

ANNEE: 2009

THESE N°: 120

Un nouveau concept de prise en charge du cancer
de L'Enfant dans les pays a ressources limitees

« Exemple de la maladie de hodgkin au Maroc »

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Ikram BOUBESS

Née le 15 Février 1983 à Martil

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: Cancer – Enfant – Maladie de hodgkin – Abandon de traitement – Pays en voie de
développement – Prise en charge globale –.

JURY

Mr. B. EL GUEDDARI

Professeur de Radiothérapie

Mme. L. HESSISSEN

Professeur Agrégé de Pédiatrie

Mr. M. KHATTAB

Professeur de Pédiatrie

Mr. M. EL KHORASSANI

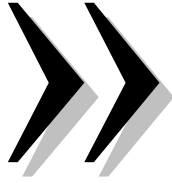
Professeur Agrégé de Pédiatrie

Mme. A. KILI

Professeur Agrégé de Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR





INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	5
I- Description du projet MDH-MA04	6
A-Inclusion des patients.....	6
1-critères d'inclusions	6
2- critères d'exclusion	7
B- Protocole thérapeutique.....	8
1-bilan initial et d'extension	8
a-bilan clinique.....	8
b-bilan biologique.....	8
c-bilan radiologique	8
d-histopathologie	9
e-bilan pré-thérapeutique.....	9
2-Définition des groupes pronostic	9
3- Le traitement.....	10
a- La chimiothérapie	10
-Chimiothérapie du groupe favorable.....	10
-Chimiothérapie du groupe défavorable	11
b-La radiothérapie	12
4- Evaluation de la réponse au traitement	13
a-Définitions	13
b- Evaluation au cours et à la fin de traitement	13
c- Evaluation a la fin de traitement	14
C- Les mesures complémentaires	14
1- Formation d'un groupe d'étude de la maladie de Hodgkin	15
2- Le Data management.....	15
3- Collaboration internationale	15

4- Discussion des cas et évaluation du projet.....	16
5- Aide au patient	16
II-Description de la série MDH 1995 à 2000	17
III-Paramètres d'analyses et méthodes statistiques.....	19
RESULTATS	
.....	20
I - Résultats MDH MA 04.....	21
A- Données générales	21
B- Les antécédents	25
C- Sur le plan clinique.....	25
D- Confirmation du diagnostic	27
1-Siège de la biopsie.....	27
2-Le type histologique.....	28
3-Immunohistochimie	28
E-Stadification.....	29
1. Le bilan d'extension et bilan pré-thérapeutique.....	29
2. Stadification Ann Arbor.....	32
3. Groupe pronostic MDH-Ma 04	32
F-Traitement	33
1-La chimiothérapie.....	33
2-La radiothérapie	37
G -Evaluation de la réponse au traitement	39
1-Réponse après 2 cures de la chimiothérapie	39
2-Réponse après 4 cures de la chimiothérapie	39
3 -Réponse après fin de traitement.....	40
4- Les événements et calcul de la SSE.....	41
5-Etats a la DDN et calcul de la SG.....	48

II-Comparaison des deux séries49

DISCUSSION	54
I- Résultats thérapeutiques dans la maladie d'hodgkin.....	55
II- La problématique de l'oncologie pédiatrique dans les pays en voie de développement	61
III- Stratégies d'amélioration de l'oncologie pédiatrique dans les pays en voie de développement.....	63
CONCLUSION	66
RESUMES	68
REFERENCES	81
ANNEXES	87



Abréviations

HER	: Hôpital d'enfant de Rabat
SJCR	: St Jude Children's research Hospital
GFAOP	: Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique
SHOP	: service d'hémato-oncologie pédiatrique
MDH	: maladie de hodgkin
LH	: lymphome hodgkinien
SSR	: Survie Sans Récidive
OMS	: organisation mondiale de la sante
SSE	: survie sans événement
SG	: survie globale
RTH	: radiothérapie
DDN	: date des dernières nouvelles
VS	: vitesse de sédimentation
LDH	: lactate déshydrogénase
EPP	: électrophorèse des protéines
HVB	: hépatite virale B
HVC	: hépatite virale C
HIV	: virus d'immunodéficience humaine
TDM	: tomodensitométrie
FEV	: fraction d'éjection ventriculaire
IMT	: indice médiastino-thoracique
ASAT	: Aspartate Amino-transférase
ALAT	: Alanine Amino-transférase
CRP	: C protéine réactif
TCD	: Test de coombs direct

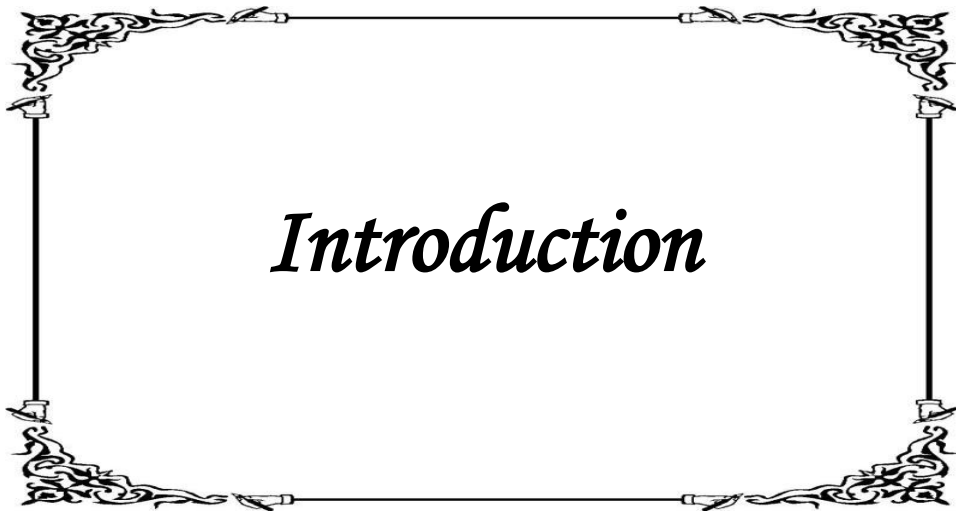
NFS	: Numération formule sanguine
BOM	: Biopsie osteomédullaire
PBF	: Ponction biopsie de foie
ADP	: Adénopathie
RC	: Rémission complète
SN	: Scléro-nodulaire
CM	: Cellularité mixte
USD	: US dollars

Liste des tableaux

Tableau I : Le protocole VAMP.....	11
Tableau II : Le protocole OPPA	11
Tableau III : Le protocole COPP.	12
Tableau IV : Les principales différences de prise en charge entre la serie1995-2000 et la série de MDH-Ma 04	18
Tableau V : La répartition géographique des patients	23
Tableau VI : Les lésions mise en évidence au terme de ce bilan d'extension	30
Tableau VII : Les examens complémentaires disponibles et leurs résultats	31
Tableau VIII : La fréquence des stades des malades selon la classification d'Ann Arbor.....	32
Tableau IX : Nombre des patients qui ont reçus des cures non protocolaires	34
Tableau X : Type de toxicité et nombre des cas correspondants	36
Tableau XI : Type de toxicité et son grade selon OMS	37
Tableau XII : Les caractéristiques des patients qui ont abandonné le traitement	43
Tableau XIII : Caractéristiques des patients qui ont rechuté au cours de l'étude.....	44
Tableau n° XIV : Caractéristiques des patients qui sont décédés au cours de l'étude.....	45
Tableau n°XV : Etats des patients à la date des dernières nouvelles	48
Tableau n°XVI : Comparaison des caractéristiques générales des patients des deux séries.....	49
Tableau n°XVII : comparaison de l'évolution des patients des deux séries	50
Tableau n°XVIII : Résultats de traitement de la maladie de hodgkin groupe favorable obtenu par les principaux groupes d'oncologies pédiatriques.....	57
Tableau n°XIX : Résultats de traitement de la maladie de hodgkin groupe défavorable obtenu par les principaux groupes d'oncologies pédiatriques	58

Liste des figures

Figure 1 : La répartition des patients inclus selon les années d'admission	21
Figure2 : La répartition des patients selon les tranches d'âges	22
Figure 3 : La répartition géographique des patients	23
Figure 4 : Le niveau socio-économique des patients	24
Figure 5 : La fréquence des symptômes B	27
Figure 6 : Evaluation des malades après administration de 4 cures de chimiothérapie.....	39
Figure 7 : Evaluation des malades après fin de traitement	41
Figure 8 : La SSE à 50 mois de recul des 94 patients traités par le protocole MDH –Ma04 en considérant l'abandon comme événement	46
Figure 9 : La SSE à 50 mois de recul des 94 patients traités par le protocole MDH –Ma04 en censurant les abandons comme événement.....	47
Figure 10 : Les SSE des patients des séries 1 et 2 en censurant les abandons de traitement à la DDN.....	51
Figure11 : Les SSE des patients des séries 1 et 2 en considérant les abandons de traitement comme événement.....	52
Figure 12 : Les SG des patients des séries 1 et 2.....	53



Le cancer de l'enfant de moins de 15 ans constitue 1% de tous les cancers. Sur le plan mondial, le nombre annuel de nouveau cas avoisine les 200000 [1]. Quand ils sont pris en charge correctement, au moins 70% des cancers de l'enfant peuvent être guéris [2] mais malheureusement seuls les 20% de la population pédiatrique mondiale vivant dans les pays développés peuvent bénéficier d'une prise en charge adéquate. Le pourcentage d'enfants atteints de cancer et vivant actuellement dans des pays en voie de développement dépassera bientôt les 90% [3]. Tous ces enfants n'auront pas accès au « state of the art » des traitements et la survie ne dépassera pas les 20%.

Les raisons de cette grande inégalité sont multifactorielles et essentiellement dues au fait que le cancer n'est pas une priorité par rapport aux autres problèmes de santé publique auxquels font face ces pays, au retard diagnostic, aux problèmes nutritionnels, au coût du traitement, à la non disponibilité des drogues, à un manque de soins de support et aux abandons de traitement. Un rapport publié en 2002 par la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) montre que le refus de traitement, la non compliance et les abandons de traitement restent un problème majeur [4].

Il a été démontré que pour améliorer le pronostic du cancer de l'enfant dans les pays en voie de développement il faut suivre une stratégie de prise en charge globale qui inclue la mise en place des structures centralisées d'oncologie pédiatrique, l'élaboration et l'utilisation des protocoles locaux de traitement, la mise en place d'équipes multidisciplinaires dédiés à l'oncologie pédiatrique, l'amélioration des soins de support et surtout le support financier des familles.

La mise en place des partenariats nord-sud entre des hôpitaux publics dans les pays en voie de développement et des centres de recherche dans les pays développés fait également partie des initiatives qui ont permis d'améliorer la prise en charge du cancer chez l'enfant. Les plus importants de ces partenariats ayant prouvé leur efficacité sont ceux de l'hôpital St Jude Children's Research Hospital (SJCRH) qui a développé des programmes de coopération avec des pays de centre et sud Amérique [5], et celle des Groupe Franco-africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP) en coopération avec le nord et l'ouest de l'Afrique [6]. Il existe aussi des partenariats sud sud entre les pays en voie développement comme celle élaboré entre Hong-Kong et la chine [7].

Au Maroc, où on estime à 1000 le nombre des nouveaux cas de cancer de l'enfant par an [8], la prise en charge de ces enfants pose les mêmes problèmes que ceux rencontrés au niveau de tous les pays en voie de développement avec surtout des abandons du traitement qui restent un défi à l'oncologie nationale. Pour faire face à ces problèmes, le Maroc a développé des partenariats avec de nombreux centres et groupes d'oncologie pédiatrique en particulier avec le SJCRH et le GFAOP et a aussi élaboré des programmes de prise en charge de certains cancers comme première étape avant de généraliser à tous les types de cancer.

La maladie d'hodgkin qui constitue 9% des cas des cancers suivis au Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique (SHOP) de l'Hôpital d'enfant de Rabat (HER) [9], est un des cancers qui ont été concerné par l'un des ces programmes lancés à l'échelle nationale. Il s'agit du projet MDH-Ma 04 qui a démarré à partir de février 2004 et dont le but est d'améliorer la prise en charge de la MDH de l'enfant au Maroc. Une étude antérieure de 118 cas de MDH de l'enfant suivis à

Rabat entre 1995 et 2000 ayant montré que les principaux problèmes étaient l'évaluation initiale incomplète avec un risque de stadification, l'utilisation de protocoles thérapeutiques inadaptés et un nombre très élevé d'abandon de traitement [9].

Les objectifs de ce travail sont :

1. D'analyser les résultats du projet MDH-Ma 04 chez les patients suivis au SHOP en ce qui concerne :
 - Les données épidémiologiques
 - La présentation clinique
 - Le respect du protocole thérapeutique
 - Le taux d'abandon de traitement
 - Le taux de survie sans événement
2. De comparer les résultats du projet MDH-Ma 04 en terme d'abandon de traitement et de survie sans événement à celles de la première série de 118 cas de MDH suivis de 1995 à 2000 et dont les données ont été mises à jour en janvier 2009.



Patients et méthodes

I. DESCRIPTION DU PROJET MDH 04

Le projet MDH-Ma 04 qui vise à homogénéiser et à améliorer la prise en charge de la MDH au Maroc, est un projet national qui comporte deux volets essentiels :

- 1- Un protocole thérapeutique national adapté à notre contexte
- 2- Des mesures complémentaires permettant de veiller à la bonne application du protocole thérapeutique et d'encourager le patient à adhérer au projet.

Les buts du projet étant :

- De rendre homogène sur le plan national la prise en charge de la MDH de l'enfant
- De diminuer le taux des abandons de traitement
- D'améliorer le taux de Rémission complète et le taux de survie sans évènements passant à 60 à 80% de SSR à 5 ans
- D'établir une base de données du lymphome Hodgkinien (LH) de l'enfant au Maroc.

A- Inclusion des patients

1- Critères d'inclusion

Sont éligibles pour ce projet tous les patients présentant les critères suivants :

- Patients âgés de 20 ans et moins
- Lymphomes Hodgkiniens histologiquement prouvé et classé selon la classification de l'OMS (Annexe n° 1)

- Non antérieurement traités en dehors de l'administration de corticoïdes ou une irradiation réalisées dans le cadre de l'urgence (compression médiastinale ou de la moelle épinière)
- Stade I à IV de Ann Arbor (Annexe n°2)

2- Critères d'exclusion

Sont exclus du projet les cas suivants :

- LH initialement traité
- LH secondaire
- Antécédents de déficit immunitaire primitif
- Les patients HIV positif
- Les patients atteints d'une hépatite virale B ou C.
- Les cas d'insuffisance cardiaque contre-indiquant les anthracyclines
- Toute tare viscérale contre-indiquant la chimiothérapie
- Infection bactérienne sévère
- Malnutrition sévère
- Femme enceinte ou allaitante.
- Refus d'adhérer au projet

B- Le protocole thérapeutique

1- Bilan initial et d'extension

a- Bilan clinique

- Interrogatoire à la recherche des antécédents pathologiques et des signes d'évolutivité clinique
- Un examen clinique complet avec précision des aires ganglionnaires atteintes précision du nombre d'adénopathies par aire et mensurations des adénopathies.

Cet examen clinique initial est à réaliser par le radiothérapeute et l'oncologue pédiatre.

b- Bilan biologique

Le bilan biologique initial comprend :

- Hémogramme
- Vitesse de sédimentation à la 1^o heure, LDH, Fibrinémie
- Créatinémie, Transaminases, Phosphatases alcalines, Bilirubine
- Sérologies : HVB, HVC, HIV
- EPP, CRP

c- Bilan radiologique

Le bilan radiologique comprend :

- Radiographie thoracique avec mesure de l'index médiastino-thoracique
- TDM thoraco-abdomino-pelvienne

- Echographie abdominale
- En optionnel : Scintigraphie osseuse, TDM cervicale ou échographie cervicale

d- Bilan histopathologique

La relecture des lames par les anatomo-pathologistes de l'HER est systématique si la première lecture de la pièce ayant permis de poser le diagnostic a été faite en dehors du laboratoire de l'HER. La biopsie ostéo-médullaire est indiquée cas de stade III et IV et/ou B.

e- Bilan pré-thérapeutique

Echocardiographie avec mesure de la fraction d'éjection ventriculaire FEV et du taux de raccourcissement

2- Définition des groupes pronostic

Les patients seront stratifiés selon 2 groupes pronostiques

- Groupes favorables qui incluent tous les patients répondant aux critères suivants:
 - Stades I et IIA et
 - IMT < 0.33 et
 - Volume tumoral ganglionnaire < 6 cm et
 - Pas d'atteinte contiguë

- Groupe défavorable qui comprend tous les patients non inclus dans le groupe favorable :
 - Stades IIB, III, IV ou
 - Bulky médiastinal avec $IMT \geq 0.33$ ou
 - Adénopathies ≥ 6 cm ou
 - Atteinte viscérale contiguë quelque soit le stade

3- Le traitement

Le traitement comprend une chimiothérapie initiale suivie de la radiothérapie.

Le choix du protocole thérapeutique a été fait selon plusieurs critères :

- Un protocole dont les résultats thérapeutiques ont été déjà publiés
- Un coût modéré (annexe n°3)
- Des drogues disponibles
- Peu toxique
- Administrable essentiellement en hospitalisation de jour avec possibilité de recevoir des cures à proximité

a- Chimiothérapie

- **Chimiothérapie du groupe favorable**

Les patients du groupe favorables seront traités par une chimiothérapie comportant 4 cures VAMP administrés tous les 28 jours [10].

Tableau I : Protocole VAMP

Drogues	Dose	Administration	Jours
Vinblastine	6 mg/m ²	IV	J1 et J15
Doxorubicine	25 mg/m ²	IV	J1 et J15
Methotrexate	20 mg/m ²	IV	J1 et J15
Prédnisone	40 mg/m ²	Per os	J1 à J15

- **Chimiothérapie du groupe défavorable**

Les patients du groupe défavorable seront traités par une chimiothérapie comportant 2 cures OPPA suivies de 4 cures COPP administrées tous les 28 jours [11].

Tableau II: Le protocole OPPA

Drogues	Dose	Administration	Jours
Vincristine	1.5 mg/m ² (max : 2 mg)	IV	J1, J8 et J15
Doxorubicine	40 mg/m ²	IV	J1 et J15
Procarbazine	100 mg/m ²	Per os	J1 à J15
Prédnisone	60 mg/m ²	Per os	J1 à J15

Tableau III: Le protocole COPP

Drogues	Dose	Administration	Jours
Cyclophosphamide	500 mg/m ²	IV	J1 et J8
Vincristine	1.5 mg/m ² (max : 2 mg)	IV	J1 et J8
Procarbazine	100 mg/m ²	Per os	J1 à J15
Prédnisone	40 mg/m ²	Per os	J1 à J15

b- Radiothérapie

La radiothérapie sera administrée à la dose de 25 Gy sur les champs initialement envahis chez les patients dont la réponse à la chimiothérapie a été estimée supérieure à 70%.

La radiothérapie débutera approximativement 2 semaines après la dernière cure de chimiothérapie et après obtention d'un hémogramme normal.

Une transposition des ovaires sera proposée en cas où elles seraient incluses dans le champ d'irradiation. Elle doit être réalisée en fin de chimiothérapie le plus tôt possible afin de ne pas retarder l'irradiation.

4- Evaluation de la réponse au traitement

a- Définitions

- La rémission complète est définie comme la régression totale de tous les symptômes cliniques, des anomalies biologiques en rapport avec la maladie et la disparition de toute masse tumorale mesurable. La rémission complète est dite « non confirmée » s'il persiste des lésions avec une réduction \geq 70% du volume tumoral initial et régression des signes cliniques initiaux.
- L'échec du traitement : c'est une réduction $<$ 50% du volume tumoral initial
- Evolutivité : Augmentation du volume tumoral initial ou l'apparition de lésions qui n'existaient pas initialement.

b- Evaluation au cours et à la fin de la chimiothérapie

- Une évaluation clinique est réalisée après chaque cure afin d'éliminer une éventuelle évolutivité tumorale.
- Une évaluation biologique est réalisée avant chaque cure à la recherche d'effets secondaires de la chimiothérapie (Hémogramme, créatinémie, ASAT, ALAT, bilirubine)
- Une évaluation radiographique simple (Radiographie du thorax, Echographie abdomino-pelvienne) est réalisée après chaque 2 cures de chimiothérapie

- Une évaluation précise radiographique (TDM) et éventuellement histopathologique (BOM) est réalisée à la fin de la chimiothérapie pour décision de la suite du traitement.

Les patients dont la réponse est $\leq 70\%$ à la fin de la chimiothérapie sortiront du protocole et seront traités à la convenance de chaque équipe.

c- Evaluation à la fin du traitement

- Une évaluation sera réalisée 4 à 8 semaines après la fin du traitement. Elle permet de confirmer la rémission complète. Elle comportera :
- Examen clinique
- Bilan biologique : VS, LDH
- Examens radiologiques initialement pathologiques.
- Des évaluations régulières seront réalisées tous les 3 mois pendant la 1^o année puis tous les 4 mois durant les 2^o et 3^o années puis tous les 6 mois pour la 4^o année puis de façon annuelle.
- La rechute doit être prouvée histologiquement.

C- Les mesures complémentaires

Plusieurs mesures d'accompagnement complètent le protocole thérapeutique et permettent de s'assurer de l'adhésion du patient au projet, la bonne application du protocole thérapeutique, le suivi du patient et le recueil des données. Ces mesures comprennent :

1- Formation d'un groupe d'étude de la maladie de Hodgkin

- Organisation d'équipes multidisciplinaires comprenant des oncologues pédiatres, des radiothérapeutes, des radiologues et des anatomopathologistes, au niveau de chaque centre .
- Désignation d'un médecin référent ou médecin coordinateur pour la MDH au niveau de chaque unité d'oncologie.

2- Le Data management

Un Data manager est en charge de :

- Recueil et mise à jour des données à partir des dossiers des patients et enregistrement sur un fichier Excel.
- Vérification des informations contenues dans les dossiers et contact permanent avec les médecins de l'unité pour compléter d'éventuelles données manquantes
- Vérification des rendez-vous des patients et convocation téléphonique ou par voie postale des patients absents au rendez-vous

3- Collaboration nationale et internationale

Essentiellement entre les services d'oncologie pédiatrique et le St Jude Children Hospital qui a contribué à l'élaboration du protocole thérapeutique et également à développer la télémédecine. Des réunions mensuelles « Horizon Live meeting » avaient lieu pour discuter des cas de MDH avec des évaluations trimestrielles du projet. Des mails circulaient régulièrement entre les membres du groupe chaque fois qu'un avis à propos d'un cas particulier était nécessaire.

4- Elaboration d'une brochure « aide mémoire »

Dans le cadre du projet une brochure aide mémoire a été élaborée à l'attention des médecins ayant en charge les patients atteints de la MDH. Cette brochure est représentée en annexe n°4.

5- Aide au patient

D'autres mesures ont visé directement le patient et sa famille pour assurer une meilleure adhésion au projet et encourager le patient à compléter son traitement :

- Accueil et orientation
- Recueil des coordonnées des familles (numéro de téléphone, adresse.)
- Information concernant la MDH, son traitement, son bon pronostic et des risques liés à la non compliance au traitement.
- Gratuité du bilan
- Mise à disposition des médicaments

II.DESCRPTION DE LA SERIE MDH 1995 à 2000

La série de MDH 1995 et 2000 est une étude rétrospective de 118 cas d'enfants atteints de maladie d'hodgkin histologiquement prouvée admis à l'unité onco-hématologie de l'hôpital d'enfants de rabat. L'âge médian des patients était de 8 ans avec des extrêmes allant de 2 à 15 ans et un ratio M/F de 4 (94 masculins et 24 féminins). Le délai médian de diagnostic était de 6 mois avec des extrêmes allant de 1 à 72 mois. Selon la classification de Lukes et Buttler, 45% avaient une forme scléro-nodulaire et 41% une forme à cellularité mixte. Les caractéristiques de cette série sont représentées dans le tableau IV.

Ce groupe de malades a été traité selon le protocole de la Société Française d'Oncologie Pédiatrique SFOP: le protocole MDH 90. Les principales différences dans la prise en charge de la maladie de Hodgkin entre la période 1995- 2000 et celle de 2004 - 2007 sont représentées dans le tableau IV.

Les patients de la première série ont été reclassés en deux groupes « favorable » et « défavorable » selon les critères pronostiques du protocole MDH-Ma 04.

Tableau IV : Principales différences de prise en charge entre les deux séries

MDH-Ma 04	1995-2000	Changements	
quasi constante	occasionel	disponibilités des médicaments	Traitement
national	français	protocole thérapeutique	
systematique	parfois	relecture des lames	Moyens diagnostic
systematique		immunohistochimie	
OMS	Lukes et buttler	Classification	
TDM obligatoire	TDM occasionnellement	bilan d'extension	
oui	non	International	La coopération
oui	non	National	
oui	oui	Local	
oui	oui	hébergement des parents	Aide aux patients
ocasionellemnt	non	l'argent pour le transport	
oui	non	gratuité du bilan	
oui	non	contrôle des rendez-vous	
Un assistant pour le service	Un assistant pour l'hôpital	assistance social	
oui	non		Compagne de diagnostic précoce
fréquent	occasionnel		Traitement à proximité
oui	non	édicalM médecin referent pour la MDH	Le personnel
Formation en oncologie pediatrique	non formé en oncologie pédiatrique	Infirmier	
oui	non	Data management	

III. PARAMETRES ANALYSES ET METHODES STATISTIQUES

Les variables quantitatives ont été analysées en s'aidant des médianes et des extrêmes. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et en pourcentages.

L'évaluation des patients s'est basée sur l'étude de la survie sans événement (SSE) selon la méthode de Kaplan-Meier. La SSE a été calculée à partir du délai entre le diagnostic et la survenue d'un événement ou du délai entre le diagnostic et la date des dernières nouvelles si aucun événement n'a été enregistré. On a considéré comme événements la survenue d'une rechute, quel que soit son siège et le décès. Deux SSE ont été calculées, une en considérant les abandons comme événement et une autre avec les abandons censurés à la date des dernières nouvelles. On parle d'abandon de traitement si le traitement a été démarré mais non complété [12].

La date fixée pour l'analyse des données a été le 30 mars 2009.

Les paramètres comparés ont été

- L'âge médian.
- Le pourcentage de patients de sexe masculin.
- Le type histologique.
- Le stade de la maladie.
- Le groupe pronostic
- le délai diagnostic.
- Le taux de survie sans événement.
- Le pourcentage d'abandon de traitement

Les variables qualitatives ont été comparées par le test χ^2 et les survies ont été comparées en utilisant le test du Logrank.



Résultats

I. RESULTATS MDH MA 04

A. Données générales

Sur la période qui s'est étalée de février 2004 à décembre 2007, 101 cas de MDH ont été admis au service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique de l'Hôpital d'Enfant de Rabat soit 8 % des admissions. Quatre vingt quatorze patients ont été inclus dans cette étude et ont été exclus sept patients pour les raisons suivantes :

- Suivis dans une autre structure 4 cas
- Préalablement traités 2 cas
- Refus de traitement 1 cas

En moyenne, 23 nouveaux cas ont été **inclus chaque année**. L'histogramme de la figure 1 montre le nombre de cas inclus chaque année. Ce nombre a augmenté progressivement jusqu'à se stabiliser autour de 26-27 cas en 2006 et 2007.

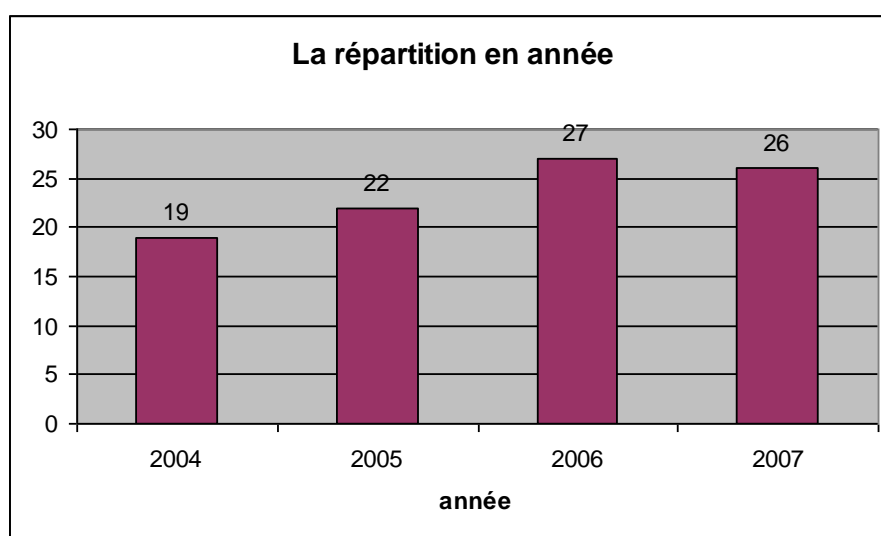


Figure 1 : La répartition des patients inclus selon les années d'admission

L'âge médian à l'admission des patients inclus était de 9 ans avec des extrêmes allant de 3 ans à 15 ans. La figure n°2 de la répartition par tranche d'âge des malades montre un pic entre 6 et 10 ans. Quinze patients soit 16% avaient un âge inférieur ou égal à cinq ans.

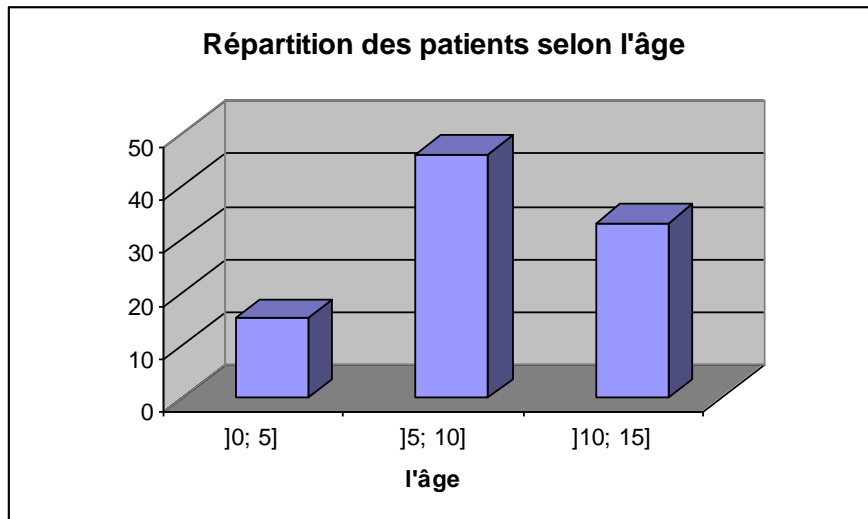
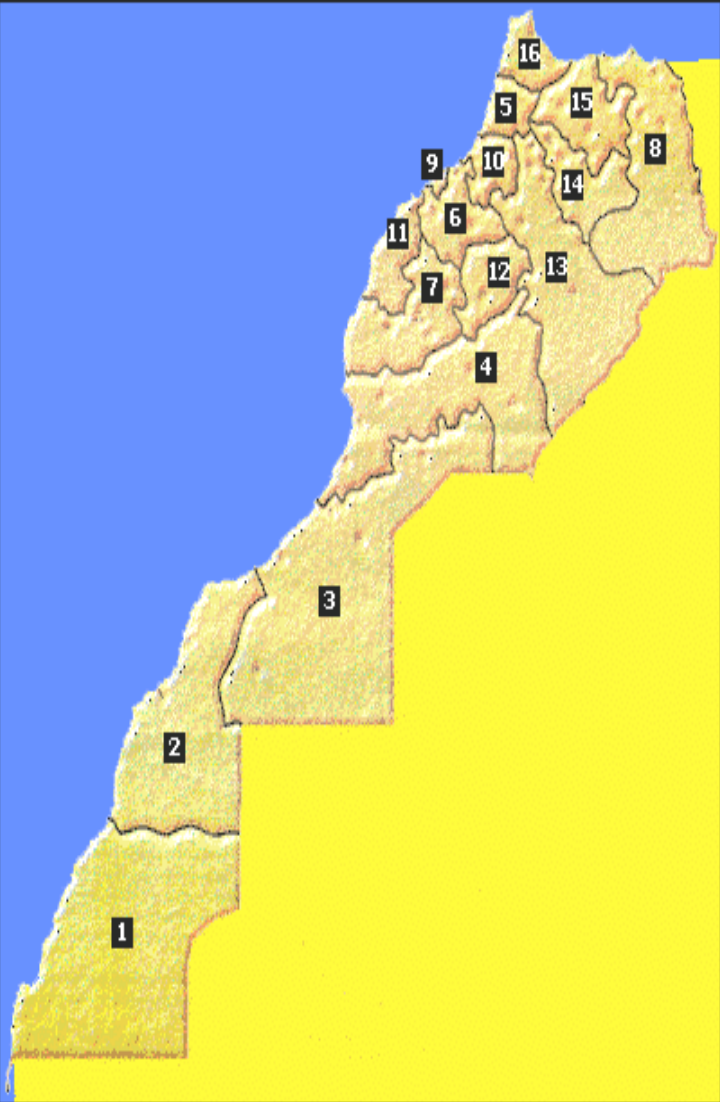


Figure 2 : La répartition des patients selon les tranches d'âges

Soixante quatorze patients étaient de sexe masculin et 20 de sexe féminin donnant un **ratio M/F** de 3.7.

L'origine géographique des patients est représentée dans le tableau I et la figure 3 qui montrent que 39 patients étaient originaires des régions nord-ouest, 24 du nord-est, 25 des régions du centre et 5 du sud-ouest. Un patient était originaire de Mauritanie.

Tableau V et figure 3 : Carte du Maroc avec les 16 régions administratives et la répartition géographique des patients selon la région d'origine.

		Régions Administratives	Nombre
		1	Oued Eddahab-Lagouira
2	Laâyoune-Boujdour-Sakia El Hamra	0	
3	Guelmim-Es Smara	2	
4	Souss-Massa-Draâ	3	
5	Gharb-Chrarda-Beni Hssen	10	
6	Chaouia-Ourdigha	3	
7	Marrakech Tensift El Haouz	3	
8	Oriental	11	
9	Casablanca	0	
10	Rabat-Salé-Zemmour-Zaër	7	
11	Doukkala-Abda	0	
12	Tadla-Azilal	0	
13	Meknès-Tafilalt	6	
14	Fès-Boulmane	16	
15	Taza-Al Hoceima-Taounate	13	
16	Tanger-Tétouan	19	
	Etranger	1	

Concernant les **conditions socio-économiques** des patients, nous disposons des informations sur la scolarité de 75 patients dont 15 étaient nos scolarisés parmi lesquelles six patients étaient âgés de plus de six ans. Parmi les 60 patients scolarisés, 44 avaient un niveau primaire et 16 secondaires.

Sur le plan couverture médicale, Quatorze pour cent des patients avaient une assurance maladie. Quatre vingt et un patients ne disposaient pas d'une couverture médicale avec 77 cas d'indigents.

Le niveau socio-économique des patients était bas dans 84% des cas. Douze patients étaient d'un NSE moyen et trois d'un bon NSE.

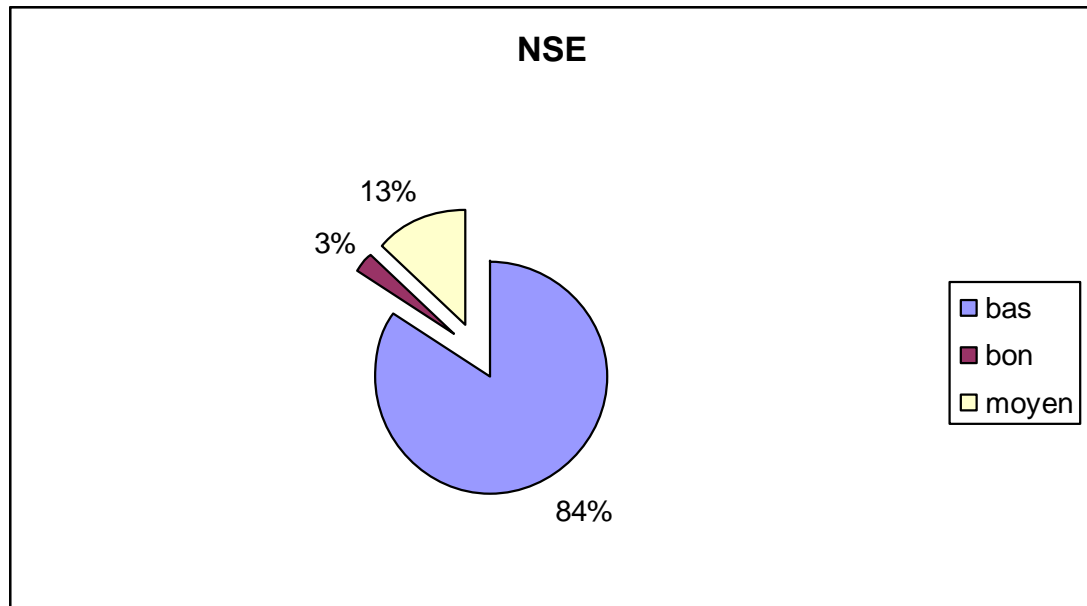


Figure 4 : Le niveau socio-économique des patients

B - Les antécédents

Essentiellement, deux informations ont été recherchées dans les antécédents : la consanguinité des parents et la notion de cancer familial. Le taux de consanguinité parmi nos patients était de 29%.

Concernant les antécédents de cancer dans la famille, l'information était disponible pour 93 patients dont quatre soit 4.3% avaient au moins un parent suivi pour un cancer. Le type de cancer a été précisé dans deux cas : un patient avait un oncle décédé d'un cancer de type non déterminé et une cousine décédée d'un néo du sein et un deuxième patient avait une grand-mère suivie pour un cancer de la lèvre.

C- Sur le plan clinique

La **durée d'évolution** médiane entre l'apparition des premiers symptômes et la première consultation était de 8 mois avec extrême allant de 15 jours à 5 ans.

Le **motif de consultation** était les adénopathies périphériques dans 84 cas soit 89% des cas. Les adénopathies étaient :

- Cervicales 77 cas
- Inguinales 2 cas
- Axillaires 4 cas
- Axillaires et inguinales 1 cas

Les signes d'évolutivité clinique étaient presque constamment non chiffrés.

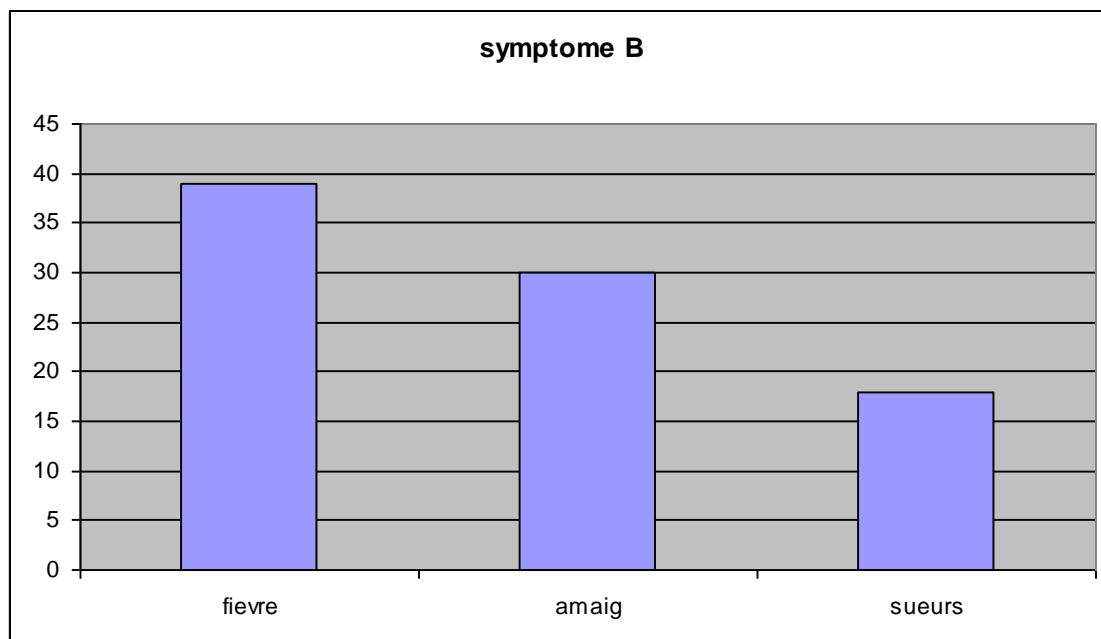


Figure 5 : Fréquence des symptômes B

D. Confirmation du diagnostic

1-Siège de biopsie

Nous disposons d'informations concernant le siège de la biopsie ayant permis de confirmer le diagnostic pour 86 patients. La biopsie était faite au niveau :

- Ganglion périphérique 81 cas
- Ganglion profond 5 cas
 - Médiastinal sous thoracoscopie
 - Abdominal sous minilaparotomie

2-Type histologique

Le type histologique a été précisé dans 88 cas. Selon la classification OMS et les critères d'inclusion, les 88 patients avaient une MDH classique :

- de type scléro-nodulaire dans 63 cas soit 72%
- à cellularité mixte dans 25 cas.

Aucun cas de MDH à prédominance lymphocytaire ou à déplétion lymphocytaire n'a été décrit dans notre série.

3-Immunohistochimie

Les informations concernant l'immunohistochimie ont été disponibles pour 89 patients et a été réalisée chez 44 d'entre eux soit environ 50% des cas.

Les marqueurs utilisés étaient le CD15, CD20, CD3, CD30, EMA, LMP1 et EBV. Les informations concernant les marqueurs positifs ont été disponibles pour 25 patients :

- CD15 et CD 30 14 cas
- CD 15 positif 4 cas
 - CD15 seul 2 cas
 - CD15 et CD20 et LMP 1 cas
 - CD15 et EBV 1 cas
- CD 30 positif 6 cas
 - CD30 seul 5 cas
 - CD30 et CD20 1 cas
- CD20 et CD3 positifs 1 cas

Dans 19 cas l'immunohistochimie a été faite mais on ne dispose pas d'informations concernant les marqueurs utilisés.

E. Stadification

1- Le bilan d'extension et bilan pré-thérapeutique

En plus d'un examen clinique initial, le bilan d'extension a comporté une évaluation le plus souvent biologique, radiologique et échographique. Certains patients ont eu en plus un bilan histo-cytologie et/ou radio isotopique.

Dans le cadre du projet MDH-Ma 04 et pour permettre une bonne stadification de tous les patients un bilan minimal a été obligatoire pour tous les malades. Ce bilan a été gratuit et pris en charge par l'administration de l'HER pour tous les patients indigents :

- Radiographie pulmonaire
- Echographie abdominale
- TDM thoraco-abdomino-pelvienne
- NFS
- VS
- Fonction rénale et hépatique

La BOM a été, selon le protocole, indiquée dans tous les stades avancés et/ou en présence de signes B. Ainsi elle a été indiquée chez 62 patients et a été réalisée dans 49 cas soit 79% des cas. Elle a montré :

- L'absence d'envahissement dans 37 cas avec 36 BOM normales et un cas de dysmyelopoïèse
- Un envahissement dans 6 cas

- Non contributive dans 6 cas
- Pour certains patients d'autres bilans d'extension ont été nécessaires :
- La PBF a été réalisée dans deux cas et était normale dans un cas et a montré une hépatite granulomateuse dans le deuxième cas.
- La scintigraphie indiquée dans le protocole en cas de signes d'appels osseux a été réalisée dans deux cas où elle a montré une hyperfixation.
- Ponction pleurale dans un cas et n'a pas montré de cellules tumorales.

Tableau n°VI : Le récapitulatif des lésions mises en évidence après un bilan d'extension

	Nombre de patients	Description
ADP périphériques	84	39 bulky Taille médiane :5 cm
Médiastin	46	15 Bulky
Nodules pulmonaires	3	
Pleurésie	3	1 cas cytologie négative 1 cas douteux 1 cas stade IV pleural
ADP latero-trachéale	1	
Rate	53	-38 nodulaire -15 SMG homogène
Foie	40	-3nodulaire considérés stade IV -37 homogène (2 PBF normales)
ADP abdominales	40	
Os	10	-6 BOM envahie -1hyperfixation sternale -3localisation osseuse à la TDM

Le bilan biologique a comporté :

- Une numération formule sanguine
- Une vitesse de sédimentation
- Les transaminases
- Le fibrinogène
- La CRP
- Les LDH
- Le TCD

Tableau n° VII: Les examens complémentaires disponibles et leurs résultats

	Nombres des patients	Résultat
VS	90	32 élevé (>de 70mm)
Transaminases	71	- 64 normales -7 élevé
CRP	35	30 élevé (>de 10mg/l)
Fibrinogène	31	24 élevé (>4g/l)
TCD	3	Un cas positif

2 –Stadification Ann Arbor

Selon la classification de Ann Arbor, le stade le plus fréquent était le stade II et 55% avait un stade avancé III-IV

Tableau n° VIII: La fréquence des stades des malades selon la classification d'Ann Arbor

	A	B	TOTAL
I	3(6%)	0	3(3%)
II	28(64%)	11(22%)	39(42%)
III	11(25%)	27(56%)	38 (41%)
IV	2(5%)	11(22%)	13(14%)
Total	44	49	94

3-Groupe pronostic MDH-Ma 04

Parmi les 94 patients de notre série, 89% ont été inclus dans le groupe défavorable :

- Stade avancé III/IV 51 cas
- Stade IA bulky 1 cas
- Stade II
 - Stade II B 11 cas
 - Stade II A bulky 21 cas

Dix patients étaient inclus dans le groupe favorable :

- Stade II A 8 cas
- Stade IA 2 cas

F. Traitement

Le traitement s'est basé sur une polychimiothérapie suivie par une radiothérapie des sites initialement atteints.

1-La chimiothérapie

Le délai médian entre l'admission au service et le début de chimiothérapie était de 14 jours avec des extrêmes allant de moins de 24 heures à 56 jours

Tous les patients de notre série ont reçu de la chimiothérapie parmi les quels, 89 patients ont reçu toutes les cures et cinq ont eu une chimiothérapie incomplète (4 abandon et 1 décès)

Le type de cures reçus est représenté dans le tableau IX qui montre que 79 des 89 patients qui ont fini leur chimiothérapie, ont reçu les cures programmés :

- 2OPPA puis 4 COPP 70 cas
- 4 VAMP 9 cas

Certains patients ont reçu d'autres cures que celles programmées

Tableau n°IX: Nombres des patients qui ont reçus des cures non protocolaires

Type de cures	Nombres des patients	Commentaires
2 OPPA+4 COPP	70	Selon le schéma programmé
4 VAMP	9	Selon le schéma programmé
4 OPPA+4 COPP	4	2 OPPA supplémentaires car non irradié (3 cas) ou délai d'irradiation prolongé (1cas)
OPPA+4VAMP	1	Initialement défavorable puis restadifié
2OPPA +5COPP	1	Une cure COPP supplémentaire en attendant la radiothérapie
4VAMP+2OPPA	1	Adjonction 2 OPPA pour mauvaise réponse à 4VAMP
3 OPPA+4 COPP	1	Une cure OPPA supplémentaire en attendant la radiothérapie
VAMP +6 COPP	1	Erreur de stadification initiale
2OPPA +3COPP +ICE	1	Mauvaise évolution ⇒ changement de protocole
Total	89	

Tous les patients groupe favorable traités par 4 VAMP ont respecté le protocole de chimiothérapie. Parmi les 70 patients du groupe défavorable traités par 2OPPA/4 COPP, 21 ont présenté une ou plusieurs déviations au protocole:

- Omission d'une drogue ou cure incomplète 6 cas
- Problème de délai 3 cas
- Changement d'une drogue 13 cas
- Reçu une drogue supplémentaire 2 cas
- Réduction de dose 1 cas

Le changement de drogue a consisté essentiellement en l'utilisation de cyclophosphamide par voie orale au lieu de procarbazine à la même dose et pour la même durée à cause des ruptures de stock.

Le délai médian entre les cures était de 28 jours avec des extrêmes allant de 21 jours dans un cas par erreur sur la date du rendez-vous et de 40 jours dans le cas d'un patient qui a présenté une neutropénie persistante. Le délai inter-cure a été respecté dans 95% des cas.

Nous disposons d'informations concernant la toxicité de la chimiothérapie pour 79 patients parmi lesquels 54 soit 68% ont présenté une ou plusieurs toxicités. Le tableau n°X montre le type de cette toxicité et le nombre des cas correspondants.

Tableau n°X : Type de toxicité et nombre des cas correspondants

Type de toxicité		Nombre des cas
Alopécie	Isolé	11
	et neutropénie	3
	et vomissement	15
	Associé à neutropénie et vomissement	1
	Associé à infection et neutropénie	1
Neutropénie	Isolé	6
	et infection	2
	et vomissement	1
	associé à vomissement et diarrhée	1
	Associé à vomissement et mucite	1
Mucite	Isolé	4
	et infection	1
vomissement	Isolée	2
Infection	Isolée	5
Total	54	

Tableau n°XI : Le type de toxicité et son grade selon OMS

Type de toxicité	Grade OMS			
	I	II	III	Non précisé
Alopécie		2		29
Neutropénie		1	2	13
Vomissement	2	2	9	8
Mucite	2	1	1	2

2- Radiothérapie

Parmi les 94 patients de la série:

- la radiothérapie a été faite chez 77 malades soit 82% dont 75 ont été irradiés à l'institut national de l'oncologie (INO) My Abdellah et deux ont été irradiée à titre privé. On dispose des informations sur 56 des patients qui ont été irradiés à l'INO.
- non faite chez 17 patients
 - Récusée dans 5 cas de MDH stade IV.
 - Douze patients sont décédés ou ont abandonné le traitement avant le début de la RTH.

Les patients ont été irradiés par des rayons X de haute énergie (25 MV) ou des rayons γ du cobalt 60 sur les volumes cibles suivants :

- Sus diaphragmatiques 33 cas
- Sous diaphragmatiques 1 cas
- Sus et sous diaphragmatiques 22 cas

Le délai entre fin de la chimiothérapie et début de la radiothérapie était de 59j.

La dose médiane était de 25,2Gy en 14 fractions de 1,8Gy à raison d'une fraction par jour et cinq par semaine et l'étalement médian était de 21 j avec des extrêmes allant de 3j à 34 j.

Les types des irradiations sus diaphragmatiques trouvés étaient :

- Mantelet 11cas
- Mantelet sans axillaire 26cas
- Cou+sus claviculaires 15cas
- Irradiations des aires ganglionnaires localisées 3cas.

Pour les irradiations sous diaphragmatiques, on trouvait :

- Irradiation lombo-aortique et rate 14cas
- Irradiation splénique 7cas
- Irradiation lombo-aortique et rate et hile hépatique 1cas.

G .Evaluation de la réponse au traitement

Pour tous les malades et pour toutes les évaluations intermédiaires, nous avons réalisé une radiographie pulmonaire et une échographie abdominale. La TDM thoraco-abdomino-pelvienne et éventuellement tout autre bilan positif initialement a été réalisé en fin de chimiothérapie.

1- Réponse après deux cures

L'évaluation de La réponse au traitement après l'administration de 2 cures de chimiotherathérapie a été faite chez 68 patients dont 64 avaient répondu de plus de 50% soit 94%, 4 malades avaient une réponse de moins de 50%.

2- Réponse après de 4 cures de chimiothérapie

Parmi les 71 des patients qui ont été évalués après l'administration de 4 cures de chimiothérapie, 63 des malades soit 89% avaient une réponse au traitement de plus de 70 %, 11 % avaient une réponse de moins de 70%.

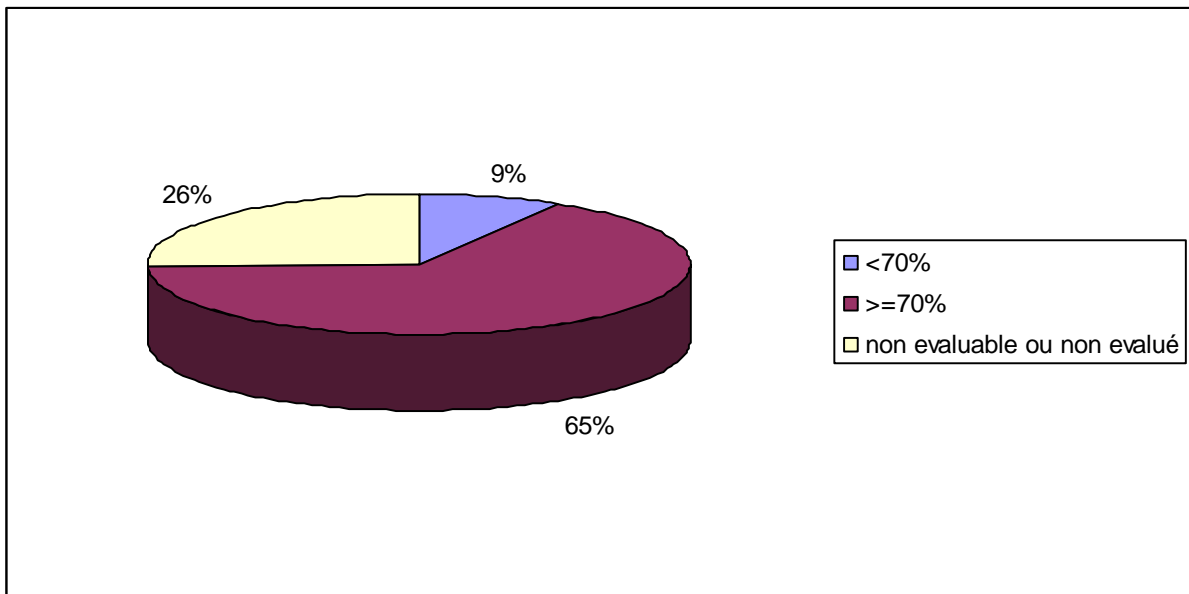


Figure 6 : Evaluation des malades après administration de 4 cures de chimiothérapie

3- Réponse après fin de traitement

Nous possédons des informations de 81 patients sur leur état à la fin de traitement et dont 48 malades avaient une rémission complète soit 59%, 32 patients avaient une rémission complète non confirmée (39,5 %), on note un cas de résistance.

Les localisations trouvées chez les patients qui ont une RC non confirmée étaient :

- Masse résiduelle médiastinale 12 cas
- Des adénopathies cervicales 12 cas
- Des adénopathies abdominales 7 cas
- Atteinte de la rate 6 cas
- Splénomégalie 4 cas
- Nodules spléniques 2 cas
- Hépatomégalie 2cas
- Hyperfixation osseuse 2cas
- Nodule pulmonaire 1cas
- Rein globuleux bosselé 1cas

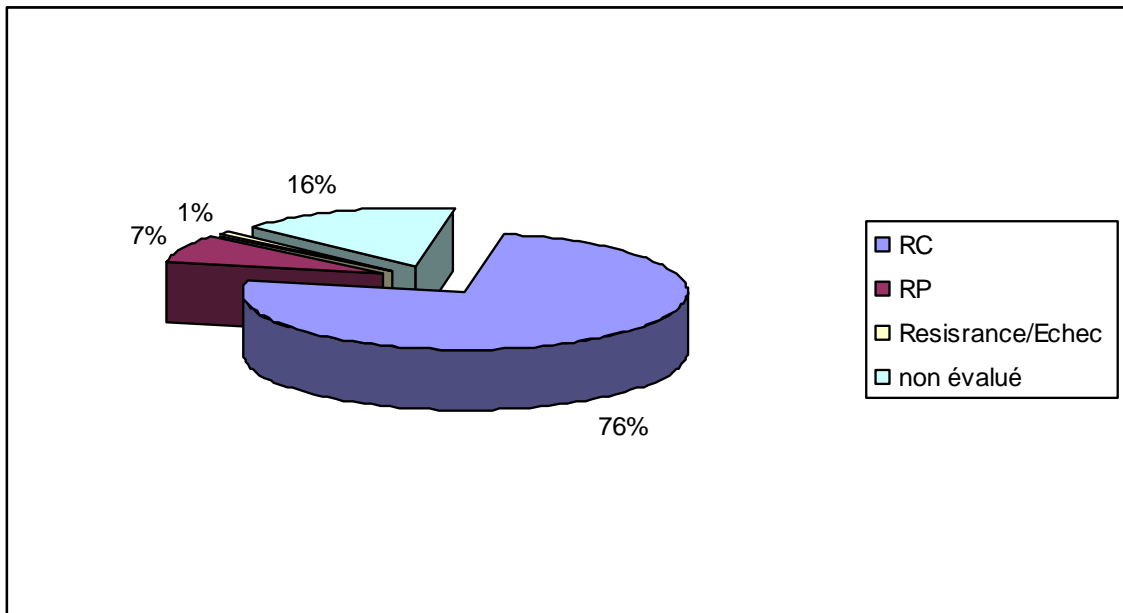


Figure 7 : Evaluation des malades après fin de traitement

4 – Les événements et calcul de la SSE

Dans notre série, les événements ont été enregistrés chez 19 malades dont :

- 8 cas d'abandon de traitement
- 5 cas de rechute
- 4 cas de décès
- 2 cas d'échec ou de résistance.

Sur les huit cas d'abandon de traitement, cinq ont abandonné en fin de chimiothérapie avant la radiothérapie. Le tableau XII montre les caractéristiques des patients qui ont abandonné le traitement. Tous les patients en abandon de traitement ont été contactés par le data manager. Dans deux cas les parents ont donné un justificatif à l'abandon de traitement et dans tous les autres cas les familles étaient non joignables en utilisant les coordonnées disponibles dans la base de données.

Quatre des cinq cas de rechute ont concerné des patients atteints d'une MDH stade II dont trois étaient classés groupe favorable. Les détails concernant les patients qui ont rechuté sont représentés dans le tableau XIII. Tous les cas de décès ont concerné des patients du groupe défavorable. Le décès est survenu à domicile dans trois cas et à l'hôpital dans un cas. La cause présumée est une varicelle dans deux cas et indéterminée dans les deux autres. Dans tous les cas, le SHOP a été informé du décès après absence du patient à son rendez-vous et convocation par le data manager.

La SSE à 50 mois de recul était $69\% \pm 8\%$. La SSE à 50 mois en censurant les abandons de traitement à la date des dernières nouvelles était de $75\% \pm 8\%$ (Figure 8 et figure 9)

Le tableau n° XII : Les caractéristiques des patients qui ont abandonné le traitement

	Sexe	Age	Origine	NSE	Stade	Groupe pronostic	Cause	Phase
Cas1	M	9	Larache	bas	III	Défavorable	Non précisé	fin chimio avant RTH
Cas2	M	4	Tanger	bas	II	Défavorable	Non précisé	fin chimio avant RTH
Cas3	M	9	Hoceima	bas	IV	Défavorable	Non précisé	fin chimio avant RTH
Cas4	M	7	Taza	bas	IV	Défavorable	Non précisé	après 2 OPPA
Cas5	M	12	Ouezzane	bas	III	Défavorable	Contacté : va bien sans RTH	fin chimio avant RTH
Cas6	M	4	Tanger	bas	II	Défavorable	Non précisé	COPP3
Cas7	M	5	Kenitra	bas	III	Défavorable	Non précisé	fin chimio avant RTH
Cas8	M	13	Fès	bas	IV	Défavorable	Problème de moyens	OPPA2

Tableau n° XIII: Les caractéristiques des patients qui ont rechuté au cours de l'étude

	sexe	âge	Origine	stade	Groupe pronostic	Délai de rechute	Traitement de la rechute	Localisation après rechute	Stade après rechute	Etat a la DDN
Cas1	M	6	M'diq	II	Favorable	34 mois	Refus de traitement	Territoire non irradié	III	Vivant en rechute
Cas2	F	13	Rabat	II	Favorable	40 mois	Protocole ICE puis autogreffe de moelle	Territoire irradié + poumon	IV poumon	Vivant en deuxième RC
Cas3	M	13	Jerada	II	défavorable	32 mois	Cyclophosphamide en palliatif	Territoire non irradié + os	IV os	Vivant en rechute
Cas4	M	5	Tanger	III	défavorable	16 mois	BEACOPP	Sus et sous diaphrag	III	Vivant en deuxième RC
Cas5	F	14	Boulmane	II	Favorable	9 mois	2 OPPA + 4 COPP puis endoxan en palliatif	Territoire non irradié	III	Vivant en rechute

Tableau n°XIV: Les caractéristiques des patients qui sont décédés au cours de l'étude

	Sexe	Age en année	Origine	NSE	stade	Groupe pronostic	Lieu et Cause présumé	Durée en mois de participation à l'étude
Cas1	M	11	Tata	bas	III	Défavorable	A domicile Inconnu	12
Cas2	M	5	Oujda	bas	II	Défavorable	A domicile Inconnu	6
Cas3	F	8	Fès	bas	III	Défavorable	En hospitalier varicelle?	6
Cas4	M	7	Tétouan	bas	II	Défavorable	A domicile (varicelle??)	0,6

Nous avons enregistré deux cas d'échec ou de résistance. Il s'agit de deux patientes, l'une âgée de 8.5 ans admise pour MDH classée stade IV d'Ann Arbor et traitée dans le groupe défavorable qui est restée évolutive après 2OPPA/COPP avec une réponse partielle après des cycles ICE puis intensification et allogreffe de moelle. La patiente est décédée de maladie évolutive. Le deuxième est âgé de 8 ans classé stade IIIB et traité dans le groupe défavorable. La patiente est en rémission complète après des cures ICE modifié puis radiothérapie à 40 Gy.

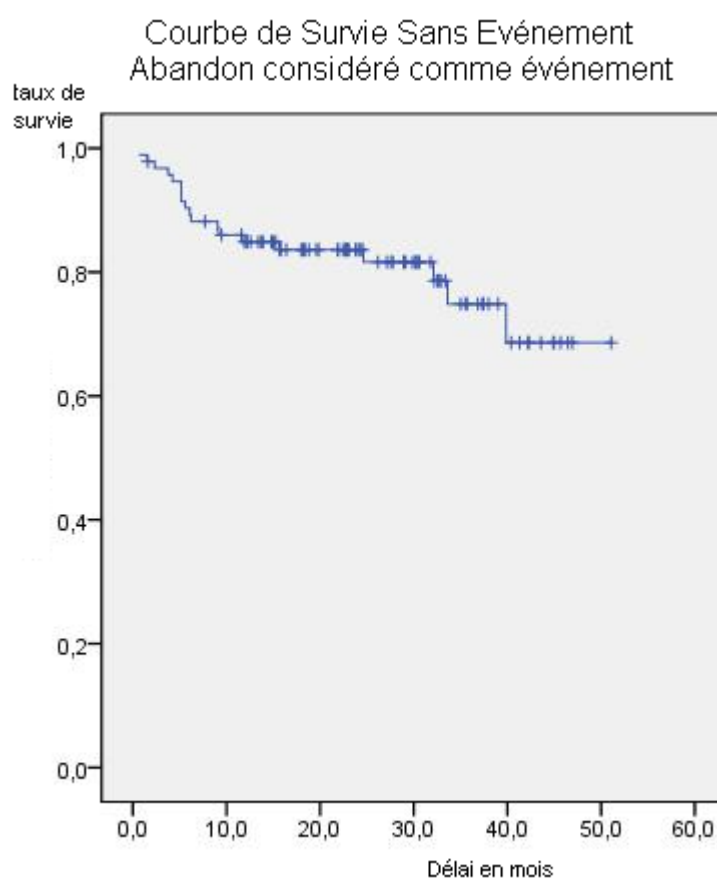


Figure 8 : La SSE à 50 mois de recul des 94 patients traités par le protocole MDH –Ma04 en considérant l'abandon comme événement.

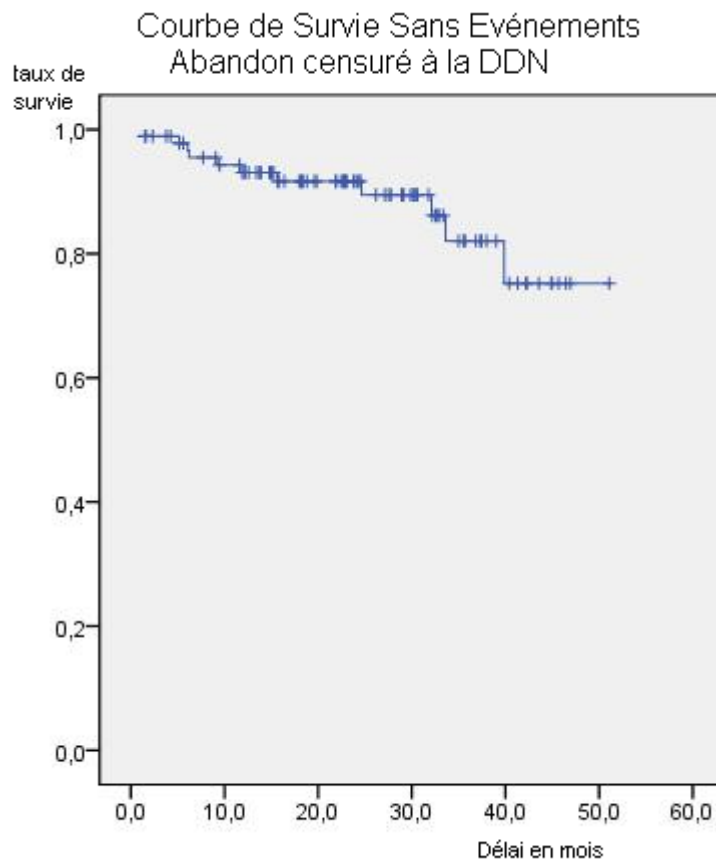


Figure 9 : La SSE à 50 mois de recul des 94 patients traités par le protocole MDH –Ma04 en censurant les abandons à la dates des dernières nouvelles

5- Etat à la date des dernières nouvelles et calcul de la SG

A la date des dernières nouvelles, cinq patients étaient décédés dont trois en cours de traitement, un en rémission complète et un patient est décédé en maladie évolutive après résistance au traitement. Quarante-neuf patients étaient vivants avec 76 RC continue et deux cas de deuxième RC. La survie globale à 50 mois de recul était de $92.8\% \pm 3\%$ (figure 13) ;

Tableau n° XV: Etats des patients à la date des dernières nouvelles

	Nombre des patients	Pourcentage
Décès	5	5%
Vivants	89	95%
RC	• 78 (2 RC2)	• 88%
Abandon de traitement	• 8	• 9%
rechute	• 3	• 3%

II. COMPARAISON DE LA SERIE 1995 – 2000 AUX RESULTATS DU PROJET MDH-Ma 04

La comparaison des deux séries ne montre pas de différence significative en ce qui concerne l'âge médian au diagnostic, le pourcentage de sujets masculins et les signes d'évolutivité clinique. Les résultats sont représentés dans le tableau XVI qui montre une différence significative en ce qui concerne le type histologique avec significativement plus de type scléro-nodulaire, plus de stade II et moins de stade I dans la série 2. Il existe autant de formes localisés ou avancées et autant de patients du groupe favorable ou défavorable dans les deux groupes.

Tableau n° XVI: Comparaison des caractéristiques générales des patients des deux séries

	Série 1 1995-2000	Série 2 2004-2007	P
Age médian	8.5	9	NS
% masculin	80%	79%	NS
Délai diagnostic	6 mois	8 mois	NS
Type histologique			
SN	49	63	$< 10^{-3}$
CM	41	25	
Signes B	53 (49%)	49 (52%)	NS
Stades			
I	30(26%)	3(3 %)	$< 10^{-3}$
II	22(19 %)	40(47%)	
III	51(44 %)	38(40 %)	
IV	12(10 %)	13(14%)	

Stades localisés I-II	52	43	NS
Stades avancés III-IV	63 (54%)	51(54%)	
Groupe pronostic			
Favorable	19%	11%	NS
Défavorable	81%	89%	

La comparaison de l'évolution des patients des deux séries montre significativement plus d'abandon, plus de rechute et de résistance dans la série 1. Le taux de décès est significativement plus élevé dans la série 2. En terme de survie, il n'existe pas de différence significative entre les survies globales des deux groupes. La différence entre les SSE, non significative si on ne tient pas compte des abandons de traitement, devient significative si les abandons sont considérés comme événement. (Voir figure 11 et tableau XVII).

Les résultats de la comparaison de l'évolution des patients sont représentés dans le Tableau n°XVII.

Tableau XVII : La comparaison de l'évolution des patients

	Série 1 1995-2000	Série 2 2004-2007	P
nombre d'événements	71	19	$< 10^{-3}$
Type d'événement			
• Abandon	-37%	-8,5%	
• Décès	- 1%	-4%	
• Rechute	-12%	-5%	$< 10^{-3}$
• Echec ou résistance	-10%	-2%	
SSE à 50 mois (abandon censuré à la DDN)	75% ± 8	61% ± 7	NS
SSE à 50 mois avec l'abandon considéré comme événement	34% ± 4	69% ± 8	$< 10^{-3}$
SG à 50 mois	96 % ± 2	93% ± 3	NS

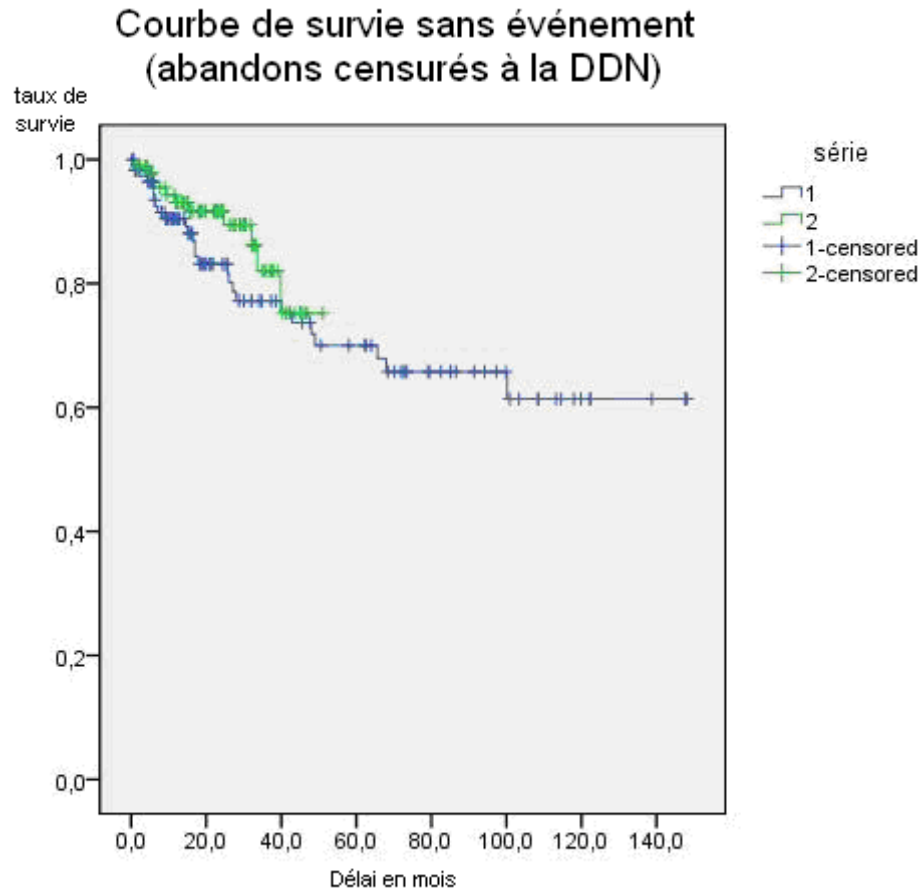


Figure 10 : Les SSE des patients des séries 1 et 2 en censurant les abandons de traitement à la date des dernières nouvelles.

Courbe de survie sans événement (Abandon = événement)

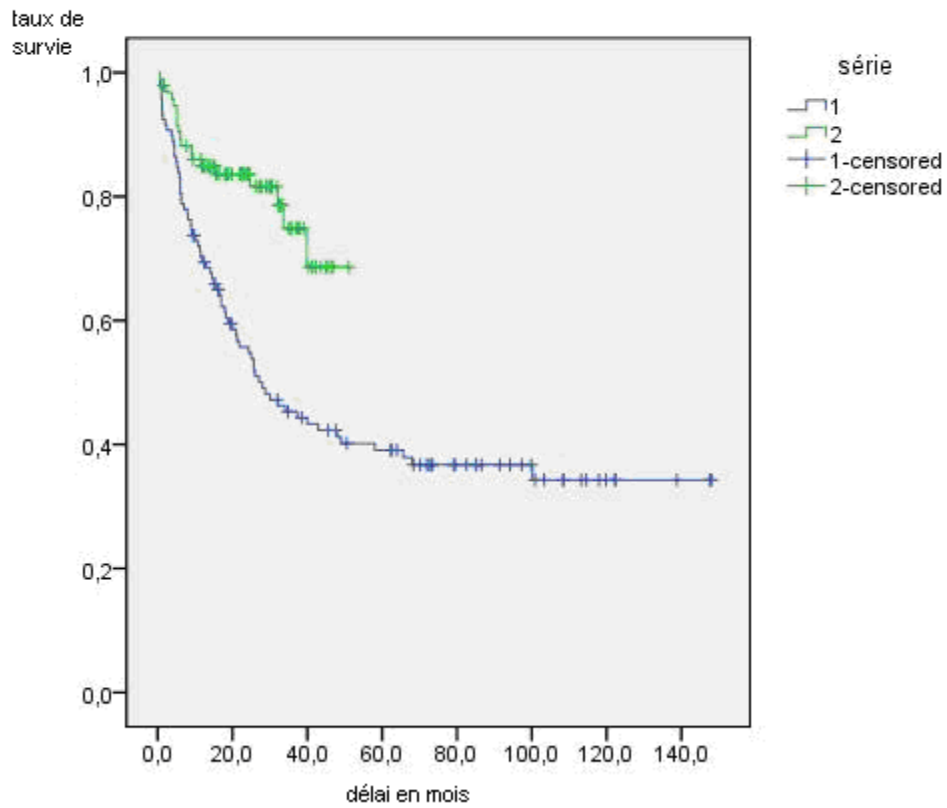


Figure 11 : Les SSE des patients des séries 1 et 2 en considérant les abandons de traitement comme événement.

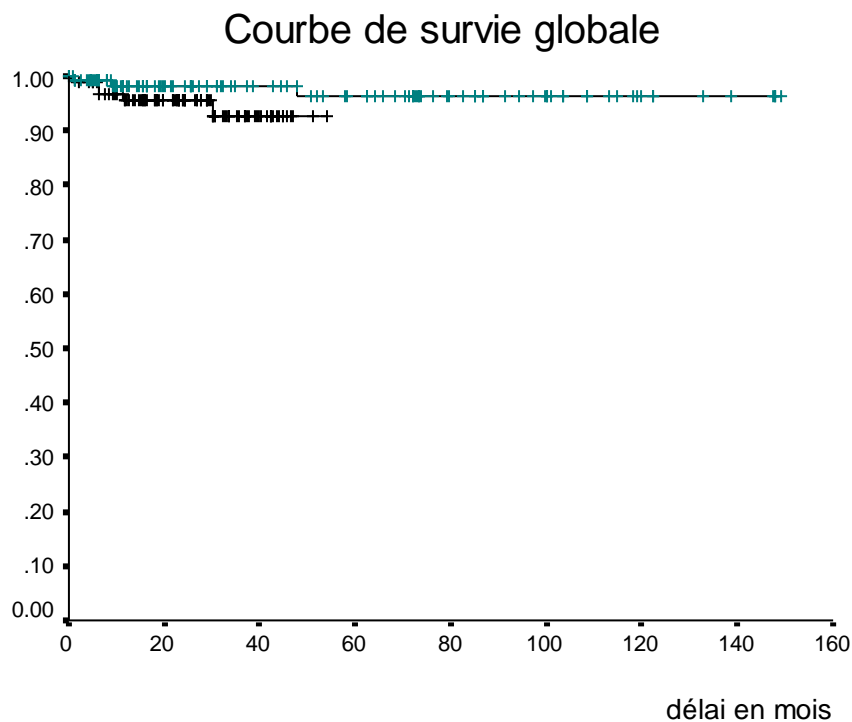


Figure 12 : Les SG des patients des séries 1 et 2.

Globalement les différences entre les deux séries sont plus de formes SN dans la série 2, plus de stades I dans la série 2, plus de stades II dans la série 2 et plus d'abandon de traitement dans la série 1. Il existe autant de groupes défavorables dans les deux séries, la différence dans la survie globale est statistiquement non significative et la différence en terme de SSE devient significative si on tient compte des abandons de traitement dans les événements.



Discussion

Dans les pays en voie de développement et dans un but d'améliorer le pronostic du cancer chez l'enfant un nouveau concept est apparu depuis quelques années, celui de "total care" c'est-à-dire le concept de prise en charge globale de la maladie, du malade et de sa famille. Ce concept a été appliqué au Maroc à la MDH dans le cadre du projet MDH-Ma 04. Ce travail donne les résultats du projet MDH-Ma 04 et dans le but d'évaluer l'impact de cette nouvelle stratégie de prise en charge globale, il compare les résultats du projet à ceux d'une série antérieure où le concept n'avait pas encore été appliqué.

Les lymphomes constituent 10-12% des cancers de l'enfant et la troisième affection maligne touchant l'enfant, la maladie d'hodgkin a elle seule une incidence de 7,2 par million par an [13]. La MDH a constitué 8 % des cas de cancers chez l'enfant suivis pendant la période de l'étude au Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique de l'HER et le profil clinique des patients suivis dans le cadre de ce projet rejoint celui décrit dans d'autres séries émanant de pays africains avec un âge médian au diagnostic bas et un taux élevé de formes défavorables. Ainsi dans l'étude MDH-Ma 04 les stades avancés ont constitué 55% des cas et ce même taux a été retrouvé dans la série 1 de patients traité dans le même centre entre 1995 et 2000. Le taux plus élevé de stade II avec moins de patients stade I dans la série 2 peut s'expliquer par une meilleur stadification clinique des patients.

Sur le plan histologique, la forme prédominante dans les pays en voie de développement celle à cellularité mixte. Le type histologique prédominant dans la série MDH-04 a été la forme scléro-nodulaire qui a été plus décrite dans les pays développés et chez la population de race blanche dans les pays d'Afrique [14]. Ce taux de forme SN était significativement plus élevé dans la série 2 par rapport à la série 1 qui a rapporté les mêmes taux de formes SN et CM rapportés par l'équipe tunisienne de Khanfir et al en 2007 [15].

I – LES RESULTATS THERAPEUTIQUES DANS LA MALADIE DE HODGKIN DE L'ENFANT.

La stratégie thérapeutique actuelle du traitement de la MDH pédiatrique utilise la combinaison entre la chimiothérapie suivie d'une radiothérapie à dose minime (15-25Gy) centrée sur les sites initialement envahis [16]. Ce qui a permis d'obtenir d'excellent taux de survie sans maladie et de survie globale pour la plupart des malades [17]. A titre d'exemple aux USA, le taux de survie globale et de survie sans événement pour les patients de bon pronostic atteint 100% et 96% pour les malades de mauvais pronostic. Les résultats obtenus par les principaux groupes d'oncologie pédiatrique en matière de traitement de la MDH sont représentés dans les tableaux XVIII et XIX.

Tableaux n°XVIII: Résultats de traitement de la maladie de hodgkin groupe favorable obtenues par les principaux groupes d'oncologie pédiatriques [18]

Study Group/Trial	Sample Size	Treatment	Event-Free or Disease-Free Survival	Overall Survival	Follow-up (Years)
Stanford ⁴³	44 (CS/PSI-III)	3 MOPP/3 ABVD + 15-25.5 Gy IFRT	100	100	10
French Society of Pediatric Oncology ⁴⁶	65	4 ABVD + 20-40 Gy IFRT	90		4
	67	2 MOPP/2 ABVD + 20-40 Gy IFRT	87		4
St. Jude's Children's Research Hospital ⁴⁵	28 (CSID)	5 COP(P)/4 ABVD + 20 Gy IFRT	96	96	5
French Society of Pediatric Oncology MDH-90 ⁵¹	202	4 VBVP + 20 Gy IFRT (good responders)	91	97.5 (all)	5
		4 VBVP + 1-2 OPPA + 20-40 Gy IFRT (poor responders)	78		5
Stanford/St. Jude/Dana Farber ⁵⁰	110	4 VAMP + 15-25.5 Gy IFRT	93	99	5
U.S. Children's Cancer Group ⁴⁹	294	4 COPP/ABV + 21 Gy IFRT	100 (IFRT)	100 (IFRT)	3
German Multicenter HD-90 ⁴⁷	267	2 OPPA/OEPA + 20-35 Gy IFRT	94	99.6	5
German Multicenter HD-95 ^{48,52,93}	281	2 OPPA/OEPA + 20-35 Gy IFRT	94	NA	5
U.S. Pediatric Oncology Group ⁹⁶	46	4 DBVE + 25.5 Gy IFRT	91	98	6

FS = disease-free survival; EF = extended field; EFS = event-free survival; IF = involved field; PS = pathologic stage; RFS = relapse-free survival; ABVD = doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine; COP(P) = cyclophosphamide, vincristine, prednisone, and procarbazine; CCNU = vincristine, procarbazine, and prednisone; MOPP = nitrogen mustard, oncovin, procarbazine, and prednisone; OEPA = oncovin, etoposide, prednisone, and doxorubicin; OPPA = oncovin, procarbazine, prednisolone, and doxorubicin; VBVP = vinblastine, bleomycin, etoposide, and prednisone; VAMP = vinblastine, doxorubicin, methotrexate, and prednisone; DBVE = doxorubicin, bleomycin, vincristine, and etoposide.

Tableaux n°XIX: Résultats de traitement de la maladie de hodgkin groupe défavorable obtenus par les principaux groupes d'oncologie pédiatriques [18]

Study Group/Trial	Sample Size	Treatment	Event Free- or Disease- Free Survival (%)	Overall Survival (%)	Follow-up (Years)
St. Jude Children's Research Hospital ⁴⁵	30 (CS III)	5 COP(P)/4 ABVD + 20 Gy IFRT	97	100	5
	27 (CSIV)		85	86	
Stanford ⁴³	13 (CS/PSIV)	3 MOPP/3 ABVD + 15-25.5 Gy IFRT	69	85	10
German Multi-center HD-90 ⁴⁷	124 (IR)	2 OEPA/OPPA + 2 COPP + 20-35 Gy IFRT	93	97	5
	179 (HR)	2 OEPA/OPPA + 4 COPP + 20-35 Gy IFRT	86	94	
Pediatric Oncology Group ⁴¹	179	4 MOPP/4 ABVD ± 21 Gy TNI/subTNI	79	92	5
Stanford/St. Jude/Dana Farber ¹⁰¹	56	6 VEPA + 15-25 Gy IFRT	67.8	81.9	5
U.S. Children's Cancer Group ⁴⁹	394	6 COPP/ABV ± 21 Gy IFRT (intermediate risk)	88 (IFRT)	95	3
	141	COPP/ABV + CHOP + Ara-C/VP-16 ± 21 Gy IFRT (high risk)	91 (IFRT)	100	3
German Multi-center HD-95 ^{48,52,93}	224 (IR)	2 OPPA/OEPA + 2 COPP + 20-35 Gy IFRT	91	97% (all)	
	280 (HR)	2 OPPA/OEPA + 4 COPP + 20-35 Gy IFRT	84		3
Stanford/St. Jude/Dana Farber ⁸⁰	159	3 VAMP/3 COP + 15-25.5 Gy IFRT	75.5	92.7	5

DFS = disease-free survival; EFS = event-free survival; IFRT = involved-field radiation therapy; ABVD = doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine; CVPP = cyclophosphamide, vinblastine, procarbazine, prednisone; COP(P) = cyclophosphamide, vincristine, prednisone, and procarbazine; COPP/ABV = cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone/doxorubicin, bleomycin, vinblastine; MOPP = nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, and prednisone; OEPA = vincristine, etoposide, prednisone, doxorubicin; OPPA = vincristine, procarbazine, prednisolone, and doxorubicin; VAMP = vinblastine, doxorubicin, methotrexate, and prednisone; VEPA = vinblastine, etoposide, prednisone, doxorubicin.

Ce résultat a été obtenu grâce à une approche thérapeutique adaptée au pronostic de la maladie pour chaque malade. C'est ainsi que plusieurs facteurs cliniques continuent d'influencer le choix et la réussite du traitement mais il n'existe pas de système uniforme de stadification pronostique dans la MDH de l'enfant. Chaque groupe d'étude définit ses propres groupes de risque mais en général les facteurs retenus sont le stade de la maladie, la présence d'une atteinte de type bulky et des symptômes B. [16].

Dans un souci de simplicité et de facilité d'application, les patients inclus dans le projet MDH-Ma 04 ont été classés en deux groupes et les facteurs pronostiques utilisés sont ceux décrits précédemment. Ainsi, le groupe de bon pronostic a été défini par l'existence d'une MDH stade I ou II sans atteinte bulky ni signe B ni atteinte contigüe et a été traité par 4 cycles de VAMP suivi de radiothérapie à dose de 15-25 Gy. La même définition du groupe de bon pronostic a été utilisée par le groupe du SJCRH qui initialement a inclus dans ce groupe même les patients présentant des signes B mais les a exclus secondairement de ce groupe après constatation lors des résultats préliminaires de rechutes dans ce groupe de patients [19]. Ces facteurs pronostiques semblaient être les plus adaptés à notre contexte vu le retard diagnostique, le taux élevé de signes B et d'atteintes de type bulky. Le résultat final de ce protocole VAMP a été publié en 2007 et ont montré une SG à 10 ans de 96.1% et une SSE à 10 ans de 89.4% [10]. Dans notre étude, trois des cinq rechutes ont concerné des patients classés dans le groupe favorable et traités par des cures VAMP mais aucune conclusion ne pourra être tirée avant l'analyse des données à l'échelle nationale.

Tous les patients ne répondant pas aux critères du groupe favorable ont été inclus dans le groupe défavorable et ont été traités par 2OPPA/4COPP utilisés dans le protocole allemand HD95 qui a montré une SSE à 3 ans de 84% [20].

Malheureusement, les résultats rapportés par les structures d'oncologie pédiatrique des pays en voie de développement sont bien inférieurs à ces résultats. Ainsi, le taux de SSE dans la série de MDH traités au SHOP entre 1995 et 2000 ne dépassait pas les 40% [9]. Une étude publiée en 2007 a comparé les résultats du traitement de la MDH de l'enfant dans un centre situé dans un pays en voie de développement (Institut Materno Infantile de Pernambuco à Recife au Brésil) et deux centres d'oncologie pédiatrique aux USA (SJCRH et le Doernbecher Children's Hospital). Le même protocole thérapeutique a été suivi dans les trois centres. Chez les patients traités dans la première structure, les caractéristiques des patients étaient celles retrouvées dans d'autres pays en voie de développement avec une prédominance masculine, un âge médian au diagnostique bas et une prédominance de formes à cellularité mixte. Le taux de patients du groupe défavorable était le même dans les trois centres. La survie globale était significativement inférieure chez les patients traités dans la structure du pays en voie de développement avec un taux plus élevé de rechutes et moins de possibilités de rattrapage. La survie dans le groupe favorable traité par des cures VAMP suivis par une radiothérapie des sites initialement envahies était similaire dans les trois groupes [21].

Une étude publiée par l'équipe sud américaine de Stefan et al s'est intéressée à un point important dans la prise en charge du cancer dans un pays en voie de développement qui est celui du coût. Ainsi, le coût moyen de la prise en charge d'un enfant suivi pour MDH stade II, incluant le bilan pour la stadification

initiale, la chimiothérapie, la radiothérapie, les évaluations intermédiaires, les soins de support, la radiothérapie et le suivi pendant deux ans, a été estimé à 6647.51 USD. Le coût pour les auteurs reste prohibitif pour un patient vivant dans un pays en voie de développement où le produit intérieur brut PIB dépasse rarement les 2000 USD [22]. Nous nous sommes intéressé également au coût du traitement dans ce projet mais malheureusement il n'a été estimé que pour les cures de chimiothérapie et c'est ainsi que l'un des critères de choix du protocole thérapeutique a été de prendre à efficacité égale, le protocole le moins coûteux. Le fait de choisir le protocole le moins toxique et le plus facilement administrable permet une réduction importante du coût.

II. LA PROBLEMATIQUE DE L'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE DANS LES PAYS EN VOIE DE DEVELOPPEMENT

Les pays en voie de développement sont définis par un revenu national global annuel inférieur à 735 USD[23]; une réalité économique qui a un grand impact sur la politique sanitaire de ces pays (3% de dépense pour la santé[24] et surtout sur la prise en charge du cancer chez l'enfant qui ne constitue pas une priorité par rapport aux maladies infectieuses (AIDS , malaria, tuberculose...) qui sont considérées comme problèmes majeurs surtout l'immunodéficience acquise qui est à l'origine de 20% de mortalité dans la population de quatre pays subsahariens[25]. D'autres obstacles se dressent devant l'oncologie pédiatrique dans ces pays, tel que la croissance démographique importante. C'est ainsi que plus de 86% des enfants dans le monde vivent dans les pays sous développés et ce chiffre est en augmentation [26] malgré les grands efforts politiques d'encourager la planification familiale et l'Inde donne l'exemple de l'échec de cette politique [27].

Les croyances culturelles, l'ignorance qui dépasse 90% dans certains pays[28] ainsi que la situation socioéconomique très limitée des parents ont pour conséquence de limiter l'accès aux centres de traitement adéquat qui sont le plus souvent centrés dans les grands villes et favorisant alors le recours à la médecine traditionnelle et n'oublions pas le coût des voyages et le coût du traitement [3] qui ont le même impact.

Tous ces problèmes sus cités ainsi que plusieurs d'autres constituent la source majeur de refus et d'abandons de traitement et qui constituent à leurs tours les vrais problèmes de l'oncologie pédiatrique dans les pays en voie de développement comme le montre une étude récente de la SIOP [4] et qui défini le refus du traitement par le rejet de toute intervention thérapeutique tandis que l'abandon du traitement si le traitement est démarré mais non achevé [12]. Arora et son équipe a effectué une recherche medline dans la littérature médicale sur l'importance du problème d'abandon au traitement, ses causes et les mesures préventives et ont trouvé un ensemble de cohortes prospectives et rétrospectives publiés dans certains pays sous développés et qui montre l'importance de ce problème. On peut citer l'exemple du centre de Mumbai et son étude sur 46 patients suivis pour tératome et traités entre 1994 et 2004 avec un taux d'abandon à 19%. Au Guatemala, sur un échantillon de 431 patients traités pour cancer durant la période de 1993 à 1997, le taux d'abandon était de 41% [2]. Enfin, au Maroc, on trouve dans la série de 181 enfants traités de 1995 à 2000 pour MDH 50 % de taux d'abandon de traitement. L'importance de ce problème impose l'établissement des mesures de lutte surtout dans les pays en voie de développement.

III- STRATEGIES D'AMELIORATION DE L'ONCOLOGIE

PEDIATRIQUE DANS LES PAYS EN VOIE DE DEVELOPPEMENT

En 2003 un forum international s'est tenu pour trouver des solutions pour les problèmes de l'oncologie pédiatrique dans le monde [29] et une stratégie de travail a été proposée [30]. La mesure principale en vue d'améliorer la prise en charge du cancer de l'enfant a été le développement des partenariats entre des hôpitaux publics dans les pays en voie de développement et les centres de recherche sur le traitement du cancer et ayant pour but d'augmenter le taux de survie des enfants cancéreux [2].

Comme exemple de ces partenariats, on trouve les groupes des centres germanophones en coopération avec de nombreux pays d'Europe de l'est, les différents centres d'Italie et leurs partenaires dans l'Amérique latine et n'oublions pas le programme international de SJCRH qui établi des partenariats avec le centre et le sud d'Amérique et le moyen orient [5], ainsi que le Groupe Franco Africain d'Oncologie Pédiatrique en partenariat avec le nord et l'ouest de l'Afrique. Ces partenariats consistent à former les médecins et les infirmiers, à présenter des aides financières en plus d'échanger les expériences et les diagnostics.

L'efficacité de ces «twinning» a été démontrée par plusieurs études dont une réalisée à Recife au Brésil qui coopère avec SJCRH et qui a prouvé en comparant deux séries d'enfants atteints de leucémie lymphoblastique aigue diagnostiqués entre 1980 et 2000. Les patients de la première série ont été traités en absence d'unité spécifique d'oncologie pédiatrique et en absence de protocole thérapeutique adapté et sans formation des infirmiers tandis que la deuxième

série a été pris en charge après l'établissement de ces mesures. Les résultats étaient l'augmentation du taux de survie sans maladie à 5 ans, avec diminution du taux de rechute et de mortalité en plus du taux d'abandon de traitement qui est passé de 16% dans la première période à 0,5% dans la deuxième. Autre exemple de réussite de ces coopérations apporté par la Mascota partenariat programme entre l'hôpital Mascota à Nacaguara et le centre italien Monza qui a montré une diminution du taux d'abandon de traitement de 20% en 1988 à environ 7% en 2003[31].

Outre les partenariat , d'autres mesures ont été appliquées dans certains pays en voie de développement et qui a prouvé leur efficacité à améliorer l'oncologie pédiatrique : un programme d'éducation sur le retinoblastome effectué en parallèle avec une campagne de vaccination nationale à Honduras a pu diminuer le taux des enfants avec un stade avancé de retinoblastome de 73% avant le campagne à 35% des enfants après la campagne avec baisse du délai diagnostic de 3,8 mois à 1,7 mois après le programme[12]. Au Guatemala, la création d'une unité centrale multidisciplinaire d'oncologie pédiatrique en avril 2000 a permis de baisser le taux d'abandon au traitement de 42% à 12% [32]. Le support financier apporté par le gouvernement du Mexique aux enfants atteints de leucémie lymphoblastique aigue a fait que le taux des abandons au traitement ne dépassait pas 1% [33].

Ainsi notre étude prouve l'efficacité d'une telle stratégie puisque la SSE chez les patients suivis dans le cadre du projet atteint les 75% et que le taux d'abandon a baissé à 9%. Dans le cadre du projet des partenariats ont été développés sur le plan national et international avec un échange permanent d'expériences par net conférence.

Les données recueillies permettent, en l'absence d'un registre national du cancer, d'établir un profil épidémiologique, clinique thérapeutique et évolutif de la MDH de l'enfant au Maroc. La comparaison avec la série n°1 qui a été traitée durant une période où ces mesures visant à améliorer le pronostic du cancer dans les pays en voie de développement n'avait pas encore été prise montrent l'amélioration du taux de SSE et une baisse du taux d'abandon de traitement significative.



Conclusion

Les résultats du projet MDH – Ma 04 montrent d’une part que le profil des patients suivis au SHOP rejoint celui décrit par plusieurs pays en voie de développement sauf en ce qui concerne le type histologique et que l’utilisation d’une stratégie de prise en charge globale de la maladie, du patient et de sa famille a permis d’augmenter le taux de SSE à 75% et de réduire les abandons de traitement. Cette stratégie de prise en charge inclus la constitution d’un groupe d’étude national, multidisciplinaire, le choix d’un protocole thérapeutique adapté au contexte, la mise en place d’un système de recueil de données et de surveillance des patients, le développement de la télémédecine et plusieurs autres mesures visant à encourager les patients et les familles à adhérer au projet.

Les résultats encourageant en matière de MDH de l’enfant ont permis d’étendre le principe à d’autres types de cancers comme les leucémies aigus.



Résumé

Introduction.

Au Maroc, où on estime à 1000 le nombre des nouveaux cas de cancer de l'enfant par an, la prise en charge de ces enfants pose les mêmes problèmes que ceux rencontrés au niveau de tous les pays en voie de développement avec surtout des abandons du traitement qui restent un défi à l'oncologie nationale. Pour faire face à ces problèmes, les centres d'oncologie pédiatrique du pays ont élaboré des programmes pour améliorer la prise en charge de certains cancers comme première étape avant de généraliser le principe à tous les types de cancer.

La maladie d'hodgkin est un des cancers qui ont été concerné par l'un des ces programmes lancés à l'échelle nationale. Il s'agit du projet MDH-Ma 04 dont le but est d'améliorer la prise en charge de la MDH de l'enfant au Maroc. Une étude antérieure de 118 cas de MDH de l'enfant suivis à Rabat entre 1995 et 2000 ayant montré que les principaux problèmes étaient l'évaluation initiale incomplète avec un risque de sous stadification, l'utilisation de protocoles thérapeutiques inadaptés et un nombre très élevé d'abandon de traitement.

Les objectifs de ce travail sont d'analyser les résultats du projet MDH-Ma 04 chez les patients suivis au SHOP et de les comparer en terme d'abandon de traitement et de survie sans événement à celles de la première série de MDH suivis de 1995 à 2000.

Patients et méthodes

Ont été inclus dans le projet MDH-Ma 04 les patients âgés de moins de 20 ans suivis pour un lymphomes Hodgkiniens histologiquement prouvé et classé selon la classification de l'OMS, non antérieurement traités.

Après un bilan initial comprenant un interrogatoire détaillé, un examen clinique et un bilan radio-biologique, les patients ont été classés selon la stadification Ann-Arbor. Le protocole thérapeutique comprend deux groupes pronostiques, le groupe favorable qui inclus tous les patients stade I et II non bulky sans signes B et non contiguë. Tous les autres cas sont classés dans le groupe défavorable. Les patients du groupe favorables sont traités par 4 cures VAMP administrés tous les 28 jours et les patients du groupe défavorables seront traités par une chimiothérapie comportant 2 cures OPPA suivies de 4 cures COPP administrées tous les 28 jours. La radiothérapie est administrée à la dose de 25 Gy sur les champs initialement envahis chez les patients dont la réponse à la chimiothérapie a été estimée supérieure à 70%. Plusieurs mesures d'accompagnement complètent le protocole thérapeutique et permettent de s'assurer l'adhésion du patient au projet, la bonne application du protocole thérapeutique, le suivi du patient et le recueil des données.

La série de patients suivis entre 1995 et 2000 est une étude rétrospective de 118 cas d'enfants atteints de maladie d'hodgkin histologiquement prouvée admis à l'unité onco-hématologie de l'hôpital d'enfants de rabat. Ce groupe de malades a été traité selon le protocole de la Société Française d'Oncologie Pédiatrique SFOP: le protocole MDH 90 sans aucune mesure d'accompagnement. Les données de cette série ont été comparées à celle du projet MDH-Ma 04

Résultats.

Quatre vingt quatorze patients ont été inclus dans le projet MDH-Ma 04. L'âge médian à l'admission était de 9 ans avec des extrêmes allant de 3 ans à 15 ans avec un ratio M/F de 3. Sur le plan socio-économique, 81 patients ne disposaient pas d'une couverture médicale. La durée d'évolution médiane entre l'apparition des premiers symptômes et la première consultation était de 8 mois. Le motif de consultation était les adénopathies périphériques dans 89% des cas dont 49% étaient des bulky avec une taille médiane de 8 cm avec des signes d'évolutivité clinique présents dans 52% des cas. Le type histologique le plus fréquent était le type scléro-nodulaire. Au terme d'un bilan minimal et obligatoire comportant une radiographie pulmonaire, échographie abdominale, TDM thoraco-abdomino-pelvienn, NFS et VS on a mis en évidence une atteinte médiastinale chez 46 patients dont 15 bulky, une atteinte splénique chez 53 des patients et une atteinte hépatique ainsi que la présence des adénopathies abdominales dans 40 cas. La stadification des patients selon la classification d'Ann Arbor a classé 51 patients qui ont des stades avancés III/IV, pour les groupes pronostic 89% des patients étaient de groupe défavorable. Parmi les 94 patients inclus, 89 des patients ont fini leur chimiothérapie dont 79 ont reçu les cures programmées : 2OPPA puis 4 COPP dans 70 cas et 4 VAMP dans 9 cas. Nous avons enregistré 68% des cas de toxicité avec en premier l'alopécie. La radiothérapie des sites initiaux a été faite chez 82% des malades. Dans notre série MDH-Ma 04, un événement a été enregistré chez 19 malades dont 8 abandons, 5 rechutes (26%), 4 décès (21%) et 2 cas d'échec ou de résistance. La SSE à 50 mois de recul était $69\% \pm 8\%$. La SSE à 50 mois en censurant les abandons de traitement à la date des dernières nouvelles était de $75\% \pm 8\%$. A la date des dernières

nouvelles, 89 patients étaient vivants dont 88% étaient en rémission complète continue ou en 2^{ème} rémission complète. La survie globale à 50 mois de recul était de $92.8\% \pm 3\%$.

Globalement les différences entre les deux séries sont plus de formes SN dans la série 2, plus de stades I dans la série 2, plus de stades II dans la série 2 et plus d'abandon de traitement dans la série 1. Il existe autant de groupes défavorables dans les deux séries, la différence dans la survie globale est statistiquement non significative et la différence en terme de SSE devient significative si on tient compte des abandons de traitement dans les événements.

Discussion et conclusion.

Dans les pays en voie de développement et dans un but d'améliorer le pronostic du cancer chez l'enfant un nouveau concept est apparu depuis quelques années, celui de la prise en charge globale de la maladie, du malade et de sa famille. Ce concept a été appliqué au Maroc à la MDH dans le cadre du projet MDH-Ma 04. Ce travail donne les résultats du projet MDH-Ma 04 et dans le but d'évaluer l'impact de cette nouvelle stratégie de prise en charge globale, il compare les résultats du projet à ceux d'une série antérieure où le concept n'avait pas encore été appliqué. Le profil clinique des patients suivis dans le cadre de ce projet rejoint celui décrit dans d'autres séries émanant de pays africains avec un âge médian au diagnostic bas et un taux élevé de formes défavorables.

Quand ils sont pris en charge correctement, au moins 70% des cancers de l'enfant peuvent être guéris mais malheureusement seuls les 20% de la population pédiatrique mondiale vivant dans les pays développés peuvent bénéficier d'une prise en charge adéquate. Le pourcentage d'enfants atteints de

cancer et vivant actuellement dans des pays en voie de développement dépassera bientôt les 90% et pour eux la survie ne dépassera pas les 20%. Il a été démontré que pour améliorer le pronostic du cancer de l'enfant dans les pays en voie de développement il faut une stratégie de prise en charge globale qui inclue la mise en place des structures centralisées d'oncologie pédiatrique, l'élaboration et l'utilisation des protocoles locaux de traitement, la mise en place d'équipes multidisciplinaires dédiées à l'oncologie pédiatrique, l'amélioration des soins de support et surtout le support financier des familles.

Cette stratégie a été utilisée pour améliorer la prise en charge de la MDH au Maroc et semble montrer son efficacité puisque la comparaison avec la série antérieure montre une diminution d'abandons de traitement et une augmentation de SSE significatives.

Summary

Introduction.

In Morocco, where we estimate at 1000 the number of new child cancer cases per year, care of these children poses the same problems as those encountered in all developing countries with especially treatment abandonment which remain a challenge to national oncology. Face these problems; the pediatric oncology centers across the country have developed programs to improve the care of some cancers as a first step to generalize the principle to all types of cancer.

Hodgkin's disease (HD) is a cancer that has been concerned by one of these programs launched at the national level. It's the MDH-Ma 04 project which the aim's to improve the care of the HD of the child in Morocco. A previous study of 118 cases of HD of children followed in Rabat between 1995 and 2000 showed that the main problems were incomplete initial assessment with a risk of under staging, use of inappropriate therapeutic protocols and a very large number of treatment abandonment.

The objectives of this work is to analyze the results of the MDH-Ma 04 project between SHOP monitored patients and to compare them in terms of treatment abandonment and event-free survival to that of the first series of HD followed from 1995 till 2000.

Patients and methods.

In the MDH-Ma 04 project were included patients younger than 20 years followed for Hodgkin lymphoma histologically proven and classified according to WHO classification, not previously treated.

After an initial sheet including a detailed questioning, a clinical examination and a radio-biological sheet, patients were classified according to the Ann-Arbor staging. The therapeutic protocol consists of two prognostic groups, the favorable group including all patients with stage I and II non-bulky with no B and not contiguous. All other cases are classified in the unfavorable group. The patients of favorable group were treated by 4 courses VAMP administered every 28 days and patients of the unfavorable group will be treated with chemotherapy including 2 courses of OPPA followed with 4 COPP treatment administered every 28 days. Radiotherapy is administered at a dose of 25 Gy on initially flooded fields in patients whose response to chemotherapy was estimated above 70%. Several accompanying measures complete the therapeutic protocol and allow for ensuring patient adherence to the project, the good implementation of the therapeutic protocol, patient monitoring and data collection.

The patients series followed between 1995 and 2000 is a retrospective study of 118 cases of children with Hodgkin disease histologically proven admitted to the onco-hematology unit of children's hospital of Rabat. This group of patients was treated according to the protocol of the French Society of Pediatric Oncology SFOP: the MDH 90 protocol without any accompaniment measure. The data in this series have been compared to that of MDH-Ma 04 Project.

Results.

94 patients were included in the MDH-Ma 04 project. The median age at admission was 9 years with extremes ranging from 3 to 15 years with a ratio M / F of 3. On the socio-economic status, 81 patients did not have medical coverage. The median duration of development between the appearance of symptoms and the first consultation was 8 months. The consultation reason was peripheral adenopathy in 89% of cases of which 49% were bulky with a median size of 8

cm with signs of clinical evolution in 52% of cases. The most frequent histological type was sclero-nodular type. In the course of minimal sheet required and including a chest radiography, abdominal echography, thoraco-abdomino-pelvic TDM, the formula and blood numeration and sedimentation speed we brought to light an mediastinal affect in 46 patients with 15 bulky, splenic affect in 53 patients and liver affect and the presence of abdominal adenopathy in 40 cases. The staging of patients according to the Ann Arbor classification has classified 51 patients with advanced stages III / IV, prognostic groups for 89% of patients were unfavorable group. Of the 94 patients included, 89 patients have completed their chemotherapy of which 79 have received the programmed cures: 2OPPA then 4 COPP in 70 cases and 4 VAMP in 9 cases. We recorded 68% of cases of toxicity with at first the alopecia. The initial sites radiotherapy was made in 82% of patients. In our series MDH-Ma 04, an event was recorded in 19 patients including 8 abandonment, 5 relapses (26%), 4 deaths (21%) and 2 cases of failure or resistance. The EFS (Event-Free Survival) at 50 months of decline was $69\% \pm 8\%$. The EFS at 50 months censoring the treatment abandonment at the date of the latest news was of $75\% \pm 8\%$. At the date of the latest news, 89 patients were alive of which 88% were in continuous complete remission or 2nd complete remission. The global survival at 50 months of decline was $92.8\% \pm 3\%$.

Overall the differences between the two series are more SN form in the series 2, more of stages I in the series 2, more of stages II in the series 2 and more treatment abandonment in series 1. There are as many of unfavorable groups in both series, the difference in global survival was not statistically significant and the difference in terms of EFS becomes significant if we take into account the treatment dropouts in the events.

Discussion and conclusion.

In developing countries and with a view to improve the prognosis of child cancer a new concept has appeared since few years, the global care of the disease, the patient and his family. This concept has been applied in Morocco in HD in the context of the MDH-Ma 04 project. This work gives the results of the MDH-Ma 04 project and in order to assess the impact of this new strategy of global care, it compares the project results to those of a previous series where the concept had not yet been applied. The clinical profile of patients followed in this project follows that described in other series from African countries with a median age at diagnosis low and a high rate of unfavorable forms.

When they are cared for properly, at least 70% of child cancer can be cured, but unfortunately only 20% of the world-wide pediatric population that lives in developed countries can receive adequate care. The percentage of children with cancer and currently living in developing countries will soon exceed the 90% and survival for them will not exceed the 20%. It has been shown that to improve the prognosis of child cancer in developing countries requires a global care strategy that includes the establishment of centralized structures of pediatric oncology, the elaboration and use of local treatment protocols, the establishment of multidisciplinary teams dedicated to pediatric oncology, the improving of support care and especially the financial families support .

This strategy was used to improve the care of the HD in Morocco and appears to show its effectiveness as the comparison with the previous series shows a decrease of treatment abandonment and a significant increase of EFS.

المقدمة:

تقدر عدد الإصابة بسرطان الأطفال في المغرب بحوالي ألف حالة سنويا حيث يطرح مشكل العناية بهؤلاء الأطفال عدة مشاكل على غرار باقي الدول النامية خاصة مشكل التخلي عن العلاج الذي يشكل تحديا لمعالجة الأورام الخبيثة بالمغرب. و لمواجهة هذه المشاكل قامت المراكز المعنية بمعالجة هذه الأورام بتطوير برامج تحسين المتابعة لبعض منها كمرحلة أولى قبل أن يتم التعميم على باقي الأورام.

و قد شكل مرض "هودجكن" أحد هذه الأورام التي استفادت من البرامج الوطنية عن طريق مشروع MDH-MA 04 الذي يهدف إلى تحسين الرعاية بالأطفال المصابين بهذا المرض في المغرب.

فقد بينت دراسة سابقة شملت 118 حالة من المصابين بمرض "هودجكن" أن أهم العوائق المصادفة تمثلت في التقييم المبدئي غير التام الذي يسبب في سوء تقدير طور المرض ، و كذا استعمال مخطط علاجي غير مناسب بالإضافة إلى العدد الكبير من المصابين اللذين يتخلون عن متابعة العلاج.

إن الهدف من هذا العمل هو تحليل نتائج مشروع " MDH-MA 04 لدى المرضى المتابعين في وحدة أمراض الدم و السرطان عند الطفل بمقارنتها على مستوى عدد المتخلين عن متابعة العلاج و على مستوى البقاء على قيد الحياة بدون وقوع أي حدث بتلك التي حصلنا عليها من الدراسة الأولى من مرضى "هودجكن" المتابعين ما بين سنة 1995-2000.

العينات والمنهجية:

ضم مشروع MDH-MA 04 مرضى لا يتجاوز سنهم 20 سنة الذين يتم تتبع لمفومهم الهودجكيني مثبت بتحليل نسيجي و مصنف حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية و لم يسبق لهم أن تلقوا أي علاج.

بعد الحصيلة الأولية التي خضع لها المرضى و التي ضمت استجوابا مفصلا عن المرض و فحص سريري

و إحيائي و بالأشعة. تم تصنيف المرضى حسب التطور المرحلي لأن أر بور بحيث ضم المخطط العلاجي مجموعتين انذاريتين : مجموعة إيجابية تضم كل المرضى في المرحلة

I و II، و غير بولكية و بدون أعراض B و صنفت الحالات الأخرى في مجموعة الغير إيجابية. تم علاج المجموعة الأولى بأربع حصص من VAMP بمعدل حصة كل 28 يوم بينما تم علاج المجموعة الثانية بعلاج كيميائي مكون من حصتين من OPPA متبوعة بأربع حصص من COPP بنفس المعدل. بحيث تم إخضاع المرضى الذين تجاوزت نسبة استجابتهم للعلاج الكيميائي بأكثر من 70 % إلى علاج بالأشعة بجرعة 25 غراي على الأماكن المصابة في بداية التشخيص كما قد تم وضع عدة تدابير مساعدة لهذا المخطط العلاجي و التي تؤمن انخراط المريض في هذا المشروع و حسن تطبيق المخطط العلاجي و متابعة المرضى و جمع المعطيات المتعلقة بهم.

مكنت السلسلة التي ضمت المرضى الذين تم تتبع حالاتهم بين 1995-2000 من إعداد دراسة مرجعية شملت 118 حالة من الأطفال المصابين بمرض " هودجكن " و الذين تم استقبالهم في وحدة الدم و السرطان بمستشفى الأطفال بالرباط حيث خضعوا للمخطط المسطر من الجمعية الفرنسية لسرطان الطفل إنه مخطط MDH 90 بدون أية تدابير مساعدة و قد تمت مقارنة المعطيات المستخلصة من هذه الدراسة بتلك المأخوذة من مشروع " MDH-MA 04 " .

ضم مشروع MDH-MA 04 94 مريضا متوسط أعمارهم 9 سنوات مع حدود دنيا و قصوى تتراوح بين

3 و 15 سنة و مع نسبة 3 أولاد مقابل كل بنت. و على مستوى العيش لم يملك إلا 81 شخصا تغطية صحية كما شكلت المدة المتوسطة لتطور المرض ثمانية أشهر كما كانت اللمفيات أهم الأعراض التي ظهرت عند المرضى من بينهم 15 ذوو بولكي بينما وجدت الأعراض B بنسبة 52 % و شكل النوع التصليبي العقدي أكثر الأنواع المرضية.

تتكون أقل حصيلة ضرورية خضع لها المرضى من فحص الصدر بالأشعة وبالصدى للبطن، تصوير نقرسي صدري بطني وحوضي بالإضافة إلى حساب العناصر الدموية وسرعة الترسب والتي مكنت من إظهار إصابة منصفية عند 46 حالة من بينهم 15 بولكي، كما بينت إصابة الطحال عند 53 شخص و 40 إصابة كبد و لمفية على مستوى البطن وبذلك مكن تصنيف المرضى حسب أن أربور إلى 51 شخص

في المرحلة III

و IV من المرض و تحديد المجموعة الغير إيجابية التي شكلت 89% من المرضى.

من بين 94 شخصا لهذه السلسلة، تمكن 89 شخص من إكمال العلاج الكيماوي، حيث إن 79 منهم أخذوا الحصى المبرمجة : 2OPPA+4COPP في 70 حالة و VAMP 4 لدى التسعة الباقين كما سجلت حالات من الأعراض الجانبية للعلاج الكيماوي عند 68 % من المرضى، أهمها تساقط الشعر.

العلاج بالأشعة للأماكن المصابة في بداية المرض تم عند 82% من الأشخاص ، كما سجلت 19 حدث في هذه السلسلة من بينهم 8 حالات من المتخلين عن مواصلة العلاج ، 5 حالات من الذين عاودهم المرض (26%) و 4 حالات من الذين ماتوا (21 %) وأخيرا حالتين من فشل العلاج أو مقاومته .معدل البقاء على قيد الحياة بدون حدث لمدة 50 شهرا قدر ب $8\% \pm$ 69%، ووصل إلى $8\% \pm 75\%$ إذا حذفنا التخلي عن متابعة العلاج كحدث وقع عند المرضى وأخيرا عند آخر يوم تم التوصل به بمعلومات عن مرضانا شكل الأحياء 95 % حيث 88% منهم كانوا في اختفاء تام للمرض أوليا أو للمرة الثانية. ووصل معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 50 شهرا إلى $3\% \pm 92.8\%$.

بصفة عامة الفروق بين السلسلتين تلخصت في كثرة النوع تصليبي عقدي و من المراحل I و II عند السلسلة 2 وأكبر عدد من المتخلين عن مواصلة العلاج وجد بالسلسلة الأولى. السلسلتين معا ضمنا نفس العدد من المجموعة الغير إيجابية كما لم تكن مقارنة معدل البقاء على قيد الحياة ذو معنى إحصائيا ، بينما الفرق في معدل البقاء على قيد الحياة دون حدث يصبح ذا معنى إذا أخذنا بعين الاعتبار المتخلين عن مواصلة العلاج.

مناقشة وخاتمة:

منذ عدة سنوات ظهر مفهوم جديد للعناية بسرطان الطفل في الدول النامية يهدف إلى تحسين إنذاره ووضعيته و يعتمد على الاهتمام الكلي بالمرض والمريض وكذا عائلته. هذا المفهوم تم تطبيقه في المغرب على مرض هودجكن في إطار مشروع MDH-MA 04. إن عملنا هذا يهدف إلى إعطاء نتائج هذا المشروع بهدف تقييم هذه السياسة الجديدة في العناية بسرطان الطفل كما يقارنها بتلك المحصل عليها من مشروع سابق قبل أن تفعل هذه السياسة الجديدة ، الميزة السريرية لمرضى هذا المشروع تقارب تلك التي وجدناها في العديد من السلسلات التي تم العمل عليها في بلدان إفريقية أخرى من حيث تدني مدة كشف المرض مبكرا ومن حيث العدد الكبير للمجموعات الغير إيجابية.

إن سرطان الطفل يمكن أن يعالج بنسبة تفوق % 70 إذا تمت العناية به بشكل صحيح ولكن للأسف %20 فقط من أطفال العالم الذين يعيشون في البلدان المتقدمة يمكنهم الاستفادة من العناية المناسبة ، إن نسبة الأطفال المصابين بالسرطان والذين يعيشون في الدول النامية سيتجاوز قريبا 90% مع نسبة بقاء على قيد الحياة لا تتجاوز % 20 ، لهذا فقد بينت دراسات أنه لتحسين إنذار سرطان الطفل في هذه البلدان وجب وضع إستراتيجية عامة تشمل وضع مؤسسات مركزية لسرطان الطفل ، إنشاء واستعمال مخططات علاجية محلية وفرق متعددة الاختصاصات متمكنة في مجال سرطان الطفل بالإضافة إلى تحسين الدعم العلاجي خاصة المالي للعائلات.

قد أثبت هذا المخطط نجاعته بالمقارنة مع السلسلة القديمة بما انه قد تم تسجيل تراجع كبير في عدد المتخلفين عن متابعة العلاج وكذا ارتفاع معدل العيش بدون وقوع حدث بشكل ملاحظ.

Références

[1] **Wagner HP, Antic V.**

The problem of paediatric malignancies in the developing world. *Ann NY Acad Sci* 1997;824:193

[2] **Arora R, Eden T, Pizer B .**

The Problem of Treatment Abandonment in Children From Developing Countries With Cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007;59:941-6

[3] **Barr R, Ribeiro R, Agarwal B et al.**

Paediatric oncology in countries with limited resources. *Principles & Practice of Paediatric Oncology* 2006; p 1604–1616

[4] **Spinetta JJ, Masera G, Eden T et al.**

Refusal, non-compliance, and abandonment of treatment in children and adolescents with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:114–117

[5] **Evans WE, Downing JR, Kastan MB et al.**

scientific report of St. Jude children's Research hospital 2006; Number 39.

[6] **Harif M, Barsaoui S, Benchekroun S et al.**

Treatment of childhood cancer in Africa. Preliminary results of the French-African paediatric oncology group. *Arch Pediatr* 2005;12:851–853

[7] **Eden T, Li CK, Agarwal B.**

Twinning programmes between paediatric institutions of the world. 37th congress of International. Society of Paediatric Oncology 2005 ;

[8] Msefer Alaoui F.

Les cancer de l'enfant. Esperance medicale 2002; 80: 69-73.

[9] Hessissen L, Nacheff M, Khattab et al.

Pediatric Hodgkins Disease in Morocco. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:199.

[10] Donaldson SS, Link MP, Weinstein HJ, et al.

Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease.

J Clin Oncol 2007; 25:332–337

[11] Ruhl U, Albrecht MR, Lueders H et al.

Treatment results and analysis of failures in pediatric Hodgkins disease using combination chemotherapy with and without radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:abstract S131.

[12] Leander C, Fu LC, Pena A, et al.

Impact of an education program on late diagnosis of retinoblastoma in Honduras. *Pediatr Blood Cancer* ,2007; 49:817-9.

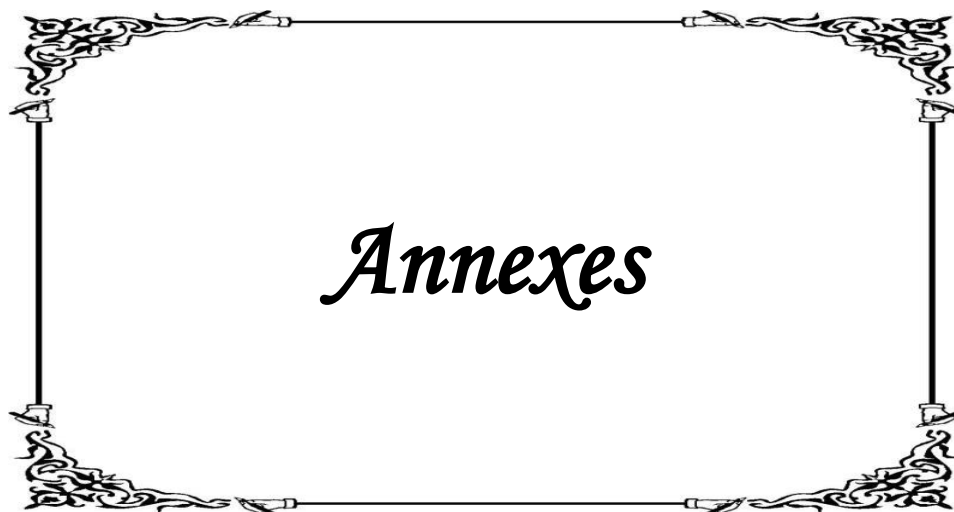
[13] Somjee S, Mani S, Bufkin R. et al.

Hodgkin's and non hodgkin lymphomas a retrospective analysis at the children's hospital of new Orleans. *J La state Med Soc* 2005; 157: pages 325-8

- [14] **Stefan DC, Stones D, Dippenaar A et al**
Ethnicity and Characteristics of Hodgkin Lymphoma in Children. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:182–185
- [15] **Khanfir A, Toumi N, Masmoudi A et al.**
Pediatric Hodgkin disease in Tunisia: a study of 23 cases. *Cancer Radiother* 2007;11:241-246
- [16] **Hodgson D, Hudson M, Constine L et al.**
Pediatric Hodgkin Lymphoma: Maximizing Efficacy and Minimizing Toxicity *Semin Radiat Oncol* 2007; 17:230-242
- [17] **Hunger SP, Link MP, Donaldson SS.**
ABVD/MOPP and low-dose involved- field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: The Stanford experience. *J Clin Oncol* 1994; 12:2160-2166
- [18] **Donaldson S, Olson R.**
Treatment of Pediatric Hodgkin Lymphoma. *Current Treatment Options in Oncology* 2008; 9:81–94
- [19] **Donaldson SS, Hudson MM, Lamborn KR, et al.:**
VAMP and low-dose, involved-field radiation for children and adolescents with favorable, early-stage Hodgkin's disease: results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol.* 2002; 20:3081–3087.

- [20] **Maity A, Goldwein JW, Lange B, et al.**
Mediastinal masses in children with Hodgkin's disease. An analysis of the Children's Hospital of Philadelphia and the Hospital of the University of Pennsylvania experience. *Cancer* 1992; 69:2755-2760.
- [21] **Saunders C, Metzger M, Hudson M, et al**
Comparison of Treatment Outcomes of Childhood Hodgkin Lymphoma in two US Centers and a Center in Recife, Brazil. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:139–144
- [22] **Stefan DC, Stones D.**
How much does it cost to treat Hodgkin Lymphoma in Africa ?.
Leukemia Lymphoma. 2008; 50:196-199
- [23] **World development report 2004.** Washington, DC: International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, 2003.
- [24] **Bellamy C.**
The state of the world's children 2003. New York: United Nations Children's Fund, 2003.
- [25] **Children on the Brink 2002:** a joint report on orphan estimates and program strategies. Washington, DC: TVT Associates/The Synergy Project for USAID, UNAIDS, and UNICEF; 2002.
- [26] **World development report 1993.**
New York: Oxford University Press, 1993.

- [27] **Jaitly N.**
Health problems in India. Medivision 1998;6.
- [28] **World development report 1993.**
New York: Oxford University Press, 1993.
- [29] **Flanagin A, Winker MA.**
Global health: targeting problems and achieving solutions. JAMA.
2003;290:1382.
- [30] **Fajardo-Gutierrez A, Sandoval-mix A, Mejia-arangure JM, et al.**
Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. Med Pediatr Oncol 2002;39:25
- [31] **Pacheco C, Flores A, Oortiz R, et al.**
Treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia in Nicaragua: A 16 years international cooperation program . Pediatr Blood Cancer
2004;43:348.
- [32] **Luna-fineman S, Antillon-klussman F, Valverde-gonzalez P, et al.**
P492 Unit in Guatemala . Med Pediatr Oncol 2002;39:399.
- [33] **Rivera-luna R, Leal-leal C, Rodriguez-suarez R, et al.**
A national program for acute lymphoblastic leukaemia from medically uninsured Mexican children. preliminary result . Pediatr Blood Cancer
2006;47:428.



Annexe n° 1 Classification OMS

- ✧ Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire
- ✧ Lymphome de Hodgkin classique divisé en quatre variantes :
 - lymphome de Hodgkin classique à sclérose nodulaire
 - lymphome de Hodgkin classique à cellularité mixte
 - lymphome de Hodgkin classique à déplétion lymphocytaire
 - lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes

Annexe n° 2 Classification Ann Arbor

Stade I	Atteinte d'un territoire ganglionnaire atteint ou 2 territoire contigus
Stade II	Atteinte de 2 territoires non contigus ou plus du même côté du diaphragme
Stade III	Atteinte de territoire ganglionnaire des 2 côtés du diaphragme. La rate est considérée comme un ganglion (IIIs)
Stade IV	Atteinte viscérale non contiguë à une atteinte ganglionnaire
A	Absence de signes d'évolutivité clinique*
B	Présence d'au moins un signe d'évolutivité clinique*
a	Absence de signes d'évolutivité biologique**
b	Présence d'au moins 2 signes d'évolutivité biologique**
E	Atteinte extra nodale contiguë

Annexe n° 3 COUT DE TRAITEMENT

a/ Estimation du coût pour le groupe favorable : 10 cas/an (cure VAMP x4)

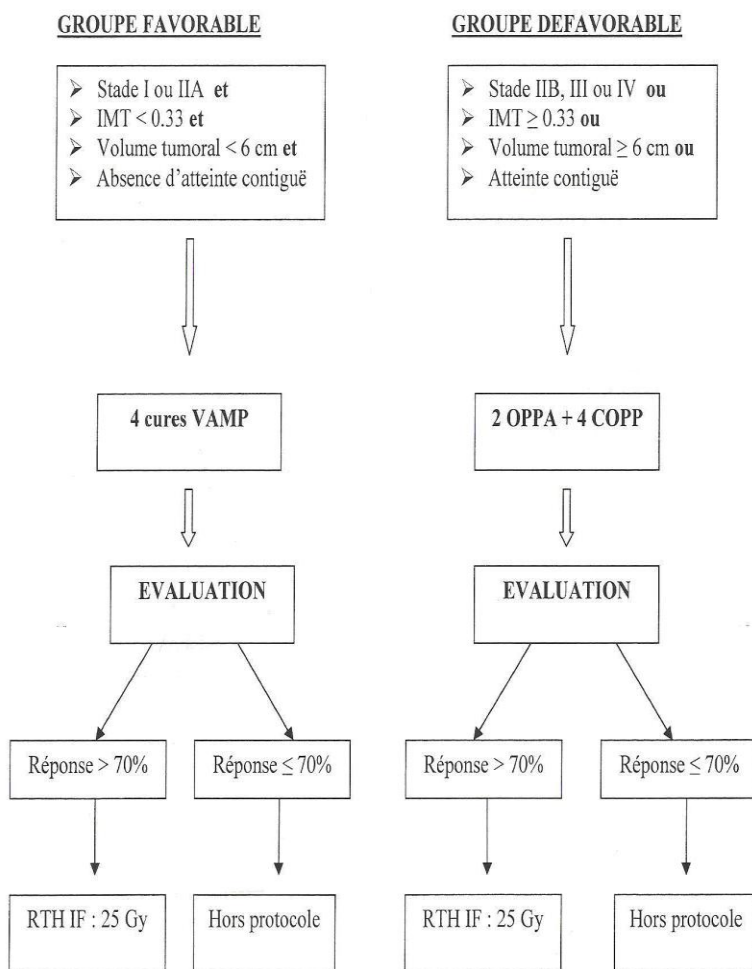
Drogues	Nb total /malade	Nb total de flacons	Coût unitaire en DH	Coût total en DH
VELBE 10 mg	8	80	170	13600
ADRIBLASTINE 10 mg	24	240	80	19200
METHOTREXAT E 20 mg	8	80	25	2000
EFFIPRED 20 mg	8 boites	80 boites	55	4400
Totaux			1 patient	3920.00
			10 patients	39200.00

b. Estimation du coût pour le groupe défavorable : 40 cas par an (cure OPPAx2 + COPPx4)

Drogues	Nb total de flacons /malade	Nb total de flacons	Coût unitaire en DH	Coût total en DH
ONCOVIN 1 mg	28	960 fl	120	115 200.00
ADRIBLASTINE 10 mg	16	640fl	80	51 200.00
NATULAN 100 mg	4 boites	160 boites	220	35 200.00
EFFIPRED 20 mg	11 flacons	440 boites	55	24 200.00
ENDOXAN 200 mg	2 boites	80 boites de 10 fl	140	11 200.00
totaux			1 patient	5925.00
			40 patients	237 000.00

Les coûts cités ci-dessus sont à majorer par les coûts du bilan, de la consultation et de la radiothérapie.

Annexe n°4 : brochure aide mémoire à l'usage du personnel médical développée dans le cadre du projet MDH-Ma 04



*Société Marocaine
d'Hématologie et d'Oncologie
Pédiatrique*

**PROTOCOLE DE TRAITEMENT DU
LYMPHOME HODGKINIEN DE
L'ENFANT AU MAROC**

PROTOCOLE MA-MDH2004

Secrétariat central et recueil des données :
Unité d'Hématologie et d'Oncologie
Pédiatrique
Hôpital d'Enfants, Rabat
Tel :
Fax :
E-mail :

CRITERES D'INCLUSION

- Diagnostic histopathologique de LH
- Age \leq 20 ans
- Tous les stades

CRITERES D'EXCLUSION

- Type histologique à prédominance Lymphocytaire nodulaire
- HIV positif
- Traitement antérieur en dehors d'une corticothérapie ou une irradiation dans le cadre de l'urgence
- LH secondaire
- Déficit immunitaire primitif
- Tare viscérale contre-indiquant la chimiothérapie

BILAN INITIAL :

- Clinique :
 - o Examen physique
 - o Mensurations tumorales
 - o Signes B
- Radiologie :
 - o Radiographie thoracique
 - o TDM thoracique
 - o TDM abdominopelvienne
 - o Echographie abdominopelvienne
- Biologie
 - o VS, LDH, CRP, EPP
 - o Hémogramme
 - o Créatinémie, ASAT, ALAT, Bilirubine, Phosphatases Alcalines

- o Sérologie HBV, HCV, HIV
- o BOM sauf stades IA ou IIA

GROUPES THERAPEUTIQUES

- Groupe favorable : Toutes les conditions
 - o Stade I, IIA et
 - o Volume tumoral $<$ 6 cm et
 - o IMT $<$ 0.33 et
 - o Pas d'atteinte viscérale contiguë
- Groupe défavorable : Une condition
 - o Stade IIB, III ou IV ou
 - o Volume tumoral \geq 6 cm ou
 - o IMT \geq 0.33 ou
 - o Atteinte viscérale contiguë quel que soit le stade

Δ Evaluation / 2 cures

Adresser en radiothérapie dès la 1^{ère} cure

VAMP : 4 semaines

Drogue	Dose	Jours
Vincristine	1.5 mg/m ²	J1, J15
Adriamycine	25 mg/m ²	J1, J15
Méthotrexate	20 mg/m ²	J1, J15
Prednisone	40 mg/m ²	J1 à J15

OPPA : 4 semaines

Drogue	Dose	Jours
Vincristine	1,5 mg/m ²	J1, J8, J15
Adriamycine	40 mg/m ²	J1, J15
Procarbazine	100 mg/m ²	J1 à J15
Prednisone	60 mg/m ²	J1 à J15

COPP : 4 semaines

Drogue	Dose	Jours
Cyclophosphamide	500 mg/m ²	J1, J8
Vincristine	1,5 mg/m ²	J1, J8
Procarbazine	100 mg/m ²	J1 à J15
Prednisone	40 mg/m ²	J1 à J15

Radiothérapie : 25 GY en IF
en cas de réponse $>$ 70%
après la chimiothérapie

Annexe n°5 : Liste des patients

Sadik A.	O04054	Abdelaziz S.	O05195
Omar K.	O04074	Yassine A.	O05215
Khalid C.	O04075	Med A.	O05238
Mohamed H.	O04123	Soukaina M.	O05251
Tariq A.	O04128	Chakib M.	O05254
Loubna B.	O04134	Zineb A.	O05338
Said O.	O04192	Ismail J.	O05353
Khalid A.	O04195	Abdelali H.	O05395
Salahedine B.	O04212	Med B.	O05396
Hayat M.	O04214	Sara L.	O05404
Khadija S.	O04226	Med A.	O05408
Soukaina O.	O04277	Abderrahim F.	O05446
Adil M.	O04297	Mehdi W.	O05447
Mouslim B.	O04323	Hajar S.	O05451
Ayman A.	O04366	Yousef J.	O05466
Hamza D.	O04369	Said O.	O06035
Omar K.	O04372	Saida M.	O06043
Lahcen S.	O04388	Yassine L.	O06055
Med E.	O04459	Oussama I.	O06071
Brahim S.	O05013	Youssef E.	O06072
Zakaria C.	O05026	Latifa D.	O06092
Lamyae A.	O05054	Noura B.	O06104
Abderrahim A.	O05089	Med W.	O06120
Ali E	O05094	Med L.	O06137
Anass B	O05159	Yassine L.	O06145

Med J.	O05194	Mouad B.	O06146
Nourredine M.	O06150	Yassine D.	O07317
Med H.	O06155	Anass M.	O07319
Med A.	O06175	Siham L.	O07356
Achraf Z.	O06182	Ali G.	O07360
Youness I.	O06210	Med A.	O07363
Aymane G.	O06222	Amine A.	O07364
Bilal M.	O06234	Abdelhak M.	O07400
Hajar A.	O06317	Hamza F.	O07402
Ilham L.	O06322	Said E.	O07453
Mohamed S.	O06343	Med B.	O07091
Soufiane K.	O06355	Imad R.	O07108
Alia Z.	O06383	Zakaria H.	O07109
Mehdi H.	O06430	Abdellah A.	O07200
Fatima M.	O06440	Abdelghafour E.	O07204
Fatima E.	O06441	Aymane B.	O07207
Oussama H.	O06466	Ramzi A.	O07257
Ayoub E.	O07022	Youness D.	O07270
Hamza A.	O07032	Youssef L.	O07271
Soufiane S.	O07045	Abdellah E.	O07308
Zakaria L.	O07067	Taoufik E.	O07311
Wiam B.	O07083	Wafae M.	O07315

مفهوم جديد للعناية بسرطان
الطفل بالدول النامية
" مرض هودجكن كنموذج "

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: إكرام بوبس

في: 15 فبراير 1983 بمارتيل المزادة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ورم - طفل - مرض هودجكن - التخلي عن العلاج -
الدول النامية - عناية متكاملة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

السيد: إبراهيم الكداري

رئيس

أستاذ في العلاج بالأشعة

مشرف

السيدة: ليلى حسيين

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

109

السيد: محمد خطاب

أستاذ في طب الأطفال

السيد: محمد الخوراساني

أستاذ مبرز في طب الأطفال