



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 25

**AUTOGREFFE DES CELLULES SOUCHES
HEMATOPOIETIQUES LES LYMPHOMES DE L'ENFANT
EXPERIENCE DU SERVICE D'HEMATOLOGIE ET
ONCOLOGIE PEDIATRIQUE DE RABAT
(A PROPOS DE 07 CAS)**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Latifa LERHRIB

Née le 07 Novembre 1993 à Guercif

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Lymphomes; Enfant; Cancer; Chimiothérapie haute dose; Autogreffe

Membres du Jury :

Monsieur Mohammed KHATTAB

Professeur de Pédiatrie

Président

Madame Maria EL KARABRI

Professeur de Pédiatrie

Rapporteur

Madame Laila HESSISSEN

Professeur de Pédiatrie

Juge

Madame Amina KILI

Professeur de Pédiatrie

Juge

Monsieur Kamal DOGHMI

Professeur d'Hématologie Clinique

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا
وَمَا كُنَّا لِنَهْتَدِيَ لَوْلَا أَنْ هَدَانَا اللَّهُ﴾

صدق الله العظيم



MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013	: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

DECEMBRE 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne – **Clinique Royale**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

Pr. SETTAF Abdellatif

Pathologie Chirurgicale

NOVEMBRE ET DECEMBRE 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

JANVIER, FEVRIER ET DECEMBRE 1987

Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

DECEMBRE 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

JANVIER ET NOVEMBRE 1990

Pr. HACHIM Mohammed*

Médecine-Interne

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

FEVRIER AVRIL JUILLET ET DECEMBRE 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation- *Doyen de FMPO*

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Chirurgie Générale

Pr. BENSOUA Yahia

Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

Pr. BEZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique *Méd. Chef Maternité des Orangers*

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- *Dir. du Centre National PV Rabat*

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC +
Directeur du Médicament*

DECEMBRE 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale

Doyen de FMPT

Pr. BENSOUA Adil

Anesthésie Réanimation

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie



Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

MARS 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

MARS 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

MARS 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz

Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS-Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique



Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

DECEMBRE 1996

Pr. AMIL Touriya*

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOVAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. MAHFOUDI M'barek*

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi*

NOVEMBRE 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. BEN SLIMANE Lounis

Pr. BIROUK Nazha

Pr. ERREIMI Naima

Pr. FELLAT Nadia

Pr. KADDOURI Noureddine

Pr. KOUTANI Abdellatif

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

NOVEMBRE 1998

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid*

JANVIER 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pr. EL FTOUH Mustapha

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Pr. TACHINANTE Rajae

Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

NOVEMBRE 2000

Réanimation Médicale

Radiologie

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Radiologie

Néphrologie

Cardiologie *Directeur Hôp. Mil. d'Instruction Med V Rabat*

Gynécologie-Obstétrique

Urologie

Neurologie

Pédiatrie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*

Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Neurochirurgie

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Médecine Interne



Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

DECEMBRE 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

ORL
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'EnfantsRabat*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie - *Directeur Hôpital Ibn Sina*

Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

DECEMBRE 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUIJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

JANVIER 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*

Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie



Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

JANVIER 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdolkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie

Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

DECEMBRE 2006

Pr SAIR Khalid

OCTOBRE 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Chirurgie générale *Dir. Hôp. Av. Marrakech*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation *Directeur ERSSM*
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie



Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

DECEMBRE 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

MARS 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal

Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie



Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamy
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

OCTOBRE 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Moutassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

DECEMBRE 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

MAI 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal *
Pr. RAISSOUNI Maha *

Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



FEVRIER 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahti
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
Pr.BENNANA Ahmed*
Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.DINI Nouzha *
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.EL FATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAOUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLouFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale



Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *
Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique



Pr.ZALAGH Mohammed
PROFESSEURS AGREGES :
DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

ORL

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L



Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

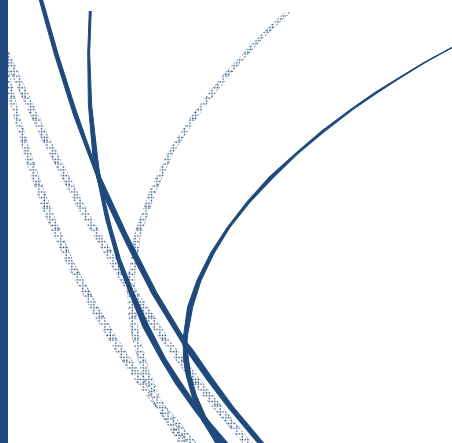
Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines



Dédicaces





A Allah L'Unique, le Tout-Puissant,

*Qui m'a inspiré Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde Que la prière
et le salut soit sur le prophète.*

إلى أمي وأبي

إلى من كان العون والسند

إلى من أدين بنجاحي

تعجز كلمات الشكر عن التعبير

عن مدى تقديري وامتنانتي فلا يسعني

إلا أن أهديكم هذا العمل المتواضع

وأسأل الله تعالى أنه يوفقني لبركما

ويجعلني دائما عند حسن ظنكما

إلى جدتي

حفظك الله وأدامك شمعة تضيء قلوبنا

A mon très cher MARI

*Aucune dédicace ne saurait traduire mes sentiments
et ma gratitude envers toi. Merci pour tout l'amour
et l'affection dont tu m'as toujours comblé.*

*Merci pour l'aide inestimable que tu m'as apporté
dans la réalisation de ce travail. Que ce travail soit le témoignage
de mon profond respect et mon grand amour.*

*Puisse Dieu tout puissant t'accorder santé,
bonheur et réussite. Je t'aime.*

A mon adorable petite fille Nour

*Tu es la petite lumière qui rayonne mon existence
et comble mon cœur de bonheur, merci pour ton beau petit sourire
qui a changé le cours de ma vie et qui me donne la force
de m'acharner plus sur mes études pour partager ma réussite
avec toi. Que Dieu tout puissant te préserve.*

Maman t'aime très fort.



A mon cher cousin Mohammed Kazbar :

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes
tous mes remerciements pour Votre aide, votre générosité,
et votre soutien. Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous assurer
mon profond respect et ma grande reconnaissance.*

A Monsieur Mohammed Kharkhach :

*En témoignage de mon respect. J e vous dédie ce travail en vous
souhaitons beaucoup de bonheur, succès et longue vie.*

Au Docteur Nawal el Ansari :

*Je vous remercie de votre aide, soutien et encouragements,
je vous souhaite tout le bonheur et toute la réussite.*

A mes chers frères

*Je vous souhaite bonheur et prospérité,
Qu'Allah vous protège et exerce vos souhaits.*

A mes chères soeurs :

*En témoignage des profonds liens fraternels
qui nous unissent, je vous dédie ce travail.*

*Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt
que vous portez à ma vie, pour votre soutien,
votre compréhension et vos encouragements.*

*Je souhaite que vous trouviez dans ce texte,
le témoignage de l'attachement, de l'amour
et des sentiments les plus sincères et*

les plus affectueux que je porte pour vous.

Que dieu vous protège et vous réserve un bon avenir.

A mes chères tantes et oncles

*Merci pour votre soutien merci pour vos encouragements,
je vous serai reconnaissante pour le reste de mes jours.*

A mes belles-sœurs :

Fatiha, Fatima, Malika, Karima, Hayat

A toute la famille KHARKHACH

et toute la famille LERHRIB

A mes très chères amies :

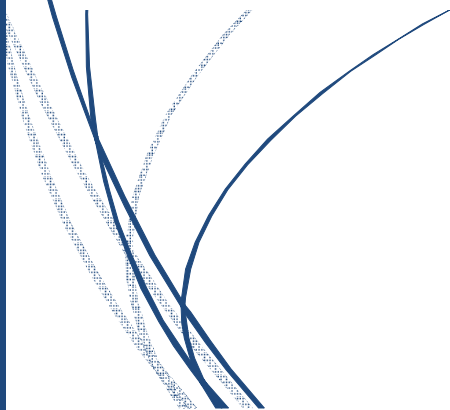
Khawla, Halima, Hajar , Awatif

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer :

*Que cette thèse soit pour vous le témoignage
de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux*



Remerciements



***A notre maître et Président de thèse
Monsieur le professeur KHATTAB Mohammed
Chef du service d'Hématologie
et Oncologie Pédiatrique de Rabat :***

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous
faites en acceptant de présider notre jury de thèse.
Vos qualités humaines et professionnelles sont pour
nous un exemple à suivre.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon profond
respect et mes vifs remerciements.*

A

***notre Maître et Rapporteur de thèse
Madame le professeur EL KABABRI Maria
Professeur au service d'Hématologie
et Oncologie Pédiatrique de Rabat***

*Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail
et de veiller à son élaboration. Je vous suis très reconnaissante
pour l'aide précieuse que vous m'avez apporté tout
au long de la réalisation de ce travail.*

*Vous m'avez toujours accueilli avec sympathie et modestie,
votre disponibilité malgré vos multiples charges professionnelles
m'ont profondément touché.*

*Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique,
vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre
compréhension, m'inspire une grande admiration et un profond respect.*

*J'espère être digne de la confiance que vous avez placée
en moi en me guidant dans l'élaboration et la mise
au point de ce travail.*

*Veillez trouver dans ce travail, cher maître,
le témoignage de ma gratitude et l'expression
de mes sentiments les plus respectueux.*

A

***Notre Maître et Juge de Thèse :
Madamme le Professeur HESSISSEN Laila
Professeur au service d'Hématologie
et Oncologie Pédiatrique de Rabat***

*Nous vous sommes très reconnaissants du grand honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.
Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu
porter à ce travail.*

*Veillez accepter, madame le professeur, l'expression
de ma grande admiration et mes sincères respects.*

A

Notre Maître et Juge de Thèse :

Madame le Professeur KILI AMINA

Professeur au service d'Hématologie et Oncologie

Pédiatrique de Rabat

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

Veillez croire, cher maître, à l'assurance de notre respect et notre considération.



A

Notre maître et juge de thèse

Mr. Doghmi Kamal

Professeur d'hématologie clinique

*Je vous remercie énormément de l'honneur
que vous me faites en acceptant de juger ce travail.*

*Veillez recevoir ici Monsieur et Cher Maître l'expression
de mes vifs remerciements, ma profonde reconnaissance
et grande estime.*



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

ACSH	: Autogreffe des cellules souches hématopoïétiques
ADP	: Adénopathie
BOM	: Biopsie ostéo_médullaire
CHD	: Chimiothérapie haute dose
CMV	: Cytomégalovirus
CPM	: Cyclophosphamide
CSH	: Cellules souches hématopoïétiques
CSP	: Cellules souches périphériques
EPP	: Electrophorèse des protéines
FCH	: Facteurs de croissance hématopoïétiques
GCSH	: Greffe des cellules souches hématopoïétiques
GSF	: Granulocyte colony stimulating factor
LAGC	: Lymphome anaplasique à grande cellule
LB	: Lymphome de Burkitt
LDH	: Lactate déshydrogénase
LGC	: Lymphome à grandes cellules
LH	: Lymphome de Hodgkin
LL	: Lymphome lymphoblastique
LNH	: Lymphomes non hodgkiniens
MNP	: Manifestations neuropsychiatriques

MTXHD : Methotrexate haute dose

MVO : maladie veino-occlusive

OIA : occlusion intestinale aigue

RC : rémission complète

RIC : rémission incomplète

SG : survie globale

SNC : système nerveux centrale

SSE : survie sans événement

TDM : tomodensitométrie

VCR : vincristine

VS : la vitesse de sédimentation



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1: répartition des patients greffés en fonction du type de lymphome.....	9
Figure 2 : répartition annuelle des lymphomes greffés	10
Figure 3: carte géographique montrant la répartition des patients en fonction de leur origine	12
Figure 4: répartition des patients greffés en fonction de leur couverture sociale	13
Figure 5: répartition des patients greffés selon le délai de consultation.....	15
Figure 6: répartition des patients greffés selon les signes révélateurs.....	16
Figure 7: Les principaux signes généraux notés chez les patients greffés.....	17
Figure 8: répartition des patients selon les résultats de la BOM.....	21
Figure 9: Répartition des patients en fonction du siège de la biopsie	23
Figure 10: Répartition des patients en fonction du type de lymphome de Hodgkin.....	24
Figure 11: Répartition des patients en fonction de la classification Ann Arbor	26
Figure 12: répartition des patients en fonction du groupe de risque	27
Figure 13: répartition des patients selon la durée d'hospitalisation à l'unité de greffe ...	39
Figure 14: Aspect cytologique d'un lymphome de Burkitt ; Notez les vacuoles lipidiques cytoplasmiques.....	43
Figure 15: Reed-Sternberg : volumineuses cellules à noyaux irréguliers bi ou multilobés, à cytoplasme abondant avec un ou plusieurs nucléoles (CD30+) avec parfois un aspect en miroir: 2 lobes nucléolés se faisant face.....	51

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: récapitulatif des données épidémiologiques des patients greffés.....	14
Tableau II: répartition des patients selon les caractéristiques des lymphomes de Hodgkin greffés	28
Tableau III: Récapitulatif des traitements reçus par les patients avant intensification.....	33
Tableau IV: tableau récapitulatif de la chimiothérapie haute dose et ACSH.....	36
Tableau V: Toxicité de la chimiothérapie haute dose	38
Tableau VI: Evolution des patients avec une maladie de hodgkin greffée	41
Tableau VII : les différents schémas de conditionnement	71
Tableau VIII: Les résultats selon les schémas de conditionnement	74
Tableau IX: les facteurs pronostic affectant la survie après ACSH.....	76



Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	5
I. TYPE ET POPULATION DE L'ETUDE	6
II .CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	6
III. COLLECTE DES DONNEES	6
RÉSULTATS	8
I/ DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	9
1/ Fréquence :	9
2/ Age :	10
3/ Sexe :	11
4/ Origine géographique des patients :	11
5/ Couverture sociale :	13
II. DONNEES CLINIQUES :	15
1/ Délai de consultation :	15
2/ Les signes d'appels :	16
3/ Les signes généraux :	17
4/ Les données de l'examen Clinique :	18
III/ DONNEES PARACLINIQUES :	19
1/ Données de l'imagerie :	19
a/ Echographie	19
a.1/ Echographie cervicale :	19
a.2/ Echographie abdominale :	19
b/ Radiographie du thorax :	20
c / La tomodensitométrie	20
2/ Bilan d'extension	21
3/ Autres imageries :	22

II/ DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES.....	23
1/ Siège de la biopsie :	23
2 / Mensurations :	24
3/ Résultats :	24
III/ DONNEES BIOLOGIQUES :	25
1/ Hémogramme :	25
2/ Vitesse de sédimentation (VS) :	25
3/ La lactate déshydrogénase (LDH) :	25
4/ Electrophorèse des protéines (EPP) :	25
5 /Fibrinogène :	25
IV /CLASSIFICATION DE ANN ARBOR (ANNEXE II)	26
V/ GROUPE DE RISQUE :	27
VI/ PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	29
1/Chimiothérapie de 1ère ligne :	29
2/ Evaluation après chimiothérapie de 1ère ligne.....	30
3 /La radiothérapie :	30
4/ Suivi des patients après chimiothérapie 1ère ligne et radiothérapie :	31
5/Chimiothérapie de 2ème ligne :	31
6/Chimiothérapie de 3ème ligne :	32
VII/CHIMIOETHERAPIE HAUTE DOSE ET AUTOGREFFE DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES	34
1/ L'évaluation pré greffe :	34
2/ Cytaphérèse :	35
4/ Complications de la chimiothérapie haute dose :	37
a /complications hématologiques :	37
b/ Complications digestives :	38
5/ La reconstitution hématologique :	38
6 / La durée d'hospitalisation à l'unité de greffe :	39
7/ L'évolution des patients après autogreffe :	39

OBSERVATION DU CAS DE BURKITT GREFFE.....	42
DISCUSSION	50
I/ GENERALITES SUR LES LYMPHOMES DE L'ENFANT :	51
1/Les lymphomes de Hodgkin.....	51
2/ Les lymphomes non Hodgkiniens.....	54
II/ GENERALITES SUR LA GREFFE DES CELLULES SOUCHES	
HEMATOPOÏETIQUES DANS LES LYMPHOMES PEDIATRQUES :	58
1/ Les indications de la greffe dans les lymphomes de l'enfant :.....	59
2/ Statut de la maladie au moment de la greffe	60
3/ Les phases de la transplantation	61
a/ La phase de mobilisation :	61
b/ La phase de recueil :	63
c/ Traitement et conservation du greffon.....	66
d/ Protocole d'administration des cellules souches hématopoïétiques :.....	67
III- LA GREFFE DES CELLULES SOUCHES DANS LES LYMPHOMES DE HODGKIN	
DE L'ENFANT	70
1/ La consolidation par chimiothérapie haute dose et autogreffe des cellules souches	
hématopoïétiques :	70
2 /Résultats des différents schémas de conditionnement :	72
3/ Les facteurs pronostiques affectant la survie après transplantation des cellules souches	
hématopoïétiques :	75
IV- L'AUTOGREFFE DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES DANS LES	
LNH DE L'ENFANT :	78
V / COMPLICATIONS POST GREFFE :	81
A/Complications à court terme :	81
1/ La toxicité hématologique et infectieuse :	81
a- Du J0 à J+30 post-greffe	81
b- Du J+30 à J+100 post-greffe	82
c- > J+100 post-greffe	83

2/ La toxicité digestive :	84
a / Mucites	84
b/ Diarrhée, vomissements :	85
c / Maladie veino-occlusive du foie (MVO)	85
B/Complications à long terme	87
1- Dysfonctionnement d'organe.....	87
a- Complications rénales	87
b-Complications pulmonaires.....	87
2. Stérilité.....	88
3- Retard de croissance.....	88
4- Retard intellectuel	89
5- Complications malignes	89
VI- LES NOUVELLES APPROCHES DANS LA GREFFE DES CELLULES SOUCHES	
HEMATOPOÏÉTIQUES POUR LES LYMPHOMES	90
1/Double greffe autologue :.....	90
2/ développement de la thérapie ciblée : brentuximab vedotin	91
CONCLUSION.....	93
RÉSUMÉS	95
ANNEXES	99
BIBLIOGRAPHIE	110



Introduction

Les lymphomes représentent le 3^{ème} cancer pédiatrique après les leucémies et les tumeurs du système nerveux central [1-2]. 10% à 15% des tumeurs malignes de l'enfant sont des lymphomes, ils sont classés en lymphome de Hodgkin (LH) et lymphomes non Hodgkiniens (LNH) [3].

Les lymphomes non Hodgkiniens chez l'enfant sont plus fréquents que les lymphomes de Hodgkin et représentent environ les deux tiers des lymphomes.

Parmi les lymphomes non Hodgkiniens, seules quelques entités sont décrites chez l'enfant. Il s'agit en majorité des lymphomes de Burkitt (LB) et des lymphomes lymphoblastiques (LL), et avec une moindre fréquence des lymphomes à grandes cellules (LGC), soit B, soit anaplasiques (LAGC) [2-4].

La symptomatologie des lymphomes pédiatriques dépend du type de lymphome et de sa localisation. Les LH se manifestent plus fréquemment par des adénopathies cervicales ou sus-claviculaires, avec fréquemment des symptômes dits « B » représentés par des sueurs nocturnes, une perte de poids et une fièvre [1], Les LNH sont souvent révélés par une masse symptomatique thoracique ou abdominale. Les localisations abdominales peuvent se manifester par des douleurs abdominales ou des troubles digestifs. Les localisations médiastinales s'associent souvent à un syndrome de compression médiastinale. Les autres localisations extra ganglionnaires notamment ORL (anneau de Waldeyer, maxillaires) sont également fréquentes. Les localisations ganglionnaires périphériques sont beaucoup plus rares [1-4-5].

Radiologiquement, la masse médiastinale est souvent initialement découverte à l'occasion d'une radiographie pulmonaire réalisée pour une symptomatologie respiratoire. En cas de localisation abdominale, la masse est

mise en évidence par une échographie. Ce moyen d'imagerie est aussi utile pour rechercher des adénopathies cervicales ou une localisation testiculaire. Généralement, une TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne est la principale technique indiquée en cas de suspicion de lymphome. L'IRM est plus fiable en cas de suspicion de localisation cérébrale ou à la recherche d'une extension endocanalaire.

Les lymphomes pédiatriques sont caractérisés par une croissance tumorale rapide et une dissémination précoce. Un diagnostic précis et rapide est d'une importance capitale pour une prise en charge adaptée. Il est basé sur une étude histologique suivie d'une étude immunohistochimique et, dans certains cas, d'une étude cytogénétique ou moléculaire [3-5].

À la découverte d'un LH, il faut d'abord réaliser un bilan d'extension essentiel pour établir le stade clinique selon la classification de Ann Arbor. Celui-ci détermine le groupe de traitement, qui consiste en de la chimiothérapie plus ou moins de la radiothérapie [4].

Les rechutes surviennent dans environ 10 % des cas, elles sont d'autant plus graves qu'elles surviennent précocement. Elles peuvent être rattrapées soit par de la chimiothérapie standard associée à de la radiothérapie, soit par de la chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La place de l'allogreffe de cellules souches est encore mal évaluée [2-3].

Concernant les LNH, le diagnostic des LB et les LL, peut être fait rapidement sur un frottis d'épanchement ou sur ponction/biopsie d'une masse tumorale ou d'un ganglion, et l'extension médullaire sur un frottis d'aspiration.

Le traitement repose sur la chimiothérapie qui, depuis le début des années 1980, est adaptée aux sous types de lymphomes [6].

Les taux de guérison des LNH de l'enfant sont maintenant très élevés, supérieurs à 80%, grâce aux études multicentriques prospectives [7].

Bien que des progrès remarquables aient été accomplis dans le traitement des LNH, environ 10 à 15% des patients pédiatriques ne parviennent pas à obtenir une réponse complète ou rechute par la suite. Le traitement de rattrapage de ces formes peut parfois être un échec nécessitant l'utilisation d'une chimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.



Matériels et Méthodes

I. TYPE ET POPULATION DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective et analytique portant sur tous les enfants atteints de lymphome traités par chimiothérapie de haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétique, pris en charge au Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique (SHOP) de l'hôpital d'enfant de Rabat (HER) sur une période de 4 ans allant de novembre 2014 au mois de Décembre 2018. Les informations ont été recueillies selon une fiche d'exploitation préétablie.

II .CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

1 /critères d'inclusion

Tous les patients atteints de lymphome greffés au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique.

2 /critères d'exclusion

Les lymphomes greffés dans un autre centre et les lymphomes non greffés.

III.COLLECTE DES DONNEES

Pour la réalisation de ce travail nous avons consultés :

- les dossiers médicaux des patients
- les fiches des bilans
- les fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation
- le registre de la greffe

IV.FICHE D'EXPLOITATION

Les dossiers ont été analysés selon une fiche d'exploitation remplie de façon rétrospective, cette fiche a permis de recueillir les données anamnestiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques (voir annexe 1).

V.TRAITEMENT DES DONNEES

Les données ainsi recueillies ont été saisies sur le logiciel Excel pour traitement.



Résultats

I/DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1/Fréquence :

Durant la période d'étude allant de novembre 2014 à Décembre 2018 soit une période de 4 ans et en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion, le service d'hématologie et oncologie pédiatrique de Rabat a colligé 7 cas de lymphome traités par chimiothérapie haute dose suivie d'une autogreffe des cellules souches hématopoïétiques périphériques.

Il s'agit de 6 cas de lymphome de hodgkin et d'un cas de lymphome de Burkitt.

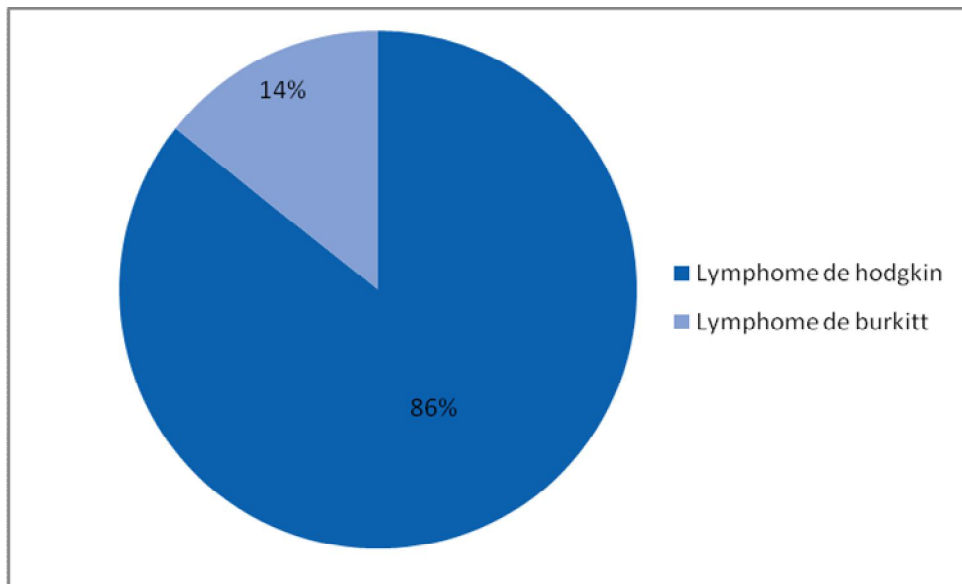


Figure 1: répartition des patients greffés en fonction du type de lymphome

L'exploitation des dossiers des 7 patients greffés fait ressortir que :

- 1 patient a été greffé en 2014
- 2 patients ont été greffés en 2015
- 2 patients ont été greffés en 2016
- 2 patients ont été greffés en 2017

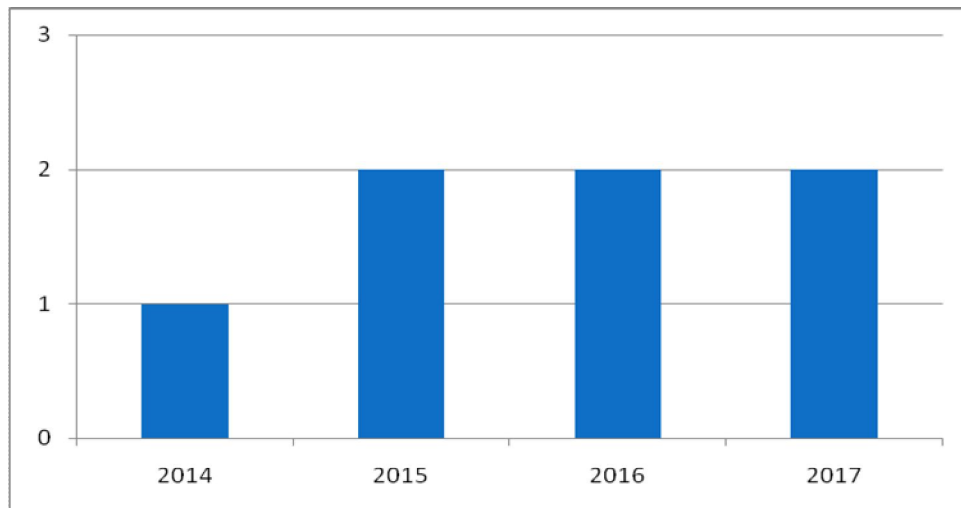


Figure 2 : répartition annuelle des lymphomes greffés

2/ Age :

L'âge des patients au moment du diagnostic variait entre 7 ans et 15 ans,

On a trouvé la répartition suivante :

- 2 patients sont âgés de 7 ans
- 1 patient âgé de 9 ans
- 1 patient âgé de 12 ans
- 2 patients sont âgés de 14 ans
- 1 patient âgé de 15 ans

3/Sexe :

Notre étude a montré une forte prédominance masculine avec 6 garçons (86%) et une seule fille (14%). Soit un Sexe ratio M/F de 7.

4/Origine géographique des patients :

L'origine géographique des patients est variable, elle est comme suit :

- 1 patient de Tanger (14 %)
- 1 patient de Ouazzane (14 %)
- 1 patient de Elhouceima (14 %)
- 1 patient de Taourirt (14 %)
- 1 patient de Errachidia (14 %)
- 1 patient de Temara (14 %)
- 1 patient de laayoune (14 %)

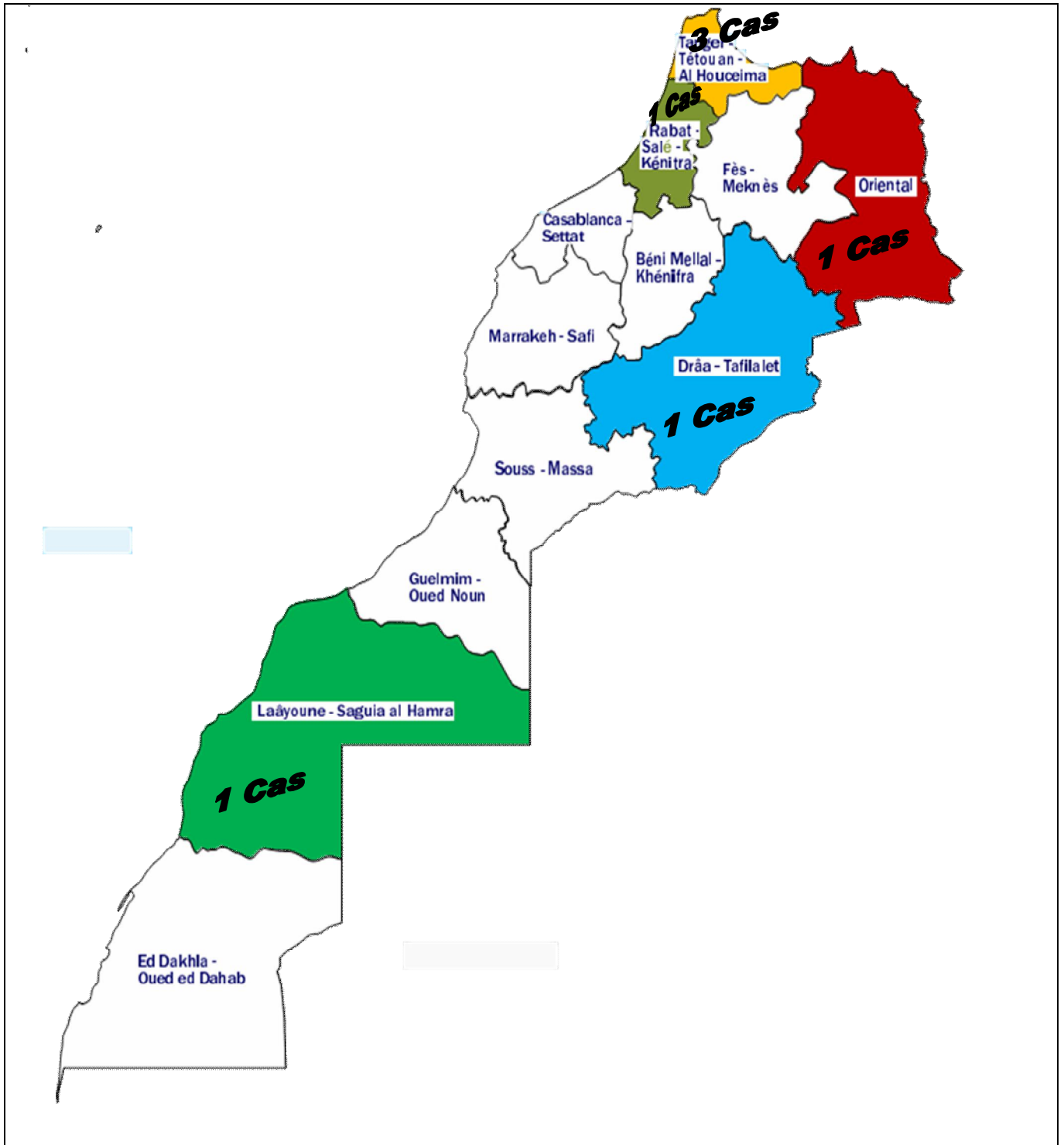


Figure 3: carte géographique montrant la répartition des patients en fonction de leur origine

5/Couverture sociale :

L'analyse de la couverture sociale des patient fait ressortir que :

- 4 patients bénéficient du régime d'assistance médicale (RAMED)
- 2 patients mutualistes des Forces Armées Royales (FAR)
- 1 seul patient avait une assurance privée

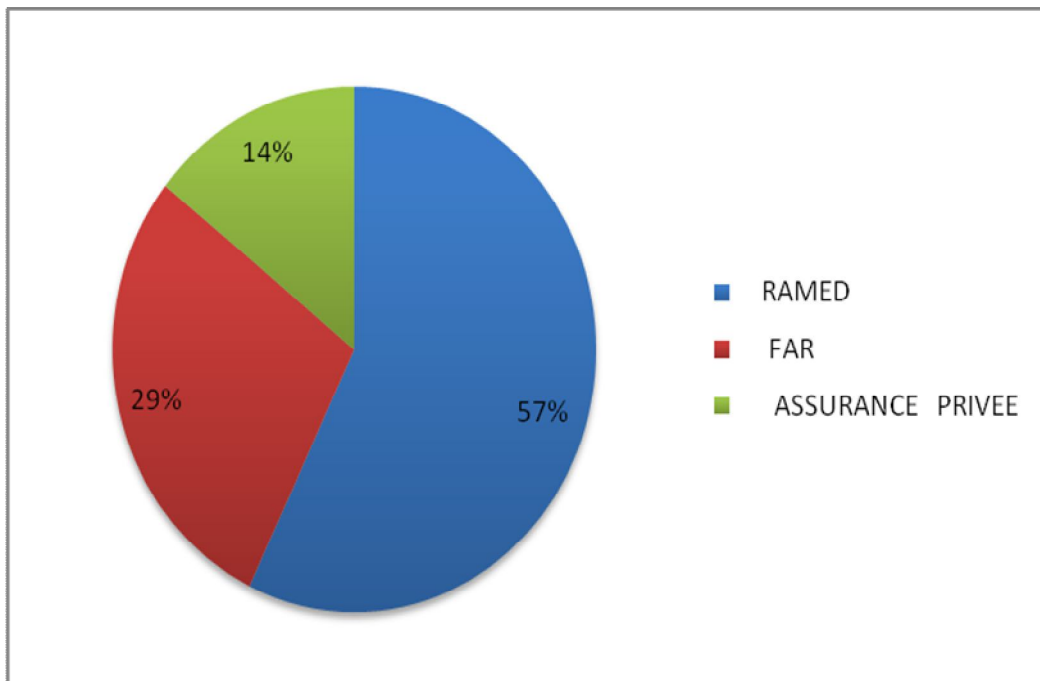


Figure 4: répartition des patients greffés en fonction de leur couverture sociale

Les données épidémiologiques des patients greffés au Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique de Rabat sont résumées dans le tableau 1.

Tableau I: récapitulatif des données épidémiologiques des patients greffés

Patients	L'âge	Le sexe	L'origine	Couverture sociale
Patient N°1	15 ans	M	Temara	FAR
Patient N°2	9 ans	M	Errachidia	FAR
Patient N°3	12 ans	F	Laayoune	Assurance privée
Patient N°4	7 ans	M	Taourirt	RAMED
Patient N°5	14 ans	M	Ouazzane	RAMED
Patient N°6	7 ans	M	Hoceima	RAMED
Patient N°7	14 ans	M	Tanger	RAMED

II. DONNEES CLINIQUES :

1/ Délai de consultation :

Le délai entre l'apparition du premier symptôme susceptible d'être en rapport avec la pathologie et la consultation a varié entre 1 mois et 2 ans

- 2 patients ont consultés au cours du premier mois,
- 3 patients ont consulté durant une période allant d'un mois à 4 mois,
- 1 patient a consulté après un délai de 2 ans.

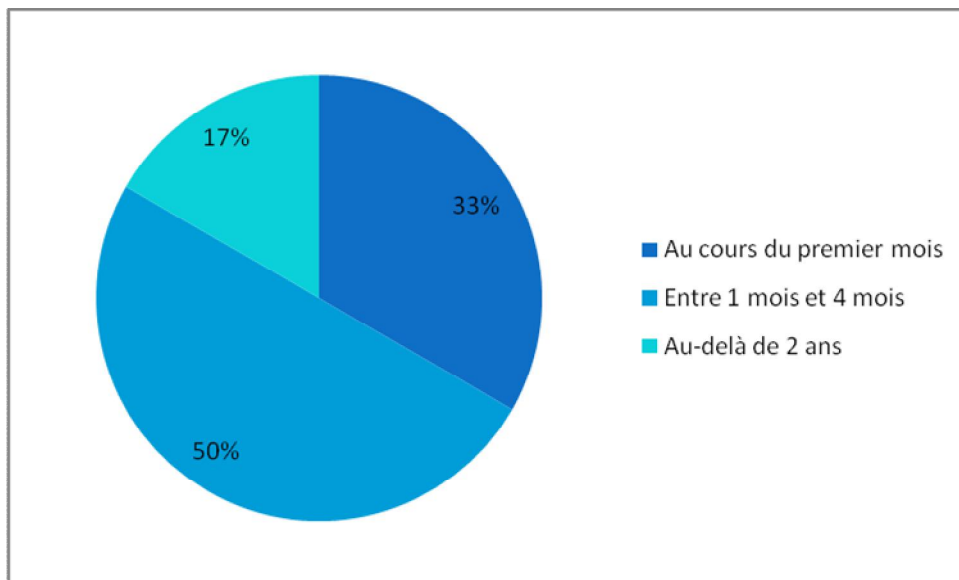


Figure 5: répartition des patients greffés selon le délai de consultation

2/ Les signes d'appels :

Les circonstances de découverte du lymphome de Hodgkin ont été dominées par l'atteinte ganglionnaire périphérique :

- 2 patients ont présenté des adénopathies latéro- cervicales bilatérales
- 1 patient a présenté des adénopathies cervicales droites et axillaires gauches
- 2 patients ont présenté des douleurs lombaires et une adénopathie cervicale gauche
- un patient a présenté une toux avec fièvre intermittente.

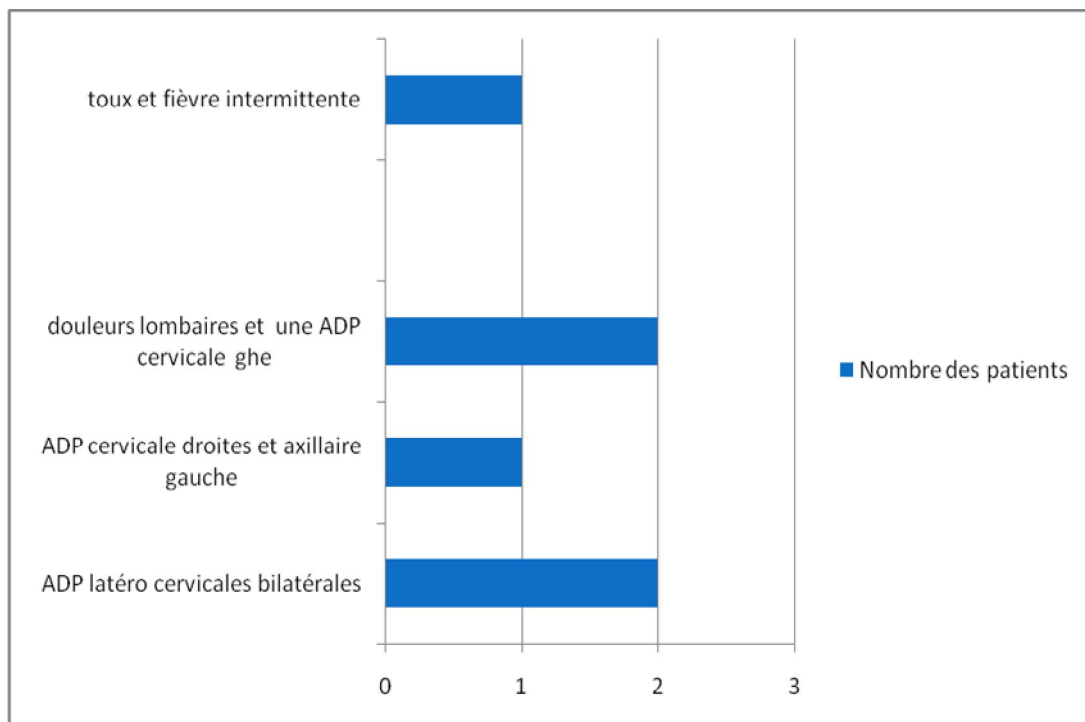


Figure 6: répartition des patients greffés selon les signes révélateurs

3/ Les signes généraux :

La présence des signes généraux est fréquemment associée au tableau clinique initial, ces symptômes dits « B » sont représentés par des sueurs nocturnes, une perte de poids et une fièvre. Chez nos lymphomes de Hodgkin greffés, on a trouvé que :

- La fièvre a été notée chez 4 patients
- Les sueurs ont été présentes chez 4 patients
- et l'amaigrissement chez 4 patients.

L'association de ces 3 signes a été notée chez 4 patients.

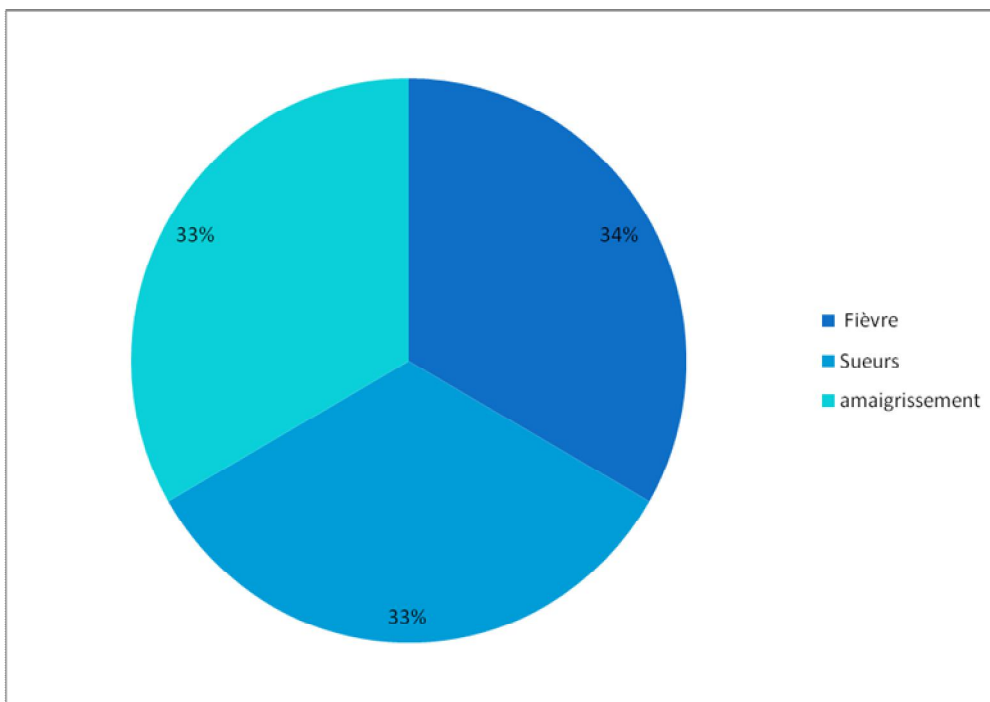


Figure 7: Les principaux signes généraux notés chez les patients greffés

4/ Les données de l'examen Clinique :

L'examen clinique a objectivé la présence des signes physiques suivants :

- Une hépatomégalie chez 2 patients
- Une splénomégalie chez 3 patients
- Des adénopathies latéro-cervicales chez 5 patient
- Des adénopathies axillaires, inguinales et latéro-cervicales chez un patient.

III/ DONNEES PARACLINIQUES :

1/ Données de l'imagerie :

a/Echographie

a.1/ Echographie cervicale :

L'échographie cervicale a été réalisée chez 4 patients, elle a mis en évidence :

- Des adénopathies latéro-cervicales bilatérales d'échostructure tissulaire vascularisée au doppler mesurant 26x18mm pour la plus grande chez un patient,
- 1 patient avait des adénopathies jugulo carotidiennes bilatérales volumineuse à droite mesurant 26x24mm
- 1 patient avait des Poly adénopathies sus claviculaires, jugulo carotidiennes, latéro cervicales gauches dont la plus volumineuse mesure 2,7x2,1 cm,
- 1 patient avait des Adénopathies pathologiques hétérogènes sous parotidiennes, latérocervicales et jugulo carotidiennes bilatérales.

a.2/ Echographie abdominale :

Dans notre série l'échographie abdominale a été réalisée chez tous les patients, elle a révélée :

- Une hépatomégalie homogène chez un patient,
- Une splénomégalie nodulaire chez 4 patients,

- Des ADP de la loge péri pancréatique, inter aortico-cave et iliaques bilatérales chez un patient,
- Des ADP au niveau du hile rénal droit et hépatique chez un patient.

b/ Radiographie du thorax :

La radiographie du thorax a été réalisée chez tous les patients de notre série, les résultats se présentent comme suit :

- 3 patients avaient une Radio thorax normale
- 2 patients avaient des Adénopathies médiastinales
- 1 seul patient avait un syndrome interstitiel

c / La tomodensitométrie

Le scanner avec injection de produit de contraste a été réalisé dans le but de localiser les ADP, et de rechercher une infiltration d'organes.

Tous les patients ont bénéficié d'une TDM cervico thoraco abdomino pelvienne

La TDM a objectivée :

- ADP cervicales chez 4 patients
- ADP médiastinales chez 3 patients
- ADP hilaires bilatérales chez 2 patients
- Nodules pulmonaires chez 3 patients
- ADP Celio mésentériques chez 2 patients
- ADP iliaques bilatérales chez un seul patient

- ADP lomboaortiques chez un seul patient
- un seul patient avait une HMG
- 2 patients avaient une splénomégalie

2/Bilan d'extension

Il permet d'évaluer l'extension de la maladie afin de classer le LH en fonction du stade, et d'adapter ainsi la stratégie thérapeutique.

a/la biopsie ostéo-médullaire : BOM

La BOM a été réalisée chez tous les patients au niveau des deux crêtes.

- 5 patients avaient une moelle normale
- 1 seul patient avait une moelle hypoplasique

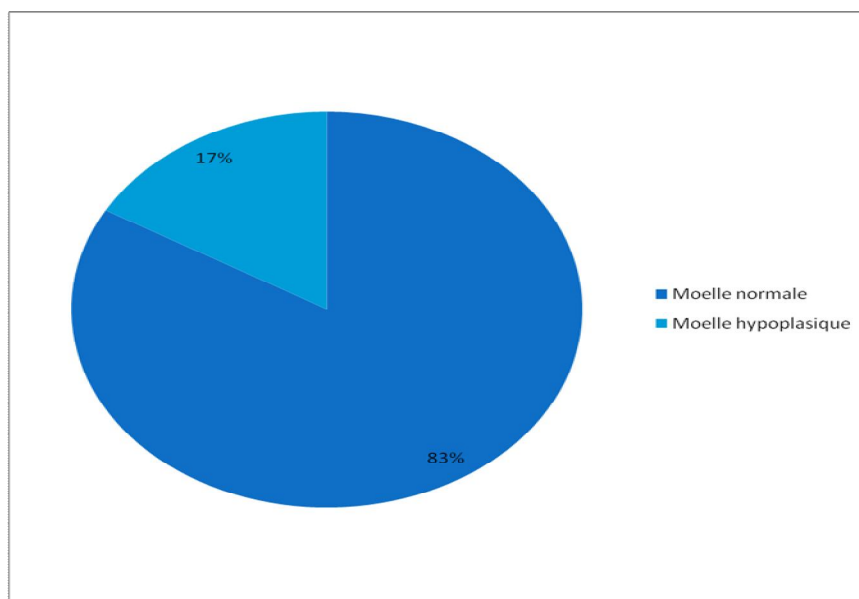


Figure 8: répartition des patients selon les résultats de la BOM

b/Scintigraphie osseuse :

Seuls 4 patients ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse, qui est revenue sans anomalies chez les 4 patients.

3/Autres imageries :

Une Radiographie du rachis lombaire a été réalisée chez Le patient N°5 car il avait initialement des douleurs lombaires rachidiennes, cette dernière a montré une lyse vertébrale.

La Radiographie du bassin, réalisée chez le même patient a montré un aspect lytique de l'articulation sacro iliaque.

II/ DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES

1/ Siège de la biopsie :

Le siège de la biopsie dans notre série était comme suit :

- 5 patients ont bénéficié d'une biopsie ganglionnaire cervicale
- 1 patient a bénéficié d'une biopsie médiastinale écho guidée

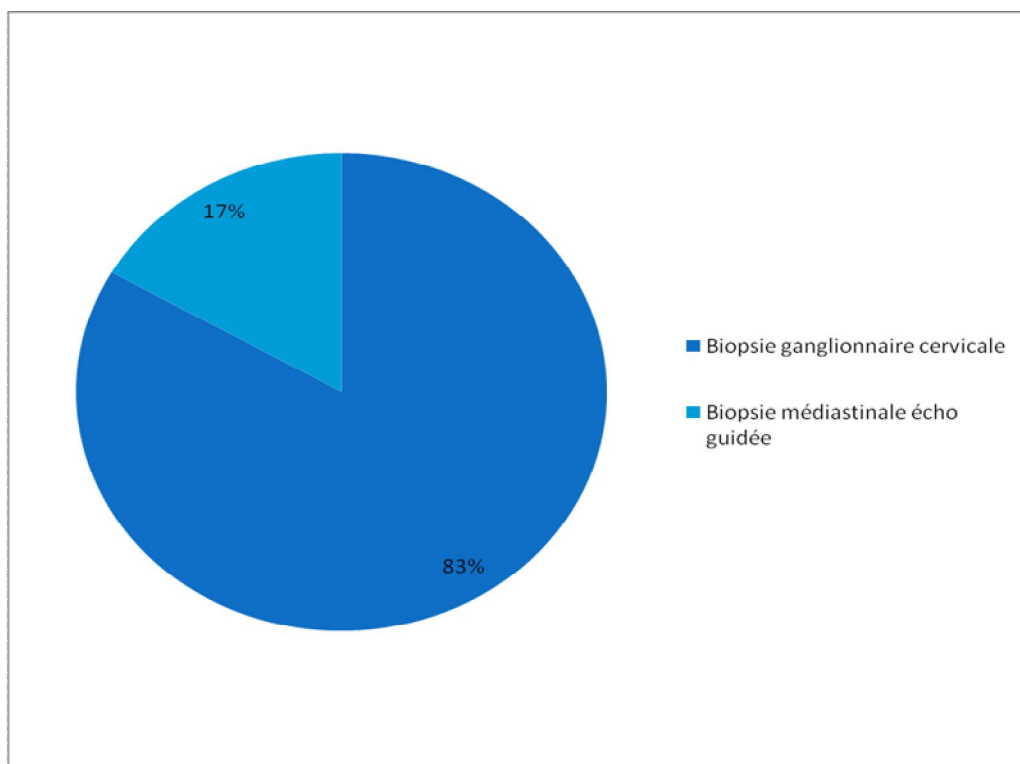


Figure 9: Répartition des patients en fonction du siège de la biopsie

2 / Mensurations :

Les mensurations des ganglions biopsiés dans notre étude a varié entre 1 cm et 2,5 cm

3/ Résultats :

L'étude anatomopathologique et immunohistochimique des biopsies réalisées chez les six patient atteint de lymphome de hodgkin a fait ressortir que :

- 5 patients avaient un lymphome de hodgkin de type scléro nodulaire

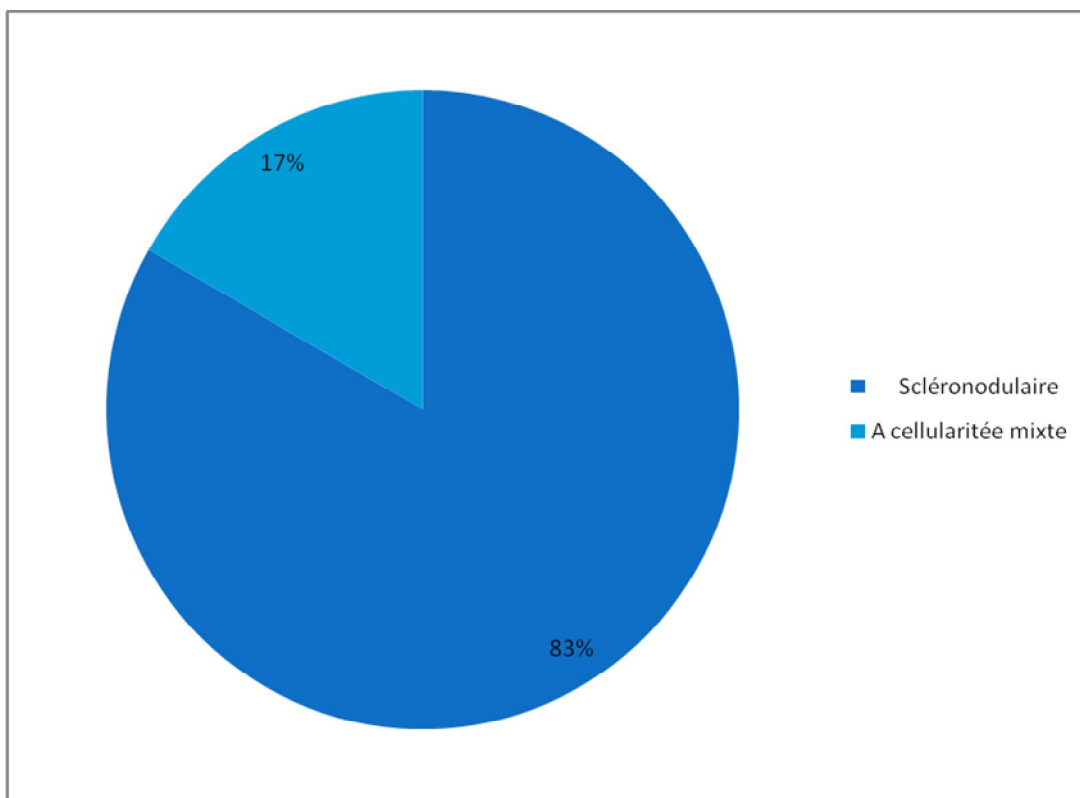


Figure 10: Répartition des patients en fonction du type de lymphome de Hodgkin

III/ DONNEES BIOLOGIQUES :

1/ Hémogramme :

L'hémogramme a révélé une variation des taux :

- De l'hémoglobine entre 9,3 et 13 g/dl avec une médiane de 11 g/dl,
- des globules blancs entre 3800 et 20900 /mm³ avec une médiane de 7310 /mm³,
- des PNN entre 3500 et 15280/mm³ avec une médiane de 4240/mm³et
- des plaquettes entre 35000/ mm³ et 630000 /mm³ avec une médiane de 304000/ mm³.

2/ Vitesse de sédimentation (VS) :

La vitesse de sédimentation a été accélérée chez trois patients. Dans les 3 autres cas, on n'a pas trouvé dans les dossiers ce résultat.

La VS était de 50, 52 et 98 mm 1^{ère} heure.

3/ La lactate déshydrogénase (LDH) :

Le dosage de la LDH a été réalisé chez tous les patients mais on ne dispose que des résultats de 4 patients, avec un taux normal dans tous les cas.

Ce dernier a varié entre 114 et 218 UI/L avec une médiane de 138 UI/L

4/ Electrophorèse des protéines (EPP) :

L'EPP a été réalisée chez tous les patients de notre étude, celle ci est revenue normale chez les 5 patients, elle a révélé un syndrome inflammatoire chez un seul patient.

5 /Fibrinogène :

Les résultats du dosage de fibrinogène ont varié entre 3,1 et 6 ,83 g/l avec une médiane de 4,3g /l.

IV /CLASSIFICATION DE ANN ARBOR (ANNEXE II)

En se basant sur le bilan lésionnel et d'extension, les patients ont été classés en :

- Stade IIB chez 1 patient,
- Stade IIIB chez 2 patients,
- Stade IVB chez 3 patients.

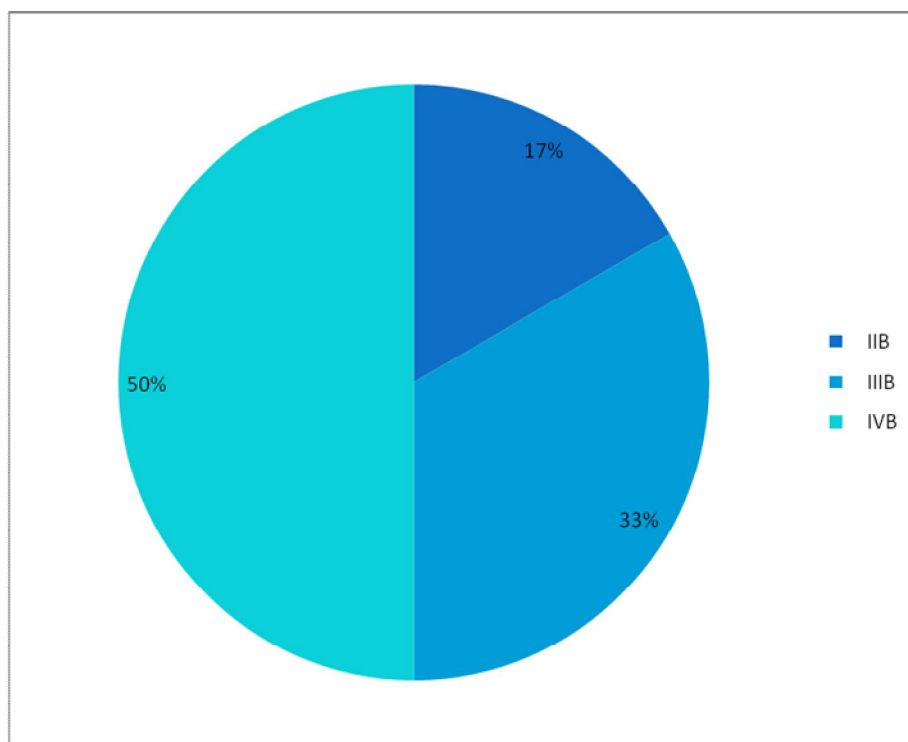


Figure 11: Répartition des patients en fonction de la classification Ann Arbor

V/ GROUPE DE RISQUE :

Selon le protocole thérapeutique utilisé au service d'Hématologie et Oncologie pédiatrique de Rabat (le protocole national MDH-MA 2004 et MDH-MA 2012), les patients étaient classés en : (annexe III)

- Groupe pronostique défavorable dans 5 cas,
- Groupe pronostique favorable dans un cas.

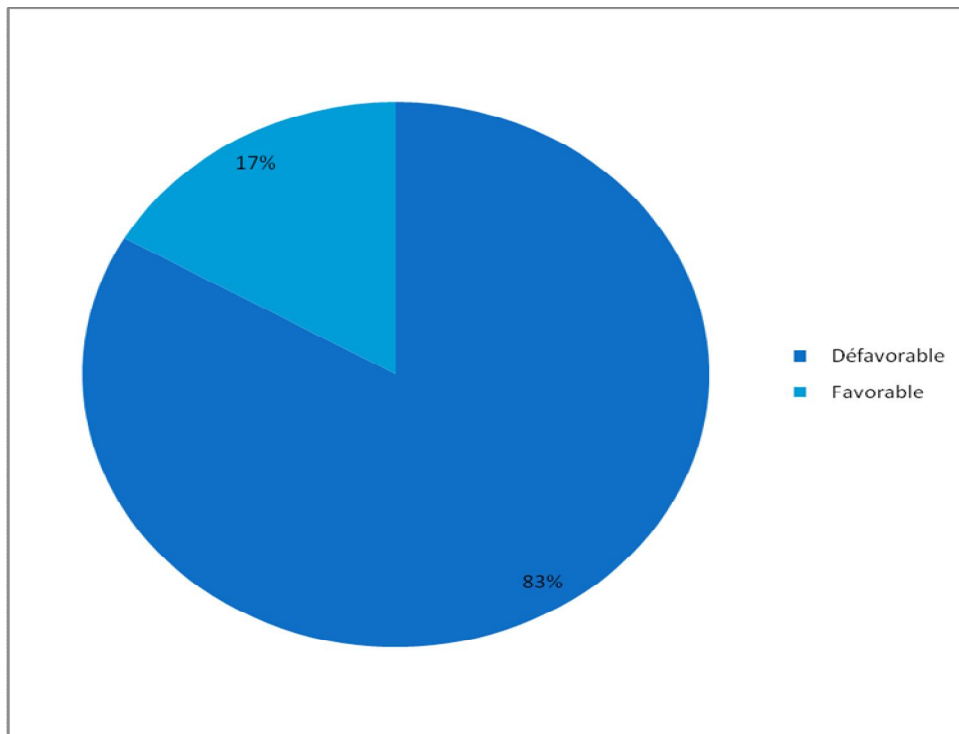


Figure 12: répartition des patients en fonction du groupe de risque

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques de lymphome de hodgkin chez les patients greffés

**Tableau °II: répartition des patients selon les caractéristiques
des lymphomes de Hodgkin greffés**

Patients	Histopathologie	Stade	Pronostic
Patient N°1	Scléro-nodulaire	IVB	Défavorable
Patient N°2	Scléro-nodulaire	IVB	Défavorable
Patient N°3	Scléro-nodulaire	IIIB	Défavorable
Patient N°4	A cellularité mixte	IIA	Favorable
Patient N°5	Scléro-nodulaire	IVA	Défavorable
Patient N°6	Scléro-nodulaire	IIIB	Défavorable

VI/ PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

1/Chimiothérapie de 1ère ligne :

Les patients ont été traités selon le protocole national MDH-MA 2004 et MDH-MA 2012, qui préconise une chimiothérapie en fonction du groupe pronostique associée à la radiothérapie (Annexe VI) :

- ✓ Les patients de groupe pronostique défavorable ont été traités par chimiothérapie de type :
 - 2 cures OPPA (vincristine, prédnisone, chlorhydrate de procarbazine et doxorubicine) et 4 cures COPP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone, et chlorhydrate de procarbazine) dans 3 cas
 - 2 cures OEPA (vincristine, etoposide, prednisone et doxorubicine) et 4
 - Cures COPDAC (cyclophosphamide, vincristine, prednisone, et dacarbazine) dans 2 cas.
- ✓ Le patient de groupe pronostique favorable a été traité par 4 cures VAMP (vinblastine, doxorubicine, méthotraxate et prednisone)
 - 3 patients du groupe pronostique défavorable ont reçu en plus des 6 cures de chimiothérapie protocolaire, des cures additionnelles à type d'OEPPA ou OPPA
 - Toutes les cures sont passées sans incidents et sans toxicité en inter-cure.

2/ Evaluation après chimiothérapie de 1ère ligne

Tout les patients ont été évalués en fin de traitement par une TDM thoraco-abdomino-pelvienne, les résultats de cette évaluation sont les suivants :

- 2 patients étaient en rémission complète,
- 2 patients étaient en rémission partielle,
- 1 patient avait des lésions stables.
- 1 patient avait une réponse estimée à 70% au niveau ganglionnaire (cervico mediastino-abdominaux), sans réponse au niveau pulmonaire.

3 /La radiothérapie :

La radiothérapie a été indiquée seulement chez 4 patients, dans 2 cas ce traitement n'a pas été réalisé pour les raisons suivantes :

- un patient était en non rémission après la chimiothérapie initiale avec une métastase pulmonaire de sa maladie de Hodgkin d'aspect stable,
- et l'autre patient était en non rémission ganglionnaire (lésions stables)
- Les 4 patients irradiés, ont reçu les doses suivantes :
- 19,8 GY sur l'hémi cou gauche et l'hémi sus claviculaire gauche chez un patient,
- 19,8 Gy sus et sous diaphragmatique chez un autre patient
- 1 patient a bénéficié de 15 séances de radiothérapie
- 1 patient a reçu 21,6 Gy sous diaphragmatique et 21,6 Gy en sus Diaphragmatique.

L'étalement de cette radiothérapie a varié entre un mois et demi et deux mois et demi.

La radiothérapie était généralement bien tolérée chez tous les patients.

4/ Suivi des patients après chimiothérapie 1ère ligne et radiothérapie :

Les 4 patients ayant reçu le traitement protocolaire (chimiothérapie suivie de la radiothérapie) ont rechuté tous dans les territoires irradiés avec une variation du délai de la rechute entre 10 mois et 3 ans et 10 mois après la fin du traitement.

5/Chimiothérapie de 2ème ligne :

Les 4 patients qui ont rechuté après traitement protocolaire et les 2 autres patients qui n'ont pas été irradiés initialement, ont reçu une chimiothérapie de 2^{ème} ligne faite de :

- 2 cures ICE chez un patient,
- 4 cures ICE chez un patient,
- 4 cures ICE en plus d'une cure COPP supplémentaire chez un patient,
- 3 cures ICE et une cure VCR-VP16-CARBO chez un patient,
- 6 cures ICE chez un patient,
- 2 OEPPA et 4 COPDAC chez un patient (pour le patient traité initialement comme groupe favorable et ayant rechuté au niveau du territoire ganglionnaire irradié) .

Cette chimiothérapie de 2^{ème} ligne a été compliquée d'un épisode de neutropénie fébrile chez un patient et d'hématurie avec vomissements chez un 2^{ème} patient.

L'évaluation par la TDM TAP après les cures de chimiothérapie de 2^{ème} ligne a révélé :

- Une persistance des micronodules pulmonaires et des ADP médiastinales chez un patient,
- Une rémission complète chez un patient qui a été irradié par la suite à la dose de 21,6 Gy sus diaphragmatique et 21,6 Gy. Après un intervalle de 2 ans et 3 mois, ce patient a rechuté et il a été décidé au staff d'ajouter 2 cures IEP+ABVD en attente de l'autogreffe.
- Une rémission partielle chez 4 patients

6/Chimiothérapie de 3^{ème} ligne :

3 patients de notre série ont reçu des cures de chimiothérapie de 3^{ème} ligne faite de cures MINE (2 à 4 cures) en raison de la non réponse après les cures ICE.

Ces cures sont passées sans incidents.

Le tableau suivant résume les traitements reçus par les patients avant intensification par chimiothérapie haute dose et autogreffe.

Tableau III: Récapitulatif des traitements reçus par les patients avant intensification

Patients	Chimiothérapie 1^{ère} ligne	Chimiothérapie 2^{ème} ligne	Chimiothérapie 3^{ème} ligne	Radiothérapie
Patient N°1	2OEPPA+4COPDAC+ 1OEPA	2ICE	4MINE	Non
Patient N°2	2OPPA+4COPP+2OPP A	4ICE IEP+ABVD	-----	Oui
Patient N°3	2OPPA+4COPP	4ICE	3MINE	Oui
Patient N°4	4 VAMP	2OEPPA 4COPDAC 2 COPP	-----	Oui
Patient N°5	2OEPA+4CODAC+ 2OEPA	6ICE	-----	Non
Patient N°6	2OPPA+4COPP	3ICE+VCR-VP16- CARBO	2MINE	Oui

VII/CHIMIOThERAPIE HAUTE DOSE ET AUTOGREFFE DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES

Les indications de l'intensification par chimiothérapie haute dose avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans notre travail, étaient la rechute dans 5 cas et la résistance au traitement dans un cas.

1/ L'évaluation pré greffe :

L'évaluation pré-greffe par imagerie (TDM et Pet scanner) a montré :

- 4 rémissions complètes
- 2 rémissions partielles
- Le détail de cette évaluation est le suivant :
- Des atteintes ganglionnaires retro péritonéale et coelio-mésentérique de 9x7 cm avec HSMG homogène chez un patient
- Hyper métabolisation des ganglions sous et sus diaphragmatique+lésions nodulaires pulmonaires+lésions osseuses chez un patient
- Diminution des foyers hyper métaboliques avec disparition complète des foyers cervicaux et pulmonaires et réduction des foyers mediastinaux et hilaires chez un patient.
- -Quelques foyers ganglionnaires jugulo carotidiens chez deux patients
- Disparition quasi complète des foyers ganglionnaires actifs sus et sous diaphragmatiques chez un seul patient

2/ Cytaphérèse :

En vue du recueil des cellules souches hématopoïétiques périphériques, une mobilisation par GCSF seul à la dose de 10 µg/kg en 2 injections sous cutanées par jour a été débutée 5 jours avant le jour de la cytapphérèse.

Le recueil des cellules souches hématopoïétiques périphériques a été réalisé à Casablanca (centre national de transfusion sanguine) pour le premier patient greffé en 2015 et à Rabat pour les 5 patients greffés après cette date dans le service d'immunologie et de transfusion sanguine.

4 patients ont bénéficié d'une seule cytapphérèse alors que dans les 2 autres cas, une 2^{ème} cytapphérèse a été nécessaire pour avoir un greffon riche.

Le nombre de CD34 de la poche avant congélation a varié entre 3,1 et 5,4 x10⁶ avec une médiane de 3,5 x 10⁶(tableau Numéro V)

3/Chimiothérapie haute dose (CHD) :

Dans notre série, la chimiothérapie haute dose utilisée est la combinaison BEAM (BICNU, ETOPOSIDE, ARACYTINE, MELPHALAN) aux doses suivantes :

BICNU : 300 mg/m²/j à J-7

ETOPOSIDE : 100 mg/m² toutes les 12 h pendant 4 jours (J-6 à J-3)

ARACYTINE : 100 mg/m² toutes les 12 h pendant 4 jours (J-6 à J-3)

MELPHALAN : 140 mg/m²/j à J-2.

La réinjection des cellules souches hématopoïétiques est réalisée 48 heures après la perfusion du melphalan après décongélation de la poche et préparation des patients.

Le nombre de CD34 après décongélation de la poche a varié entre 1,4 et 3,1 x10⁶ (tableau Numéro V).

Tableau IV: tableau récapitulatif de la chimiothérapie haute dose et ACSH

Patients	CD 34 de la poche	conditionnement	CD34 réinjecté
Patient N°1	4,5x10 ⁶	BEAM	1 ,4 x10 ⁶
Patient N°2	3,4x10 ⁶	BEAM	3,1 x10 ⁶
Patient N°3	3,1x10 ⁶	BEAM	-----
Patient N°4	5,3x10 ⁶	BEAM	-----
Patient N°5	5,4x10 ⁶	BEAM	3,1 x10 ⁶
Patient N°6	3,1x10 ⁶	BEAM	1,5 x10 ⁶

4/ Complications de la chimiothérapie haute dose :

a /complications hématologiques :

Tous les patients de notre série ont présenté des complications hématologiques variables suite à la chimiothérapie haute dose :

- Les 6 patients ont présenté une thrombopénie, ayant nécessité la mise en place d'un programme transfusionnel,
- 5 patients ont présenté une anémie gérée par une transfusion des culots globulaires,
- 5 patients ont présenté une neutropénie fébrile après la chimiothérapie haute dose. Ces patients ont fait l'objet d'un bilan bactériologique systématique comportant : des hémocultures à chaque pic fébrile, un ECBU, des prélèvements mycologiques. Le reste du bilan a été demandé en fonction du foyer infectieux détecté cliniquement. Cette neutropénie fébrile a été gérée par antibiothérapie associant Ceftriaxone et amikacine, un antistaphylococcique majeur est associé en fonction de l'évolution de l'enfant et en cas de persistance de la fièvre.

2 infections ont été documentées :

- 1 infection à candida albicans
- 1 infection à staphylocoque

b/ Complications digestives :

5 patients ont présenté des troubles digestifs à type de :

- Vomissements dans 2 cas
- Diarrhées dans 2 cas
- Mucite de gravité variable dans 5 cas
- Anorexie dans 2 cas

Tableau V: Toxicité de la chimiothérapie haute dose

	Neutropénie fébrile	Anémie	thrombopénie	Mucite	Toxicité digestive
Patient N°1	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Patient N°2	Non	Non	Oui	Non	Non
Patient N°3	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Patient N°4	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Patient N°5	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Patient N°6	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

5/ La reconstitution hématologique :

La reconstitution hématologique a été variable chez nos patients :

- Pour les polynucléaires neutrophiles, entre J12 et J23 post greffe avec une médiane à J20,
- - Pour la lignée plaquettaire, entre J17 et J 52 avec une médiane à J25.

6 / La durée d'hospitalisation à l'unité de greffe :

La durée d'hospitalisation est calculée depuis le premier jour d'hospitalisation jusqu'au jour de la sortie de l'unité.

La durée d'hospitalisation a variée entre 17 et 29 jours avec une médiane de 21 jours.

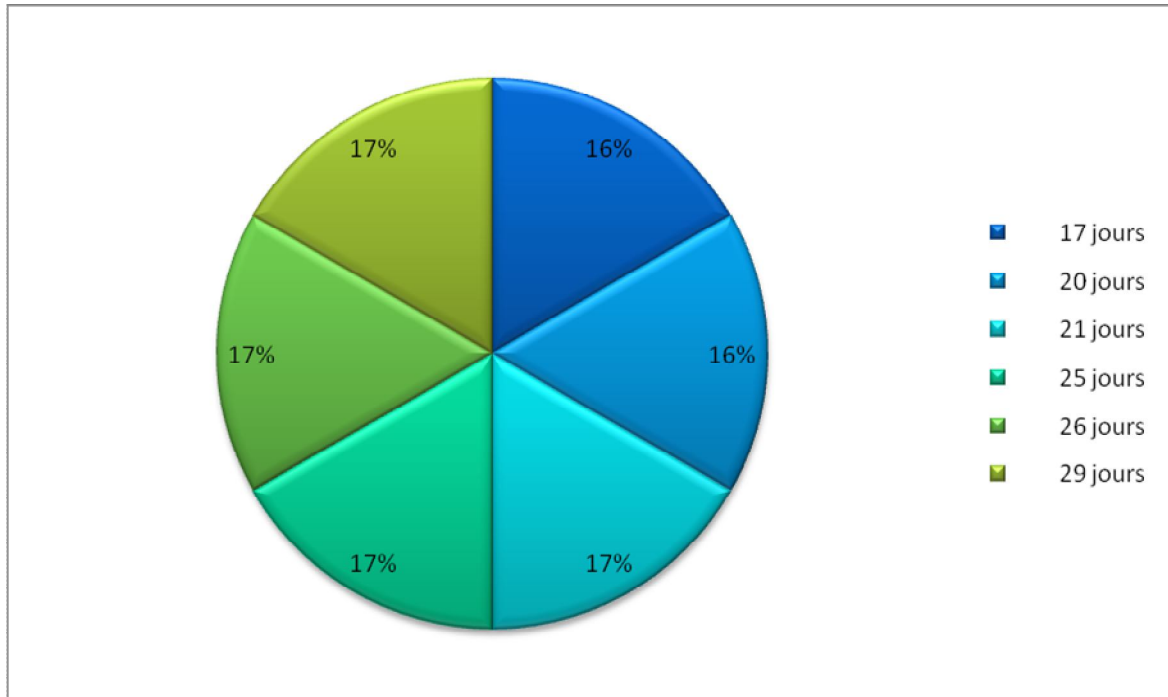


Figure 13: répartition des patients selon la durée d'hospitalisation à l'unité de greffe

7/ L'évolution des patients après autogreffe :

La rémission complète est définie par la disparition totale des signes cliniques, biologiques et radiologiques et la rémission partielle est définie

Par la persistance du contingent tumoral.

L'évolution a été marquée par une rémission complète chez 4 patients et une rechute chez 2 patients.

- ✓ Le premier patient ayant rechuté après autogreffe a été traité par six cycles de Gemcitabine/Oxaliplatine et une radiothérapie sur les lésions résiduelles au PET SCAN à la dose de 30 Gy en sus et sous diaphragmatique, ce patient a rechuté une 2^{ème} fois et un typage HLA a été fait dans le but de faire une allogreffe en France mais malheureusement aucune compatibilité dans la fratrie n'a été trouvée. Le patient a été mis sous traitement palliatif par Navelbine/Endoxan/Corticoïdes. Un an et demi après ce traitement palliatif, une progression a été notée avec apparition d'une détresse respiratoire, une ascite, une fièvre avec une hypo albuminémie sévère). L'enfant est décédé à domicile après 2 rechutes.
- ✓ Le 2^{ème} patient a été transféré en France pour allogreffe à partir de sa sœur HLA compatible, il a été greffé le 12 /07/2018 avec une rémission complète métabolique à six mois de la greffe. Onze mois après l'allogreffe le patient a installé les complications suivantes :
 - Sur le plan hématologique : une thrombopénie, une neutropénie puis une pancytopénie.
 - Sur le plan infectieux : une fièvre avec documentation d'un bacille gram négatif traitée par Céphalosporine de troisième génération. Prostatite bactérienne à pseudomonas aéruginosa traitée par ceftazidime puis relais par ciprofloxacine pour une durée de 14 jours

Réplication CMV à 3,3 puis 3,6 logs traités par Cymevan avec une négativation de la PCR après.

- Sur le plan ophtalmologique : une rétinite à Cytomégalo virus sévère traitée par 2 cures de Cyme van plus Cyme van Intra vitréennes (IVT) plus vitrectomie gauche avec négativation de la PCR à CMV intra IVT et sanguine puis une cécité quasi complète des deux yeux.
- Sur le plan rénal : toxicité des voies urinaires excrétrices à l'endoxan et au BK virus avec caillottage et obstruction des sondes vésicales, perforation vésicale, hydronéphrose motivant le maintien de sondes urétérale et vésicale. L'enfant a installé une néphropathie interstitielle chronique séquellaire avec insuffisance rénale chronique stade IV.
- Sur le plan digestif : anasarque avec ascite, ponction évacuatrice ramenant 6 litres d'ascite non infectée. Compensation par deux flacons d'albumine.

⇒ Décédé après un an post allogreffe.

Tableau VI: Evolution des patients avec une maladie de hodgkin greffée

Patients	Dates des dernières nouvelles	Etat
Patient N°1	10/05/2018	Décédé
Patient N°2	17/07/2019	Décédé après allogreffe
Patient N°3	16/10/2019	Vivant en rémission complète
Patient N°4	02/11/2019	Vivant en rémission complète
Patient N°5	10/10/2019	Vivant en rémission complète
Patient N°6	25/11/2019	Vivant en rémission complète

OBSERVATION DU CAS DE BURKITT GREFFE

Othmane âgé de 14 ans, né le 11/12/2002, originaire de Tanger, sans antécédents de cancer connu dans famille.

Référé du service des urgences chirurgicales pédiatriques (UCP) de l'hôpital d'enfant de Rabat pour prise en charge d'un lymphome de Burkitt rectal révélé suite à un syndrome occlusif.

Le début de la symptomatologie remonte à 2 mois avant son admission par l'installation d'un syndrome rectal fait de ténesmes, épreints, faux besoins, puis apparition d'une constipation et des rétroagies.

Le tout a évolué vers un arrêt des matières et des gaz, un météorisme abdominal évoquant un tableau d'occlusion intestinale aigue.

L'examen clinique a trouvé :

- + Un important météorisme abdominal avec tympanisme,
- + Au toucher rectal : la présence d'une masse de 1 cm de la marge anale bourgeonnante circonférentielle saignant au contact
- +Des aires ganglionnaires libres.
- **l'ASP** a montré des niveaux hydroaériques de type colique.
- **Une échographie** abdominale a été réalisée et a montré un épaississement rectal nodulaire de 18mm avec un aspect d'occlusion intestinale aigue(OIA).
- **Une TDM thoraco abdomino pelvienne** a été réalisée après et a montré un aspect en faveur d'un volumineux processus tumoral pariétal du rectum circonférentiel étendu de la charnière recto-sigmoïdienne jusqu'à la marge anale et de densité tissulaire hétérogène renfermant des zones hypo denses et des

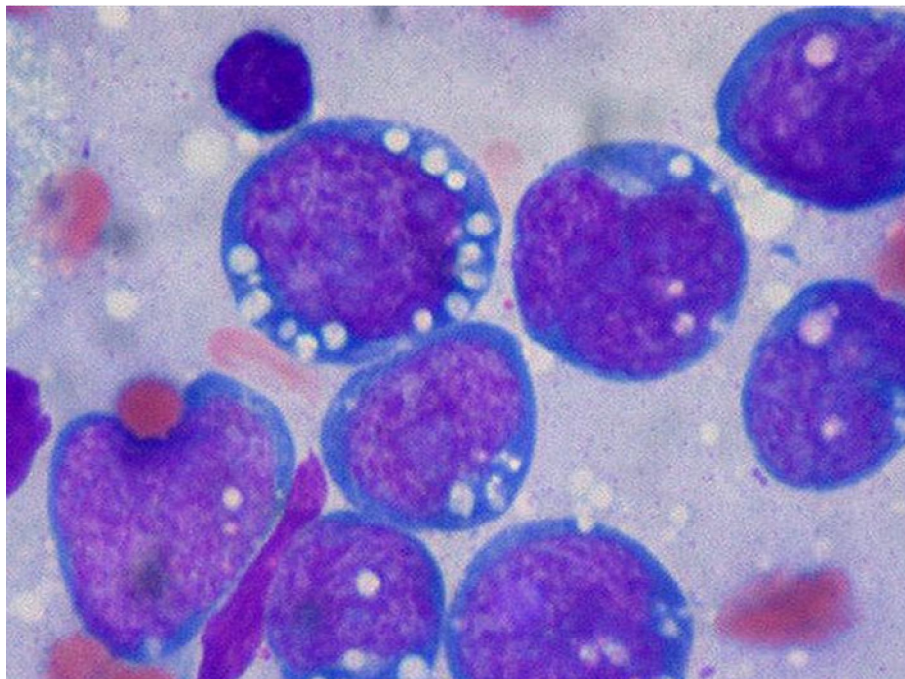
micro calcifications rehaussées de façon hétérogène après injection de produit de contraste mesurant 16,5x10x 9,4 cm, présence de multiples ganglions iliaques bilatéraux, lombo aortiques et mésentériques et un nodule surrénalien droit non adénomateux mesurant 11x7mm.

EN COCLUSION : volumineux processus tumoral du rectum, compliqué d'une Occlusion intestinale aigue.

Le patient a été opéré au bloc des urgences avec une colostomie de décharge le 10/12/016 et il a bénéficié d'une biopsie de la tumeur rectale.

L'étude anatomopathologique était en faveur d'un lymphome de Burkitt.

L'immunohistochimie a montré la positivité des marqueurs suivants : CD20+, CD10+, Ki67+, avec un CD3 -.



**Figure 14: Aspect cytologique d'un lymphome de Burkitt ;
Notez les vacuoles lipidiques cytoplasmiques.**

❖ **Sur le plan biologique :**

- L'hémogramme a montré : une hémoglobine à 9,8, VGM à 75,2, TCMH= 25,9 pg, les globules blancs à 22530 éléments/mm³ avec des polynucléaires neutrophiles à 19090 éléments/mm³ et des plaquettes à 309000.
- L'albumine à 39,86 g/l
- L'ionogramme sanguin était normal (Na⁺ à 135, K⁺ à 3,37, urée à 0,37 g/l, créatinine à 6,9 mg/l)
- Le bilan hépatique était normal
- Les LDH étaient à 662 U/L (supérieur à 2 fois la normale)
- Le bilan d'hémostase était normal

❖ **Le bilan d'extension**

- Médullograme des 2 crêtes a montré une dissémination du lymphome de Burkitt à la MO (66% de blaste sur les deux crêtes)
- Recherche de blastes dans le LCR était négative
- Radio du thorax s'est révélé normale
- DONC EN RESUME: c'est un lymphome de Burkitt rectal stade 4 médullaire

❖ **Traitement**

L'enfant a été traité selon le protocole des lymphomes de Burkitt GFA LB 2009 groupe C.

- La préphase reçue le 22/12/2016 sans incidents, une échographie de contrôle a été faite à J7 de la cure le 28/12/16 qui a montrée l'épaississement de 18 mm sans visualisation du processus surrénalien.
- L'induction par 2 cures de COPDM, la première le 29/12/2016 compliquée par l'installation à J7 d'une anémie à 6,6 G/dl nécessitant la transfusion de 2 CG et d'une neutropénie fébrile (GB à 620, PNN à 170) et d'une Mucite grade 4 d'ou la mise du patient sous antibiotiques (fortum, amiklun, trifucan). Un médullogramme réalisé le 17/01/2017 à J 20 de la cure revenu en faveur de l'absence de cellule de type Burkitt. L'échographie abdominale faite le 16/01/2017 a montré la réduction de la taille du processus à 13 mm
- La deuxième cure de COPADM était le 17/01/2017 marquée par l'apparition d'une fistule uréthro rectale à J2 de cure, une mucite grade 4 d'ou la mise du patient sous morphine et triflucan , neutropénie fébrile avec un taux de PNN à 80 traitée par amiklun triflucan fortum puis tiénam , anémie à 6,1 ,thrombopénie à 700 d'ou la transfusion de CG et CP, et diarrhée à J11 de la cure
- Une échographie de contrôle faite le 10/02/2017 a montré un épaississement rectal de 10mm
- Le patient a bénéficié ensuite de 2 cures CYVE, la première le 10/02/2017 qui a été marquée à J11 par un syndrome anémique avec une HB à 7,6 , un syndrome hémorragique avec un taux de plaquettes à 3000 traité par transfusion de 2 CG et CP et une neutropénie avec un taux de PNN à 80 d'ou la mise du patient sous fortum,amiklin,trifucan.

- une TDM abdomino-pelvienne de contrôle faite le 08/03/17 a objectivée une diminution importante de l'épaississement pariétal rectal persistant latéro- rectal droit de 19mm d'épaisseur et de 34x32mm. Une Fistule ano-vésicale de 11 mm de diamètre.
- La cure CYVE 2 a été reçu le 08/03/2017, compliquée à J16 d'une mucite, un syndrome hémorragique fait de purpura+épistaxis avec taux de PLQ à 2000, une neutropénie fébrile traitées par antibiothérapie et transfusions de CG et CP
- Un contrôle de la moelle osseuse est revenu normal.
- Traitement d'entretien par 2 cure SEQUENCE dont la première était le 10/04/2017 qui est passée sans incidents tandis que à J2 de la deuxième faite le 09/05/17 il a présenté des douleurs au niveau des OGE avec à l'examen une augmentation du volume e la bourse droite avec des signes inflammatoires en regard.
- Une échographie testiculaire a été indiquée le 10/05 2017 qui a montrée une suspicion d'infiltration lymphomateuse testiculaire:

(Testicule droite d'écho structure hétérogène +plage hypoéchogène mal limitée de 25 x21 cm hyper vascularisée et un aspect d'épididymite.

Testicule gauche mesurant 37 X23 cm d'écho structure homogène avec une plage hypo dense mal limitée hyper vascularisée de 25,5x19 cm, Hydrocèle bilatérale)

❖ **Un bilan lésionnel fait comprenant :**

- Une TDM abdomino pelvienne le 24/05/2017 : absence d'ADP ou de signes de rechute (mais sans informations sur les testicules)
- Une radio du thorax normale
- médullograme des 2 crêtes : absence de blaste au niveau des deux crêtes
- scintigraphie osseuse normale
- BOM normale des 2 crêtes
- Recherche de blaste dans le LCR négative
- EXCLUANT UNE RECHUTE LOCALE MEDULLAIRE ET NEUROMENINGEE
- Biopsie des 2 testicules été réalisée revenue en faveur d'une localisation secondaire testiculaire du lymphome de Burkitt

RECHUTE TESTICULAIRE à j2 DE LA SEQUENCE 2

Dossier discuté avec l'expert de l'IGR Dr Catherine Patte qui a préconisé de faire 3 cures R-ICE puis intensification par chimiothérapie haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

R-ICE 1 reçu le 08/06/2017 compliquée d'une neutropénie fébrile à J15 post cure (Hb à 10, 5 / GB à 200/PNN à 10/PLQ à 58000, traitée par bi antibiothérapie fortum+amiklun

-une échographie testiculaire de contrôle a été faite qui a montrée une taille normale des deux testicules et écho structure homogène, un petit kyste d'épididyme gauche mesurant 10x6mm et petite lame d'hydrocèle gauche

R-ICE 2 reçue le 06/07/2017 et la troisième cure R-ICE le 08/08/2017, les deux sont marquée par une neutropénie fébrile et une Mucite grade 2 traitées par fortum amiklun puis tiénam triflucan et vancomycine

- Bilan pré greffe:

+ Echographie abdomino-pelvienne et testiculaire du 18/10/2017: testicules droit et gauche sans anomalies, pas d'épaississement rectal, un petit kyste épiddymaire gauche de 7,5 mm.

+ Radio du thorax normale

+ TDM abdomino-pelvienne faite le 24/10/2017 : épaississement rectal d'allure fibreux, gros testicule droit

+ Moelle osseuse normale.

La cytophèrese faite le 10/10/2017 avec un nombre de CD 34 greffon $=3,5 \times 10^5$

Le patient a bénéficié d'une chimiothérapie haute dose le 27/10/2017 a base de Busilvex_melphalan.

La réinjection des cellules souches hématopoïétiques a été réalisée le 03/11/17 avec comme toxicité :

- une Mucite grade 3 traitée par Fluconazole, morphine et alimentation parentérale.
- une fièvre à J5 post greffe, la NFS du 08/11/2017 a objectivé (Hb à 11,2 /GB à 90/ Plaquettes à 5600), hémoculture positive avec isolement du staphylocoque hémolyticus traité par antibiothérapie (fortum, amiklun, vancomycine)

Et la mise du patient sous un programme transfusionnel en CP+2CG

- Pour la reconstitution hématologique : PNN>500 à J21 post greffe
- PLQ>200000 à J52 post greffe
- La sortie de l'unité était le 08/12/2017 à J35 post greffe

Le patient est régulièrement suivi en consultation avec un bon contrôle tumoral local et à distance. Un rétablissement de la continuité a été fait 6 mois après la greffe. A la date des dernières nouvelles (22/11/2019), le patient est vivant en rémission complète.



I/ GENERALITES SUR LES LYMPHOMES DE L'ENFANT :

1/ Les lymphomes de Hodgkin

Le lymphome de Hodgkin (LH) est une hémopathie maligne d'origine lymphoïde, caractérisée par la présence de cellules de Reed-Sternberg.

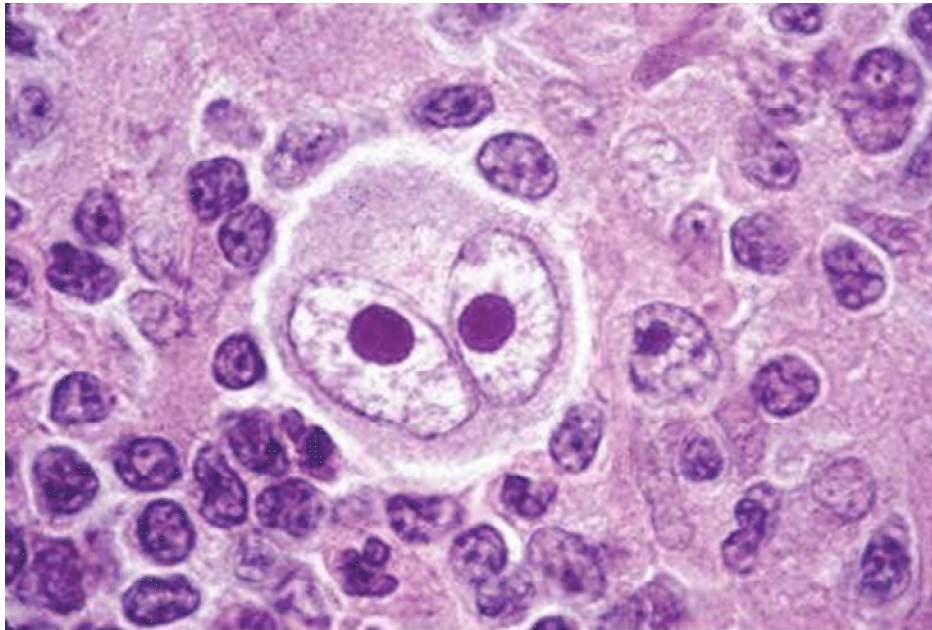


Figure 15: Reed-Sternberg : volumineuses cellules à noyaux irréguliers bi ou multilobés, à cytoplasme abondant avec un ou plusieurs nucléoles (CD30+) avec parfois un aspect en miroir: 2 lobes nucléolés se faisant face.

Il représente 15 à 30 % des lymphomes malins de l'enfant et 5 à 10 % des malades atteints de cette affection sont des enfants [8]. Sa prise en charge a connu des progrès majeurs permettant d'espérer la guérison de plus de 90 % des patients. La maladie de Hodgkin de l'enfant diffère peu de celle de l'adulte, mais elle présente quelques particularités anatomocliniques et thérapeutiques. Le pronostic s'est nettement amélioré ces dernières années avec une survie à 5 ans à plus de 90 % actuellement [8].

Avant 1975, l'objectif principal du traitement de la maladie de Hodgkin était d'améliorer la probabilité de survie des patients, en associant une chimiothérapie (habituellement de type MOPP : mechlorethamine, vincristine, procarbazine et prédnisone et/ou ABVD : doxorubicine, bleomycine, vinblastine et dacarbazine) et une radiothérapie. Ce traitement était alors similaire chez l'enfant et l'adulte [9]. L'irradiation couvrait l'ensemble des territoires ganglionnaires, envahis ou non initialement, avec des doses totales d'irradiation de 35 à 45 Gy. L'amélioration des probabilités de survie globale et de survie sans récurrence a été spectaculaire, en particulier dans les stades précoces (moins de 90 %), mais les séquelles tardives étaient responsables d'une morbidité et une mortalité jugées inacceptables, particulièrement dans la population pédiatrique où elles sont plus importantes.

Cette toxicité à long terme est représentée surtout par la leucémie myéloïde aigüe associée aux doses élevées de l'alkylant utilisé dans le protocole MOPP (mechlorethamine) et par une toxicité gonadique significative, en particulier chez les garçons qui ont reçu six à huit cycles de cette combinaison. La radiothérapie est associée à des effets secondaires à long terme à type de retard de la croissance osseuse, des atteintes endocrines (thyroïdiennes, hypophysaires et hypothalamiques) et par la survenue de cancers secondaires.

Une analyse récente a montré que 25 % de la mortalité des enfants atteints de maladie de Hodgkin était liée aux séquelles tardives des traitements [10]. Ces constatations ont poussé les grands groupes coopérateurs à mettre en place des protocoles pédiatriques différents de ceux de l'adulte depuis le début des années 1980 [11-12]. Ils avaient pour objectifs de maintenir au moins ces mêmes taux de guérison avec une réduction des séquelles tardives. Ces protocoles sont basés

sur une désescalade des doses et des volumes de radiothérapie (passant des irradiations lymphoïdes totales de 40 Gy à l'irradiation des sites initialement envahis de 20 Gy en cas de réponse satisfaisante après chimiothérapie), d'une part, et à la suppression des chimiothérapies leucémogènes et gonadotoxiques, d'autre part.

En raison des séquelles importantes des traitements réalisés à l'âge pédiatrique, les protocoles actuels visent à une désescalade thérapeutique et les patients sont inclus dans des essais thérapeutiques qui permettent d'évaluer l'efficacité et la toxicité des traitements proposés.

À la découverte d'un LH, il faut d'abord réaliser un bilan d'extension essentiel pour établir le stade clinique selon la classification d'Ann Arbor. Celui-ci détermine le groupe de traitement, qui consiste en une chimiothérapie plus ou moins de la radiothérapie. Un des facteurs pronostiques principaux est la réponse précoce à la chimiothérapie, déterminée par l'analyse couplée de la tomодensitométrie et de la tomographie par émission de positrons au fluorodésoxyglucose. Les patients dont la réponse est jugée adéquate ne reçoivent pas de radiothérapie. [13]

Les rechutes surviennent dans environ 10 % des cas, elles sont d'autant plus graves qu'elles surviennent précocement. Elles peuvent être rattrapées soit par de la chimiothérapie standard associée à de la radiothérapie, soit par de la chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La place de l'allogreffe de cellules souches est encore mal évaluée. Une surveillance prolongée est nécessaire, pour détecter précocement une rechute et pour dépister l'apparition de séquelles. [14]

2/ Les lymphomes non Hodgkiniens

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) représentent le troisième cancer de l'enfant (10%) et environ 60% de tous les lymphomes chez les enfants et les adolescents [15].

Chez l'enfant, seuls quelques sous types de lymphomes malins non hodgkiniens (LNH) sont observés : en majorité des LNH de Burkitt (LB) et des LNH lymphoblastiques (LL), et avec une moindre fréquence des LNH à grandes cellules (LGC), soit B, soit anaplasiques (LAGC). Les premiers sont caractérisés par une croissance tumorale rapide et une dissémination précoce, en particulier dans la moelle osseuse et le système nerveux central (SNC). Le pronostic des LNH de l'enfant s'est radicalement transformé pendant les 20 dernières années [16].

Les LNH se voient à tout âge, mais sont rares avant deux ans. Les garçons sont plus touchés que les filles, en particulier dans les LB. Les localisations primitives sont le plus souvent abdominales (LB à point de départ digestif) et médiastinales (LL T à point de départ thymique). Les localisations ORL (anneau de Waldeyer, maxillaires) sont également fréquentes et le plus souvent des LB. Les autres localisations primitives, en particulier ganglionnaires, sont beaucoup plus rares.

Certains de ces lymphomes sont associés à un processus leucémique et Le traitement diffère pour ces trois groupes et doit être mis en route rapidement sachant que ces tumeurs ont le plus souvent un temps de division court. De ce fait, le diagnostic doit être fait rapidement et avec une certitude diagnostique. La recherche d'une atteinte de la moelle osseuse et du système nerveux central fait partie du bilan d'extension systématique [17].

L'extension locorégionale rapide, pouvant mettre en jeu le pronostic vital immédiat (par exemple détresse respiratoire aigüe d'un LL médiastinal), associée à la diffusion générale rapide, en particulier dans le SNC, explique que la prise en charge doit se faire en contexte d'urgence. Pour les LB et les LL, le diagnostic peut être fait rapidement sur un frottis d'épanchement, et l'extension médullaire sur un frottis d'aspiration.

La majorité des enfants ayant un lymphome sont traités dans des essais thérapeutiques nationaux et/ou internationaux, les lymphomes non hodgkiniens de l'enfant diffèrent de ceux de l'adulte car plus de 90 % sont de haut grade histologique de malignité, ont une architecture diffuse et une fréquente atteinte extra-ganglionnaire [18].

La classification d'Ann Arbor utilisée chez l'adulte n'est pas adaptée aux LNH de l'enfant à prédominance extra-ganglionnaire. La classification la plus utilisée est celle de Saint-Jude dite de Murphy (annexe VIII).

Le traitement de 1^{ère} ligne des LNH de l'enfant repose sur la chimiothérapie et doit être débuté en urgence, associé à une prévention de syndrome de lyse tumorale.

❖ **Traitement du lymphome de Burkitt :**

En raison du taux de prolifération cellulaire extrêmement élevé et de la rapidité de l'extension au SNC, il est important d'administrer les médicaments de façon fractionnée ou en continu, de rapprocher les cures au maximum et de faire une prophylaxie précoce et intensive de l'atteinte du SNC. Le cyclophosphamide (CPM), le méthotrexate à haute dose (MTXHD) et la cytarabine sont les médicaments de base. La vincristine (VCR), l'adriamycine,

la prednisone et le VP16 sont également efficaces. Ces médicaments sont administrés en cures intensives, courtes et discontinues. La durée du traitement est de quelques mois, les rechutes survenant dans la première année.

L'adjonction du Rituximabe semble bénéfique dans les stades III étendus et les stades IV [17].

La prophylaxie méningée est assurée par le traitement systémique et les injections intrathécales.

Le pronostic est bon avec une survie supérieurs à 90% à 5 ans, l'atteinte neuromeningée restant un facteur péjoratif.

❖ **Traitement du lymphome lymphoblastique** : Les protocoles les plus efficaces sont dérivés des protocoles de traitement des leucémies, avec des chimiothérapies administrées de façon continue, les survies à 5 ans sont d'environ 85% [19].

Il s'agit de traitements intensifs, semi continus et prolongés durant en moyenne deux ans. L'asparaginase est un élément important du traitement et la prophylaxie méningée est assurée par l'intensité du traitement systémique (Methotrexate haute dose) et les injections intrathécales.

❖ **Traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules** : intérêt majeur de la vinblastine avec discussion actuelle des meilleures modalités thérapeutiques surtout les thérapies ciblées (anti-ALK),

Le Taux de guérison est d'environ 90% [19].

Le traitement des rechutes des lymphomes de Burkitt et des lymphomes lymphoblastiques reste difficile et fait appel à une intensification thérapeutique par greffe des cellules souches hématopoïétiques chez les patients répondeurs, elle est plus efficace dans les rechutes localisées de Burkitt et les rares rechutes tardives des lymphomes lymphoblastiques. Les rechutes des lymphomes anaplasiques sont accessibles à la thérapie ciblée avec une efficacité remarquable de la vinblastine hebdomadaire [19].

II/ GENERALITES SUR LA GREFFE DES CELLULES SOUCHES

HEMATOPOÏETIQUES DANS LES LYMPHOMES

PEDIATRIQUES :

A l'heure actuelle, une greffe autologue, également appelé autogreffe, utilise, les CSH qui proviennent du sang périphérique. L'utilisation des CSH issues de la moelle osseuse est devenue exceptionnelle [20]. Dans un premier temps, le malade va recevoir un traitement dit de conditionnement à l'aide d'une chimiothérapie et/ou radiothérapie dans le but de réduire la maladie à son plus bas niveau. Le greffon sera ensuite prélevé, traité pour détruire un maximum de cellules malignes résiduelles puis congelé et conditionné afin de permettre son stockage.

Les hémopathies malignes représentent 90% des indications de greffes autologues de CSH [21].

Le principal avantage de ce type de greffe est l'absence totale de GVH (réaction du greffon contre l'hôte) puisque le patient reçoit ses propres cellules. Le risque de rejet est donc nul et le receveur se rétablit généralement plus rapidement sans avoir recours aux traitements immunosuppresseurs anti-rejets. Cependant, ces autogreffes ne sont pas dépourvues de risques. Le plus important est lié aux traitements de chimiothérapie et/ou de radiothérapie qui précèdent la réinjection du greffon. Ces traitements de forte intensité détruisent en plus des cellules cancéreuses le système immunitaire du patient. De ce fait, le risque de complications infectieuses est très élevé.

De plus, le greffon qui est prélevé au moment où la maladie est très faible peut quand même contenir quelques cellules malignes résiduelles. Des techniques de purges du greffon existent pour le débarrasser de ces cellules tumorales. Elles peuvent être de deux types, soit détruire les cellules cancéreuses, soit n'extraire que les CSH présentes dans le greffon [20-22].

1/ Les indications de la greffe dans les lymphomes de l'enfant :

L'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques est indiquée dans les lymphomes de l'enfant dans les situations suivantes :

- En cas de non rémission après une chimiothérapie de première intention, la chimiothérapie de haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches est considérée comme le traitement standard,
- Chez les patients atteints de lymphomes en rechute ou réfractaires sous réserve d'une chimio sensibilité c'est-à-dire l'obtention au moins d'une rémission incomplète (RIC) avant d'envisager la procédure,
- Dans les formes à haut risque en RC ou en RIC après chimiothérapie, dans ces cas l'intensification suivie d'autogreffe est alors un traitement de consolidation [23].
- En New York, une étude a été réalisée par L. Giulino-Roth et al publiée en 2017 portant sur une série de 36 cas de lymphome de Hodgkin prévus pour intensification et autogreffe de CSH menée au sein de département de pédiatrie du collège médical well Cornell s'étalant de 1989 à 2003. L'indication de l'intensification dans cette série était la rechute dans 35 cas et la résistance au traitement dans un cas [24].

- Dans une autre étude réalisée en Italie par C.furlan et al, publiée en février 2019 portant sur 30 patients pédiatriques atteints de LH a objectivé que l'indication de l'autogreffe des CSH était la rechute chez 9 patients (30%) et la résistance chez 21 patients (70%) [25-26].
- Dans notre travail, les indications de l'intensification avec autogreffe étaient la rechute dans 6 cas et la résistance au traitement dans un cas.

2/ Statut de la maladie au moment de la greffe

Dans l'étude réalisée par L. Giulino-Roth et al, l'évaluation au moment de la greffe était comme suit : 22 patients (61,1%) en rémission complète, 5 en rémission partielle (13,9%), 6 en maladie stable (16,7%) et 3 en progression (8,3%) [24].

En Egypte une étude a été effectuée par Amr Abdallah et al au sein de l'hôpital d'oncologie de Caire entre le 1^{er} juillet 2007 et 31 décembre 2016 auprès de 43 patients pédiatriques atteints de maladie de hodgkin réfractaire ou en rechute, a montré que 38 patients (88.4%) étaient en RC et 5 patients (11.6%) étaient en rémission partielle au moment de la greffe [27-28].

Dans l'étude réalisée par C.furlan et al, le statut des patients au moment de la greffe était comme suit : 9 en rémission complète et 21 en rémission partielle [25-26].

Au japon une étude réalisée par Naoto Fujita et al au département de pédiatrie de l'hôpital Croix-Rouge d'Hiroshima publiée en janvier 2019 portant sur une série de 31 patients avec un lymphomes non hodgkiniens s'étalant de 1990 et 2013 a objectivé que : au moments de l'autogreffe, 6 patients étaient en RC, 4 en RP, 11 étaient en non-rémission, 10 patients étaient en progression [29].

A la Corée de Sud, une étude faite par Sung Chul Won et al au département de pédiatrie au collège de médecine de l'université nationale de Seoul, publiée en 2006 auprès de 33 patients avec un lymphome non hodgkinien réfractaire, a objectivé que : au moment de la greffe 28 patients étaient en RC, alors que 5 patients étaient en RP [30].

Dans notre série, parmi les 6 cas de lymphomes de hodgkin ,4 patients étaient en rémission complète et 2 en rémission partielle. Le patient avec le lymphome de Burkitt en rechute, était en rémission complète au moment de la greffe.

3/ Les phases de la transplantation

a/ La phase de mobilisation :

À l'état normal, en dehors de toute stimulation, la concentration sanguine en progéniteurs hématopoïétiques est extrêmement faible, ne permettant pas un recueil suffisant. La découverte que l'on pouvait « mobiliser » les cellules souches médullaires et les faire circuler dans le sang, a permis d'envisager une autre source de cellules souches pour les greffes : Le sang circulant après un conditionnement par des facteurs de croissance comme le G-CSF(Granulocyte-Colony Stimulating Factor), seul ou en combinaison avec une cure de chimiothérapie [20].

À la fin des années 1980, les facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH) ont été mis à disposition [31], leur administration suite à une chimiothérapie conventionnelle a montré une mobilisation efficace des cellules souches [32].

L'utilisation de facteurs de croissance de type G-CSF permettraient de stimuler l'autorenouvellement des CSH logée dans la niche osseuse. De ce fait, leur nombre augmente considérablement en saturant la niche ostéoblastique ce qui provoque leur relargage dans la circulation sanguine [33-34].

Les FCH seuls (G-CSF) ou en association (G-CSF +SCF, G-CSF + GM-CSF ...), peuvent être administrés sitôt la chimiothérapie terminée ou en différé de quelques jours mais jamais concomitamment à la chimiothérapie. En pratique, l'introduction du G-CSF de 5 à 6 jours avant la date du recueil paraît amplement suffisante pour une mobilisation de qualité (10 à 20 cellules CD 34+/ μ l de sang) tout en préservant le confort du patient. La dose officiellement recommandée après une chimiothérapie de mobilisation est de 5 μ g/kg/jour.

Les doses et la durée d'administration varient en fonction de la chimiothérapie préalablement reçue. Pour les protocoles où le G-CSF est utilisé seul, la posologie est généralement de 10 μ g/kg/jour en 1 ou 2 injections sous cutanée sur une période de 5 à 7 jours. La mobilisation des progéniteurs est le plus souvent effective entre le 4^{ème} et le 6^{ème} jour avec un pic observé au 5^{ème} jour [33].

Cependant beaucoup de patients peuvent ne pas réussir à mobiliser suffisamment les cellules souches pour la greffe en réponse à la chimiothérapie. Dans ce cas une deuxième ou une troisième mobilisation pour avoir une quantité adéquate des cellules souches sont programmées [35-36].

La réalisation d'une autogreffe est conditionnée par l'obtention d'un greffon autologue riche et fonctionnel capable de reconstituer l'hématopoïèse à long terme du patient.

- Dans l'étude faite par L. Giulino-Roth et al tous les patients ont reçu une mobilisation par chimiothérapie associé au facteur de croissance [24]..
- -concernant l'étude réalisée en Italie, les patients ont reçu une mobilisation par la chimiothérapie associée au facteur de croissance [25-26].
- Dans l'étude faite par Amr Abdallah et al tous les patients ont subit une mobilisation par la chimiothérapie associée au facteur de croissance (G-CSF) [27-28].
- Dans l'étude faite par Sung Chul Won et al, 33 patients avec un LNH ont subit une mobilisation par la chimiothérapie associé au G-CSF [30].
- Dans notre série tous les patients atteints de lymphome (Hodgkinien et le Burkitt) ont été mobilisés par G-CSF seul.

b/ La phase de recueil :

Les cellules souches hématopoïétique (CSH) réinjectées chez les patients après la chimiothérapie haute dose, ayant pour but le renouvellement complet de la moelle osseuse, sont préalablement prélevées chez le malade par des méthodes de cytophérèse, en ce basant sur le principe que toutes les cellules sanguines n'ont pas la même masse et pourront donc être séparées par centrifugation [25,28].

La décision de recueillir des CSP se base sur la numération des cellules CD 34+ du sang circulant. Le nombre de 20 cellules CD34+/µl de sang est la valeur cible permettant d'obtenir avec une seule aphérèse $3,5 \cdot 10^6$ CD34+ /kg, quantité

minimale nécessaire à une reconstitution hématopoïétiques satisfaisante. Généralement, lorsque les valeurs de CD 34+ circulantes sont comprises entre 10 et 20 μ l, la décision du moment optimal pour le recueil sera déterminée en fonction de l'évolution de sortie d'aplasie du patient calculée grâce au nombre de globules blancs [36].

Un taux de cellules CD34+ supérieur à 5×10^6 CD34+ /kg permet après conditionnement, une réduction de la thrombocytopénie, du nombre de Transfusions plaquettaires et de la durée d'hospitalisation [37-38].

Donc chez un patient, les cellules souches hématopoïétiques périphériques peuvent être prélevées par cytophèreses soit :

- En sortie d'aplasies de chimiothérapie profitant de la stimulation de la moelle osseuse renforcée par la prescription de facteurs de croissance (G-CSF) ;
- À l'état basal par la prescription de facteurs de croissance seuls (GCSF).

La prescription de facteurs de croissance à la dose de 10 mg/kg par jour par voie sous-cutanée pendant cinq jours est suivie de la collecte des cellules souches Hématopoïétiques périphériques par cytophèrese.

Dans les deux cas, les collectes sont réalisées au moment où il y a suffisamment de cellules souches hématopoïétiques périphériques disponibles.

Chez le patient, un dosage de cellules CD34+ dans le sang vérifiera que la cytophèrese peut être débutée. [39]

Ainsi le nombre de cytophères nécessaires et le succès de la transplantation sont déterminés par l'efficacité de la mobilisation des cellules souches [40].

Le sang du donneur va suivre une circulation dite extra corporelle (CEC) dans un kit stérile à usage unique. Une poche de sang sera prélevée avec un débit de 50 à 70 ml/mn à partir d'un abord veineux central puis sera centrifugée.

Les éléments sanguins seront séparés en fonction de leur densité et un capteur viendra prendre la couche de globule blanc où se trouvent les CSH. Le reste du sang sera réinjecté au donneur.

Du calcium est ajouté sur la voie de retour car dans le circuit se trouve un anticoagulant, le citrate, qui permet d'éviter que le circuit ne se bouche. Il y a toujours un peu de citrate qui revient vers le donneur, sans danger puisqu'il ne peut pas entraîner de saignement mais il peut faire baisser le calcium sanguin. L'addition de calcium évite au donneur d'avoir des sensations de fourmillements aux extrémités, des crises de spasmodie ou de tétanie.

L'obtention de greffon contenant un nombre satisfaisant de cellules CD 34+ est en général possible après 1 ou 2 aphérèses traitant 2 à 3 fois la masse sanguine en 3 heures environ. Des cytopénies transitoires ont été rapportées dans les jours qui suivent le don, et plus rarement des cas de neutropénies. Des thrombopénies sont plus fréquemment observées et peuvent nécessiter une transfusion de plasma [33-34].

- Dans l'étude faite Amr Abdallah et al, la dose médiane de CD34 était de $3,2 \times 10^6$ /poids du receveur (allant de $2,1$ à 17×10^6) [27-28].

- Dans l'étude faite par C.furlan et al, la dose médiane de CD34 était de $4,6 \times 10^6$ [25-26].
- Dans notre étude la dose médiane de CD34+ pour les patients avec un LH était de $4,5 \times 10^6$ et de $3,6 \times 10^6$ pour le patient présentant le lymphome de Burkitt.

c/ Traitement et conservation du greffon

Une fois le prélèvement terminé, il est acheminé vers une banque de stockage puis analysé pour déterminer le nombre de cellules prélevées. Si ce nombre n'est pas suffisant, un deuxième prélèvement est programmé pour le lendemain.

Exceptionnellement, trois prélèvements peuvent être nécessaires. Chaque échantillon reçu est qualifié et soumis à différents contrôles [41] :

- Numération des cellules nucléées: réalisée par une technique automatique (hémogramme) et par une technique manuelle sur cellule de Malassez.
- Viabilité: Elle est déterminée par coloration au Bleu Trypan et/ou par incorporation de 7-AAD et permet de vérifier le nombre de cellules CD34+ viables, surtout pour les produits décongelés.
- Numération des cellules CD34+: L'analyse est réalisée par des techniques de cytométrie en flux.
- Test clonogénique des progéniteurs CFU-GM: Les cellules sont ensemencées dans un milieu semi-solide à base de méthylcellulose. Les cultures sont ensuite incubées à 37°C en présence de 5% de CO₂ et en atmosphère humide pendant 14 jours. L'estimation du nombre et du type de colonies est réalisée au jour 14.

- Contrôles bactériologique et fongique: Elle consiste en une hémoculture automatique de 10 jours sur milieux aérobie et anaérobie. Ces qualifications sont un pré-requis obligatoire avant libération de la poche pour une utilisation thérapeutique.

La méthode classique pour cryoconserver les CSH se fait dans de la vapeur d'azote liquide à - 196°C jusqu'à la greffe. Plus récemment, une méthode simplifiée a été proposée qui consiste à utiliser du diméthylsulfoxyde (DMSO) à 5 % comme cryoprotecteur associé à une congélation directe dans un congélateur mécanique à - 80 °C. Cependant, à cette température, la durée de conservation ne peut dépasser 6 mois alors que dans d'azote liquide la durée de conservation pourrait atteindre plusieurs dizaines d'années [42-43].

d/ Protocole d'administration des cellules souches hématopoïétiques :

La sévérité et la fréquence des complications reliées à la greffe des cellules souches justifient l'implantation de conditions particulières d'isolement et de prévention des infections durant l'hospitalisation.

En effet, il est essentiel que l'enfant soit hospitalisé en isolement strict, et ce pour une durée minimale de quatre semaines, et seul un membre de la famille (un des parents) et l'équipe de soins sont autorisés à entrer dans la chambre de l'enfant greffé [44].

Une diète faible en microorganismes (interdiction de fruits et légumes frais, diminution des produits laitiers, etc.) est également instaurée afin de diminuer les risques de contamination [45].

Ces mesures préventives sont maintenues jusqu'à ce que les fonctions immunitaires de l'enfant soient revenues à un niveau acceptable.

Avant l'administration des greffons préalablement collectés et conservés, il faut décongeler les CSH qui ont été cryoconservées. Cela se fait par un réchauffement rapide au bain marie à 37°C ou 40°C puis par un lavage du greffon pour éliminer le DMSO [46].

Après décongélation et lavage, les CSP sont remises en suspension dans un milieu biologique contenant l'albumine humaine.

Ces greffons sont ensuite transportés vers l'unité de greffe dans des enceintes isothermes (température de départ autour de 20, 8C).

L'administration du greffon est réalisée de manière assez simple, La procédure ressemble à une transfusion sanguine, mais doit être administrée dans un gros vaisseau sanguin (cathéter central) ou plus rarement dans une voie périphérique [47].

Le plus souvent il n'y a qu'une seule perfusion des CSH du donneur mais le nombre dépend du poids du patient et peut être augmenté si cela est nécessaire.

Les effets secondaires qui peuvent être rencontrés et qui sont dus à la faible quantité de DMSO restant dans le greffon sont des vertiges légers, des sensations de picotement dans les mains et les pieds, des maux de tête, des refroidissements, des tremblements et des crampes musculaires mais cela est rare. Tous ces effets sont temporaires et disparaîtront quelques minutes à quelques heures après la perfusion.

Des infections bactériennes, virales et fongiques très nombreuses peuvent contaminer le receveur immunodéprimé. Pour éviter au mieux ces infections, des traitements prophylactiques sont mis en place après la greffe [48].

Un bilan infectieux systématique doit être réalisé avant la greffe, comprenant des sérologies virales systématiques (hépatites A, B et C, les sérologies des virus HIV, Herpès simplex virus (HSV) et CMV). La sérologie VZV n'est pas systématique. Les prélèvements périphériques bactériologiques, mycologiques et parasitaires doivent être pratiqués chez tous les patients pendant la période d'hospitalisation péri greffe [49].

Les mesures prophylactiques suivantes sont obligatoires :

- Isolement dans une chambre à flux laminaire.
- Décontamination digestive totale : tous les patients doivent recevoir une prophylaxie antibactérienne par décontamination digestive par antibiothérapie par voie orale non absorbable associant la colimycine, la tobramycine et la vancomycine, une prophylaxie antifongique par amphotéricine B par voie orale et une alimentation stérile.

III- LA GREFFE DES CELLULES SOUCHES DANS LES LYMPHOMES DE HODGKIN DE L'ENFANT

Les progrès réalisés dans la prise en charge du lymphome de Hodgkin de l'enfant ont permis d'obtenir des survies sans maladie à long terme chez la plupart des enfants et adolescents porteurs de maladie de Hodgkin. Les protocoles actuels de traitement permettent une survie sans maladie chez 70 à 90% des patients avec des stades avancés et chez 85 à 100% des patients atteints d'une maladie localisée.

Le succès de ces protocoles est attribué à l'amélioration des techniques d'imagerie diagnostique, des progrès réalisés dans le développement de combinaisons plus efficaces de chimiothérapie et à l'amélioration des techniques de radiothérapie.

En raison des bons résultats de ce traitement initial (chimiothérapie et radiothérapie), les modalités thérapeutiques agressives comme la greffe des cellules souches hématopoïétiques sont généralement réservées uniquement aux patients avec une maladie réfractaire ou en rechute.

1/ La consolidation par chimiothérapie haute dose et autogreffe des cellules souches hématopoïétiques :

Le conditionnement comprend l'administration préalable d'une chimiothérapie aux doses maximales efficaces.

L'objectif est d'obtenir chez le malade [50].

- Une immunosuppression nécessaire à la prise de greffon.

- La destruction de son système hématopoïétique afin de supprimer le potentiel malin et d'assurer l'aplasie médullaire. Des doses maximales sont utilisées pour dépasser le seuil de résistance tumorale.

Classiquement, le malade est hospitalisé 10 jours avant la date de la greffe, dite jour 0. La décontamination digestive et les différentes prophylaxies médicamenteuses sont débutées. Le conditionnement est débuté environ 8 jours avant le jour 0.

Des schémas thérapeutiques standard ont été utilisés comme chimiothérapie haute dose pour les receveurs d'une autogreffe des cellules souches hématopoïétiques [51]. (TABLEAU IV)

Tableau VII : les différents schémas de conditionnement

Régime	Drogues
BEAM	<ul style="list-style-type: none"> • BCNU • Etoposide • ARA-C • Melphalan
BEAC	<ul style="list-style-type: none"> • Carmustine, • Etoposide • Cytarabine • Cyclophosphamide
CBV	<ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide, • Carmustine, • Etoposide
LEAM	<ul style="list-style-type: none"> • Lomustine • Etoposide • Ara-C • Melphalan

Le BEAM est le schéma de conditionnement couramment utilisé pour l'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques chez les patients atteints de lymphomes réfractaire ou en rechute en Europe. Alors que le CBV est largement utilisé en Amérique du nord [43].

Récemment, des études concernant la toxicité du BCNU et sa disponibilité ainsi que la disponibilité du melphalan ont déterminé un nombre croissant de centres de transplantation utilisent des schémas thérapeutiques alternatifs.

- Dans l'étude faite par L. Giulino-Roth et al en New York, les schémas préparatifs comprenaient le cyclophosphamide, etoposide et irradiation lymphocytaire totale pour 14 patients (38,9%), CBV pour 18 patients (50%) et le schéma BEAM pour 4 patients (11%) [24].
- -Tous les patients inclus dans l'étude par Amr Abdallah et al ont reçu du CMV (cyclophosphamide, melphalan, etoposide) comme schéma de conditionnement [27-28].
- Dans la série réalisée par C.furlan et al, tous les patients ont reçu le schéma BEAM [25-26].
- Dans notre série les patients greffés pour lymphome de Hodgkin, ont reçu le schéma BEAM

2 /Résultats des différents schémas de conditionnement :

Le recul montre qu'il est très nettement préférable que la maladie soit au moment de la greffe à un niveau le plus bas possible ; Les résultats des greffes réalisées dans les cas réfractaires à la chimiothérapie ont été particulièrement médiocres.

L'évaluation de la réponse à la greffe est faite dans un délai de 6 semaines. La rémission complète est définie par la disparition des signes cliniques, la normalisation des examens radiologiques (Radiographie du thorax, échographie et /ou tomodensitométrie) la normalisation de la vitesse de sédimentation, la réponse incomplète par une diminution de 50% du syndrome tumoral.

- Dans l'étude faite Amr Abdallah et aL les taux de survie globale (SG) et de survie sans événements (SSE) à 3 ans étaient de 85% et 70% respectivement [27-28].

- Dans la même étude la SG de 3 ans pour les patients > 10 ans à la transplantation était de 94% contre 65% pour les patients de 10 ans ou moins , et que les patients qui ont reçu une chimiothérapie associé à la radiothérapie avant l'autogreffe avaient une meilleure SSE à 3 ans que ceux qui ont reçu une chimiothérapie seulement (91% contre 62%), même chose pour les patients avec un PET scan négatif au moment de la greffe par rapport a ceux avec un PET Scan positif (89% contre 60%) .

- Dans l'étude réalisée par LISA. GIULINO-ROTH et aL, la survie globale (SG) et la survie sans événements (SSE) à 5 ans ont été respectivement de 68% et 53% [24].

- Dans notre étude, 4 patients ont obtenu une RC après la greffe, 1 patient est décédé après deux rechutes post-greffe et un dernier patient est décédé après allogreffe pour une rechute.

Le tableau V montre les résultats publiés sur la GSSH dans les lymphomes Hodgkiniens de l'enfant.

Tableau VIII: Les résultats selon les schémas de conditionnement

Auteur(année)	Régime	Nombre de patients	SSE	SG
BAKER(1999) [52]	- CBV - autres régimes	- 47 - 6	31%	43%
Reece (1995) [53]	CBV	-30	42%	69%
Nademanee (1995) [54]	- FTBI/CV - CBV	-22 -63	58%	75%
Horning (1994) [55]	FTBI/CV	-24	55%	47%
Kessinger[56] (1991)	CBV	-56	37%	56%
Amr abellah et al(2016) [27-28]	CBV	-34	70%	85%
C.furlan et al (2019) [25-26]	CBV,BEAM, cy/TBI	-30	---	60%
LISA G ET al (2017) [24]	- BEAM - Etoposide-cyclophosphamide et irradiation lymphocytaire totale - CBV	-36	53%	68%

La majorité des études publiées sur ACSH pour le LH ont utilisé une chimiothérapie uniquement comme régime préopératoire, dont le plus courant est le régime « CBV » qui comprend le cyclophosphamide, la carmustine et l'etoposide. Des variations de ce régime ont également été utilisés, tel que le BEAM [57-58], ou le BEAC [58-59], avec un niveau globale similaire de taux de réponse.

D'autres études ont inclus des patients ayant reçu un schéma préopératoire qui ont inclus la TBI fractionné en combinaison avec le cyclophosphamide et l'etoposide, mais ces études n'ont pas mis en évidence de taux de survie supérieurs (ou inférieurs) à ceux des schémas de chimiothérapie uniquement [60-61].

3/ Les facteurs pronostiques affectant la survie après transplantation des cellules souches hématopoïétiques :

Dans la littérature, il y a plusieurs facteurs différents qui sont révélés être associés avec un résultat défavorable après la GCSH, et ceux ci sont détaillés dans le tableau ci dessous.

L'un des plus cohérents prédictors d'un mauvais pronostic est la réactivité de la maladie avant la GCSH chez les patients qui n'ont pas répondu à la chimiothérapie, d'autres facteurs prédisent une plus grande charge de morbidité et qui sont : la présence d'une localisation extra-ganglionnaire de la maladie, atteinte pulmonaire ou médullaire disséminée, ou un niveau élevé de LDH ont également été associés à un mauvais pronostic après la greffe.

De plus, des facteurs qui peuvent prédire une forme de maladie plus agressive, comme la courte durée entre le diagnostic et la greffe ou la présence de symptômes « B » ont également été associée à un pronostic défavorable.

Tableau IX: les facteurs pronostic affectant la survie après ACSH

Disease burden [60-62]	Disease responsiveness [62-63]	Other [64-65]
<ul style="list-style-type: none"> - extranodal site of disease, or presence of extranodal disease at transplant - Disseminated pulmonary or bone marrow disease at relapse - Disease burden > minimal at time of HSCT Elevated LDH 	<ul style="list-style-type: none"> - Number of previous chemotherapy treatments - Lack of previous chemosensitivity - Lack of response to treatment prior to HSCT - Progressive disease at HSCT 	<ul style="list-style-type: none"> - Nodular sclerosis histology - Abnormal performance status - Shorter time from diagnosis to HSCT - B symptoms - Relapse in previous radiation field

4/ La comparaison entre l'enfant et l'adulte:

En 1993, Williams et al ont publiés les résultats d'une comparaison cas par cas de maladie de Hodgkin pédiatrique avec des patients adultes du registre européen des lymphomes du groupe de greffe de moelle osseuse [66].

Cette étude a comparé 81 enfants à 81 patients adultes où la comparaison des cas a été réalisée par comparaison des principaux facteurs pronostiques pour la survie sans progression par des analyses multi variées.

Le groupe pédiatrique était composé de patients de moins de 16 ans au moment de diagnostic et avait un âge médian au moment de la GCSH de 16,9 ans, les taux de réponse et le nombre de décès liés à l'intervention était similaires entre les deux groupes, bien que la maladie veino-occlusive était plus fréquente dans le groupe pédiatrique et les complications cardiaques étaient plus fréquents dans le groupe adulte. Le taux de SSE après un suivi médian de 36 mois était de 39% pour le groupe pédiatrique et de 48% pour le groupe adulte, les taux de rechute et de progression étaient également similaires entre les deux groupes.

Cette étude suggère donc que les patients pédiatriques atteints de maladie de hodgkin ont le même résultat après une autogreffe des cellules souches comme leurs homologues adultes.

La plus grande étude pédiatrique faite à propos des patients pédiatriques atteints de MH réfractaire ou en rechute a été publiée par l'Université du Nebraska en 1999 [67], 53 patients ont été regroupés par âge au moment de la GCSH, 6 patients âgé de 13 ans, 18 patients dont l'âge allait de 13 à 18 ans, et 29 patients dont l'âge allait de 18 à 21 ans, la survie sans événement des 53 patients à 5 ans après la transplantation à été de 31% et la survie globale était de 43%. il n'y avait pas de différence significative dans la SSE et la SG entre les trois catégories d'âge.

Pour approfondir l'impact potentiel de l'âge sur la survie, cette cohorte pédiatrique a été comparée à un groupe historique de patients adultes composé de 282 patients âgés de 21 ans ou plus qui avait reçu une GCSH autologue au cours de la même Université du Nebraska et n'a trouvé aucune différence significative dans la SSE ou la SG entre ces groupes dans cette étude.

IV- L'AUTOGREFFE DES CELLULES SOUCHES

HEMATOPOÏÉTIQUES DANS LES LNH DE L'ENFANT :

Malgré les excellents résultats de traitement, une proportion d'enfants atteints de LNH rechuteront leur maladie. La chimiothérapie de sauvetage peut être efficace pour produire des rémissions, mais un petit nombre est guéri. Des résultats encore pires chez les adultes atteints de LNH en rechute ont encouragé les enquêteurs dans les années 1980 à considérer la chimiothérapie haute dose avec la greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) comme une option thérapeutique chez les patients atteints de lymphome en rechute [69-70].

Les résultats La consolidation par la chimiothérapie haute dose et ACSH

Bien que les jeunes patients soient inclus dans la plupart des grandes séries pour adultes, les différences de la distribution des histologies et de la biologie tumorale entre adultes et enfants fournissent une justification pour des études portant sur le LNH chez les enfants et les adolescents.

- Hartmann et ses collègues ont rapporté 16 enfants atteints d'un lymphome non hodgkinien en rechute, traités par BCNU à haute dose, cyclophosphamide, cytarabine et thioguanine (BACT) suivie d'une greffe de moelle osseuse autologue. Seulement 2 sur 16 étaient en rémission complète au moment du traitement à forte dose, Onze des 15 patients évaluable ont atteint une rémission complète après l'intensification et seulement Cinq patients sont restés en rémission complète prolongée de 77 à 152 semaines après le traitement [71].

Les Patients traités dans un état de RC ou RP avaient un résultat supérieur.

- Une étude réalisée par Loiseau et ses collègues portant sur 24 enfants avec un LNH en rechute ou résistant (dont 16 lymphomes à cellules B et huit lymphomes à cellules T). Les patients ont été préparé avec du busulfan avec du cyclophosphamide et /ou du melphalan. Dix-neuf des 23 évaluables à 30 jours après HSCT avaient obtenu une rémission complète. Huit patients survivaient 62 à 296 semaines après HSCT. Parmi les sept enfants atteints d'une maladie résistante avant l'autogreffe un seul est resté indemne de la maladie [71].

- Une autre étude réalisée par Bureo et ses collègues a rapporté une analyse rétrospective de 46 patients pédiatriques atteints de LNH qui ont subi une thérapie à haute dose et une greffe de cellules souches dans six centres espagnols et Des cas ont été collectés entre 1982 et 1993. L'âge médian des patients était de 9 ans, avec une tranche d'âge de 1 à 17 ans. Vingt et un cas de lymphome lymphoblastique, 19 cas de lymphome de Burkitt et 6 cas lymphome à grandes cellules [72].

Les patients ont été initialement traités par des schémas thérapeutiques variés (avec ou sans radiothérapie Au moment du traitement à haute dose), 13 étaient en première rémission complète, 21 patients ont été transplantés en deuxième rémission complète, 7 dans la troisième RC, 4 avec une maladie active sensible à la chimiothérapie et 1 avec une maladie réfractaire.

Une allogreffe de moelle osseuse a été réalisée dans 14 cas et une autogreffe de CSH dans 32 cas. Le schéma de conditionnement était le cyclophosphamide et la TBI (23 cas cyclophosphamide, Ara-C et TBI (10 cas) ou chimiothérapie seule (BEAM dans 6 cas, CBV dans 4 cas, busulfan et cyclophosphamide dans 2 cas et BACT dans 1 cas).

La survie sans événement pour les 46 patients était de 58%, avec un suivi médian de 33 mois.

- Concernant l'étude faite Sung Chul Won et al en Corée de Sud portant sur 33 patients avec LNH : 11 patients ont reçu le BEAM, 7 le BEAC, 7 le CBV, 2 le MEC (melphalan, etoposide, cyclophosphamide) et 6 ont reçu TBI/VP/Ara-C (irradiation corporelle totale à dose de 10 à 12 Gy, etoposide et Aracytine). [30]

Les résultats étaient comme suit : 21 patients vivants sans maladie, 1 patient vivant mais en rechute et 11 patients décédés.

Dans notre série le patient avec un lymphome de Burkitt a reçu un conditionnement par BU-MEL, il est vivant en rémission complète.

V / COMPLICATIONS POST GREFFE :

A/Complications à court terme :

1/ La toxicité hématologique et infectieuse :

a- Du J0 à J+30 post-greffe

Les infections liées à la transplantation résultent de la neutropénie sévère post-greffe et de l'immunodéficience qui se prolonge parfois jusqu'à un an après la transplantation.

Les infections bactériennes ont très peu d'incidence à ce stade de la greffe grâce aux mesures d'hygiène, d'asepsie, à la décontamination digestive et aux antibiotiques à très large spectre prescrits dès la survenue d'un épisode fébrile.

Chez les patients qui portent un cathéter central, les infections à *Staphylococcus aureus* et à staphylocoques coagulase négatifs sont fréquemment diagnostiquées et peuvent provoquer des sepsis.

Des infections à *Streptococcus viridans* liées aux mucites et à la prophylaxie antibiotique peuvent également se voir [73].

Les infections virales rencontrées à ce stade seront le plus généralement une réactivation de la forme latente du virus *Herpès simplex virus (HSV)*. Elle peut provoquer une gingivostomatite et des vésicules extra génitales. Le virus de la varicelle et du zona (VZV) peut également être réactivée. Ces réactivations peuvent être prévenues par de l'aciclovir ou du valaciclovir.

Les infections fongiques invasives comme les septicémies à *Candida* font partie des causes majeures de mortalité infectieuse après une greffe de CSH.

Des infections pulmonaires à *Aspergillus* mais aussi à *Cryptococcus* ou *Candida* peuvent également survenir. Des infections à mycobactéries atypiques peuvent également s'observeres [73].

Afin d'éviter ces infections, le patient est maintenu en milieu hospitalier en secteur protégé.

-dans l'étude réalisée en Espagne sur 20 enfants avec un LH, 5 patients avaient des complications infectieuses : 3 avec une septicémie (*Streptococcus viridans*, *Klebsiella*) et deux avaient une pneumonie qui a résolu sans incidents par les antibiotiques

-concernant l'étude faite en Italie ,12cas de neutropénie fébrile en été enregistrés

-Dans l'étude faite en Corée de sud, les morbidités lié à la transplantation étaient aussi suit :

11 cas d'infection (9 cas de pneumonie, un cas d'aspergillose, cas de septicémie à gram négatif)

-Dans notre série, 5 patients ont développé une neutropénie fébrile, 1 patient a développé une neutropénie sans fièvre, et 2 infections ont été documenté : 1 infection à *candida albicans* et 1 infection à staphylocoque. En plus de la neutropénie fébrile, on a noté 5 cas d'anémie et 6 cas de thrombopénie.

b- Du J+30 à J+100 post-greffe

Cette phase correspond à la fin de la neutropénie sévère induite par le conditionnement. Les barrières défensives altérées par le conditionnement, commencent à se reformer.

Les agents pathogènes le plus rencontrés pendant cette phase sont les virus du groupe Herpès et plus particulièrement le cytomégalovirus (CMV), qui peut se réactiver ou provoquer une infection primaire.

Elle se manifeste par une pneumopathie ou une hépatite mais peut également être asymptomatique [73].

D'autres virus peuvent également s'observer comme l'adénovirus qui provoque des hépatites, des pancréatites, des cystites hémorragiques et des pneumopathies, le virus respiratoire syncytial qui contamine 11 % des enfants ou encore l'HHV-6 responsable d'état fébrile ou d'encéphalite.

Les bactéries encapsulées comme *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* sont à risque d'infections potentiellement mortelles et dont la prophylaxie par les pénicillines doit être poursuivie plusieurs années.

Il existe des recommandations de vaccination pour les patients ayant reçu une greffe de CSH afin de réduire au maximum le risque d'infections tardives.

Enfin, des infections parasitaires à forte morbidité et mortalité, notamment à *Pneumocystis carinii*, peuvent survenir et nécessitent une prophylaxie par le cotrimoxazole (Bactrim®). Il a également été rapporté des cas de toxoplasmoses tardives chez quelques patients. [73].

c- > J+100 post-greffe

Le rétablissement de l'immunité se fait très progressivement après la greffe. L'immunité humorale redevient normale 1 à 4 mois après la greffe et l'immunité cellulaire après 9 à 12 mois voir plus.

Une des pathologies tardives les plus graves est la pneumopathie interstitielle diffuse causée par le CMV ou *Pneumocystis carinii* responsable d'une détresse respiratoire aiguë. Elle survient généralement dans les 4 mois après la greffe avec un pic entre la 8ème et la 12ème semaine et la mortalité dépasse 60 % [73].

2/ La toxicité digestive :

a / Mucites

C'est une inflammation de la muqueuse, le plus souvent localisée au niveau de la bouche (stomatite) et du tube digestif mais pouvant être associée à des lésions plus diffuses (muqueuse génitale et conjonctive de l'œil).

Les mucites représentent la complication la plus fréquente des greffes de CSH après un conditionnement, Elle représente une porte d'entrée aux infections et entraînent une dénutrition majeure qui peut nécessiter le recours à une nutrition parentérale [74].

La mucite oropharyngée nécessite l'utilisation d'antalgiques majeurs car elle est extrêmement douloureuse et peut conduire jusqu'à une intubation selon les cas.

La mucite digestive peut entraîner des nausées, des crampes et une diarrhée.

Généralement, le traitement se fera grâce à des bains de bouche quotidiens et à la prescription d'antiseptique (chlorhexidine), d'antibiotique (Vancomycine®), d'antifongiques (Fungizone®) et d'antalgiques (Xylocaine®, morphine) [75-76]

- Dans l'étude faite en Corée, il y avait trois cas de mucite grade III [30].

- Dans notre série 5 cas parmi les 6 cas de hodgkin en développés une mucite de gravité variable

- Le patient avec un lymphome de Burkitt a développé une mucite grade III

b/ Diarrhée, vomissements :

La diarrhée et les vomissements peuvent être rencontrés après conditionnement par la chimiothérapie haute dose.

Dans l'étude faite au Japon tous les patients ont développé des diarrhées et des vomissements [29].

Dans notre série il y avait 2 cas de diarrhées et 2 cas de vomissements.

c / Maladie veino-occlusive du foie (MVO)

La maladie veino-occlusive du foie est la deuxième complication la plus fréquente après une greffe. Elle résulte d'une atteinte endothéliale des veines hépatiques, C'est un syndrome associant une hépatomégalie douloureuse, une ascite, une cholestase ictérique, cytolysse retardée, insuffisance hépatocellulaire avec syndrome hémorragique et une inversion du flux porte à l'échographie

Le diagnostic positif est apporté par l'analyse anatomopathologique de la biopsie hépatique (thrombose des petites veines centrolobulaires)

Dans les formes les plus graves, le décès survient par défaillance multi viscérale impliquant les reins et le système cardio-pulmonaire. L'absence de traitement vraiment efficace pour cette pathologie rend nécessaire une prévention par l'utilisation de conditionnements d'intensités réduites ainsi que par l'adaptation posologique des chimio toxiques utilisés pour le conditionnement [77].

Le traitement préventif repose sur l'héparinothérapie.

- Un cas de maladie veino-occlusive du doigt a été constaté lors de l'étude réalisée en Amérique [24].

- Dans l'étude faite en Corée il y avait un cas de maladie veino-occlusive de foie grade II [30].

- Dans notre série, aucun cas de MVO n'a été enregistré.

3. Manifestation neuropsychiatriques (MNP)

Les patients greffés de CSH peuvent manifester, jusqu'à 80 jours après la greffe, des troubles neuropsychiatriques. Il est possible d'observer une altération de l'état général, une augmentation des manifestations douloureuses et le plus souvent une prolongation de l'hospitalisation. Généralement, les patients présentent un état dépressif qui se répercute sur leurs proches et le personnel soignant, ce qui au final impacte de manière négative le pronostic vital. Leur fréquence peut atteindre jusqu'à 50% des cas.

Les facteurs de risque de survenue et de gravité de ces MNP sont, avant la greffe, une élévation des phosphatases alcaline et de l'urémie et après la greffe, ce sont l'utilisation de doses élevées d'opiacés [78].

B/Complications à long terme

La majorité des patients ayant survécu sont actifs et en bonne santé à long terme mais peuvent quand même développer certaines complications tardives qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital (rechute, cancer secondaire) [51].

1- Dysfonctionnement d'organe

Le conditionnement du patient cause des dommages aux organes pouvant être irréversibles.

C'est un des problèmes majeur après la greffe de CSH qui peut toucher tous les organes.

Ainsi il faut prévoir différentes complications :

a- Complications rénales

L'élimination de certains chimio-toxiques, immunosuppresseurs et antibiotiques utilisés dans le conditionnement se fait par les reins qui sont donc particulièrement exposés. Dans certains cas, leur capacité d'élimination peut être insuffisante et causer l'apparition d'une insuffisance

Rénale.

b-Complications pulmonaires

Une atteinte pulmonaire peut apparaître du fait de la forte pénétration des produits de chimiothérapie dans les tissus pulmonaires et peut conduire à une insuffisance respiratoire et un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Il est donc nécessaire d'évaluer la fonction pulmonaire lors du bilan pré-greffe afin de réduire les risques de complications.

-Dans l'étude faite en Amérique, deux patients sont décédés de détresse respiratoire aigue et 1 patient est décédé par pneumonie interstielle à legionnella [24].

c-Complications cardiaques

Comme pour les poumons, les cellules cardiaques font subir l'impact des produits du conditionnement d'autant plus grave qu'une fois endommagées, elles ne peuvent se régénérer.

Le bilan pré-greffe devra également comporter un bilan cardiaque approfondi.

2. Stérilité

Les conditionnements détériorent systématiquement les fonctions ovarienne et testiculaire à plus ou moins long terme. Les solutions envisagées pour maintenir la fertilité chez la femme peuvent être la suppression hormonale des ovaires avant le conditionnement qui permet de récupérer une ovulation normale après la transplantation ou la cryoconservation d'ovocytes qui a démontré sa faisabilité. Les hommes deviennent habituellement stériles après

la greffe mais la conservation du sperme recueilli avant le conditionnement permet d'envisager une fécondation [79].

3- Retard de croissance

Les conditionnements donnent les problèmes de croissance sévère chez les enfants ayant reçu une irradiation corporelle totale. Une thérapie par l'hormone de croissance peut être envisagée afin d'augmenter leur taille [76].

4- Retard intellectuel

Les enfants ayant subi des traitements par chimiothérapie et/ou une irradiation corporelle totale peuvent développer un retard intellectuel de sévérité variable [82].

5- Complications malignes

L'incidence de ces complications est estimée de 4 à 5 % dans les 10 ans de la greffe, mais l'incidence à plus long terme semble nettement augmentée.

Dans les cancers, une cellule indifférenciée est une cellule qui a perdu son caractère différencié le plus souvent par le dérèglement du programme génétique qu'elle avait acquis auquel s'ajoute une multiplication anarchique car les cellules concernées ne répondent plus aux signaux régulateurs.

Les CSH sont donc de parfaites cellules cancéreuses, n'ayant aucune différenciation spécifique. La crainte d'un cancer est donc justifiée quand il est question de traitement avec des CSH car ces dernières se divisent très facilement et leur potentiel cancérigène a déjà été démontré.

Des myélodysplasie et des leucémies secondaires ont été observées et décrites après autogreffe en cas de maladie de Hodgkin, de lymphomes non Hodgkiniens

- Dans l'étude réalisée en Amérique un patient a développé une leucémie lymphoblastique aigue 10 mois après la transplantation [24].

- Dans une étude réalisée en Amérique aussi par BAKER et al à propos de 53 enfants atteints de LH et qui ont reçu une chimiothérapie haute dose associée à une autogreffe des CSH, dont le conditionnement utilisé était le CMV a objectivé que deux patients ont développé une deuxième tumeur maligne, le premier a développée un syndrome myélodysplasique 9 mois après la transplantation, le 2eme a développé une leucémie myéloïde aigue 9 mois après l'autogreffe [57].

VI- LES NOUVELLES APPROCHES DANS LA GREFFE DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES POUR LES LYMPHOMES

1/Double greffe autologue :

Afin d'améliorer les résultats de la greffe des cellules souches hématopoïétiques, certains chercheurs ont utilisé des doubles greffes pour les patients atteints de tumeurs chimio sensibles à haut risque, y compris le LH.

Une étude menée par des français faite sur 15 patients atteints de lymphomes non hodgkiniens et 9 patients atteints de MH de mauvais pronostic et qui ont reçu un régime préparatoire de BCNU ,cyclophosphamide, VP-16 et mitoxantrone, suivi après une médiane de 56 jours par un deuxième schéma préparatoire de busulfan, d 'Aracytine et de melphalan, ou TBI avec Aracytine et melphalan [80].

Ces procédures étaient associées à un degré élevé de mucite et 3 cas de maladie veino-occlusive après la deuxième greffe.

La récupération hématopoïétique a été rapide après cette procédure et 14/24 (58%) des patients sont restés dans un état de RC.

Un récent rapport des doubles transplantations autologues incluait 29 patients, a constaté que 32% de ces derniers avec une MH a constaté que 32% de ces patients avaient une MH réfractaire ont survécu à long terme [81].

Une autre étude qui a inclus des patients atteints de MH en rechute a rapporté des taux de réponse de 63% après la deuxième greffe et 83% des patients en rechute sont restés en rémission. La SG de deux ans était de 74% [82].

Des cohortes de patients plus importantes seront nécessaires pour évaluer pleinement cette approche et voir si de meilleurs résultats chez ces patients peuvent être atteints avec une toxicité acceptable.

2/ développement de la thérapie ciblée : brentuximab vedotin

Le brentuximab vedotin (SGN-35) est un conjugué anticorps médicament composé d'un anticorps monoclonal anti-CD30 humain qui est lié par une liaison covalente à la monométhyl auristatine E, un poison du fuseau. La libération de cet agent antinéoplasique se traduit par l'apoptose des cellules

tumorales exprimant l'antigène CD30, marqueur principalement exprimé par les cellules de Reed-Sternberg. Une étude internationale de phase II a été publiée en 2012 et a montré une très bonne réponse au brentuximab vedotin en monothérapie chez des patients ayant un LH réfractaire ou en rechute dans l'année suivant leur autogreffe [83].

Ce traitement est relativement bien toléré mais entraîne fréquemment des neuropathies périphériques sensitives, des nausées, une asthénie, une neutropénie. Il n'y a pas d'études pédiatriques, mais il est probable que le brentuximab vedotin va être de plus en plus utilisé dans les LH réfractaires ou en rechute après deux lignes de chimiothérapie.

Les indications actuellement en France sont :

- le traitement du lymphome hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire chez l'adulte :
 - Après greffe autologue de cellules souches,
 - Ou après au moins deux traitements antérieurs quand l'autogreffe de cellules souches ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement ;
- le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémiques récidivant ou réfractaire chez l'adulte.



Bien que La grande majorité des enfants atteints de Lymphomes (lymphome de hodgkin et LNH) puisse être guéris avec une chimiothérapie à dose conventionnelle, seule ou en association avec la radiothérapie dans les LH.

Les rechutes sont assez rares mais restent difficiles à guérir si elles surviennent précocement. Une chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pourrait, dans ces cas, permettre d'améliorer le pronostic.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est discutée dans les rechutes ou en cas de maladie réfractaires de très mauvais pronostic. Cette procédure entraîne un taux élevé de mortalité liée au traitement. Actuellement, des protocoles d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques utilisant un conditionnement d'intensité réduite sont proposés pour des patients en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Parallèlement, une thérapeutique ciblée innovante, le brentuximab, est actuellement utilisée en deuxième ligne et permet d'obtenir des résultats intéressants dans des LH en rechute.



Résumés

Résumé

TITRE : Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les lymphomes de l'enfant :
Expérience du Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique de Rabat.

AUTEUR : LATIFA LERHRIB

MOTS CLES : Lymphomes, Enfant, Cancer, Chimiothérapie Haute Dose, Autogreffe.

Les lymphomes représentent le 3^{ème} cancer pédiatrique après les leucémies et les tumeurs du système nerveux central, ils sont classés en lymphome de Hodgkin et lymphomes non Hodgkiniens.

Le traitement du lymphome de hodgkin repose essentiellement sur la chimiothérapie et la radiothérapie.

Le traitement des lymphomes non Hodgkiniens est variable en fonction du type histologique et repose dans tous les cas sur une chimiothérapie seule.

Le traitement des rechutes des lymphomes fait appel à une chimiothérapie haute dose suivie d'une autogreffe des cellules souches hématopoïétiques après une bonne réponse de la chimiothérapie de rattrapage.

Notre étude est une étude rétrospective portant sur 7 enfants suivis pour lymphomes (6 cas de LH, et 1 cas de lymphome de Burkitt) qui ont été traité par chimiothérapie haute dose suivie d'une autogreffe des cellules souches hématopoïétiques au Service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique de Rabat. Il s'agit de 6 garçons et une fille dont l'âge varie de 7 ans à 15 ans. Les indications de l'intensification par chimiothérapie haute dose avec autogreffe étaient la rechute dans 6 cas et la résistance au traitement dans un cas. Le recueil des cellules souches hématopoïétiques a été réalisé après une mobilisation par G-CSF seul. Le conditionnement utilisé dans les lymphomes de Hodgkin est le schéma BEAM alors que dans le cas de Burkitt, le schéma Bu-MEL a été utilisé. La toxicité de cette chimiothérapie de haute dose était essentiellement hématologique et muqueuse. A la date des dernières nouvelles, 5 malades sont vivants en rémission complète de leur maladie et 2 patients sont décédés suite à une rechute, dont un a été allogreffé à partir de sa sœur HLA compatible sans succès.

Abstract

Title: Autologous Peripheral-Blood stem cell transplantation in children's lymphomas: Experience of the Pediatric Hematology and Oncology Service of Rabat.

AUTHOR: LATIFA LERHRIB

KEYWORDS: Lymphomas, Child, Cancer, High Dose Chemotherapy, Autograft.

Lymphomas represent the 3rd pediatric cancer after leukemia and tumors of the central nervous system, they are classified into Hodgkin lymphoma and non Hodgkin's lymphomas.

The treatment of Hodgkin lymphoma relies mainly on chemotherapy and radiotherapy. The treatment of non Hodgkin's lymphomas is variable depending on the histological type and in all cases is based on chemotherapy alone.

The Treatment for relapsed lymphomas involves high dose chemotherapy followed by an autologous hematopoietic stem cell transplant after a good chemotherapy response. A retrospective study was conducted at the Pediatric Hematology and Oncology service of Rabat, 7 children was included (6 cases of Hodgkin lymphoma, and 1 case of Burkitt lymphoma) who were treated with high- dose chemotherapy followed by an autograft of hematopoietic stem cells at the Department of Hematology and of Pediatric Oncology of Rabat. These are 6 boys and a girl ranging in age from 7 to 15 years old. The indications for intensification by high-dose chemotherapy were relapse in 6 cases and resistance to treatment in one case. The hematopoietic stem cell collection was carried out after mobilization by G-CSF alone. The conditioning used in Hodgkin's lymphomas is the BEAM scheme was used. The toxicity of this high-dose chemotherapy was essentially hematological and mucous. 5 patients are alive in complete remission and 2 patients have died following a relapse, one of which was allografted from his sister HLA compatible without success.

ملخص

العنوان: زرع الخلايا الجذعية لدى الأطفال المصابين بالأورام اللمفاوية : تجربة قسم الدم و الأورام لدى الأطفال بمستشفى الأطفال بالرباط
المؤلف: لطيفة الغريب

الكلمات المفتاحية: الأورام اللمفاوية ، سرطان ،الأطفال ، جرعة عالية من العلاج الكيميائي ، زراعة الخلايا الجذعية.

تمثل الأورام اللمفاوية سرطان الأطفال الثالث بعد سرطان الدم وأورام الجهاز العصبي المركزي، وتصنف إلى سرطان الغدد الليمفاوية هودجكين والأورام اللمفاوية غير هودجكين.

يعتمد علاج ليمفوما هودجكين بشكل رئيسي على العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي.

علاج الأورام اللمفاوية غير هودجكين متغير حسب النوع النسيجي وفي جميع الحالات يعتمد على العلاج الكيميائي وحده. يتضمن علاج الأورام اللمفاوية في حالة الانتكاس على العلاج الكيميائي بجرعة عالية يتبعه زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم ذاتياً بعد استجابة للعلاج الكيميائي الاستدراكي.

دراستنا هي دراسة استذكارية ل 7 أطفال مصابين بأورام لمفاوية (6 حالات من سرطان الغدد الليمفاوية هودجكين ، وحالة واحدة من سرطان الغدد الليمفاوية بوركيت) الذين تمت معالجتهم بالعلاج الكيميائي بجرعة عالية تليه عملية زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم ذاتيا بقسم أمراض الدم والأورام عند الأطفال بمستشفى الأطفال بالرباط ، 6 فتيان وفتاة تتراوح أعمارهم بين 7 إلى 15 سنة. كانت دلالات التكتيف بواسطة العلاج الكيميائي بجرعة عالية مع زرع الخلايا، الانتكاس في 6 حالات ومقاومة العلاج في حالة واحدة.

تم إستخراج الخلايا الجذعية المكونة للدم بعد التعبئة بواسطة عامل النمو G-CSF فقط. التكييف المستخدم في الأورام اللمفاوية في هودجكين هو مخطط BEAM بينما في حالة بوركيت ، تم استخدام مخطط Bu-MEL. و كانت سمية هذا العلاج الكيميائي بجرعة عالية متمثلة أساسا في سمية الدم و الغشاء المخاطي.

اعتبارا من تاريخ آخر الأخبار، يعيش 5 مرضى في شفاء تام من مرضهم وتوفي اثنان بعد الانتكاس، أحدهما تم تطعيمه بالخلايا الدموية لشقيقته HLA المتوافقة دون نجاح.



ANNEXE I : la fiche d'exploitation

1- IDENTITE

Numéro de l'étude:

Nom:

Prénom:

HO:

Sexe: F M Date de naissance:

Age:

Lieu de résidence : Rural Urbain

Payant RAMED CNOPS CNSS Autre : Tél :

2- SIGNES CLINIQUES Date du diagnostic du lymphome :

- Début des symptômes : jours:

- Motif de la première consultation :

- Fièvre : oui non NP Degré :

- Sueurs : oui non NP

- Adénopathies périphériques : oui Non Siège :

Dessiner un bonhomme :

- Amaigrissement oui non

Poids.....kg, DS : ; Taille.....cm, DS :

- Hépatomégalie oui non , Mensurations : cm

- SMG : oui non , Mensurations : cm

- Autre masse : oui non , siège :

- Autres symptômes oui non Si oui, lesquels.....

3- IMAGERIE

- Echographie abdominale : - Foie: HMG Homogène nodules
- Rate SMG Homogène nodules
- Adénopathies profondes : - Autres anomalies :
- Radio du thorax : Normale anormale

Résultat :

- TDM thoraco-abdomino-pelvienne : faite non faite

Résultat :

- Autre imagerie :

4- ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Date de la Biopsie :

Siège : Mensuration du ganglion biopsié :

Morphologie :

Immunophénotypage :

Conclusion :

5-BILAN BIOLOGIQUE

- NFS GB : , PNN : Hb : , VGM : , TCMH : Plaquettes:
- Ionogramme sanguin Urée : Créatinine : , Kaliémie :
- Protides : , albumine : , LDH : , Ferritine : EPP :
- CRP : , VS :
- Acide urique : , calcémie : , phosphorémie :
- GPT : / GOT : / PAL : / Bil totale : / Bil directe /LDH :
- TP : TCA : fibrinogène :

6- Bilan d'extension

- BOM : Normale anormale Non faite
- Scintigraphie osseuse Normale anormale Non faite
- TDM CTAB :

7- Classification Ann Arbor : 1, 2, 3 ou 4

8- TRAITEMENT

- Protocole : - Groupe de Risque :

1- CHIMIOTHERAPIE 1^{ère} LIGNE :

Nom	Cure 1	Cure 2	Cure 3	Cure 4	Cure 5	Cure 6	Cure 7	Cure 8
Date								
Toxicité	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non
-Type de toxicité								
- Traitement								
Délai								

Evaluation de la réponse avant radiothérapie

Tumeur primitive : RC ($\geq 90\%$) : RP > 50% Très bonne rémission partielle
 Progression

Métastases :

2- RADIOTHERAPIE

- Date de début : Délai entre dernière cure et début de la radiothérapie (jours) :

- Volume cible : - Dose totale :

- Etalement : - Fractionnement :

- Incidents : - Type de rayon :

SUIVI

Rechute : oui non à quelle distance du début (.....)

Siège : modalité du traitement :

3- CHIMIOOTHERAPIE 2^{ème} LIGNE :

Nom	Cure 1	Cure 2	Cure 3	Cure 4	Cure 5	Cure 6
Date						
Toxicité -Type de toxicité -Traitement	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non
Délai						

4- CHIMIOThERAPIE 3^{ème} LIGNE :

Nom	Cure 1	Cure 2	Cure 3	Cure 4	Cure 5	Cure 6
Date						
Toxicité -Type de toxicité -Traitement	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non
Délai						

Indication de la greffe :

Recueil de cellules souches périphériques

- Date cytophérèse : Type de mobilisation : G-CSF Sortie d'aplasie

- Dose : Nombre de jour : Nombre de cyta :

- N° CD34 prélevés 10⁶ : - Centre préleveur :

5- CHIMIOThERAPIE HAUTE DOSE

Cure	Date	Dose P: SC:	CD34 réinjecté 10 ⁶	Quantité ml greffée
BICNU mg				
ETOPOSIDE mg				
ARACYTINE mg				
MELPHALAN mg				

J0 greffe :

G-CSF : dose : Du au

Toxicité de la chimiothérapie haute dose :

Reconstitution hématologique :

- PNN > 500 : à J post greff - Plaquettes > 20 000 : à J post greffe. Date de sortie de l'unité :

8 – SUIVI APRES GREFFE

Date					
Imagerie					
NFS					

Date des dernières nouvelles / /

VIVANT Oui Vivant en Rémission complète Vivant en rémission partielle

Non

RECHUTE : Oui date de la rechute : / /

Localisation : Traitement de rattrapage : Evolution :

DECES Date du décès : / /

Cause du décès : Tumeur

Toxicité du traitement Autre (en clair)

ANNEXE II: Classification d'Ann ARBOR

Classification	Description
Stade I	atteinte d'une seule aire ganglionnaire. IE : atteinte localisée d'un seul territoire extra ganglionnaire.
Stade II	atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme. IIE : atteinte Extra ganglionnaire unique avec une ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme.
Stade III	atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme. IIIS : avec atteinte splénique. IIIE : avec atteinte extra ganglionnaire localisée.
Stade IV	atteinte viscérale (foie, poumon, moelle, os) avec au moins une atteinte ganglionnaire, ou atteinte médullaire

Auxquels il peut être ajouté les lettres :

E : ajouté aux stades I, II ou III, s'il y a une atteinte viscérale contiguë

A : si aucun signe de B.

B : s'il y a amaigrissement inexpliqué de plus de 10 % du poids du corps en moins de 6 mois ou fièvre inexpliquée >38°C de plus de 8 jours ou sueurs nocturnes profuses.

X : Masse tumorale volumineuse (en anglais : bulky) >10 cm ou rapport MT > 0,35 (index cardio-thoracique à la radiographie pulmonaire).

S : en cas d'atteinte splénique

ANNEXE III : protocole MA-MDH 2012

les groupes pronostiques

Groupe favorable :

- Stades I et IIA et
- IMT < 0.33 et
- Volume tumoral ganglionnaire <6 cm et
- Pas d'atteinte contiguë

Groupe défavorable : Tous les patients non inclus dans le groupe Favorable :

- IIB, III, IV ou
- Bulkymediastinal avec IMT \geq 0.33 ou
- Adénopathies > 6 cm ou
- Atteinte viscérale contiguë quel que soit le stade

- Chimiothérapie du groupe favorable

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

Les cures sont à faire si PNN > 1000 éléments/mm³ et plaquettes > 100000 éléments/mm³.

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
Prednisone	40 mg/m ²	Per os	J1 à J 15

- **Chimiothérapie du groupe défavorable**

Les patients du groupe défavorable sont traités par une chimiothérapie comportant 2 cures

OPEA suivies de 4 cures COPDAC administrés tous les 28 jours.

Les cures sont à faire si PNN > 1000 éléments/mm³ et plaquettes > 100000 éléments/mm³

CURE : OEPA

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J8	J15
VINCRIStINE : 1.5 mg/m ² (oncovin)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ETOPOSIDE : 125mg/m ² IV		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DOXORUBICINE : 40 mg/m ²	<input type="checkbox"/>							<input type="checkbox"/>
PREDNISONE : 60 mg/m ²	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CURE COPDAC

	J1	J2	J3	J8	J15
VINCRIStINE : 1.5mg/m ²	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
ENDOXAN : 500 mg/m ²	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
DACARBAZINE : 250 mg/m ²	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PREDNISONE : 40mg/m ²	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Bibliographie

- [1] **Averill LW, Acikgoz G, Miller RE, Kandula VVR, Epelman M.** Update on Pediatric Leukemia and Lymphoma Imaging. *Semin Ultrasound CT MRI* 2013;34:578-599.
- [2] **Chung EM, Pavo M.** Pediatric Extranodal Lymphoma. *Radiol Clin N Am* 54 (2016) 727–746.
- [3] **Iyer VK.** Pediatric Lymphoma Diagnosis: Role of FNAC, Biopsy, Immunohistochemistry and Molecular Diagnostics. *Indian J Pediatr.* 2013 sep ; 80(9):756–763.
- [4] **Patte C.** Les lymphomes malins non-hodgkiniens de l'enfant. *Oncologie.* 2006; 8:543–545.
- [5] **Brousse N, Vasiliu V, Michon J, Canioni D.** Lymphomes non hodgkiniens de l'enfant. *Ann Pathol.* 2004;24:574- 86.
- [6] **Feugier P, Perrot A.** Lymphomes non hodgkiniens : prise en charge. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Traité de Médecine Akos* ; 2002. P. 4-0180.
- [7] **Fermé C, Reman O.** Lymphome de Hodgkin de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Hématologie* ;2011 p.13-016-A-05.
- [8] **Jaglowksi SM, Linden E, Termuhlen AM, Flynn JM.** Lymphoma in adolescents and young adults. *Semin Oncol* 2009;36:381–418.
- [9] **Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, Uslenghi C.** Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975;36:252–9.

- [10] **Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE.** Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003;21:3431–9.
- [11] **Claudea L, Schell M.** Maladie de Hodgkin : spécificités de la prise en charge en pédiatrie. *Cancer Radiother* 2009;13:527–9.
- [12] **Drouet F, Cahu X, Pointreau Y, Denis F, Mahé MA.** Lymphome de Hodgkin. *Cancer Radiother* 2010;14:S198–209.
- [13] **Smith RS, Chen Q, Hudson MM, Link MP, Kun L, Weinstein H, et al.** Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:2026–33.
- [14] **Schellong G.** The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: the experience of the German-Austrian Study-Group since 1978. German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *Ann Oncol* 1996;7:67–72.
- [15] **Brousse N, Vasiliu V, Michon J, Canioni D.** Lymphomes non hodgkiniens de l'enfant. *Ann Pathol.* 2004;24:574- 86.
- [16] **Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, et al.** (2006) Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol* 26: 491-499
- [17] **Patte C, Auperin A, Michon J, et al.** (2001) The Société française d'oncologie pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 97: 3370-3379

- [18] **Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al.** (2005) The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* 105: 948-958
- [19] **Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al.** Intensive all-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 2000; 95:416–421.
- [20] **Jouet J.P.** Les greffes de cellules souches hématopoïétique. Université de Lille 2 - Faculté de médecine [en ligne]. 2007 [consulté le 13 mars 2011]. Disponible sur : http://medecine.univ-lille2.fr/pedagogie/contenu/modtransv/module08/item127/greffes_cel_souches_hematop.pdf
- [21] **Boccaccio C, Haioun C.** Greffes de cellules souches hématopoïétiques. MASSON,2007, 165 p.
- [22] Programme de greffe de cellules souches Hematopietiques del’Hôpital Maisonneuve-Rosemont. Les complications [en ligne], 2010 [consulté le 02 avril2011]. Disponible sur : <http://www.gmo-hmr.org/fr/grandPublic.php>
- [23] **A. Grenier, E.Tchermonog, N. Lombion,** Hodgkin Lymphoma *Hématologie* 2.015 ; 21 : 4-9
- [24] **Bradley MB, Cairo MS.** Stem cell transplantation for pediatric lymphoma: past, present and future. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:149–158.

- [25] **Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al.** Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993;341:1051–4.
- [26] **Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al.** German Hodgkin's lymphoma study group and lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation: aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2065–71.
- [27] **Pritchard-Jones K, Hargrave D.** Declining childhood and adolescent cancer mortality: great progress but still much to be done. *Cancer*. 2014;120(16):2388-2391.
- [28] **Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al.** Standard and increased dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2386-2395.
- [29] **Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, Cairo MS, Gross TG, Woessmann W, et al.** Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: progress through effective collaboration, current knowledge, and challenges ahead. *J Clin Oncol*. 2015;33:2963–74.
- [30] **Sandlund JT, Downing JR, Crist WM (1996)** Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 334:1238–1248

- [31] **Chao NJ, Schriber JR, Grimes K, et al.** Granulocyte colony-stimulating factor “mobilized” peripheral blood progenitor cells accelerate granulocyte and platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Blood*. 1993;81:2031.
- [32] / **Ho AD, Gluck S, Germond C, et al.** Optimal timing for collections of blood progenitor cells following induction chemotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for autologous transplantation in advanced breast cancer. *Leukemia*. 1993;7:1738-1746.
- [33] **Boccaccio C, Haioun C.** Greffes de cellules souches hématopoïétiques. MASSON, 2007, 165 p.
- [34] **YAKOUB-AGHA I.** La greffe de cellules souches hématopoïétiques. Fédération leucémie espoir [en ligne]. 2009 [consulté le 06 février 2011]. Disponible sur : http://www.leucemie-espoir.org/IMG/pdf/yakoubaghaquimper20091_1_.pdf
- [35] **O. Hequet** The methods used to collect hematopoietic stem cells Centre de santé, banque de tissus et cellules, établissement français du sang (EFS), Pavillon I, hôpital Édouard-Herriot, 5, place d'Arsonval, 69003 Lyon
- [36] **Haas R, Mohle R, Fruehauf S, et al.** Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. *Blood*. 1994;83: 3787-3794.
- [37] **Kuittinen T, Nousiainen T, Halonen P, et al.** Prediction of mobilization failure in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:907-912.

- [38] **Stojanoski Z, Georgievski B, Pejkov H, Pivkova A, Cevreska L, Genadieva-Stavrik S, et al.** Stem Cell Transplantation – New treatment approaches:Contributions. Sec Biol Med Sci 2008;XXIX/2:71–844.
- [39] **Haas R, Ho AD, Bredthauer W, et al.** Successful autologoustransplantation of blood stem cells mobilized with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Exp Hematol. 1990;18:94.
- [40] **Glaspay JA, Shpall EJ, Lemaistre CF, Briddell RA, Menchaca DM, Turner SA, et al.** Peripheral blood progenitor cell mobilization using stem cell factor in combination with filgrastim in breast cancer patients. Blood 1997;90:2939–51
- [41] Société de Leucémie et Lymphome du Canada. Greffe de cellules souches du sang et de la moelle osseuse. [en ligne]. 2008 [consulté le 06 février 2011]. Disponible sur : http://www.leucemie-espoir.org/IMG/pdf/yakoubaghaquimper20091_1_.pdf
- [42] **Bensoussan** Danièle. Diaporama de cours « les cellules souches hématopoïétiques utilisées en thérapeutique »
- [43] Etablissement français du sang, Rhône-Alpes. Banque de Cellules [en ligne], 2007 [consulté le 12 mars 2011]. <http://www.biobanques.fr/spip/spip.php?article89>
- [44] **Kulkarni S, Kaye D, Bloor A.** Safety and Efficacy Of Lomustine (CCNU) Substituting Carmustine (BCNU) in conditioning for autologous haematopoietic stem cell transplantation in lymphoma. a retrospective analysis of two patient cohorts over a ten year period. Blood. (2013) 122:2127.

- [45] **Khattry N, Gupta A, Jain R, Gore A, Thippeswamy R, Jeevangi N, et al.** LACE versus BEAM conditioning in relapsed and refractory lymphoma transplant: retrospective multicenter analysis of toxicity and efficacy. *Int J Hematol.* (2016) 103:292–8. doi: 10.1007/s12185-015-1927-5
- [46] **Cohen, M. Z., Ley, C., & Tarzian, A. J.** (2001). Isolation in blood and marrow transplantation. *Western Journal of Nursing Research*, 23(6),592-609.
- [47] **Ezzone, S. & Schmit-Pokomy, K.** (2007). *Blood and marrow stem cell transplantation: Principles, practice, and nursing insights.* Sudbury: Jones and Bartlett Publishers.
- [48] **Société de Leucémie et Lymphome du Canada.** Greffe de cellules souches du sang et de la moelle osseuse. [en ligne]. 2008 [consulté le 06 février 2011]. Disponible sur : http://www.leucemie-espoir.org/IMG/pdf/yakoubaghaquimper20091_1_.pdf
- [49] **Hummelsberger M.** Greffe de cellules souches hematopoiétiques et ses complications infectieuses. [en ligne]. [consulté le 20 mars 2011]. Disponible sur : http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/seminaires_desc/2005-mai/DESCmai-2005-Hummelsberger.pdf
- [50] **Benakli M, Hamladji R.M, Ahmed-Nacer R.** L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement atténué. Société algérienne d'hématologie et de transfusion sanguine, 2008.

- [51] **Martínez AS. Classical Hodgkin's Lymphoma.** In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Heidelberg: EBMT; Springer Open (2019). p. 653–62.
- [52] **Baker KS, Gordon BG, Gross TG, et al.** Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 1999; 17:825–831
- [53] **Reece DE, Phillips GL.** Intensive therapy and autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease in first relapse after combination chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 1996; 21:245–253.
- [54] **Nademanee A, O'Donnell MR, Snyder DS, et al.** High-dose chemotherapy with or without total body irradiation followed by autologous bone marrow and/or peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease: results in 85 patients with analysis of prognostic factors. *Blood* 1995; 85:1381–1390.
- [55] **Horning SJ, Negrin RS, Chao NJ, et al.** Fractionated total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide plus autografting in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1994; 12:2552–2558.
- [56] **Kessinger A, Bierman PJ, Vose JM, Armitage JO.** High dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by autologous peripheral stem cell transplantation for patients with relapsed Hodgkin's disease. *Blood* 1991; 77:2322–2325.

- [57] **Wang EH, Chen YA, Corringham S, et al.** High-dose CEB versus BEAM with autologous stem cell transplant in lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34:581–587.
- [58] **Lancet JE, Rapoport AP, Brasacchio R, et al.** Autotransplantation for relapsed or refractory Hodgkin's disease: long-term follow-up and analysis of prognostic factors. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22:265–271.
- [59] **Vose JM, Bierman PJ, Lynch JC, et al.** Transplantation of highly purified CD34⁺Thy-1⁺ hematopoietic stem cells in patients with recurrent indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7:680–687.
- [60] **Horning SJ, Chao NJ, Negrin RS, et al.** High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford university results and prognostic indices. *Blood* 1997; 89:801–813.
- [61] **Nademanee A, O'Donnell MR, Snyder DS, et al.** High-dose chemotherapy with or without total body irradiation followed by autologous bone marrow and/or peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease: results in 85 patients with analysis of prognostic factors. *Blood* 1995; 85:1381–1390.
- [62] **Baker KS, Gordon BG, Gross TG, et al.** Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 1999; 17:825–831.

- [63] **Wheeler C, Eickhoff C, Elias A, et al.** High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide with autologous transplantation in Hodgkin's disease: a prognostic model for treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transpl* 1997; 3:98–106.
- [64] **Bierman PJ, Bagin RG, Jagannath S, et al.** High dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic rescue in Hodgkin's disease: long term follow-up in 128 patients. *Ann Oncol* 1993; 4:767–773.
- [65] **Crump M, Smith AM, Brandwein J, et al.** High-dose etoposide and melphalan, and autologous bone marrow transplantation for patients with advanced Hodgkin's disease: importance of disease status at transplant. *J Clin Oncol* 1993; 11:704–711.
- [66] **Williams CD, Goldstone AH, Pearce R, et al.** Autologous bone marrow transplantation for pediatric Hodgkin's disease: a case matched comparison with adult patients by the European bone marrow transplant group registry. *J Clin Oncol* 1993; 11:2243–2249.
- [67] **Baker KS, Gordon BG, Gross TG, et al.** Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 1999; 17:825–831.
- [68] **Anderson JR, Jenkin RD, Wilson JF, et al.** Long-term follow-up of patients treated with COMP or LSA2L2 therapy for childhood non-Hodgkin's lymphoma: a report of CCG-551 from the children's cancer group. *J Clin Oncol* 1993; 11:1024–1032.

- [69] **Kobrinsky NL, Sposto R, Shah NR, et al.** Outcomes of treatment of children and adolescents with recurrent non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease with dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine, and l-asparaginase, maintenance chemotherapy, and transplantation: children's cancer group study CCG-5912. *J Clin Oncol* 2001; 19:2390–2396.
- [70] **Hartmann O, Pein F, Beaujean F, et al.** High-dose polychemotherapy with autologous bone marrow transplantation in children with relapsed lymphomas. *J Clin Oncol* 1984; 2:979–985.
- [71] **Loiseau HA, Hartmann O, Valteau D, et al.** High-dose chemotherapy containing busulfan followed by bone marrow transplantation in 24 children with refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8:465–472.
- [72] **38. Bureo E, Ortega JJ, Munoz A, et al.** Bone marrow transplantation in 46 pediatric patients with non- Hodgkin's lymphoma. Spanish working party for bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15:353–359.
- [73] **Martin P, Aulagner G.** La greffe de cellules souches hématopoïétiques. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*, 2009, vol 5, n°20, p. 16-28.
- [74] **RIBAUD P.** Complications infectieuses des greffes de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. *Le courrier de la transplantation*. Septembre 2002, vol 2, n°3, p.111-114.

- [75] **Programme De Greffe De Cellules Souches Hematopietiques** de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont. Les complications [en ligne], 2010 [consulté le 02 avril 2011]. Disponible sur : <http://www.gmo-hmr.org/fr/grandPublic.php>
- [76] **Calop J, Limat S, Fernandez C.** Pharmacie clinique et thérapeutique, 3^{ème} édition. Masson, 2008
- [77] **Jouet J.P.** Les greffes de cellules souches hématopoïétique. Université de Lille 2 - Faculté de médecine [en ligne]. 2007 [consulté le 13 mars 2011]. Disponible sur : http://medecine.univ-lille2.fr/pedagogie/contenu/modtransv/module08/item127/greffes_cel_souches_hematop.pdf
- [78] **Fann J.R, Hubbard R.A.** Manifestations neuropsychiatriques liées aux greffes de cellules souches hématopoïétiques. France hémato, 2011 n° 445.
- [79] Groupe Interdisciplinaire de Génoprotéomique. Université de Liège. Disponible sur : http://www.giga.ulg.ac.be/jcms/prod_93588/portes-ouvertes-au-giga-cancer
- [80] **Fitoussi O, Simon D, Brice P, et al.** Tandem transplant of peripheral blood stem cells for patients with poor-prognosis Hodgkin's disease or non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 1999; 24:747–755.
- [81] **Ahmed T, Rashid K, Waheed F, et al.** Long-term survival of patients with resistant lymphoma treated with tandem stem cell transplant. Leuk Lymphoma 2005; 46:405–414.

- [82] **Brice P, Divine M, Simon D, et al.** Feasibility of tandem autologous stem-cell transplantation (ASCT) in induction failure or very unfavorable (UF) relapse from Hodgkin's disease (HD). *Ann Oncol* 1999; 10:1485–1488.
- [83] **Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al.** Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;**30**:2183–9. 04; 83:237–241.

Serment d'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon dieu.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلة صحة مريض هدي في الأول .
 - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمة بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 25

سنة : 2020

زرع الخلايا الجذعية لدى الأطفال المصابين بالأورام اللمفاوية: تجربة قسم الدم والأورام بالرباط (بصدد 07 حالات)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة لطيفة الغريب

المزودة في 07 نونبر 1993 بـجرسيف

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الأورام اللمفاوية؛ سرطان؛ الأطفال؛ جرعة عالية من العلاج الكيميائي؛
زراعة الخلايا الجذعية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد محمد خطاب أستاذ في طب الأطفال
مشرف	السيدة ماري الكباري أستاذة في طب الأطفال
عضو	السيدة ليلى حسيين أستاذة في طب الأطفال
عضو	السيدة أمينة كيلى أستاذة في طب الأطفال
عضو	السيد كمال دغمي أستاذ في علم الدم السريري