الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR - ANNABA
BADJI MOKHTAR – ANNABA UNIVERSITY

جامعة باجي مختار– عنابـــــــــــة

FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE

Mémoire de fin d'études

Thème :

LA MALADIE DE HODGKIN CHEZ L'ENFANT ASPECTS CLINIQUES, EPIDEMIOLOGIQUES, THÉRAPEUTIQUES ET EVOLUTIFS.

Encadré par: Dr Boutabia.

Présenté par :

- Chahlaf Chahreddine.
- Chagra Wassim Brahim.

Année Universitaire : 2025/2026



REMERCIEMENTS

À Dieu Tout-Puissant, qui nous a accordé la force, la santé et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce mémoire.

Nous exprimons notre profonde gratitude à notre encadrante, la **Docteure BOUTABIA** , pour la confiance qu'elle nous a accordée, pour sa disponibilité, son accompagnement bienveillant et la pertinence de ses précieux conseils.

Nous tenons aussi à remercier tous nos enseignants pour leur investissement et la qualité de leur transmission. Ils ont été les piliers de notre formation académique, et le savoir qu'ils nous ont partagé restera une richesse inestimable pour la suite de notre carrière.

À nos parents et à nos proches, dont l'amour, le soutien indéfectible et les encouragements quotidiens ont rendu ce parcours possible.

SOMMAIRE

CHAPITRE I : PARTIE THEORIE

I. INTRODUCTION 1

II. Rappel 2

A. Rappel historique 2

B. Rappel anatomique, histologique et fonctionnel 3

1. Hématopoïèse 4

C. Tissu lymphoïde 5

1. Mécanismes de différenciation lymphocytaire : 6

D. Rôle et pathologie du système lymphatique 8

III. EPIDEMIOLOGIE 8

IV. PHYSIOPATHOLOGIE 10

A. La cellule Reed-Stenberg 10

B. Lymphomagenèse et rôle de L'EBV 10

V. DIAGNOSTIC 11

A. Circonstance de découverte 11

B. Expression clinique 12

1. Les adénopathies 12
2. Signes généraux 13
3. Signes extra-ganglionnaires 13
4. Signes biologiques 14

C. ANATOMOPATHOLOGIE 14

1. Technique de biopsie 14
2. Les cellules tumorales 14
3. Classification histologique de la maladie de Hodgkin 15

D. Immunohistochimie 18

VI. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIEL 19

A. Pathologies infectieuses 19

1. La mononucléose infectieuse 19
2. La maladie des griffes du chat 20
3. Tuberculose ganglionnaire. 20
4. Autres infections virales : 20
5. Autres infections bactérienne 20

B. Pathologies tumorales 20

1. Le lymphome à grandes cellules (LAGC) 20
2. Le lymphome diffus à grandes cellules B 21
3. Le lymphome lymphoblastique T et lymphome de Burkitt 21
4. Les pathologies non lymphomateuses 21

VII. BILAN D'EXTENSION 21

A. Evaluation clinique 21

B. Evaluation biologique 22

C. Evaluation radiologique 22

1. Radiographie du thorax 22
2. Tomodensitométrie (TDM) 23
3. Echographie abdominale 25
4. Tomographie à émission de positrons au fluorodésoxyglucose (PET-Scanner) 25
5. La scintigraphie osseuse 26
6. L'IRM 27
7. Autres 27

VIII. Classification 28

IX. TRAITEMENT 30

A. But du traitement 30

B. Moyens thérapeutiques 30

1. Chimiothérapie : 30
2. Radiothérapie 31
3. La greffe de cellules souches 35
4. Thérapies ciblées 37

C. Les protocoles thérapeutiques 39

D. Le protocole européen pédiatrique actuel 40

E. Stratification thérapeutique 40

F. Evaluation de la réponse au traitement 44

G. Traitement de Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire ou paragranulome de Poppema et Lennert : 45

H. Traitement de 2eme ligne (rechute ou maladie réfractaire) 46

I. Complications : 48

1. Complications de la chimiothérapie : 48
2. Complications de la radiothérapie: 49

J. Surveillance et éléments de suivi : 51

X. SURVIE 52

CHAPITRE II: PARTIE PRATIQUE

PARTIE 01: MATERIELS ET METHODE

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE 55

II. TYPE DE L'ETUDE ET RECUEIL DES DONNEES 55

III. CRITERES D'INCLUSION 55

IV. CRITERES D'EXCLUSION 55

V. ANALYSE STATISTIQUE 56

VI. FICHE D'EXPLOITATION 56

PARTIE 02: RESULTATS

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES 58

A. Fréquence 58

B. La répartition des cas selon l'année du diagnostique 59

C. Répartition des cas selon la wilaya d'origine : 60

D. Répartition des cas selon les voies de référence 60

E. Répartition des cas selon le sexe 61

F. Répartition des cas selon l'âge 62

II. DONNEES CLINIQUES 63

A. Les antécédents pathologiques 63

B. Délai de consultation 63

C. Motif de consultation 64

D. Examen clinique 65

1. Signes généraux 65
2. Les adénopathies: 66
3. Hépato-splénomégalie 67
4. Le reste de l'examen somatique 67

III. Diagnostique histologique 68

A. Moyens diagnostiques 68

B. Type de prélèvement 68

C. Site de prélèvement 68

D. Type histologique 68

E. Etude Immunohistochimique : 69

IV. DONNEES BIOLOGIQUE 70

A. Numération formule sanguine : 70

B. Vitesse de sédimentation (VS) 71

C. La lactocodéshydrogénase (LDH) 72

D. L'électrophorèse des protéines plasmatiques 72

E. Bilan hépatique : 72

F. Bilan rénal : 72

G. Les sérologies : ... 72

H. IDR à la tuberculine : ... 73

V. BILAN D'EXTENSION ... 73

A. Bilan radiologique ... 73

1. Radiographie thoracique ... 73
2. TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne : ... 74
3. Une tomographie par émission des positons (TEP) ... 74
4. Echographie abdomino-pelvienne ... 74
5. Echographie cervicale ... 75

B. Biopsie ostéo-médullaire ... 75

VI. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE ... 75

1. Echographie cardiaque ... 75
2. Electromyogramme ... 75

VII. STADIFICATION ANATOMO-CLINIQUE : ... 76

VIII. VIII.PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ... 76

A. Le protocole thérapeutique ... 76

B. Les groupes thérapeutiques ... 77

C. Chimiothérapie de 1tre ligne ... 78

D. Evolution après chimiothérapie ... 78

E. La radiothérapie ... 79

F. Site d'irradiation ... 80

G. Dose d'irradiation ... 80

H. Les complications liées au traitements: ... 81

1. Les complications hématologiques ... 81
2. Mucite ... 81
3. Complications endocriniennes ... 81
4. Complications neurologiques ... 81
5. Complications infectieuses ... 81

I. Evaluation par TEP scan après fin du traitement ... 81

J. Chimiothérapie de 2eme ligne ... 83

K. Evolution actuelle ... 83

L. La répartition des mauvais répondeurs en fonction du stade initial et le type histologique ... 84

PARTIE 03: DISCUSSION

DISCUSSION ... 86

CONCLUSION

CONCLUSION *92*

ANNEXE *92*

FICHE D'EXPLOITATION DE DOSSIER *94*

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES : *101*

LISTE DES FIGURES

Figure 1: La cascade hématopoïtique 5
Figure 2: La relation entre les systèmes lymphatique et circulatoire, montrant la formation de la lymphe . 7
Figure 3: Les mécanismes d'échappement des cellules RS. 11
Figure 4: Adénopathies cervicales 12
Figure 5: Aires ganglionnaires 13
Figure 6: (A) Cellule RS typique (coloration : Hématoxyline-Eosine (HE)) (×400) ; (B) Cellule RS en microscopie électronique 15
Figure 7: cellule de Hodgkin mononuclée et cellule lacunaire typique (HE, X400) 15
Figure 8 : (A) LHc-SN; bandes de fibrose de collagène découpant le parenchyme ganglionnaire en nodules (HE, X100), (B) LHc-SN ; la flèche indique une cellule lacunaire (X200) 16
Figure 9 : (HE, X400) Le microenvironnement dans le LHc-CM dont : (T : cellule tumorale), (L :lymphocyte T), (H : histiocyte), (E : éosinophile), (N : neutrophile), (P :plasmocyte) 16
Figure 10 : LHc-RL (X200) 17
Figure 11 : LHc-DL (X200) 17
Figure 12: Aspects immunohistochimiques du LHc 19
Figure 13: Calcul de l'index M/T 23
Figure 14: Atteinte médiastinale volumineuse 23
Figure 15 : TDM thoracique montrant une atteinte médiastinale 24
Figure 16 Tomographie par émission de positons au 18–FDG, dans une maladie de Hodgkin. 26
Figure 17: Biopsie ostéo-médullaire 27
Figure 18: Classification d'Ann Arbor 29
Figure 19 : Mécanisme d'action de brentuximab vedotin 38
Figure 20: Traitement de première ligne selon EuroNet-PHL-C1 42
Figure 21: Répartition des Affections Malignes chez l'Enfant. 58
Figure 22: Répartition des differentes affections malignes chez l'Enfant. 59
Figure 23: Répartition des cas selon les voies de référence. 61
Figure 24: Répartition des cas par sexe. 61
Figure 25: Répartition des cas par Âge et par Sexe. 63
Figure 26: Délai entre Symptômes et Consultation 64
Figure 27: Répartition des patients selon les symptômes révélateurs. 65
Figure 28: Répartition des patients selon la présence ou non de signes B. 66
Figure 29:Répartition des patients selon les principales aires ganglionnaires atteintes. 67
Figure 30: Répartition des cas selon le site du prélèvement ganglionnaire. 68
Figure 31: Répartition des patients selon le type histologique. 69
Figure 32: Répartition des cas selon le profil immunohistochimique. 70
Figure 33: Répartition des cas selon la VS. 71
Figure 34: Répartition des cas selon le taux de LDH. 72
Figure 35: Répartition des cas selon les résultats de la radiographie thoracique. 73
Figure 36: Répartition des cas selon les anomalies de l'échographie abdomino-pelvienne 75
Figure 37: répartition des cas selon le traitement reçu. 77
Figure 38: répartition des cas selon les groupes thérapeutiques 78
Figure 39: Cinétique de Réponse Clinique au Traitement 79
Figure 40: Répartition des cas selon les résultats de la radiothérapie 80
Figure 41: Répartition des cas selon la réalisation du TEP Scan de Fin d'Évaluation 82
Figure 42: Réparition des cas selon résultats du TEP Scan Post-Traitement 83
Figure 43: Répartition des cas selon l'evolution finale 84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: ***Classification d'Ann Arbor modifiée selon Costwolds.*** *28*
Tableau 2: ***Groupe de traitement du protocole EuroNet-pediatric Hodgkin lymphoma group .*** *40*
Tableau 3: ***Détail des cures de chimiothérapie utilisées en France dans les différents protocoles de traitement du lymphome de Hodgkin pédiatrique en première ligne depuis 1982 jusqu'à 2012.*** *42*
Tableau 4: ***Dates des examens de surveillance après la fin du traitement tableau*** *51*
Tableau 5: ***Nombre de cas de MDH par année d'étude.*** *59*
Tableau 6: ***Nombre de cas de MDH par Wilaya.*** *60*
Tableau 7: ***Répartition des patients en fonction des tranches d'âge et d'année de recrutement.*** *62*
Tableau 8: ***répartition des malades selon les sièges d'adénopathies.*** *65*
*Tableau 9****: Répartition des cas selon la stratification anatomo-clinique.*** *76*

LISTE DES ABREVIATIONS

A

ABVD : Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine

ADP : Adénopathie

ALAT : Alanine aminotransférase

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

ASAT : Aspartate aminotransférase

B

BCR : B Cell Receptor (récepteur des cellules B)

BEAM : BCNU, Étoposide, Aracytine, Melphalan

BOM : Biopsie ostéo-médullaire

C

CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

CD : Cluster de différenciation (marqueurs de surface cellulaire : CD3, CD4, CD8, CD15, CD20, CD25, CD30, CD40, CD45, CD79a…)

CFU : Colony Forming Unit (unité formant colonie)

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CM : Cellularité mixte

COPDAC : Cyclophosphamide, Vincristine (Oncovin), Prednisone, Dacarbazine

COPP : Cyclophosphamide, Vincristine (Oncovin), Procarbazine, Prednisone

CRP : Protéine C réactive

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

D

DEACOP : Dacarbazine, Étoposide, Adriamycine (Doxorubicine), Cyclophosphamide, Oncovin (Vincristine), Prednisone

DL : Déplétion lymphoïde

DSP : Distance source-peau

E

EBV : Epstein-Barr Virus

EMA : Epithelial Membrane Antigen (antigène membranaire épithélial)

EMG : Électromyogramme

EuroNet-PHL : European Network – Paediatric Hodgkin Lymphoma (groupe européen d'étude du lymphome de Hodgkin de l'enfant)

F

FDG : Fluorodésoxyglucose

G

GB : Globules blancs

GHSG : German Hodgkin Lymphoma Study Group (Groupe allemand d'étude du lymphome de Hodgkin)

Gy : Gray (unité de dose en radiothérapie)

H

Hb : Hémoglobine

HE : Hématoxyline-Éosine

HLA : Human Leucocyte Antigen (antigène leucocytaire humain)

HPM : Hépatomégalie

HRS : Hodgkin et Reed-Sternberg (cellules de)

I

IARC : International Agency for Research on Cancer (Centre international de recherche sur le cancer)

IDR : Intradermoréaction

IEP : Ifosfamide, Étoposide, Prednisone

IMT : Index médiastino-thoracique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

L

LAGC : Lymphome anaplasique à grandes cellules

LDH : Lactate déshydrogénase

LH : Lymphome de Hodgkin

LHc : Lymphome de Hodgkin classique

LHNPL : Lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire

LMP1 : Latent Membrane Protein 1 (protéine de latence membranaire 1)

LP : Lymphocyte-predominant (cellules à prédominance lymphocytaire)

LYM : Lymphocytes

M

MDH : Maladie de Hodgkin

MHC : Maladie de Hodgkin classique

MHNPL : Maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire

MOPP : Moutarde (Caryolysine), Oncovin (Vincristine), Procarbazine, Prednisone

N

NK : Natural Killer (cellules tueuses naturelles)

O

OEPA : Vincristine (Oncovin), Étoposide, Prednisone, Adriamycine

OMS : Organisation mondiale de la santé

OPPA : Vincristine (Oncovin), Procarbazine, Prednisone, Adriamycine

ORL : Oto-rhino-laryngologie

P

PBO : Ponction-biopsie osseuse

PET / TEP : Tomographie par émission de positons

PLT : Plaquettes

PMO : Ponction de moelle osseuse

PNN : Polynucléaires neutrophiles

R

RAG : Recombination Activating Genes (gènes activateurs de la recombinaison)

REAL : Revised European-American Lymphoma classification (classification lymphomateuse euro-américaine révisée)

RG1 / RG2 / RG3 : Groupe à risque 1 / 2 / 3 (rechute)

RL : Riche en lymphocytes

RS : Reed-Sternberg (cellules de)

RT : Radiothérapie

S

SFCE : Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent

SFOP : Société Française d'Oncologie Pédiatrique

SN : Scléro-nodulaire

SPM : Splénomégalie

T

TCR : T Cell Receptor (récepteur des cellules T)

TDM : Tomodensitométrie

TG1 / TG2 / TG3 : Groupe thérapeutique 1 / 2 / 3

TGO : Transaminase glutamo-oxaloacétique (= ASAT)

TGP : Transaminase glutamo-pyruvique (= ALAT)

TIA : Territoires initialement atteints

TSH : Thyroid Stimulating Hormone (hormone thyréostimulante)

V

VBVP : Vinblastine, Bléomycine, VP16 (Étoposide), Prednisone

VGM : Volume globulaire moyen

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VS : Vitesse de sédimentation

VT : Volume tumoral

Chapitre I : Partie Théorie

I. INTRODUCTION

La maladie de Hodgkin, aussi appelée lymphome de Hodgkin (LH), a été décrite en 1832 par Thomas Hodgkin [1] et reste une forme distincte parmi les lymphomes malignes. C'est une maladie néoplasique qui affecte le tissu lymphoïde. Contrairement à la plupart des cancers, la maladie de Hodgkin n'est pas histologiquement monomorphe : elle se caractérise en effet par la présence rare de cellules malignes géantes appelées cellules de Reed-Sternberg (RS) dans un environnement lymphocytaire et éventuellement granulomateux, accompagné d'un degré variable de fibrose. [2]

Cette maladie est initialement localisée à un ganglion ou un groupe ganglionnaire, puis elle s'étend par voie lymphatique et par voie sanguine aux ganglions contigus, et aux tissus non- lymphoïdes voisins. Son évolution spontanée aboutit à la mort **.**

Les classifications REAL et OMS distinguent d'une part la MH « classique » (MHC), et d'autre part la MH nodulaire à prédominance lymphocytaire (MHNPL), encore appelée «paragranulome de Poppema et Lennert » [3]. Cette entité, rare, puisque ne représentant que 3 à 5 % des cas de MH, possède des profils cliniques, histopathologiques et phénotypiques distincts la rapprochant des syndromes lymphoprolifératifs B indolents.

L'étiologie de la MH est encore inconnue. Cependant de nombreuses études ont montré l'existence d'une association fréquente de la MHC avec le virus d'Epstein-Barr (EBV) [4]. Cette entité est désormais considérée comme une forme rare et indolente de lymphome non Hodgkinien. Les LHc sont classés en quatre sous- types morphologiques en fonction de la population cellulaire réactionnelle : type à sclérose nodulaire (ou scléronodulaire) (SN), à cellularité mixte (CM) (sont les deux sous- types les plus fréquents), à prédominance lymphocytaire ou riche en lymphocytes (RL) et à déplétion lymphoïde (DL). [5]

Depuis sa première description, de nombreux progrès des connaissances des aspects cliniques, histologiques et biologiques du LH ont été réalisé. Même si des facteurs étiologiques infectieux, environnementaux, génétiques et immunologiques ont pu être incriminés, l'étiologie exacte du LH reste encore inconnue.

Le virus d'Epstein Barr (EBV) est souvent mis en évidence dans les cellules RS des LHc, alors qu'il est considéré toujours négatif dans le LHNPL**.** Cette négativité de l'EBV représentait une clé pour le diagnostic différentiel entre le LHNPL et le LHc [6] **.** Cette maladie touche plus fréquemment les hommes avec un sexe ratio Hommes/Femmes de 1.5. Contrairement aux autres lymphomes, dont la fréquence augmente avec l'âge, le LH a une courbe d'incidence bimodale dans les pays industrialisés: leur incidence est plus élevée au sein de deux groupes d'âge, le premier étant entre 15 et 30 ans et le second au-delà de 60 ans**.** [7]

La maladie est rare chez l'enfant et concerne essentiellement des enfants de plus de 10 ans et des adolescents. [8]

La radiothérapie de haute énergie et les chimiothérapies antimitotiques ont bouleversé ce pronostic et la maladie de Hodgkin est devenue entre les mains de spécialistes avertis un cancer très fréquemment curable. [9]

Le traitement du LH associe une polychimiothérapie dont la durée dépend du stade à une radiothérapie pour les stades localisés seulement. Pour les formes localisées, la survie à long terme est excellente (>95% à 5 ans) et les protocoles actuels ont pour objet de permettre une décroissance du traitement. Chez l'enfant, les taux de survie à long terme sont supérieurs à 90% tous stades confondus dans la plupart des études pédiatriques. [10]

II. Rappel

A. Rappel historique

Les premières traces du lymphome hodgkinien ont été observées en 1832 par le médecin Thomas Hodgkin, qui présenta au St. Guy's Hospital de Londres les résultats autopsiques de sept patients atteints d'adénomégalie, dont six présentaient également une splénomégalie. Il supposa alors un lien entre ces manifestations et évoqua une entité d'origine pathologique, bien que certains patients fussent atteints de syphilis ou de tuberculose.

En 1856, Samuel Wilkes observa des cas similaires et communiqua avec Thomas Hodgkin, mettant en évidence l'évolution de l'affection. Il la classa parmi les maladies malignes et lui attribua le nom de son découvreur [11].

Les anatomopathologistes du XIXe siècle, notamment Virchow, ont progressivement distingué les leucémies des lymphomes. En 1872, Langhans décrivit les caractéristiques microscopiques du lymphome hodgkinien.

Les Viennois Paltauf et son élève Sternberg (1898), ainsi que Dorothy Reed (1902), ont identifié les cellules caractéristiques de la maladie [12, 13] . Malgré la précision de leurs descriptions, ils considéraient l'affection comme étant de nature inflammatoire. Aujourd'hui, ces cellules sont appelées cellules de Reed-Sternberg.

Les premières classifications des lymphomes sont apparues dès 1930. En 1944, Jackson et Parker proposèrent une première division de la maladie en trois formes : paragranulome, granulome et sarcome [14]. Un tournant majeur eut lieu dans les années 1960-1970 avec le développement des connaissances sur le système immunitaire, notamment la description des lignées lymphocytaires B, T et NK ainsi que leurs stades de différenciation.

Smetana et Cohen décrivirent la forme scléronodulaire, qui fut incluse en 1964 dans la classification de Lukes, Butler et Hicks [5], puis en 1965 dans la classification

simplifiée de Rye, comprenant quatre types de lymphome hodgkinien : riche en lymphocytes, scléronodulaire, à cellularité mixte et avec déplétion lymphocytaire [15].

Cette période a été marquée par la multiplication des classifications. En 1974, la classification de Kiel et Lennart fut publiée, intégrant les données immunologiques, puis révisée en 1988 [16]. Elle devint rapidement une référence en Europe. Parallèlement, d'autres classifications virent le jour aux États-Unis et en Grande-Bretagne, entraînant des difficultés de communication et de comparaison des données cliniques et thérapeutiques.

Une tentative d'harmonisation fut réalisée avec la Working Formulation en 1982, basée uniquement sur la morphologie, mais elle s'avéra insuffisante [17].

Au début des années 1990, un groupe d'étude international sur les lymphomes fut créé afin de résoudre ces divergences. Une nouvelle approche intégrant les données biologiques et cliniques fut adoptée. En 1994, la classification REAL fut publiée et validée cliniquement par la suite, elle distingue deux grands groupes de lymphomes hodgkiniens : [18],

1- Le lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL), représentant environ 5 % des cas.
2- Les lymphomes hodgkiniens classiques (LHc), représentant environ 95 % des cas, comprenant quatre sous-types : riche en lymphocytes, scléronodulaire, à cellularité mixte et à déplétion lymphocytaire.

En 2002, la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé a intégré la classification REAL en reconnaissant pleinement ces entités [19]. Cette classification a été reprise et consolidée en 2008 [3], distinguant :

- Le lymphome hodgkinien classique (LHc) avec quatre sous-types :
    1. Riche en lymphocytes
    2. Scléronodulaire
    3. À cellularité mixte
    4. À déplétion lymphocytaire
- Le lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL)

B. Rappel anatomique, histologique et fonctionnel

Le sang est le seul « tissu liquide » de l'organisme, il apparaît homogène mais en réalité il est formé d'un composant liquide et d'éléments solides, dont le rôle est de transporter l'O_2 et les nutriments du cœur vers tout le corps. Le sang circulant est constitué de 2 phases : une phase liquide appelée plasma qui contient de l'eau, des protéines, des électrolytes et des facteurs de la coagulation, et une phase solide formée de cellules ou éléments figurés du sang : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. [20]

Les globules rouges sont des cellules anucléées contenant de l'hémoglobine qui transportent l'O_2, au contraire les globules blancs qui englobent les polynucléaires, les lymphocytes et les monocytes sont des cellules nucléées, responsables de la défense

de l'organisme, alors que les plaquettes sont des fragments de cytoplasmes et ils ont un rôle important dans l'hémostase. Ces éléments figurés du sang sont formés au niveau de la moelle osseuse [21] .

La moelle osseuse est un tissu hématopoïétique infiltré par les graisses, elle est située entre les travées d'os spongieux des os plats et dans le canal diaphysaire des os longs. La moelle prend la couleur rouge si elle est abondante en globules rouges ou elle prend la couleur jaune quand les cellules adipeuses l'envahissent [22].

L'examen microscopique d'une Biopsie Ostéo-Médullaire (BOM) montre des travées osseuses, des espaces adipeux et des amas de cellules hématopoïétique entourant les sinus vasculaires [23].

Les Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) ont des relations étroites avec la matrice protéique extracellulaire (fibronectine, laminine et collagènes) et les cellules stromales, avec lesquelles elles interagissent par des molécules d'adhérence. Les cellules immatures sont fixées aux cellules stromales au sein de niches hématopoïétiques. La maturation et la différenciation de ces cellules favorisent leur libération dans le flux sanguin par le changement de l'expression des facteurs d'ancrage au microenvironnement [24] .

1. Hématopoïèse

Se définit comme la production des cellules sanguines. Pendant la vie intra-utérine, l'hématopoïèse se déroule au niveau du sac vitellin ensuite le foie, la rate et enfin la moelle osseuse, après la naissance l'hématopoïèse normale siège uniquement dans la moelle osseuse. [21, 25]

Tous les éléments figurés du sang proviennent de CSH. Ces dernières assurent leur auto-renouvèlement et la production de cellules différenciées. L'hématopoïèse doit être continue tout au long de la vie et assure, avec une quantité très importante, le renouvellement des cellules lymphoïdes (lymphocytes) et myéloïdes (érythrocytes, plaquettes, polynucléaires, monocytes).

La cascade hématopoïétique contient 3 compartiments : les progéniteurs, les précurseurs, et les cellules différenciées. Les CSH sont des progéniteurs immatures multipotents constituées d'une sous population très minoritaire qui ont la capacité de produire une hématopoïèse complète à long terme. La plupart des cellules souche sont dans un état de quiescence, ce qui constitue un moyen de protection contre les effets délétères des traitements antimitotiques (chimiothérapie). [24, 26]

Au contraire, très peu de cellules souche sont en mitoses. Les progéniteurs, les plus immatures, sont CD34+, CD38 –, et douées d'une capacité d'auto-renouvèlement qui diminue avec leur maturation. Les CSH présentent 2 caractéristiques importantes, elles résistent à la congélation
(-196 degré) et elles ont la capacité de migrer dans le sang périphérique. Ces caractéristiques sont utilisées en thérapie cellulaire (greffe de la moelle).

Les progéniteurs les plus matures de chaque ligne (CFU-E, CFU-G, CFU-M, CFU-Meg, etc.) se différencient en précurseurs, leurs noms terminent par le suffixe « blaste » exemple : érythroblaste qui indique leur caractère jeune ou immature morphologiquement.

Ces précurseurs deviennent par la suite des cellules matures spécialisées qui rejoignent le sang périphérique.

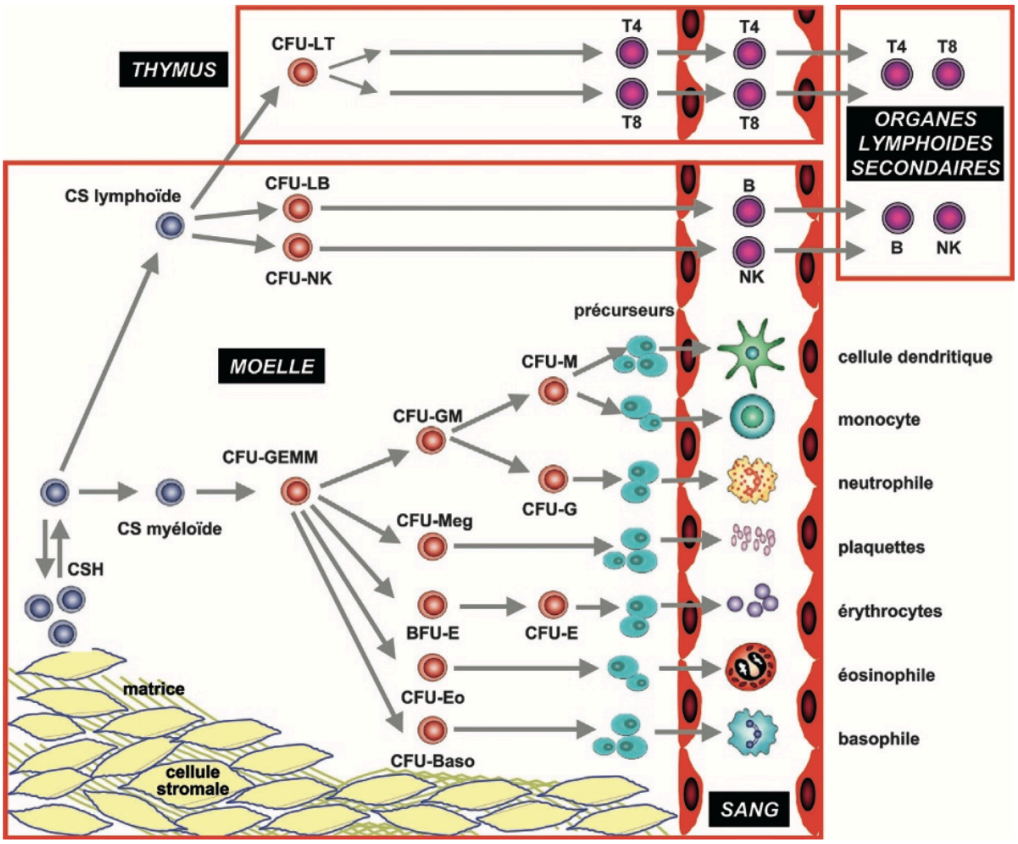


***Figure 1**: La cascade hématopoïtique*

C. Tissu lymphoïde

Le tissu lymphoïde est un élément important du système immunitaire et ce pour deux raisons principales : il accommode les lymphocytes et leur offre un site de prolifération, ainsi il fournit aux lymphocytes et aux macrophagocytes une position idéale pour défendre et surveiller l'organisme. [27]

Le tissu lymphoïde dans sa grande partie est composé de tissu conjonctif réticulaire qui prédomine dans tous les organes lymphoïdes sauf le thymus, ce tissu conjonctif contient des macrophagocytes accrochés aux fibres du tissu réticulaire et des lymphocytes qui circulent entre ce tissu, les tissus lymphoïdes et les vaisseaux sanguins. Il existe plusieurs formes de tissu lymphoïde :

- **Le tissu lymphatique diffus ;** se trouvant pratiquement dans toutes les localisations de l'organisme, particulièrement au niveau de la *lamina propria* des muqueuses, couche de tissu conjonctif aréolaire située sous l'épithélium, et au niveau des organes lymphoïdes. Ce tissu est composé de quelques éléments réticulaires. [28]
- **Les follicules ou les nodules lymphoïdes ;** sont des corps sphériques durs, non encapsulés, qui renferment des cellules et des éléments réticulaires empilés. Les follicules ont un centre germinatif qui renferme surtout des lymphocytes B en voie de prolifération. Quand les lymphocytes B se divisent rapidement donnant des plasmocytes le centre germinatif grossit significativement. Généralement, les follicules constituent une partie des organes lymphoïdes comme les nœuds lymphatiques, mais on peut trouver des amas isolés de follicules dans la paroi intestinale (follicules lymphoïdes agrégés ou plaque de payer) et dans l'appendice vermiforme. [27, 28]

Les principaux organes lymphoïdes sont les nœuds lymphatiques ou les ganglions lymphatiques qui sont situés le long des vaisseaux lymphatiques, la rate, le thymus, les amygdales et les follicules lymphoïdes agrégés .

1. Mécanismes de différenciation lymphocytaire :

a) -Lymphopoïèse B :

Les lymphocytes B sont des cellules de l'immunité humorale, ils passent par des étapes de différenciation pour obtenir une diversité de récepteurs à l'antigène BCR (B Cell Receptor) et une tolérance au soi. Les premières étapes de différenciation se déroulent au niveau de la moelle osseuse et permettent l'assemblage de BCR à travers le processus de recombinaison V(D)J.

C'est la première phase de lymphopoïèse B appelant l'antigène indépendant, où il est noté la production des cellules pro B (dérivées de CSH).

Les pro B se caractérisent par les antigènes de surface CD19, CD10 et le réarrangement du locus des chaînes lourdes d'Ig (immunoglobuline).Ils expriment à leur surface « une pseudo chaine légère ». Ce pré-BCR permet à la cellule de passer au stade de petites cellules pré-B, ce stade est caractérisé par le commencement de réarrangement de la chaine légère et la réexpression des gènes RAG (Recombination Activating Genes). Ces derniers sont exprimés au stade des pro-B (RAG 1 et RAG 2). Ensuite, arrivant au stade des cellules B immatures ou une chaine légère classique remplace la pseudo chaine légère et donne naissance à une IgM de surface, avant de quitter la moelle les cellules B immatures passent par une sélection négative (élimination par apoptose les cellules qui reconnaissent les antigènes de soi). Après cette sélection les cellules B immatures quittent la moelle et gagnent les organes lymphoïdes périphériques. La deuxième phase de la lymphopoïèse B (appelé antigène dépendent) se déroulera et les cellules B immatures deviennent matures en exprimant des IgM et IgD. Les cellules qui n'expriment pas d'Ig fonctionnelle sont éliminées par apoptose [29].

Les cellules B matures passent par les voies sanguines et lymphatiques et colonisent les follicules primaires des organes lymphoïdes, quand un antigène reconnu par l'Ig membranaire de ces cellules, elles deviennent activées et peuvent suivre une des trois voies, soit les cellules se différencient en plasmocytes sécréteurs d'Ig, soit elles arrivent à engendrer un centre germinatif dormant un follicule secondaire ou elles prolifèrent activement et se différencient spécifiquement en cellules mémoires ou en plasmablastes, soit ces cellules B matures deviennent non réactif (anergie)

b) -Lymphopoïèse T :

Les précurseurs de cellules T achèvent la grande partie de leurs différenciations au niveau du thymus où ces cellules acquièrent leurs récepteurs TCR (T Cell Receptor) compétent mais tolèrent au soi et passent par la sélection. Ces cellules présentent divers stades de différenciation : prothymocytes (CD2+, CD7+, CD4-, CD8-), thymocytes corticaux (CD4+, CD8+), et thymocytes médullaires (CD3+, CD4 ou CD8). Toutes les cellules expriment le TCR, ce dernier existe en 2 variétés : soit il est fait de chaine α et β (c'est la variété majoritaire), soit, l'autre variété Tγδ (très minoritaire) [27, 29] .

Les lymphocytes Tαβ qui expriment CD3+, CD4-, CD8+ reconnaissent les antigènes associés aux molécules HLA1 (Human Leucocytes Antigen) et les lymphocytes qui expriment CD3+, CD4+, CD8- reconnaissent les antigènes associés aux molécules HLA2. Les lymphocytes T jouent un rôle majeur dans la modulation de la réponse immunitaire, ou les lymphocytes T CD4+ (cellules auxiliaires) coopèrent avec les lymphocytes B pour la synthèse d'anticorps et les CD8+ sont cytotoxiques.

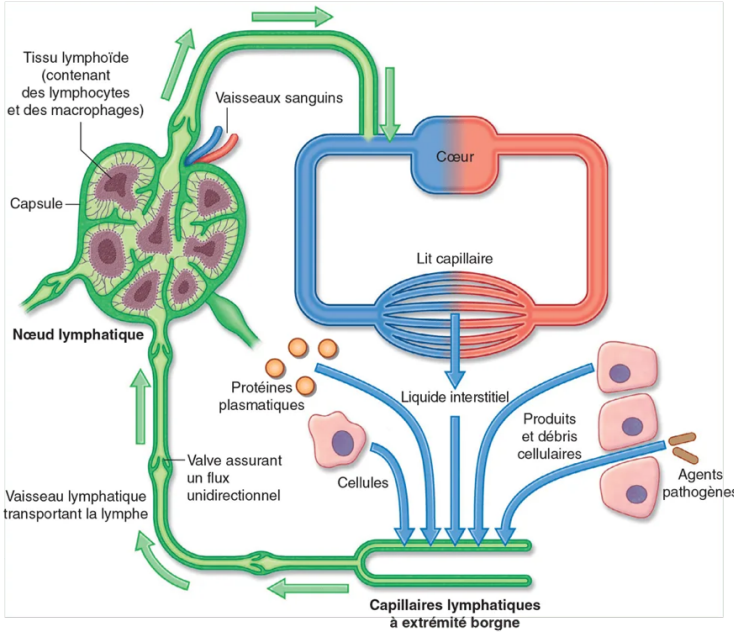


***Figure 2**: La relation entre les systèmes lymphatique et circulatoire, montrant la formation de la lymphe*

D. Rôle et pathologie du système lymphatique.

Le système lymphatique a de multiples fonctions interdépendantes : Il est responsable de l'élimination du liquide interstitiel des tissus, il transporte les globules blancs vers et depuis les ganglions lymphatiques dans les os, il renvois les fluides qui ont fuit du sang (système vasculaire) vers le sang, sans cela nos système cardiovasculaire et immunitaire commenceraient à s'arrêter.
Les ganglions sont des organes de drainage et de filtration de la lymphe provenant d'un territoire anatomique. Ils mettent, précocement, en contact les antigènes et les lymphocytes, assurant une veille immunitaire permanente. L'hypertrophie ganglionnaire fait suite à :

- Une prolifération lymphocytaire réactionnelle due à une stimulation antigénique locale
- (Infectieuse ou tumorale) ou générale (infectieuse ou dysimmunitaire).
- Une prolifération tumorale primitive du tissu lymphoïde (lymphome hodgkinien ou non
- Hodgkinien).
- Une accumulation de cellules pathologiques filtrées par le ganglion (bactéries ou cellules tumorales).
- Une infiltration par des cellules cancéreuses.
- Une infiltration des macrophages chargés de métabolites dans les dyslipoïdoses.
- Les lymphomes sont des tumeurs du système lymphatique, ils peuvent se développer dans n'importe quel organe contenant du tissu lymphoïde, surtout là ou ce tissu lymphoïde est la plus dense, plus particulièrement dans les ganglions, les amygdales, la muqueuse de l'intestin grêle. Les lymphomes résultants d'une transformation maligne des lymphocytes T ou B.D'autre part le système immunitaire étant ubiquitaire dans tout l'organisme, n'importe quel organe peut être le point de départ d'un lymphome.

III. EPIDEMIOLOGIE

La maladie de hodgkin représente 5 % de l'ensemble des cancers de l'enfant et 15 à 30% des lymphomes malins de l'enfant. [30]

C'est une maladie du grand enfant et de l'adolescent, elle est tout à fait exceptionnelle avant 2 ans et sa fréquence augmente avec l'âge, elle est deux fois plus importante après 10 ans qu'entre 2 et 10 ans.

Il existe une prédominance masculine avec un sex-ratio variant selon les pays mais surtout selon les tranches d'âge.

L'incidence de cette maladie selon l'âge est de type bimodal dans les pays industrialisés. [31]

Elle se caractérise par un 1er pic entre 18 et 25 ans, et un 2éme pic vers 60-65 ans.

L’incidence du LH chez l'enfant augmente avec l'âge, puisqu'elle est de 5,8/106 habitants avant 14 ans en Europe et de 29,7/105 entre 15 et 19 ans [32]. Avant l'âge de 10 ans, il y trois à quatre fois plus de garçons atteints alors qu'il y a autant de filles que de garçons atteints après l'âge de 10 ans.

La MDH se présente de façon sensiblement différente entre les pays industrialisés et les pays en voie de développement [31, 33] :

- Dans les pays en voie de développement et dans les milieux socioéconomiques défavorisés, le LH est souvent lié au virus d'Epstein-Barr (EBV) et atteint plutôt les jeunes enfants avec une prédominance de garçons.
- Au contraire, dans les pays développés et dans les milieux socioéconomiques élevés, particulièrement dans les familles moins nombreuses, le LH est rarement lié à l'EBV et survient chez des enfants plus âgés et chez des adolescents. Cela pourrait être alors dû à une exposition moindre aux agents infectieux.

Il existe également des facteurs génétiques, puisque le risque de LH est très nettement augmenté (x 100) chez le jumeau monozygote d'un patient déjà atteint. Le risque d'avoir un LH est augmenté par trois dans la fratrie et chez les parents d'un patient [34].

L'immunodépression accroît le risque de LH. Dans l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), il a été retrouvé un risque 20 fois plus important de développer un LH que chez des enfants non infectés, d'autant plus que leur taux de lymphocytes CD4 est bas [35].

Le risque de LH est également augmenté dans les syndromes de cassure chromosomique qui prédisposent au cancer, notamment dans l'ataxie télangiectasie.

IV. PHYSIOPATHOLOGIE

La LH classique se caractérise par la présence de cellules RS,qui sont des lymphocytes B post-centre germinatif transformés, destinés à l'apoptose puisqu'ils n'ont pas subi de réarrangement issues des gènes d'immunoglobulines. Plusieurs mécanismes, dont l'infection latente par l'EBV, permettent à ces cellules de survivre. [36].

A. La cellule Reed-Stenberg

Ou cellule "diagnostique", est une grande cellule lymphocytaire mesurant 60 à 80µm de diamètre, avec un cytoplasme amphiphile abondant, avec au moins deux noyaux fortement nucléés entourés d'une clarification péri-nucléaire. Les nucléoles proéminents sont éosinophiles réalisantun aspect en « œil d'oiseau » (Mani et Jaffe, 2009). Le phénotype habituel des cellules de Reed-Sternberg dans le lymphome de Hodgkin classique caractérisé par l'expression d'une molécule de surface CD30, éventuellement CD15 ou CD25, sans expression CD20 dans 20-30% des cas, protéine membranaire de EBV, LMP-1. [37]

B. Lymphomagenèse et rôle de L'EBV

Il est remarquable que bon nombre des voies de signalisation favorisant la survie soient communes aux protéines induites par l'EBV, et à d'autres molécules qui sont surexprimées dans les cellules RS.

Un rôle clé est joué par la présence de NF-κB nucléaire constitutif,qui est induit par LMP1, ainsi que par les interactions entre CD30, CD40, le TNF-α et Notch1, et entraîne la régulation à la hausse d'au moins 45 gènes, notamment des chimiokines, des cytokines,des récepteurs, des régulateurs de l'apoptose, des molécules de signalisation intracellulaire et des facteurs de transcription.

L'autre caractéristique du LCH est la présence d'un infiltrat inflammatoire étendu.

Les principales caractéristiques de cet infiltrat sont qu'il comprend des cellules Th2 et des cellules T régulatrices et qu'il est généralement dépourvu de cellules Th1, de cellules T cytotoxiques CD8 et de cellules NK.

Les cellules RS semblent induire cet infiltrat par la sécrétion de chimiokines de type Th2 telles que TARC et MDC. Les cellules RS produisent également des cytokines qui inhibent les réponses Th1, telles que l'IL-10 et le TGF-β,et expriment le ligand CD95, qui induit l'apoptose des cellules T Th1 et CD8 activées.

Parmi les autres mécanismes importants qui permettent aux cellules RS d'échapper à une réponse immunitaire anti-EBV efficace, on peut citer la régulation à la baisse de l'HLA de classe I dans les cas EBV-négatifs, ou la présence d'un polymorphisme de l'HLA de classe I dans les cas EBV-positifs, qui permet d'échapper à la cytotoxicité médiée par les CD8. D'autre part, l'expression de HLA-G permet d'échapper aux

cellules NK qui reconnaîtraient normalement les cellules RS négatives pour HLA de classe I. Dans l'ensemble, l'infiltrat cellulaire dans le LH semble jouer un rôle décisif en permettant aux cellules RS de survivre, en fournissant un environnement qui supprime les réponses immunitaires cytotoxiques et en fournissant des interactions cellulaires et des cytokines qui favorisent la croissance et la survie des cellules RS [36, 38].

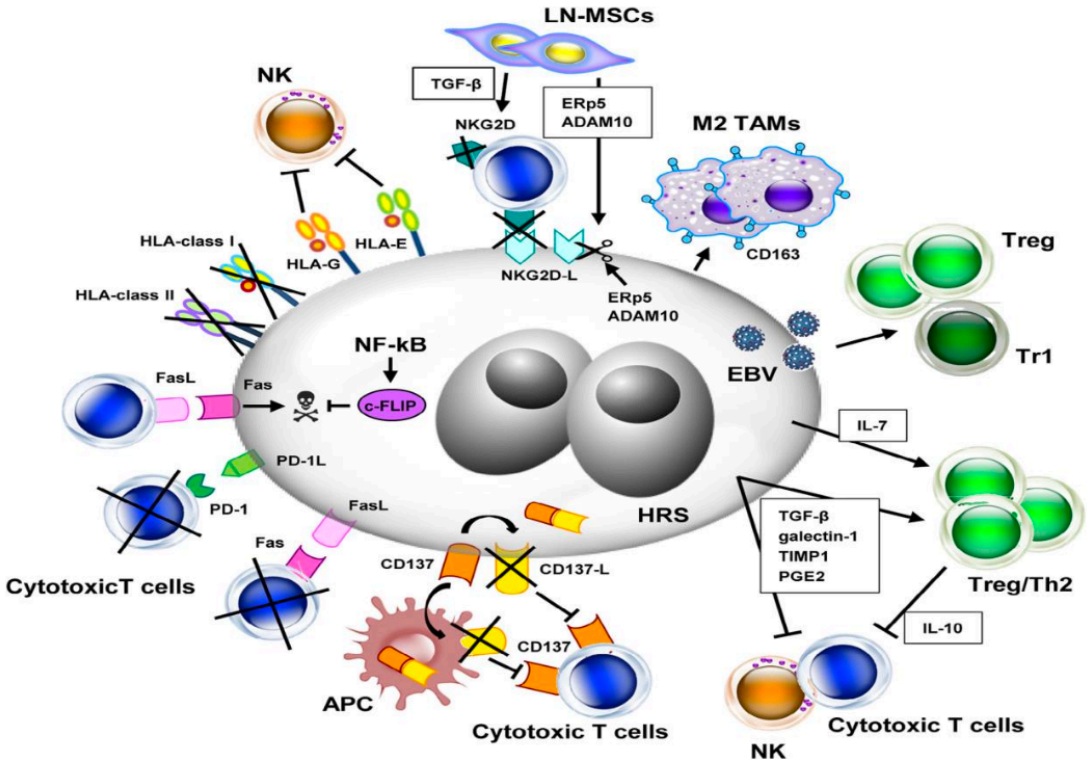


***Figure 3**: Les mécanismes d'échappement des cellules RS.*

V. DIAGNOSTIC

A. Circonstance de découverte

Les circonstances de découverte de la maladie d'hodgkin sont variées mais souvent en relation avec une adénopathie, souvent négligées en raison de leurs frequece et leurs caractère bénin dans l'enfance.

Les signes en faveur d'une potentiel malignité devant faire évoquer une maladie d'hodgkin :

- Altération de l'état général avec asthénie, amaigrissement, sueurs.
- Absence de cause loco régional pouvant expliquer une atteinte ganglionnaire.
- Angines trainante et récidivante avec ADPs résistante à un traitement antibiotique adapté.
- Devant des signes indirects liée à la compression d'un ganglion atteint

- Gros médiastin a la radiographie du thorax

B. Expression clinique

1. Les adénopathies

Hypertrophies ganglionnaires indolores fermes, élastiques, régulières, non adhérentes.

Avec le temps, elles peuvent devenir adhérentes, mal limitées, dures et peuvent provoquer une symptomatologie douloureuse par compression de structures adjacentes.

Initialement elles sont localisées dans l'une des grandes aires ganglionnaires superficielles, cervicale ou sus-claviculaire dans 60 à 80% des cas, plus rarement axillaire ou inguino-fémorale.

Elles tendent à se généraliser, mais elles prédominent dans le territoire où elles ont commencé, ce qui leur confère un caractère asymétrique. Dans chaque territoire envahi, elles sont multiples, mais de volume très inégal, constituant des paquets ganglionnaires où chacune garde son individualité et sa mobilité.

Une ADP peut prendre plusieurs formes [40].:

- Forme cutanéo-ganglionnaire (en particulier les ganglions de la région du cou, moins souvent les ganglions axillaires 70% des patients),
- Forme médiastinale (10% des patients)
- Forme abdominale (5% des patients)

Certaines atteintes sont rares chez l'enfant et demandent à être confirmées, comme une atteinte ganglionnaire axillaire (<15% ces cas), iliaque (<10% ces cas) ou inguinale (< 10% ces cas)



Figure 4: *Adénopathies cervicales*

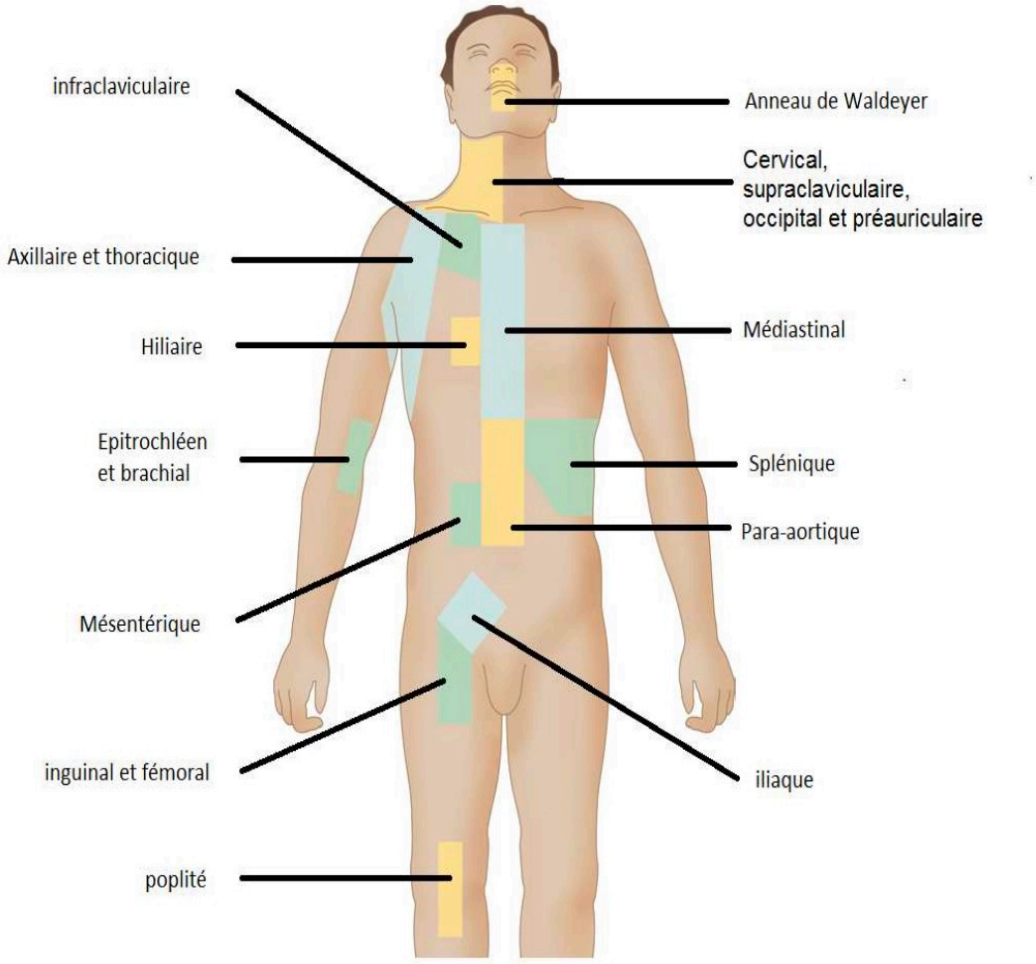


***Figure 5**: Aires ganglionnaires*

2. Signes généraux

Le LH est révélé dans 80% des cas par une adénopathie périphérique, dans 10% des cas par des adénopathies médiastinales, enfin 10 à 20% des cas par des signes généraux, tels que : [39, 41]

⇒ Fièvre d'origine inconnue > 38 °C,
⇒ Sueurs nocturnes (nécessitant un changement de vêtements de nuit),

3. Signes extra-ganglionnaires

D'autres symptômes, moins constants, sont : [40]

⇒ Hépatomégalie et/ou splénomégalie (20% des patients),
⇒ Dorsalgie causée par l'hypertrophie des ganglions retro-péritonéaux,
⇒ Symptômes de compression des organes atteints (troubles neurologiques, atteinte pulmonaire)

⇒ Insuffisance respiratoire, atteinte urogénitale et troubles de la miction.

4. Signes biologiques

Sont représentés par des signes non spécifiques :

⇒ Un syndrome inflammatoire biologique inexpliqué et marqué : élévation franche et conjointe de la vitesse de sédimentation (VS) et de la protéine C réactive (CRP) [41]
⇒ Augmentation des LDH, le témoin d'une évolutivité
⇒ Anémie, Hb < 10 g/ml.
⇒ Hyperleucocytose (> 15 000/mm^3).
⇒ L'augmentation des phosphatases alcalines oriente vers une atteinte hépatique.

C. ANATOMOPATHOLOGIE

Le diagnostic du LH est histologique. Ainsi, il repose sur la mise en évidence de cellules de Reed Sternberg (RS) ou de leurs variantes cytologiques au sein d'un environnement cellulaire particulier.

1. Technique de biopsie

Le diagnostic positif du LH repose sur l'examen histologique d'un ganglion biopsié chirurgicalement. Si l'abord chirurgical est anodin pour les ADPs périphériques, la réalisation d'un geste chirurgical plus lourd pour l'abord des ADPs profondes isolées ne se discute pas (médiastinoscopie, thoracotomie, laparotomie).

Lors de ce prélèvement, un fragment doit être congelé. L'étude immunologique sur coupe de paraffine et coupe en congélation est indispensable au diagnostic différentiel dans les cas difficiles. [42]

En l'absence d'ADP biopsiable, le diagnostic repose sur l'examen histologique d'un tissu infiltré tel le nasopharynx, biopsie ostéomédullaire,biopsie pulmonaire, splénectomie ou ponction-biopsie hépatique. [43]

2. Les cellules tumorales

a) Les cellules de Reed Sternberg (RS)

Les cellules HRS représentent moins de 5 % des cellules observées dans les ganglions hodgkiniens, elles sont indispensables pour porter le diagnostic du LH.

C'est une cellule géante (environ 50 µm) au noyau grossièrement symétrique (noyau en miroir) tantôt monolobé ou bilobé, tantôt polylobé donnant l'aspect d'une cellule multinuclée. Les noyaux contiennent un ou plusieurs nucléoles.

Souvent, le nucléole est très volumineux, pouvant atteindre la taille d'un lymphocyte ou éosinophile, avec des contours rectilignes en pans coupés et cerné par un halo clair. [44]

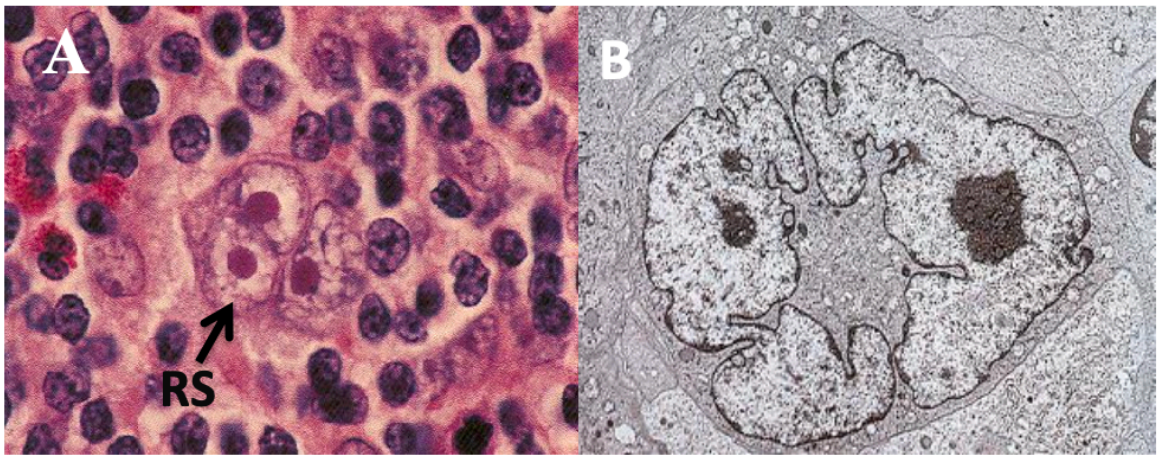


Figure 6: *(A) Cellule RS typique (coloration : Hématoxyline-Eosine (HE)) (×400) ; (B) Cellule RS en microscopie électronique*

b) Les cellules d'hodgkin

Les cellules de Hodgkin sont des grandes cellules mononuclées ressemblant à de grands immunoblastes avec des nucléoles volumineux et un cytoplasme basophile.

c) Les cellules lacunaires

Ces cellules tumorales ont un abondant cytoplasme vide, fragile, donnant l'impression que le noyau siège dans une lacune, d'où leur nom. [43, 44]

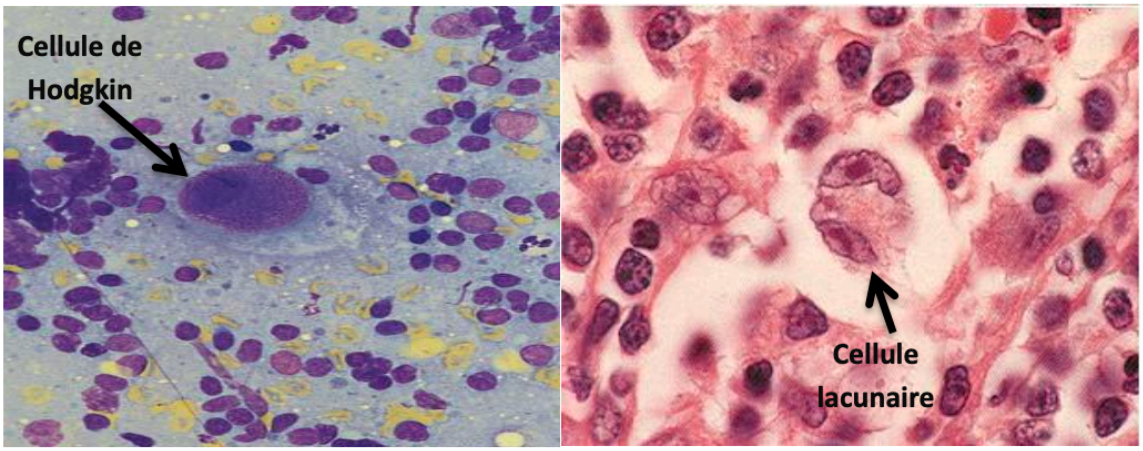


Figure 7: *cellule de Hodgkin mononuclée et cellule lacunaire typique (HE, X400)*

3. Classification histologique de la maladie de Hodgkin

Selon l'histopathologie, quatre variétés de lymphome de Hodgkin classique sont individualisées [42, 45] :

⇒ **La forme sclérosante nodulaire (LHC-CN)** : caractérisée par des bandes de fibrose découpant des nodules contenant des cellules tumorales de type lacunaie

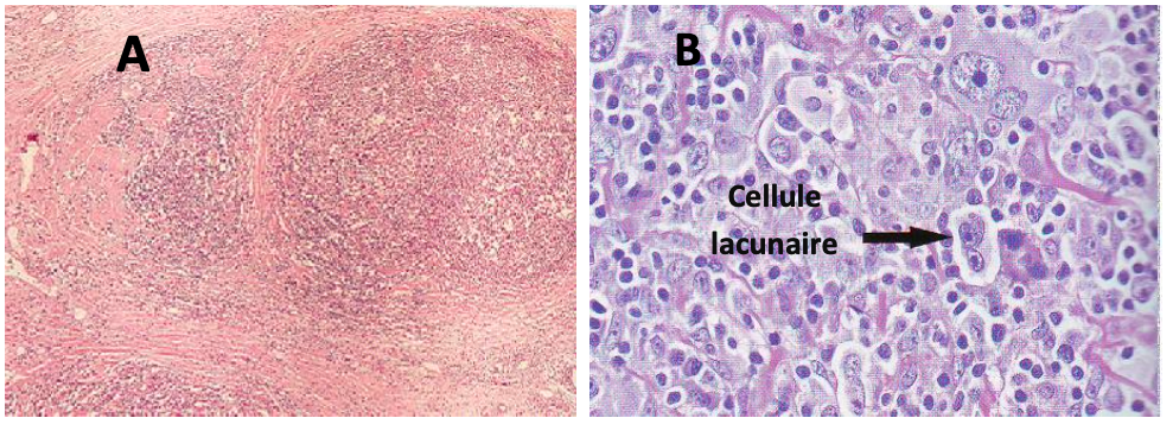


Figure 8 : *(A) LHc-SN; bandes de fibrose de collagène découpant le parenchyme ganglionnaire en nodules (HE, X100), (B) LHc-SN ; la flèche indique une cellule lacunaire (X200)*

⇒ **La forme dite à cellularité mixte (LHC-CM)** : sans fibrose annulaire, sans cellule de type lacunaire, mais avec des cellules RS typiques. La prolifération cellulaire est ici diffuse et la population cellulaire réactionnelle est polymorphe.

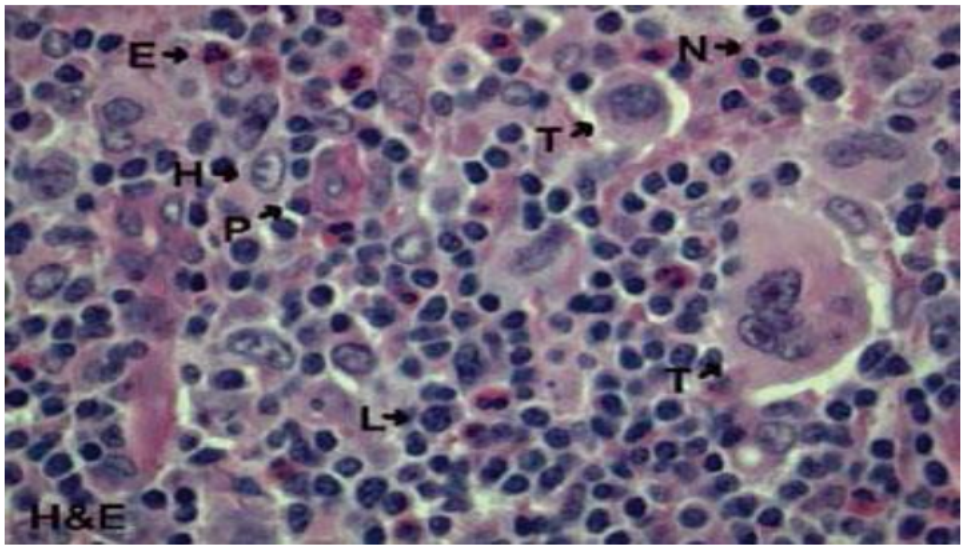


Figure 9 *: (HE, X400) Le microenvironnement dans le LHc-CM dont : (T : cellule tumorale), (L :lymphocyte T), (H : histiocyte), (E : éosinophile), (N : neutrophile), (P :plasmocyte)*

⇒ **La forme riche en lymphocytes (LHc-RL)** : Elle a été définie par la présence de
⇒ cellules RS dispersées sur un fond de petits lymphocytes, sans polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles et sans sclérose.
⇒ Il existe deux variantes, une nodulaire, la plus fréquente, et l'autre diffuse.

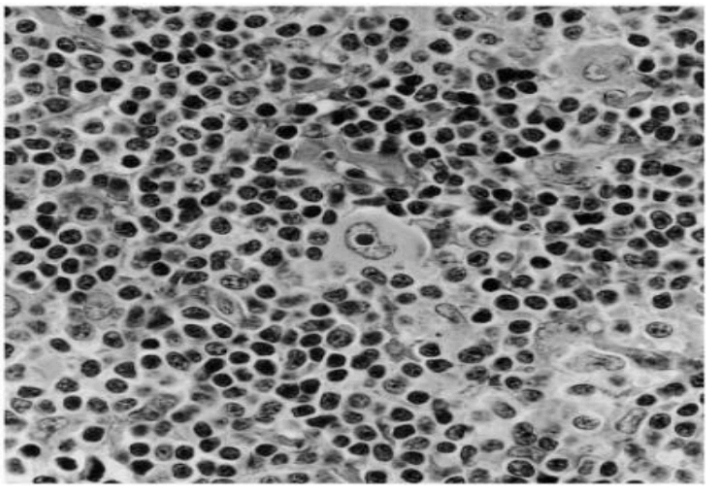


Figure 10 *: LHc-RL (X200)*

⇒ **La forme avec déplétion lymphoïde** : cette variante est de diagnostic difficile. Deux aspects peuvent être distingués :

- L'un dénommé variante fibro-histiocytaire comprenant une fibrose collagène diffuse, des cellules RS et peu de lymphocytes.
- Le deuxième aspect, anciennement dénommé « Hodgkin sarcome » ou « Maladie de Hodgkin riche en cellules tumorales », contient de très nombreuses cellules tumorales

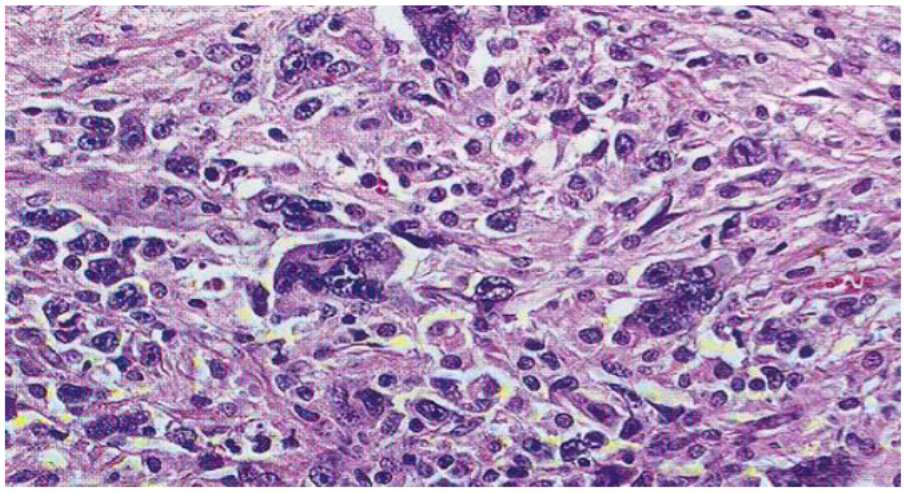


Figure 11 : *LHc-DL (X200)*

La nouvelle classification anatomopathologique des lymphomes: REAL (Revised European American Lymphoma), individualise la forme à prédominance lymphocytaire inodulaire (paragranulome) comme une entité (lymphome malin B folliculaire de bas grade [44, 45] :

⇒ **Le lymphome nodulaire a prédominance lymphocytaire (MHNPL) ou Paragranulome nodulaire de Popperma et Lennert**
Sur le plan histologique, l'architecture ganglionnaire est remaniée par un infiltrat nodulaire de cellules lymphocyte-predominant (LP) notamment au niveau des zones B ganglionnaires. Sur le plan phénotypique, les cellules LP expriment le CD30, le CD20, Bcl6et EMA dans 50% des cas.

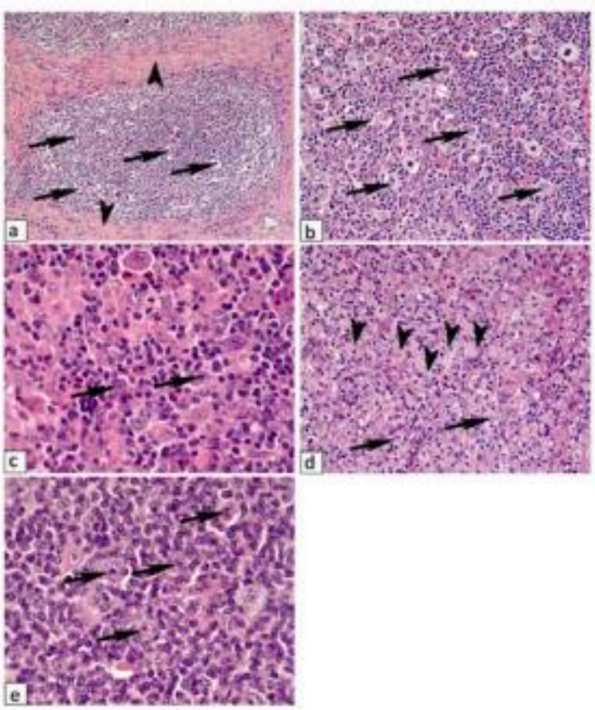
D. Immunohistochimie

En dehors de la forme sclérosante nodulaire où le critère morphologique est suffisant pour poser le diagnostic, l'immunohistochimie reste indispensable pour confirmer le diagnostic dans les autres cas où le critère morphologique ne permet pas, à lui seul, de trancher à propos de la nature de la tumeur.

En plus de son aspect caractéristique à l'étude histologique, la cellule RS présente un profil immunohistocihmique particulier, Il s'agit d'un phénotype lymphocytaire B « incomplet » ou « altéré » associé à l'expression aberrante de marqueurs d'autres lignées [2, 46] :

- **CD45-,** mais en pratique cette négativité est souvent difficile à prouver en immunohistochimie, les CRS étant entourées de cellules CD45+.
- **CD30+**. La positivité du CD30 est rapportée dans plus de 98% des cas.
- **CD15+** dans 80% des cas. Il s'agit d'un marqueur de cellules de la lignée myéloïde, exprimé de façon aberrante par les CRS. La positivité du CD15 est argument diagnostic très fort pour le diagnostic de LHc lorsque cette positivité se fait sur une cellule de morphologie évocatrice [47]..
- **CD20 -/+.** Les CRS sont classiquement CD20-, mais dans 30 à 40% des cas une positivité hétérogène du CD20 peut être observée.
  - De la même façon le **CD 79a** peut être exprimé de façon faible et hétérogène.
- **EMA -.** Une faible positivité de l'EMA peut être observée sur les CRS mais elle reste faible, jamais aussi forte que dans le contexte d'un lymphome anaplasique.

Le profil d'expression antigénique du LHC est : CD30+, CD15+, CD20+/-, CD45-, EMA- [46, 48].



(a) Expression de CD30 : membrane cytoplasmique et appareil de golgi (flèche).

(b) Expression de CD15 : fort marquage membranaire (flèches).

(c) Faible expression de PAX5 (flèches), expression plus forte de PAX5 au niveau des cellules B de la zone du manteau.

(d) Faible expression de CD20 (flèches),

les cellules B du microenvironnement présentent un fort marquage au CD20.

(e) Expression de CD83 (marqueur T de cytotoxicité) (flèches).

***Figure 12**: Aspects immunohistochimiques du LHc*

Les cellules tumorales de la MHNPL ont un profil immunohisto chimiques assez unique. Elles expriment habituellement le CD 45 et les marqueurs B: CD 20 CD79A. Le EMA est exprimé dans 50 % des cas, elle n'exprime par contre pas le CD 15 ni le CD30, sauf dans de rares cas.

VI. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIEL

A. Pathologies infectieuses

Peut se poser avec des maladies infectieuses, pouvant se présenter avec des adénopathies volumineuses et persistante associée à des signes généraux plus ou moins variés comme [39, 49] :

1. La mononucléose infectieuse

L'aspect morphologique peut être très inquiétant et l'architecture ganglionnaire effacée. Parfois, persistent quelques follicules lymphoïdes. La population inter-folliculaire est dense, polymorphe, constituée de petits lymphocytes, de cellules lymphoïdes pléomorphes et de nombreux immunoblastes.

L'immunohistochimie permets cependant de différencier les cellules réactionnelles de la MNI des cellules tumorales, elle montre que les petits lymphocytes et certains éléments pléomorphes sont des cellules T CD3+ de phénotype cytotoxique (CD8+, TIA1+, Granzyme B+) et les grandes cellules « atypiques » sont CD20+, EBV+ (LMP1+) et souvent CD30+.

2. La maladie des griffes du chat.

- ADPs chroniques, avec contexte de griffure.

3. Tuberculose ganglionnaire.

- ADPs chroniques, parfois nécrotiques.
- Diagnostic différentiel majeur en contexte endémique.

4. Autres infections virales :

- Cytomégalovirus (CMV) : Tableau monocluéosique sans signe d'angine prédominants.
- VIH : ADPs généralisées sur terrain : association de candidose buccale, zona, infections respiratoires répétées.
  Impose une vigilence diagnostique accrue ; car le VIH constitue aussi un facteur de risque erconnu de développement des lymphomes.

5. Autres infections bactérienne

- Brucellose : Contexte de consommation de lait cru ou produits non pasteurisés.

B. Pathologies tumorales

1. Le lymphome à grandes cellules (LAGC)

La difficulté la plus couramment rencontrée est de différencier certaines formes du LH riches en cellules tumorales d'un lymphome anaplasique à grandes cellules dans sa variété dite Hodgkinoïde (Hodgkin's like) [50] .

Le LAGC se différencie surtout par son atteinte cutanée fréquente. En effet, les localisations cutanées des lymphomes Hodgkiniens sont exceptionnelles.

Le LAGC se caractérise sur le plan immunohistochimique par une expression constante et intense de l'antigène CD30. L'expression du marqueur ALK est variable, permettant de distinguer les formes ALK positives des formes ALK négatives. Les cellules tumorales expriment généralement le CD45 ainsi que l'EMA, et peuvent présenter une expression des marqueurs T, bien que celle-ci soit parfois inconstante. En revanche, le CD15 est habituellement négatif.

Ainsi, certains marqueurs présentent une valeur discriminante importante, notamment le CD45, positif dans le LAGC et négatif dans le lymphome de Hodgkin classique, ainsi que le CD15 et l'ALK, permettant d'orienter le diagnostic dans les situations difficiles.

2. Le lymphome diffus à grandes cellules B

Le diagnostic différentiel du LH à localisation médiastinale peut se poser avec les lymphomes B à grandes cellules du médiastin.

Le diagnostic de lymphome B à grandes cellules du médiastin est habituellement facile lorsqu'il existe une prolifération dense de cellules de grande taille, au cytoplasme souvent clair, parsemées de fines travées de fibrose sans caractère annulaire, ayant un phénotype B CD20+, CD79a+ homogène sans expression de CD15.

3. Le lymphome lymphoblastique T et lymphome de Burkitt

Se caractérise par une symptomatologie compressive plus marqué, des atteintes médullaires plus fréquentes, et une évolution plus rapide et plus agressive.

4. Les pathologies non lymphomateuses

- Tumeurs germinales médiastinales, notamment séminome/dysgerminome
- Neuroblastome métastatique ganglionnaire
- Sarcomes des tissus mous, comme le rhabdomyosarcome
- Carcinomes indifférenciés, plus rares mais possibles, notamment ORL)
- Tumeurs thymiques, exceptionnelles avant l'âge de 40 ans, mais à évoquer devant une masse médiastinale.

VII. BILAN D'EXTENSION

Après confirmation histologique, le diagnostic d'une maladie d'Hodgkin impose la réalisation d'un bilan d'extension.

Quels que soient les signes présentés initialement par le patient, l'extension de la maladie conditionne le choix du traitement et doit donc être soigneusement appréciée.

Ce bilan est clinique, biologique et radiologique et aura comme but principal l'analyse pronostic qui va déterminer la prise en charge thérapeutique adéquate.

A. Evaluation clinique

L'interrogatoire recherche des signes généraux d'évolutivité : fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement, qui sont d'importants indicateurs pronostiques.

L'examen clinique peut identifier les aires ganglionnaires touchés, la taille du foie et de la rate. [51, 52]

Si des ganglions sont suspects, il est important de préciser leur nature tumorale ou non par un examen cytologique et éventuellement une biopsie si la cytologie ne permet pas de lever le doute.

B. Evaluation biologique

- Hémogramme : peut retrouver une anémie, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une lymphopénie, une thrombocytose

- Vitesse de sédimentation : facteur de risque dans les formes localisées sus diaphragmatiques,

- Protéine C réactive

-hyper-α2-globulinémie

- LDH et albuminémie : paramètres pronostiques des formes disséminées,

- Bilan hépatique

- Ionogramme

- Créatininémie

- Sérologies hépatites B, C et VIH.

-IDR à la tuberculine : presque toujours négative, confirmant le déficit immunitaire cellulaire au cours de la MDH.

Examens à faire selon les cas :

- TSH : si une irradiation cervicale est prévue ;

Il n'y a pas de marqueur tumoral du lymphome de Hodgkin.

D'autres examens biologiques peuvent être demandés selon les besoins, en fonction de l'âge,

C. Evaluation radiologique

Le bilan d'extension radiologique pour définir les différents sites atteints, rechercher une atteinte extraganglionnaire et déterminer ainsi une stadification de la maladie afin de décider de la stratégie thérapeutique adéquate ; ceci se fait grâce aux moyens de l'imagerie suivants :

1. Radiographie du thorax

l'exploration du thorax et de l'abdomen par la radiographie thoracique standard, au même titre que la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, sont indispensables quelle que soit la présentation clinique initiale;

la radio pulmonaire met en évidence un comblement de l'espace clair retrocardiaque en rapport avec l'existence d'ADP médiastinale, on calculera le rapport médiastino-thoracique M/T qui reste un facteur pronostique important. [51, 53].

Ce rapport se calcule en mesurant sur un cliché de thorax la largeur maximale du médiastin au niveau de la masse (M), que l'on divise par lediamètre interne du thorax (T) à hauteur de la 6e vertèbre thoracique ;

Si ce rapport est supérieur à 0,33 le médiastin est gros « bulky », ce qui représente un facteur pronostique défavorable. [53].

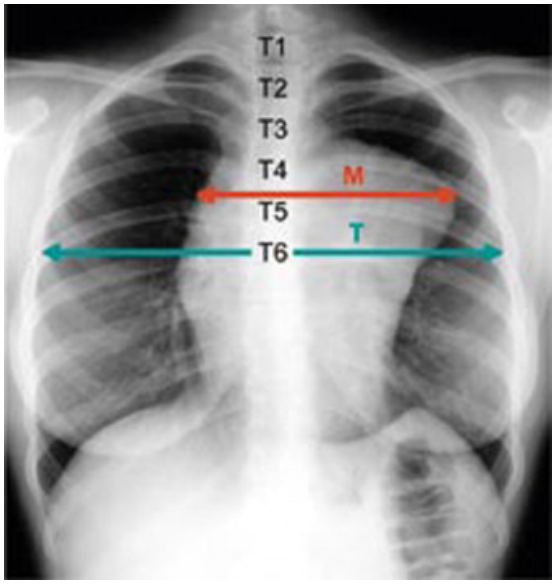


***Figure 13**: Calcul de l'index M/T*

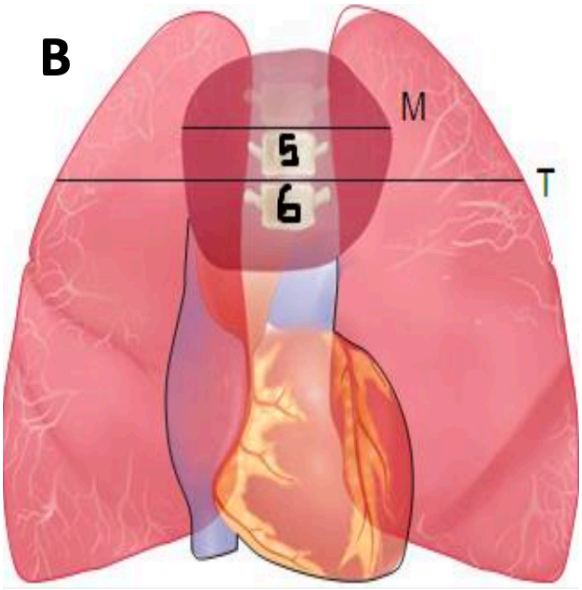


***Figure 14**: Atteinte médiastinale volumineuse*

L'atteinte pulmonaire peut être évidente sur la radiographie standard quand il existe des nodules disséminés, contigus à une atteinte ganglionnaire médiastinale. Elle est parfois suspectée devant un nodule unique ou des nodules de moins d'un centimètre.

Un infiltrat intersitielle peut aussi traduire une stase lymphatique secondaire à une compression ganglionnaire. [52]

2. Tomodensitométrie (TDM)

-Le scanner cervicale :

Permet de visualiser les ADPs avec une mesure plus objective que la palpation cervicale.

-Le scanner thoracique :

Le scanner permet de visualiser les adénopathies médiastinales, hilaires, la loge de Barety, les chaînes sous-carinaires, mammaires internes et recherche les atteintes pulmonaires, pleurales, péricardiques et de la paroi thoracique.

Permet aussi d'explorer des certains ADPs inaccessible à l'examen clinique. [52, 54]

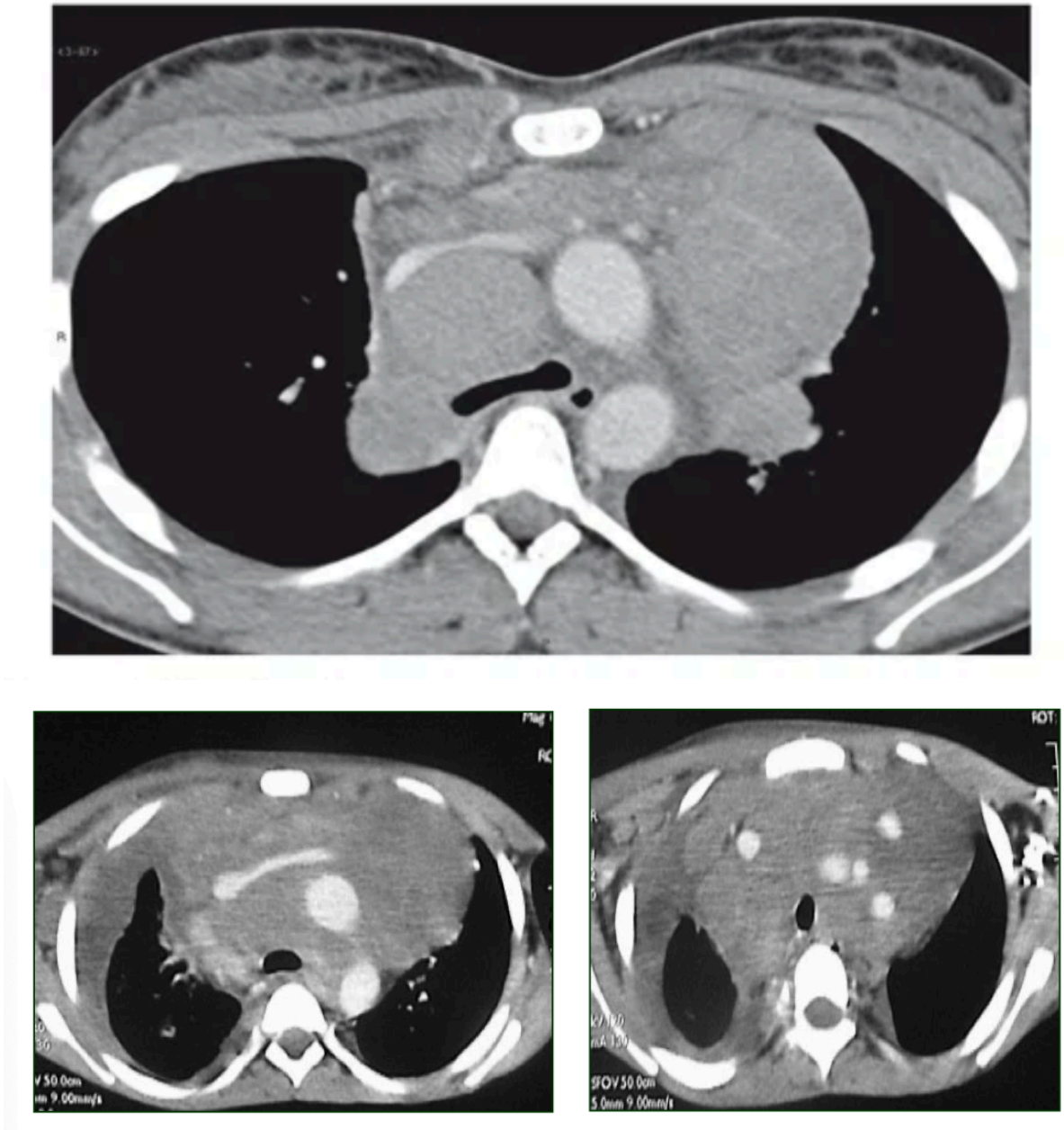


Figure 15 *: TDM thoracique montrant une atteinte médiastinale*

-Le scanner Abdomino-pelvien :

Au niveau abdominal, elle recherche les atteintes ganglionnaires, précise la taille du foie, de la rate et évalue l'homogénéité de leur parenchyme après injection de produit de contraste.

Les localisations ganglionnaires préférentielles sont les aires retropéritonéales, latéro-aortiques, inter-aortico-caves ou iliaques, les hiles hépatiques et spléniques. Les territoires mésentériques sont rarement envahis.

Les ganglions sont pathologiques si leur taille excède 10 à 15 mm de diamètre.

3. Echographie abdominale

Permet une étude de la taille et l'aspect des parenchymes hépatique et splénique à la recherche d'hypodensités tumorales.

Une hépatomégalie clinique isolée ou pauci-symptomatique sans anomalie à l'imagerie ne nécessitera pas forcément plus d'exploration tel que l'histologie. Par contre des nodules hypoéchogènes à l'échographie, associés à une atteinte des ganglions du pédicule hépatique ou de la rate nécessitent une confirmation histologique.

L'échographie abdominale peut être utile notamment pour un suivi rapproché ou en cas de lésions nodulaires hépatiques; sa sensibilité est cependant inférieure à celle du scanner pour ADP abdominales.

4. Tomographie à émission de positrons au fluorodésoxyglucose (PET-Scanner)

Le Pet-scanner utilise le fluoro déoxy-glucose marqué au Fluor 18 (18F-FDG), traceur qui se fixe lors d'une augmentation locale de consommation de glucose, permettant d'évaluer l'état fonctionnel des organes et des tissus; l'activité des tumeurs et leur localisation anatomique.

Trouve un intérêt diagnostic dans une meilleur evaluation du stade clinique, mais surtout un intérêt dans le suivi pour évaluer la réponse précoce à la chimiothérapie.

C'est un examen scintigraphique réalisé après l'injection d'un traceur faiblement radioactif, le 18F-fluorodésoxyglucose, dans le bras du patient par voie intraveineuse. Ce traceur est semblable au glucose : il va se fixer au niveau des tissus cancéreux pour émettre, de façon temporaire, des rayonnements que l'on peut suivre dans l'organisme du patient grâce à une caméra spéciale, une caméra TEP.

Les cellules cancéreuses se multiplient très rapidement et consomment donc beaucoup de glucose. Mais la fixation de FDG est non spécifique et peut également être augmentée en cas d'infection, ou en postopératoire par exemple. L'interprétation peut en être difficile et est une affaire de spécialiste. Le patient doit être à jeun et non perfusé avec du sérum glucosé pour ne pas fausser les résultats. Certains organes fixent naturellement de façon importante le FDG : le cerveau, le cœur, les glandes salivaires, la vessie. Ces organes sont donc mal explorés par le PET-scan.

Au diagnostic, la TEP-FDG permet de mieux évaluer le stade clinique, puisqu'elle va mettre en évidence toutes les cellules ayant un hypermétabolisme.

Dans une série allemande, le PETscan a conduit à 20% de modifications de stade par rapport à l'imagerie conventionnelle, que ce soit dans le sens d'une intensification thérapeutique ou d'une désescalade [116].

La TEP-FDG est également un élément indispensable pour évaluer la réponse précoce à la chimiothérapie et adapter la stratégie thérapeutique [117].

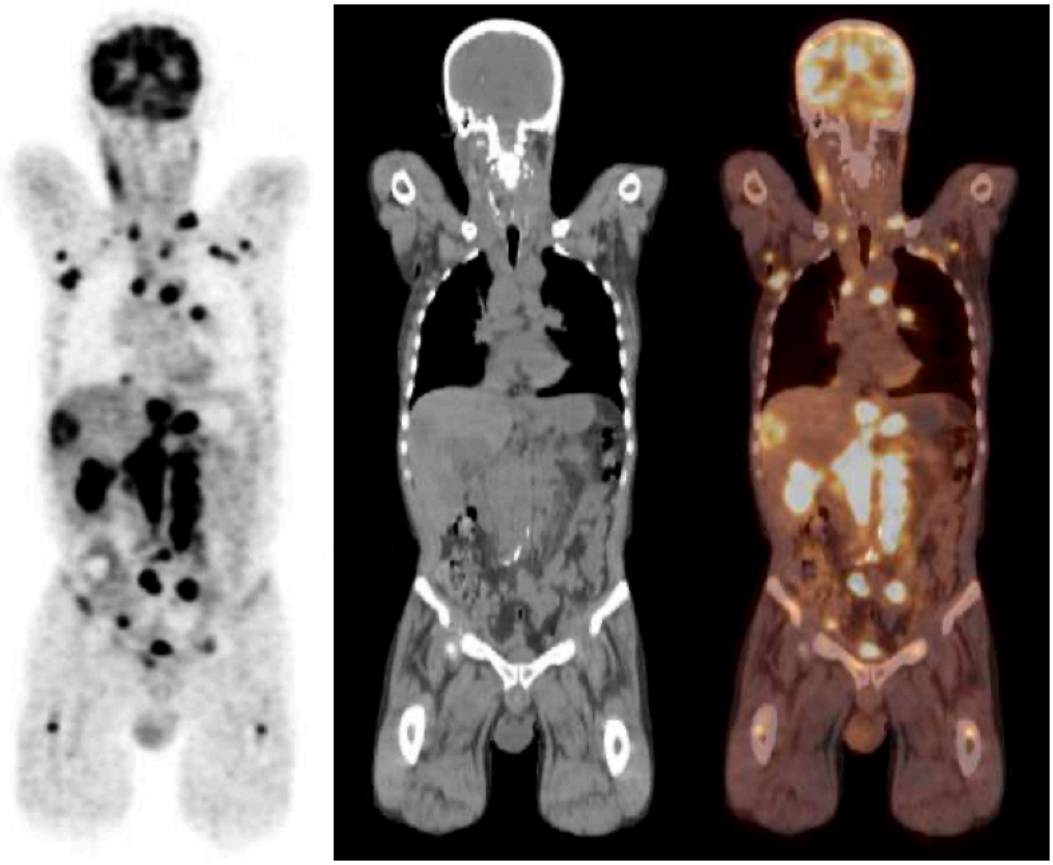


Figure 16 Tomographie par émission de positons au 18–FDG, dans une maladie de Hodgkin.

5. La scintigraphie osseuse

Oriente la recherche de localisations osseuses dans les formes disséminées avec des signes généraux, en révélant d'éventuels foyers d'hyperfixation.

Indiquée devant une forme étendue ou qui s'accompagne signes évoquant une compression douloureuse et/ou neurologique. [55]

Intérêt dans la stratification pronostic (Score de Deaville)

6. L'IRM

Peut aussi contribuer à identifier une atteinte secondaire osseuse ou médullaire, mais reste une actuellement une alternativee et non le standard en matière de bilan d'extension.

7. Autres

a) La biopsie ostéo-médullaire

On réalise systématiquement une biopsie médullaire chez les patients ayant un stade III ou IV ou des signes généraux (classification « B » d'Ann Arbor). L'envahissement est le plus souvent focal, plus rarement massif.

L'examen histologique permet de retrouver les cellules de HRS qui sont à la base du diagnostic de la maladie

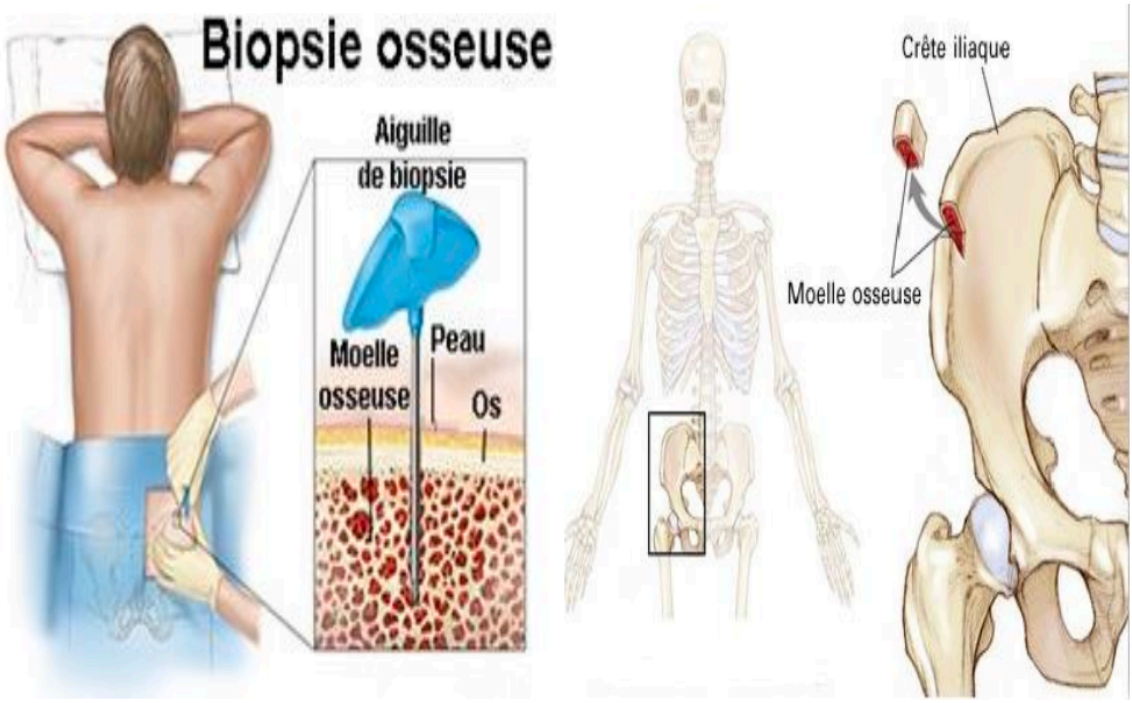


***Figure 17**: Biopsie ostéo-médullaire*

b) Laparotomie exploratrice

Invasive et sources de complications chirurgicales, est aujourd'hui abandonnée grâce aux techniques d'imageries modernes et aux biopsies moins invasives.

VIII. Classification

La stratification des patients en groupes pronostics est primordiale à l'adaptation des schémas thérapeutiques, elle est faite selon la classification d'Ann Arbor modifiée selon Costwolds et l'analyse de différents facteur pronostics [52, 56].

Tableau 1: ***Classification d'Ann Arbor modifiée selon Costwolds.***

- Stade I : Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde.
- Stade II : Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme. Le nombre de territoires ganglionnaires est indiqué en indice.
- Stade III : Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme.
- Stade IV : Atteinte extra ganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse.
▪ A : Absence de signes généraux,
▪ B : Présence de plusieurs signes généraux : - Fièvre supérieure à 38°C pendant plus d'une semaine sans infection documentée. - Amaigrissement de plus de 10% du poids du corps au cours des six derniers mois. - Sueurs nocturnes obligeant le patient à se changer.
▪ X : masse tumorale volumineuse,
▪ E : Atteinte par contigüité,

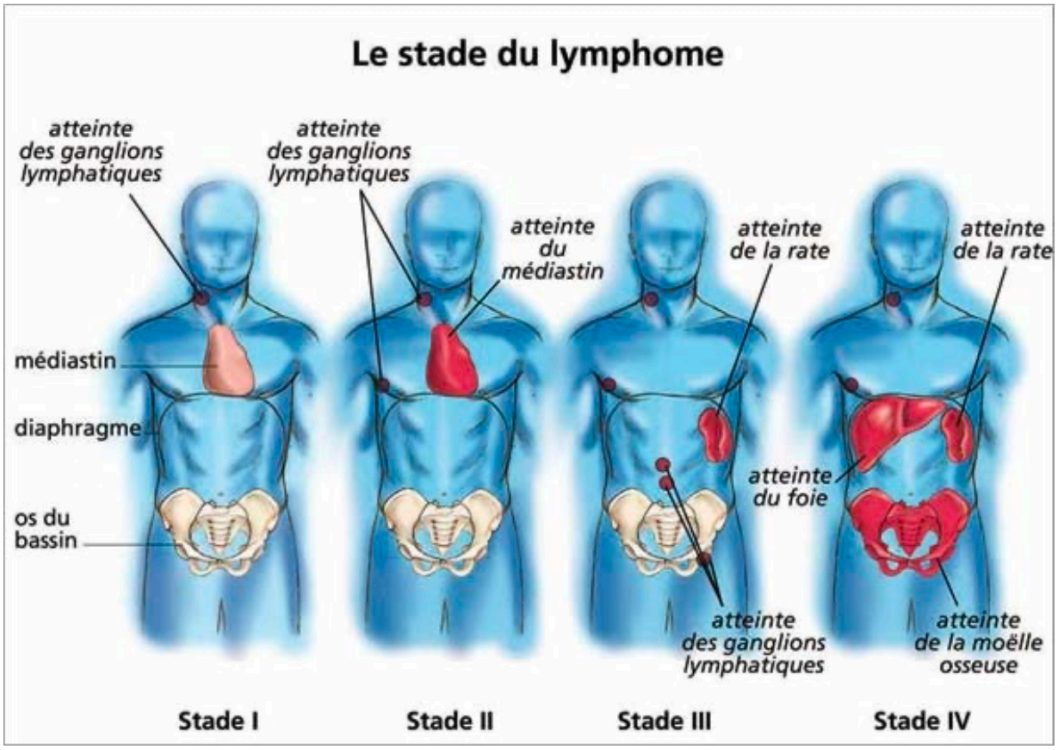


***Figure 18**: Classification d'Ann Arbor*

Les facteurs de gravité et de pronostic

Sont essentiellement représenté par la présence de signes généraux (signes B), L'augmentation de la vitesse de sédimentation supérieure à 30 mm, le type histologique, scléro-nodulaire, le volume de la masse tumorale (index M/T>0.33) l'atteinte viscérale de contiguïté (Signe E). [57]

Facteurs de risque GHSG [59]

- Atteinte extra-nodale,
- VS ≥ 30mm 1ère heure (présence de symptômes B) ou ≥ 50mm 1ère heure (absence de symptômes B),
- Index médiastino-thoracique ≥ 0.33, (ADP Bulky)
- Nombre d'aires ganglionnaires atteintes ≥ 3.

IX. TRAITEMENT

La MDH est le premier modèle de tumeur maligne curable et guérissable par la polychimiothérapie et la radiothérapie combinées [60].

Les résultats thérapeutiques sont bons, puisque des taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 90%, y compris pour les formes étendues. Le traitement de la MDH nécessite de bien peser les avantages et les inconvénients de chaque traitement. La guérison avec une morbidité minime et une meilleure qualité de vie est le but principal.

De nos jours, la majorité des protocoles pour l'enfant utilisent des doses d'irradiation plus réduites sur des régions limitées en association avec la chimiothérapie, ce qui respecte la croissance [61]. Cette association stérilise les lésions dans 97% des cas.

A. But du traitement

- Aboutir à une rémission complète et une guérison de la maladie en retirant complètement les foyers tumoraux.
- Ralentir la progression du cancer.

B. Moyens thérapeutiques

1. Chimiothérapie :

Généralités :

La chimiothérapie, souvent abrégée en « chimio », est un traitement à base des cytostatiques des médicaments qui détruisent les cellules cancéreuses ou en bloquent la croissance.

La chimiothérapie est un traitement général, appelé aussi traitement systémique, car il agit dans l'ensemble du corps. Cela permet d'atteindre les cellules cancéreuses quel que soit l'endroit où elles se trouvent, même si elles sont isolées. Il faut noter que la chimiothérapie n'agit pas de manière ciblée sur les cellules cancéreuses et qu'elle endommage aussi certaines cellules saines.

Plusieurs médicaments sont souvent associés dans le cadre de la chimiothérapie, On parle alors de poly chimiothérapie.

Les médicaments associés ont des modes d'action différents afin d'altérer ou détruire les cellules cancéreuses de plusieurs façons et les rendre ainsi plus vulnérables.

Le traitement devient plus efficace quand plusieurs médicaments sont utilisés ensemble car l'effet de chacun est renforcé. De plus, les médicaments ainsi associés sont administrés chacun à des doses plus faibles que s'ils étaient utilisés seuls ; cela permet de réduire le risque d'effets indésirables sans amoindrir l'efficacité générale du traitement. Une poly chimiothérapie contribue par ailleurs à diminuer le risque de

résistance des cellules tumorales aux médicaments. Cette association de plusieurs médicaments correspond à ce que l'on appelle un schéma ou un protocole de chimiothérapie.

La chimiothérapie prend une place prépondérante dans le traitement de MDH chez l'enfant. L'association de plusieurs drogues en cures intermittentes, marque un grand progrès dans les résultats obtenus. Leur efficacité est plus marquée en termes de rémission complète et de survie [62].

Les effets indésirables de la chimiothérapie :

Les effets indésirables dépendent des médicaments administrés, de leur dosage, ainsi que de la sensibilité individuelle [63]. Les principaux effets indésirables de la chimiothérapie sont les suivants:

- Toxicité digestive : les nausées, les vomissements, la mucite, la diarrhée, l'anite.
- Cardiotoxicité : diminution de la fraction d'éjection ventriculaire; les troubles de rythme et de la conduction .
- Toxicité hématologique : Diminution de la production de cellules sanguines voire une myélo-suppression, Anémie (pâleur, asthénie, vertiges, essoufflement à l'effort ou des difficultés de concentration), neutropénie qui favorise la survenue des infections, thrombopénie qui peut entraîner la survenue de saignements et des hématomes [64].
- troubles neurologiques : fourmillements, insensibilité; neuropathies périphériques.
- Troubles dermatologiques : alopécie, éruptions cutanées, prurit, Aphtes, etc ....
- Atteinte pulmonaire : fibrose pulmonaire.
- L'effet gonadotoxique : Stérilité et altération de la fertilité qui peut être définitive [65].
- L'effet tératogène.
- Toxicité rénales : insuffisance rénale, les tubulopathies, les calculs rénaux, cystites hémorragiques etc...
- Altération de l'état général : asthénie, déshydratation, perte de poids .

2. Radiothérapie

La MDH est une indication formelle à la radiothérapie (RT). La principale méthode d'irradiation utilisée chez l'enfant est la radiothérapie externe. L'irradiation est délivrée par un accélérateur linéaire ou télecobalt, la radiothérapie conformationnelle 3D est le standard actuel, elle permet de faire correspondre au mieux la forme du faisceau d'irradiation au volume à traiter, elle permet, dans la très grande majorité des cas,

d'assurer une bonne couverture du volume cible, tout en épargnant de manière optimale des organes à risque [66].

Les rayonnements utilisés :

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

- Excellent rendement en profondeur, 80 à 85% de la dose maximale à 10 cm de profondeur pour les photons x de 18 à 25 MV.
- Possibilité de traiter de larges volumes.
- Rayonnement diffusé latéral réduit, permettant une protection des tissus sains.
- Répartition de doses relativement homogènes dans tout le volume traité malgré les différences d'épaisseur dans les volumes complexes.
- De plus, les électrons produits par les accélérateurs peuvent être utilisés pour délivrer des compléments de doses sur des localisations superficielles [67], comme la paroi thoracique.

Les champs d'irradiation

Déterminés par le bilan d'extension initial, les volumes cibles tiennent compte des territoires initialement envahis et du volume résiduel après chimiothérapie [68]. L'utilisation de caches personnalisés adaptés aux conditions anatomiques de patient, permet une reproduction parfaite du volume irradié.

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

➢ L'irradiation des aires sous diaphragmatique :

Elle a la forme d'un « Y » inversé, qui inclut l'ensemble des territoires ganglionnaires suivants : lombo-aortique, iliaque, la rate est aussi souvent associée. En cas d'irradiation des chaines iliaques, une transposition des ovaires doit être proposée aux filles, étant donnée le risque de stérilité par radiothérapie [69]. Les aires inguinales sont irradiées par des électrons.

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

Faisceaux et techniques d'irradiation :

- Position du malade :

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

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

- Simulation :

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

Les limites de champ pour un mantelet complet sont :

- Limite supérieur au niveau des conduits auditifs externes, plus basse 1 à 2 cm en l'absence d'ADP cervico-susclaviculaires, plus haute s'il existe des ADPs cervicales hautes.
- Limite inférieure au niveau du disque intervertébral D10-D11.
- Limites latérales permettant l'irradiation des creux axillaires. Les limites pour un Y inversé complet irradiant les régions lombo- aortiques, iliaques et rétro-crurales sont :
- Limite inférieure à la partie supérieure des trous obturateurs.
- Limite supérieure au niveau du disque D10-D11.
- Limites latérales au niveau de la portion externe des cotyles, avec agrandissement du faisceau vers la gauche si la rate doit être irradiée.
- Les régions inguinales sont traitées par des faisceaux directs d'électron en raison de la situation superficielle des ADPs.
- Par ailleurs, le problème de la jonction entre les deux champs d'irradiation sus
- et sous diaphragmatiques se pose.

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

Lors de la mise en place du patient sous l'appareil de traitement, les caches seront installés et un cliché de contrôle « gammagraphie » » effectué afin de vérifier l'adéquation des champs d'irradiation.

Doses - étalement - fractionnement :

La dose curative varie de 20 à 40 Gy, l'association de chimiothérapie à la radiothérapie (RT) a permis de délivrer seulement 20 GY en cas de réponse [70]. En cas de réponse insuffisante à la CT (mauvais répondeurs), la dose nécessaire est de 40 Gy à l'ensemble du volume [71] .

L'utilisation d'une chimiothérapie en premier, a permis d'obtenir une régression tumorale de plus de 70% chez 75% des malades avant la RT. La dose la plus utilisée chez l'enfant est de 20 Gy en 10 séances et en 15 jours. Le fractionnement est un paramètre important, en effet, il est recommandé de délivrer 1,8 à 2 Gy par séance et ceci 5 fois par semaine [72]. Le rôle majeur de la dose par fraction dans la survenue des complications tardives de la RT étant démontré.

La tolérance :

- La tolérance clinique :

Pour le mantelet, on notera :

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

Pour Y inversé, on retrouvera :

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

➢ La tolérance hématologique :

Les mécanismes de l'hémato-toxicité reposent sur la destruction quotidienne des cellules souches en mitose en territoire irradié, dés le premier jour du traitement, avec diminution progressive de pool de cellules souches dont la reconstitution est tardive. La non restauration de ce pool après chimiothérapie première et plus encore après la première partie de l'irradiation, entraine une toxicité précoce et durable [73].

La tolérance précoce est généralement bonne chez le sujet jeune contrairement au sujet âgé, traité par RT seule ou précédée de moins de 4 cycles de chimiothérapie . Elle est beaucoup moins chez les patients ayant reçu initialement une chimiothérapie avec un nombre de cycle supérieur à 48.

Cette toxicité hématologique est plus fréquente après irradiation sous diaphragmatique (32% des barres lombo-aortiques, 43% des Y inversé) que lors des traitements sus diaphragmatiques (13% des mantelets). [74]

3. La greffe de cellules souches

La chimiothérapie intensive avec greffe de cellules souches n'est pas une thérapie de première ligne, L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est discutée dans les rechutes ou maladie réfractaires de très mauvais pronostic. Elle entraîne un taux élevé de mortalité liée au traitement, mais un effet allogénique contre le LH a été démontré [75].

Actuellement, des protocoles d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques utilisant un conditionnement d'intensité réduite (fludarabine et melphalan) sont proposés pour des patients en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques [76].

Les résultats sont encourageants puisque la mortalité liée à la toxicité de la greffe est diminuée avec ce type de conditionnement (15 % à un an), mais la survie globale et la survie sans progression restent faibles, respectivement 43% et 24% à quatre ans [77]. Les patients rechutant après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ont un pronostic très péjoratif.

La thérapie consiste à administrer une chimiothérapie particulièrement intensive afin de détruire les cellules cancéreuses résiduelles. Cette thérapie est également très toxique pour les cellules saines de la moelle osseuse. Il est possible de limiter la toxicité en restituant après la chimiothérapie des cellules souches préalablement ponctionnées et conservées. Ce procédé s'appelle autogreffe de cellules souches hématopoïétiques [78]. Ces cellules se rétablissent dans la moelle osseuse et reconstituent les cellules sanguines.

Toutefois, les effets indésirables augmentent avec la quantité de cytostatiques. La moelle osseuse saine restante est touchée, de sorte qu'elle doit être reconstituée.

Des cellules souches saines sont prélevées dans le sang avant la chimiothérapie intensive, puis réinjectées dans l'organisme du patient par transfusion. Les cellules greffées réintègrent d'elles-mêmes la moelle osseuse et forment de nouvelles cellules sanguines en l'espace de dix à douze jours.

Dans ce type de greffe, la chimiothérapie intensive guérit le patient. La greffe elle-même est seulement un moyen de reconstituer la moelle osseuse endommagée par la chimiothérapie intensive.

Autogreffe : Les cellules souches greffées proviennent du patient se déroule en quatres étapes :

- **Le recueil** : les cellules souches sont filtrées à partir du sang. plusieurs semaines avant la greffe. Elles sont immédiatement congelées jusqu'au jour de la greffe ; c'est la conservation ou cryopréservation
- **L'administration** de la chimiothérapie : le patient est hospitalisé pour recevoir de fortes doses de chimiothérapie.
- **La greffe** : les cellules souches, une fois décongelées, sont injectées au patient par voie intraveineuse. Elles peuvent alors produire de nouvelles cellules saines en quelques semaines.
- **L'aplasie :** en raison des fortes doses de chimiothérapie, qui détruisent non seulement les cellules cancéreuses mais aussi certaines cellules saines, en particulier les cellules souches, la moelle osseuse cesse de produire les cellules du sang pendant quelques jours. Le nombre des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes chute, et des transfusions peuvent être alors nécessaires.
- En une à deux semaines, grâce à la greffe de cellules souches, les cellules sanguines sont de nouveau produites et leur taux dans le sang remonte ; c'est la sortie de l'aplasie.

Le déroulement d'une autogreffe s'étale, à partir de l'administration de la chimiothérapie, sur trois à quatre semaines [79], en fonction de la durée de sortie de l'aplasie.

Les principales indications de l'autogreffe dans la MDH sont [80] :

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

Les complications de l'autogreffe sont presque identiques chez l'enfant et chez l'adulte, Elles sont représentées par [81] :

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

4. Thérapies ciblées

Les substances actives des médicaments ciblés interviennent dans le métabolisme des cellules cancéreuses. Cela les détruit ou freine leur croissance ou leur division.

Les thérapies ciblées sont utilisées dans le traitement des lymphomes hodgkiniens. Il s'agit essentiellement d'anticorps monoclonaux [82].

Toute cellule humaine porte un grand nombre de caractéristiques différentes (récepteurs).

Des molécules s'y fixent et déclenchent toute une série de réactions dans la cellule cancéreuse. C'est ce que l'on appelle une cascade de signaux ou une transduction de signaux.

Ces phénomènes sont importants pour la division et la mort cellulaire.

Si une cascade de signaux est perturbée, il se peut que les cellules dégénèrent et deviennent cancéreuses.

Les substances actives des médicaments ciblés reconnaissent les caractéristiques des cellules cancéreuses et les bloquent de manière ciblée, de sorte que la cascade de signaux n'est pas déclenchée.

Ce type de thérapie ciblée intervient dans le traitement des lymphomes hodgkiniens. Le système immunitaire produit des anticorps pour combattre de manière ciblée les agents pathogènes tels que virus ou bactéries. Certains médicaments contre le cancer fonctionnent sur le même principe. Produits en laboratoire, ils sont tous identiques (clones), raison pour laquelle on les appelle anticorps monoclonaux. Les anticorps monoclonaux sont capables de reconnaître un élément spécifique (récepteur) à la surface d'une cellule cancéreuse. Ils s'y fixent et le «marquent». Le système immunitaire reconnaît ainsi à son tour la cellule tumorale et peut la combattre [83].

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 (MMAE), 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 [84].

Une étude internationale de phase II a été publiée en 2012 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 [85]. 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 [86] .

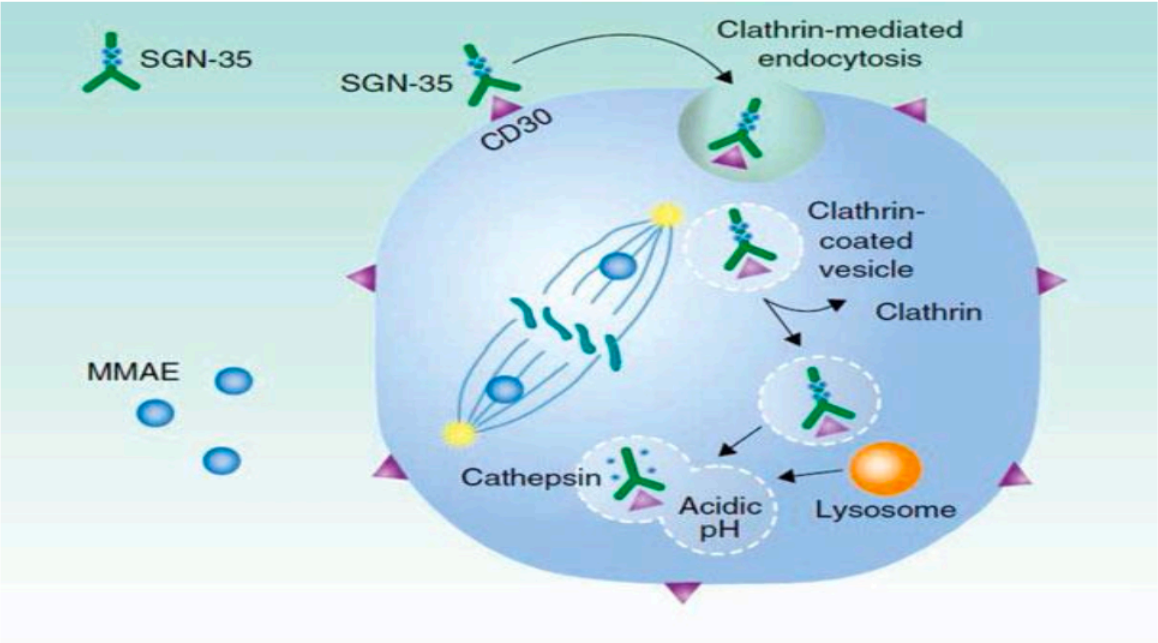


Figure 19 *: Mécanisme d'action de brentuximab vedotin*

Effets indésirables de la thérapie ciblée : [87]

• Troubles gastro intestinaux: nausées, vomissements, diarrhées ;

• Troubles métaboliques : oedèmes (accumulation de liquide dans le tissu);fievre , frissons,

• Troubles neurologiques :douleurs ou crampes musculaires ; lésions aux nerfs,

céphalées, neuropathies périphériques

• Toxicité cutanée: éruptions cutanées (érythème, gonflement, sécheresse cutanée);

chute descheveux ;

• Hémato toxicité: pancytopénie qui va provoquer par la suite la réapparition des maladies antérieures (varicelle, zona) liée à la réactivation du virus responsable à l'occasion d'une diminution des globule blanc.

C. Les protocoles thérapeutiques

Avant 1978, le traitement du LH pédiatrique était le même que pour l'adulte. La chimiothérapie standard comprenait l'association de moutarde caryolysine, oncovin, prednisone, procarbazine (MOPP) et adriamycine, bléomycine, vinblasine, déticène (ABVD) [88] , Les doses standard d'irradiation étaient de 35 à 45 Gy sur des champs extensifs.

Ce type de traitement était pourvoyeur de séquelles tardives responsables d'une morbidité et d'une mortalité jugées inacceptables [89], puisque 50 % de la mortalité était lié aux séquelles tardives des traitements.

Les protocoles actuels visent à une désescalade thérapeutique, surtout en ce qui concerne la radiothérapie [61]. En effet, les taux de survie étant actuellement très élevés, on cherche à diminuer le séquelles .

La première étude de la SFOP (Société Française d'Oncologie Pédiatrique), MDH 82, a montré l'efficacité de 4 cycles ABVD ou 2 MOPP/ ABVD alternés pour les stades lA et llA, et 3 cycles de MOPP plus 3 cycles ABVD pour les stades IB et IIB en combinaison avec une petite dose de RT au niveau des territoires initialement atteints [90].

La deuxième étude de la SFOP, MDH 90, consistait à administrer 4 cures VBVP (VP16, Bléomycine, Vinblastine, Prédisone) (une cure tous les 21 jours). Une bonne réponse a été définie soit par une rémission complète ou réduction de la taille tumorale supérieure à 70% [91].

Les bons répondeurs reçoivent 20 Gy de radiothérapie au niveau des TIA, les mauvais répondeurs reçoivent un ou deux cycles d'OPPA. Ils étaient évalués après chaque cycle d'OPPA : si aucune réponse n'a été obtenue après un cycle d'OPPA, une RT à 40 Gy a été administrée, et si la réponse après le 1er ou le 2ème cycle d'OPPA dépasse 70%, le patient reçoit 20 Gy aux TIA .

Les résultats étaient comme suit :

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

Dans la 1 ére étude, MDH 82, le taux de survie sans rechute était de 89%, incluant les patients avec stade l et Il, après un suivi de 6 ans, et le taux de survie globale était de 92% à 6 ans. Les résultats du protocole MDH 90 sont comparables, avec une survie sans rechute de 91% et une survie globale de 97,5% à 5 ans. Donc, le protocole VBVP (4

cures) avec 20 Gy de RT pour les bons répondeurs avait une efficacité similaire aux régimes classiques pour la MDH localisée [92].

Ceci veut dire que la plupart des enfants avec stade clinique I et II peut être traité par une chimiothérapie dépourvue d'agents alkylants et anthracycline, suivie par une petite dose de RT.

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

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

La stratégie thérapeutique concernant ce stade IV a été longtemps discutée, certains ont proposé la chimiothérapie seule pour les stades IVA et IVB, mais leurs études ont montré que ce n'est pas efficace [93].

D. Le protocole européen pédiatrique actuel

Actuellement le protocole européen des lymphomes de Hodgkin de l'enfant est le EuroNet PHL-C1 a pour objectif de réduire encore la toxicité du traitement, tout en conservant les bons résultats actuels, grâce à la prise en compte de la réponse précoce à la chimiothérapie évaluée par imagerie fonctionelle [62]. De ce fait, ce protocole a été activé en 2008 en France on concluant deux objectifs principaux :

- Suppression, quel que soit le stade, la RT en cas de bonne réponse à 2 cures d'OEPA définie par la négativation de la fixation à la TEP [94].
- Démonstration par un essai randomisé que la dacarbazine peut remplacer la procarbazine pour réduire la gonadotoxicité [95]

E. Stratification thérapeutique

La stratification thérapeutique dépend du stade clinique associé à la présence ou non des facteurs de gravité. Le Tableau 2 montre la répartition des patients en trois groupes thérapeutiques du protocole européen actuel.

Tableau 2: ***Groupe de traitement du protocole EuroNet-pediatric Hodgkin lymphoma group .***

Groupe de traitement	**Stades de Ann Arbor**	**Chimiothérapie**	**Durée de la chimiothérapie**
TG1	I et IIA	2 OEPA	8 semaines

TG2	IE, IIE A, IIB, IIIA *I et IIA avec VS > 30 mm ou VT > 200 ml	2 OEPA + 2 COPP/COPDAC	16 semaines
TG3	IIE B, IIIE, IIIB, IV *IIB avec VT > 200 ml *IIIA avec VS > 30 mm ou VT > 200 ml	2 OEPA + 4 COPP/COPDAC	24 semaines

Pour tous les groupes, seuls les patients qui ne sont pas bons répondeurs après les 2 premières cures seront irradiés à la dose de 19,8Gy .

Les champs d'irradiation sont définis au moment du diagnostic et limités, au sein d'une aire anatomique, aux atteintes initiales avec une marge de sécurité de 1 à 2 cm. Pour le médiastin, la région para-aortique et la région pelvienne, régions anatomiques où la toxicité de la RT est spécialement marquée, on tiendra compte de la réduction tumorale après la chimiothérapie afin d'éviter une irradiation trop étendue . Globalement ce protocole s'il confirme son efficacité, permettra de guérir les enfants atteints de MDH avec un risque de séquelles beaucoup plus faible. [97]

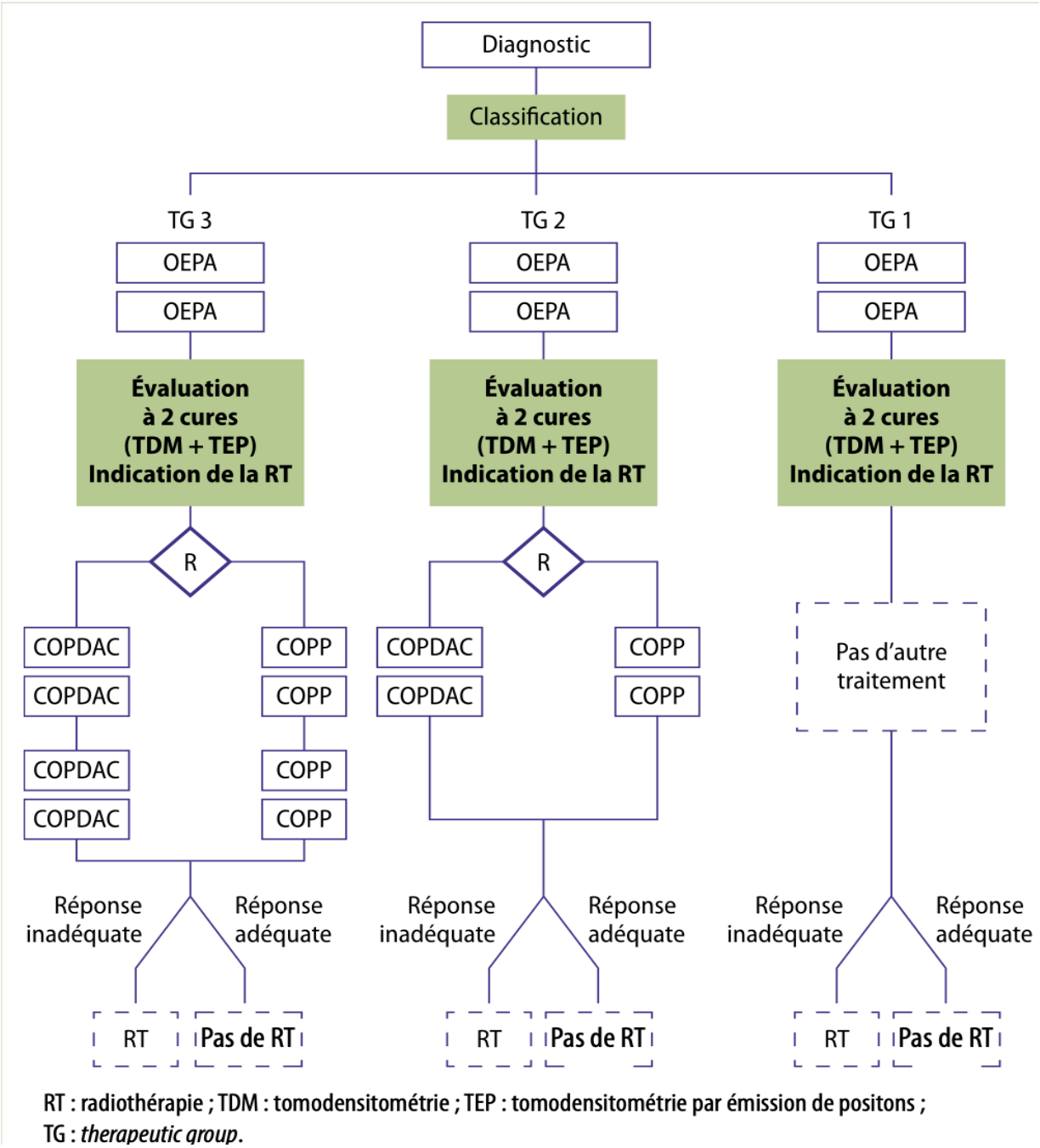


***Figure 20**: Traitement de première ligne selon EuroNet-PHL-C1*

Tableau 3: ***Détail des cures de chimiothérapie utilisées en France dans les différents protocoles de traitement du lymphome de Hodgkin pédiatrique en première ligne depuis 1982 jusqu'à 2012.***

Cure / Molécule	Dose	Voie	Jour	Protocole
MOPP				**MDH 82**

Caryolysine	6 mg/m^2	IV	J1 et J8	
Vincristine	1,5 mg/m^2	IV	J1 et J8	
Procarbazine	100 mg/m^2	Per os	J1 à J15	
Prednisone	40 mg/m^2	Per os	J1 à J15	
ABVD				**MDH 82**
Adriamycine	25 mg/m^2	IV	J1 et J15	
Bléomycine	10 mg/m^2	IV	J1 et J15	
Vinblastine	6 mg/m^2	IV	J1 et J15	
Prednisone	40 mg/m^2	Per os	J1 à J15	
OPPA				**MDH 90 / MDH 03**
Vincristine	1,5 mg/m^2	IV	J1, J8 et J15	
Procarbazine	100 mg/m^2	Per os	J1 à J15	
Prednisone	60 mg/m^2	Per os	J1 à J15	
Adriamycine	40 mg/m^2	IV	J1 et J15	
VBVP				**MDH 90 / MDH 03**
Vinblastine	6 mg/m^2	IV	J1 et J8	
VP 16	100 mg/m^2	IV	J1 et J5	
Bléomycine	10 mg/m^2	IV	J1	
Prednisone	40 mg/m^2	Per os	J1 à J8	
COPP				**MDH 03 / EuroNet-PHL-C1**
Cyclophosphamide	500 mg/m^2	IV	J1 et J8	
Vincristine	1,5 mg/m^2	IV	J1 et J8	
Procarbazine	100 mg/m^2	Per os	J1 à J15	
Prednisone	40 mg/m^2	Per os	J1 à J15	
OEPA				**EuroNet-PHL-C1 / C2**
Vincristine	1,5 mg/m^2	IV	J1, J8 et J15	
Étoposide	125 mg/m^2	IV	J1 à J5	

Prednisone Adriamycine	60 mg/m^2 40 mg/m^2	Per os IV	J1 à J15 J1 et J15	
COPDAC Cyclophosphamide Vincristine Prednisone Dacarbazine	 500 mg/m^2 1,5 mg/m^2 40 mg/m^2 250 mg/m^2	 IV IV Per os IV	 J1 et J8 J1 et J8 J1 à J15 J1 à J3	**EuroNet-PHL-C1 / C2**
DEACOP Dacarbazine Cyclophosphamide Étoposide Doxorubicine Vincristine Prednisone	 250 mg/m^2 1250 mg/m^2 100 mg/m^2 25 mg/m^2 1,5 mg/m^2 40 mg/m^2	 IV IV IV IV IV Per os	 J1 à J3 J1 J1 à J3 J1 J1 et J8 J1 à J15	**EuroNet-PHL-C2**

F. Evaluation de la réponse au traitement

La réponse à la chimiothérapie est classiquement évaluée par la clinique, la radiographie thoracique et la TDM. Actuellement, la TEP-FDG s'ajoute à ces examens et permet une meilleure évaluation de la réponse, notamment en cas de masses résiduelles toujours visibles en TDM [98].

La réponse au traitement est décrite comme étant complète, partielle ou en progression, en fonction de l'analyse des volumes tumoraux au scanner et de la fixation ou non en TEP-FDG. Par exemple, après deux cures de chimiothérapie, une masse tumorale, qui a diminué de plus de la moitié en TDM et qui ne fixe plus en TEP-FDG, est considérée comme une réponse adéquate. En revanche, une diminution de masse tumorale entre 75 et 95% avec une fixation persistante en TEP-FDG est considérée comme une réponse inadéquate [99].

L'évaluation de la réponse au traitement par le couplage de la TDM avec la TEP-FDG est fondamentale dans les protocoles actuels puisqu'elle définit quels patients ont un pronostic moins bon. L'indication de la radiothérapie est retenue uniquement si la réponse est inadéquate [100].

On distingue cinq types de réponses.

- Réponse complète : Le terme de réponse complète s'applique quand tous les signes de la maladie ont disparu après le traitement
- Réponse partielle : le lymphome hodgkinien est traité et la tumeur a diminué d'au moins la moitié de sa taille d'origine sans avoir pour autant complètement disparu.
- Rémission complète : Une rémission peut être complète même s'il existe une masse résiduelle mais non évolutive, surtout dans le médiastin; Même s'il ne s'agit pas d'une guérison certaine, les symptômes ne sont plus présents et le lymphome n'est plus détecté par les examens courants. Plus la rémission se prolonge est meilleures sont les chances de guérison. Toutefois, comme pour les autres cancers, un suivi médical à long terme est nécessaire.
- Maladie stable : La stabilité de la maladie désigne l'absence de diminution ou d'augmentation des anomalies tumorales pendant le traitement.
- Progression de la maladie: Une progression du lymphome est évoquée lorsque la maladie évolue défavorablement ou quand la tumeur grossit pendant le traitement ou l'apparition des nouveaux ADPs .

La maladie stable et la maladie progressive correspondent à des formes dites réfractaires, qui vont impliquer un autre traitement, dit de deuxième ligne .

G. Traitement de Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire ou paragranulome de Poppema et Lennert :

Le LH à prédominance lymphocytaire a longtemps été traité comme le LH classique. Mais ce type de lymphome a une évolution très lente et un très bon pronostic, et les décès étaient principalement liés à un second cancer ou aux séquelles. Le LH à prédominance lymphocytaire peut aussi se transformer dans 3 à 7% des cas en lymphome B diffus à grandes cellules [101] .

Les stades précoces représentent la grande majorité des LH à prédominance lymphocytaire.

Pour éviter un traitement lourd de LH classique, plusieurs stratégies ont été développées : chimiothérapie ou radiothérapie seule, rituximab (anticorps anti-CD20), chirurgie seule.

Le protocole européen actuel (EuroNet-PHL-LP1) recommande la stratégie suivante :

• les stades précoces (IA et IIA) :

- pour les stades IA complètement résécables : chirurgie d'exérèse complète seule puis surveillance ;
- pour les stades lA non résécables ou les stades IIA : trois cures de cyclophosphamide, vinblastine, prednisolone (CVP). Cette polychimiothérapie est très bien tolérée et efficace. Dans un rapport franco-anglais publié récemment, 80% des patients ayant reçus ce traitement n'ont pas rechuté. Les 20% ayant rechuté ont tous été rattrapés par de la chimiothérapie du protocole des LH classiques.
- Les stades avancés sont traités dans le protocole des LH classiques.

Les rechutes sont fréquentes mais en général localisées [102].

Le rituximab est un anticorps dirigé contre la protéine membranaire CD20, qui est exprimé très fortement sur les cellules à lymphocyte prédominant. Il a été utilisé dans des études de phase Il, tout d'abord en cas de rechute puis, plus récemment, en première ligne utilisé seul (une perfusion toutes les semaines pendant quatre semaines à la dose de 375 mg/m2), il a montré une bonne réponse en première ligne, avec 85% de rémission complète et 15% de réponse partielle. Ces résultats sont inférieurs au traitement par chimiothérapie, mais le rituximab peut être intéressant en combinaison.

H. Traitement de 2eme ligne (rechute ou maladie réfractaire)

Environ 10% des enfants ayant un LH rechutent ou ont une maladie réfractaire. Dans les LH de stade avancé, le taux de rechute peut atteindre 25% des cas [103].

Une étude pédiatrique française récente a identifié 70 rechutes ou maladie réfractaires de LH entre 1990 et 2006. Le délai médian entre la fin du traitement et la rechute était de six mois. Le principal facteur pronostique est le délai entre la fin du traitement et la rechute. On parle de rechute tardive si elle survient plus de 12 mois après la fin du traitement, de rechute précoce si elle survient moins de 12 mois après la fin du traitement.

La maladie est progressive ou réfractaire si elle évolue pendant le traitement ou dans les trois mois suivants la fin du traitement.

D'après le protocole allemand DAL-86, les rechutes précoces ont une survie globale de 75% à dix ans alors qu'elle est de 90% pour les rechutes tardives [104] . La survie globale pour les maladies progressives est de 50% seulement.

PLANS DE CHIMIOTHÉRAPIE EN TRAITEMENT DE DEUXIÈME LIGNE :

Dans le protocole européen actuel des rechutes (EuroNet-PHL group), trois groupes de traitement sont identifiés [105] :

• Groupe à bas risque (RG1): rechutes tardives des stades localisés (groupe TG1);

• Groupe à haut risque (RG2): rechutes précoces ou rechutes tardives des stades avancés (groupes TG2 et TG3) ;

• Groupe à très haut risque (RG3) : maladie progressive.

Tous les patients reçoivent deux cycles doubles de (IEP-ABVD).

Après:

- Les patients du groupe (RG1) reçoivent ensuite une radiothérapie en champ impliqué modifiée.
- Les patients du groupe (RG3) reçoivent ensuite une chimiothérapie BEAM à forte dose avec autogreffe des CSH, Aphérèse des cellules souches après le premier cycle EP.
- Tous les autres patients: du groupe (RG2) sont traités selon l'évaluation de la réponse précoce après le premier double cycle de (IEP-ABVD) : Les patients ayant une réponse adéquate reçoivent une radiothérapie en champ impliqué modifiée. Les patients présentant une réponse inadéquate reçoivent une chimiothérapie BEAM à forte dose avec autogreffe des CSH, (Aphérèse des cellules souches après le deuxième cycle de l'IEP).

La cure lEP contient "ifosfamide, étoposide, prednisone ".

La cure ABVD contient "doxorubucine, bleomycine, vinblastine, dacarbazine "

La cure BEAM contient " BCNU, étoposide, aracytine, melphalan "

Les rares cas dans lesquels la radiothérapie est jugée inacceptable en raison d'une irradiation antérieure reçoivent une chimiothérapie BEAM à haute dose avec autogreffe des CSH . Aphérèse des cellules souches après le premier cycle lEP.

D'autres associations de chimiothérapie utilisant de la gemcitabine et de la vinorelbine ont montré de bons résultats. Santoro et al. ont publié l'efficacité des cures de IGEV: Ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine, prednisolone [106]. Cette association permet de mobiliser les cellules souches périphériques en vue d'une autogreffe par la suite. L'autogreffe est indiquée si la réponse est insuffisante ou s'il y a d'emblée des facteurs de mauvais pronostics à la rechute (rechute précoce, en territoire irradié, ou de stade Ill ou IV, ou ayant des signes B).

La réponse à la chimiothérapie de deuxième ligne est également un facteur pronostique important. Les patients réfractaires à la chimiothérapie de deuxième ligne ont une survie à cinq ans de 18 % et une survie sans rechute de 0%, même après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [107] .

I. Complications :

1. Complications de la chimiothérapie :

Immédiates :

- Digestives : nausées, vomissements, peuvent être prévenues par les antiémétiques.
- Elles sont surtout dues à l'Adriamycine, Dacarbazine, procarbazine.
- Hématologiques : mineurs au début, s'aggravent avec la répétition des cycles [73] ou lors de la radiothérapie. Il s'agit d'une anémie; neutropénie, thrombopénie d'intensité et de durée variable. Elles s'observent avec l'Adriamycine et lavinblastine .
- Alopécie
- Neurologique: multinévite, s'observe surtout avec la vincristine.
- Allergie, peut se voir avec la procarbazine.

A moyen et long terme :

- Toxicité cardiaque aigue : des anthracycline (Adriamycine) qui est réversible type myocardiopathie. Nous disposons actuellement de médicaments cardioprotecteurs comme le dexaroxane, qui diminue, voire élimine, le risque de cardiomyopathies chimio-induites par les anthracycline à fortes doses, notamment en pédiatrie [108].
- Toxicité pulmonaire liée à la Bléomycine qui va induire une pneumopathie médicamenteuse de type interstitielle [109]. Elle est dose dépendante (à partir de 350mg de Bléomycine). Ainsi, Avant un traitement à la bléomycine, il faut toujours vérifier la fonction respiratoire.
- Etat de dépression immunitaire favorisant ainsi les surinfections par des germes opportunistes ou virus .

Tardives :

La complication la plus importante liée à la chimiothérapie est l'atteinte de la fertilité masculine. Certaines drogues sont susceptibles de léser l'épithélium germinal, la sécrétion de testostérone restant normale [65]. Les spermatogonies différenciées et les spermatocytes de 1er ordre sont particulièrement sensibles aux effets de certains antimitotiques comme les alkylants, et peuvent entrainer une azoospermie et stérilité définitive .

Une autre complication tardive favorisée par la chimiothérapie des agents alkylants, est la survenue de leucémie aigue myéloblastique dont l'incidence est de 4% à 20 ans [110] , et d'autres tumeurs secondaires dont l'installation est favorisée par l'association à la radiothérapie .

Chez les patients trisomiques 21, le risque de leucémie aigue après chimiothérapie est plus élevé par rapport au reste de la population .

2. Complications de la radiothérapie:

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

Les troubles de croissance :

Des os et des tissus mous, en raison de l'extrême sensibilité des cellules cartilagineuse chez l'enfant. Ils se traduisent par un défaut de croissance du maxillaire inférieur, un thorax étroit, une cyphose dorsale, de petites clavicules, et des anomalies de développement costal. Ces troubles sont d'autant plus importants que l'enfant est irradié jeune (âge < 6 ans) ou à l'âge pré-pubertaire (11-13 ans), et que la dose supérieure à 30 Gy [111] . De même, plus la dose est élevée (supérieure à 35 Gy), plus les séquelles sont nombreuses.

Le risque de seconds cancers :

Ce risque d'un deuxième cancer est une préoccupation constante en oncologie pédiatrique, car les tissus de l'enfant sont plus sensibles que ceux de l'adulte aux agressions thérapeutiques. En outre la longue espérance de vie d'un enfant guéri d'un premier cancer, laisse tout le temps nécessaire à un deuxième cancer induit de se manifester. Plusieurs études internationales concluent à un risque de seconde tumeur

maligne de 20% à 20 ans [89] , résultats comparables aux données connues chez l'adulte. Certains facteurs de risque sont mis en évidence :

- Stade avancé de la maladie initiale.
- L'intensité de la chimiothérapie.
- L'existence préalable d'une rechute.
- Présence d'agents alkylants dans le protocole de chimiothérapie, et surtout la doxorubicine .

Le risque de leucémie secondaire est de 4 à 6% dans les 20 années suivantes selon les séries. Le risque est plus faible en cas de RT seule (1-2%) et croit (6-8%) devant l'association chimio-radiothérapie. L'étude de Stanford a montré que le risque principal est l'apparition de leucémie surtout myéloblastique.

Les tumeurs solides secondaires sont en majorité localisées dans une zone irradiée. Elles concernent la thyroïde, mais aussi les lymphomes et sarcomes osseux ou des tissus mous et le sein chez la fille [112]. Ces tumeurs sont aussi plus fréquentes chez les enfants traités entre l'âge de 10 et 16 ans

Complications cardiaques :

- Péricardite aigue : presque toujours asymptomatique
- Fibrose progressive de péricarde.
- Anomalies valvulaires.
- Troubles de conduction.
- Aucune complication n'est rapportée pour des doses < à 25 Gy . [113]
- Complications pulmonaires :
- la sclérose des apex pulmonaires est très fréquente.
- Le médiastin post radiothérapie se traduit radiologiquement par un aspect chevelu des contours du médiastin.

Complications endocriniennes :

Peu fréquentes aux doses d'irradiation actuellement utilisées. Il peut s'agir de :

- Insuffisance thyroïdienne : avec hypothyroïdie d'apparition progressive secondaire à une irradiation cervicale. Cette anomalie survient chez environ 50% des patients irradiés en sus-diaphragmatique [114]. Elle est corrigée par l'administration d'un traitement substitutif.
- Insuffisance ovarienne : la puberté survient normalement jusqu'à une dose d'irradiation ovarienne de 7 Gy, une dose de 20 Gy provoque toujours un impubérisme ou un arrêt de développement pubertaire. Aux doses intermédiaires, on peut observer des insuffisances ovariennes partielles avec des aménorrhées plus ou moins durables.

- Des lésions utérines irréversibles sont aussi rapportées chez les filles impubères.

J. Surveillance et éléments de suivi :

Les objectifs de la surveillance sont :

- Confirmation de la rémission ;
- Détection précoce d'une récidive ;
- Détection des séquelles et complications .

Le suivi commence six semaines après la fin du traitement et consiste en une consultation au minimum tous les trois mois les trois premières années, puis tous les six mois la quatrième et cinquième année.

L'examen clinique doit rechercher des adénopathies, ou d'autres signes suspects de récidive. Chez l'adolescent, il faut évaluer l'état pubertaire à l'aide des stades de Tanner, puisque les traitements peuvent entraîner des séquelles sur la fertilité et la puberté.

La surveillance est prolongée toute la vie mais est ensuite espacée, chaque consultation, doit être réalisé un bilan sanguin (numération sanguine, VS, fibrinogène). Une radiographie thoracique et une échographie abdominale doivent être réalisées régulièrement. La TDM thoracique est un examen irradiant, à ne réaliser qu'en cas d'atteinte thoracique initiale, à six puis 12 mois, période au cours de laquelle arrivent la plupart des rechutes [115]. La TEP-FDG n'est réalisée qu'en cas de rechute.

Une surveillance des complications liées au traitement consiste à réaliser une fois par an : une exploration fonctionnelle respiratoire en cas d'irradiation thoracique, un bilan thyroïdien, un dépistage du cancer du sein en cas de radiothérapie, une surveillance du développement pubertaire.

Tableau 4: ***Dates des examens de surveillance après la fin du traitement tableau***

Surveillance	Examen Clinique	Bilan Biologique	Radio. de Thorax*	Scanner**	Toxicité précoce ou tardive
3 mois	+	+	+	+	
6 mois	+	+	+		TSH
9 mois	+	+	+	+	

12 mois	+	+	+		TSH
15 mois	+	+	+	+	
18 mois	+	+	+		TSH
21 mois	+	+	+	+	
24 mois	+	+	+		Echo. Cœur TSH
30 mois	+	+	+		
36 mois	+	+	+		TSH, mammographie
42 mois	+	+	+		
48 mois	+	+	+		Echo. Coeur, TSH, mammographie
54 mois	+	+	+		
60 mois	+	+	+		TSH, mammographie
1 fois par an	+	+	+		

X. SURVIE

Le pronostic des patients atteins d'un lymphome d'hodgkin est, à ce jour favorable et d'autant plus marqué en pédiatrie:

- La survie globale atteint 93% chez l'enfant, tandis que ce taux se stabilise autour de 89% pour une population plus âgée. [32]

Chapitre II : Partie pratique

Partie 01 : MATERIELS ET METHODE

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le but de notre travail est de :

- Evaluer la prévalence de la MDH chez les enfants traités au sein de la clinique pédiatrique Sainte Thérèse du CHU Annaba.
- Identifier les particularités épidémiologiques, cliniques, radiologiques, anatomo-pathologiques et thérapeutiques de la MDH chez l'enfant.
- Evaluer les moyens thérapeutiques administrés dans notre service.
- Evaluer la réponse au traitement et l'évolution des patients.

Ce travail nous permettra d'avoir une idée sur le diagnostic et le traitement de cette pathologie au sein de notre unité et de pouvoir comparer nos résultats à ceux des autres études déjà effectuées.

Kk,

II. TYPE DE L'ETUDE ET RECUEIL DES DONNEES

C'est une étude rétrospective descriptive et analytique à propos de 26 cas de MDH traités au sein de de la clinique pédiatrique Sainte Thérèse du CHU Annaba.

Elle a été réalisée sur une période de 5 ans, de 1er Janvier 2019 au 31 décembre 2023.

Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers des malades à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie.

III. CRITERES D'INCLUSION

- Age inférieur à 16 ans.
- MDH confirmée par l'histologie.
- Tous les stades de la MDH.
- Tous les types de la MDH.

IV. CRITERES D'EXCLUSION

- Age supérieur à 16 ans.
- MDH sans preuve histologique.
- Les malades antérieurement traités par une chimiothérapie ou une radiothérapie dans un autre centre hospitalier.
- Tout dossier introuvable ou perdu lié à un problème d'archivage ou avec des renseignements insuffisants.
- Nous avons étudié :

- Les données épidémiologiques : âge, sexe, région d'origine et niveau socio-économique.
- Les données cliniques : motif de consultation, délai entre l'apparition du premier symptôme et la consultation, les signes fonctionnels et physiques.
- Les moyens diagnostiques radiologiques et histologiques.
- Les types histologiques.
- Le bilan d'extension.
- Classification anatomo-clinique.
- Le bilan de retentissement.
- Les protocoles thérapeutiques utilisés.
- Les complications.
- L'évolution des patients.

V. ANALYSE STATISTIQUE

Les données ont été recueillies à partir des dossiers cliniques des patients sous la forme papiers et les comptes rendues médicaux, ainsi que des comptes rendus de séjours au sein du service de radiothérapie, pour uniformiser la récolte des informations, chaque dossier a fait l'objet d'une fiche technique (annexe 1) exploitant les données: épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques et histologique ainsi que la prise en charge thérapeutique, Par la suite ces données ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique en utilisant le logiciel Excel .

VI. FICHE D'EXPLOITATION

Pour la simplification du travail, nous avons établi des fiches pour l'exploitation des renseignements de chaque dossier. (Voire annexes 1).

Partie 02 : Résultats

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

A. Fréquence

Au cours de la période allant de janvier 2019 jusqu'à décembre 2023, le service de pédiatrie du CHU ANNABA a colligé 289 nouveaux cas d'affections malignes chez l'enfant, parmi eux 26 cas ont été diagnostiqués comme MDH, soit une incidence de 09%.

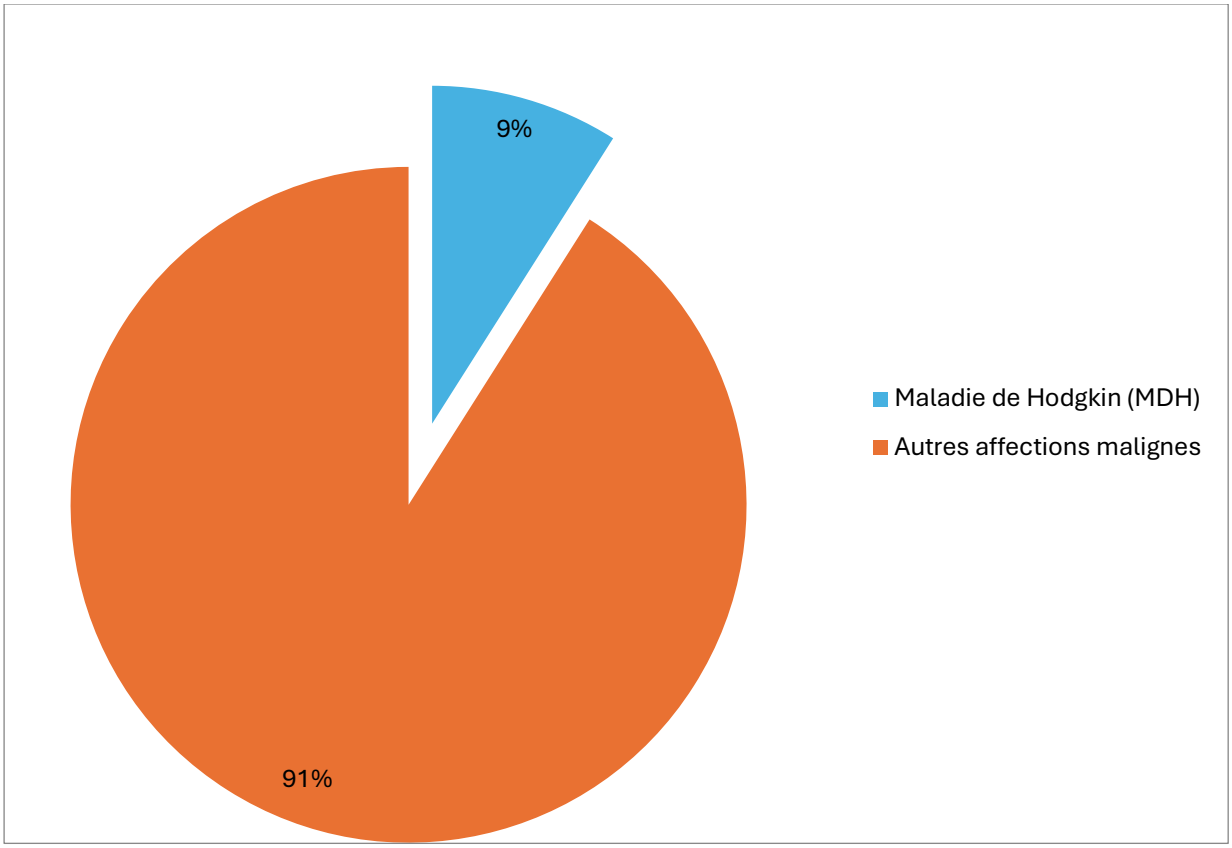


Figure 21: ***Répartition des Affections Malignes chez l'Enfant.***

Parmi les 289 nouveaux cas d'affection malignes, les leucémies occupent le premier rang avec 103 admissions soit 36%, suivis par les neuroblastomes avec 31 Admissions soit 10,8% , la maladie d'hodgkin occupe le 3ème rang avec 26 nouveaux cas soit 9%, suivie par les LMNH et les néphroblastomes (4ème et 5ème rang) avec 25 admissions soit 8,7% Pour chaque tumeur. Les sarcomes et les tumeurs de SNC occupants le 6ème et le 7ème rang avec 23 Admissions pour chaque type soit 8%.

La répartition des nombres d'admissions en fonction des affections malignes est représentée par le graphique suivant :

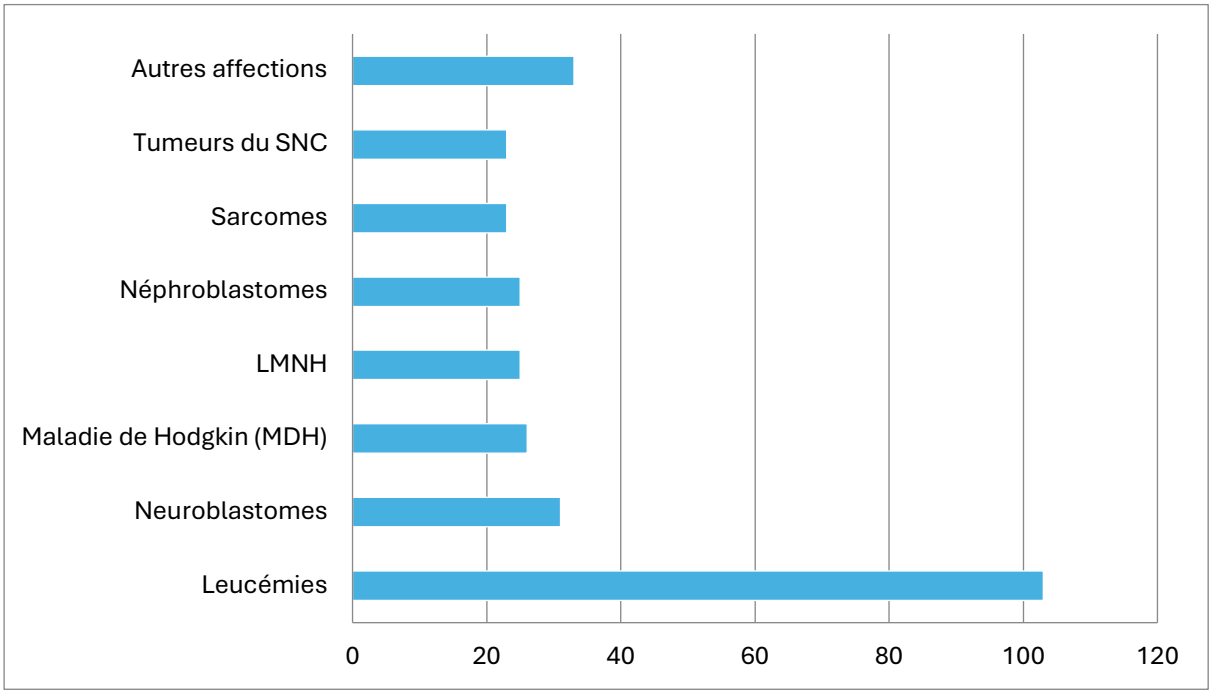


Figure 22: ***Répartition des differentes affections malignes chez l'Enfant.***

B. La répartition des cas selon l'année du diagnostique

La répartition de nouveaux cas de MHD selon l'année nous montre que : l'année 2022 vient en premier avec 12 cas (46%), suivie par l'année 2023 avec 05 cas (19%), 2019 avec 04 cas (15%). 2020 et 2021 viennent en dernier avec seulement 03 (12%) et 02 cas (8%) successivement. Avec une moyenne de 5 malade par an.

Tableau 5: ***Nombre de cas de MDH par année d'étude.***

Année	**Nombre des cas**	**Pourcentage par rapport au total des cas**
2019	4	15 %
2020	3	12%
2021	2	8%
2022	12	46%
2023	5	19%
TOTAL	**26**	**100%**

C. Répartition des cas selon la wilaya d'origine :

La majorité de nos patients étaient originaires de ANNABA; leur nombre était de 8 cas soit 31% suivie par la wilaya de GUELMA avec 6 cas (23 %) et SOUK-AHRAS avec 4 cas (15%) , TEBESSA et SKIKDA avec 3 cas (12%) et ELTAREF avec 2 cas (7 %) .

Tableau 6: ***Nombre de cas de MDH par Wilaya.***

Wilaya	**Nombre de Pourcentage cas**	
ANNABA	8	30.8%
GUELMA	6	23.1 %
ELTAREF	2	7.7%
SOUK-AHRAS	4	15.4 %
TEBESSA	3	11.5%
SKIKDA	3	11.5%

D. Répartition des cas selon les voies de référence

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

Les résultats ont montré que :

- 0 patients ont consulté directement à notre service de pédiatrie.
- 9 malades ont été référés par un EPH, EHS, EPSP soit 36% des cas.
- 4 malades ont été adressé par un service d'ORL soit 16% des cas.
- 12 malades provenaient du secteur privé (adressés par des pédiatres, ORL, généraliste), soit 48% des cas.

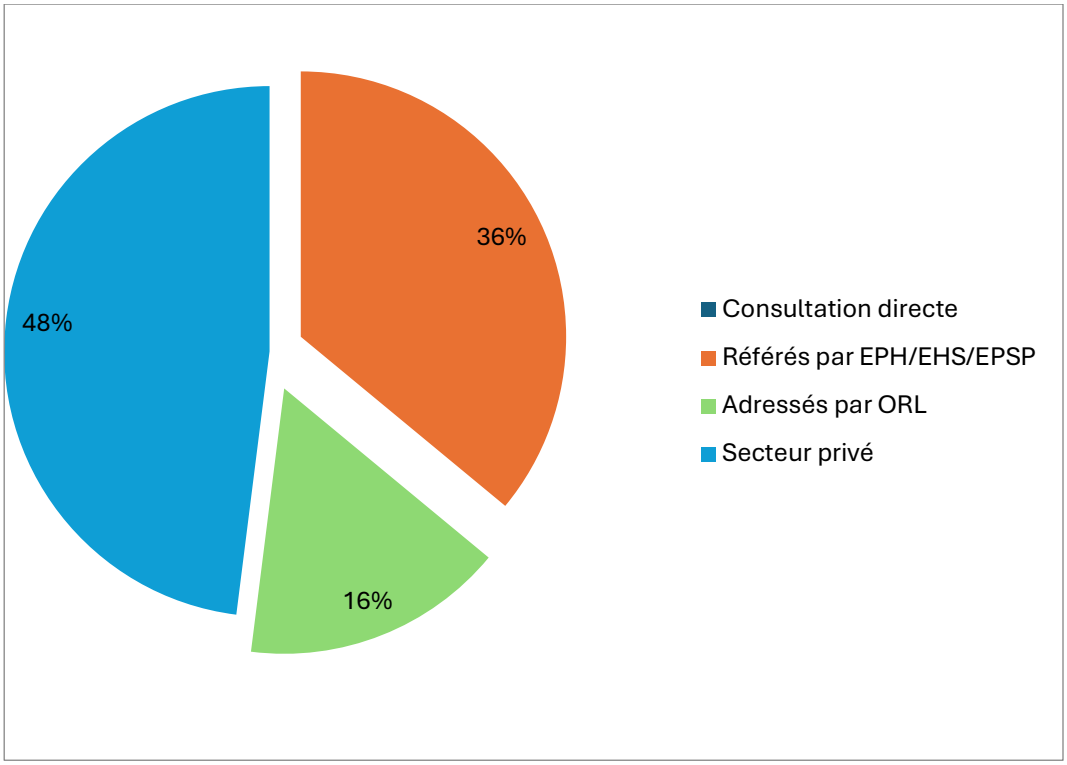


Figure 23: ***Répartition des cas selon les voies de référence.***

E. Répartition des cas selon le sexe

Nous avons noté une prédominance masculine, avec 15 garçons soit 58% des cas; et 11 filles soit 42% des cas, soit un sexe ratio Garçon/fille de 1,3.

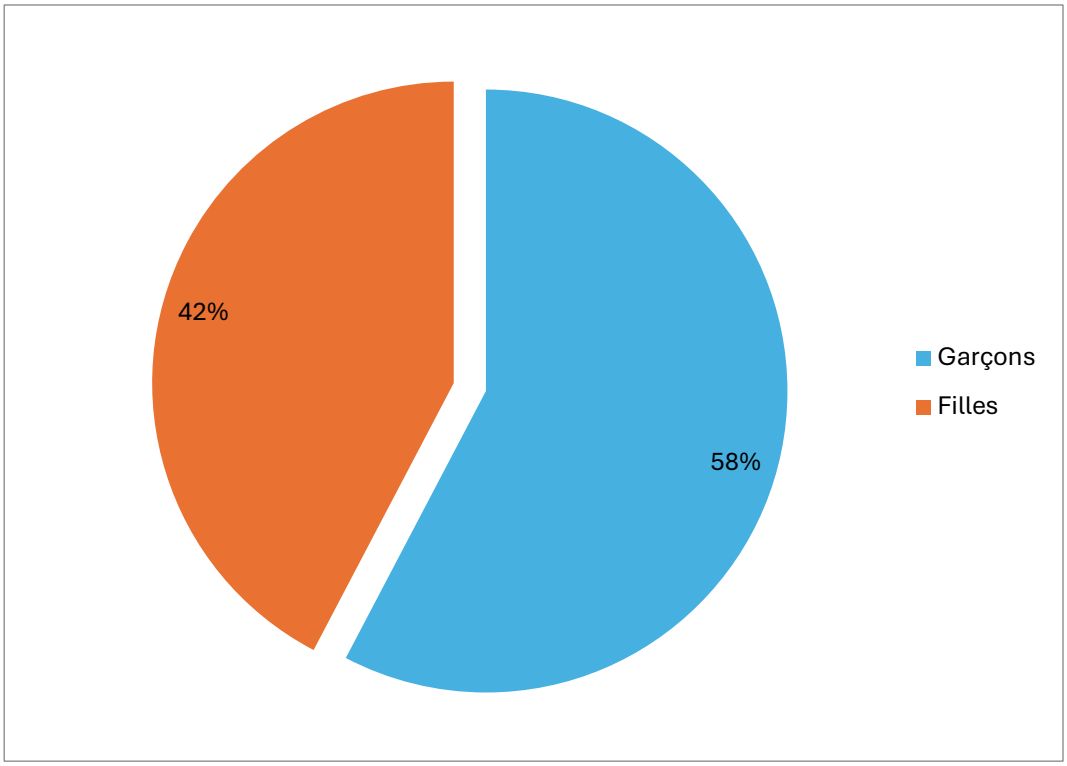


Figure 24: ***Répartition des cas par sexe.***

F. Répartition des cas selon l'âge

L'âge de nos malades varie entre 4 ans et demi et 15 ans avec une moyenne de 10.50 plus ou moins 2.9 ans.

La moyenne d'âge des filles est de 11.28 $ 3.42 ans, et la moyenne d'âge des garçons est de 7.94 $ 2.89 ans.

La tranche d'âge la plus touchée est entre 8 et 12 ans (12 cas soit 46%), 8 d'entre eux sont des garçons et 4 sont des filles, suivie par la tranche d'âge entre 12 et 16 ans (9 cas soit 35 %), 3 d'entre eux sont des garçons et 6 sont des filles, puis la tranche d'âge entre 4 et 8 ans (5 cas soit 19%), représentée par 4 garçons et une fille, et pour la tranche âgées de moins de 4 ans aucun cas n'a été retrouvé .

Tableau 7: ***Répartition des patients en fonction des tranches d'âge et d'année de recrutement.***

Age	**2019**	**2020**	**2021**	**2022**	**2023**	**Total**	%
0 - 4 ans	0	0		0	0	0	0%
4 - 8 ans	2	0	0	2	1	5	19%
8 - 12 ans	1	2	1	6	2	12	46%
12 - 16 ans	1	1	1	4	2	9	35%
Total	4	3	2	12	5	26	100%

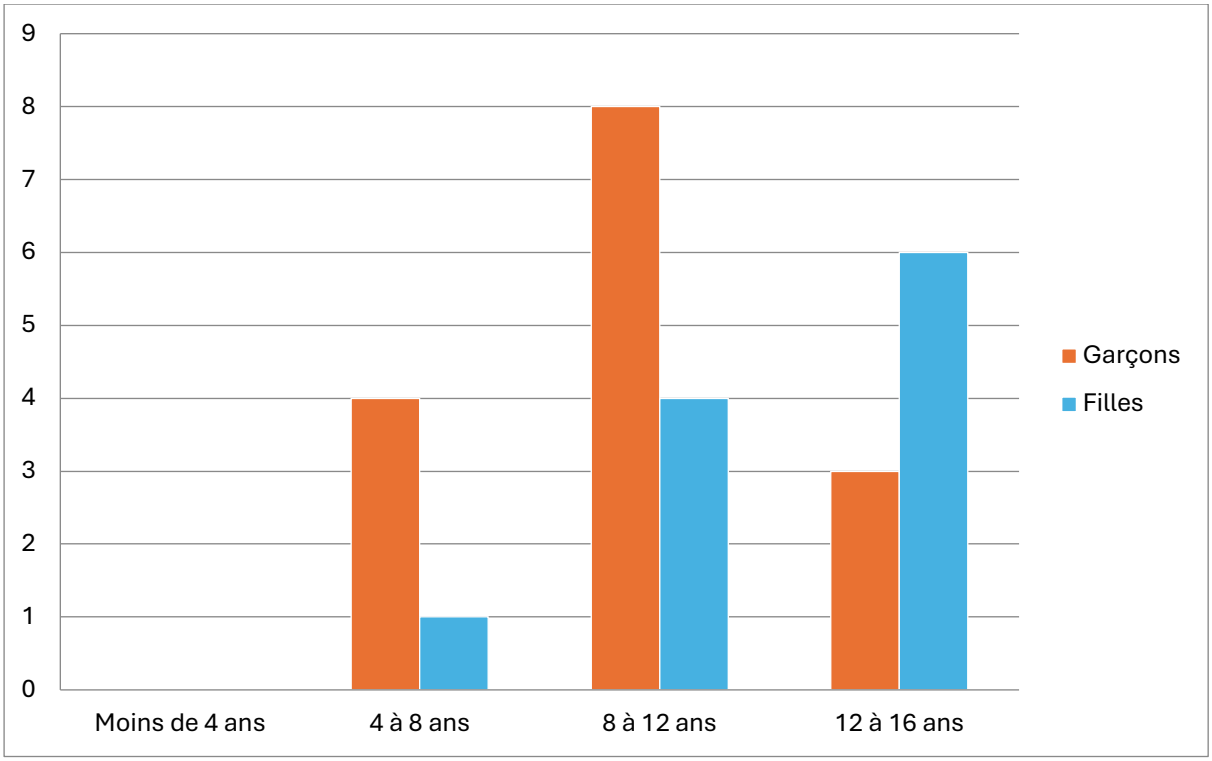


Figure 25: ***Répartition des cas par Âge et par Sexe.***

II. DONNEES CLINIQUES

A. Les antécédents pathologiques

Les antécédents recherchés étaient essentiellement le contage tuberculeux, les antécédents de déficit immunitaire constitutionnels ou acquis et l'existence d'un cancer chez la famille .

Dans notre étude on a trouvé :

- Chez un patient (4%), le diagnostic de tuberculose ganglionnaire a été faussement retenu initialement sur l'étude histologique d'une adénopathie, le diagnostic a été redressé par la suite vue l'absence d'amélioration clinique sous traitement antituberculeux avec relecture des lames objectivant une MH.
- Absence de contage tuberculeux chez tous les malades.
- Trois de nos malades (12%) ont des antécédents de cancer dans la famille.

B. Délai de consultation

L'interrogatoire trouve un délai de 2 semaines à 1 année entre l'apparition de la symptomatologie et la consultation dans notre service avec une moyenne de 3 mois, A

noter que certains malades ont déjà consulté chez des médecins généralistes ou chez des pédiatres, et ayant reçu un traitement symptomatique ou antibiothérapie non spécifique sans amélioration. 2 malades (8%) ont consulté au cours du premiers mois,13 malades (50 %) ont consulté dans un délai entre 1 et 3 mois, 4 malades (15%) ont consulté après un délai entre 3 et 6 mois, 5 malades (19 %) ont consulté après une durée d'évolution entre 6 à 12 mois et deux malade (8%) ont consulté dans un délai qui dépasse 12 mois.

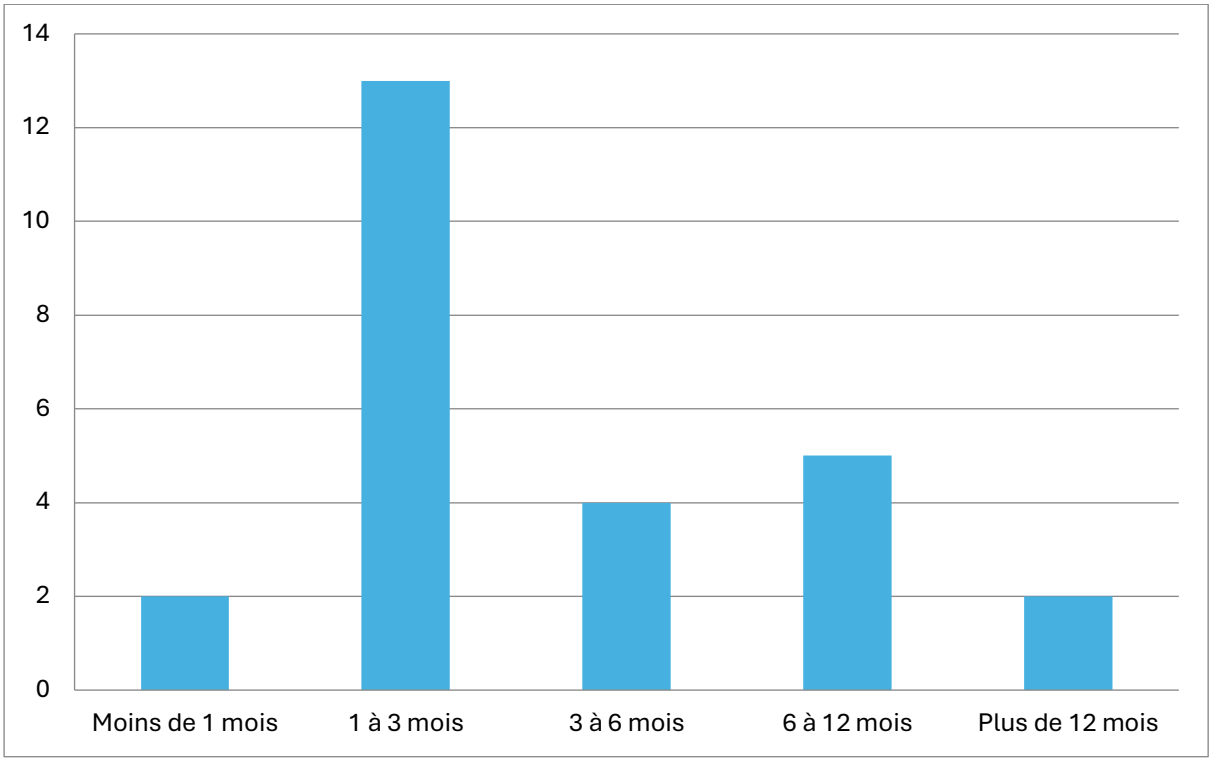


Figure 26: ***Délai entre Symptômes et Consultation***

C. Motif de consultation

Les adénopathies périphériques ont constitué le maître symptôme, retrouvées chez 19 patients (73%), les signes généraux (fièvre prolongée, amaigrissement, sueur) chez 4 patients (15%), des signes digestifs (douleurs abdominales prolongées) avec asthénie, pâleur cutanée et fièvre chez 2 patients (8%), des signes respiratoires (toux, dyspnée) et fièvre chez un seul malade (4%) .

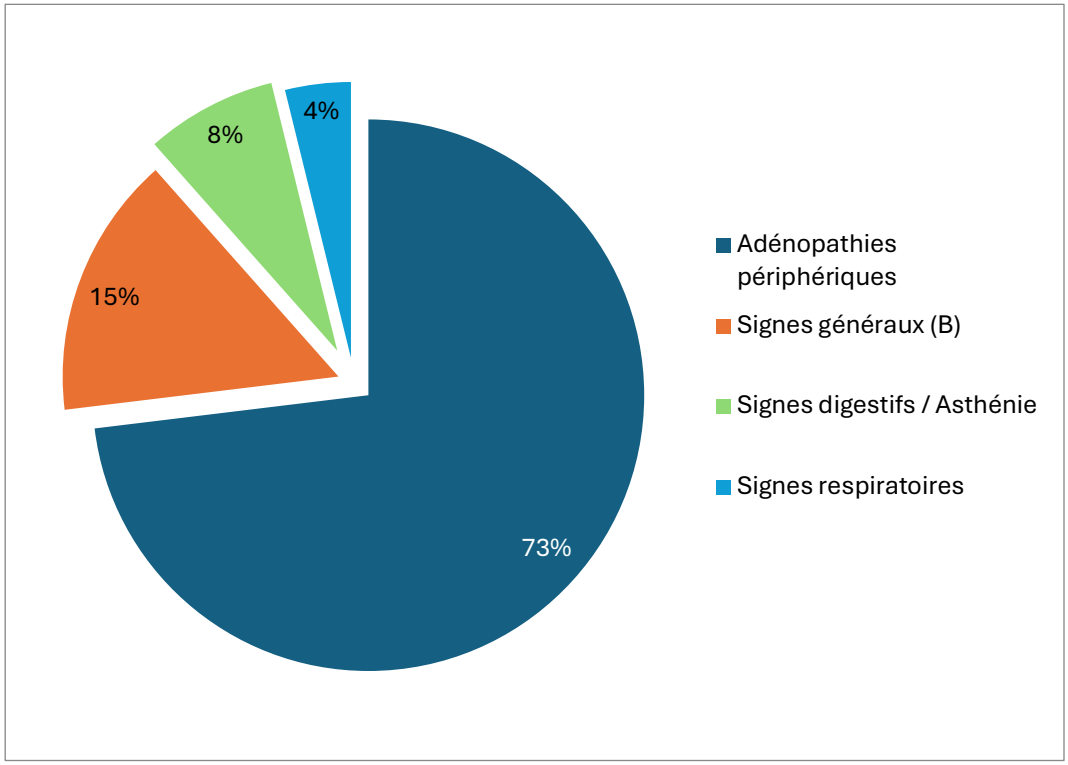


Figure 27: ***Répartition des patients selon les symptômes révélateurs.***

le siège cervical de l'adénopathie est le plus fréquent avec 21cas (81%), suivi par les atteintes de plusieurs territoires dans 3 cas (12%), et le siège inguinal seul dans 1 cas (4%).

Tableau 8: ***répartition des malades selon les sièges d'adénopathies.***

Siège de l'ADP	**Nombre de cas**	**Pourcentage**
Cervicale seul	21	81%
Inguinal	1	4%
poly adénopathie	3	12%

D. Examen clinique

1. Signes généraux

Les signes généraux pris en considération dans la classification d'Ann-Arbor Sont : la fièvre, les sueurs nocturnes, l'amaigrissement et le prurit, leur présence témoigne de l'évolutivité de la maladie et influence le pronostic et la stratégie thérapeutique.

Ces signes ont été présents chez 7 patients (soit 27% des cas). 19 patients (73% des cas) n'ont pas présenté des signes B.

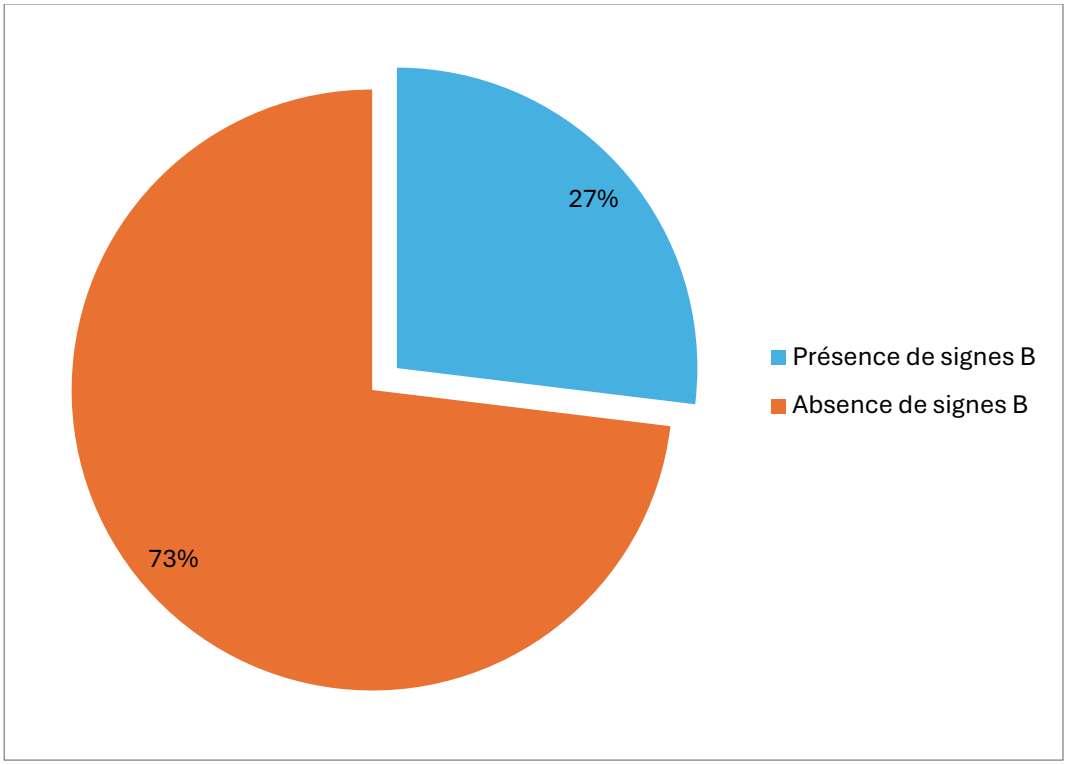


Figure 28: ***Répartition des patients selon la présence ou non de signes B.***

La fièvre est le principal signe retrouvé chez 4 malades (57%), l'amaigrissement est retrouvé chez 3 malades (42%), les sueurs nocturnes sont retrouvées chez un seul cas (14%) et aucun malade n'a présenté la notion de prurit.

2. Les adénopathies:

25 patients ont présenté des ADP à l'examen clinique (96%).

La localisation ganglionnaire cervicale a été retrouvée à l'examen clinique chez 21 malades (84% des cas) :

- 6 malades soit 29% avaient une localisation au niveau de la chaine sus-claviculaire.
  • 8 malades soit 38 % ont présenté une atteinte de la chaine jugulo carotidienne, dont 6 patient avaient une atteinte bilatérale, 2 malades avaient une localisation unilatérale.
- 5 malades soit 24 % avaient une atteinte de la chaine spinale dont 3 ont présenté une atteinte bilatérale, deux malades ont présenté une atteinte unilatérale.
- 2 malades soit 9% avaient une localisation au niveau de la chaine sous-maxillaire bilatérale.

- 3 malades (12%) avaient une atteinte ganglionnaire de plusieurs territoires (cervicale, sus-claviculaire, axillaire, inguinale).
- 1 seul malade (4%) a présenté des ADPs inguinales multiples unilatérales.
- La taille des ADP est estimée à l'examen clinique entre 1.5 et 4 cm, et le regroupement en magma a été retrouvé chez 7 patients.

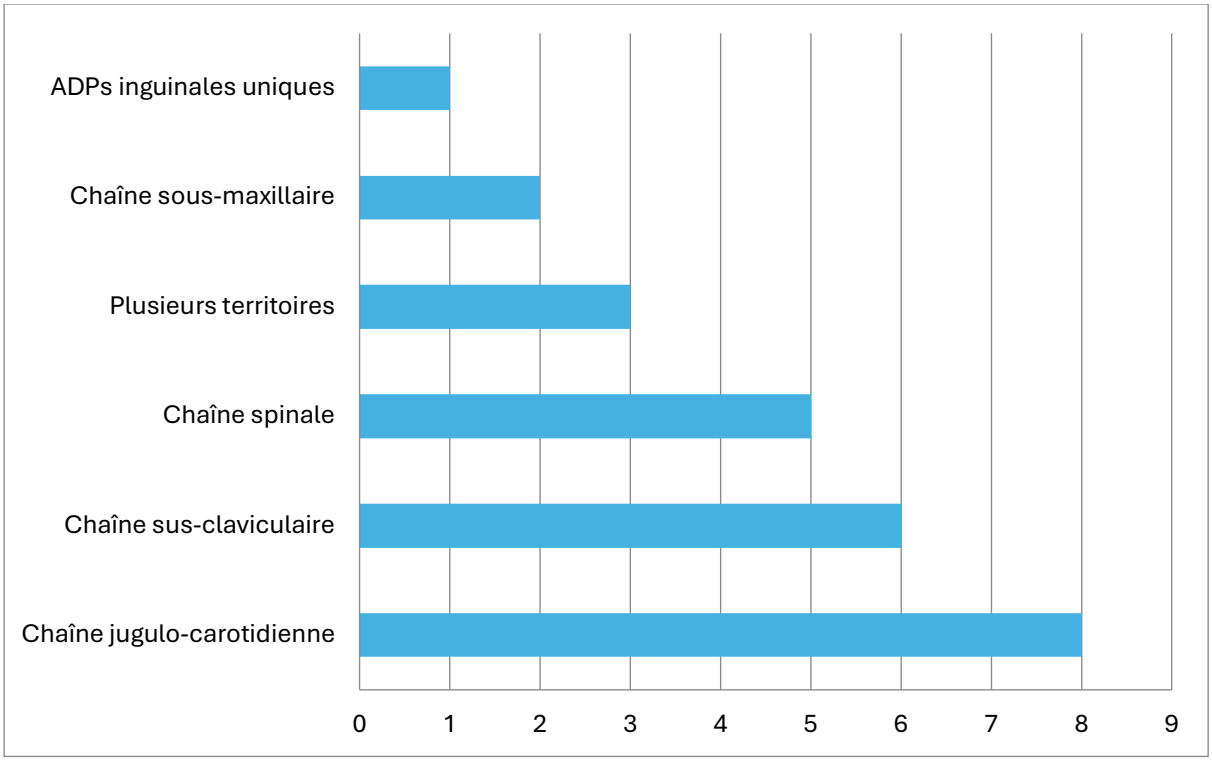


*Figure 29:**Répartition des patients selon les principales aires ganglionnaires atteintes.***

3. Hépato-splénomégalie

Sur le plan clinique, la splénomégalie (SPM) était présente chez 7 patients soit 27% des cas et l'hépatomégalie (HPM) chez 3 patients représentant 12% des cas.

4. Le reste de l'examen somatique

L'examen ORL a été réalisé chez tous les patients et est revenu normal sauf chez 2 malades soit 8% des cas où il a objectivé une hypertrophie amygdalienne.

Le reste de l'examen somatique est sans particularité chez tous nos patients.

III. Diagnostique histologique

A. Moyens diagnostiques

Le diagnostic de certitude repose essentiellement sur l'étude histologique et immuno-histochimique des cellules tumorales biopsiée au niveau des chaines ganglionnaires atteintes.

B. Type de prélèvement

La biopsie ganglionnaire était réalisée systématiquement chez tous les patients de notre étude (26 cas soit 100% Des cas).

C. Site de prélèvement

Il s'agit d'une biopsie de l'ADP cervicale dans 23 cas (88%), une biopsie d'ADP abdominale dans 2 cas (8%), et une biopsie d'ADP médiastinale dans un seul cas (4%).

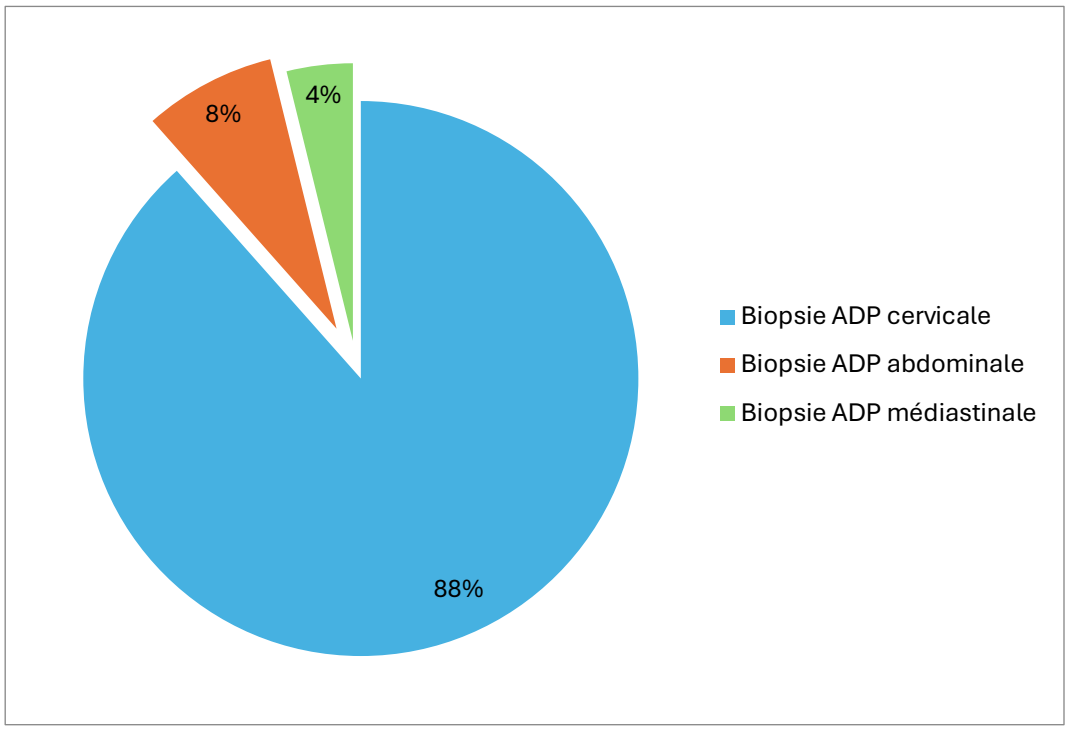


Figure 30: ***Répartition des cas selon le site du prélèvement ganglionnaire.***

D. Type histologique

Dans notre série le type histologique prédominant est le type scléro-nodulaire (type II) qui est retrouvé chez 15 malades soit 58% des cas, suivi par le type à cellularité mixte (Type III) qui est retrouvé chez 7 malades soit 27% des patients, et le type riche en lymphocytes (type |) a été retrouvé chez 3 malades soit 11% des cas .

Nous n'avons retrouvé en aucun cas le type « déplétion lymphocytaire (type IV).

Le type nodulaire à prédominance lymphocytaire est retrouvé chez un seul malade soit 4% des cas.

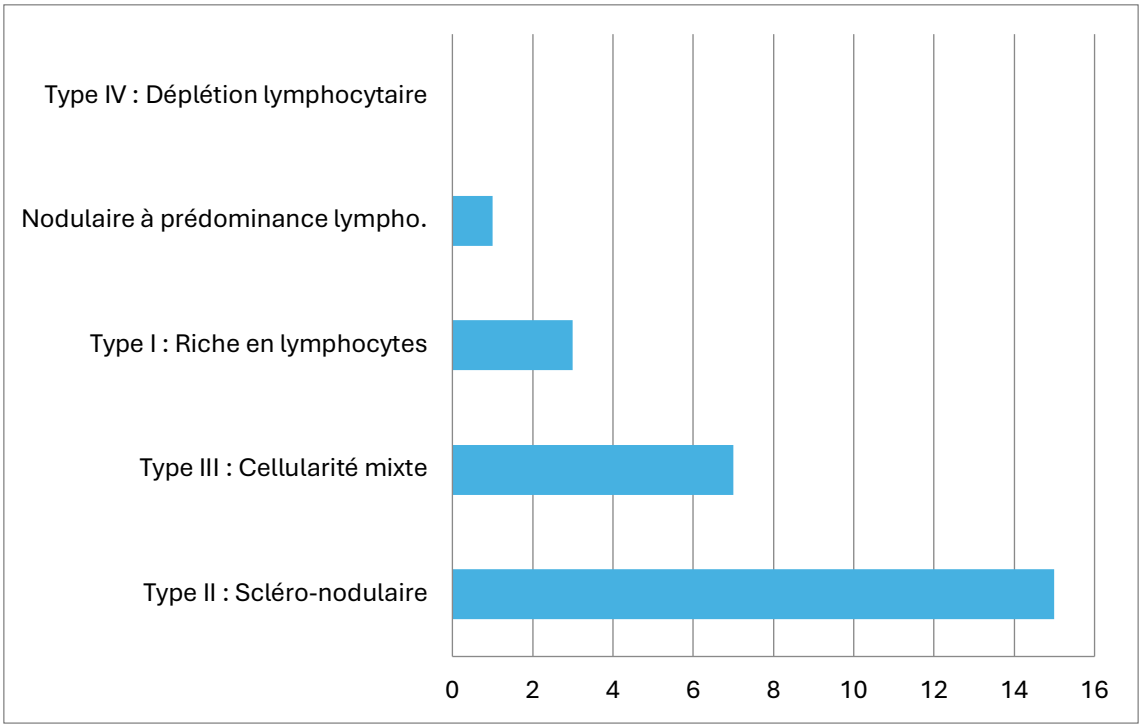


Figure 31: ***Répartition des patients selon le type histologique.***

E. Etude Immunohistochimique :

Elle est réalisée chez 25 patients, soit 96% des cas, les marqueurs étudiaient:

- 23 malades ont exprimé CD15+ CD30+ Soit 92% des cas.
- 1 seul malade a exprimé CD15+ CD30+ CD20+ soit 4% des cas.
- 1 seul malade a exprimé le CD20+ et AC anti EMA+ Soit 4% des cas (le type nodulaire à prédominance lymphocytaire).

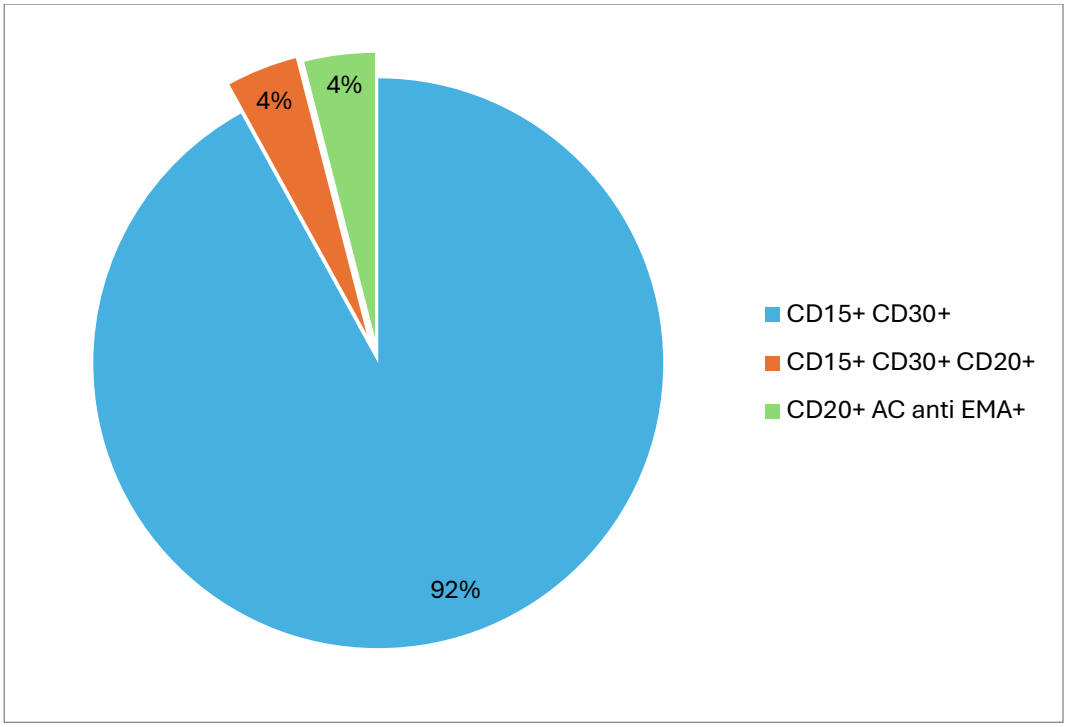


Figure 32: ***Répartition des cas selon le profil immunohistochimique****.*

IV. DONNEES BIOLOGIQUE

A. Numération formule sanguine :

L'hémogramme a été réalisé systématiquement chez tous les malades, révélant plusieurs anomalies :

La valeur de l'hémoglobine varie entre 6,1 g/dl et 15,5 g/di, une anémie a été retrouvé dans 14 cas (54%), elle était de type microcytaire hypochrome dans 11 cas (42%) et normocytaire normochrome chez 3 patients soit 11%.

Le taux des globules blanc était normal chez 19 patients (73%), une hyperleucocytose a été retrouvée chez 4 patients, soit 15% des cas.

L'étude de la formule leucocytaire a révélé une neutropénie chez 3 patients (12%), une éosinophilie dans 3 cas, soit 12% des cas.

L'étude des plaquettes a montré une hyperplaquettose chez 4 patients (15%), le reste des patients avaient un taux de plaquettes normal (85%).

B. Vitesse de sédimentation (VS)

La VS a été réalisée chez tous les malades. Elle a été normale dans 7 cas (27%) des cas et accélérée chez 19 cas soit (73%).

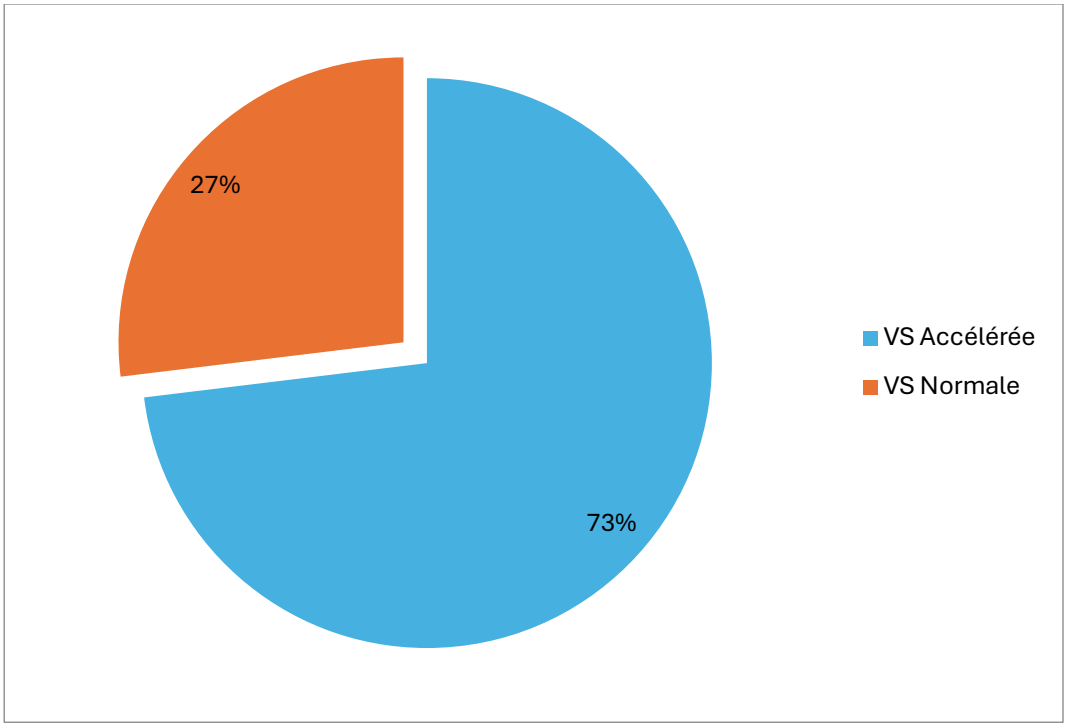


Figure 33: ***Répartition des cas selon la VS.***

C. La lactocodéshydrogénase (LDH)

La LDH a été dosée chez tous les patients: normale chez 6 malades (23% des cas) et élevée chez 20 patients (77% des cas) .

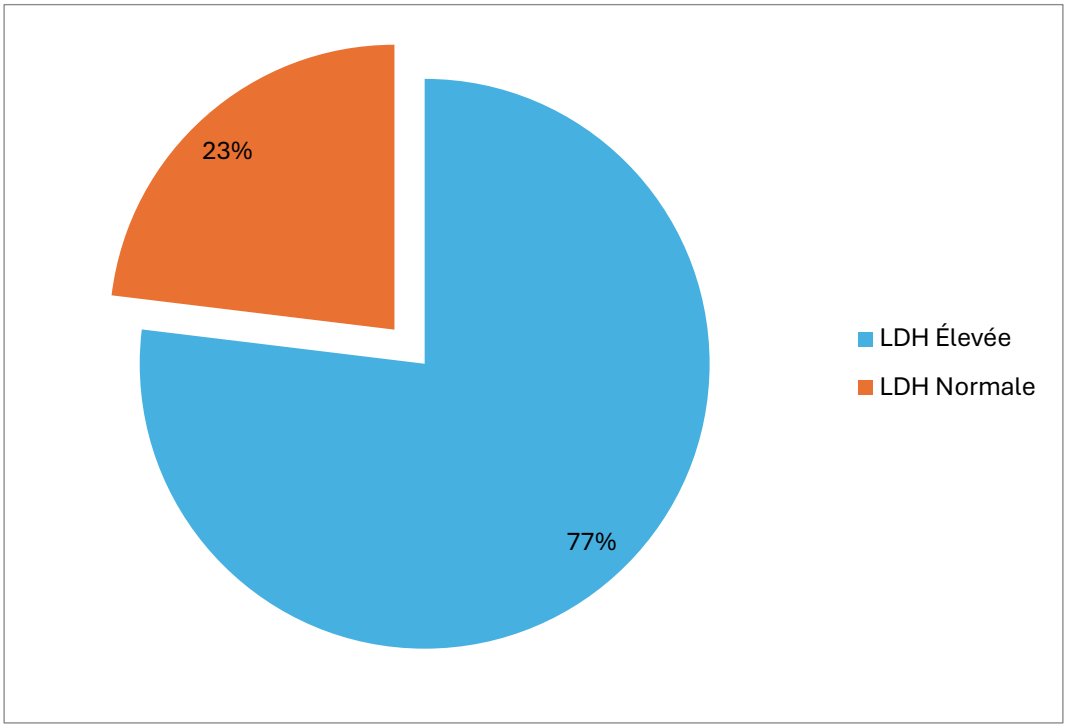


Figure 34: ***Répartition des cas selon le taux de LDH.***

D. L'électrophorèse des protéines plasmatiques

L'électrophorèse des protéines a été réalisée chez 16 malades (62% des cas), on a noté une perturbation dans 14 cas (88%) avec association à la fois : d'une hyper-a1, une hyper-a2 et une hyper-v-globulinémie et une hypoalbuminémie.

E. Bilan hépatique :

Réalisé chez tous les malades, il a comporté un bilan de cytolyse incluant les enzymes ASAT et ALAT, et un bilan de cholestase comportant les phosphatases alcalines et la bilirubine totale, revenant normal chez tous les malades.

F. Bilan rénal :

La fonction rénale était normale dans tous les cas. Ainsi que le taux d'acide urique, Par ailleurs, aucun malade n'a présenté des troubles électrolytiques notamment la kaliémie, la natrémie et la calcémie.

G. Les sérologies :

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

H. IDR à la tuberculine :

L'IDR à la tuberculine a été réalisée chez 12 patients: le résultat fut négatif chez tous les patients.

V. BILAN D'EXTENSION

A. Bilan radiologique

1. Radiographie thoracique

La radiographie thoracique est réalisée chez tous les patients, revenant normale dans 9 cas (34% des cas),

Dans les autres cas elle a objectivé :

- Un élargissement médiastinale chez 15 patients (57%).
- Une pneumopathie alvéolaire chez un patient soit 4% des cas.
- Un épanchement pleural liquidien unilatéral chez un patient (4%).

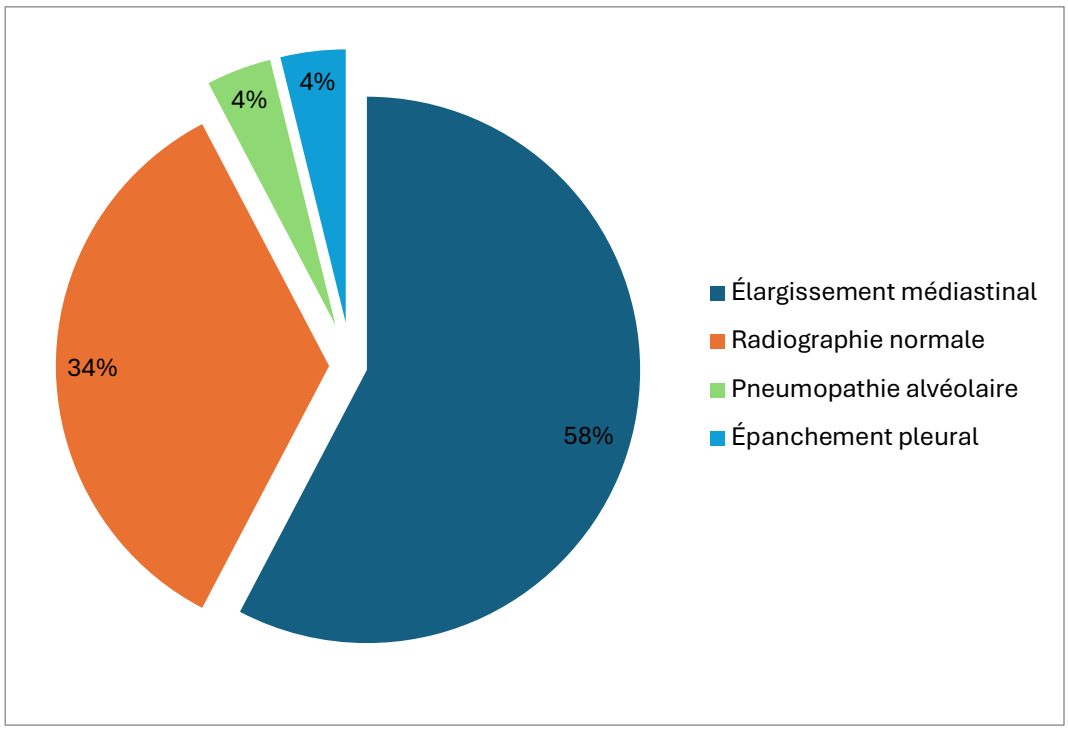


Figure 35: ***Répartition des cas selon les résultats de la radiographie thoracique.***

- L'index médiastino-thoracique (IMT) a été calculé chez tous les patients, son taux varie entre 0.12 à 0.4 cm ; chez 10 patients (39% des cas) il est inférieur à 0.33 et chez 5 patients (19% des cas) il est supérieur à 0.33.

2. TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne :

La TDM a été réalisé chez tous les patients, elle a objectivé :

-9 patients (35%) ont une atteinte de l'étage sus- diaphragmatique seul.

- une ADP cervicale et retrouvée chez 3 malades (33% des cas),
- ADP cervicale et médiastinale dans 3 cas (33% des cas),
- 2 cas (23%) avaient une ADP cervicale avec un nodule pulmonaire,
- ADP cervicale et axillaire dans 1 cas (11%).

-1 patient (4%) avait une atteinte de l'étage sous -diaphragmatique seul : ADP lombo-aortique et inguinale.

- 16 patients (61%) ont une atteinte des deux étages sus et sous diaphragmatiques :
- 10 patients (63%) avaient des ADP cervicales médiastinales mésentérique
- SPM et HPM,
- 3 patients (19%) avaient des ADP cervicales et mésentérique,
- 2 patients (12%) avaient des ADP cervicales, médiastinales, hile splénique et lombo-aortique,
- 1 patient (6%) avait des ADP cervicales et mésentérique.

3. Une tomographie par émission des positons (TEP)

Aucun malade n'a bénéficié de cet examen initialement.

4. Echographie abdomino-pelvienne

L'échographie abdominale a été réalisée chez 19 patients (73%), revenant normale chez 6 patients soit 30% des cas.

Des ADP profondes sous diaphragmatiques: coelio-mésentériques, rétropéritonéales, inter-aortico-caves, ont été retrouvées chez 6 patients, soit 30% des cas.

Une rate multinodulaire a été objectivée chez 2 patients, soit 10% des cas.

Une HPM et SPM homogène chez 6 patients, soit 30% des cas.

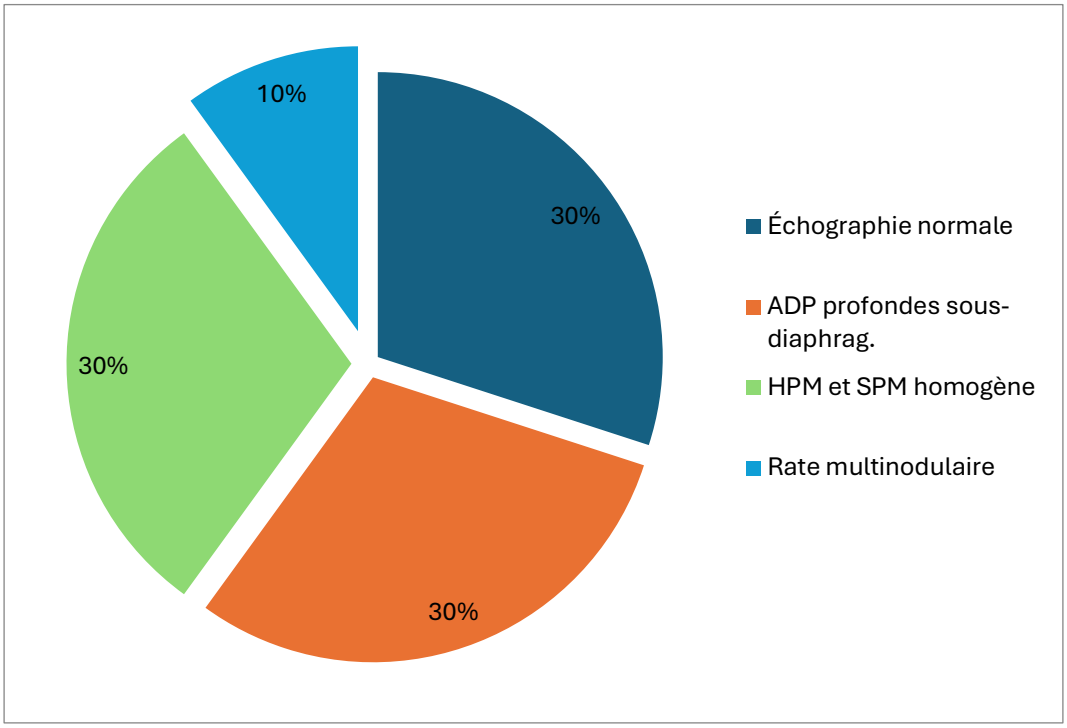


Figure 36: ***Répartition des cas selon les anomalies de l'échographie abdomino-pelvienne***

5. Echographie cervicale

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

B. Biopsie ostéo-médullaire

La biopsie ostéo-médullaire (BOM) au niveau des deux crêtes iliaques a été réalisée chez tous les patients revenant sans infiltration tumorale.

VI. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

1. Echographie cardiaque

Tous les patients ont bénéficié d'une échographie cardiaque comme bilan pré-thérapeutique, revenant normale chez 24 patients (92%) et objectivant chez les 2 autres patients: Un épanchement péricardique minime chez un des 2 patients et une communication inter-auriculaire chez l'autre.

2. Electromyogramme

Revenant normal chez tous les malades.

VII. STADIFICATION ANATOMO-CLINIQUE :

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

Dans notre série, le stade Ill était le plus fréquent et représenté par 11 malades soit 42% des cas, Parmi eux 3 malades ont présenté des signes B (stade III B) et 8 malades n'ont pas présenté des signes B (stade IllA) .

Le stade IV est représenté par 9 malades soit 35% des cas, parmi eux 1 seul malade a présenté des signes B (stade IV B) et 8 malades n'ont pas présenté des signes B (stade IV A).

Le stade Il est représenté par 6 malades soit 23% des cas, parmi eux 3 malades ont présenté des signes B (stade II B) et 3 n'ont pas représenté des signes B (stade || A).

Aucun malade stade I

Au totale parmi les 26 cas 7 malades seulement ont présenté des signes B soit 26.5% des cas contre 19 malades qui n'ont pas présenté des signes B soit 73.5 %.

*Tableau 9**: Répartition des cas selon la stratification anatomo-clinique.***

Stades	Nombre des cas	% des cas A	Nombre des cas B	% des cas B	Totale des cas	%
Stade I	0	0	0	0	0	0 %
Stade Il	3	11.5%	3	11.5%	6	23%
Stade III	8	31%	3	11%	11	42%
Stade IV	8	31%	1	4%	9	35%
Totale	19	73.5%	7	26.5%	26	100%

VIII. VIII.PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

A. Le protocole thérapeutique

Tous nos malades sont traités par une polychimiothérapie ou une association chimio-radiothérapie selon le protocole thérapeutique EuroNet-PHL-C1, la stratégie thérapeutique pour chaque malade dépend de la stratification thérapeutique .

Le traitement de la MH dans notre série a fait appel aux deux moyens thérapeutiques classiques de cette affection: chimiothérapie et radiothérapie. Il s'agissait, soit :

- D'un traitement combiné chimio-radiothérapie ce qui est le cas chez 22 malades
- (85% des cas),

- D'un traitement à base de chimiothérapie seule réalisé chez 03 patients soit 11% des cas,
- 1 seul malade (4%) a reçu une chimiothérapie et une thérapie ciblée (immunothérapie).

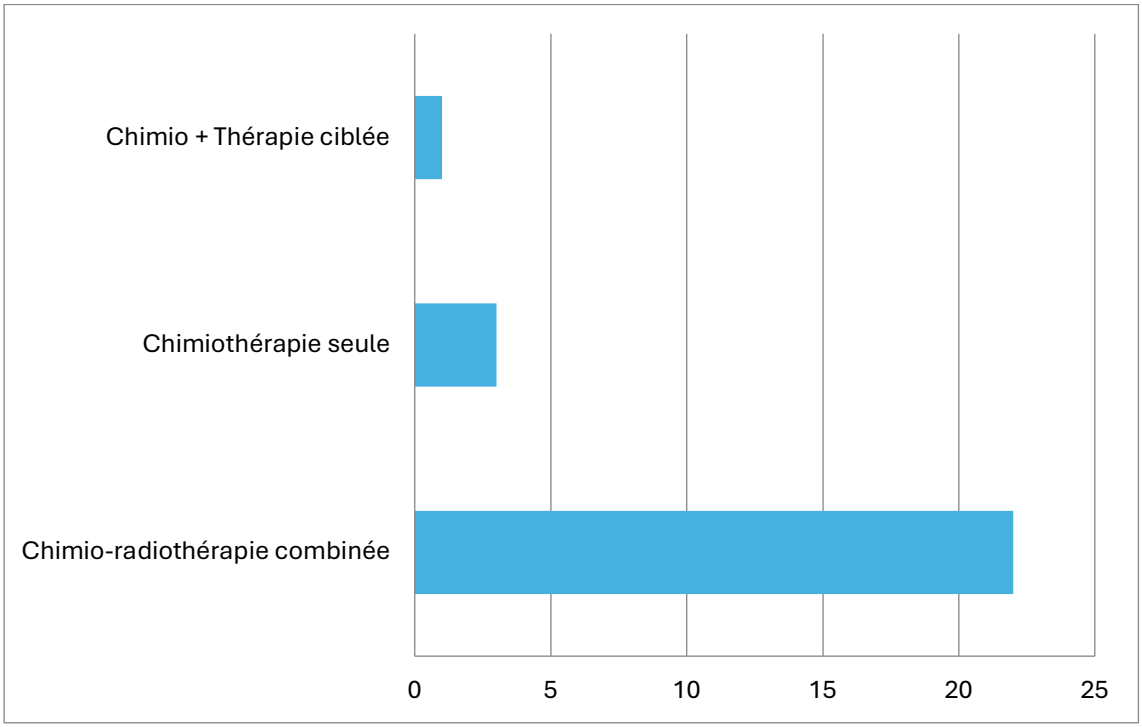


*Figure 37**: répartition des cas selon le traitement reçu.***

B. Les groupes thérapeutiques

La stratification thérapeutique dépend du stade clinique associé à la présence ou non des facteurs de gravité.

Dans notre série :

- le groupe thérapeutique TG3 était majoritaire avec 17 malades (65% des cas), parmi eux: 9 malades du stade IV, 3 malades du stade IIIB, 4 malades du stade III A avec une VS accélérée et 1 seul malade du stade lIB avec une VS Accélérée.
- Le groupe thérapeutique TG2 était représenté par 7 malades (27%), parmi eux 4 malades du stade IIIA, 2 malades du stade IIB, et un seul malade du stade Il A avec une VS Accélérée.
- Le groupe thérapeutique TG1 est représenté par 2 malades (8%) (les 2 malades sont du stade IIA

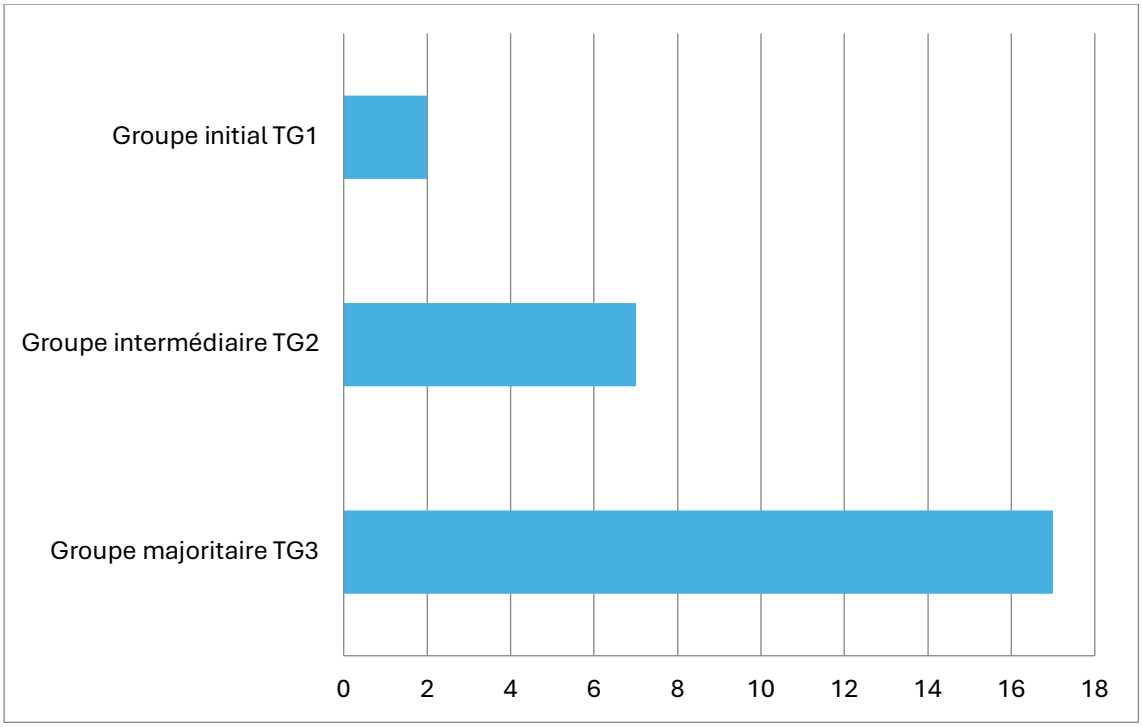


Figure 38: ***répartition des cas selon les groupes thérapeutiques***

C. Chimiothérapie de 1tre ligne

Les 17 malades du groupe thérapeutique TG3 ont reçus 6 cures de chimiothérapies au totale dont 2 cure OEPA initialement suivi par 4 cures COPP.

Parmi les 7 malades du groupe thérapeutique TG2 05 malades sont surstadé et ils ont reçus 6 cures de chimiothérapie (2 OEPA et 4 COPP), les 2 autres malade de ce groupe ont reçus 4 oures de chimiothérapie (2 cures OEPA et 2 cures COPP).

Les 2 malades du groupe thérapeutiqueTG1 ont reçus 2 cures OEPA seulement.

Au total :

- 22 malades (84%) ont reçu 6 cures.
- 2 malades (8%) ont reçu 4 cures.
- 2 malades (8%) ont reçu 2 cures.

D. Evolution après chimiothérapie

L'évaluation après les 2 cures OEPA est faite par une TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvien: une rémission complète est constaté seulement chez 2 malades (8%) contre 24 malades (92%) ayant une rémission partielle.

L'évaluation après la fin de chimiothérapie a montré une rémission complète chez 22 malades (84%), une rémission partielle chez 2 malades (8%), et une progression de la maladie chez 2 malades (8%).

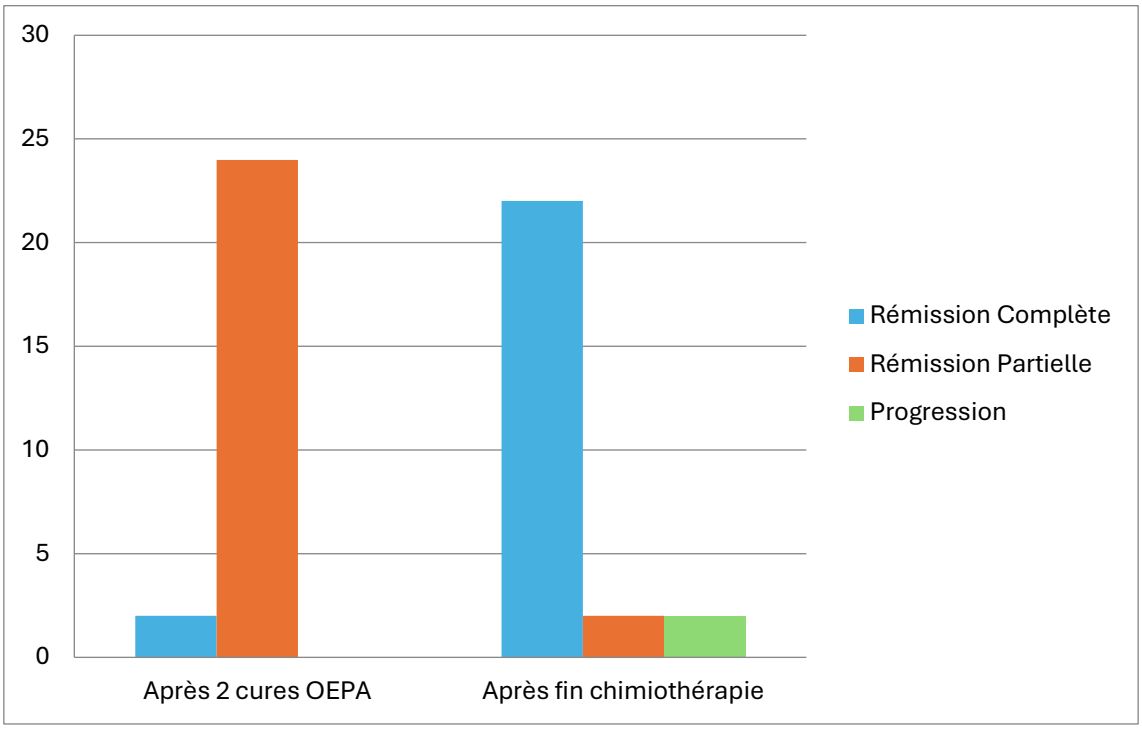


Figure 39: ***Cinétique de Réponse Clinique au Traitement***

E. La radiothérapie

Parmi les 26 patients 22 (85%) ont bénéficié d'une radiothérapie, 4 malades (15%) n'ont pas bénéficié d'une radiothérapie pour les raisons suivantes :

- 1 malade en rémission complète après 2 cures OEPA,
- 1 malade en réponse métabolique complète au PET Scan après la fin de chimiothérapie,
- 1 malade n'a pas été irradiée par refus de l'équipe de la radiothérapie, 1 malade sera programmée pour radiothérapie les prochains jours.

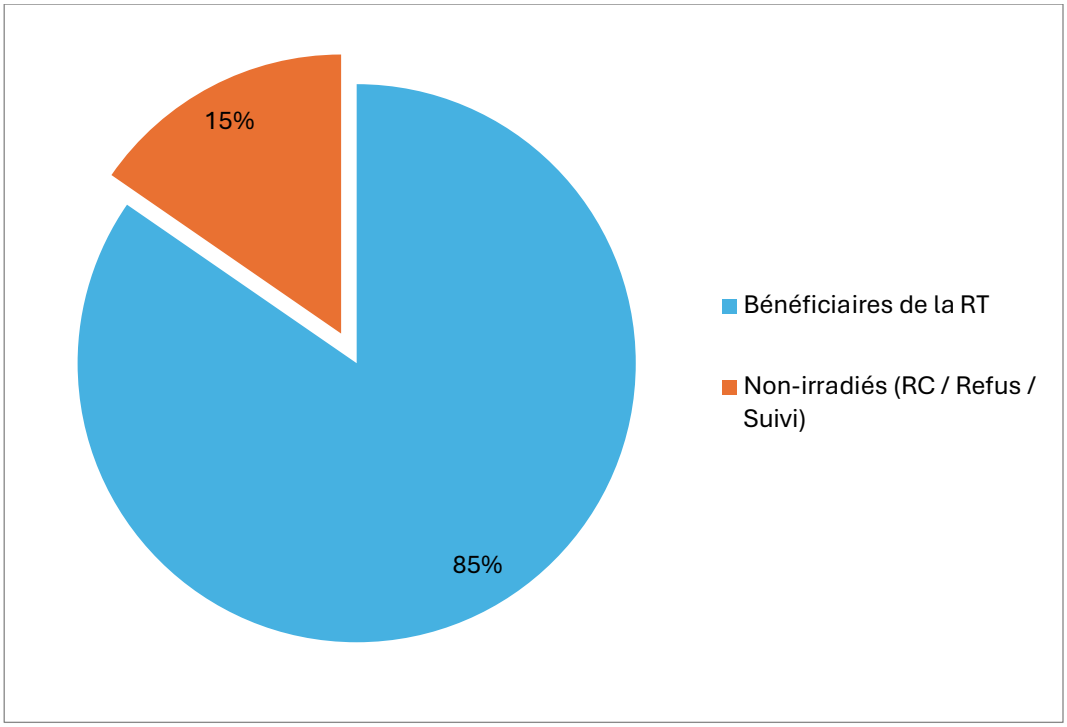


Figure 40: ***Répartition des cas selon les résultats de la radiothérapie***

F. Site d'irradiation

Dans notre série parmi les 22 malades irradiées :

- 09 malades soit 41% des patients irradiés ont reçus une irradiation cervicale seule.
- 02 malades soit 9% des patients irradiés ont reçu une irradiation thoracique seule
- 01 malade soit 4.5% des patients irradiés ont reçu une irradiation abdominale seule.
- 05 malades soit 23% des patients irradiés ont reçu une irradiation cervico-thoracique.
- 02 malades soit 9% Des patients irradiés ont reçu une irradiation cervico-abdominale
- 01 malade soit 4.5% des patients irradiés ont reçu une irradiation cervico-thoraco-abdominale.
- 02 malades soit 9% des patients irradiés n'ont pas de compte rendu de radiothérapie, donc leur irradiations est non précisé.

G. Dose d'irradiation

Dans notre série La dose d'irradiation variée entre 20 Grey et 60 Grey, en fonction des sites d'irradiation, la dose par séance est de 1.8 à 2 Grey / séance, les doses d'irradiations pour nos patients sont :

- 09 malades soit 41% des patients irradiés ont reçu une dose de 20 Grey.

- 04 malades soit 18% des patients irradiés ont reçu une dose de 40 Grey.
- 03 malades soit 14% des patients irradiés ont reçu une dose de 30 Grey.
- 02 malades soit 9% des patients irradiés ont reçu une dose de 60 Grey.
- 01 malade soit 4.5% des patients irradiés ont reçu une dose de 24 Grey.
- 01 malade soit 4.5% des patients irradiés ont reçu une dose de 48 Grey.
- 02 malades soit 9% des patients irradiés, les doses d'irradiation sont méconnues par manque du compte rendu.

H. Les complications liées au traitements:

1. Les complications hématologiques

Une anémie a été retrouvée chez 17 patients dans notre série soit 65% des cas.

Une neutropénie a été retrouvée chez 18 patients dans notre série soit 69% des cas.

Une thrombopénie a été retrouvée chez 06 patients dans notre série soit 23% des cas.

2. Mucite

Une mucite a été retrouvée chez 08 patients dans notre série soit 31% des cas.

3. Complications endocriniennes

Une hypothyroïdie post-radique a été constaté chez 02 patients dans notre série soit 8% des cas.

4. Complications neurologiques

Une neuropathie périphérique (liée probablement à la vincristine) a été objectivée chez 02 patients soit 08% des cas.

5. Complications infectieuses

Une infection bactérienne sévère a été est constatée chez 02 patients soit 08% des cas

I. Evaluation par TEP scan après fin du traitement

Le TEP scan après la fin du traitement a été réalisé chez 21 malades soit 81% des cas, 05 malades soit 19% des cas n'ont pas fait un TEP scan.

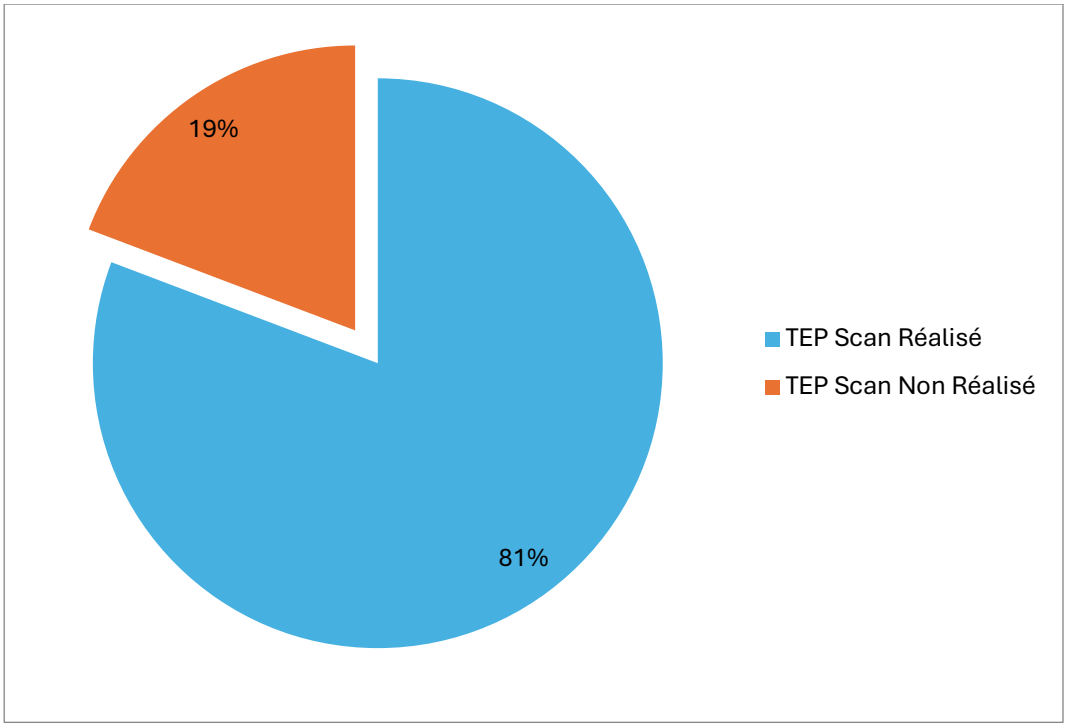


Figure 41: ***Répartition des cas selon la réalisation du TEP Scan de Fin d'Évaluation***

Parmi les 21 malades qui ont réalisé le TEP scan:

- 18 malades (86%) ayant une réponse métabolique complète (absence de foyer hypermétabolique).

- 3 malades (14%) ayant une réponse métabolique incomplète. (persistance d'un foyer hypermétabolique).

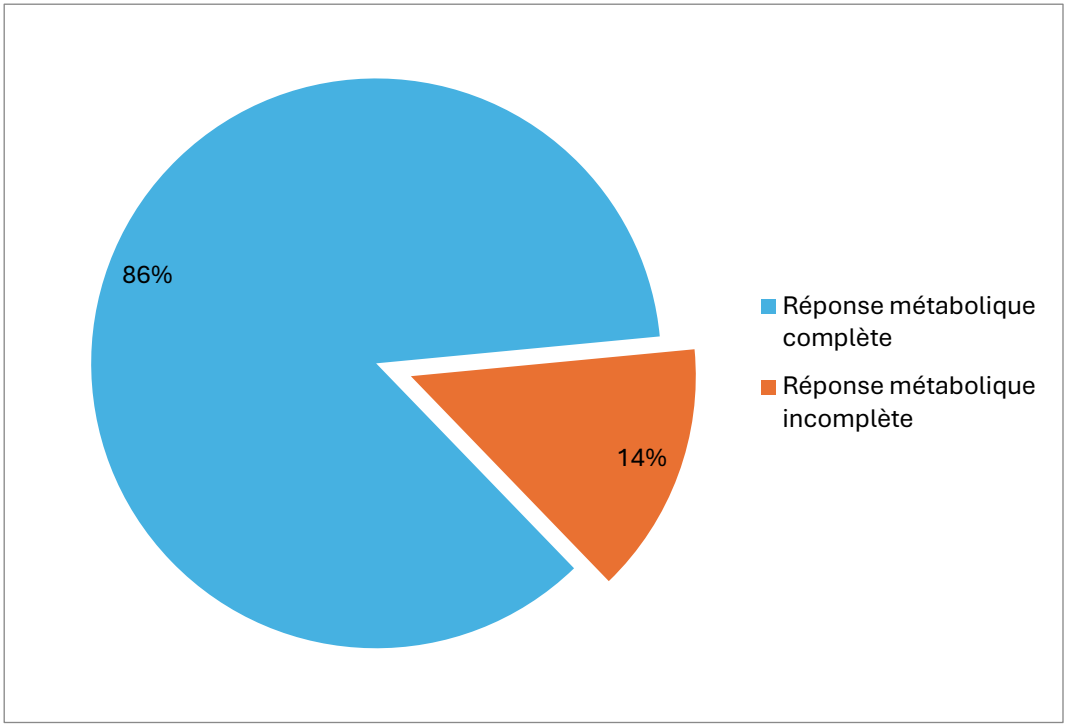


Figure 42: ***Réparition des cas selon résultats du TEP Scan Post-Traitement***

J. Chimiothérapie de 2eme ligne

Dans notre série 4 malades (15%) ont reçu une chimiothérapie du 2ème ligne parmi eux :

- 2 malades ont reçu double cycle (IEP-ABVD) •
- 1 malade a reçu double cycle (IEP - ABVD), puis devant la non réponse il a reçu par la suite 2 cures DEACOPP.
- 1 malade a reçu 2 cures MINE (hors protocole), puis il a reçu double cycle lEP-ABVD et devant la rechute elle est programmée sous immunothérapie "brentixumab".

K. Evolution actuelle

- 22 patients de notre série soit 84% des cas qui ont été déclarés en rémission complète: appréciée cliniquement, biologiquement et radiologiquement à la fin du traitement.
- 1 malade est décédé par sime post covid, 2 mois après la fin de sa chimiothérapie.
- 1 malade (4%) est classé en échec thérapeutique (il a reçu 2 cures OEPA 4 cures COPP, la radiothérapie, cycle double IEP-ABVD, 2 cures DEACOPP (hors protocole)

il n'est pas candidat pour l'immunothérapie vu son âge, et l'évaluation par PET scan est toujours en réponse métabolique incomplète.

- 1 malade soit (4%) est en rémission partiel (persistance d'une adénopathie hyper-métabolique médiatisnale antérolatérale droite au TEP scan) après la fin du chimiothérapie de 2ème ligne, le malade sera programmé pour radiothérapie •
- 1 malade soit (4%) est en rechute (aspect TEP scan en faveur d'une rechute lymphomateus en stade IIS d'Ann Arbor sous diaphragmatique), le malade a été transféré au service d'hématologie adulte vu l'âge (16 ans) et elle est actuellement sous immunothérapie (brentixumab) .

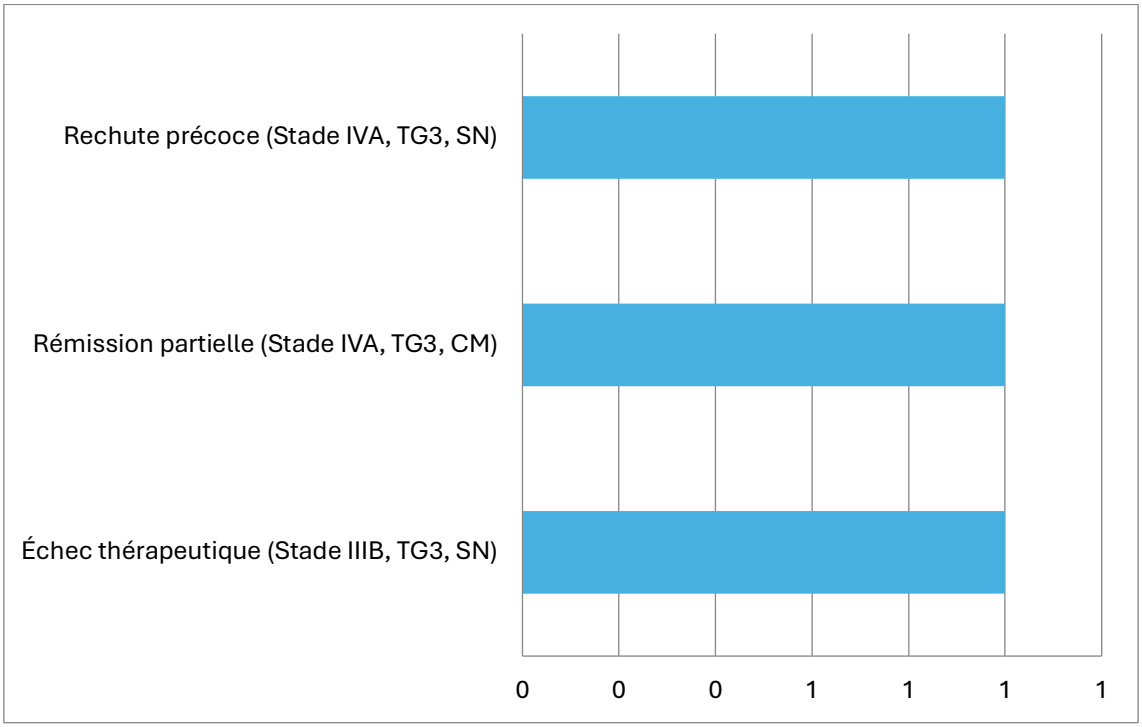


Figure 43: ***Répartition des cas selon l'evolution finale***

L. La répartition des mauvais répondeurs en fonction du stade initial et le type histologique

- Le malade en échec thérapeutique été classé initialement en stade IIIB d'Ann Arbor (TG3), et le type histologique été de type 2 (Scléro-nodulaire).
- Le malade en rémission partielle été classé initialement en stade IVA d'Ann Arbor (TG3), le type histologique été de type 3 (à cellularité mixte).
- Le malade en rechute été classé initialement en stade IVA d'Ann Arbor (TG3), le type histologique été de type 2 (scléro-nodulaire).

Partie 03 : DISCUSSION

DISCUSSION

Notre étude est une étude rétrospective descriptive et analytique à propos de 26 cas de

MDH traités au sein de la clinique pédiatrique Sainte Thérèse du CHU Annaba.

Epidémiologie

• Incidence

Au cours de la période allant de janvier 2019 jusqu'à décembre 2023, le service de pédiatrie du CHU ANNABA a colligé 289 nouveaux cas d'affections malignes chez l'enfant, la maladie d'hodgkin occupe le 3ème rang avec 26 nouveaux cas soit 9% .

Dans les pays développés, la MDH de l'enfant est rare; elle représente moins de 5% de l'ensemble des tumeurs pédiatriques.

• Sexe

Dans notre étude on a noté une prédominance masculine, avec 15 garçon soit 58% des cas; et 11 filles soit 42% des cas, soit un sexe ratio Garçon/fille de 1,3.

Ainsi nos résultats sont comparables aux données de la littérature, ce d'autant plus que cette prédominance est beaucoup plus marquée dans les pays en voie de développement, avec un sex-ratio variant de 2,5 à 5,5 en faveur des garçons.

• Age

Dans notre étude la tranche d'âge la plus touchée était comprise entre 8 à 12 ans soit 46% des cas. L'âge moyen était de 10.5ans avec des extrêmes allant de 4 à 15 ans.

Nos résultats sont conformes à ceux trouvés dans les pays occidentaux où la majorité des patients sont âgés de plus de dix ans, ce qui explique un âge moyen le plus souvent supérieur à dix ans.

Données cliniques

• Délai de consultation

Dans notre étude l'interrogatoire trouve un délai de 2 semaines à 1 an entre l'apparition de la symptomatologie et la consultation dans notre service avec une moyenne de 3 mois. il est plus court par rapport à une étude (casablancaise) marocaine et tunisienne qui ont recensé, respectivement, des délais de 8 et de 5,5 mois, mais il reste un délai long et cela peut être expliquer par la fréquence des adénopathies inflammatoires satellites des affections ORL.

• Motif de consultation

Dans notre série, la maladie a été révélée dans 73% des cas par des adénopathies périphériques, dont le siège cervical est le plus fréquent (81%) . Nos résultats concordent avec les données de la littérature.

- **L'examen clinique**

Concernant notre étude les signes B d'évolutivité cliniques ont été observés dans 27% des cas.

Si on prend ces signes généraux séparément, on constate que la fièvre est le principale signe général avec une fréquence avoisinant 57%. L'amaigrissement est présente chez 42% des cas. Et les sueurs sont retrouvées dans 14% des cas, aucun patient n'a présente de prurit ce qui concorde avec les données de la littérature.

Selon G.SCHAISON ces signes ne sont retrouvés que dans 30% des cas et le prurit est exceptionnel chez l'enfant.

Les adénopathies périphériques ont été retrouvés dans 96%, le site primitif était cervical dans 84% et inguinal dans 4% ce qui concorde avec les données d'une étude marocaine (fes2013) ou l'atteinte ganglionnaire représente 100% des cas et la localisation au niveau des chaines cervicales représentait 85% des cas.

Un syndrome tumoral (hépatomégalie, splénomégalie) est retrouvé dans successivement 27% et 12% des cas.

Données histologiques

Dans notre série le type 2 (scléro-nodulaire) est prédominant avec 58% des cas, suivi par le type 3 (à cellularité mixte) avec 27% des cas, dans une étude malienne (Bamako 2010) le type 2 et le type 1 étaient les plus fréquemment représentés avec respectivement 42,8% et 28,6 % des cas.

Dans une étude marocaine le type histologique prédominant est le type scléro nodulaire (type 2) qui est retrouvé chez 88% des cas.

Selon les données de la littérature dans les pays occidentaux le type scléro-nodulaire est prédominant avec une fréquence dépassant 60%. Ce résultat concorde avec les résultats de notre étude. Par contre, dans les pays en voie de développement le type 3 est le plus fréquent soit 50 à 75 % des cas.

Le Type 1 est représenté dans notre étude par 3 cas soit 11% des cas.

On signale l'absence du type 4 dans notre étude ce qui concorde avec les données de la littérature.

Le type nodulaire à prédominance lymphocytaire est représenté par 1 cas soit 4% des cas

(2.5-5% Dans la littérature).

Donées immuno-histochimique

Dans notre série l'immuno-histochimie est réalisée chez 25 patients soit 96% des cas, parmi eux 24 malades soit 96% ont exprimé CD30+ et CD15+, 2 malades soit 8% des cas ont exprimé le CD20+, nos résultats concordent avec les données d'une étude marocaine (Fès

2013) où tous les patients ont exprimé le CD30+ et CD15+ (100% des cas), et 2 malades soit

8% ont exprimé Le CD20+.

Données biologiques

Dans notre série les anomalies de l'hémogramme objectivées étaient :

- une anémie chez 54% des cas, elle était de type microcytaire hypochrome dans 42% des cas et normocytaire normochrome dans 11% des cas .
- une hyperleucocytose a été retrouvée dans 15% des cas, et une neutropénie dans 12% des cas .
- une hyperplaquettose chez 4 patients (15%), le reste des patients ont un taux de plaquettes normal (85%) •

ces perturbations concordent avec les données d'une étude marocaine (fes2013). ou les anomalies de l'hémogramme objectivées étaient une anémie hypochrome microcytaire

- (50%), une hyperleucocytose (18%), une hyperplaquettose (12%), une thrombopénie (12%), une leucopénie (8%) .
- la VS a été accélérée dans 73% des cas, et l'électrophorèse des protéines a été réalisée dans 62% des cas, elle a été perturbée dans 88% des cas. ces résultats se concordent avec les données de la littérature [117]
- La LDH était élevée dans 77% des cas .
- Le bilan hépatique et rénal étaient normaux chez tous les malades.
- L'IDR à la tuberculine était négative chez les 12 patients chez qui elle a été réalisée.

Ceci est confirmé par la littérature [118]

Bilan d'extension

- Radiographie du thorax de face : tous nos patients ont bénéficié d'une radiographie du thorax. Un élargissement médiastinal est objectivé sur la radiographie thoracique chez 57% de nos patients ce qui concorde avec les données de la littérature , dont 19 % sont des médiastins bulky résultat proche d'une étude

marocaine (21% de médiastin bulky) [124] un seul cas a présenté un épanchement pleural

- TDM cervico thoraco-abdomino-pelvienne: effectuée chez tous les patients, l'atteinte des deux étages sus et sous diaphragmatiques est la plus retrouvée (61%), suivie par l'atteinte de l'étage sus-diaphragmatique seul (35%) .
- Tomographie par émission des positons: Aucun malade n'a bénéficié de cet examen initialement.
- Echographie abdominale : réalisée dans 73% des cas, normale dans 30% des cas, et permis d'objectiver la présence d'adénopathies profondes dans 30% des cas, et une splénomégalie et hépatomégalie homogène dans 30% des cas .
- Ponction biopsie médullaire: faite chez tous les malades, était normale chez tous nos patients.

Selon une étude française, l'atteinte médullaire est estimée à 3%. [119]

Stadification anatomo-clinique

Dans notre série, nos patients ont été stadifiés selon la classification anatomo-clinique d'Ann-Arbor, le stade Ill était le plus fréquent et représenté par 11 patients soit 42% des cas, 9 patients soit 35% des cas étaient classé en stade IV, dons 77% des cas était à un stade avancé au moment du diagnostic (stade Ill et IV), 6 malades soit 23% des cas classé stade Il, on signale l'absence du stade I dans notre étude, Nos résultats concordent aux données de la littérature, la MDH de stade III et IV sont plus fréquents dans les pays en voie de développement ; leur fréquence peut dépasser les 70 %.

Par contre dans l'étude malienne (Bamako 2010) le stade Il prédominait avec 71,4 % des cas, et 28,6% des patients étaient du stade III.

Prise en charge thérapeutique

Tous nos patients, ont été traités selon le protocole Euro-Net-PHL-C1.

En fonction du stade clinique de Ann Arbor, les patients sont répartis en trois groupes de traitement, allant du stade localisé traité dans le groupe TG1 jusqu'au stade le plus disséminé traité dans le groupe TG3.

Dans notre série le groupe thérapeutique TG3 était majoritaire avec 17 malades soit 65% des cas, Le groupe TG2 est représenté par 7 malades soit 27% des cas, le groupe TG1 est représenté par 2 malades soit 8% des cas.

Ce qui nous interpelle sur le retard diagnostic de la majorité de nos malades

La chimiothérapie

Dans notre étude 22 malades soit 84% ont reçu 6 cures de chimiothérapie (2 OEPA + 4

COPP), 2 malades ont reçu 4 cures de chimiothérapie (2 OEPA + 2 COPP) , 2 malades ont reçu 2 cures de chimiothérapies (2 cures OEPA) .

Dans l'étude marocaine (FES 2013), le protocole thérapeutique utilisé est le protocole national marocain MA-MDH 2004, Dans cette série, 6 patients soit 24% des cas ont été classés d'emblée de groupe pronostic favorable et traité par 4 cures de VAMP, et 19 patients soit 76% ont été classés de groupe défavorable et traité par 20PPA+4COPP.

La radiothérapie

Dans notre série Parmi les 26 patients 22 ont bénéficié d'une radiothérapie soit 85% des cas, l'irradiation cervicale est prédominante dans notre étude (09 malades soit 41%) et la dose d'irradiation variait entre 20 Grey et 60 Grey, en fonction des sites d'irradiation, la dose par séance est de 1.8 à 2 Grey / séance.

Les complications liées au traitement

Dans notre étude de la neutropénie était la complication la plus fréquente qui est survenue chez 18 malades soit 69% des cas, suivi par l'anémie (65% des cas).

2 malades soit 9% des malades irradiés ont présenté comme complication : une hypothyroïdie post-radique.

Dans l'étude marocaine (Fes 2013) la neutropénie fébrile (36% des cas) et la cystite hémorragique (12% des cas) sont les complications prédominantes.

Evolution

En fin de traitement, 22 patients soit 84% des cas ont été en rémission complète et ils sont toujours vivants.

Le taux de RC dans notre étude est nettement supérieur à ceux des études marocaine et malienne (56% et 71% respectivement).

Le taux de décès dans notre étude est de 4% (1 seul malade décédé par SIM post covid), contre 12% de décès dans l'étude marocaine (FES 2013), et 28% dans l'étude malienne(Bamako2010).

1 malade soit 4% des cas est classé en échec thérapeutique.

1 malade soit 4% Des cas est en rémission partiel.

1 malade soit 4% des cas est en rechute.

CONCUSION

CONCLUSION

La maladie de Hodgkin est connue depuis plus d'un siècle et demi et les traitements actuels n'ont cessé de s'améliorer. Le taux de guérison est actuellement supérieur à 90%.

Néanmoins, la cause exacte de cette maladie reste inconnue et les enjeux de la recherche sont importants pour mieux comprendre la biologie de ce lymphome, et les facteurs liés à l'hôte.

Les traitements actuels fondés sur la chimiothérapie et la radiothérapie sont adaptés à l'importance de l'envahissement initial et à la réponse précoce à la chimiothérapie. La tomographie à émission de positrons au fluorodésoxyglucose est devenue un examen indispensable pour évaluer ces deux critères.

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.

Une thérapeutique ciblée innovante, le brentuximab vedotin, est actuellement utilisée en deuxième ligne chez l'adulte et permet d'obtenir des résultats intéressants dans des LH en rechute.

Les patients sont traités dans des essais thérapeutiques pour continuer de progresser, les objectifs étant de guérir tous les patients tout en évitant les séquelles à long terme.

ANNEXE

FICHE D'EXPLOITATION DE DOSSIER

Mémoire de médecine – Exploitation de dossiers médicaux

I. Données sociodémographiques

Nom : .....

Prénom : .....

Âge : ..... ans

Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin

Wilaya : .....

Date d'hospitalisation : ...../...../.....

II. Antécédents

Antécédents personnels :

- Médicaux : .....
- Chirurgicaux : .....
- Oncologiques : .....

Antécédents familiaux :

- Médicaux : .....
- Chirurgicaux : .....
- Oncologiques : .....

Contage tuberculeux : ☐ Oui ☐ Non

III. Motif de consultation

.....

IV. Données évolutives et histoire de maladie

Date d'apparition des symptômes : ...../...../.....

Modalités de découverte : .....

Délai avant consultation : .....

Date du diagnostic : ...../...../.....

V. Examen clinique

Coloration cutanéo-muqueuse : .....

Fréquence cardiaque : ..... battements/min

Fréquence respiratoire : ..... cycles/min

Température corporelle : ..... °C

Poids : ..... kg

Taille : ..... cm

Surface corporelle : ..... m^2

État d'hydratation : ☐ Normal ☐ Déshydraté

État nutritionnel : ☐ Normal ☐ Dénutri

Signes généraux :

- Fièvre : ☐ Oui ☐ Non
- Sueurs nocturnes : ☐ Oui ☐ Non
- Amaigrissement : ☐ Oui ☐ Non
- Prurit : ☐ Oui ☐ Non

Aires ganglionnaires :

- Présence d'adénopathies : ☐ Oui ☐ Non
- Siège : .....
- Nombre de territoires atteints : .....
- Nombre d'adénopathies : ☐ Unique ☐ Multiples
- Latéralité : ☐ Unilatérale ☐ Bilatérale
- Consistance : .....
- Sensibilité : ☐ Douloureuse ☐ Indolore
- Mobilité : ☐ Mobile ☐ Fixe

Hépatomégalie : ☐ Oui ☐ Non

Splénomégalie : ☐ Oui ☐ Non

Autres appareils :

- Examen cardiovasculaire :.....

- Examen ORL :.....

- Examen neurologique :.....

- Examen ostéoarticulaire :.....

VI. Examens paracliniques

Bilan biologique :

- GB : ..... elem/mm^3

- PNN : ..... elem/mm^3

- LYM : ..... elem/mm^3

- Hb : ..... g/dl

- VGM : .....

- CCMH : .....

- PLT : ..... elem/mm^3

- Taux de réticulocytes : ..... elem/mm^3

- VS : H1 ..... / H2 .....

- CRP : ..... mg/l

- Fibrinogène : ..... g/l

- Ferritine : ..... ng/ml

- Sérologie VIH : ☐ Positive ☐ Négative

- Urée : ..... mmol/l

- Créatinine : ..... µmol/l

- TGO : ..... UI/l

- TGP : ..... UI/l

- Électrophorèse des protéines : Protidémie : g/l, Albuminémie : g/l.

- LDH : ..... UI/l

Étude cytologique et histologique :

- Cyto-ponction ganglionnaire ☐

- Biopsie ganglionnaire (exérèse) ☐

- Site : ADP cervicale ☐ / médiastinale ☐ / axillaire ☐ / abdominale ☐ / inguinale ☐

- Type histologique : 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐

Explorations radiologiques :

- **Radiographie thoracique :** ☐ Normale ☐ Anormale

- Anomalies : .....

- **Échographie** A/P : ADP profonde ☐ / HPM ☐ / SPM ☐ / Autres .....

- **TDM** : Cervicale ☐ / Thoracique ☐ / Abdominale ☐ / Pelvienne ☐

- **TEP-scan initial** : ☐ Oui ☐ Non

Localisation : Cervicale ☐ / Thoracique ☐ / Abdominale ☐ / Pelvienne ☐

- **Échocœur** : ☐ Normal ☐ Anormal

- **EMG** : ☐ Normal ☐ Anormal

- **PMO** : ☐ Normal ☐ Anormal ☐ Non faite

- **PBO** : ☐ Normal ☐ Anormal ☐ Non faite

VII. Stadification clinique

CLASSIFICATION D'ANN ARBOR MODIFIÉE

-stade I: ☐ A ☐ B ☐ a☐ b☐

-stade II: ☐ A ☐ B ☐ a ☐ b☐

-stade III: ☐ A ☐ B ☐ a ☐ b☐

- stade IV:☐ A ☐ B ☐ a ☐ b☐

VIII. Prise en charge thérapeutique

Groupe thérapeutique : TG1 ☐ TG2 ☐ TG3 ☐

Chimiothérapie :

- Protocole : Euro-NET ☐ / Autre ☐ :

- Nombre de cures : .....

- Type des cures (drogue) : .....

- Date de début : ...../...../.....

- Date de fin : ...../...../.....

Évolution après chimiothérapie

-Rémission complète ☐

-Rémission partielle ☐

-Progression ☐

Radiothérapie

-Site d'irradiation : .....

-Dose d'irradiation : ..... grey

Effets secondaires du traitement

-Hématologique type : .....

-Digestive type : .....

-Cardiaque type : .....

-Neurologique type : .....

-Autres : .....

PET SCAN en fin de traitement

-Fait ☐

-Non fait ☐

Si fait : normal ☐ anormal ☐

Si anormal, anomalie : .....

Traitement de 2ème ligne

-Oui ☐ Non ☐

-Si oui, lequel : .....

IX. Evolution actuelle

-Rémission complète ☐

-Rémission partielle ☐

-Progression ☐

-Rechute ☐

Siège de rechute :

Confirmation histologique : oui non

Type histologique selon classification de l'OMS :

-Échec thérapeutique ☐

-Perdu de vue ☐

-Décès ☐

Si décès :

- Date de décès : ...../...../.....

- Cause : .....

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

[1] Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Med Chir Trans. 1832;17:68-114.

[2] Kuppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. Nat Rev Cancer. 2009;9(1):15-27.

[3] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.

[4] Massini G, Siemer S, Hohaus S. EBV in Hodgkin Lymphoma. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2009;1(2):e2009013.

[5] Lukes RJ, Butler JJ, Hicks EB. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. Cancer. 1966;19(3):317-44.

[6] Jarrett RF. Viruses and Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 2002;13 Suppl 4:23-9.

[7] Connors JM, Cozen W, Steidl C, et al. Hodgkin lymphoma. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):61.

[8] Landman-Parker J, Gastaud L. Lymphome de Hodgkin de l'enfant et de l'adolescent. Bull Cancer. 2015;102(6):534-43.

[9] Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. CA Cancer J Clin. 2018;68(2):116-32.

[10] Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv19-iv29.

[11] Wilks S. Cases of Lardaceous Disease and some allied Affections, with Remarks. Guy's Hosp Rep. 1856;2:103-32.

[12] Sternberg C. Uber eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukamie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates. Ztschr Heilk. 1898;19:21-90.

[13] Reed DM. On the pathological changes in Hodgkin's disease, with especial reference to its relation to tuberculosis. Johns Hopkins Hosp Rep. 1902;10:133-96.

[14] Jackson H Jr, Parker F Jr. Hodgkin's Disease: I. General Considerations. N Engl J Med. 1944;230:1-8.

[15] Rosenberg SA. Report of the Committee on the Staging of Hodgkin's Disease. Cancer Res. 1966;26(6):1310.

[16] Lennert K, Mohri N, Stein H, Kaiserling E. The histopathology of malignant lymphomas. Br J Haematol. 1975;31 Suppl:193-203.

[17] The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. Summary and description of a working formulation for clinical usage. Cancer. 1982;49(10):2112-35.

[18] Harris NL, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood. 1994;84(5):1361-92.

[19] Jaffe ES, et al. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001.

[20] Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

[21] Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, editors. Williams Hematology. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2021.

[22] Bain BJ. Bone Marrow Pathology. 5th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2019.

[23] Orcel P, Bardin T. Rhumatologie. 7e éd. Paris: Elsevier Masson; 2020.

[24] Hoffbrand AV, Steensma DP. Hoffbrand's Essential Haematology. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2020.

[25] Tavian M, Peault B. Embryonic development of the human hematopoietic system. Int J Dev Biol. 2005;49(2-3):243-50.

[26] Appelbaum FR. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: Jameson JL, Fauci AS, et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.

[27] Marieb EN, Hoehn K. Anatomie et physiologie humaines. 11e éd. Paris: Pearson; 2019.

[28] Mescher AL. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. 15th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.

[29] Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.

[30] Landman-Parker J, Gastaud L. Lymphome de Hodgkin de l'enfant et de l'adolescent. Bull Cancer. 2015;102(6):534-43.

[31] Connors JM, Cozen W, Steidl C, et al. Hodgkin lymphoma. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):61.

[32] Desandes E, Clavel J, Berger C, et al. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. Pediatr Blood Cancer. 2004;43(7):749-57.

[33] Jarrett RF. Viruses and Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 2002;13 Suppl 4:23-9.

[34] Mack TM, Cozen W, Prince DR, et al. Higher risk of Hodgkin's disease in monozygotic twins of affected cases. Blood. 1995;86(11):4243-5.

[35] Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. Blood. 2006;108(12):3786-91.

[36] Kuppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. Nat Rev Cancer. 2009;9(1):15-27.

[37] Mani H, Jaffe ES. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9(3):206-16.

[38] Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2011;29(14):1812-26.

[39] Ghoshal S. Clinical presentation and diagnosis of Hodgkin lymphoma. In: Idrees MT, Cheng L, editors. Atlas of Diagnostic Hematopathology. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 45-58.

[40] Kasi A, Lawani S. Hodgkin Lymphoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité le 2 avr 2024].

[41] Institut National du Cancer (INCa). Les lymphomes hodgkiniens : du diagnostic au suivi. Boulogne-Billancourt: INCa; 2013.

[42] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.

[43] Bain BJ, Clark DM, Wilkins BS. Bone Marrow Pathology. 5th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2019.

[44] Jaffe ES, Harris NL, Vardiman JW, et al. Hematopathology. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 556-89.

[45] Harris NL. Hodgkin lymphoma: classification, differential diagnosis, and biology. In: Knowles DM, editor. Neoplastic Hematopathology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 1124-65.

[46] Higgins RA, Blankenship JE, Blankenship MZ. Diagnostics of classical Hodgkin lymphoma. Arch Pathol Lab Med. 2008;132(3):372-8.

[47] Von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, et al. Classical Hodgkin's disease. Clinical relevance of the immunophenotype of Reed-Sternberg cells. J Clin Oncol. 1997;15(2):761-8.

[48] Tzankov A, Zimpfer A, Pehrs AC, et al. Expression of B-cell markers in classical Hodgkin lymphoma: a tissue microarray analysis of 330 cases. Mod Pathol. 2003;16(11):1141-7.

[49] Klapper W. Differential diagnosis of Hodgkin lymphoma. Diagnostic Histopathology. 2021;27(11):464-70.

[50] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.

[51] Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, et al. Hodgkin's Disease. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

[52] Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol. 1989;7(11):1630-6.

[53] Eich HT, Müller RP, Engert A, et al. Role of initial bulky disease in early-stage Hodgkin's lymphoma: analysis of the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials. J Clin Oncol. 2010;28(32):4810-6.

[54] Müller HP, Metser U, Berney T, et al. Imaging in Hodgkin Lymphoma: Update on Current Recommendations. J Clin Med. 2021;10(21):4852.

[55] Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol. 2014;32(27):3048-58.

[56] Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res. 1971;31(11):1860-1.

[57] Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 1998;339(21):1506-14.

[58] Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010;363(7):640-52.

[59] Eghbali H, Brice P, Creaven PJ, et al. Stratification of early-stage Hodgkin's disease based on initial prognostic factors: the EORTC experience. Ann Oncol. 2005;16(12):1921-7.

[60] Cramer P, Schaison G, et al. Maladie de Hodgkin de l'enfant. Résultats à long terme du traitement. Arch Fr Pediatr. 1982;39:223-3.

[61] Oberlin O, et al. Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease: The experience of the French Society of pediatric oncology. J Clin Oncol. 1992;10(10):1602-8.

[62] Leblanc T. Maladie de Hodgkin chez l'enfant : stratégie thérapeutique en Europe. Arch Pediatr. 2009;16:672-4.

[63] Bulliard N. Lymphome hodgkinien : un guide. Berne: Ligue suisse contre le cancer; 2014. Disponible sur: www.liguecancer.ch.

[64] Peifferi D, et al. Toxicité hématologique immédiate au cours de l'association chimioradiothérapie dans la maladie de Hodgkin. Bull Cancer. 1989;76:373-82.

[65] Andrieu JM, et al. La fertilité des jeunes hommes atteints de la maladie de Hodgkin avant et après la chimiothérapie. Nouv Presse Med. 1981;10(25).

[66] Cosset JM, et al. Le rôle de la radiothérapie dans les formes localisées de la maladie de Hodgkin en 1999 : limitation et perspectives. Cancer Radiother. 1999;3:112-8.

[67] Schaison G. Maladie de Hodgkin. Encycl Med Chir (Onco-Hématologie). 1995.

[68] Mendenhall NP, et al. With modern imaging techniques, is staging laparotomy necessary in pediatric Hodgkin's disease? J Clin Oncol. 1993;11(11):2218-25.

[69] Ferme C, Ibrahima A. Hématologie maligne, pratiques cliniques et thérapeutiques. Paris: Laboratoires Lederle; 1991. p. 131-52.

[70] Behrendt H, et al. Treatment of Hodgkin's disease with or without radiotherapy. Cancer. 1987;59:1870-7.

[71] Schaison GS. Le traitement actuel de la maladie de Hodgkin chez l'enfant. Path Biol. 1994;42(10):1026-7.

[72] Oberlin O, et al. Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1992;10(10):1602-8.

[73] Pierga JY, et al. Tolérance hématologique immédiate de l'irradiation étendue après chimiothérapie. Bull Cancer. 1991;78:921-9.

[74] Peifferi D, et al. Toxicité hématologique immédiate au cours de l'association chimioradiothérapie dans la maladie de Hodgkin. Bull Cancer. 1989;76:373-82.

[75] Milpied N, et al. Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1996;14:1291-6.

[76] Robinson SP, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. Haematologica. 2009;94:230-8.

[77] Sureda A, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study. Haematologica. 2012;97:310-7.

[78] Sureda A, et al. Autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients. J Clin Oncol. 2001;19(5):1395-404.

[79] Bouguet G. Comprendre le lymphome de Hodgkin. France Lymphome Espoir; 2014.

[80] Anderson JE, et al. Allogeneic, syngeneic, and autologous marrow transplantation for Hodgkin's disease: the 21-year Seattle experience. J Clin Oncol. 1993;11(12):2342-50.

[81] Gorde-Grosjean S, et al. Outcome of children and adolescents with recurrent/refractory classical Hodgkin lymphoma: a study from the SFCE. Br J Haematol. 2012;158:649-56.

[82] Bulliard N. Lymphome hodgkinien : un guide. Berne: Ligue suisse contre le cancer; 2014.

[83] Eichenauer DA, et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. Blood. 2011;118:4363-5.

[84] Schulz H, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). Blood. 2008;111:175-81.

[85] Younes A, Gopal AK, 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.

[86] Daw S, Wynn R, Wallace H. Management of relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma in children and adolescents. Br J Haematol. 2011;152:249-60.

[87] Gorde-Grosjean S, et al. Outcome of children and adolescents with recurrent/refractory classical Hodgkin lymphoma, a study from the SFCE. Br J Haematol. 2012;158:649-56.

[88] Bonadonna G, et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease versus MOPP. Cancer. 1975;36:252-9.

[89] Aleman BM, et al. Long-term cause-specific mortality in patients treated for Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 2003;21:3431-9.

[90] Hutchinson RJ, et al. MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of initial stages of Hodgkin's disease in children and adolescents. J Clin Oncol. 1998;16(3):897-906.

[91] Oberlin O, et al. Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1992;10:1602-8.

[92] Fagnou C, et al. Maladie de Hodgkin de l'enfant. Encycl Med Pediatr. 1997.

[93] Bader SB, et al. Pediatric stage IV Hodgkin's Disease. Cancer. 1993;72:249-55.

[94] Kostakoglu L, et al. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy. J Nucl Med. 2002;43:10.

[95] Schellong G, et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 2005;23:6181-9.

[96] Swerdlow SH, et al. The 2016 revision of the WHO classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127:2375-90.

[97] LANDMAN-PARKER J, et al. Le lymphome de Hodgkin de l'enfant et de l'adolescent. Bulletin du Cancer 2011; 98(10): 1145-1155.

hudso Kostakoglu L, Coleman M, et al. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. J Nucl Med. 2002;43:1012-20.

[99] Spaepen K, Stroobants S, et al. Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy? Br J Haematol. 2001;114:272-8.

[100] Voss SD, Chen L, et al. Surveillance computed tomography imaging and detection of relapse in childhood Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30(21):2635-40.

[101] Miettinen M, Franssila KO, Saxen E. Hodgkin's disease, lymphocytic predominance nodular. Increased risk for subsequent non-Hodgkin's lymphomas. Cancer. 1983;51:2293-300.

[102] Shankar A, Hall GW, et al. Treatment outcome after low intensity chemotherapy (CV) in pediatric LHNPL. Br J Haematol. 2012.

[103] Gorde-Grosjean S, et al. Outcome of children and adolescents with recurrent/refractory classical Hodgkin lymphoma, a study from the SFCE. Br J Haematol. 2012;158:649-56.

[104] Schellong G, et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. J Clin Oncol. 2005;23:6181-9.

[105] Daw S, Wynn R, Wallace H. Management of relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma in children and adolescents. Br J Haematol. 2011;152:249-60.

[106] Santoro A, Magagnoli M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2007;92:35-41.

[107] Milpied N, et al. Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1996;14:1291-6.

[108] Schaison G. Maladie de Hodgkin. EMC Onco-hématologie. 1995.

[109] Peifferi D, et al. Toxicité hématologique immédiate au cours de l'association chimioradiothérapie. Bull Cancer. 1989.

[110] Gorde-Grosjean S, et al. Outcome of children and adolescents with recurrent/refractory classical Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2012.

[111] Cramer P, Schaison G, et al. Maladie de Hodgkin de l'enfant. Résultats à long terme. Arch Fr Pediatr. 1982.

[112] Miettinen M, et al. Hodgkin's disease, lymphocytic predominance nodular. Increased risk for subsequent non-Hodgkin's lymphomas. Cancer. 1983.

[113] Cosset JM, et al. Le rôle de la radiothérapie dans les formes localisées... Cancer Radiother. 1999.

[114] Barton MK. Frequency of surveillance scanning in pediatric Hodgkin disease can safely be reduced. CA Cancer J Clin. 2012.

[115] Voss SD, Chen L, Constine LS, et al. Surveillance computed tomography imaging and detection of relapse in childhood Hodgkin lymphoma: results from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2012;30(21):2635-40

[116] Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, Schulze J, Hanel A, Bredow J, et al.

Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. Br J Cancer 2004;90:620-5.

[117] Hudson MM, Krasin MJ, Kaste SC. PET imaging in pediatric Hodgkin's lymphoma. Pediatr Radiol 2004;34:190-8.

[118] GISSELBRECHT C. Maladie de hodgkin. Les dossiers du praticien, janvier 1991

[119] CHEVALLIER B.BARUCHEL S.DEBBACHE G. Maladie de hodgkin de l'enfant

[120]MUNKER R. BROSTEANU O. Bone marrow involvement in Hodgkin's disease. Journal of clinical oncology, 1995

Résumé

Introduction

La maladie de Hodgkin est une affection néoplasique du tissu lymphoïde représentant 1% de l'ensemble des cancers, elle est caractérisée par la présence des cellules malignes de Reed-Sternberg.

Objectif

Analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des enfants atteints de maladie de hodgkin pris en charge au service de pédiatrie.

Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive à propos de 26 cas de MDH pris en charge au sein de la clinique pédiatrique Sainte Thérèse du CHU Annaba, du 1e janvier 2019 au 31 décembre 2023.

Résultats

L'âge de nos malades varie entre 4 ans et demi et 15 ans avec une moyenne de 10.50 $ 2.9 ans La fréquence de la MDH dans notre série est estimée entre 8 et 12 ans (12 cas soit 46%) ; le délai entre l'apparition des symptômes et la consultation dans notre service est de 2 semaines à 1 an avec une moyenne de 3 mois. Les adénopathies périphériques ont constitué le maître symptôme (73%) et dont la localisation cervicale représentait la principale localisation (84%). Les signes généraux étaient présents chez 27% des patients.

Le diagnostic de certitude repose essentiellement sur l'étude histologique et l'immuno-histochimie. le type histologique prédominant est le type scléro-nodulaire (58%). la TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne est la plus utilisée pour la stadification de la maladie selon la classification de Ann Arbor. Le stade III est le plus fréquent (42%). Tous les patients ont été traités selon le protocole EuroNet-PHL-C1 qui consiste en une chimiothérapie plus ou moins une radiothérapie. L'évaluation finale a été faite essentiellement par le TEP scan (81% des cas) le taux de rémission complète était de 84% des cas, le taux de rémission partielle était de 8% des cas et le taux de progression était de 8% des cas un seul cas est décédé dont la cause était un SIME post covid.

Conclusion

La maladie de Hodgkin est connue depuis plus d'un siècle et demi et les traitements actuels n'ont cessé de s'améliorer. Le taux de guérison est actuellement supérieur à 90 %.

***Mots-clés** : Lymphome de Hodgkin; Cellules de Reed-Sternberg; Type scléro-nodulaire ; Classification de Ann Arbor; TEP scan; Chimiothérapie; Radiothérapie.*

Abstract

Introduction

Hodgkin's lymphoma is a neoplastic disease of the lymphoid tissue accounting for 1% of all cancers. It is characterized by the presence of malignant Reed-Sternberg cells.

Objective

To analyze the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic, and evolutionary characteristics of children with Hodgkin's lymphoma managed in the pediatric department.

Material and Method

This is a retrospective descriptive study of 26 cases of Hodgkin's lymphoma managed at the Sainte Thérèse pediatric clinic of the Annaba University Hospital (CHU Annaba) from January 1, 2019, to December 31, 2023.

Results

The age of our patients ranged from 4.5 to 15 years, with a mean age of 10.5±2.9 years. The highest frequency of Hodgkin's lymphoma in our series was observed between 8 and 12 years of age (12 cases, i.e., 46%). The delay between the onset of symptoms and consultation in our department ranged from 2 weeks to 1 year, with an average of 3 months. Peripheral lymphadenopathy was the primary symptom (73%), with cervical localization representing the main site (84%). Systemic symptoms (B symptoms) were present in 27% of patients.

The definitive diagnosis relies primarily on histological examination and immunohistochemistry. The predominant histological subtype was nodular sclerosis (58%). CT scans of the neck, chest, abdomen, and pelvis were the most widely used modality for disease staging according to the Ann Arbor classification. Stage III was the most frequent (42%). All patients were treated according to the EuroNet-PHL-C1 protocol, which consists of chemotherapy with or without radiotherapy. The final evaluation was performed mainly by PET scan (81% of cases). The complete remission rate was 84%, the partial remission rate was 8%, and the progression rate was 8%. A single death was reported, caused by post-COVID-19 MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children).

Conclusion

Hodgkin's lymphoma has been recognized for over a century and a half, and current treatments have continuously improved. The cure rate is currently higher than 90%.

Keywords: *Hodgkin's lymphoma; Reed-Sternberg cells; Nodular sclerosis subtype; Ann Arbor classification; PET scan; Chemotherapy; Radiotherapy.*