans les stades IA, IIA et III. Un champ lombo-splénique y est ajouté dans les stades IB et IIB [31].

Actuellement le protocole européen des lymphomes de Hodgkin de l'enfant est le EuroNet PHL-C<sub>1</sub> a pour objectif de réduire encore la toxicité du traitement, tout en conservant les bons résultats actuels, grâce à la prise en compte de la réponse précoce à la chimiothérapie. De ce fait, ce protocole a été activé en 2008 en France on concluant deux objectifs principaux [109] :

- Suppression, quel que soit le stade, la RT en cas de bonne réponse à 2 cures d'OEPA définie par la négativation de la fixation à la TEP.
- Démonstration par un essai randomisé que la dacarbazine peut remplacer la procarbazine.

L'étude est européenne (9 pays) et doit inclure 2200 patients en 6 ans dont 500 en France. La stratification repose sur la classification d'Ann Arbor prenant en compte le stade anatomique, l'existence ou non d'une extension par contiguïté et la présence ou non de signes généraux. Trois groupes thérapeutiques sont définis par des différents stades pour lesquels une stratégie thérapeutique est établie.

(Tableau : 22)

Tableau 22: Les groupes thérapeutiques et leurs schémas diagnostiques correspondants.

Groupes thérapeutiques (TG)	Stades	Schémas thérapeutique
TG <sub>1</sub>	IA, IB et IIA	2 cures d'OEPA
TG <sub>2</sub>	IEA, IEB, IIEA, IIB et IIIA	2 OEPA+2 COPP/2 COPDAC
TG <sub>3</sub>	IIEB, IIIE, IIIB, IVA et IVB	2 OEPA+4 COPP/4 COPDAC

Pour tous les groupes, seuls les patients qui ne sont pas bons répondeurs après les 2 premières cures, seront irradiés à la dose de 19,8Gy. Les champs d'irradiation sont définis au moment du diagnostic et limités, au sein d'une aire anatomique, aux atteintes initiales avec une marge de sécurité de 1 à 2 cm. Pour le médiastin, la région para-aortique et la région pelvienne, régions anatomiques où la toxicité de la RT est spécialement marquée, on tiendra compte de la réduction tumorale après la chimiothérapie afin d'éviter une irradiation trop étendue. Globalement ce protocole, s'il confirme son efficacité, permettra de guérir les enfants atteints de MDH avec un risque de séquelles beaucoup plus faible.

Au Maroc en 2004, sous la direction de la SMOP, un protocole national prospectif de prise en charge de la MDH a été mis avec comme objectifs la diminution du taux des perdus de vue à moins de 10%, un taux de RC de 90% et un taux de survie sans rechute (SSR) de 80%. Le programme de traitement comporte 4 cures VAMP (vinblastine, doxorubicine, méthotrexate, prednisone) dans le groupe favorable et 2 cures OPPA (vincristine, doxorubicine, procarbazine, prednisone) suivies de 4 cures COPP (Cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) dans le groupe défavorable. Tous les patients reçoivent une irradiation au niveau des champs initialement envahis à la dose de 20 Gy [109].

Dans notre série, tous nos malades ont été mis sous polychimiothérapie selon le protocole MA-MDH 2004. Les malades sont stratifiés selon deux groupes pronostiques :

- Groupe favorable :
  - Stades I et IIA et
  - IMT < 0,33 et
  - Volume tumoral ganglionnaire inférieur à 6 cm et
  - Pas d'atteinte contiguë
- Groupe défavorable : Tous les patients non inclus dans le groupe favorable :
  - IIB, III, IV ou
  - Bulky médiastinal avec IMT > 0,33 ou
  - ADP  $\geq$  6 cm ou
  - Atteinte viscérale contiguë quelque soit le stade.

Les patients du groupe favorable sont traités par une chimiothérapie comportant 4 cures VAMP administrés tous les 28 jours. Les patients du groupe défavorable sont traités par une chimiothérapie comportant 2 cures d'OPPA suivies de 4 cures de COPP administrés tous les 28 jours.

Dans notre série, 76% des patients ont été classés en groupe défavorable et le groupe défavorable est représenté par 24% des cas.

## 2. Traitement du Paragranulome de Poppema et Lennert de l'enfant :

Ø Protocole ENPHL-2005 [38].

Pendant longtemps, le Paragranulome a été traité comme une MDH classique, par RT et/ou chimiothérapie. L'évolution imprévisible (possibilité de régression spontanée, rechute ou transformation en un lymphome agressif), amène à rediscuter cette stratégie. C'est d'autant que les patients sont jeunes et les risques de

séquelles sont présents, liés à l'effet cumulatif des traitements. L'expérience de la SFOP avait montré qu'une partie notable des patients pouvait être guérie par une chirurgie d'exérèse simple et ceci a été confirmé par une étude européenne : pour les 51 patients en rémission complète après chirurgie, la survie globale est de 100% et la survie sans événement de 57%. Le groupe anglais a évalué une chimiothérapie peu intensive se limitant à 3 cures de CVP (Cyclophosphamide, Vinblastine, prednisone) faites à intervalles de 15 jours. Ces données ont abouti à un protocole européen pour les stades IA et IIA qui représentent la grande majorité des patients. Les objectifs principaux de ce protocole sont :

- De confirmer de façon prospective qu'une exérèse complète permet de guérir plus de 50% des patients.
- De confirmer qu'une chimiothérapie limitée (3 cures de CVP) permet de guérir plus de 80% des patients stade IA ayant eu une exérèse non complète ou de stade IIA.

Les patients de stade plus étendu ou avec signes inflammatoires doivent être traités selon le protocole européen des lymphomes de Hodgkin de l'enfant (Euro Net PHL-C1).

Dans les formes localisées la radiothérapie exclusive est indiquée après exérèse localisée, et dans les formes étendues, un traitement avec un peu de risques à long terme, notamment une chimiothérapie sans alkylants et/ou une irradiation des TIA. Néanmoins, quelque soit le traitement choisi, les patients doivent être surveillés de façon régulière et pendant de longues années afin de détecter à temps un éventuelle rechute et surtout une transformation en un lymphome malin non hodgkinien agressif [109].

### 3. Traitement des rechutes

La survenue après l'obtention d'une rémission complète d'une rechute plus ou moins tardive a amené à proposer des protocoles de « sauvetage ». Le dépistage des rechutes se fait par la surveillance régulière clinique, biologique et radiologique des malades. Il existe un consensus pour individualiser les rechutes qui ne seront pas guéries par la reprise d'un traitement identique au premier traitement (chimiothérapie conventionnelle et radiothérapie). Ce sont [96] :

- Les rechutes qui surviennent dans les 12 mois suivant le diagnostic.
- Les rechutes des stades étendus initialement (III ou IV).
- Les rechutes avec atteinte viscérale,
- Les rechutes en territoires initialement irradiés et qui ne peuvent être irradiés de nouveau à une dose curatrice, donc au moins égale à 35 Gy.

Toutes ces formes représentent actuellement des indications à une intensification de la chimiothérapie sous couvert de cellules souches [96]. 95% des rechutes s'observent dans les 4 premières années. Le pronostic de la rechute dépend d'abord du traitement initial. Chez les patients traités par radiothérapie exclusive, les rechutes sont fréquentes mais très chimiosensibles. Le pronostic dépend aussi de la date de la rechute. Il y a seulement 30% de rémission chez les patients qui rechutent avant un an. Chez eux, on tentera de nouvelles associations comme le MINE (Méthyl-glyoxal, Isofosfamide, Vinorelbine, Etoposide). La résistance à la chimiothérapie n'est pas tellement la cause de la rechute chez ceux qui ont une longue rémission, car il est facile d'obtenir la rémission avec le même traitement et aux mêmes doses. Néanmoins, il est logique de traiter par MOPP ceux qui ont reçu ABVD et inversement.

L'utilisation de l'autogreffe de la moelle ou la transplantation de cellules souches périphériques pour augmenter la chimiothérapie a modifié les options pour

les rechutes. Les résultats de l'autogreffe sont très encourageants chez les malades qui répondent à la chimiothérapie. En effet, une variable importante qui affecte la survie est la chimio-sensibilité, ainsi l'évolution est bien meilleure chez les patients chimiosensibles.

#### 4. Traitement des échecs thérapeutiques

Ces échecs s'observent surtout dans les formes étendues ou localisées avec taille tumorale volumineuse. Ils autorisent l'utilisation des traitements lourds comme l'autogreffe de moelle dans les formes étendues et l'intensification alternant la chimiothérapie et la RT dans les formes localisées, qui vise à réduire rapidement le volume tumoral [74.20].

#### C. Spécificité de la prise en charge en pédiatrie

Avant 1975, l'objectif principal de la prise en charge de la MDH était d'améliorer le taux de survie des patients, les conduites thérapeutiques étaient alors similaires chez l'enfant et l'adulte [112]. L'irradiation couvrait l'ensemble des territoires ganglionnaires envahis ou non initialement, avec des doses totales d'irradiation de 35-45 Gy. L'amélioration des taux de survie globale et de survie sans récurrence était spectaculaire (>90%), mais les séquelles tardives étaient responsables d'une morbidité et une mortalité jugées inacceptables, particulièrement dans la population pédiatrique.

Une étude a montré que 50% de la mortalité des enfants atteints d'une maladie de Hodgkin était liée aux séquelles tardives des traitements [113]. Ainsi les troubles de la croissance, mais également la susceptibilité cardiaque, pulmonaire, endocrinienne (stérilité masculine) et des risques des cancers secondaires seraient plus importants chez les enfants que chez les adultes, influençant les stratégies thérapeutiques ultérieures en pédiatrie. La désescalade thérapeutique est donc

devenue un objectif principal des études pédiatriques, tant en chimiothérapie qu'en radiothérapie [114].

## 1. Réponse précoce à la chimiothérapie : un facteur prédictif majeur

Oberlin et al. ont clairement mis en évidence que la réponse à la chimiothérapie est un facteur pronostique majeur de la survie. Le taux de survie était à 90% pour les enfants ayant une bonne réponse à la chimiothérapie, en comparaison à 18% en cas de mauvaise réponse à la chimiothérapie [115]. Depuis une vingtaine d'années, la rapidité de la réponse à la chimiothérapie a également été identifiée comme prédictive pour la survie. Dans une autre étude, 183 patients étaient traités par quatre cures de MOPP et quatre d'ABVD avec ou sans radiothérapie. Les patients en situation de réponse clinique complète après trois cures avaient un taux de survie de 94% par comparaison à 78% pour en cas de réponse plus lente. Dans une étude sur 30 patients dont 13 atteints d'une MDH, une corrélation nette entre la réponse précoce (TEP normale après une cure) et le contrôle de la maladie était montrée.

Cette notion de réponse précoce a clairement influencé les choix stratégiques des protocoles actuels, en pédiatrie comme chez l'adulte. Le protocole européen actuel, récemment ouvert en France (Euro Net-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group), pose ainsi la question de la suppression de la radiothérapie chez les patients en situation de bonne réponse après deux cures de chimiothérapie, dont le contenu est adapté au stade [116].

## 2. Limiter la radiothérapie

### ▼ Réduction des volumes irradiés :

La diminution des volumes irradiés a été une des premières orientations stratégiques. L'irradiation en « involved field » (IFRT) qui concerne uniquement les aires ganglionnaires envahies lors du diagnostic, est appliquée depuis la fin des années 1970 et est actuellement parfaitement validée chez l'enfant et l'adolescent

en particulier. Elle a remplacé les aires ganglionnaires, entraînant une diminution majeure des volumes d'irradiation, sans modification des taux de survie.

L'étude européenne actuelle conserve le concept d'IFRT, en limitant toutefois les champs d'irradiation. Dans les futures études, il sera vraisemblablement discuté de limiter l'irradiation uniquement au site ganglionnaire atteint au sein d'une aire au lieu de toute l'aire initialement envahie. Malgré la réduction des volumes d'irradiation, il est parfois nécessaire d'envisager une transposition ovarienne chez les filles avant irradiation en région sous-diaphragmatique, lorsque l'irradiation risque d'engendrer une stérilisation définitive des ovaires (irradiation iliaque en particulier) [115].

#### ▼ Réduction des doses d'irradiation :

Plusieurs séries ont rapporté un maintien des taux de survie satisfaisant malgré une diminution progressive des doses d'irradiation adaptée aux stades de la maladie (protocole DAL-HD 82) mais également à la réponse à la chimiothérapie. Les doses totales d'irradiation ont été progressivement diminuées de 35-45 Gy à 20 Gy environ actuellement dans les protocoles actuels chez l'enfant en situation de bonne réponse à la chimiothérapie [117]. Plusieurs études ont déjà montré des résultats excellents avec cette désescalade de radiothérapie en termes de dose et de volume. Le protocole allemand GPOH-HD 95 a même proposé un schéma thérapeutique sans irradiation à tous les enfants en situation de rémission complète après chimiothérapie. Les taux de survie étaient excellents, de 97% à cinq ans pour un taux de survie sans progression à 88% dans le groupe le plus favorable (stades I, IIA). En revanche, les taux de survie sans récurrence étaient significativement plus faibles en absence de RT pour les groupes défavorables (stades >IIA ou IE), conduisant à une réintroduction de l'irradiation comme traitement standard dans ces groupes. Cependant, il n'est pas évident que la RT joue un rôle majeur, vu la



lourdeur des protocoles de chimiothérapie utilisés. Le suivi est encore insuffisant dans les études pour conclure sur l'impact de la diminution ou de la suppression de l'irradiation dans la survenue des séquelles [114].

### 3. Limiter la chimiothérapie

La diminution du nombre des cures de chimiothérapie a été la première étape dans la désescalade. Ainsi, la survie sans récurrence était similaire chez les enfants traités par six ou trois cures de MOPP dans une première étude française. L'étude suivante a montré l'efficacité équivalente de l'ABVD, susceptible d'être moins carcinogène et moins gonadotoxique. Afin de diminuer le risque de stérilité par les alkylants, différents schémas ont été proposés à travers le monde, pour des lymphomes localisés, qui sont :

- Vinblastine/bléomycine/étoposide/prédnisone (VBVP)
- Vincristine/prédnisone/étoposide/doxorubicine (OEPA)
- Vinblastine/ doxorubicine/méthotrexate/prédnisone (VAMP).

Toutes les études ont permis de conclure que l'omission des alkylants dans les lymphomes localisés était possible avec des survies similaires. Outre la suppression de la procarbazine, le VBVP a l'avantage supplémentaire de ne pas délivrer d'anthracycline chez 86% des patients (en situation de bonne réponse au VBVP) et de diminuer ainsi le risque de cardiotoxicité. La séquence VAMP ne contient pas de VP16 et diminue ainsi le risque de cancers secondaires. L'OEPA des allemands est la seule chimiothérapie sans alkylants ayant montré son efficacité en l'absence d'irradiation, concernant environ 28% des enfants atteints de lymphome localisé, par contre cette stratégie a échoué pour le traitement des formes évoluées. Par conséquent, la suppression des alkylants sans remplacement semble difficile dans les formes évoluées.

Actuellement, le traitement européen des patients de lymphome évolué comprend deux cures d'OPPA et quatre cures de COPP, puis une radiothérapie de type « involved field » de 20 Gy en cas de bonne réponse, avec cette stratégie, le taux de survie sans récurrence était de 77% et celui de survie globale de 93%. Une étude pilote du groupe allemand, a proposé le remplacement de la procarbazine par de la dacarbazine et semble montrer des résultats encourageants, cette stratégie est actuellement randomisée dans l'étude Euronet, avec pour objectif de diminuer la toxicité gonadique dans les formes évoluées de la maladie.

Plusieurs questions restent en suspens dans la stratégie à adopter pour la désescalade, de dose, notamment pour les petits stades. Par exemple, l'utilisation des anthracycline, (même limitée comme dans le protocole de l'EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group) entraîne-t-elle au long cours une toxicité moindre que celle d'une irradiation de 20 Gy dans des volumes limités, qui tend à être abandonnée [114.115].

## XI. EVOLUTION ET SURVEILLANCE

### 1. Evolution

Le lymphome de Hodgkin est l'un des cancers présentant le meilleur pronostic sur le long terme. Grâce à l'évolution des traitements, la survie à 5 ans est aujourd'hui estimée à plus de 94 % toutes formes confondues. Les personnes dont la maladie est survenue durant l'enfance ou l'adolescence seront particulièrement exposées à un risque de complications tardives nécessitant un suivi à long terme. Pour optimiser le suivi, il est important d'impliquer les patients concernant notamment le respect des règles hygiéno-diététiques et la prévention du risque de complications.

Les complications les plus graves ne sont pas exclusivement liées aux traitements administrés, mais peuvent être liées aux facteurs de risques présents dans la population générale (cardiovasculaires notamment) et pouvant être source de survenue de seconds cancers et de maladies cardiovasculaires. Les 10 premières années suivant le diagnostic, la progression du lymphome constitue la première cause de mortalité, représentant entre 15 et 30 % des causes de décès [58.116].

Les formes de pronostic sévère ont la plus forte mortalité sur les 5 premières années, principalement attribuable à la maladie et au traitement. La grande majorité des rechutes survient avant 3 ans. En revanche, les formes de pronostic favorable exposent à des risques plus tardifs, avec une mortalité liée le plus souvent à une autre cause que la rechute, incluant en premier lieu les toxicités tardives des traitements (seconds cancers, infarctus, autres complications cardiovasculaires et toxicité pulmonaire). Après une médiane de suivi de 21 ans, 94 % des survivants présenteraient une morbidité (tous grades confondus). En conséquence, après la prise en charge initiale d'un lymphome de Hodgkin, la surveillance cible dans un premier temps le contrôle de la rémission puis, sur le plus long terme (> 5 ans), la

détection précoce des toxicités tardives des traitements. Il est à noter que l'évolution de la morbi-mortalité liée aux modifications les plus récentes des traitements (réduction des volumes et dose de la radiothérapie, modifications des protocoles de chimiothérapie), ne peut être encore documentée [118].

## 2. Complications

### a) Complications de la chimiothérapie :

- Immédiates [74.25] :
  - Digestives : nausées, vomissements, peuvent être prévenues par les antiémétiques. Elles sont surtout dues à l'Adriamycine, Dacarbazine, procarbazine.
  - Hématologiques : mineurs au début, s'aggravent avec la répétition des cycles ou lors de la radiothérapie. Il s'agit d'une anémie ; neutropénie, thrombopénie d'intensité et de durée variable. Elles s'observent avec l'Adriamycine et la vinblastine.
  - Alopécie
  - Neurologique : multinévrite, s'observe surtout avec la vincristine.
  - Allergie, peut se voir avec la procarbazine.

Les principales complications immédiates retrouvées dans notre série sont représentées par les neutropénies fébriles dans 36 % des cas, suivis par les cystites hémorragiques dans 12% des cas et les mucite dans 8% des cas.

- A moyen et long terme :
  - Toxicité cardiaque aigue : des anthracycline (Adriamycine) qui est réversible, type myocardopathie. Nous disposons actuellement de médicaments cardioprotecteurs comme le dexaroxane, qui diminue, voire élimine, le risque

de cardiomyopathies chimio-induites par les anthracycline à fortes doses, notamment en pédiatrie [119].

- Toxicité pulmonaire liée à la Bléomycine qui va induire une pneumopathie médicamenteuse de type interstitielle. Elle est dose dépendante (à partir de 350mg de Bléomycine). Ainsi, Avant un traitement à la bléomycine, il faut toujours vérifier la fonction respiratoire [119].
- Etat de dépression immunitaire favorisant ainsi les surinfections par des germes opportunistes ou virus [74].
- Tardives :

La complication la plus importante liée à la chimiothérapie est l'atteinte de la fertilité masculine. Certaines drogues sont susceptibles de léser l'épithélium germinal, la sécrétion de testostérone restant normale. Les spermatogonies différenciées et les spermatoctes de 1<sup>er</sup> ordre sont particulièrement sensibles aux effets de certains antiméiotiques comme les alkylants, et peuvent entraîner une azoospermie et stérilité définitive [120.20].

Le MOPP associe 2 substances particulièrement toxiques pour les gonades (mechlorethamine et procarbazine), et tous les patients pubères sont azoospermiques pendant 18 mois après la fin du traitement. Certains auteurs ont rapporté une azoospermie constante la première année suivant 3 à 6 cures de MOPP avec possibilité de récupération d'une spermatogenèse normale à partir de la deuxième année. La preuve était que l'épouse de l'un des patients a donné naissance à un enfant sain [120]. D'autres auteurs ont parlé de 55% de patients restant encore azoospermiques après 5 ans, avec une récupération possible après plus de 10 ans [20]. Par ailleurs, aucun effet-dose n'a pu être clairement établi, et la récupération reste imprévisible au plan individuel.

Après l'ABVD, l'azoospermie est incomplète et transitoire, et sa fréquence ne dépasse pas 30-35% selon les séries. La récupération est habituelle dans les deux années qui suivent la fin du traitement [20.89]. Donc, ce risque accru avec le MOPP, très limité après l'ABVD, a conduit la communauté scientifique à proposer la substitution du MOPP par l'ABVD et tenter de développer de nouvelles associations telles que VBVP ou l'alternance MOPP/ABVD [89]. Cependant, l'utilisation de la combinaison MOPP/ABVD n'a pas amélioré les perspectives pour un spermogramme normal, en comparaison avec le traitement par le MOPP seul.

Le test de Mann-Whitney a montré qu'il n'y a pas de corrélation entre l'âge de traitement par chimiothérapie et la qualité à long terme du sperme. De ce fait, Bramswig et al ont conclu que la chimiothérapie entraîne une grande incidence de dysfonction testiculaire en pré-puberté comme en puberté chez les garçons. Par ailleurs, la plupart des traitements sont suivis d'une puberté normale [121]. Donc, le fait de démontrer que la puberté ne protège pas les gonades des effets de la chimiothérapie doit faire penser à une « protection gonadique » basée sur le blocage de la spermatogenèse par les androgènes et analogues de GnRH. La seule voie possible pour conserver le potentiel de reproduction est la cryoconservation du sperme des jeunes hommes. Le problème majeur réside chez les enfants chez qui cette cryoconservation n'est pas possible [121].

Chez les filles, quelques cas d'aménorrhée persistante, une réduction du stock des petits follicules avec un risque possible ultérieur de ménopause précoce sont rapportés [122.123.75.31.20].

Une autre complication tardive favorisée par la chimiothérapie des agents alkylants, est la survenue de leucémie aigue myeloblastique dont l'incidence est de 4% à 20 ans [30.66], et d'autres tumeurs secondaires dont l'installation est favorisée par l'association à la radiothérapie. Chez les patients trisomiques 21, le risque de

leucémie aigue après chimiothérapie est plus élevé par rapport au reste de la population [27].

b) Les complications de la radiothérapie :

Les séquelles d'aujourd'hui, sont la conséquence des irradiations d'il y a une dizaine d'années ou plus. L'importance de risque dépend de l'organe, du volume irradié, et surtout de l'âge de l'enfant, avec deux périodes de fragilité particulière qui correspondent aux deux périodes de croissance rapide : Une post-natale (les 2 premières années) et l'autre pubertaire. Si la tolérance immédiate est généralement bonne, les conséquences à moyen et à long terme sont préoccupantes [20]. Les séquelles sont essentiellement de deux sortes pour la MDH chez l'enfant :

- Les troubles de croissance :

Des os et des tissus mous, en raison de l'extrême sensibilité des cellules cartilagineuse chez l'enfant [123]. Ils se traduisent par un défaut de croissance du maxillaire inférieur, un thorax étroit, une cyphose dorsale, de petites clavicules, et des anomalies de développement costal [20]. Ces troubles sont d'autant plus important que l'enfant est irradié jeune (âge < 6 ans) ou à l'âge pré-pubertaire (11-13 ans), et que la dose supérieure à 30 Gy [20]. De même, plus la dose est élevée (supérieure à 35 Gy), plus les séquelles sont nombreuses [1].

- Le risque de seconds cancers :

Ce risque d'un deuxième cancer est une préoccupation constante en oncologie pédiatrique, car les tissus de l'enfant sont plus sensibles que ceux de l'adulte aux agressions thérapeutiques. En outre la longue espérance de vie d'un enfant guéri d'un premier cancer, laisse tout le temps nécessaire à un deuxième cancer induit de se manifester. Plusieurs études internationales concluent à un risque de secondes tumeurs malignes de 20% à 20 ans, résultats comparables aux données connues chez l'adulte [20].

Certains facteurs de risque sont mis en évidence :

- Stade avancé de la maladie initiale.
  - L'intensité de la chimiothérapie
  - L'existence préalable d'une rechute.
  - Présence d'agents alkylants dans le protocole de chimiothérapie, et surtout la doxorubicine [123.20.88].
- La leucémie aigue secondaire :

Le risque de leucémie secondaire est de 4 à 6% dans les 20 années suivantes selon les séries. Le risque est plus faible en cas de RT seule (1-2%) et croit (6-8%) devant l'association chimio-radiothérapie [20.55]. L'étude de Stanford a montré que le risque principal est l'apparition de leucémie surtout myeloblastique, puisque sur 179 enfants étudiés, 3,9% ont développé une leucémie à 7 ans [74]. Le délai médian de survenue de leucémie chez l'enfant est de 4,4 ans. Les facteurs de risque sont le stade et le type de la chimiothérapie.

- Les tumeurs solides secondaires :

Elles sont en majorité localisées dans une zone irradiée. Elles concernent la thyroïde, mais aussi les lymphomes et sarcomes osseux ou des tissus mous et le sein chez la fille. Ces tumeurs sont aussi plus fréquentes chez les enfants traités entre l'âge de 10 et 16 ans [112.123.20]. La probabilité de survenue de tumeurs secondaires à été calculé par LESG (Late effects study group), cette probabilité est de : 4,2% à 10 ans 8,5% à 15 ans 18,5% à 20 ans [57.55].

Les données de LESG ont montré que le risque du cancer du sein peut être diminué avec des doses de 20 à 40 Gy. Cependant, ce cancer est une complication connue de l'irradiation thoracique dans la MDH, avec une relation linéaire entre l'incidence du cancer et la dose délivrée avant l'âge de 20 ans [88]. Donc, la glande mammaire de la petite fille paraît extrêmement sensible à l'action carcinogène de la



RT, en conséquence, tout doit être fait pour éviter d'irradier l'ébauche mammaire de la petite fille et pour déceler un cancer du sein précocement [124], on recommande une autopalpation de sein mensuellement à partir de la puberté, un examen clinique 2 fois par an et une mammographie chaque 2 à 3 ans jusqu'à l'âge de 40 ans puis annuellement [125].

Le cancer de la thyroïde est aussi une complication connue de l'irradiation du cou. Ce cancer est dans la majorité des cas un carcinome différencié, papillaire ou vésico-papillaire et très rarement une tumeur indifférenciée, anaplasique. Les patients impubères ou encore en puberté au moment du diagnostic et du traitement de leur MDH ont probablement un risque de cancer secondaire de la thyroïde plus élevé que les malades adultes. Le risque de ce cancer augmente d'une façon linéaire avec la dose délivrée, une irradiation de plus de 2 Gy par séance multiplie le risque du cancer par 13 [88]. Enfin, le risque d'apparition d'un cancer de la thyroïde comme complication tardive du traitement d'une MDH, doit rester présent à l'esprit de tout médecin prenant en charge le traitement et la surveillance d'un tel malade, surtout s'il s'agit d'un enfant.

En ce qui concerne les lymphomes, le seul facteur de risque est le nombre d'agents alkylants reçus [123].

- D'autres complications de la RT sont actuellement bien connues : [74.123.20]

▼ Cardiaques :

- Péricardite aigue : presque toujours asymptomatique
- Fibrose progressive de péricarde.
- Anomalies valvulaires.
- Troubles de conduction.

Aucune complication n'est rapportée pour des doses < à 25 Gy.

✓ Respiratoires : la sclérose des apex pulmonaires est très fréquente.

Le médiastin post radiothérapie se traduit radiologiquement par un aspect chevelu des contours du médiastin.

✓ Endocriniennes : peu fréquentes aux doses d'irradiation actuellement utilisées. Il peut s'agir de :

- Insuffisance thyroïdienne : avec hypothyroïdie d'apparition progressive, secondaire à une irradiation cervicale. Cette anomalie survient chez environ 50% des patients irradiés en sus-diaphragmatique. Elle est corrigée par l'administration d'un traitement substitutif [123].
- Insuffisance ovarienne : la puberté survient normalement jusqu'à une dose d'irradiation ovarienne de 7 Gy, une dose de 20 Gy provoque toujours un impubérisme ou un arrêt de développement pubertaire. Aux doses intermédiaires, on peut observer des insuffisances ovariennes partielles avec des aménorrhées plus ou moins durables.
  - ✓ Des lésions utérines irréversibles sont aussi rapportées chez les filles impubères [20].

### 3. Surveillance et éléments de suivi

Tous les sites initialement atteints doivent être évalués. Il faut un examen clinique complet, et une radiographie du thorax après le 1<sup>er</sup> cycle de chimiothérapie, puis tous les 2 cycles. Une évaluation complète est faite avant la RT. La biopsie ostéo-médullaire ou hépatique doit être refaite en cas d'atteinte initiale.

- Les objectifs de la surveillance sont :
  - Confirmation de la rémission ;
  - Détection précoce d'une récurrence ;
  - Détection des séquelles et complications ;

- Suivi des facteurs de risque et respect des règles d'hygiène de vie ;
- Evaluation de l'impact personnel, familial et professionnel de la maladie et du traitement ;
- Prise en compte d'une fatigue et de troubles neurocognitifs.

Dans tous les cas, le suivi doit être adapté à la situation individuelle de chaque patient, en tenant compte notamment de son pronostic initial, du traitement reçu, de l'âge du patient et de ses comorbidités. Pour chaque type de complications identifiées, les risques peuvent différer en fonction des traitements reçus.

- La réponse est mesurée de la façon suivante :

- Rémission complète (RC) :

C'est la disparition de tout signe clinique, biologique et radiologique de la maladie initiale, pendant au moins 6 mois après la fin du traitement. La surveillance après rémission complète doit être régulière, vue le risque d'apparition des cancers secondaires plusieurs années après l'apparition de MDH [7].

- Rémission partielle > 75% :

Elle est souvent assimilée à la RC, c'est la réduction de 75% du produit des 2 diamètres maximaux des masses initiales sans signe clinique ni biologique.

- Rémission partielle > 50% :

C'est la réduction de plus de 50% du produit des 2 diamètres maximaux des masses initiales sans signe clinique ni biologique.

Dans notre série, le taux de rémission complète continue (RCC) était de 56% des cas tous les stades confondus et la rémission partielle (RP) dans 36% des cas.

- Echec thérapeutique :

C'est l'absence de réponse ou une réduction de moins de 50% des masses tumorales, sont incluses aussi, l'aggravation sous traitement ou l'apparition de nouvelles lésions d'évolutivité [7].

Aucun cas d'échec thérapeutique n'a été objectivé dans notre série, par contre la reprise évolutive a été retrouvée dans 12% des cas.

- Rechute :

C'est la réapparition de nouvelles lésions après une rémission complète. La majorité des rechutes (95%) sont observées dans les 4 premières années après la fin du traitement. Le délai de rechute est un facteur pronostique important puisque seulement 30% des rechutes survenant durant la 1<sup>ère</sup> année seront mises en 2<sup>ème</sup> rémission [89.20].

Dans notre série le taux de rechute est de 4% des cas.

Malgré les progrès effectués dans le traitement de MDH, le taux de rechute n'est pas négligeable. Ce fait est retrouvé dans la plupart des séries :

- J. D. Kirgston a étudié une série de 169 cas d'enfants présentant la MDH dont 20,7% ont présenté une 1<sup>ère</sup> rechute et 3% une 2<sup>ème</sup> rechute.
- P. H. CRAMER, sur une série de 83 enfants atteints de MDH traités et suivis a rapporté 13 cas de rechutes soit 16% des cas.
- Dr. Ait BENHADDOU, sur une série de 191 cas, a rapporté 19% (1<sup>ère</sup> rechute) et 3,2% (2<sup>ème</sup> rechute).
- SHAH et al rapportent 26 cas de rechute parmi 106 patients, soit 24,5% des cas [97].

La constatation de ces différents résultats a permis de conclure que la fréquence de la 1<sup>ère</sup> rechute est toujours importante par rapport à celle de la 2<sup>ème</sup> rechute quelque soit l'âge. Parmi les causes de rechutes [74] :

- Une évaluation initiale insuffisante de la maladie.
- Un Traitement insuffisant : chez un malade indiscipliné, ou par mauvaise tolérance du traitement par le patient (aplasie médullaire), ou encore des incidents infectieux au cours du traitement.

- Une Stérilisation imparfaite des foyers initiaux.

La surveillance doit rester rigoureuse durant les 3 premières années, le risque de rechute y étant maximal. Un bilan trimestriel la première année puis semestriel doit être recommandé (clinique, biologique, inflammatoire et radiologique), une exploration thyroïdienne, (T3, T4, TSH) sera effectuée tous les ans pour les enfants ayant subi une irradiation cervicale [31].

# ***CONCLUSION***

---

La maladie de Hodgkin est une affection néoplasique du tissu lymphoïde. Cette hémopathie est plus fréquemment rencontrée chez les adolescents et les jeunes adultes. Elle représente 15 à 30% des lymphomes malins de l'enfant. L'atteinte ganglionnaire domine le tableau clinique. Le diagnostic est confirmé par l'étude anatomo-pathologique.

La prise en charge de cette maladie dans les pays développés a connu des progrès majeurs permettant en quelques décennies d'espérer la guérison de plus de 90% des patients alors qu'il s'agissait d'une maladie mortelle pour la plupart des patients. Ces résultats ont pu être atteints grâce à une identification d'outils thérapeutiques efficaces et peu toxiques, une amélioration des moyens diagnostiques et une caractérisation de facteurs pronostiques mais aussi par le développement social et économique des pays occidentaux. Cependant, chez nous comme dans les pays en voie de développement, le retard de consultation et le retard diagnostique constituent un problème majeur responsable de la fréquence élevée des stades évolués. A ceci s'ajoute le nombre très faible des centres d'oncologie pédiatriques à l'origine des difficultés d'accès aux soins. D'où l'intérêt des campagnes de sensibilisation au diagnostic précoce des cancers de l'enfant et la multidisciplinarité permettant ainsi de reproduire les progrès de la médecine interne.

# *RÉSUMÉ*

---



## RESUME

La maladie de Hodgkin (MDH) est une affection néoplasique au tissu lymphoïde. Elle reste le 1<sup>er</sup> modèle de tumeur maligne curable et guérissable par la polychimiothérapie et radiothérapie combinées.

Ce travail est une étude rétrospective portant sur les cas de MDH diagnostiqués au sein de l'unité d'oncologie pédiatrique du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès sur une période de 2 ans et 10 mois (du 1<sup>er</sup> Février 2010 au 31 décembre 2012). L'objectif est de faire une analyse épidémiologique, d'étudier les aspects cliniques et histologiques, d'évaluer la réponse thérapeutique et les aspects évolutifs.

Durant cette période, nous avons colligés 25 cas de MDH. La moyenne d'âge de nos patients est de 10 ans, le sexe ratio G/F est de 0,56. 92% des malades ont consulté pour adénopathies, 4% pour dyspnée et 4% pour fièvre prolongée. La classification d'Ann-Arbor a permis de classer nos patients en 4 stades, dont le stade IV est retrouvé dans 40% des cas suivi par le stade II dans 36% des cas, le stade III dans 16% des cas et le stade I dans 8% des cas. Le type histologique scléro-nodulaire est le plus fréquent (88% des cas), suivi du type à cellularité mixte (12% des cas). Les groupes défavorables représentent 76% des cas avec présence des signes généraux « B » dans 56% des cas.

Le délai de la prise en charge a varié entre 1 et 15 jours avec une moyenne de 8 jours. Tous les patients sont traités selon le protocole MA-MDH 2004. Les principales complications sont représentées par les neutropénies fébriles dans 36% des cas, suivies par les cystites hémorragiques dans 12% des cas et les mucites dans 8% des cas.

Le taux de rémission complète est de 56% des cas tous les stades confondus et la rémission partielle dans 36% des cas. Le taux de rechute est de 4%, la reprise évolutive de 12% des cas, et le décès de 12% des cas.

A la lumière de ces résultats, le retard du diagnostic et de prise en charge ainsi que les stades évolués de la maladie expliquent le taux d'évolution défavorable, d'où l'intérêt du diagnostic précoce et de la multidisciplinarité.

## SUMMARY

The Hodgkin's disease (HD) is a neoplastic disorder in the lymphoid tissue. It remains the 1st model of curable malignant tumor by the polychemotherapy and the radiotherapy combined.

This work is a retrospective study concerning the cases of HD diagnosed in the unit of pediatric oncology in the university hospital Hassan II of Fez over a period of 2 years and 10 months (from February 1st, 2010 until December 31st, 2012). The objective is to do an epidemiological analysis, to study the clinical and histological aspects, to estimate the therapeutic response and evolutionary aspects.

During this period, we collected 25 cases of HD. The mean age of our patients is 10 years, the sex ratio M/F is 0,56. 92 % of patients consulted for lymphadenopathy, 4 % for dyspnoea and 4 % for prolonged fever. The Ann-Arbor classification allowed classifying our patients in 4 stages, the stage IV represents 40 % of the cases, followed by the stage II in 36 % of the cases, the stage III in 16 % of the cases and the stage I in 8 % cases. The scléro-nodular histological type was the most frequent (88 % of cases), followed by the mixed cellularity type (12% of cases). The unfavorable groups were represented by 76 % of cases, with constitutional symptoms "B" in 56% of the cases.

The deadline of the time management has ranged from 1 to 15 days with an average of 8 days. All the patients were treated according to the MA-MDH - 2004 protocol. The main complications are represented by the febrile neutropenia in 36% of the cases, followed by the hemorrhagic cystitis in 12% of the cases and the mucositis in 8% of the cases. The complete remission rate was 56% of all stages combined and partial remission was 36% of cases. The relapse rate was 4% of cases, the reactivation was 12% of cases, and the death was 12% of cases.

In the light of these results, the delay of the diagnosis, the treatment and the advanced stages of the disease explain the rate of adverse developments. Hence the importance of early diagnosis and multidisciplinary.

## ملخص

يعد مرض هودجكين، مرض الأورام في الأنسجة اللمفاوية، النموذج الأول من ورم خبيث يتم الشفاء منه عن طريق العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي معا.

هذا العمل هو دراسة رجعية تخص حالات الأورام اللمفاوية الهودجكينية التي تم تشخيصها داخل وحدة أورام الأطفال بمصلحة طب الأطفال في المركز لاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس، خلال سنتين و عشر اشهر (ابتداء من 1 فبراير 2010 إلى 31 دجنبر 2012). والهدف هو القيام بتحليل وبائي، و دراسة الجوانب السريرية والنسجية، و تقييم الاستجابة العلاجية و المضاعفات الرئيسية لهذه الأورام اللمفاوية.

خلال هذه الفترة، تم تشخيص خمس و عشرون حالة مرضية بهذه الأورام اللمفاوية الهودجكينية. يصل متوسط العمر الى 10 سنوات وتصل قيمة نسبة الجنس الى 0,56

92% من المرضى مصابون بعل في العقد اللمفية، 4% مصابون بضيق التنفس كما يعاني 4% من حمى مزمنة.

و يمكن أن- أربور من تصنيف مرضانا في أربع مراحل، حيث شخّصت المرحلة الرابعة عند 40% من الحالات المرضية، و 36% منها في المرحلة الثانية، و 16% منها في المرحلة الثالثة و 8% منها في المرحلة الأولى.

ويعد عقيدية المصلب النوع الاكثر ترددا بنسبة 80%، يليه نوع خليط الخلايا (12% من الحالات). وتمثل حالات معارضة 76% من الحالات المصابة مع وجود علامات عامة من نوع «ب» في 56% من باقي الحالات. وقد تفاوتت الفترة من الدعم بين 1 و 15 يوما بمتوسط 8 أيام، و يتم التعامل مع جميع المرضى وفقا لبروتوكول MA-MDH 2004. تتمثل المضاعفات الرئيسية في العدلات الحموية 36%، يليه التهاب المثانة نزفية في 12% من الحالات و التهاب الغشاء المخاطي في 8% من الحالات.

و قد وصل معدل الشفاء التام من الحالات المرضية مجتمعة 56%، و شفاء جزئي بنسبة 36%، و يمثل معدل الانتكاس 4% و معدل اعادة تطور المرض 12% بالإضافة الى 12% حالة وفاة.. على ضوء هذه النتائج، التأخر في تشخيص و علاج الأورام اللمفاوية الهودجكينية و كذلك الفرص الحالية المحدودة في دعم المضاعفات خصوصا الأيضية تفسر معدل الوفيات المرتفع وبالتالي الدور الهام للتشخيص المبكر وتعدد التخصصات.

# ***BIBLIOGRAPHIE***

---

1- L. BENKDRAS

La maladie de Hodgkin chez l'enfant : Thèse en médecine, n° 219, 2001, Rabat

2- M. HARIF, A. MADANI, L. HESSISSEN, S. ZAFAD, M. KHATTAB, A. QUESSAR,  
S. BENCHKROUN

La maladie de Hodgkin : Expérience marocaine, Archives de pédiatrie 2009

3- L. HESSISSEN, A. EL GHAZI

La maladie de Hodgkin : Espérance médicale. Février 2002. Tome 9. P.80

4- BG. Leventhal, SS. Donaldson

Hodgkin disease. In: PA. Pizzo, DG .Poplack principles and practice of  
pediatric oncology. 2<sup>nd</sup> edition. JB Lippincott Company. 1993, 577-94.

5- CA. Stiller, GJ. Draper

The epidemiology of cancer in children. In: cancer in children clinical  
management 4<sup>th</sup> edition. Oxford University Press. 1998. 1-20.

6- J. MARIE AUDRIEN, P. CODONNA

La maladie de Hodgkin : p1

7- M. BQRDOUNI

Association maladie de Hodgkin et syndrome néphrotique : Thèse de  
médecine-Rabat 1995 n° 246.

8- ES. JAFFE, NL. HARRIS, H. STEIN et al

Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease  
discovery. Blood 2008, 112:4384-9

9- P. CARDE et al

Facteurs pronostiques et traitement des formes localisées de la maladie de  
Hodgkin : la Revue de praticien 1998, 48, PP 1075-1081

10- I. Eustache

Centre Duke, Encyclopédie pratique de la nouvelle médecine, Editions Robert  
Laffont 2010

11- R. POTTER

Pediatric Hodgkin's disease

European journal of cancer. Vol 35, n° 10 PP 1466-1476, 1999

12- H. FAITH et al

Hodgkin's disease in children 4 years of age or younger

Cancer 67:1428-1430, 1991

- 13- GLASER SL, LIW RJ, STEWART SL et al  
EBV-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics  
In international data. Int J cancer, 1997, 70:375-382
- 14- J.M. COSSET  
Etude anatomo-pathologique et Clinique de 112 cas de maladie de Hodgkin  
vues à l'institut Salah Aziez de Tunis  
Thèse. Paris 1974
- 15- A. YAKER  
Profil de morbidité cancéreuse en Algérie 1966-1975  
Edition -SNED médecine. Alger 1980
- 16- G. NAZELI et al  
Pediatric Hodgkin's disease in Egypte  
Cancer, 1983, 52, 1129-31.
- 17- A. AL FOUADI ET PARKIW  
Cancer in Iraq: seven year's data From the Baghdad Tumor registry  
Int. j. cancer 1984: 34, 207-13
- 18- G. STIRLIWG et al  
Malignant childhood neoplasm in the western region of Saudi-Arabia  
Trop. Geogr, Med 1981, 33, 79-82
- 19- A. MBAKOP et al  
Maladie de Hodgkin au Cameroun: Aspect épidémiologiques et anatomo-  
pathologiques.  
Archi. Anat. Cytol. Pathol. 1991, 39(3)- 116-9
- 20- C. FAGNOU et al  
Maladie de Hodgkin de L'Enfant  
Encycl. Med. Pediatric, 4, 082-j-20, 1997. P11
- 21- M. HARIF et al  
La maladie de Hodgkin du très jeune enfant : a propos de 11 cas  
Bull. cancer 1996, 83 : 937-939
- 22- J. LANDMAN-PARKER, S. GORDE-GROSJEN  
New insights in Hodgkin's lymphoma-bidogy.
- 23- G. KAPATAI, P. MURRAY  
Contribution of the Epstein-Barr virus to the molecular pathogenesis of  
Hodgkin lymphoma. J. Clin. Pathol 2007, 60: 1342-9



- 24- P. CAULARD, P. KANAVAROS  
Physiopathologie de la maladie de Hodgkin:  
La Revue de praticien, 1998, 48 PP 1065-1069.
- 25- C. FERME et A. IBRAHIMA  
In. Hématologie maligne, pratiques cliniques et thérapeutiques  
Paris, les laboratoires LE DERLE, 1991-131-152
- 26- SAHUT.D'IZARN, J.J et al  
Imagerie des lymphomes  
Encycl. méd. Chir Radiodiagnostic. Appareil digestif, 33660 B<sup>10</sup>, 1992,14P
- 27- C. SANDOVAL et al  
Down syndrome and Hodgkin's disease in childhood  
Medical ant pediatric oncology 2000:34,304-305
- 28- YY. SHUGART, A. COLLINS  
Combined Segregation and Link-age analysis of 59 Hodgkin's disease families  
indicates the role of HLA determinants. Eur J. Hum Genet. 2000.8: 460-463
- 29- B. MEDDEB  
Maladie de Hodgkin: cancérologie partique 1999, PP 437-445.
- 30- J H .WOODRING, MAC VANDIVI»RE H, FRIED A M, DILLON L M, WILLIAMS T.D,  
MELVIN I G  
The Radiographic Features of Pulmonary Tuberculosis.  
AJR, 1986, 146, 497-506.
- 31- B. CHEVALLIER  
Maladie de Hodgkin de l'enfant: objectif médical 1993 n<sup>o</sup>116 (Mai) PP 25-28
- 32- L.R. DEYBARLUCEA et al  
Une étrange angine  
Ann. Pathol. 1998-18 n<sup>o</sup> 5 : P 433-434
- 33- G. DELSOL.  
Diagnostic histopathologique de la maladie de Hodgkin  
La revue de praticien, 1998,48 PP 1060-1064
- 34- G. SCHAISON  
Maladie de Hodgkin, 2000, 348-357

- 35- M.V. VODOFF, B. GILBERT, F. BERTIN, C. PIGUET, B.PETIT, B. MELLONI, F. LABROUSSE, L. DE LUMELY.  
Maladie de Hodgkin de localisation intra-thoracique pure à propos 1 cas  
Arch. Pédiatrie 2001,8 : 614-6
- 36- A. VORAN et al.  
Prognostic importance of magnetic resonance imaging in bone marrow involvement of Hodgkin's disease.  
Medical and Pediatric oncology 32: 267-271 (1999)
- 37- G. KARAYLCIN et al  
Lymphocyte predominant Hodgkin disease: clinic-pathologic Features and results of treatment-the pediatric oncology group experience  
.Medical and Paediatric oncology 1997: 29, PP 519-525
- 38- V. MEIGNIN et al  
Maladie de Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire ou type 1 : une entité anatomo-clinique.  
Ann. Pathol. 2000.20 n° 1 P 19-24
- 39- C. JARASSE, A. PAGNIER, C. EDAN, J. LANDMAN-PARKER  
Maladie de Hodgkin et auto-immunité chez l'enfant à propos 11 cas,  
Arch. Ped 2011 PP : 376-382
- 40- P. GAULARD, N.BROUSSE  
Maladie de Hodgkin classique : Biologie et formes frontières  
Ann. Pathol. 2004, 24 :330-480
- 41- LS. ARYA, DINANDV, THAVARAJV et al  
Hodgkin's disease in Indian children: outcome with chemotherapy alone,  
Pediatric Blood Cancer 2006, 46:26-34.
- 42- C. AVDAR, AO. PAMIR.A, S. GOZDASOGLUS et al.  
Hodgkin disease in children: clinic-epidemiologic and viral (EBV) analyses,  
Med Pediatric oncology 1999, 32:18-24
- 43- LS. ARYA, V.DINAND, V. THAVARAJ et al.  
Hodgkin's disease in Indian children: outcome with chemotherapy alone.  
Pediatric Blood Cancer, 2006, 46: 26-34.
- 44- F. SACKMANN-MURIEL, P. ZUBIZARRETA, G. GALLO et al.  
Hodgkin disease in children: results of a prospective randomized trial in a single institution in Argentina. Med Pediatr oncol. 1997,29: 544-552

- 45- J.LANDMAN- PARKER, H. PACQUEMENT, T. LEBLANC et al.  
Localized childhood hodgkin's disease : response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine and prednisone before low-dose radiation therapy-results of the French society of pediatric oncology Study MDH 90. J. Clin. Oncol, 2000,18: 1500-1507.
- 46- AG.SHANKER, S.ASHLEY, M. RADFORD et al.  
Doses histology influence outcome in childhood Hodgkin's disease, results from the United Kingdom children's Cancer Study Group.  
j. Clin oncol, 1997, 15: 2622-2630.
- 47- SP. HUNGER, MP. LINK, SS DONALDSON.  
ABVD/MOPP and low-dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford experience. J Clin Oncol, 1994, 12: 2160-2166
- 48- RJ. LUKES, LF. CRAVER? TC, HALL et al  
Report of the nomenclature committee. Cancer Res, 1966,26:1063-1081.
- 49- SB. STRUM, H. RAPPAPORT  
Interrelations of the histologic types of Hodgkin's disease. Arch Pathol Lab Med, 1981, 91: 127-134
- 50- C. SANDOVAL, L. VENKATESWARAN, C. BILLUPS, M. SLIM, S. JASABOSE, M.HUDSON.  
Lymphocyte-predominant Hodgkin disease in children.  
Journal of Pediatric Hematology/oncology. 2002, 24: 269-73
- 51- G. KARAYALCIN, FG.BEHM, PW. GIESER, F. KUNG, M. WEINER, CK.TEBBI and al  
Lymphocyte-predominant Hodgkin disease in children: clinic-pathologic features and results of treatment- the pediatric oncology group experience.  
Med Pediatric oncol. 1997, 29: 519-25
- 52- MM. HUDSON, SS. DONALDSON  
Hodgkin disease. Pediatric clinics of North America. 1997, 44: 891-905
- 53- AO. CAVDAR, S. GOZDASOGLU, G.YAVUZ, E.UNAL, A. PAMIR, N.TAÇYILDIZ and al  
Characteristics of "early type-I pattern" (0-6 years)  
Hodgkin disease in Turkish children. Turk J Haematol. 2002, 19: 55-62
- 54- P. BRICE  
Comment apprécier l'extension d'une maladie de Hodgkin  
La revue du praticien, 1998, 48 PP1070-1074.

- 55- B. BELGADI et al  
Maladie de Hodgkin dans les pays en voie de développement  
Bull. cancer 1990 : 77, 967-972.
- 56- G. JERUSALEM et al.  
Whole-body 18F-FDG-PET for the evaluation of patient with Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma  
Nucl. Med commun 1999 Jan: 20(1): 13-20
- 57- J.N BERUNETON et al  
Imagerie des lymphoma malins  
Feuilles de radiologie, 1992, 32 n° 1, 33-48
- 58- J. FRIJA et al  
Imagerie des lymphomes  
Revue d'imagerie médicale 1993, 5, 457-458
- 59- M.F CARETTE et al  
Imagerie thoracique des lymphomes  
Société Française de Radiologie, journées Françaises et Francophones de Radiologie, cours de perfectionnement post-universitaire : 3-4-5-6-7 Nov. 1997
- 60- A.R. CASTELLINO  
Diagnostic imaging evaluation of Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma.  
Cancer February 15 supplement 1991, vol 67 P1177-1180
- 61- M. HILL et al  
Role of Magnetic Resonance Imaging in predicting Relapse in residual masses after treatment of lymphoma  
J. clini. Oncol, vol 11 n° 11, 1993, PP 2273-2278.
- 62- A. RAHMOUNI et al.  
Lymphoma: monitoring tumor size and signal intensity with MRI.  
Radiology, 1993, 188. PP 445-451
- 63- L.R. WAHL.  
Proceeding of a national cancer Institute Workshop: PET in oncology- A clinical Research Agenda Radiology 1994, 193, 604-606.

- 64- M. BAWGERTER et al.  
Whole-body FDG-PET for accurate staging of Hodgkin's disease.  
Ann. Oncol. 1998 Oct; 9 (10): 1117-22.
- 65- C.K. HOH et al  
Whole-body FDG-PET for accurate staging of Hodgkin's disease and lymphoma.  
J. Nucl Med 1997 March.38 (3): 343-8
- 66- M. LONNEUX et al  
Données actuelles et perspectives de la tomographie par émission de positrons en oncologie-Radiothérapie.  
Cancer, Radiothérapie : 1999, 3 : 275-88.
- 67- O. LAWG et al  
Clinical relevance of positron emission tomography (PET)  
In treatment control and relapse of Hodgkin's disease.  
Strahlenther, oncol, 2001 mar, 177 (3) 138-144
- 68- F. MONTRAVERS, K.KERROU, V.HUCHET, O. PASCAL, J.N. TALBOT.  
TEP-TDM au FDG et lymphomes de Hodgkin de l'enfant  
Arch. Ped 2009, 16 :669-671
- 69- B. FREDRICK et al  
Role of the Gallium scan in Hodgkin's disease  
Cancer 65: 1090-1096, 1990.
- 70- J.P. MONNIER et al.  
Abrégé de radiodiagnostic 4<sup>ème</sup> édition 1990
- 71- M. BOUZID, J.M. SEIGNEURIN  
Thèse doctorat; université de Grenoble 1998 P 126.
- 72- LL. BAKER , BR. PARKER, SS. DONALDSON et al  
Staging of Hodgkin's disease in children: comparison of CT and lymphography with laparotomy. Am J Roentgnol, 1990, 154:1251-1255.
- 73- S. AIT BEN HADDOU.  
Rechute de la maladie de Hodgkin de l'enfant : fréquences, causes et évaluation (à propos de 30 cas) : thèse n° 153, Rabat 1994
- 74- C. SCHMITT et al  
La maladie de Hodgkin chez l'enfant  
Annales médicales de Nancy et de l'EST-1992,31, 75,78

- 75- N.P. MENDEN HALL et al  
 With modern imaging techniques, is staging laparotomy  
 Necessary in pediatric. Hodgkin's disease  
 J. clin. Oncol, vol 11 n° 11, 1993, P 2218-2225.
- 76- F. BAEZ, E. OCAMPO, V et al  
 Treatment of childhood Hodgkin's disease with COPP or COPP-ABV (hybrid)  
 Without radiotherapy in Nicaragua. Ann oncol, 1997,8: 247-250.
- 77- AT. MEADOWS, AC. OBRINGER, O. MARRERO et al  
 Second malignant neoplasms following childhood Hodgkin's disease treatment  
 and splenectomy as risk factors. Med Pediatr Oncol, 1989, 17: 477-484
- 78- L.YUNG, D. LINCH  
 Hodgkin's lymphoma. Lancet. 2003, 361: 943-51
- 79- H. EKERT, I. TOOGOOD, P. DOWNIE, PJ. SMITH, S. MACFARLANE, L. WIHTE  
 High incidence of treatment failure with Vincristine, Etoposide, Epirubicin and  
 Prednisolone chemotherapy with successful salvage in childhood Hodgkin  
 disease. Med Pediatr oncol. 1999,32: 255-8
- 80- JB. NACHMAN, R.SPOSTO, P. HERZOG, GS. GILCHRIST, SL. WOLDEN, J.  
 THOMSON and al.  
 Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no  
 radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete  
 response to chemotherapy. J. Clin oncol. 2002,20: 3765-71.
- 81- G.SCHELLONG, R. POTTER, J.BRAMSWIG, W. WEGNER, F-J. PROTT, W.  
 DORFELL and al.  
 High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease:  
 the German-Austrian multicenter trail DAL-HD-90. J. Clin oncol.1999,17:  
 3736-44
- 82- P. KAVAN, E.KABICKOVA, J. KOUTECKY, K.MC. CLAIN, P. GAJDOS, R. KODET  
 and al  
 Treatment of Hodgkin's disease in children with VAMP and VEPA. Pediatric  
 hematology oncol. 1997, 16; 141-8.
- 83- M. BUYUKPAMUKÇU, L. ATAHAN, M. CAGLAR, T. KUTLUK, C. AKYUZ, V.  
 HAZAR  
 Hodgkin's disease in Turkish children: clinical characteristic and treatment  
 results of 210 patients. Ped Hematol. Oncol, 1999,16: 119-29

- 84- O. OBERLIN et J. LANDMAN-PARKER  
Principaux cancers/ maladie de Hodgkin PP 181-184...
- 85- F. SAKMANN-MURIEL, P.ZUBIZARRETA, G. GALLO, M.SCOPINARO,  
D.ALDERETE, E. ALFARO and al.  
Hodgkin's disease in children: results of a prospective randomized trial in a  
single institution in Argentina. Med Pediatr oncol. 1997,26: 544-52
- 86- TG. SAGAR, A. CHANDRA, SG. RAMAN,  
Childhood Hodgkin disease treated with COPP/ABV hybrid chemotherapy: a  
progress report. Med Pediatr oncol. 1997, 29: 544-52
- 87- D.M. GREEN et al  
Second malignant neoplasm's after treatment for Hodgkin's disease in  
childhood or adolescence.  
j. Clin. Oncology. Vol 18, n° 7: 2000; PP 1492-1499
- 88- G.S. SCHAISON.  
Le traitement actuel de la maladie de Hodgkin chez l'enfant  
Path. Biol. 1994, 42, n°10, 1026-1027
- 89- HENK BEH RENDT et al  
Treatment of Hodgkin's disease with or without radiotherapy  
Cancer 59, PP: 1870-1987.
- 90- K.G. KOFFI et al.  
Résultat du traitement de 62 cas de la maladie de Hodgkin en Cote d'Ivoire
- 91- J. HEIKEWS, H. BEHRENDT, R. ADRIAANSE, A. BERGHOUT.  
Irreversible gonadal damage in male survivors of pediatric Hodgkin's disease,  
cancer, 1996, 78:2020-2024
- 92- TT. ORTIW, C.A. SHOSTAK, SS. DONALDSON  
Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's  
disease in childhood  
Int. j. radiot. Oncol. Boil. Phys. 1990, 19: PP 873-880
- 93- C.J. FRYER et al  
Efficacy and toxicity of 12 courses of ABVD chemotherapy followed by Low-  
dose regional radiation in advanced Hodgkin's disease in children: areport  
from the cancer children's shidy group.  
J.Clin. oncol.8: n° 12: PP 1971-1980, 1990

- 94- A. MADANI, M. HARIF, S. BENCHKROUN  
Lymphome Hodgkinien de l'enfant  
Revue marocaine des maladies de l'enfant 2004,4: 19-27
- 95- O. OBERLIN et J. LANDMAN-PARKER  
Principaux cancers/ maladie de Hodgkin PP 181-184
- 96- A.B.SHAH et al  
Long-term Follow-up of patients treated with primary radiotherapy for supradiaphragmatic Hodgkin's disease at ST JUDE. CHILDREW'S RESEARCH HOSPITAL  
Int. J. Radiation oncology Biol. Phys. Vol 44, n° 4 PP 867-877, 1999
- 97- K. EL KOUHAIL  
Maladie de l'adulte  
Thèse de médecine, n°50 / 2000 Rabat
- 98- D.PEIFFERI et al  
Toxicité hématologique immédiate au cours de l'association chimio-radiothérapie dans la maladie de Hodgkin  
Bull. cancer, 76 (1989) 373-382
- 99- J. Y. PIERGA et al  
Tolérance hématologique immédiate de l'irradiation étendue après chimiothérapie  
Bull. cancer (1991) 78, 921-929
- 100- OLWENY et al  
Childhood Hodgkin's disease in Uganda, A ten year experience  
Cancer, 1978, 42, 787-92
- 101- P.HERVEN O.HARTMANN  
Autogreffés de cellules souches hématopoïétiques médullaires ou circulantes en cancérologie  
Editions techniques- encycl. Med Chir (Paris-France)  
Collection du praticien : cancérologie, 50040 A<sup>60</sup>, 1992, P10
- 102- A. SUREDA et al  
Autologous stem. All transplantation for Hodgkin's disease, Results and prognostic Factors in 494 patients from the grupo Español de linfomas  
j. Clin oncol, vol 19, n°5, 2001: PP 1395-1404.



103- N. MILPIED et al

Allogenic bone marrow transplant with is not better than Autologous transplant for patients with relapsed, Hodgkin's disease  
J.clin.oncol, vol 14, n°4, 1996, PP 1291-1296.

104- C.D.WILLIAMS et al

Autologous bone marrow transplantation for pediatric Hodgkin's disease: A cas - matched comparison with adult patients by European bone marrow Transplant Group Lymphoma Registry.  
j. Clin-oncology, vol 11, 1993. PP 2243-2249.

105- J.E. ANDERSON et al

Allogenic, syngenic and autologous Marrow transplantation for Hodgkin's disease: the 21- year Seattle experience.  
Journal of clinical oncology, vol 11,n° 12, 1993 PP 2342-2350.

106- J. PARKER-LANDMAN et al

Localized childhood Hodgkin's disease, response. Adapted chemotherapy with Etoposide, Bléomycine, Vinblastine and prednisone before Low-dose. Radiation therapy-Resultats of the French Society of Pediatric oncology tuesday; Maladie de Hodgkin 90.  
J. Clin. Oncology, Vol 18, n°7, 2000, PP: 1500-1507

107- O. OBERLIN 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, vol 10, n° 10, 1992: PP 1602-1608

108- T. LEBLANC

Maladie de Hodgkin chez l'enfant: stratégie thérapeutique en Europe  
Archives de pédiatrie 2009,16 672-674

109- S.B. BADER et al

Pediatric stage IV Hodgkin's Disease  
Cancer 1993, 72: 249-55

110- R.J. HUTCHINSON 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. clinical oncology, vol 16, n° 3, 1998. PP 897-906

- 111- G.BONADONNA, R.ZUCAHI, S.MONFARDINI, M.DELENA, C.USLENGHI  
Combinassions chemotherapy of Hodgkin's disease with Adriamycine,  
bléomycine, vinblastine and imidazolés carboxamide versus MOPP.  
Cancer 1975, 36:252-9
- 112- BM. ALEMAN, AW. VAN DEN BELT-DUSEBOUT, WJ. KLOKMAN, MB.VAN'T  
VEER, H.BARTELINK, FEVAN LEEWEN  
Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease  
J. Clin. Oncol. 2003; 21, 3431-9
- 113- L. CLAUD, M.SCHELL  
Maladie de Hodgkin chez l'enfant: spacificité de la prise en charge en pédiatrie  
Cancer/ radiothérapie (13) : 2009. 527-529.
- 114- O.OBERLIN, G.LEVERGER, H.PACQUEMENT, MA.RAQUIN, A.CHOMPERT,  
JL.HABRAND et al  
Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood  
Hodgkin's disease: the experiences of the French society of pediatric oncology  
j. Clin. Oncol. 1992, 10: 1602-8
- 115- L. KOSTAKOGLY, M.COLMEN, JP. LEONARD, I. KYJI, H.ZOE, SG. GOLDSMITH  
PET predicts prognosis after one cycle of chemotherapy in aggressive  
lymphoma and Hodgkin's disease  
J. Nucl. Med 2002, 43: 1018-27
- 116- G. SCHELLONG  
The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma:  
the experience of the German-Austrian Study-Group since 1978, German-  
Austrian Pediatric Hodgkin's disease Study Group
- 117- Lymphomes de Hodgkin - Questions d'actualités - Rapport intégral  
Collection Avis et Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, juillet 2012.
- 118- MANSOURI et al.  
Les complications de la chimiothérapie  
Espérance médicale. Nov. 2000 Tome 7 PP 561-565
- 119- J.M.ANDRIEU et al.  
La fertilité des jeunes hommes atteints de la maladie de Hodgkin avant et  
après la chimiothérapie  
Nouvelle presse médicale. 6juin 1981, 10,n°25

120- M.WEYL BEN ARUSH et al

Male gonadal function in survivors of childhood Hodgkin and non Hodgkin lymphoma

Pediatric Hematology and oncology 2000, 17 PP 239-245

121- C.LBRETOW et al

Séquelles gonadiques et leucémies aiguës après chimiothérapie d'une maladie de Hodgkin: a propos d'une observation

Arch. Fr. pédiatrie. 1981, 38 PP 697-699

122- M. AMAR-HENRY et al

Complications tardives des traitements de la maladie de Hodgkin

La revue du praticien : 1998, 48 PP : 1092-1097

123- J.M. COSSET et al

Le rôle de la radiothérapie dans les formes localisées de la maladie de Hodgkin en 1999 limitation et perspectives

Cancer, radiothérapie 1999 :3, PP 112-8

124- M.HUDSOW et al

Increased mortality after successful treatment for Hodgkin's disease

J. clinical oncology Vol 16 n° 11, 1998, PP 3592-3600