



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2017

Thèse N° 150/17

# LE PROFIL ÉPIDÉMIO-CLINIQUE, RADIOLOGIQUE, HISTOLOGIQUE ET EVOLUTIF DU LYMPHOME DE BURKITT (expérience de l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie du CHU Hassan II)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06/07/2017

PAR

Mme. ISSOUAL KHADIJA

Née le 23 Juillet 1989 à EL HAJEB

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Lymphome - Burkitt - Multidisciplinarité - Polychimiothérapie

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA..... Professeur de Pédiatrie	PRESIDENT
Mme. BENMILOUD SARRA..... Professeur agrégé de Pédiatrie	RAPPORTEUR
M. BOUABDALLAH YOUSSEF..... Professeur de Chirurgie pédiatrique	} JUGES
M. AMRANI HASSANI MONCEF..... Professeur d'Hématologie	
Mme. EL FATEMI HINDE..... Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	
Mme. BOUBBOU MERYEM..... Professeur agrégé de Radiologie	

## ABREVIATIONS

AD	Adrénamycine
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ADP	Adénopathie
AEG	Altération de l'Etat Général
AID	Activation Induced Desaminase
AP	Abdomino-pelvienne
Ara-C	Cytosine Arabisonide
ARF	Alternative Reading Frame
ARN	Acide Ribonucléique
ASP	Abdomen Sans Préparation
BFM	Berlin Francfort Minster
BL	Brasserie Licorne
C-	sans injection du produit de contraste
C+	avec injection du produit de contraste
CD23	Clusters de Différenciation
CG	Culot Globulaire
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
C-myc	Cellular Myc Acide Désoxyribonucléique
CNOPS	Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale
CNSS	Caisse Nationale de Sécurité Sociale
CP	Culot Plaquettaire
CPM	Cyclophosphamide
CRP	C-reactive protein
CTAP	Cervico-thoraco-abdomino-pelvienne
CVC	Circulation Veineuse Collatérale
CY	Aracytine
Cy	Cytarabine
EA	Early Antigène
EBNA	Antigène Nucléaire du virus Epstein-Barr
EBV	Epstein-Barr Virus
ECG	Electrocardiographe
EER	Epuration Extra Rénale
EFS	Survie sans événement
EPV	Epstein Barr Virus
FCD	Fièvre Cliniquement Documenté
FCTAP	Facio-Cervico-Thoraco-Abdomino-Pelvienne
FDG	Fluoro-Desoxy-Glucose
FID	Fosse Ilique Droite
FIG	Fosse Iliaque Gauche
FISH	Fluorescente In Situ Hybridization

FMD	Fièvre Microbiologiquement Documenté
FOGD	Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale
FOI	Fièvre d'Origine Inconnue
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GADD45	Growth Arrest and DNA Damage
GB	Globule Blanc
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GFAOP	Le Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique
GGT	Gamma Glutamyl transférase
Hb	Hémoglobine
HD	Haute Dose
HMG	Hépatomégalie
HSMG	Hépatosplénomégalie
HTLV	Human T-Lymphotropic Virus
ICAM	InterCellular Adhesion Molecule
Ig	Immunoglobulines
IgH	Immunoglobulin heavy
IHC	Immunohistochimie
IIA	Invagination Intestinale Aigue
IMT	Index Médiastino-thoracique
IPI	International Pronostic Index
IR	Insuffisance Rénale
IRA	Insuffisance Rénale Aigue
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IT	Intrathécale
IV	Intraveineuse
LAL-B	Leucémie Aigue Lymphoïde B
LB	Lymphome de Burkitt
LBDGC	Lymphome du haut grade de type B Diffus à grandes cellules
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LDH	Lactate Déshydrogénase
LDH-A	Lactate Dehydrogenase A
LFA-1	Lymphocyte function-associated antigen 1
LH	lutéinizing hormone
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
LMB	Lymphome Malin B
LMP	Law Molecular Protein
LNH	Le lymphome non hodgkinien
M/F	Masculin/Féminin
MALT	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue
MBL	Lymphocytose B Monoclonale
MGG	May Grünwald Giemsa

Mi-ARN	Micro Acide Ribonucléique
MO	Moelle Osseuse
MTX	Méthotrexate
MTX HD	Méthotrexate Haute Dose
NCI	National Cancer Institute
NF	Neutropénie Fébrile
NFS	Numération du Formule Sanguin
NK	Natural Killer
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-Rhino-Laryngée
P	Prednisone
P53	Protein 53
PBR	Ponction Biopsie Rénale
PEC	Prise En Charge
PF	Paralysie Faciale
PFC	Plasma Frais Congelé
PfEMP1	Plasmodium falciparum Erythrocyte Membrane Protein 1
PNN	Polynucléaire Neutrophile
POG	Pediatric Oncology Group
RADEEF	Régime Autonome intercommunale de Distribution d'Eau et d'Electricités de Fès
RAMED	Régime d'Assistance Médicale aux Economie Démunis
RC	Rémission Complète
REAL	Revised European-American Classification of Lymphoid neoplasms
R-ICE	Rituximab, Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SFOP	Société Française d'Oncologie Pédiatrique
SG	Sérum Glucosé
SLT	Syndrome de Lyse Tumoral
SMG	Splénomégalie
SNC	Système Nerveux Central
TAP	Thoraco-Abdomino-Pelvienne
TCD4	Lymphocyte T Cluster de Différenciation
TDM	Tomodensitométrie
TFH	T-cell Follicular Helper
TRAP1	Triiodothyronine Receptor Auxiliary Protein 1
UHOP	Unité d'Hémo-Oncologie du service Pédiatrique
UI	Unité Internationale
UKCCSG	United Kingdom Children's Cancer Study Group
UP	Unité Pilote
VCA	Virus Capsid Antigen
VEB	Virus Epstein-Barr
VHB	Virus de l'Hépatite B

VHC	virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VN	Valeur normale
ZEBRA	ZEB Replicating Activator

# PLAN

INTRODUCTION .....	8
PATIENTS ET MÉTHODES .....	11
I. Type et population de l'étude .....	12
II. Critères d'inclusion et d'exclusion .....	12
III. Collecte des données .....	13
IV. Analyse statistique .....	16
V. Ethique .....	16
RÉSULTATS .....	17
I. ÉPIDEMIOLOGIE .....	18
1) Fréquence .....	18
2) Age et sexe .....	21
3) Origines géographiques .....	23
4) Niveau socio-économique .....	25
II. MANIFESTATION CLINIQUE .....	26
1) Durée d'évolution avant l'admission .....	26
2) Circonstances de découverte .....	27
3) Présentations cliniques .....	31
III. Bilan d'orientation diagnostique .....	38
IV. Bilan de confirmation diagnostique .....	50
V. Bilan d'extension tumorale .....	53
VI. Bilan de retentissement .....	57
VII. CLASSIFICATION ET PRONOSTIC .....	58
VIII. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE .....	61
1) Délai de prise en charge .....	61
2) Mise en condition .....	62
3) Polychimiothérapie .....	64
4) Chirurgie .....	67
5) Traitement palliatif .....	67
IX. ÉVOLUTION .....	68
1. Rémission complète .....	68
2. Rechute .....	68
3. Décès .....	69
4. Abandons .....	72
5. Perdu de vue .....	72

X. COMPLICATIONS .....	77
1) Complications hématologiques .....	77
2) Complications métaboliques.....	77
3) Complications hépatiques .....	78
4) Complications infectieuses .....	78
XI. TABLEAU RECAPUTILATIF.....	82
DISCUSSION .....	87
I. DEFINITION ET HISTORIQUE .....	88
II. ÉTIOPATHOGÉNIE .....	91
III. ÉPIDÉMIOLOGIES .....	103
IV. PRÉSENTATIONS CLINIQUES .....	112
V. DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION.....	121
VI. DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE ET CLASSIFICATION.....	145
VII. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE .....	167
VIII. ÉVOLUTION ET SUIVI .....	190
CONCLUSION.....	197
RESUME.....	200
REFERENCES .....	206

# INTRODUCTION

Le lymphome de Burkitt est le plus fréquent des lymphomes non Hodgkiniens (LNH) de l'enfant (50 à 60% des LNH de l'enfant), c'est le 3ème cancer en pédiatrie et le premier cancer de l'enfant africain (1,2). Il s'agit d'une prolifération lymphoïde de cellules B matures de très haut grade de malignité (3). Il a été décrit pour la première fois dans les années 1950 en Ouganda par Denis Burkitt comme étant un sarcome de la joue (4). Mais il a fallu attendre plusieurs années avant que la maladie ne soit classée parmi les lymphomes (5).

Les manifestations cliniques radiologiques et biologiques sont variables en fonction de la forme épidémiologique, Il s'agit essentiellement de manifestations ORL dans les zones endémiques, digestives dans les formes sporadiques, ainsi que neurologiques dans les formes les plus graves (6). Malgré cette différence essentielle, l'ensemble des LB présente des caractéristiques similaires tant sur le plan anatomopathologique, biologique et cytogénétique que clinique, ce qui en fait une entité bien individualisée (5).

La prise en charge du LB nécessite une collaboration multidisciplinaire entre pédiatres, oncologues, hématologues, anatomopathologistes, radiologues, et biologistes. Il constitue une urgence diagnostique et thérapeutique qui fait appel à une polychimiothérapie très intensive et administrée selon un rythme dense, adapté à la cinétique tumorale ainsi qu'au mode de dissémination de la maladie (7). Ceci a permis actuellement d'obtenir une guérison chez la grande majorité des enfants, mais au prix d'une toxicité encore élevée (4). Le pronostic semble légèrement moins bon chez l'adulte, même lorsque les traitements utilisés chez l'enfant sont appliqués (8).

Notre étude est une étude rétrospective, descriptive, et analytique menée au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, étalée sur une période de 5 ans, allant du 1<sup>er</sup> janvier 2011 au 31 décembre 2015.

Ce travail vise comme objectifs :

- Etudier le profil épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif du LB au sein de notre unité d'oncologie pédiatrique.
- Evaluer les résultats des protocoles utilisés et la réponse thérapeutique.
- Evaluer le suivi des patients et la survie globale.
- Définir et évaluer les différents facteurs pronostiques chez ces patients.
- Recenser les problèmes rencontrés au cours la prise en charge des patients.

# PATIENTS ET METHODES

## I. TYPE ET POPULATION DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique portant sur tous les patients suivis pour un LB, diagnostiqués au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie (UHOP) du CHU Hassan II de Fès, entre le premier janvier 2011 et le 31 décembre 2015, soit une période de 5 ans.

## II. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

### 1. Critères d'inclusion

Tous les enfants âgés entre 0 et 15 ans au moment du diagnostic, traité pour un LB au sein de l'UHOP du CHU Hassan II, et dont le diagnostic est confirmé par la cytologie et/ou l'histologie. Tous les stades de la maladie sont inclus.

### 2. Les critères d'exclusion :

Ils sont exclus dans cette étude les :

- ü Enfants diagnostiqués en dehors de notre période d'étude.
- ü Enfants dont le diagnostic est évoqué mais non confirmé par une étude histologique et/ou cytologique.
- ü Enfants suivis dans un autre centre, ayant séjourné chez nous uniquement pour la gestion d'une complication.
- ü Les patients transférés initialement à un autre centre.
- ü Tous les autres types LNH diagnostiqués et suivis au sein de l'unité même s'ils sont traités par le même protocole que le LB.
- ü Refus des parents ou des tuteurs de participer à l'étude.

### III. COLLECTE DES DONNEES :

#### 1. Source de collecte des données :

Le recueil des données a été établi à partir :

- Des dossiers des patients sous forme papier et sous forme informatisée.
- Des cahiers de suivi des patients.
- Des fiches de prescriptions médicales.
- Des fiches de bilans.
- Des fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation.
- Nous avons revu les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques, les traitements reçus, la réponse clinique et biologique, et l'évolution des patients. Les données sur l'évolution ont été recueillies jusqu'au décès, la perte de suivi ou bien la fin de la période d'étude (31 décembre 2015).

#### 2. Fiche d'exploitation :

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient comprenant le plan de travail. Nous avons étudié :

- Les données épidémiologiques générales concernant les patients, il s'agit de : l'identité, l'âge actuel et au moment du diagnostic, le sexe, l'origine et le niveau socio-économique.
- Les données cliniques : motif de consultation, délai entre l'apparition du premier symptôme et l'hospitalisation, signes fonctionnels et physiques.
- Les moyens diagnostiques histologiques.
- Le bilan d'extension :
  - ü Radiologie : échographie abdominale, radiographie thoracique, tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne (TAP) et crânio-faciale en cas de localisation ORL ou neuro-méningée, imagerie par résonance magnétique (IRM).

- ü Biologie : Myélogramme et étude du liquide céphalo-rachidien (LCR).
- Le bilan de retentissement :
  - ü Numération formule sanguine (NFS) ;
  - ü Crase sanguine ;
  - ü Bilan hépatique ;
  - ü Bilan hydro-électrolytique ;
  - ü Bilan du syndrome de lyse tumorale ;
- Le bilan pré-thérapeutique :
  - ü Ionogramme sanguin ;
  - ü Fonction rénale ;
  - ü Fonction hépatique ;
  - ü Sérologie virale de l'hépatite virale B (VHB), C (HVC) et du virus d'immunodéficience humaine (VIH) ;
  - ü Echographie cardiaque.
- Les protocoles thérapeutiques : type de chimiothérapie instaurée.
- Les complications : aussi bien celles liées à la progression tumorale que celles liées à la toxicité de chimiothérapie.
- Les données thérapeutiques :
  - ü La date du début du traitement.
  - ü Le type de la cure et la posologie.
  - ü La tolérance.
  - ü La toxicité.
- Les données évolutives :
  - ü L'évaluation des malades.
  - ü La qualité de vie.
  - ü L'évolution :

- L'évolution des patients, ainsi on a considéré que le patient était en :
  - ü Guérison : un an après la fin du traitement pour le LB.
  - ü Rémission complète : si disparition complète des signes locaux de la maladie et absence de tumeur décelable à l'examen clinique ou à l'imagerie ;
  - ü Rémission complète continue : si la rémission a persisté après l'arrêt du traitement ;
  - ü Rémission partielle : si disparition incomplète des signes locaux de la maladie ;
  - ü Echec : si augmentation ou non régression du volume de la tumeur malgré la chimiothérapie ;
  - ü Rechute : si bonne régression de la tumeur sous chimiothérapie puis flambée au cours ou après arrêt du traitement ;
  - ü Abandon : si un patient n'a pas terminé son traitement et qui arrête le protocole avant sa fin.
  - ü Perte de vue :

#### IV. ANALYSE STATISTIQUE

Nous avons utilisé comme support les dossiers des patients sous la forme papiers et la forme informatisée, les cahiers de liaison, et les fiches de prescriptions.

Les données recueillies ont été consignées sur un tableau Excel (Microsoft office 2016) à l'aide de la fiche d'exploitation ci-dessous. Elles ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique, qui a été réalisée en utilisant l'Excel. Les variables qualitatives sont décrites sous forme d'effectifs (pourcentages) et les variables quantitatives sous forme de moyenne, médiane +/- écart type. L'analyse de survie s'est faite par la méthode de Kaplan-Meier.

#### V. ETHIQUE :

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers médicaux des patients. Un consentement oral pour l'inclusion des enfants de cette étude a été obtenu des parents ou tuteurs légaux. La confidentialité des données a été respectée tout au long de notre étude.

# RESULTATS

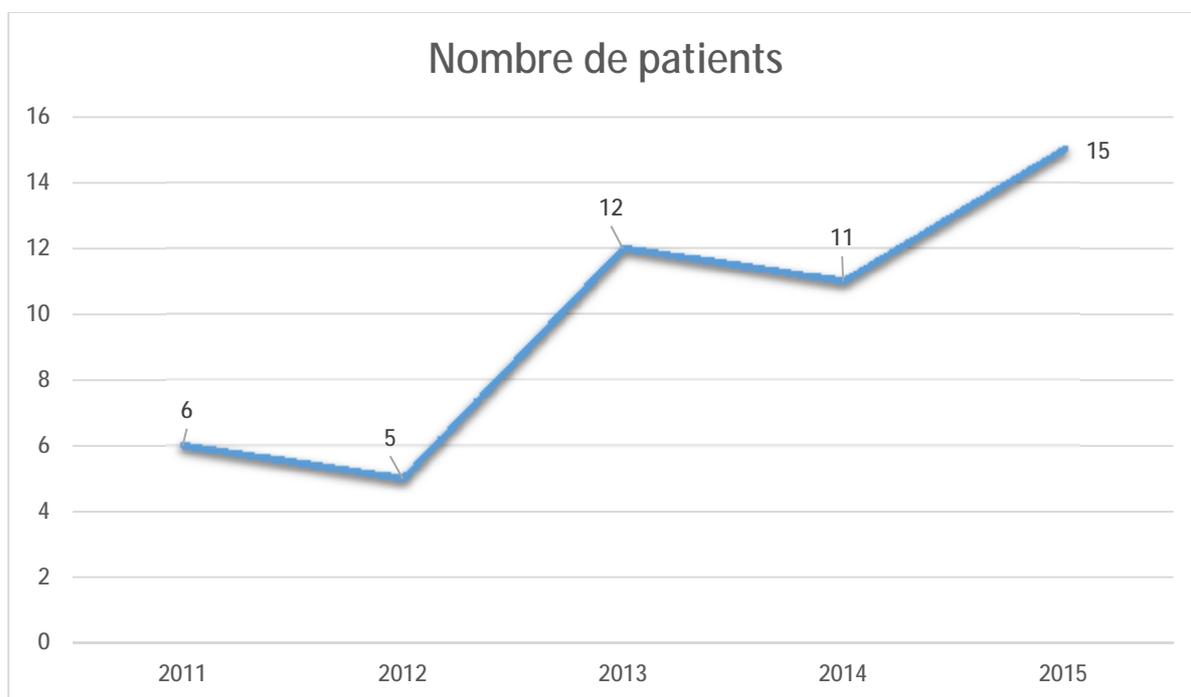
# 1. Epidémiologie

## 1.1. Fréquences

Durant la période d'étude allant de Janvier 2011 à Décembre 2015, en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion, l'unité d'hémato-oncologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès a colligé 49 nouveaux cas d'enfants atteints de LB, dont nous avons exploité les dossiers.

Notre étude retrouve une répartition inégale du nombre de patients admis chaque année dans notre formation, avec une fréquence ascendante (Figure 1).

Six patients, soit 12,2% des cas, ont été admis en 2011, le chiffre a doublé en 2013 où on a admis 12 patients soit 24,5% des cas. Le chiffre a continué à progresser pour atteindre 15 patients, soit 30,6% des cas, en 2015 (Tableau 1).



**Figure1 :** Répartition des patients en fonction des années.

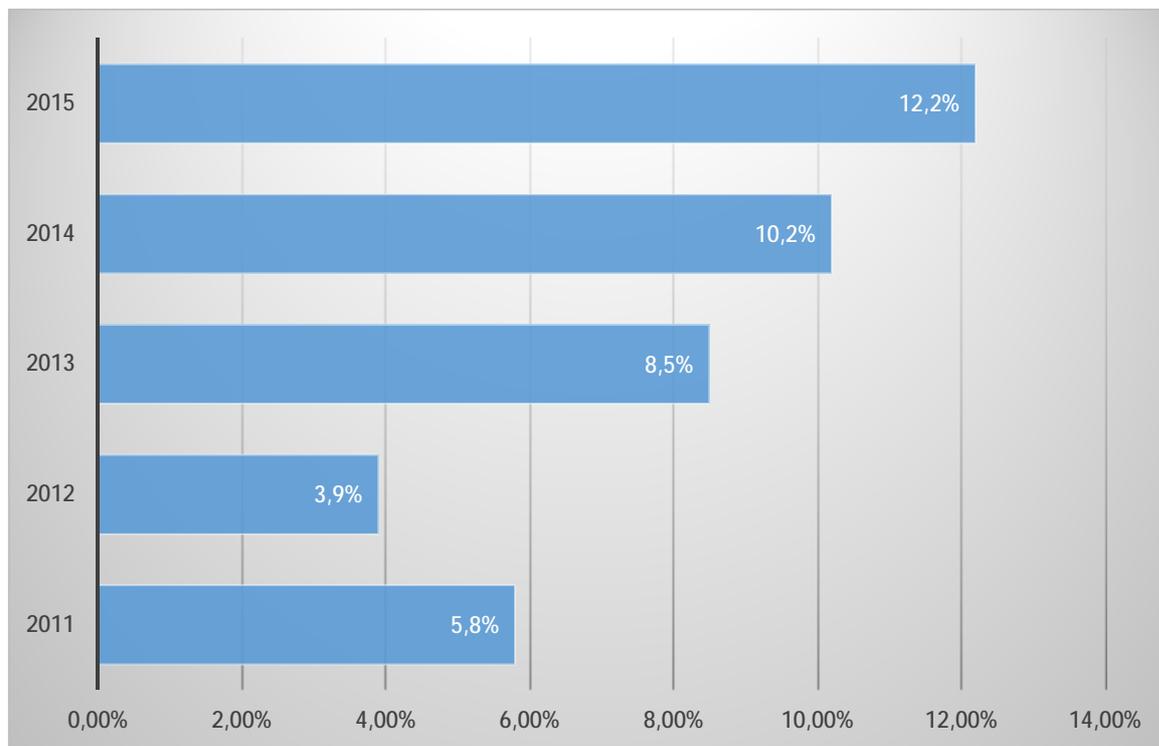
Tableau 1: Nombre des cas de LB par année d'étude.

Année	Nombre de patients	pourcentage
2011	6	12,2%
2012	5	10,2%
2013	12	24,5%
2014	11	22,4%
2015	15	30,6%
TOTAL	49	100 %

Au cours de la même période, l'UHOP du CHU Hassan II de Fès, a colligé 600 cas de cancers chez les enfants, parmi eux 133 cas sont des lymphomes (22,16%), dont 60,15% sont des lymphomes non hodgkiniens (LNH), ces derniers sont prédominés par le LB qui présente 61,25% des LNH, et 8,1% de l'ensemble des cas de cancers enregistrés ; Cette fréquence est répartie chaque année en (Figure 2) :

- 5,8% des cas pendant l'année 2011.
- 3,9% des cas pendant l'année 2012.
- 8,5% des cas pendant l'année 2013.
- 10,28% des cas pendant l'année 2014.
- 12,2% des cas pendant l'année 2015.

Au fil des années, on note une augmentation du taux des cas enregistrés de LB, de 5,8% en 2011 à 12,24% en 2015.



**Figure 2 :** Répartition de la fréquence de LB par rapport au nombre total des cancers colligés en fonction des années.

## 1.2. Age et sexe

### a) Age au diagnostic :

L'âge des patients au moment du diagnostic varie entre 2 et 15 ans avec une moyenne de 7,1 ans, et un écart type de 4,1.

La majorité des patients ont été diagnostiqués au cours de la première décennie de vie, avec un maximum de fréquence entre 3 et 6 ans (18 cas soit 36,7%), l'analyse des tranches d'âge est comme suit (FIGURE 3):

- Neuf patients ont un âge entre 0 et 3 ans, soit 18,4% des cas.
- Dix-huit patients entre 3 et 6 ans, soit 36,7%.
- Huit patients entre 6 et 9 ans, soit 16,3%.
- Cinq patients entre 9 et 12 ans, soit 10,2%.
- Neuf patients entre 12 et 15 ans, soit 18,4% des cas.

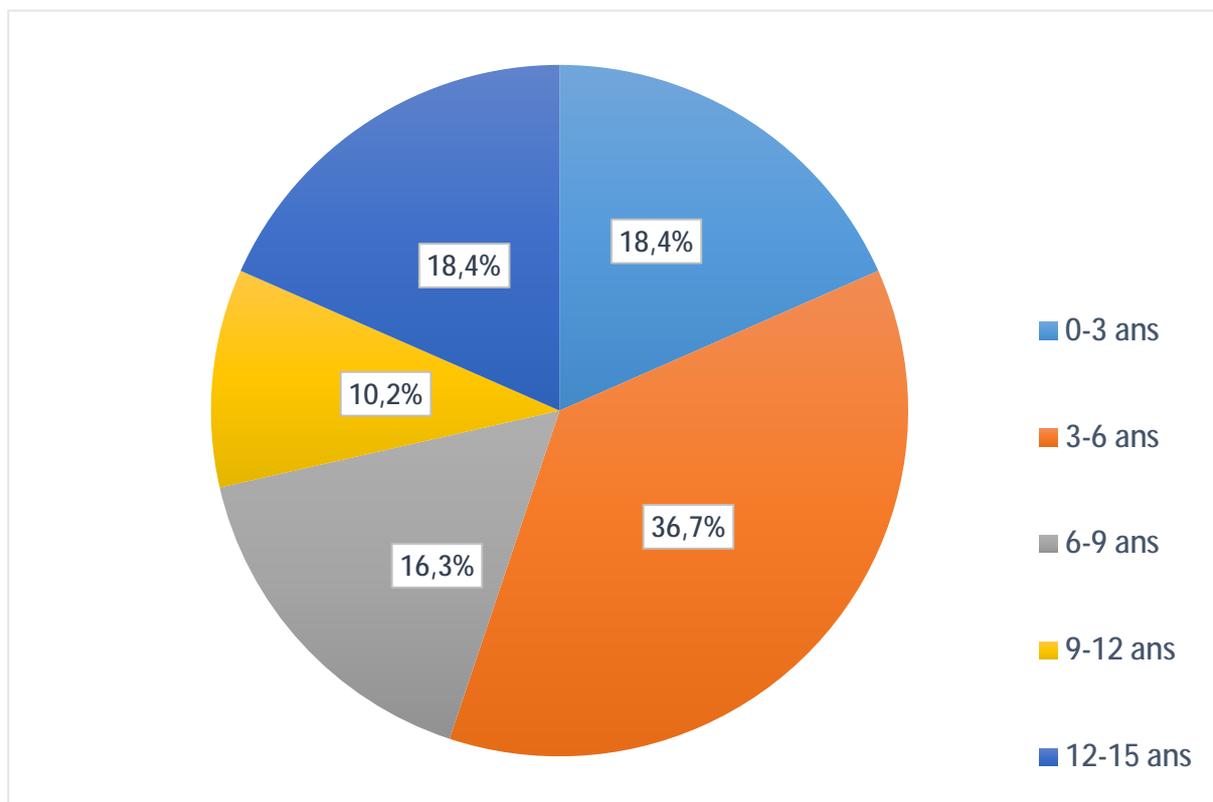


Figure 3 : Répartition des patients selon l'âge de diagnostic du LB.

b) Sexe :

La prédominance masculine est notée dans notre étude. Nos patients sont répartis en 33 garçons, soit 67,3%, et 16 filles, soit 32,7% (Figure 4).

Le sexe ratio M/F est de 2.06

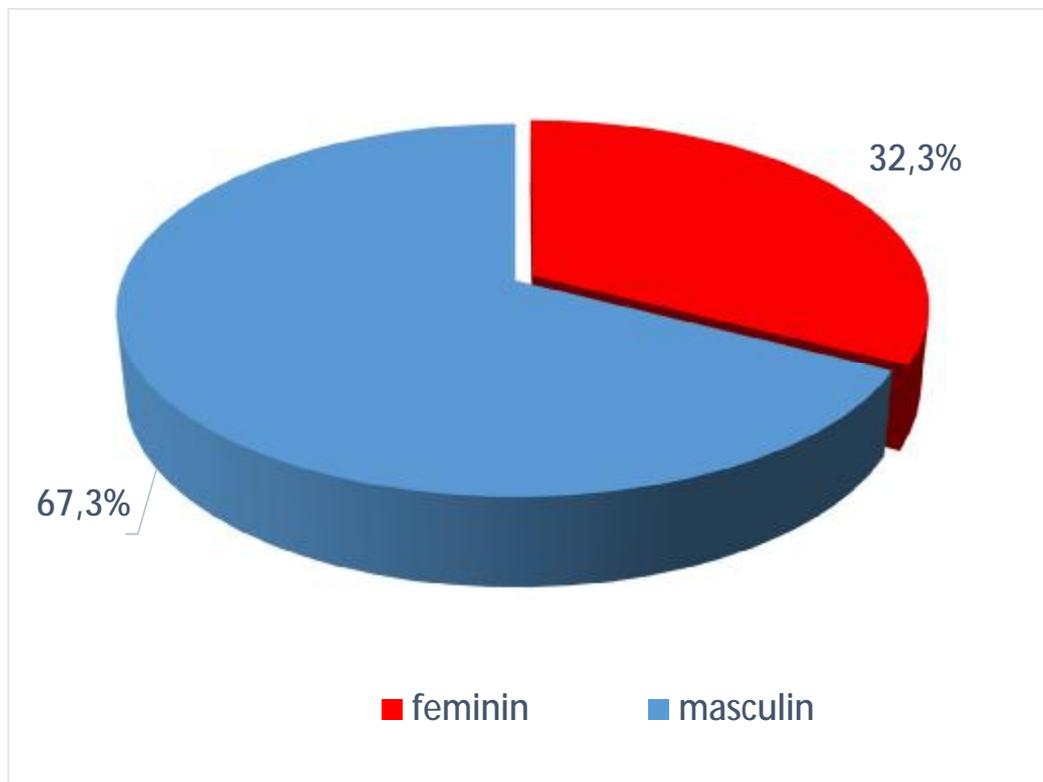


Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe.

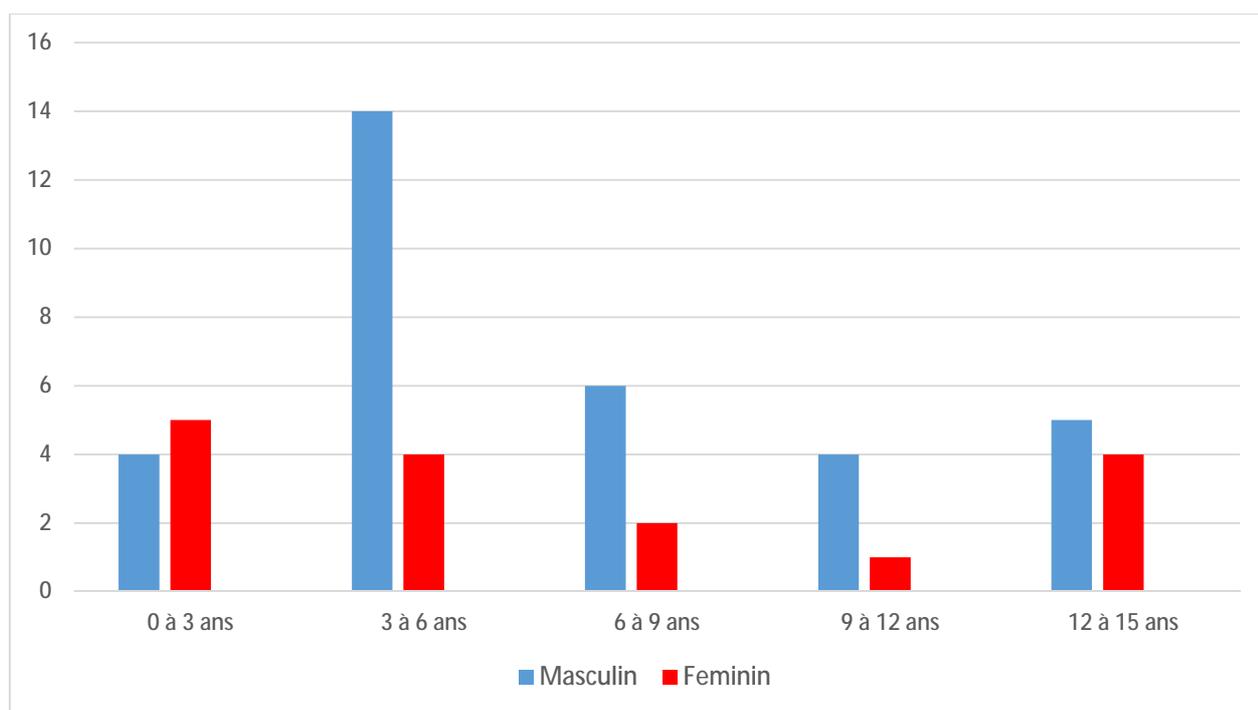


Figure 5 : Répartition du Sexe en fonction des tranches d'âge.

### 1.3. Origine géographique des patients

L'origine des patients est variable. Trente-deux cas (65,3%) proviennent du milieu rural, et dix-sept (34,7%) d'un milieu urbain (Figure 6).

La majorité de nos patients sont de Fès, de Taounat et leurs régions. Les autres sont repartis entre différentes régions drainées par notre CHU (Figure7):

- 11 patients sont originaires de Fes et ses regions, soit 22,45% des cas.
- 9 patients (18,4%) de Taounate et ses régions.
- 6 patients (12,2%) de Taza et ses régions.
- 6 patients (12,2%) de de Rachidia et ses régions.
- 5 patients (10,2%) d'El Houceima Taza et ses régions.
- 3 patients (6,1%) de Meknes et ses régions.
- 3 patients (6,1%) de Ouazan et ses régions.
- 3 patients (6,1%) de Oujda et ses régions.
- 3 patients (6,1%) de Khenifra et ses régions.

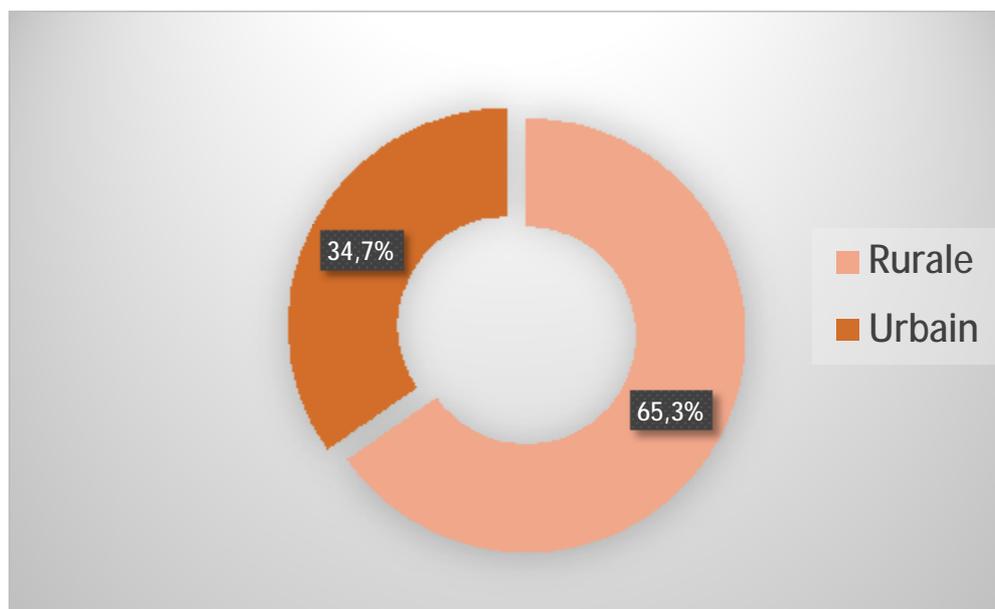


Figure 6 : Répartition des patients entre le milieu rural et urbain.

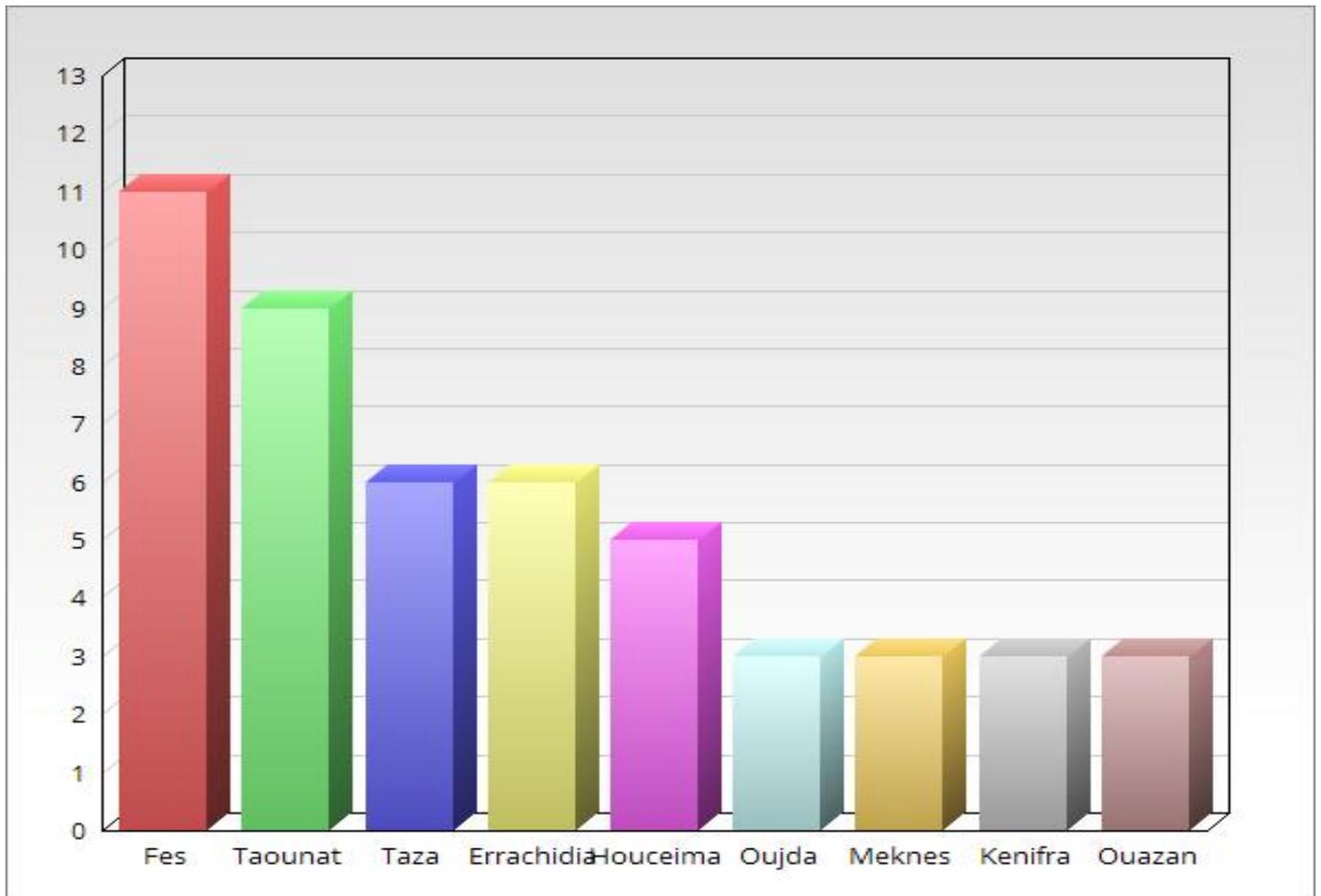


Figure 7 : Répartition des patients en fonction de leurs origines géographiques.

#### 1.4. Niveau socio-économique

Dans notre étude 79,6% des patients sont de bas niveau socio-économique, et 20,4% sont d'un niveau moyen (Figure 8).

Ceci explique le fait que la majorité des patients sont soumis au régime d'assistance médicale (RAMED) et autrefois au certificat d'indigence, avec une fréquence de 87,8%.

29 patients, soit 59,2% des cas, ont une couverture sociale par le régime d'assistance médicale (RAMED) et 14 (28,6%) par le certificat d'indigence. Six cas seulement (12,2%) sont mutualistes : 3 patients sont couverts par la caisse nationale des organismes de prévoyance sociale (CNOPS) ,2 cas par la caisse nationale de sécurité sociale (CNSS). 1 patient est couvert par la mutuelle de la régie autonome intercommunale de distribution d'eau et d'électricité de Fès (RADEEF) (Tableau 2).

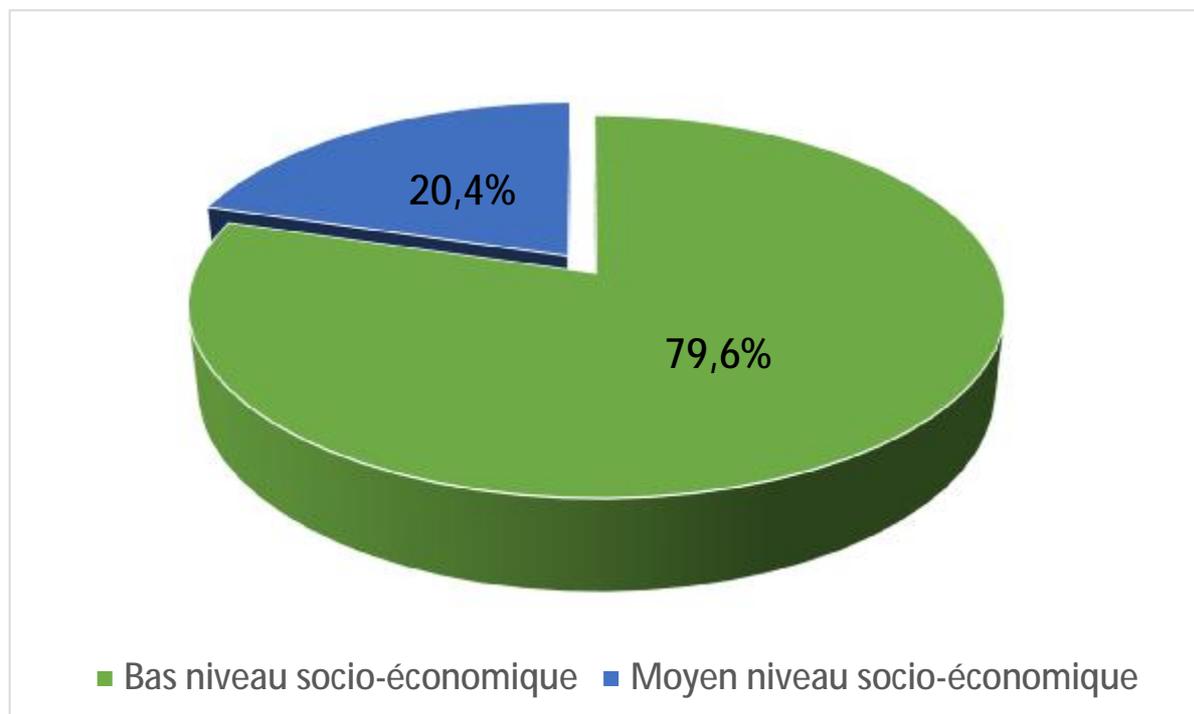


Figure 8 : Répartition des patients en fonction de leur niveau socio-économique.

**Tableau 2 : Répartition des patients en fonction de leur couverture sociale.**

Régime de couverture Sociale	Nombre de patients	Pourcentage
RAMED	29	59,2%
Certificat d'indigence	14	28,6%
CNOPS	3	6,1%
CNSS	2	4,1%
RADEEF	1	2%
TOTAL	49	100%

## 2. Manifestations cliniques

### 2.1. Durée d'évolution avant l'hospitalisation

Le délai entre l'apparition de la première manifestation clinique susceptible d'être en rapport avec la maladie et l'admission a varié entre 2 jours et 4 mois avec une moyenne de 26 jours et un écart type de 47,0 jours. 61,3% des patients ont consulté à moins d'un mois d'évolution, 20,4% après une durée d'évolution entre un et deux mois et 18,3% après une durée d'évolution supérieure à deux mois (figure 9).

Une durée d'évolution de 4 mois a été notée chez deux patients ; la première patiente a présenté une tuméfaction amygdalienne et fut traitée initialement pour angine par amygdalectomie avec amélioration transitoire avant l'aggravation du tableau clinique, et elle avait bénéficié d'une biopsie chez un médecin ORL privé avant d'être référée à notre formation. L'autre patient a été traité pour des céphalées et des rachialgies par plusieurs médecins généralistes et par un traitement traditionnel, ce malade a consulté après l'aggravation du tableau clinique avec une atteinte diffuse abdominale, ORL et neuro-méningée.

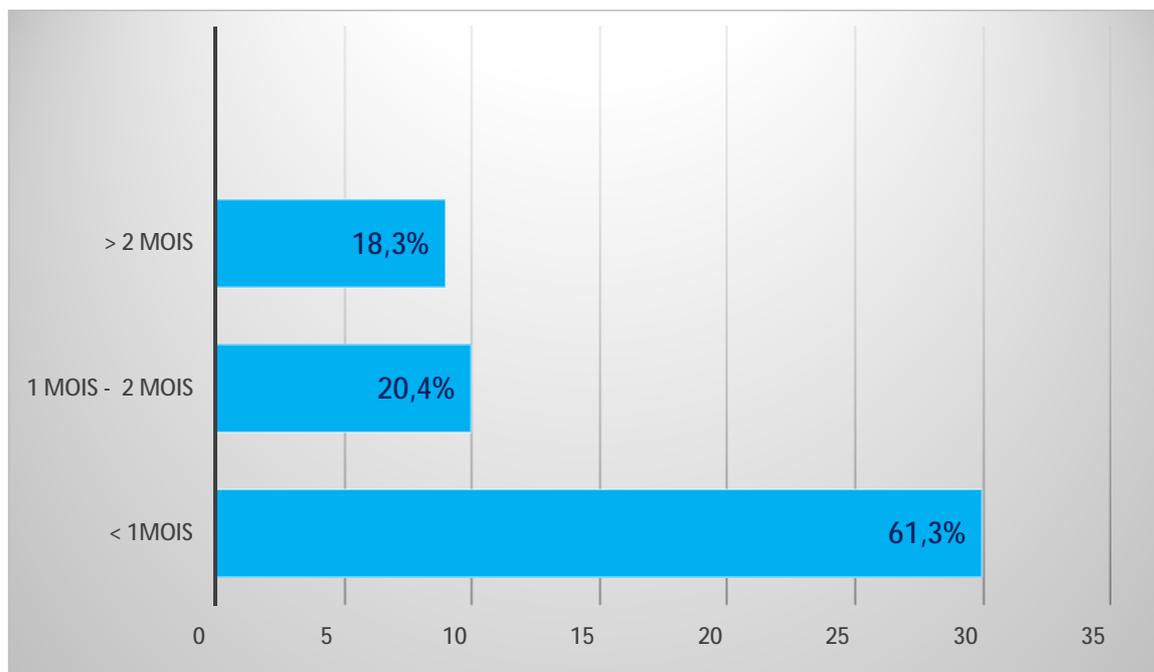


Figure 9 : Répartition des patients en fonction des délais de consultation.

## 2.2. Circonstances de découverte :

### 1. Les signes généraux :

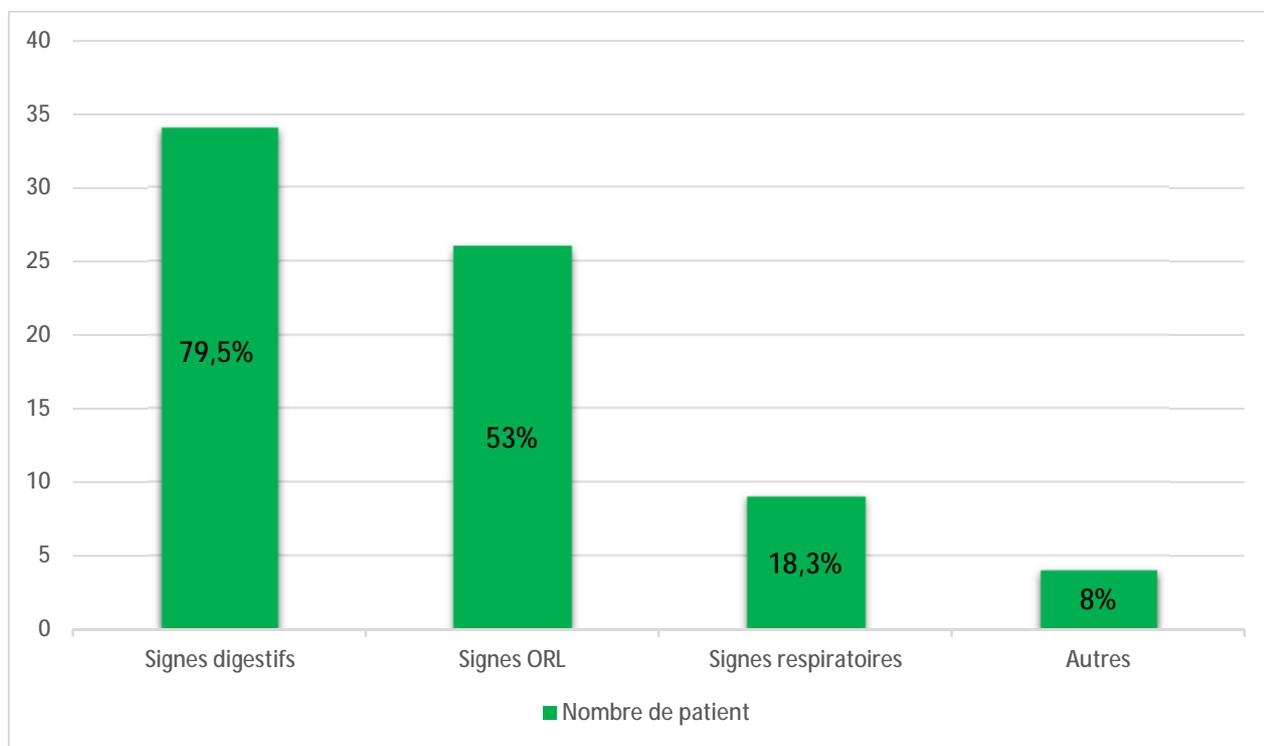
Les circonstances de découverte du LB dans notre série sont dominées par l'existence de signes généraux :

Tous les patients ont présenté des signes généraux :

1. Fièvres : Observées chez 20 patients, soit 40,8% des cas.
2. Altération de l'état général (amaigrissement, anorexie, asthénie) chez 39 patients, soit 79,6%.
3. Syndrome anémique (pâleur cutanéomuqueuse, asthénie) chez 8 patients soit 16,2 %.

## 2. Les signes fonctionnels :

Dans notre étude, les symptômes révélateurs sont essentiellement digestifs (chez 36 patients), des signes ORL (chez 26 patients), autres symptômes respiratoires, neurologiques ou osseux ont été observés (Figure 10).



**Figure 10 :** Répartition des symptômes chez les patients admis pour un LB.

Les signes fonctionnels révélateurs sont digestifs chez 34 patients soit 69%:

- Les signes digestifs sont divers chez nos patients, en tête, les douleurs abdominales d'intensité variables (chez 26 patients, soit 53,1%) avec distension abdominales (chez 22 cas) et/ou masses abdominales (chez 22 Patients).
- Les troubles de transit (constipation, diarrhées) sont observés chez 6 patients, soit 14,3% des cas.
- 3 patients ont présenté un syndrome occlusif, compliqué de rectorragies dans 2 cas.
- Deux autres cas des rectorragies, étaient en rapport avec un syndrome hémorragique.

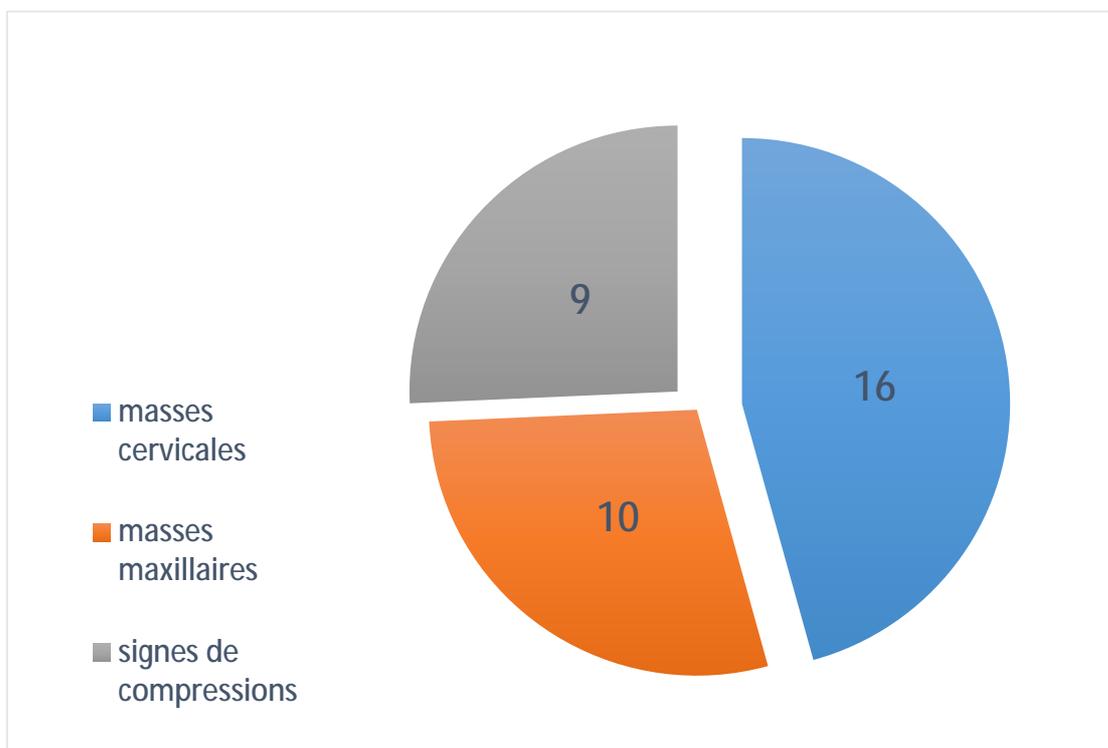
**Tableau 3** : Les différents symptômes digestifs révélateur d'un LB dans notre étude.

Signes digestifs	Nombre de patients	pourcentage
Douleurs abdominales	26	53,1%
Distension abdominale	22	44,9%
Masse abdominale	22	44,9%
vomissements	17	34,2%
Troubles de transit	6	14,3%
Syndrome occlusif	3	6,1%
Rectorragies	4	8,2%
Dysphagie	5	10,2%

Les signes ORL sont présents chez 26 patients, soit 53% des cas, et se manifestent essentiellement par des masses cervicales (16 patients), maxillaires (10 patients), ou par des signes de compressions tumorales de type limitation de l'ouverture buccale, dysphagie, hyper-sialorrhée, ronflements nocturnes (chez 9 patients) (figure 11).

Les autres signes se répartissent ainsi :

- Respiratoires : dyspnée dans 18,2% des cas ;
- Neurologiques : 1 cas de crises convulsives, 1 cas de paraplégie ;
- Douleurs osseuses : chez 3 patients ;
- Polyadenopathies (polyADP) : 2 patients ;
- Syndromes œdémateux ascitiques avec syndromes hémorragiques chez 2 Patients.
- Exophtalmie chez un patient.



**Figure 11** : Répartition des principaux symptômes ORL chez les patients admis pour un LB.

## 2.3. Présentations cliniques :

### a. Examen général

L'examen général chez les patients a révélé des enfants de trophicité normale chez 29 patients, soit 59,1%, 14 enfants étaient maigres et 6 enfants cachectiques.

La taille était normale chez la majorité des patients. Un seul patient a présenté un retard staturopondéral avec une taille de moins de deux déviations standard.

L'ictère est noté chez un seul patient.

### b. Atteinte abdominale

L'atteinte abdominale est dominante dans notre série, 41 patients ont une atteinte abdominale soit 86,6% des cas. Parmi ces patients, 27 cas ont une atteinte abdominale isolée faite de (Tableau 4) :

- Masse abdominale chez 21 patients, soit 51,2% des atteintes abdominales.
- Distension abdominale chez 16 patients, soit 39%. Avec présence de circulation veineuse collatérale (CVC) dans 5 cas.
- Ascite chez 12 patients, soit 29,2% des cas.
- Splénomégalie (SMG) chez 4 patients, soit 9,7% des cas.
- Hépatomégalie (HMG) chez 4 patients, soit 9,7 % des cas.

L'examen clinique a noté une cicatrice de laparotomie chez 2 patients ; il s'agissait de 2 enfants ayant consulté pour un tableau d'invagination intestinale aiguë (IIA) avec des rectorragies, ils ont été opérés avec résection des zones de nécrose et l'étude anatomopathologique est revenue en faveur d'un LB.

14 patients ont une atteinte Abdominale associée à une atteinte ORL.



**Figure 12 :** Photo d'un enfant présentant une distension abdominale en rapport avec une localisation abdominale d'un LB

**Tableau 4:** Répartition des patients selon le type d'atteintes digestives.

	Nombre de cas	Pourcentage par rapport à l'ensemble des patients ayant une atteinte abdominale	Pourcentage par rapport au nombre total des patients
Masse abdominale	21	51,2%	42,1%
Distension abdominale	16	39%	32,6%
Ascite	12	29,2%	24,4%
HMG	4	9,7%	8,1%
SMG	4	9,7%	8,1%

### c. Atteinte ORL

Dans notre série, 21 patients ont une atteinte ORL, soit 42,8% des cas. Ils sont repartis ainsi (Tableau 5) :

- Masse cervicale chez 15 patients, soit 71,4% des atteintes ORL.
- Masse maxillaire chez 13 patients, soit 61,9%.
- Hypertrophie amygdalienne chez 8 patients, soit 38%.

Par contre l'atteinte ORL est associée à une paralysie faciale chez 8 patients, soit 38%.

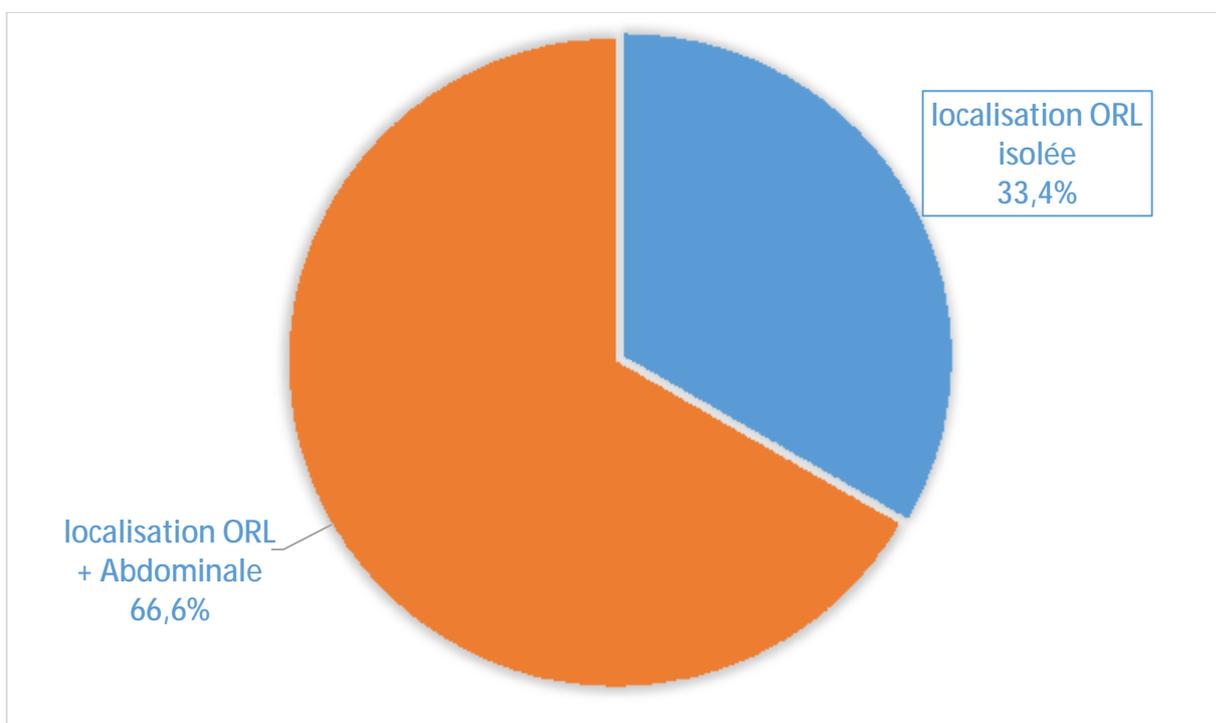
L'atteinte ORL a été concomitante à une atteinte abdominale chez 14 patients, soit 28,5% de la totalité des cas, et 66,6% de l'ensemble des atteintes ORL, nous avons noté une atteinte isolée chez 7 patients seulement, soit 14,2% de l'ensemble des patient et 33,4% de l'ensemble des atteintes ORL (Figure14).



Figure 13 : Masse maxillaire chez un enfant atteint de LB, (b) ADP cervicale

**Tableau 5 :** Répartition des patients en fonction de leurs signes ORL.

	Nombre de Cas	Pourcentage des patients en fonction de l'atteinte ORL	Pourcentage par rapport au nombre total des patients
Masse cervicale	15	71,4%	30%
Masse maxillaire	13	61,9%	26%
Hypertrophie amygdalienne	8	38%	16,3%



**Figure 14 :** Répartition des cas en fonction de la présence de localisation ORL isolée ou associée à une atteinte abdominale.

d. Les autres atteintes :

Ganglionnaires :

L'atteinte ganglionnaire est rarement isolée ; et souvent concomitante l'atteinte abdominale et/ou ORL :

Elle est présente chez 25 patients, soit 51%. Elle est concomitante à une atteinte abdominale et ORL dans 12 cas (24,4% des cas), à une atteinte abdominale seule dans 7 cas (14,2% des cas), à une atteinte ORL seule dans 5 cas (10,2% des cas), et elle est isolée dans un seul cas (Figure 16).

Il s'agit de :

- Adénopathies (ADP) cervicales dans 12 cas, (48% des atteintes ganglionnaires).
- Poly ADP dans 10 cas (40% des atteintes ganglionnaires).
- ADP inguinales dans 2 cas (8% des atteintes ganglionnaires).
- Un seul cas d'ADP axillaire (Figure 17).

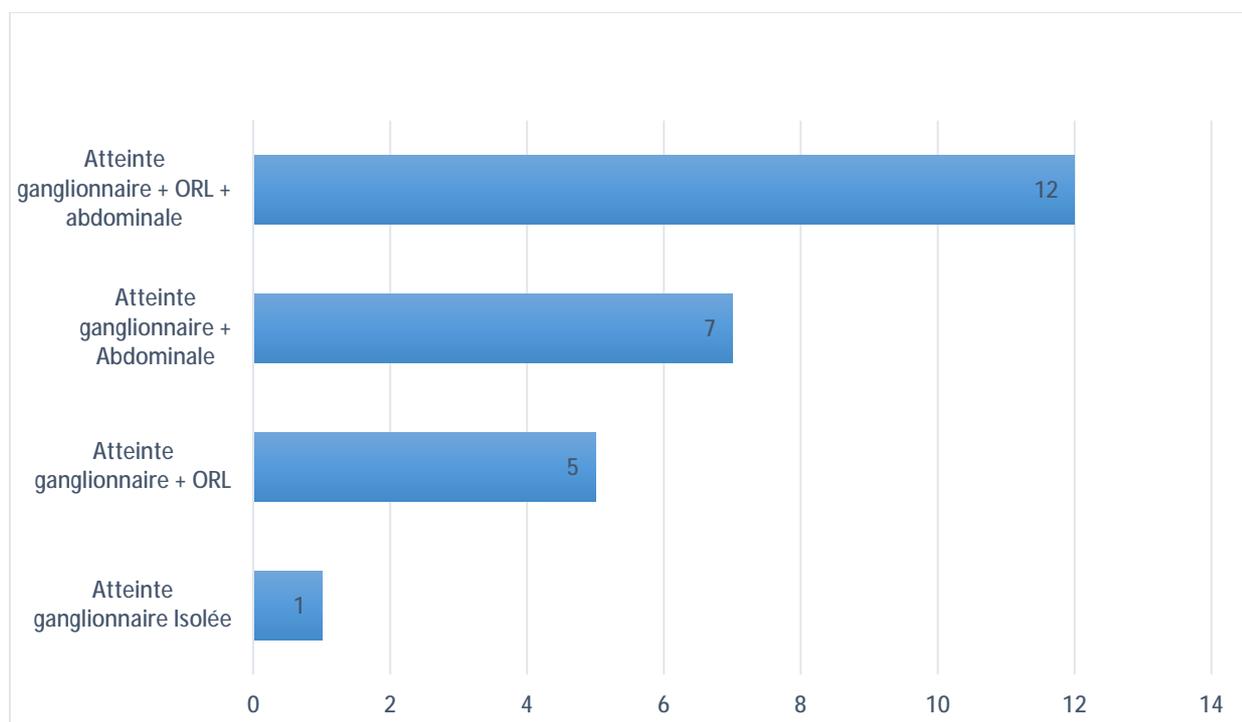


**Figure 15:** Enfant présentant une masse latéro cervicale en rapport avec une ADP dans le cadre d'un LB.

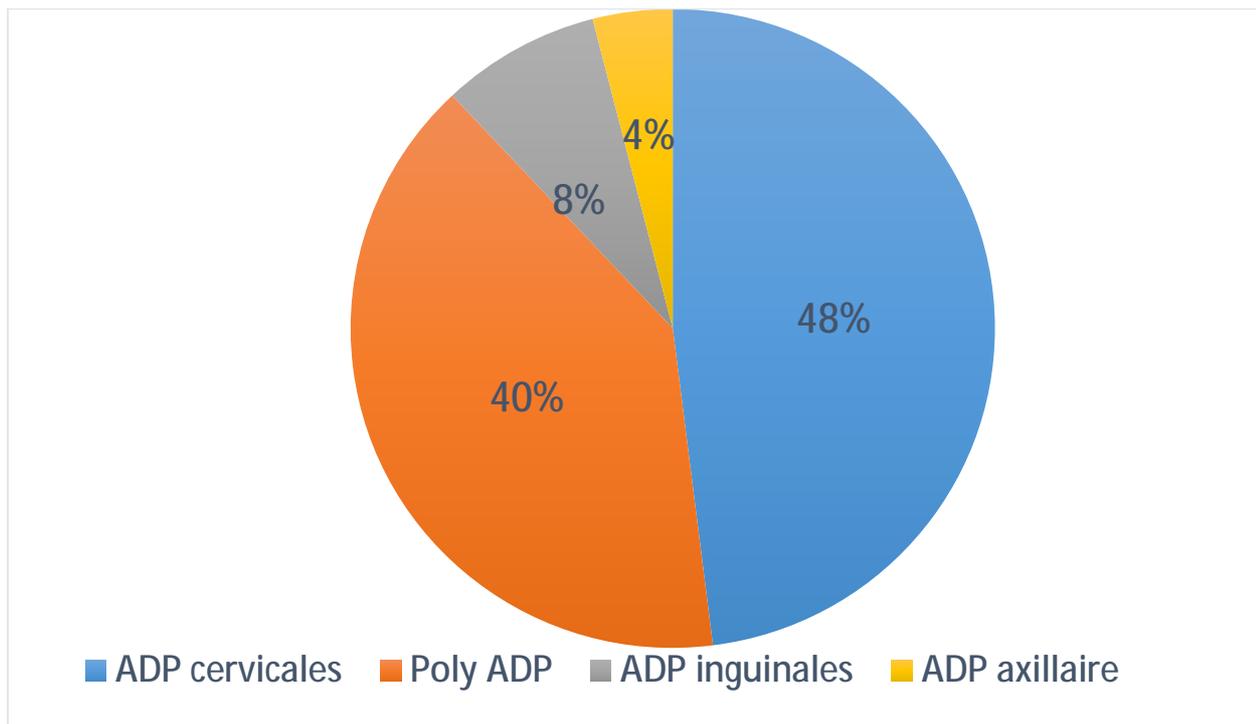
**Respiratoires:** L'atteinte respiratoire est résumée en un syndrome d'épanchement pleural chez 8 patients, soit 38% des cas.

**Neurologiques :** elles se manifestent par :

- Une Raideur méningée chez un patient présentant un syndrome hypertension intracrânienne.
- Un seul malade a présenté un déficit neurologique type paraplégie,
- Onze patients ont eu une Paralysie des nerfs crâniens (les nerfs II, III, V) dont 8 avaient une paralysie du nerf facial.
- L'atteinte oculaire est trouvée chez 3 patients, soit 6,1% des cas, il s'agit essentiellement d'une exophtalmie avec cécité monoculaire chez 1 patient, et d'une cécité avec strabisme chez 2 patients.



**Figure 16:** Répartition des atteintes ganglionnaires chez les patients en fonction des autres localisations associées.



**Figure 17:** Répartition d'ADP en fonction de leurs territoires.

### 3. Bilan d'orientation diagnostique

En fonction de la localisation initiale et des symptômes, des bilans d'orientation diagnostique sont demandés.

Les bilans demandés pour les patients avec symptomatologie digestives comprennent l'échographie abdominale, parfois un ASP. Pour la localisation ORL, la TDM reste l'examen de choix, quoique quelques patients aient bénéficié d'une radiographie standard en attendant la TDM.

#### 3.1. Abdomen sans préparation (ASP)

Quatre patients ont bénéficié d'ASP, soit 10,2% des cas. Il s'agit de 4 patients ayant présenté un syndrome occlusif, et de 2 patients ayant consultés initialement dans autres hôpitaux régionaux où ils ont bénéficié de ces radiographies, avant d'être référé à notre formation.

L'ASP a objectivé une opacité se projetant au niveau abdominal avec un refoulement des anses digestives, dans 2 cas, et des niveaux hydro-aériques en relation avec le syndrome occlusif chez le reste des patients.

#### 3.2. La Radiographie de face de la mandibule

Réalisée chez 12 patients, la radio a été normale dans 4 cas (8,1%), alors qu'elle a objectivé des ostéolyses des os maxillaires dans 8 cas (16,32%).

#### 3.3. Un Orthopantomogramme

Réalisé chez un seul patient, il a relevé multiples foyers ostéolytiques avec opacité comblant la moitié inférieure des deux sinus maxillaires.

### 3.4. Echographie abdominale :

L'examen de première intention dans les atteintes abdominales :

Tous les patients avec symptômes digestives ont bénéficié d'une échographie abdominale en première intention dans le cadre de bilan d'orientation diagnostic, soit 100% des cas.

Exceptés 4 cas, tous les patients ont bénéficié d'une échographie abdominale. Elle a objectivé (Tableau 6):

§ Les masses abdominales sont plus fréquentes, 30 cas ont une masse abdominale : soit 69% de l'ensemble des patients avec une atteinte abdominale, et 61% de l'ensemble des cas.

Ces masses sont de taille et siège différents :

- Une masse abdominale < 5 cm : chez 12 cas (soit 40% des cas), elles siègent au niveau de la fausse iliaque droite (FID) dans 7 cas, et péri-ombilicale dans 5 cas.
- 8 cas (26,6%) ont une masse abdominale de 5 à 10 cm : de siège péri-ombilicale (7 cas) avec extension vers les différentes régions abdominales et pelviennes. Il y a un seul cas de tumeur pelvienne.
- 10 cas (33,4%) ont une masse abdominale > 10 cm de localisation diffuse.

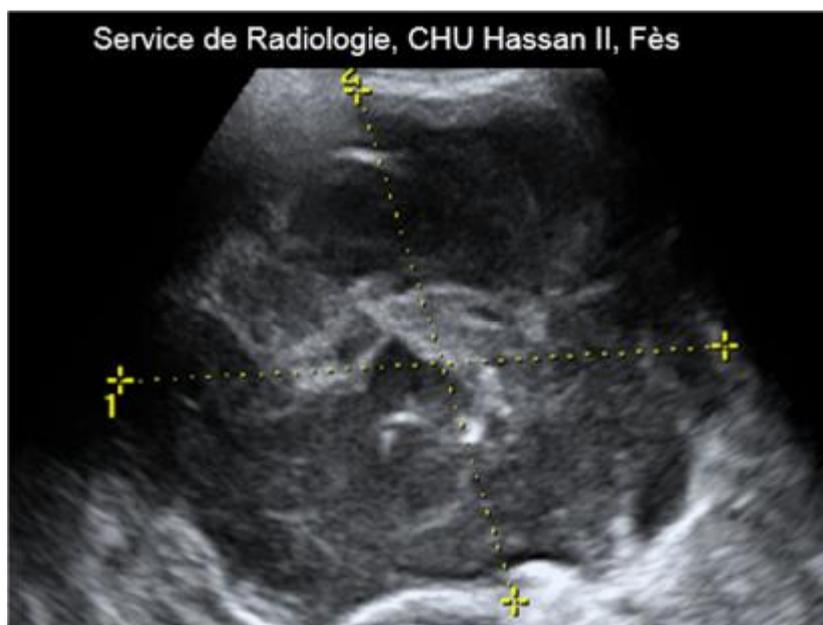


Figure 18: Processus lésionnel intra-péritonéal au dépend d'une anse iléale

L'épaississement digestif arrive en 2ème rang pour les atteintes digestives. Il est présent chez 20 patients, soit 46% avec atteintes digestives et 40% de l'ensemble cas, il est souvent associé à une masse abdominale sauf dans 3 cas où on a objectivé un épaississement digestif isolé.

Des ADP digestives profondes sont notées chez 26 patients, soit 60% des patients avec atteintes digestives et 53% de l'ensemble des cas. Il s'agit d'ADP intra péritonéales dans 20 cas (soit 46%), et retro-péritonéales dans 5 cas (11%).

Une ascite est retrouvée chez 16 cas soit (37% des cas), une SMG chez 9 cas soit 20,9% des cas, et une HMG chez 8 cas soit 18,6% des cas.

L'Infiltration des différents organes digestifs objectivée à l'échographie :

- Rénale dans 15 cas, soit : 34,8%
- Splénique dans 7 cas, soit : 16,2%
- Hépatique dans 6 cas, soit : 13,9%

L'épaississement digestif arrive en 2ème rang pour les atteintes digestives. Il est présent chez 20 patients, soit 46% avec atteintes digestives et 40% de l'ensemble cas, il est souvent associé à une masse abdominale sauf dans 3 cas où on a objectivé un épaississement digestif isolé.

Des ADP digestives profondes sont notées chez 26 patients, soit 60% des patients avec atteintes digestives et 53% de l'ensemble des cas. Il s'agit d'ADP intra péritonéales dans 20 cas (soit 46%), et retro-péritonéales dans 5 cas (11%).

L'épaississement digestif arrive en 2ème rang pour les atteintes digestives. Il est présent chez 20 patients, soit 46% avec atteintes digestives et 40% de l'ensemble cas, il est souvent associé à une masse abdominale sauf dans 3 cas où on a objectivé un épaississement digestif isolé.

Des ADP digestives profondes sont notées chez 26 patients, soit 60% des patients avec atteintes digestives et 53% de l'ensemble des cas. Il s'agit d'ADP intra-péritonéales dans 20 cas (soit 46%), et retro-péritonéales dans 5 cas (11%).

Une ascite est retrouvée chez 16 cas soit (37% des cas), une SMG chez 9 cas soit 20,9% des cas, et une HMG chez 8 cas soit 18,6% des cas.

L'Infiltration des différents organes digestifs objectivée à l'échographie :

- Rénale dans 15 cas, soit : 34,8%
- Splénique dans 7 cas, soit : 16,2%
- Hépatique dans 6 cas, soit : 13,9%
- Autres atteintes sont aussi découvertes lors de l'échographie, il s'agit essentiellement des atteintes pelviennes présentées par les infiltrations tumorales de l'appareil génital : une infiltration ovarienne chez 3 cas, et chez 2 autres une infiltration testiculaire.

D'autres signes sont en rapport avec des complications par infiltrations ou compression : dilatation des voies excrétrices rénales dans 2 cas et des signes d'IIA dans 4 cas.

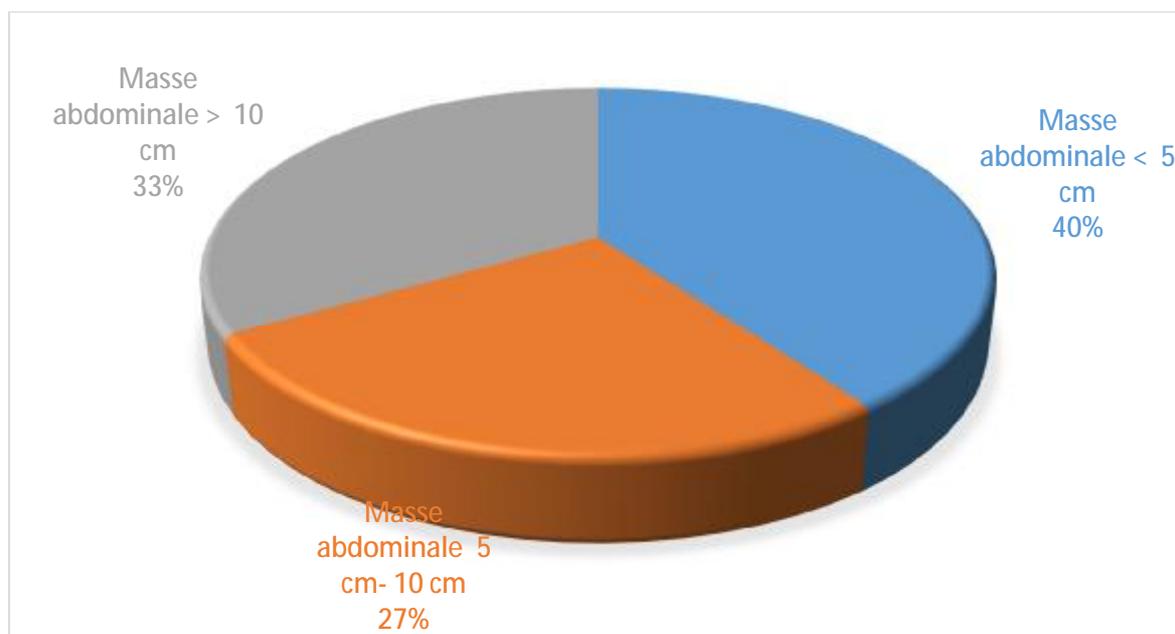


Figure 19: Répartition des masses abdominales diagnostiquées par échographie en fonction de leurs tailles.

**Tableau 6:** Différentes atteintes digestives détectées par échographie abdominale

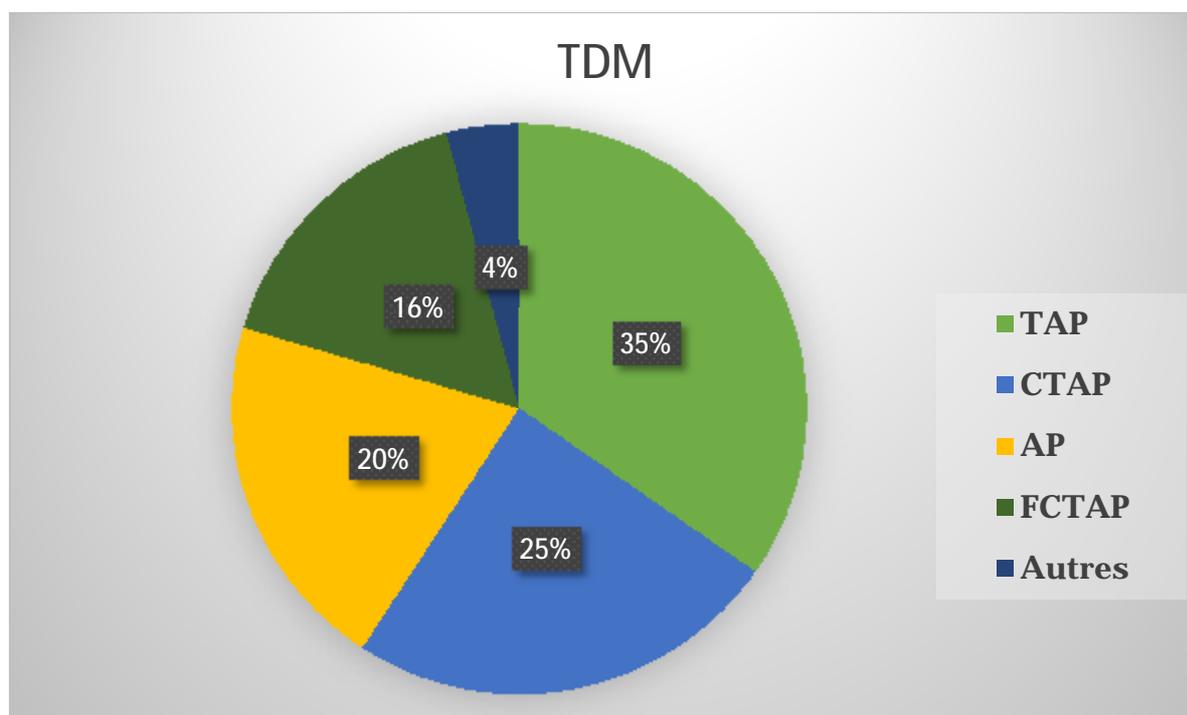
Type atteinte	Nombre de Cas	Pourcentage
Masse abdominale	30	69%
Epaississement digestive	20	46%
ADP profondes	26	60%
Ascite	16	37%
HMG	8	18,6%
SMG	9	20%
Infiltration rénale	15	34,8%
Infiltration hépatique	6	13,9%
Infiltration splénique	7	16,2%
Infiltration Ovarienne	3	6,9%
Infiltration Testiculaire	2	4,6%
Autres	6	13,9%

### 3.5. La tomodynamimétrie (TDM):

C'est la technique de choix pour le bilan d'orientation et d'extension, tous les patients ont bénéficié d'une TDM, il s'agit de (figure 20):

- Une TDM abdomino-pelvienne (AP) dans 10 cas soit 20,4%.
- Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP) dans 17 cas soit 34,5%.
- Une TDM cervico- thoraco-abdomino-pelvienne (CTAP) chez 12 cas soit 24,8%.
- Une TDM facio- cervico- thoraco-abdomino-pelvienne (FCTAP) chez 8 cas soit 16,3%.

**Autres** étages étaient étudiés notamment chez 2 patients : Il s'agit d'une TDM cérébrale chez un patient, et une TDM médullaire chez 1 patient.



**Figure 20 :** Répartition des différentes TDM réalisées en fonction des étages analysés chez les patients de notre série.

Elle a révélé les anomalies suivantes :

§ A l'étage thoracique :

Des anomalies à l'étage thoracique sont détectées chez 23 patients, soit 47% des cas, elles sont réparties ainsi : (figure 21)

- *Epanchement pleural* : 17 cas, soit 53% des atteintes thoraciques et 34,6% de l'ensemble des cas, il est isolé chez 8/17 cas soit 47% des cas, et 16,3% de l'ensemble des cas, et associé à d'autres anomalies thoraciques dans 9/17 cas soit 52% cas.
- *Atteinte péricardique* : chez 3 cas, il s'agit d'un épanchement péricardique, mais jamais isolé, il a été toujours associé à une pleurésie.
- *Absence d'atteinte médiastinale ou parenchymateuse.*

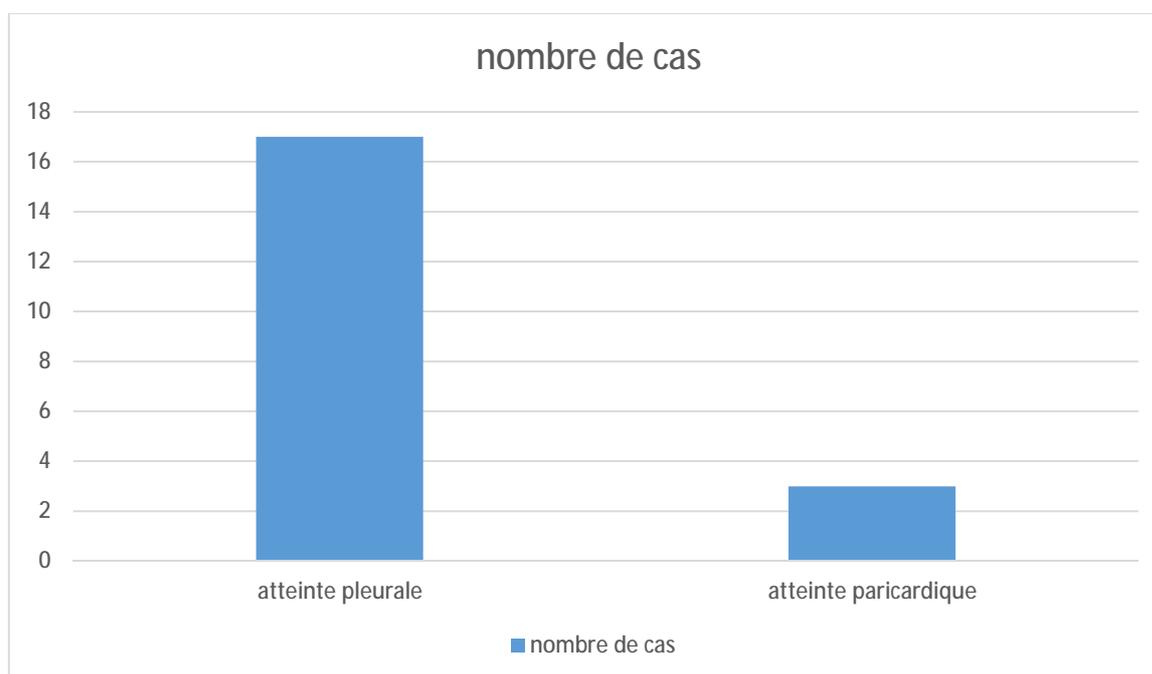


Figure 21: Répartition des patients en fonction du type d'atteinte thoracique

§ A L'étage abdominal :

Ø *Masse abdominale* : Elle est objectivée chez 32 patients, soit 74,4% des atteintes abdominales et 65,3% de l'ensemble des patients.

- Une masse abdominale < 5 cm : chez 12 Cas (soit 37 % des cas).
- 11 Cas ont une masse abdominale de 5 à 10 cm, soit 34,3%.
- 9 Cas ont une masse abdominale > 10 cm, soit 28,1%.

Ø *Épaississement digestif* : placé deuxième en matière de fréquence ; il est présent chez 29 des cas, soit 67,4 % des atteintes abdominales, et 59% de l'ensemble des patients.

Ø *ADP profondes* : chez 29 cas, soit 67,4% des cas, leurs localisations sont variables, entre ADP intrapéritonéales 18/29 cas (62% des ADP profondes) et rétro-péritonéales dans 11 cas (38% des cas).

Ø *Atteintes hépatiques* : il s'agit de HSM homogène chez 12 cas, soit 27,9% des atteintes abdominales, et d'une infiltration hépatique par des lésions nodulaires chez 10 cas, soit 23,2% des cas.

Ø *Atteintes spléniques* : elles sont réparties entre une SMG homogène chez 9 patients (soit 21% des atteintes), et une infiltration splénique par des lésions nodulaires dans 6 cas, soit 14%.

Ø *Infiltration rénale* est objectivée chez 16 patients, soit 37,2% des cas.

Ø *L'ascite* est présente chez 19 cas soit 44,1% des cas, d'atteinte abdominale.

Ø *Autres atteintes* : tous les organes peuvent être infiltrés, des atteintes plus rares sont observées lors des infiltrations massives : pancréas ; les vaisseaux ....

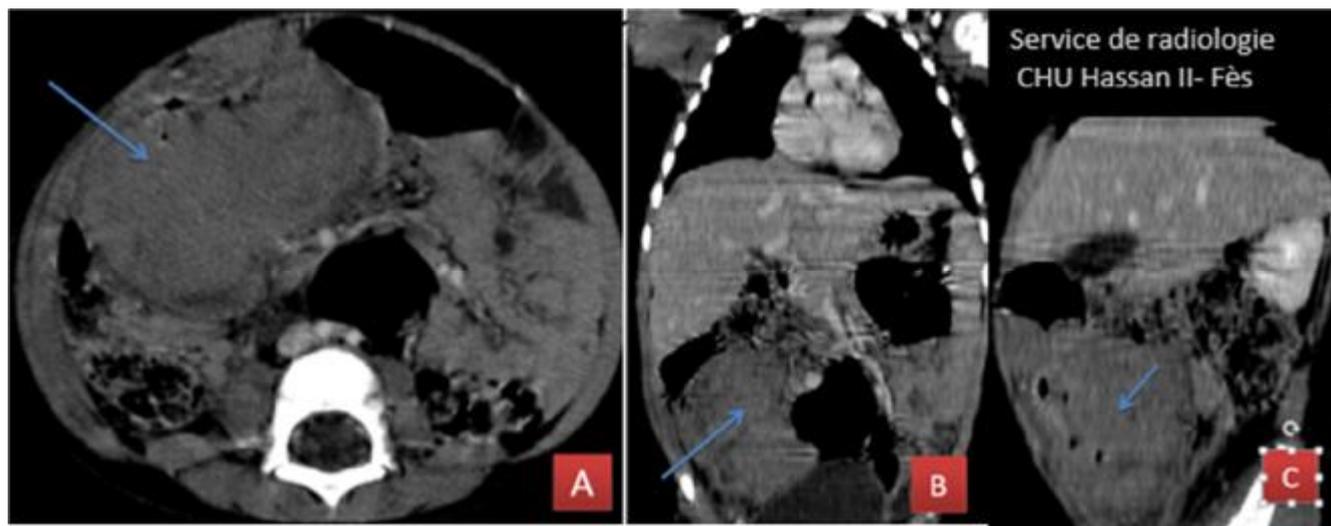


Figure 22: TDM abdominale après injection de PDC en coupe axiale (A), coronale (B) et sagittale (C) objectivant une volumineuse masse tissulaire digestive intra-luminale (Flèche) occupant le flanc droit, au dépend de la dernière anse iléale, de forme ovale, rehaussée de façon hétérogène après injection du PDC.

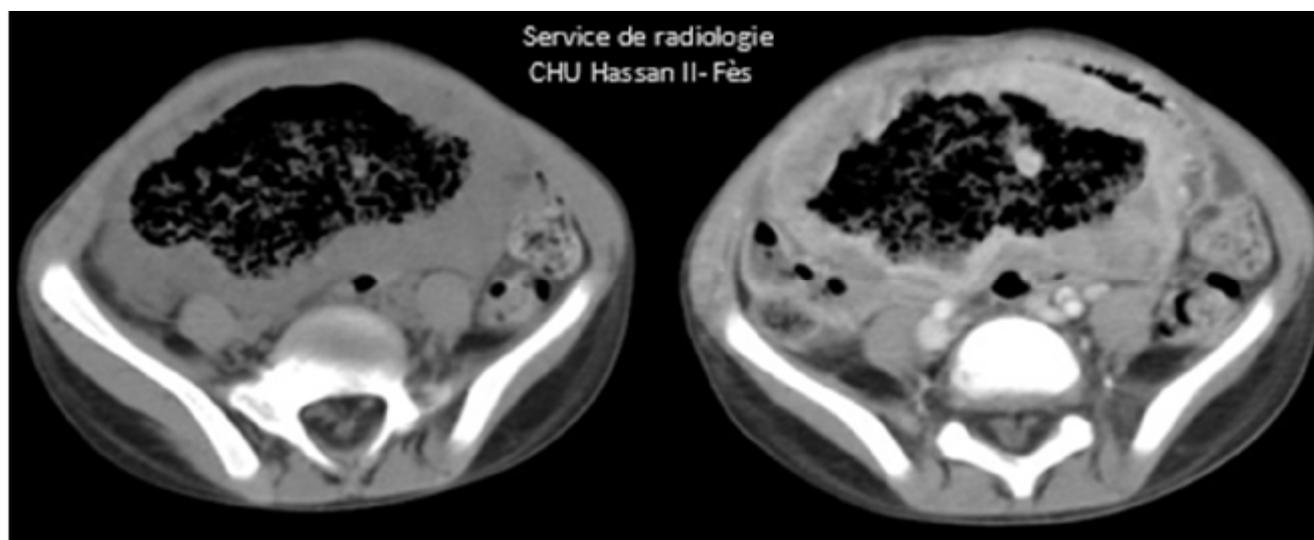


Figure 23: TDM en coupe axiale C-/C+ montrant un épaississement digestif important de la dernière anse iléale circonférentiel, rehaussé de façon hétérogène après contraste, avec dilatation pseudo anévrysmale de la lumière digestive réalisant une masse intra péritonéale.

**Tableau 7 : Tableau récapitulatif des différentes atteintes abdominales objectivées à la TDM.**

	Nombre de cas	Pourcentage par rapports aux patients avec atteinte abdominale.	Pourcentage par rapports a l'ensemble des patients.
Masse abdominale	32	74,4%	65,3%
Epaississement digestifs	29	67,4 %	59%
ADP profondes	29	67,4 %	59%
Ascite	19	44,1%	38,7%
HMG	12	27,9%	24,4%
Infiltration hépatique	10	23,2%	20,4%
SMG	9	21%	18,3%
Infiltration splénique	6	14%	12,2%
Infiltration rénale	16	37,2%	32,6%
Autres	1	2,3%	2%

§ A l'étage cervical et facial :

Les atteintes ORL détectées lors d'une TDM sont de l'ordre de 20 cas pour 49 patients, soit 40,8% des cas.

- ∅ *Atteintes maxillaires* : il s'agit de masse au niveau maxillaire, observée chez 14 patients, soit 70% des atteintes ORL, et 28,5% de l'ensemble des cas. Pour la localisation, il n'y a pas de prédominance d'un côté par rapport à l'autre : 50% de masses étaient du côté droite, et 50% du côté gauche.
- ∅ *Atteintes de cavum* : sous formes d'épaississement de cavum, chez 8 cas soit 40% des cas avec atteintes ORL, et 16,3% de l'ensemble des cas.
- ∅ *Atteintes amygdaliennes* : chez 5 patients soit 25% des atteintes ORL.
- ∅ *Les ADP cervicales* : chez 9 patients soit 45% des cas avec atteinte ORL.
- ∅ *Atteintes Oculaires* : chez 2 patients soit 4% de l'ensemble des cas, et 10% des cas avec atteintes ORL. Il s'agit d'extension tumorale endo-orbitaire par contiguïté avec ou sans envahissement des nerfs optiques.
- ∅ *Atteintes nasales* : Un processus naso-ethmoidal a été objectivé chez 2 patients.

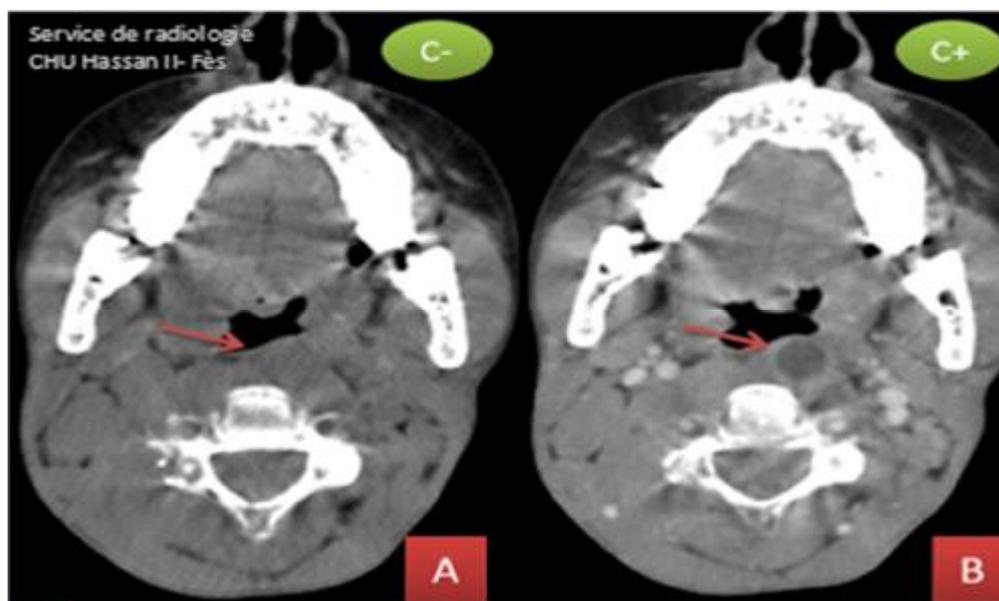


Figure 24: TDM cervicale en coupe axiale C- (A) et après contraste (B): Lésion nodulaire arrondie de la paroi postérieure de l'oropharynx (Flèche), hypodense rehaussée en périphérie après injection du PCI.

**Tableau 8 : Répartition des atteintes ORL et faciales chez les patients de notre série.**

Les différentes atteintes ORL	Nombre de patientes	Pourcentage par rapport aux autres atteintes ORL	Pourcentage par rapport à l'ensemble des patients
<i>Atteintes maxillaires</i>	14	70%	28,5%
ADP cervicales	9	45%	18,3%
<i>Atteintes de cavum</i>	8	40%	16,3%
<i>Atteintes amygdaliennes</i>	5	25%	10,2%
<i>Atteintes Oculaires</i>	2	10%	4%
<i>Atteintes nasales</i>	2	10%	4%

§ A l'étage pelvien :

Infiltration des organes pelviens :

- 3 cas d'atteintes ovariennes.
- 1 cas d'atteinte utérine.
- 3 cas d'infiltrations testiculaires.

Les ADP périphériques :

- Chez 10 patients sur 49 (20,4%), elles sont de siège cervicale.
- Chez 2 cas sur 49 (4%), elles sont de sièges axillaires.
- Chez 8 patients sur 49 (16,3%), il s'agit de polyADP.

Autres atteintes :

- Osseuses :

Il s'agit de métastases osseuses à distance et non en regard des processus tumoraux, elles sont observées dans 3 cas (soit 6,1% des cas) ; il s'agit d'atteinte de l'os iliaque dans 1 cas, et d'infiltration des os de la face dans 2 cas.

- Neurologiques

La paralysie faciale a été notée chez 8 patients, soit 38% des cas. L'infiltration péri-durale chez 3 cas (6,1%) et celle cérébrale chez 5 cas soit 10,2% des cas.

- Signes de complications

L'invagination intestinale aiguë a été objectivée chez 3 patients (soit 6,1%). Alors que les signes de compressions rénales (Dilatation des voies excrétrices rénales) d'intensité variable chez 5 cas (Soit 10,8%).

#### 4. Bilan de confirmation diagnostique

Dans tous les cas de notre série, le diagnostic a été porté histologiquement par un prélèvement tissulaire d'organe, représentée essentiellement par une biopsie ganglionnaire dans 69,8% des cas.

Le site de biopsie ainsi que la technique sont différents d'un cas à l'autre, en fonction de type d'atteintes (figure 25). Il s'agit de :

- Une cytoponction chez 13 patients, soit 26,5% des cas. Son siège était :

La masse abdominale dans 11 cas (84,6%).

Les ADP dans 1 cas.

La masse buccale dans 1 cas.

- Une biopsie a été réalisée chez 25 patients, soit 51% des cas :

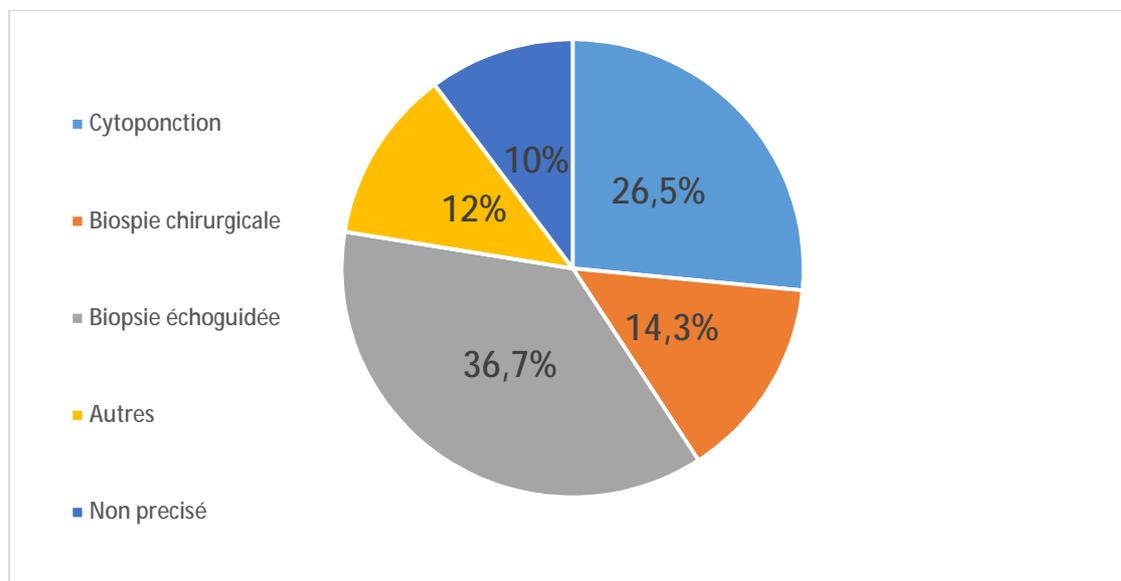
Elle est écho-guidé dans 18 cas, 36,7%.

Et chirurgicale dans 7 cas, Soit 14,3%.

- Pièce opératoire de résection chirurgicale dans 2 cas.

Autres techniques sont réalisées dans 4 cas : Fibroscopie Œsogastroduodénale (FOGD) avec biopsie, Ponction biopsie rénale (PBR), et 2 cas révélés par une infiltration médullaire massive au myélogramme.

La Technique de biopsie n'a pas été précisée dans 5 cas. (Il s'agit de 3 patients référés avec leurs résultats de biopsies, et 2 autres dont on n'a pas trouvé de précision dans leurs dossiers).



**Figure 25:** Répartition des patients selon le type de prélèvement histologique.

Le site de biopsie est différent en fonction de la localisation initiale, il s'agit surtout de (Figure 26):

- Masse abdominale dans 24 cas.
- Masse ORL dans 13 cas.
- Biopsie ganglionnaire dans 6 cas.
- Autres biopsies : biopsie chirurgicale du cavum dans un cas, FOGD avec biopsie chez un patient, PBR chez un cas,
- Le myélogramme a mis en évidence un envahissement médullaire par des cellules de Burkitt dans 2 cas.

Le diagnostic histologique a été basé sur l'aspect morphologique confirmé par l'étude immuno-histochimique des cellules tumorales par l'utilisation des marqueurs tumoraux suivant : les anticorps anti CD79a, anti CD 10, CD 20, CD 19, CD 22, CD 2,

CD 3, CD 16 et le Ki 67. Tous les patients de la série ont une cytologie ou une histologie avec une immunohistologie en faveur d'un LB.

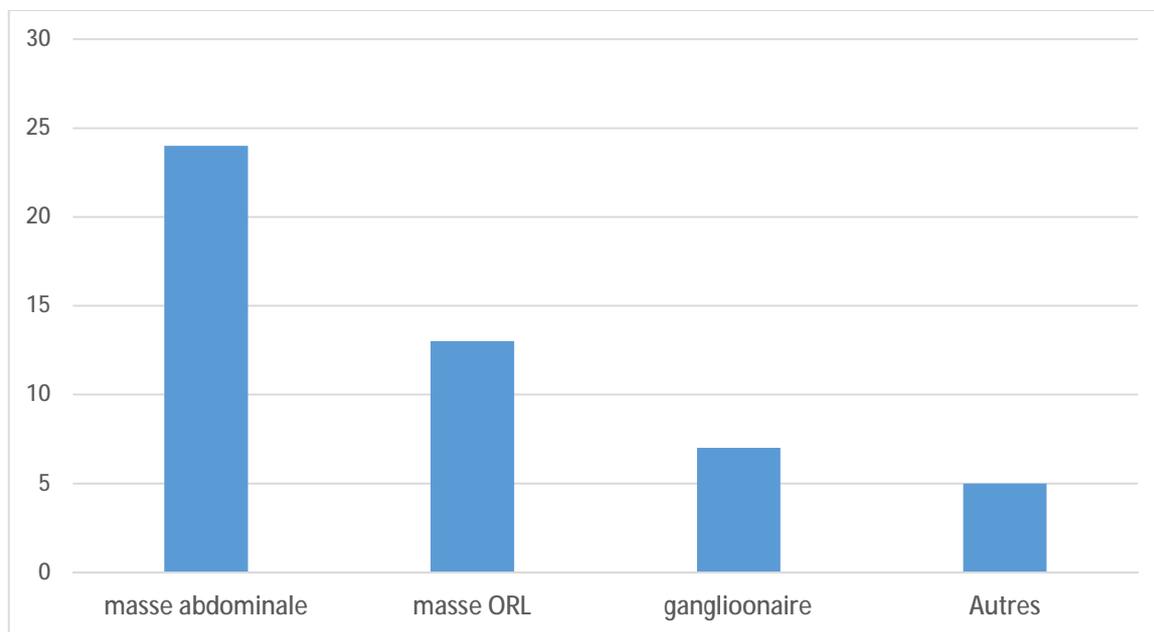


Figure 26 : Les différents sites de biopsie

Tableau 9 : récapitulatif des différentes techniques de prélèvements pour étude histologique.

	Nombre de patients	Pourcentage
Cytoponction	13	26,5%
Biopsie chirurgicale	7	14,3%
Biopsie écho-guidée	18	36,7%
Pièce d'exérèse chirurgicale	2	4%
autres	9	18,4%
Ensemble	49	100%

## 5. Bilan d'extension tumorale :

Il est fait de :

### 5.1. Bilan clinique :

Un examen clinique détaillé :

- Abdominal : Masse abdominale, HMG, SMG, ascite ...
- Testiculaire : infiltration testiculaire ;
- Aires ganglionnaires : examen de toutes les aires ganglionnaires à la recherche d'ADP ;
- ORL : y compris un examen buccal, cervical et du cavum ;
- Neurologique : paralysie faciale, diplopie, strabisme, cécité..., Rigidité méningée, trouble de conscience, déficit moteur ...

### 5.2. Bilan radiologique

- Radiographie du thorax :

Elle est réalisée chez 47 patients, soit 95% des cas. Cependant, elle n'a pas été réalisée, pour 2 patient qui ont été référés avec des TDM TAP, et ne montrant pas d'anomalie à l'étage thoracique. Les résultats de ces radiographies de thorax sont :

- Normal : Chez 35 cas, soit 71,4%.
- Épanchement pleural isolé dans 10 cas, soit 20,6%.

Tableau 10 : Résumant les différents résultats de la radiographie thoracique réalisée chez les patients atteints de LB.

Les anomalies sur radiographie	Nombre de cas	pourcentage
Pas anomalie	37	75,5%
épanchement pleural	10	20,5%
Non fait	2	4%
Total	49	100%

- Echographie abdomino-pelvienne

Elle a été réalisée chez tous les patients ; soit en 1ère intention pour un but diagnostique, soit en 2ème lieu après diagnostic, dans le cadre du bilan d'extension lors des atteintes ORL.

- Tomodensitométrie (TDM) :

Elle a été réalisée chez tous les patients de notre série. Les étages étudiés sont en fonction des localisations suspectes cliniquement ou à l'échographie.

- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Elle a été réalisée chez 5 patients. Il s'agit de l'IRM cérébrale chez 3 patients, et médullaire chez 2 autres.

L'IRM cérébrale a objectivé : des processus extensifs des cavités nasosinusiennes et de la base de crâne, avec extension caverneuse et endo-orbitaire chez 2 cas.

L'IRM est normale dans un cas.

L'IRM médullaire a objectivé d'un épaississement épidual postérieur avec une extension para-vertébrale et intra canalaire et des atteintes osseuses.

- La scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse n'a été réalisée chez aucun patient.

### 5.3. Biologique

Ø Hémogramme : Il a relevé :

- Une Anémie (hypochrome microcytaire) chez 23 patients, avec une marge de variation du taux d'hémoglobine entre 3,5 et 10,9 g/dl.
- Une bicytopenie chez deux patients associant une anémie hypochrome microcytaire et une thrombopénie.
- Une thrombopénie : chez 7 patients.

- Une leucopénie chez 3 patients, avec un taux de Globules Blancs (GB) entre 3200 et 5000 éléments/mm<sup>3</sup>.
- Une hyperleucocytose chez 10 patients, avec des taux variables entre : 15000 à 58000 éléments/mm<sup>3</sup>.

Ø Etude cytologique de LCR (Cytospin) :

Réalisée chez 46 patients : cette étude a révélé un envahissement méningé dans 4 cas soit 8,2% des cas, elle a été normale dans 42 cas, soit 85,7%.

Elle n'a pas été réalisée pour 3 patients (6,1% de l'ensemble des cas) : il s'agit de patients ayant présenté des contre-indications à la ponction lombaire, à type d'épanchement pleural de grande abondance avec dyspnée, Ou bien des patients ayant présenté des processus intracérébraux en HTIC avec risque d'engagement.

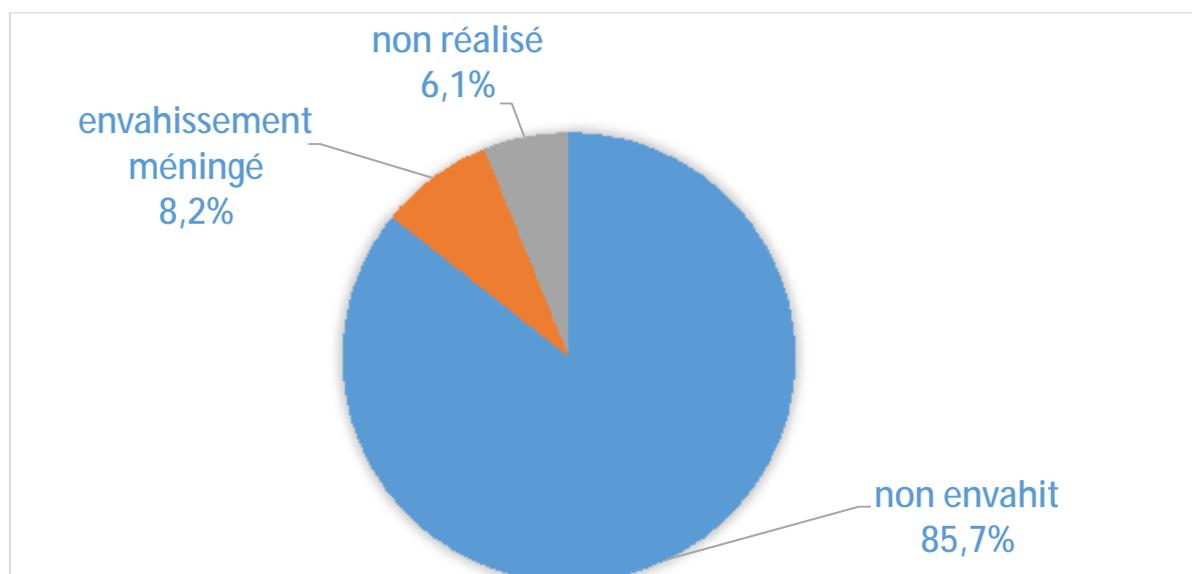


Figure 27: Résultats du Cytospin dans notre série.

Tableau 11: Résultats du Cytospin chez les patients admis pour un LB.

	Nombre de cas	Pourcentage
Cytospin normal	42	85,7%
Présence de cellules Burkitt au Cytospin	4	8,2%
Non réalisé	3	6,1%
Total	49	100%

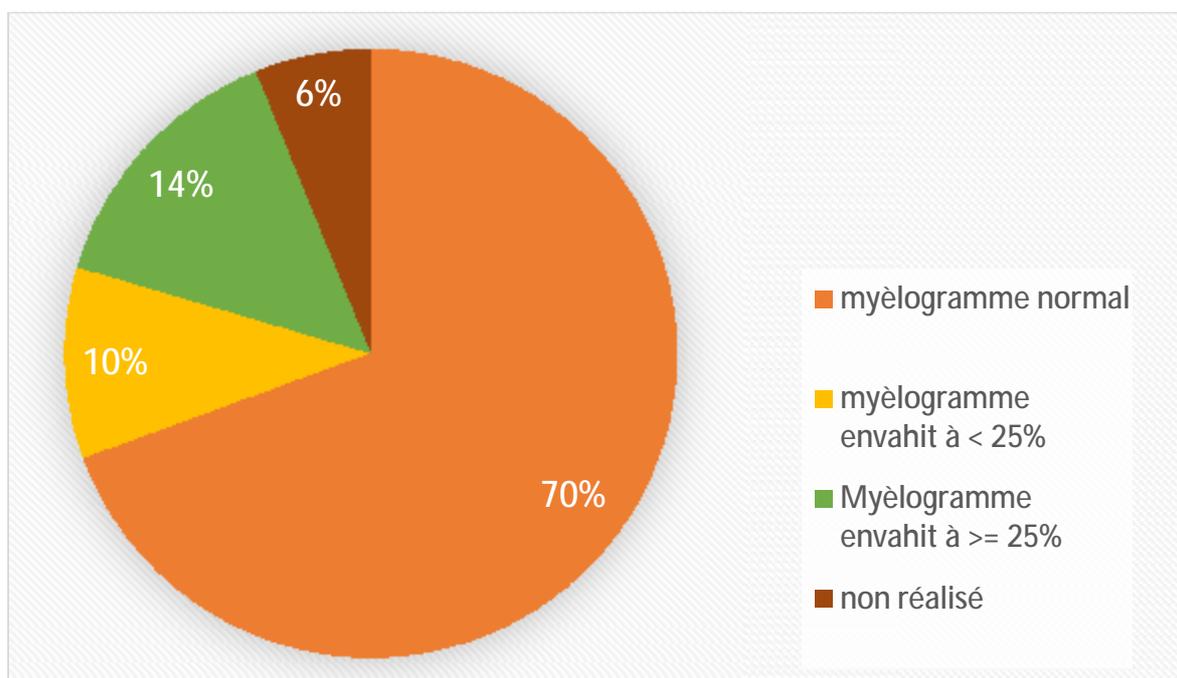
### Ø Myélogramme :

Réalisé chez 46 patients, soit 94% de l'ensemble des cas, et 3 patients sont décédés avant la réalisation de cet examen (Figure 28):

Il est normal chez 34 cas, soit 69,3%.

5 patients (10,2%) ont présenté une infiltration inférieure à 25%.

L'envahissement a été supérieur à 25% chez 7 patients, soit 14,3% des cas.



**Figure 28 :** Différents résultats des myélogrammes réalisés chez les patients admis pour un LB.

## 6. Bilan de retentissement

### a. Bilan hydro-électrolytique

A l'admission, 25 patients ont présenté un syndrome de lyse tumorale soit 51% des cas. Le taux de l'acide urique a varié entre 80 et 230 mg/l.

La kaliémie a été variable, arrivant jusqu'à 6,5 mEq/l.

La valeur maximale de la phosphorémie observée est de 226 mg/l.

L'hypocalcémie a été présente chez 6 patients (12,2%), le taux le plus bas est 49 mg/l.

### b. Lactate déshydrogénase (LDH) :

Le dosage de la LDH a été réalisé chez tous les patients. Celle-ci a varié entre 154 et 3325 UI/L avec une moyenne de 986 UI/L.

29 patients ont présenté un taux de lactate déshydrogénase (LDH) >600 UI /l, soit 59%.

### c. Bilan protidique

Dix-huit patients (36,7%) ont présenté une hypoprotidémie à l'admission, la valeur la plus basse a été de 52 g/l.

L'hypoalbuminémie a été présente chez 22 patients (44,8%), la valeur la plus basse a été de 23 g/l.

### d. Bilan hépatique

Cinq patients avaient une cytolyse hépatique à l'admission ; le taux des transaminases a varié entre 3 et 12 fois la normale.

### e. Fonction rénale

Huit patients (16,3%) avaient une insuffisance rénale fonctionnelle lors de leur admission avec un taux d'urée entre 0,6 et 1,88 mg/l. Cette insuffisance rénale a été toujours accompagnée d'un SLT.

#### f. Autres bilans :

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'autres examens biologiques de suivi notamment : l'hémogramme, la glycémie à jeun et bilan pré-transfusionnel fait des sérologies virales (HVB, HVC, VIH) et de groupage sanguin phénotypé.

## 7. Classification et pronostic

La classification de Murphy a été utilisée pour classer les malades en stades évolutifs (tableau 12).

Tableau 12 : Classification de Murphy

Stades	Localisations
I	Une localisation unique ganglionnaire. Ou extra ganglionnaire en dehors de l'abdomen ou du médiastin.
II	Une localisation digestive unique (le plus souvent la région iléo caecale) sans ou avec atteinte du 1ere relais ganglionnaire mésentérique extirpable de façon segmentaire. Ou Deux (ou plus) localisations ganglionnaires ou extra ganglionnaires du même côté du diaphragme.
III	Localisation ganglionnaire ou extra-ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme. Ou Tumeur primitive intra-thoracique, Ou localisation intra-abdominale étendue, Ou tumeur paraspinale ou épidurale.
IV	L'un des stades dessus avec envahissement du SNC ou la moelle osseuse.

- Dans notre série, la répartition des patients en fonction de la classification de Murphy est comme Un seul patient a été diagnostiqué au stade I soit 2%.
- 3 patients au stade II, soit 6,1%.
- 28 patients au Stade III, soit 57,1%, c'est le stade le prédominant dans notre série.

17 patients suit (Figure 29):

- Stade IV, soit 34,7%.

Les patients ont été classés en 3 groupes pronostiques :

Ø Groupe A :

- Stade I réséqués.
- Stade II abdominaux.

Ø Groupe B :

- Stade I non réséqués.
- Stade II non abdominaux.
- Stade III.
- Stade IV avec moins de 25 % de blastes dans la moelle et sans atteinte du système nerveux central (SNC).

Ø Groupe C : LNH avec envahissement médullaire massif > 25%, et/ou atteinte neuroméningée.

Parmi les 49 malades qui ont un LB : 33 (67,3%) ont été classés dans le groupe pronostique B, et 16 (32,7%) dans le groupe C. aucun de nos patients n'est classé dans le groupe A (figure 30).

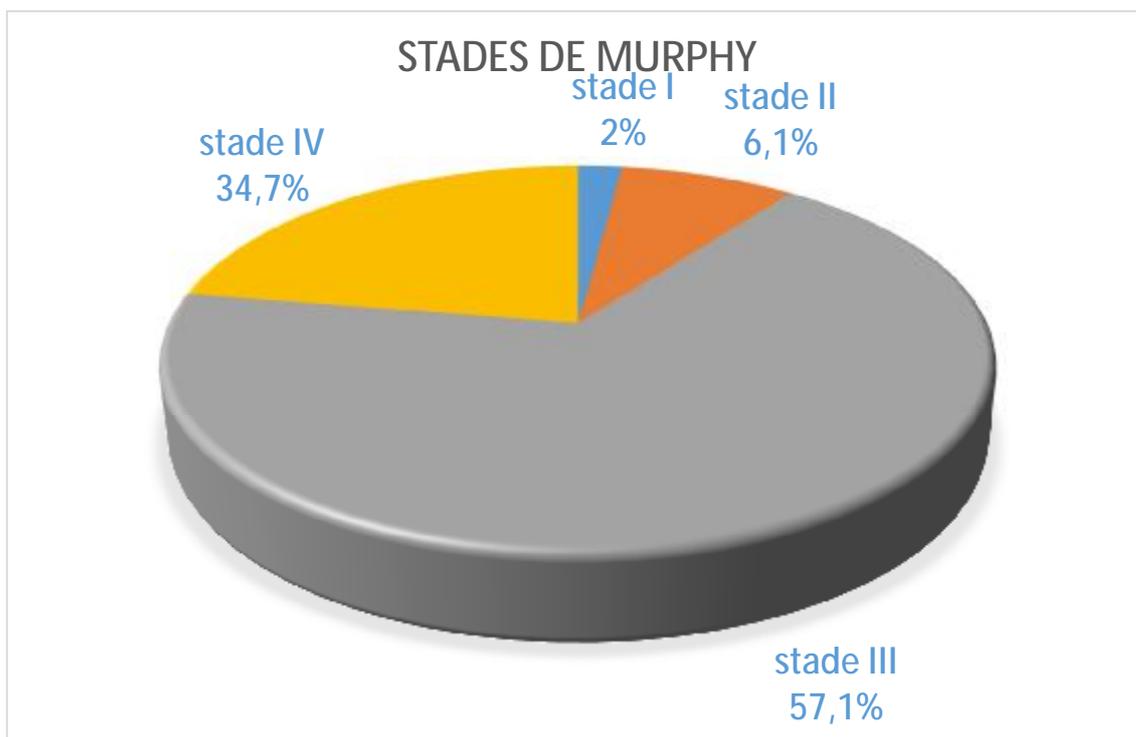


Figure 29 : Répartition des patients en fonction de la classification de Murphy.

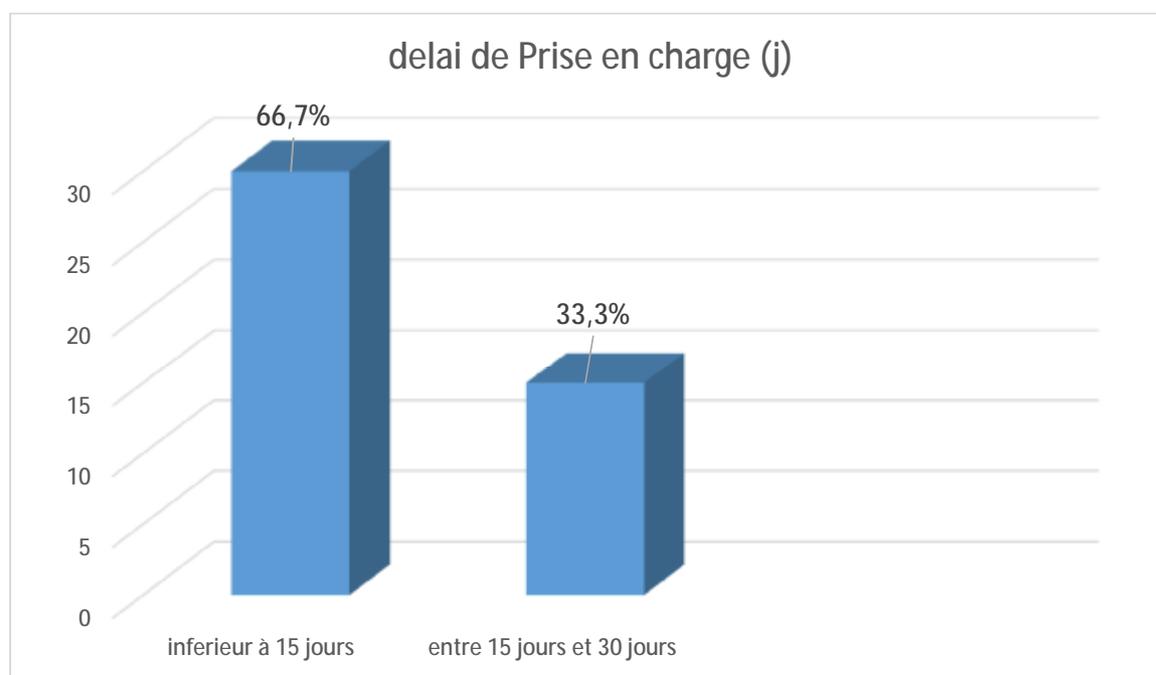


Figure 30 : Répartition des cas en fonction des groupes thérapeutiques.

## 8. Prise en charge thérapeutique

### 8.1. Délai de prise en charge :

Le délai de prise en charge c'est-à-dire le délai entre l'admission et le début de la chimiothérapie a été variable allant de 2 à 27 jours. La moyenne a été de 15 jours. Tous les patients ont reçu leur traitement dans un délai inférieur à un mois : 66,7% des patients ont démarré leur chimiothérapie dans les deux premières semaines après l'admission, et 33,3% des patients ont démarré leur traitement entre 15 et 30 jours après l'admission (figure 31).



**Figure 31 :** Répartition des patients selon le délai de prise en charge.

L'analyse des dossiers des malades a montré que dans 84% des cas ce délai a été lié au retard de confirmation histologique. Dans 2 % des cas, ce délai a été lié à un SLT sévère, et à un état infectieux sévère dans 2% des cas.

Quatre patients de notre série, soit 8,1% des cas, sont décédés avant le début du traitement suite à un SLT sévère.

## 8.2. La mise en condition :

### 8.2.1. La réanimation métabolique :

Pour corriger ou prévenir le SLT, les patients ayant ce syndrome ont été mis sous diurèse forcée avec une hyperhydratation alcaline à raison de 3 litres de solutés par m<sup>2</sup> de surface corporelle dont 1/3 de sérum bicarbonaté à 14‰ et 2/3 de sérum glucosé (SG) à 5%, associée à une administration d'un urico-inhibiteur (Allopurinol 10 mg/Kg/j) en cas d'hyperuricémie, ou bien hyperhydratation simple avec Rasburicase (Fasturtec).

Ces patients ont bénéficié d'une surveillance clinique et biologique rigoureuse faite d'ionogramme biquotidien et un monitoring clinique pour détecter les signes d'hyperkaliémie ou d'hypocalcémie, en plus d'une surveillance de la diurèse toutes les 04 heures pour prévenir la surcharge hydrique.

Dans notre série, 28 patients ont reçu l'allopurinol soit 57% des cas en association avec l'hyperhydratation. 20 patients ont reçu le Rasburicase soit 40% des cas. Le délai de correction du taux d'acide urique est variable, entre 2 et 7 jours. Mais il faut noter que l'introduction du Rasburicase dans l'unité d'oncologie pédiatrique de Fès n'était qu'en année 2014, depuis cette date, tous les patients bénéficient de dose préventive systématique de Rasburicase, qui est admise à la 4ème heure suivant le début de la phase d'induction.

Dans notre série, parmi les 25 patients ayant présenté un SLT, 20 malades (80%) l'ont présenté avant le début du traitement, 18 cas (40%) ont eu une oligo-anurie et ont reçu le furosémide avec reprise d'une diurèse normale. Deux patients ont été admis dans un tableau d'insuffisance rénale aiguë persistante avec hyperuricémie. Ils ont bénéficié de séances d'hémodialyse avant le démarrage de la chimiothérapie.

L'hyperkaliémie secondaire au SLT a été notée chez 9 patients, elle a été corrigée par mesures hypokaliémiantes : principalement le Kayexalate oral à la dose

de 1g/kg/j en 3 prises per os chez 8 patients, une perfusion de 100ml de SG à 10% + 10 unités (UI) d'insuline rapide chez 8 patients, et le Salbutamol intraveineux (IV) ou en aérosol chez 5 patients. Trois patients ont présenté des signes d'hyperkaliémie à l'électrocardiogramme (ECG), ils ont bénéficié de l'administration de gluconate de calcium 10% et de l'hémodialyse en urgence.

Le délai de correction de la kaliémie a été en général d'un jour.

L'hypocalcémie secondaire au SLT n'a été observée que chez 7 patients (14%), et elle n'a été corrigée qu'en cas de manifestations cliniques. Dans notre série trois patients ont présenté des signes cliniques en rapport avec hypocalcémie.

L'hyperphosphorémie a été observée chez 19 patients, soit 38,7% des cas, dont 2 patients ayant présentés une hyperphosphorémie majeure. Ils ont été mis sous hémodialyse pour 3 séances chacun.

Les malades ayant présenté une hypoprotidémie sont au nombre de 13 soit 26% de l'ensemble des cas. Ils ont bénéficié d'une perfusion de plasma frais congelé (PFC) ou d'albumine en fonction de la disponibilité de celui-ci.

#### 8.2.2. La réanimation hématologique :

Sept patients (14,2%) ont reçu une transfusion de culots globulaires (CG), 6 autres (12,2%) celle de culots plaquettaires (CP) avant le début du traitement.

#### 8.2.3. Traitement et prophylaxie anti-infectieuse

Tous les patients ont bénéficié d'un déparasitage digestif, un traitement énergétique des foyers infectieux identifiés avant le début du traitement et ils ont été mis sous une prophylaxie contre le *Pneumocystis Carnii* par le trimetoprime-sulfaméthoxazole à dose prophylactique de 25mg/kg trois fois par semaine.

Aucun patient n'a pu bénéficier des soins dentaires avant le début du traitement vu que nous ne disposons pas de chirurgien-dentiste dédié à notre unité.

### 8.3. La polychimiothérapie :

Les patients ont reçu des traitements à base d'une polychimiothérapie intensive suivant le stade de la tumeur selon le protocole du groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique : GFAOP/ LMB 2005 modifié et qui a été révisé en 2009, les médicaments utilisés sont la Vincristine, Prednisone (P), Endoxan (CPM), Adriamycine (AD), Méthotrexate (M) à forte dose, Hydrocortisone (H) et la Cytarabine (Cy). Le schéma thérapeutique comportait également des injections intrathécales (IT) de Méthotrexate et d'Aracytine (CY) selon le groupe pronostique.

Dans notre série, 44 patients (89,8%) ont été traités par le protocole GFAOP LMB 2005, 4 cas (8,2%) sont décédés avant le démarrage de chimiothérapie, un seul cas (2%) a été traité par le protocole Cyclo-Burkitt 98 (Figure 32).

Chez les cas traités ; 33 patients (67,3%) sont traités par le protocole du groupe B, et 16 (32,7%) par le protocole du groupe C. Parmi ce groupe, 5 patients sont diagnostiqués au stade de leucémie Burkitt. Aucun patient n'a été traité par le protocole du groupe A (Figure 33).

Un seul Patient a été traité initialement selon le protocole CYCLO/Burkitt du GFAOP : Il s'agit d'un LB stade 4 du cavum infiltrant la face, la fosse temporale jusqu'à la base du crâne, et en endo-orbitaires, avec atteinte des 2 mandibules, pleurale, rénale, médullaire, et infiltration épidurale.

Devant l'altération de l'état général et l'infiltration massive, nous avons initialement traité le patient par le protocole CYCLO/Burkitt du GFAOP à base de CYCLOPHOSPHAMIDE : 40mg/kg J1, J8, J15, J29, J43, J57 + IT à chaque cure (Cependant, vu l'infiltration épidurale étendue, on n'a pas pu administrer les IT). La décision était de switcher vers le protocole LMB2005/GFAOB dès l'amélioration clinique et tumorale, mais malheureusement le patient est décédé avant.

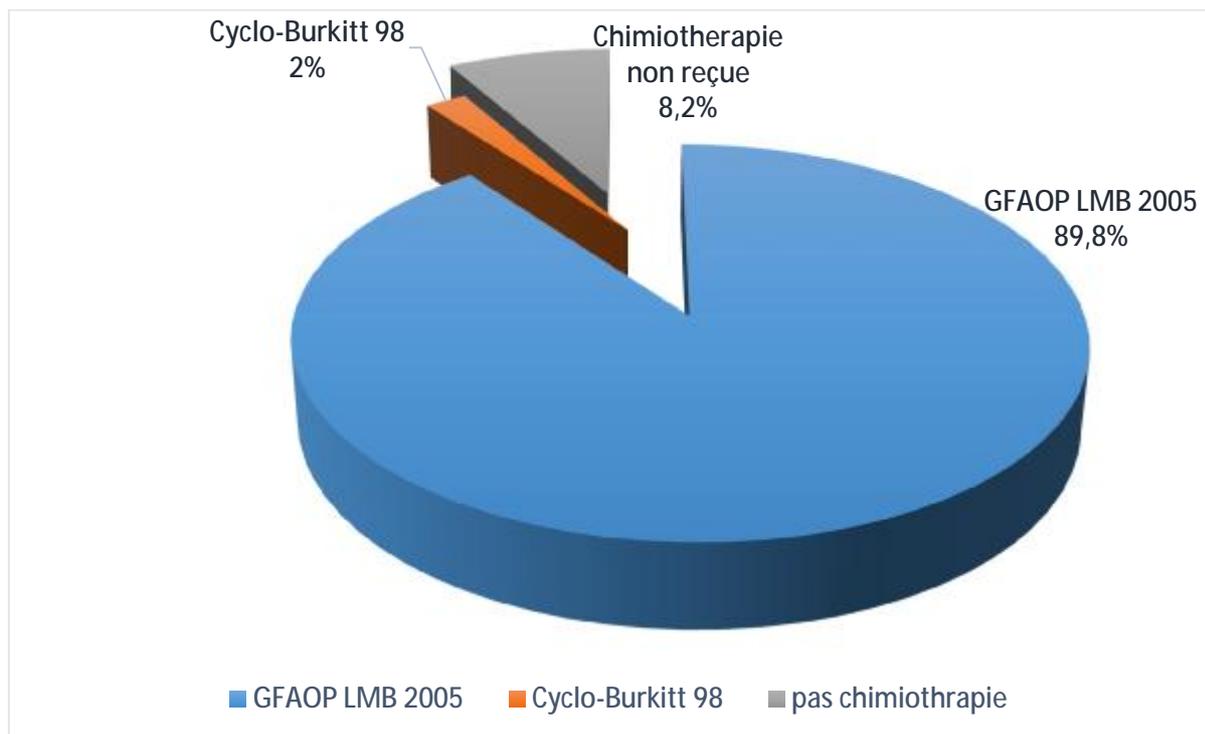


Figure 32 : Les différents protocoles de chimiothérapie utilisés dans notre série

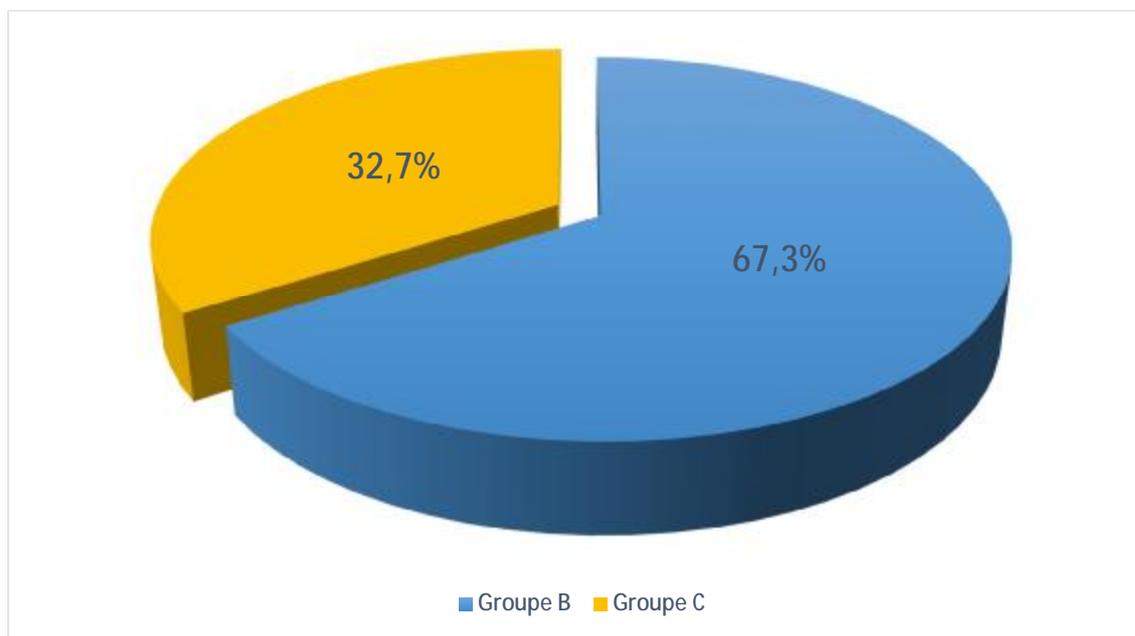


Figure 33: Répartition des patients selon la stadification en groupe pronostique.

a. Bilan de surveillance tumorale :

- Une évaluation des sites initialement atteints s'impose avant J1 de chaque cure
- Bilan du J7 après la préphase, Avant le début du COPADM1, pour évaluer la réponse de préphase :

Tous les sites tumoraux, ont été évalués par l'examen clinique et les examens radiologiques et cytologiques initialement positifs.

- Avant chaque cure de chimiothérapie :

- un examen clinique
- surveillance de la réponse tumorale par échographie abdominale, échographie maxillaire, radiographie thoracique en fonction des lésions initiales.

- Après la CYM1 pour le groupe B, et la CYVE2 pour le groupe C :

Tous les sites initialement positifs doivent être réévalués par les examens appropriés pour évaluer la rémission.

En cas de masse résiduelle > 5 cm, un examen histologique est nécessaire pour déterminer si le patient est en rémission complète (RC), ou à une tumeur viable ; ce qui permettra de restadifier les patients et de mettre en route une chimiothérapie en fonction du nouveau stade du patient.

b. Surveillance du traitement

Avant chaque cure de chimiothérapie, un bilan biologique fait de NFS, d'ionogramme sanguin, d'urée, de créatinine et de transaminases est exigé chez tous les patients, pour évaluer conditions hématologiques et électrolytiques.

c. Bilan de fin de traitement

A la fin du traitement, un bilan d'évaluation de tous les sites initialement atteints est réalisé pour s'assurer de la rémission complète des patients.

#### 8.4. La Chirurgie

La chirurgie a été indiquée chez 3 patients pour des masses résiduelles objectivées lors du bilan de surveillance : il s'agit d'un « look chirurgical » pour des masses résiduelles suivi d'étude anatomopathologique de la pièce chirurgicale, dans 2 cas l'étude anatomopathologique a objectivé un tissu fibreux et nécrotique sans résidus tumoral, chez le 3ème cas, le résultat était en faveur de cellules lymphomateuses résiduelles viables avec remaniements fibro-hémorragiques et nécrotiques. Par ailleurs 2 patients ont été opérés pour une invagination intestinale aiguë compliquée de signes de souffrances viscérales.

#### 8.5. Traitement palliatif

On a eu recours au traitement palliatif chez 2 patients :

- Le 1er patient a été diagnostiqué pour un LB avec atteinte multiple ; il a été mis initialement selon GFAOP/LMB 2005 pour le groupe C, au cours de son traitement il a présenté une reprise évolutive de sa maladie avec atteinte neuroméningée et oculaire : le patient a été mis sous des cures COP chaque 21 jour, il est décédé après sa 6ème cure.

- Le 2ème patient a été initialement traité comme un groupe B par le protocole GFAOP/LMB 2005, il a présenté une rechute neuroméningée à la fin du traitement : il a été restadié selon le groupe C, mais le patient a présenté une 2ème rechute neuroméningée pour laquelle il a été mis sous des cures COP, dont il a reçu 2 cures avant de décéder.

## 9. L'évolution

### 9.1. Rémission complète (RC)

Parmi les 49 patients de notre série, 23 patients (47%) ont terminé leur traitement. Ils sont tous en rémission complète. Ils bénéficient d'un suivi avec une surveillance régulière.

Une seule patiente est en cours de traitement à la fin de notre période d'étude, elle est en rémission partielle (Figure 34).

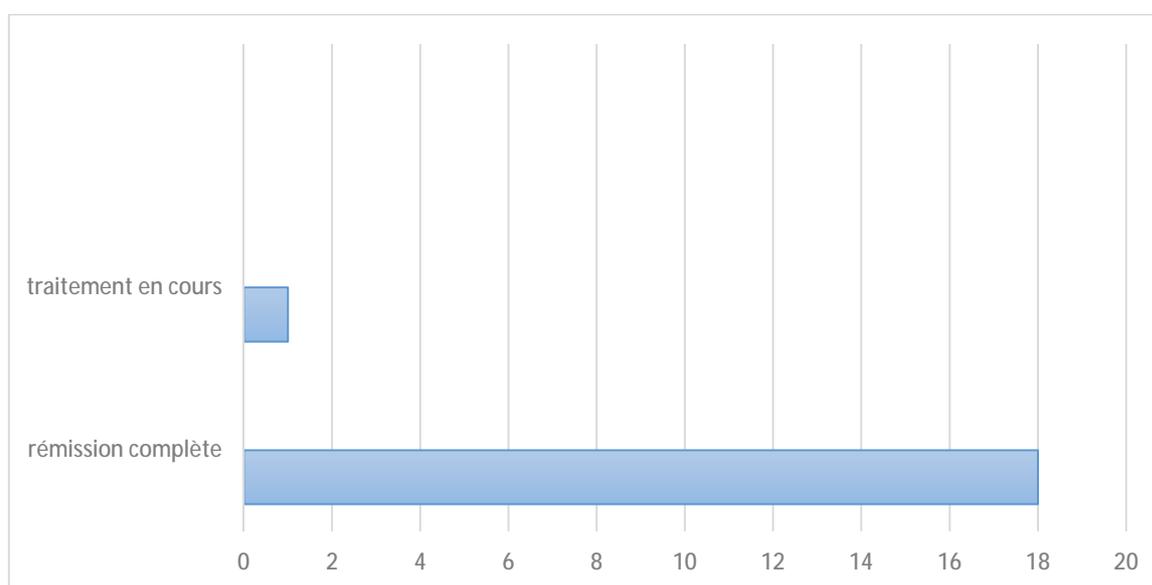


Figure 34: Distribution des patients en fonction de la rémission.

### 9.2. Rechute :

Une aggravation sous traitement a été observée chez 4 patients (8 %).

Le premier cas : Il s'agit d'une rechute neuro-méningée identifiée suite à un syndrome d'hypertension intracrânienne avec cytopspin positif, survenue quatre mois après la fin du traitement, chez un patient classé initialement stade 2 groupe B et que nous avons reclassé en groupe C et remis sous chimiothérapie selon ce stade mais le patient est perdu de vue au cours de la phase d'entretien.

Le deuxième cas : vue la persistance d'une masse > 5cm (contenant des cellules viables) au control après la CYM1 chez un patient porteur de LB groupe B, la décision était de reclasser la patient groupe C et de démarrer le traitement comme tell depuis la CYVE 1, le patient est décédé juste après la CYVE 2 chez lui, dans des circonstances inconnues.

Le troisième cas, était aussi une rechute neuro-méningée chez un patient classé initialement stade 4 groupe C, avec atteinte diffuse initiale (localisation ganglionnaire : cervicale, abdominale, inguinale, hépatique, splénique, pancréatique, osseuse, rénale pleurale, oro-pharyngée et péricardique avec paralysie faciale périphérique droite et atteinte médullaire sans atteinte neuroméningée initialement). Il était admis après la 2<sup>e</sup> séquence pour une rechute neuroméningée dans le cadre d'une reprise évolutive de sa pathologie initiale, et mis sous traitement palliatif par des cures COP, il est décédé après la 5<sup>ème</sup> cure.

Le dernier cas est une rechute sous forme de masse tumorale retro-péritonéale identifiée chez un patient classé initialement stade 3 groupe B, lors du bilan de control après la cure CYM 2. Le patient est opéré et l'étude anatomopathologique a montré des cellules viables, ainsi il a reçu 2 cures R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine, étoposide). L'évolution était favorable et l'enfant est en rémission complète avec un recul de 30 mois.

### 9.3. Décès

Parmi les 49 patients colligés dans notre étude, 23 patients (47%) sont décédés.

Le délai entre le diagnostic de la maladie et le décès a varié entre 2 jours et 214 jours avec une moyenne de 59 jours. Il s'agit de :

Cinq patients (21%) décédés avant le début du traitement : 3 par SLT sévère, un par détresse respiratoire suite à une compression oro-laryngée, et un par hypercalcémie compliquant une insuffisance rénale (IR).

17 patients (75 %) sont décédés au cours du traitement dont ; 8 au cours de la pré-phase (47%) suite à une maladie très évoluée. 5 au cours de la phase d'induction (30%) suite à une toxicité de la chimiothérapie et 3 au cours de la phase de consolidation (17%) ; ce sont des décès toxiques. Un seul décès (6%) est survenue au cours de la phase d'entretien pour le groupe C, il s'agit d'une intoxication aux plantes. (Figure 35).

A noter que le patient mis sous le protocole CYCLO/Burkitt GFAOP est décédé aussi au cours du traitement par chimiothérapie (4%) suite à son état très altéré.

Au total, tous les cas de décès sont notés avant ou au cours du traitement, aucun décès n'est noté chez les patients en rémission. (Figure 36).

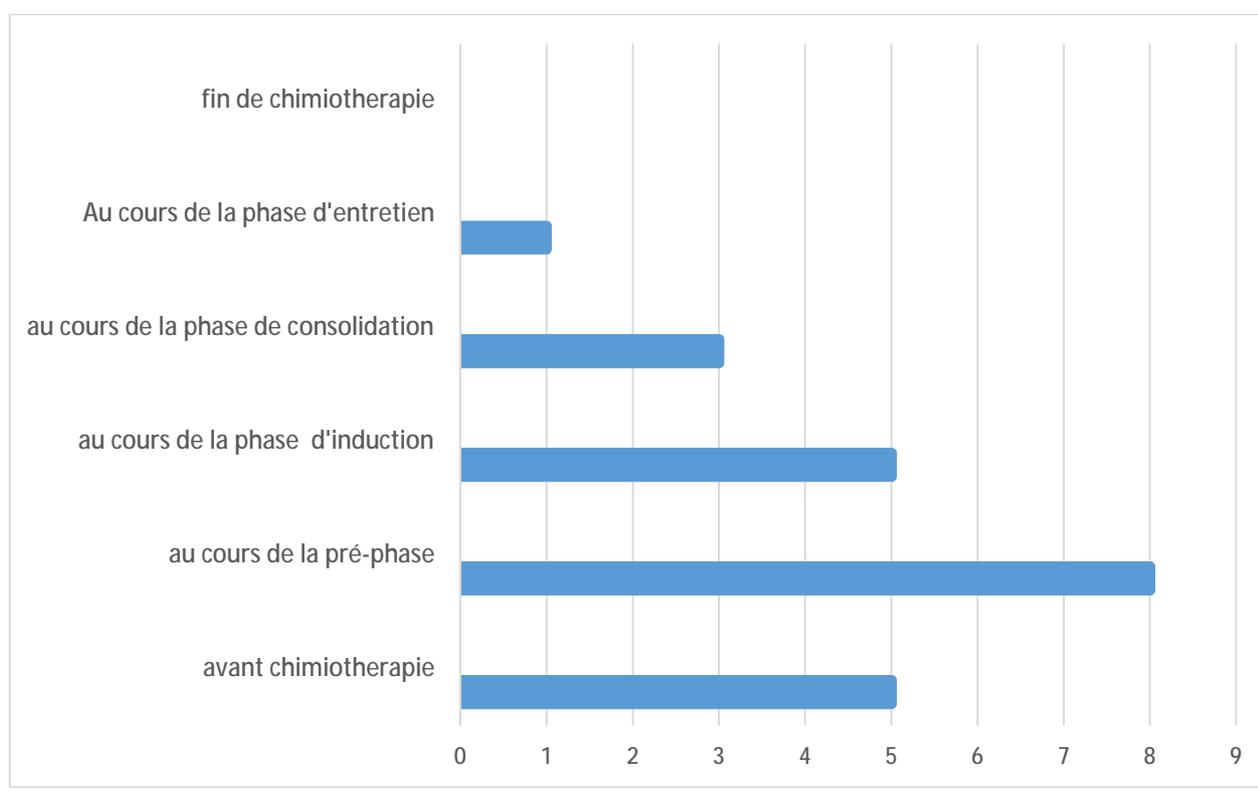
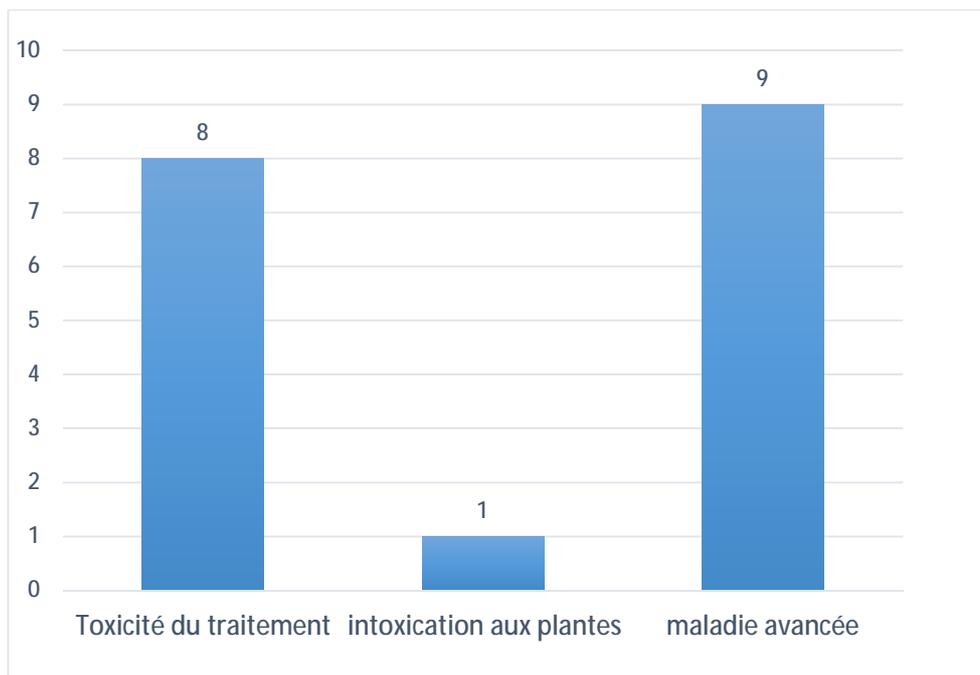


Figure 35 : Répartition des cas de décès en fonction de la phase de traitement.



**Figure 36:** Répartition des cas de décès en fonction des causes.

Parmi les 23 cas décès notés :

- 5 patients sont décédés avant la chimiothérapie
- 18 au cours de la chimiothérapie
  - o 9 après la pré-phase
  - o 5 au cours de l'induction
  - o 3 au cours de la consolidation
  - o 1 au cours de l'entretien
  - o 1 cyclo Burkitt
- Cause de décès :
  - o 8 par toxicité de chimiothérapie
  - o 9 suite à une maladie avancée ou une progression tumorale.
- Lieu décès
  - o 14 patients : en milieu hospitalier
  - o 9 patients : décès survenue à domicile

## 9.4. Abandons

Un seul cas d'abandon de traitements a été noté. Il s'agit d'un enfant qui a reçu sa chimiothérapie jusqu'à la cure COPADM 2 puis réadmis 10 jours après dans un tableau de dénutrition sévère avec mucite, la famille a refusé tout type de soins, l'enfant fut transféré à l'hôpital régional d'Agadir sur leur demande.

## 9.5. Perdu de vue

On a noté également un cas de patient perdu de vue au cours du traitement. Il s'agit un enfant classé initialement groupe B, au cours de son traitement il a présenté une rechute neuroméningé pour laquelle il a été reclassé groupe C. Au cours de la phase d'entretien (juste après la 1ere séquence), le patient est perdu de vue, malgré les tentatives de contacter la famille nous n'avons pas de nouvelles sur son évolution.

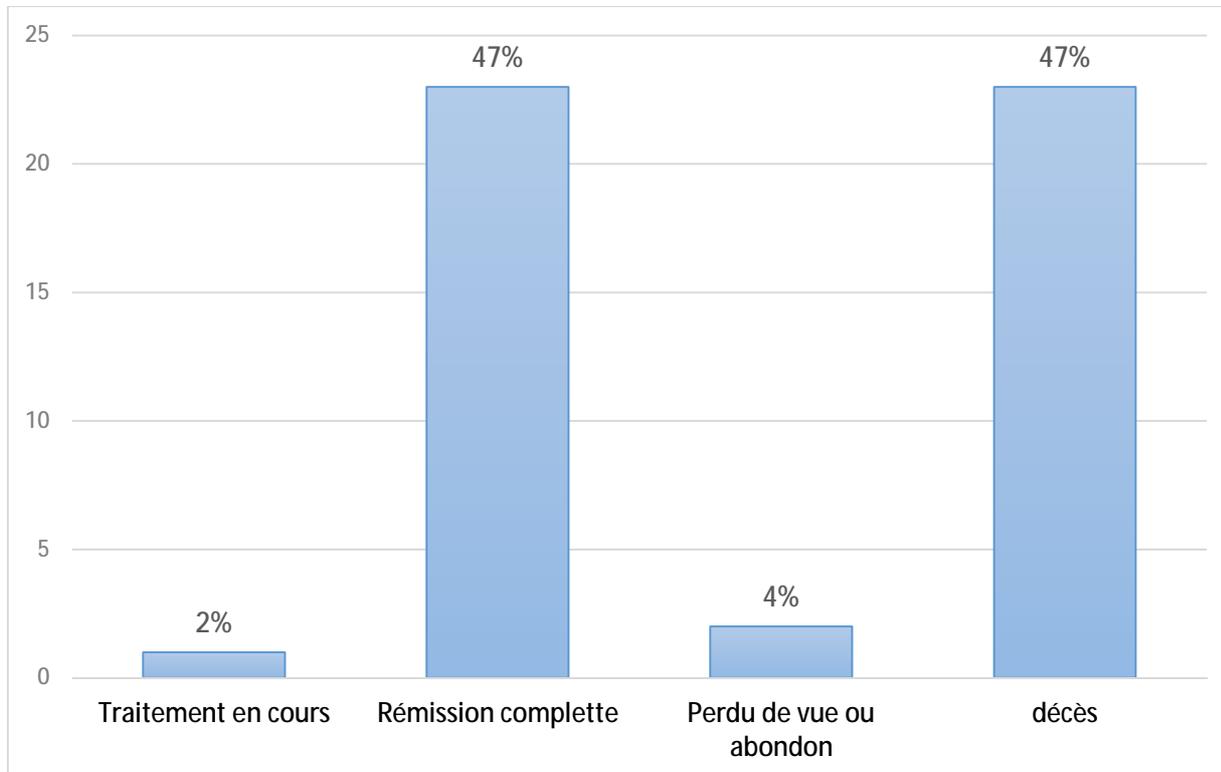


Figure 37 : Résultats globaux de traitement de LB

Au total, l'évolution des patients de notre série comme suit (figure 37) :

- Taux de survie a été de 53% dont 47% sont en rémission complète.
- Taux d'abandon et de perte de vue a été de 4%.
- Taux de décès a été de 47%.
- Traitement en cours : chez 2%, en effet une seule patiente était sous traitement à la fin de période de l'étude, en cours.

La Survie moyenne des patients atteints de LB est de 811 +/- 112 jours (figure 38).

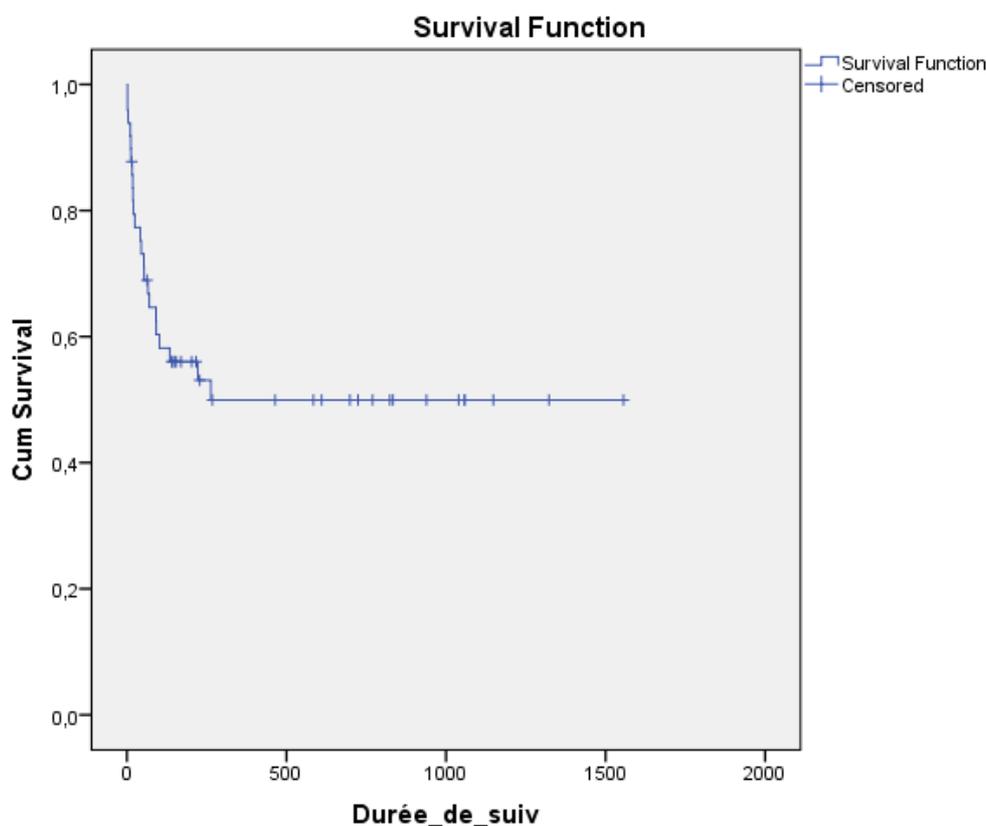


Figure 38 : La survie moyenne des patients atteints de LB dans notre série.

Concernant les différents facteurs influençant la survie, nous avons étudié : l'âge, la localisation tumorale et le groupe thérapeutique. Nos résultats ont révélé une

corrélation statistiquement significative entre l'âge et la survie ( $p=0,05$ ), la survie globale était meilleure chez la tranche d'âgés de 6-9 ans suivis de celle entre 3 à 6 ans (Figure 39). Ce qui est de la localisation tumorale, Il n'y a pas d'association statistiquement significative ; La survie globale en cas d'atteinte ORL est de 45% ( $p=0,253$ ) et elle est de 59,2% en cas d'atteinte abdominale ( $p=0,915$ ) (Figure 40 et 41). La localisation neuroméningée était significativement corrélée à la survie ( $p=0,016$ ), ainsi en cas d'atteinte neuroméningée, la survie moyenne est de  $127 \pm 75$  jours, alors qu'elle est de  $904 \pm 121$  jours en absence de cette atteinte (Figure 41).

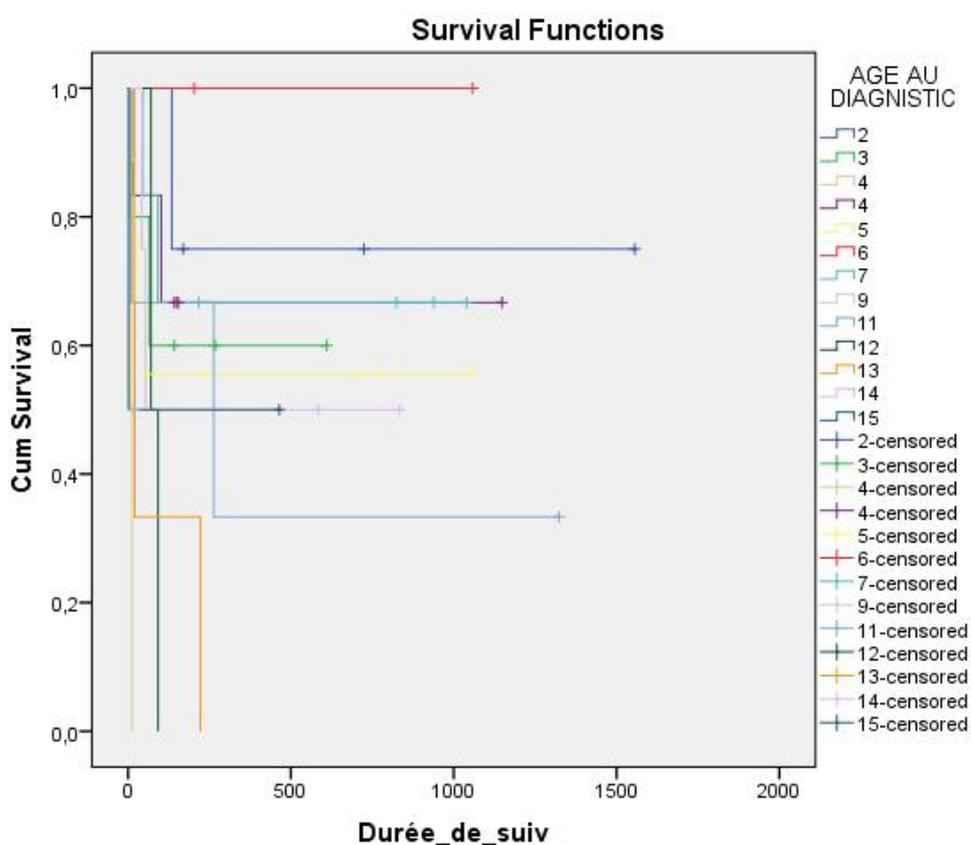
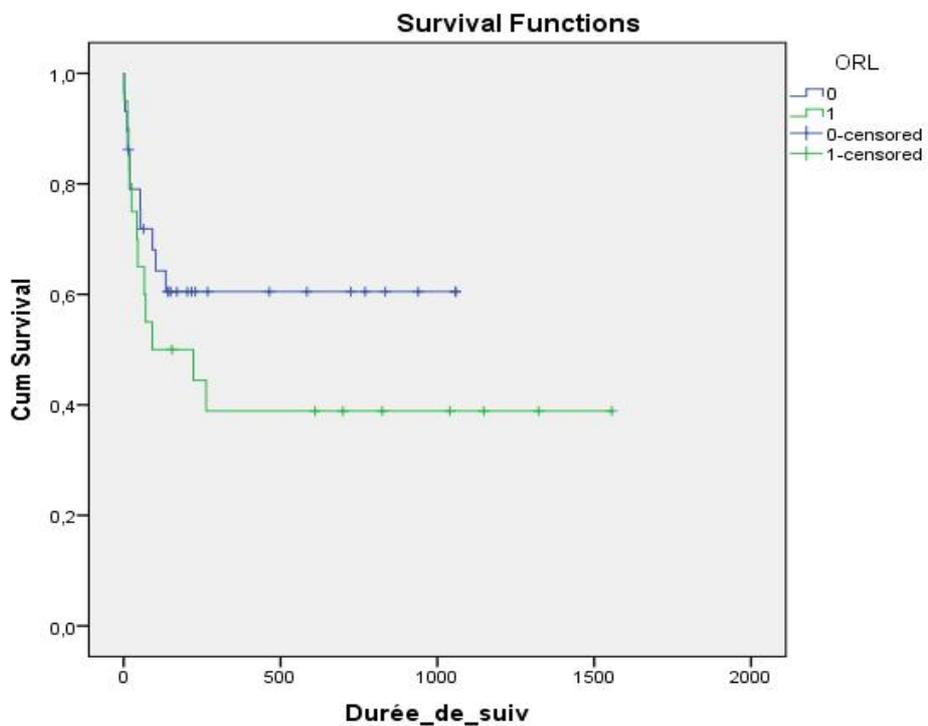
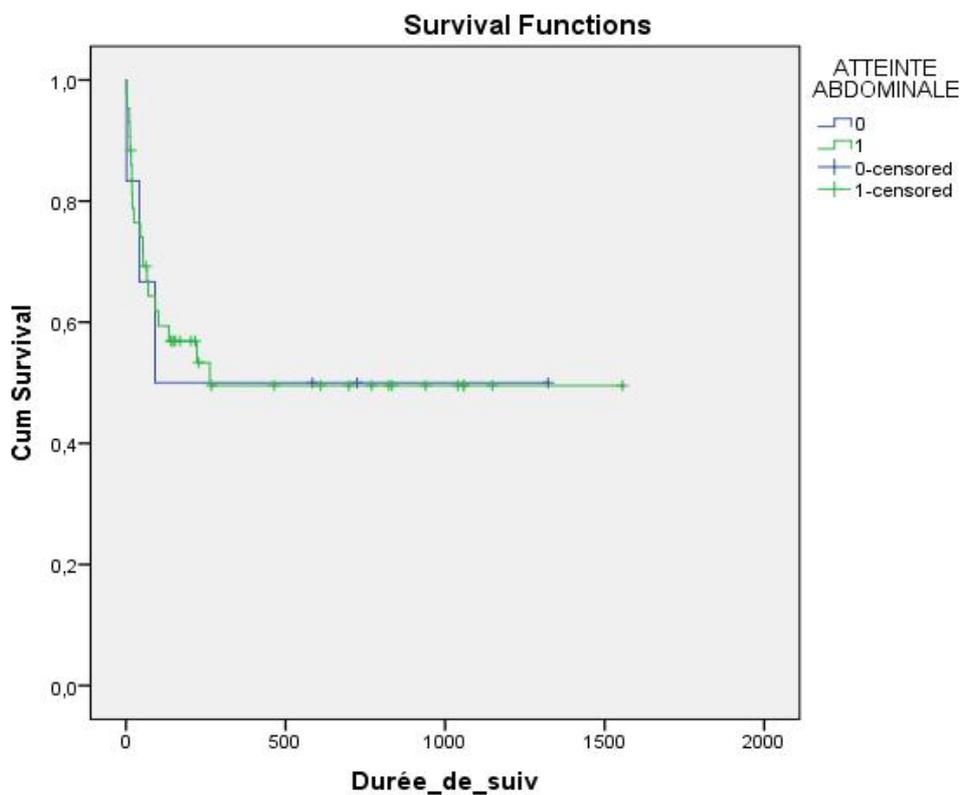


Figure 39: La survie en fonction de l'âge.



**Figure 40:** La survie en fonction de l'atteinte ORL : (patients avec atteintes ORL en vert, et sans atteintes ORL en bleu).



**FIGURE 41:** La survie en fonction de la présence d'atteinte abdominale.

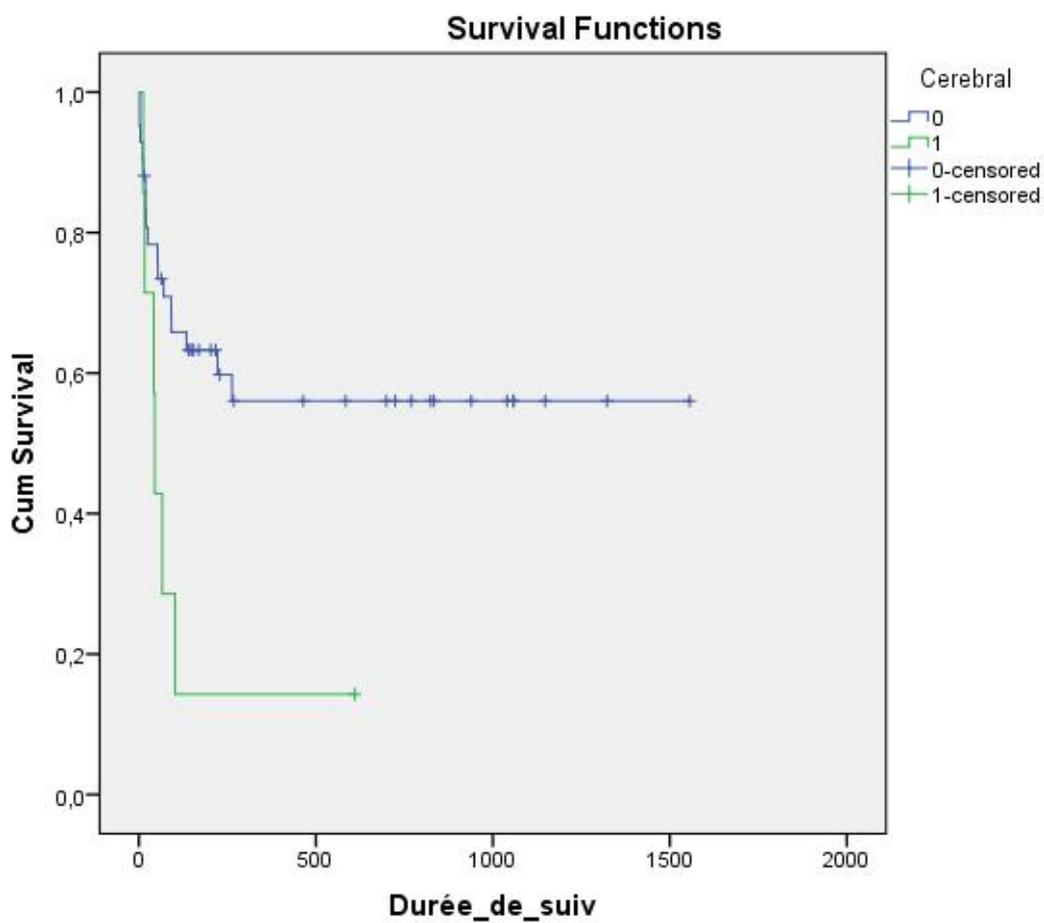


Figure 42 : la survie en fonction de la présence (ou absence) d'atteinte neuromeningée.

## 10. Complications

### a) Complications hématologiques

Les patients en aplasie post-chimiothérapie, ayant le taux de plaquettes inférieur à 30000 éléments/mm<sup>3</sup> ont reçu une transfusion sanguine en unités plaquettaires, et ceux ayant un taux d'hémoglobine a été inférieur à 8,5 g/dL ont reçu une transfusion par des culots globulaires.

37 patients (75,5%) ont présenté durant leur traitement un ou plusieurs épisodes de cytopénie, nécessitant une transfusion du fait de l'administration des antimétabolites.

Une anémie a été notée chez 36 patients, avec un taux d'hémoglobine variant entre 4,2 et 9,1 g/dl.

Une thrombopénie dans 22 cas (45%) : dont 18 patients ont présenté un syndrome hémorragique. Le chiffre de plaquettes a varié entre 2000 et 23.000 éléments /mm<sup>3</sup>.

Tous les patients ont présenté une neutropénie 6 à 7 jours après chaque cure de la chimiothérapie. La durée moyenne de l'aplasie a été de 10 jours (3 à 19 jours).

### b) Complications métaboliques

Dans notre série, 25 patients ont présenté un SLT dont 17 un SLT spontané avant le démarrage de traitement, et 16 (51%) après le début du traitement.

Le SLT a été noté au cours de la préphase chez 9 patients, et au cours de la COPADM 1 (l'induction) chez 7 patients.

Les valeurs de l'acide urique ont varié entre 40 et 230 mg/L. Le délai la normalisation des valeurs sous traitement a varié aussi entre 1et 7 jours avec une moyenne de 3 jours. Il est plus raccourci chez les patients ayant reçu des doses de Fasurtec (normalisation en quelques heures) que chez les autres enfants avec les autres moyens hypo-uricémiants.

A noter que tous les patients ont présentés des taux élevés de LDH variable entre 590 et 6442 mg/L.

Une hyperphosphorémie a été observée chez 19 parmi les 25 patients présentant un SLT (76%), avec des chiffres variables entre 38 et 226 mg/L.

Les taux de kaliémie chez les patients ayant présenté un SLT ont été variable entre 3,2 et 6,5 mEq/L. La normalisation des chiffres d'hyperkaliémie a été obtenue dans un délai court allant de quelques heures à un jour.

Les hypocalcémies ont été observées chez 7 patients, avec des chiffres variables entre 50 et 70 mg/L, le délai moyen de correction de ces chiffres a été de 4 jours.

Une altération de la fonction rénale a été observée chez 9 patients suite à un SLT : Il s'agit d'une insuffisance rénale aigue qui s'est améliorée après régression du SLT. Le délai de correction de la fonction rénale a varié de 1 à 13 jours, avec un délai moyen de 5 jours.

Le décès par SLT a été noté chez 11 patients, ceci est survenu avant 2014 car on ne possédait pas le Rasburicase.

c) Complications hépatiques

Huit patients (16,3%) ont présenté une cytolysé hépatique suite à l'administration des cures de chimiothérapie, avec des chiffres variables entre 3 et 21 fois la Valeur normale (VN).

d) Complications Infectieuses :

Neutropénie fébrile (NF):

37 patients (75,5%) ont présenté des épisodes de neutropénies fébriles (NF), variable entre 1 et 5 épisodes au cours du traitement : 23 patients (62,1%) ont présenté un seul épisode, et 14 patients (37,9%) un nombre épisode supérieur à 2 (37,9%). (FIGURE 43)

Les épisodes de NF ont été observés surtout après les cures COPADM (1) et (2). 11 patients ont présenté une NF au cours de la préphase, 25 au cours de la phase d'induction, 6 patients au cours de la phase de la consolidation, et 5 au cours de l'entretien (figure 40).

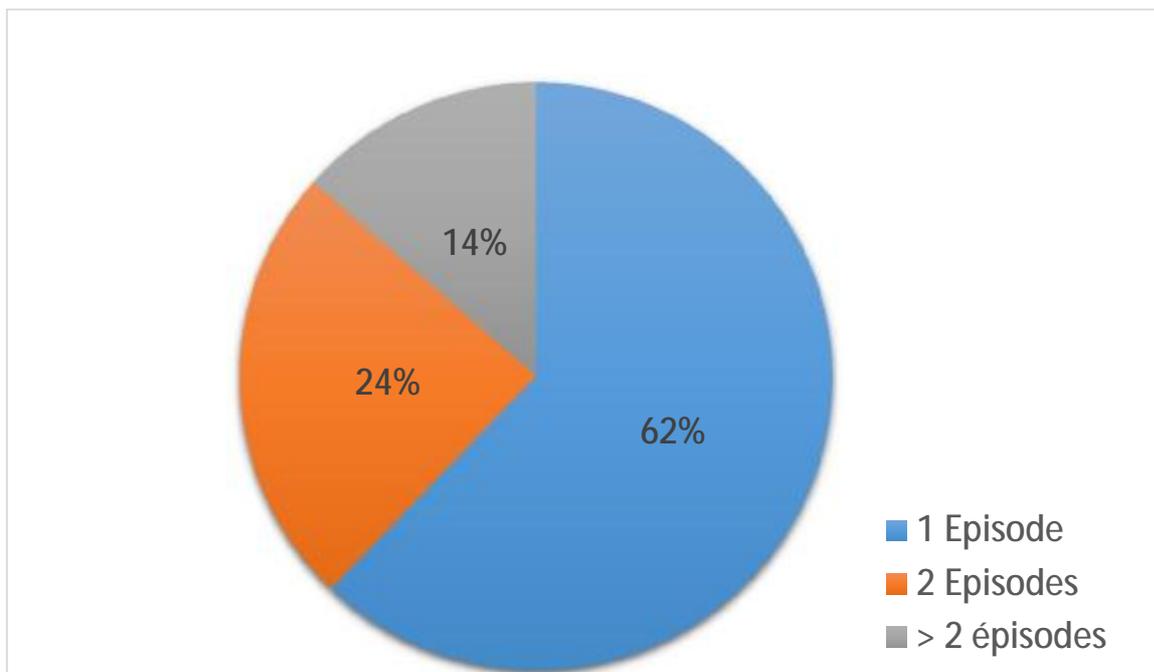


Figure 43 : Répartition des patients en fonction du nombre des épisodes de NF.

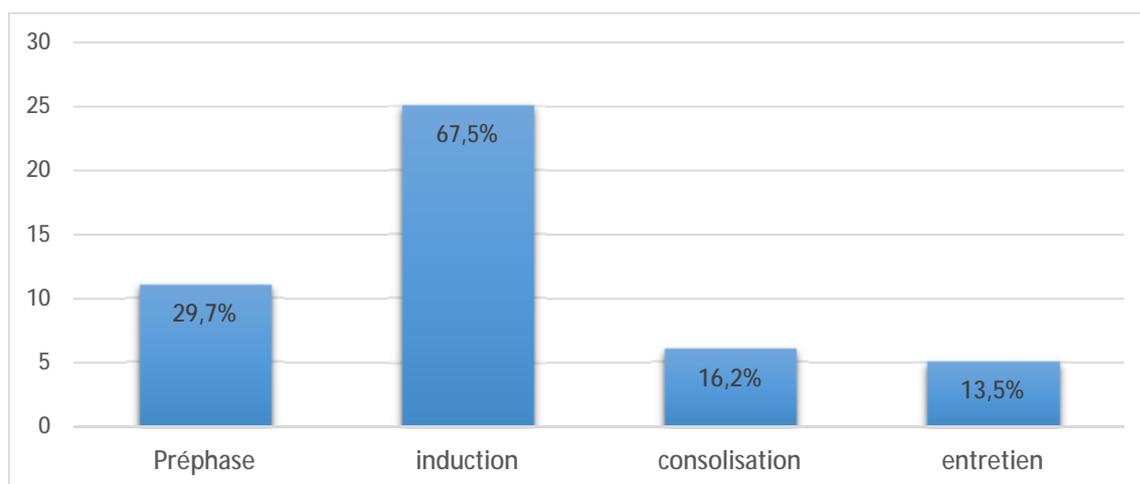


FIGURE 44 : Répartition des patients en fonction de la phase de survenue de la Neutropénie fébrile.

Parmi les 37 patients ayant présenté des épisodes de NF : elle a été de grade 3 chez 40,5% des cas, et de grade 4 chez 59,4%, avec un taux de PNN variable entre 0 et 860 justifiant leur(s) hospitalisation(s).

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

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

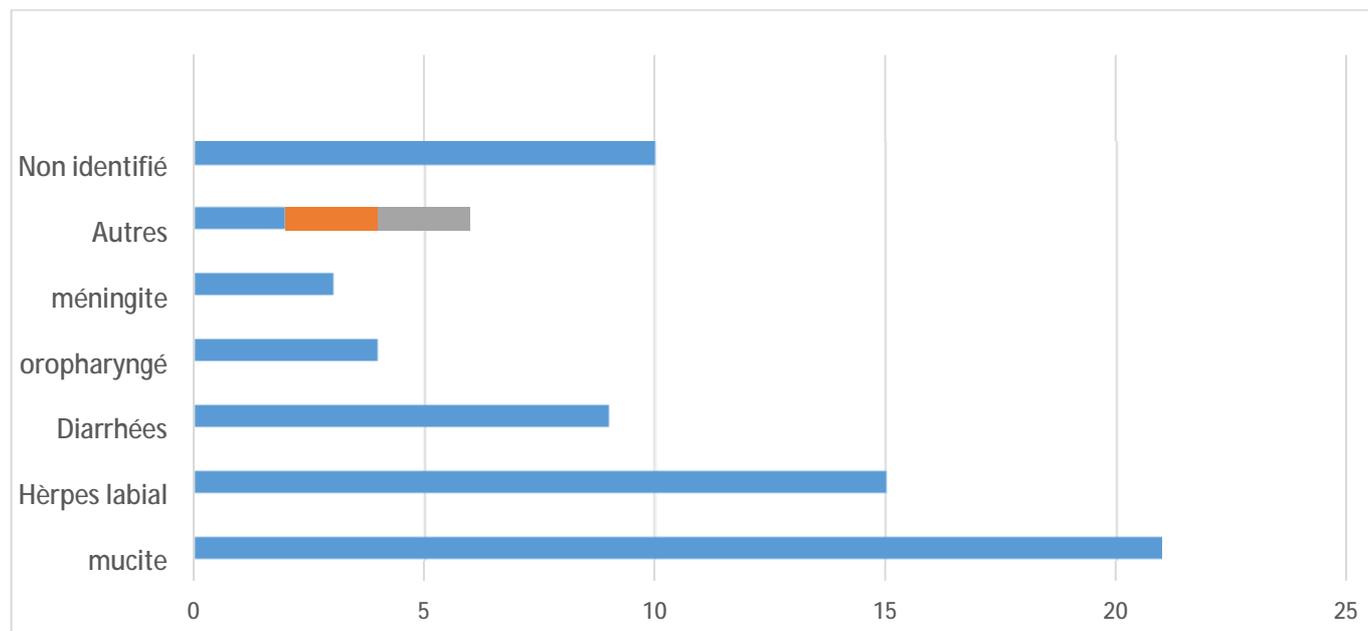
Le reste du bilan est demandé en fonction du foyer infectieux détecté cliniquement :

- Coprocultures, parasitologie des selles et recherche virale, en cas de diarrhées.
- Frottis de la gorge en cas d'angine, frottis de la bouche en cas de mucite, frottis des plaies.

On a pu identifier plusieurs sites infectieux responsables de l'état de septis :

- Oro-pharyngé : mucite : chez 21 patients (56,7%), herpès labial chez 15 patients (40,5%), angine et abcès dentaire chez 4 patients (10,8%).
- Digestives : surtout les diarrhées chez 9 patients, soit 24,3% des cas.
- Respiratoire : broncho-alvéolite et pneumonie chez 2 patients.
- 3 cas (5,4%) de méningites infectieuses.
- Autres sites infectieux : notamment urinaires chez 2 cas, cellulite du pied chez 1 cas.

On n'a pas pu identifier le site infectieux chez 10 cas, soit plus de 27% des cas.



**Figure 45 :** Répartition des patients selon le site infectieux clinique des NF.

Tous les patients atteints de NF ont été hospitalisés avec mise en route d'une bi-antibiothérapie par voie parentérale en urgence, associant le plus souvent des céphalosporines de 3ème génération et des aminosides. Ce traitement a été adapté en fonction de l'évolution clinique et des examens bactériologiques. La durée moyenne de l'antibiothérapie a varié entre 10 et 25 jours en fonction de la sévérité de la NF, avec une moyenne de 11 jours.

En cas de mucite buccale, les enfants ont été mis sous bains de bouche à base d'une solution associant du serum bicarbonaté et un anesthésiant (Xylocaïne\*), 4 à 6 fois par jour. A partir de juin 2011, nous avons commencé à utiliser le Caphosol\* (préparation composée de deux solutions aqueuses sursaturées en ions calcium et en ions phosphore) en alternance avec la solution décrite pour la prise en charge de ces mucites.

L'évolution des NF a été favorable chez 27 patients (73% des cas), et 10 patients (27%) sont décédés suite à l'épisode infectieux.

11. Tableau récapitulatif

Les cas	sexe	l'âge	Durée d'évolution	Localisation initiale	Bilan d'extension	Stade thérapeutique	Protocole thérapeutique	complications	Evolution
Cas 1	F	12	90	Abdominale ORL	ORL Thoracique Abdominale	Stade 4 groupe C	GFAOP/LMB 2005	NF	décès
Cas 2	F	15	20	abdominale	Thoracique Abdominale	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	SLT HEMATOLOGIQUE	décès
Cas 3	M	13	240	Abdominale ORL Neuro	Abdominale ORL Medullaire Neurologique Thoracique	Stade 4 groupe C	GFAOP/LMB 2005 Puis COP	HEMATOLOGIQUE HEPATIQUE NF	décès
Cas 4	F	3	15	Abdominale	Abdominale	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	HEMATOLOGIQUE	Rémission
Cas 5	F	7	120	Abdominale	abdominale	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	HEMATOLOGIQUE NF	Rémission
Cas 6	M	9	23	ORL	ORL	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	SLT	décès
Cas 7	M	6	15	Abdominale	Thoracique Abdominale	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	SLT HEMATOLOGIQUE NF	Rémission
Cas 8	M	14	60	ORL	Abdominale Neurologique	Stade 4 groupe C	GFAOP/LMB 2005	SLT HEMATOLOGIQUE NF	Décès

Cas 9	M	7	30	Abdominale ORL	Thoracique Abdominale ORL Médullaire Neurologique	Stade 4 groupe C	CycloBurkitt	SLT NF NEUROLOGIQUE HEMATOLOGIQUE	Décès
Cas 10	M	2	26	Abdominale	Abdominale	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	SLT NF	Rémission
Cas 11	M	4	60	Abdominale	Abdominale ORL	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	0	Rémission
Cas 12	M	4	12	Abdominale	Abdominale	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	NF	Rémission
Cas13	M	4	20	Abdominale	Abdominale	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	NF HEAMTOLOGIQUE	Rémission
Cas 14	M	3	15	Abdominale	Thoracique Abdominale Thoracique	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	SLT NF	Rémission
Cas 15	F	5	15	Abdominale	Abdominale	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	SLT NF	Décès
Cas 16	M	5	21	ORL	Thoracique Abdominale ORL	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	0	Rémission
Cas 17	M	11	20	Abdominale	Thoracique Abdominale	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	SLT	Décès
Cas 18	F	3	14	Abdominale	Thoracique Abdominale	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	SLT NF	Décès
Cas 19	F	14	200	ORL	ORL Neurologique	Stade 4 groupe C	GFAOP/LMB 2005	HEMATOLIGIQUE	Décès

Cas 20	M	5	14	Abdominale	Abdominale	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	0	Décès
Cas 21	M	14	60	Abdominale	Abdominale	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	HEMATOLOGIQUE NF	Rémission
Cas 22	M	3	60	Abdominale	Abdominale ORL Neuro médullaire	Stade 4 groupe C	GFAOP/LMB 2005	NF	Remission
Cas 23	M	3	60	ORL	Abdominale ORL neuro	Stade 4 groupe C	GFAOP/LMB 2005	NF HEMATOLOGIQUE	Décès
Cas 24	F	2	7	Abdominale ORL	Thoracique Abdominale médullaire	Stade 4 groupe C	GFAOP/LMB 2005	NF	Décès
Cas 25	F	13	90	ORL	Thoracique Abdominale médullaire	Stade 4 groupe C	GFAOP/LMB 2005	SLT HEMATOLOGIQUE NF	Décès
Cas 26	M	15	7	Abdominale	Thoracique Abdominale	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	0	Rémission
Cas 27	M	5	60	Abdominale	Abdominale	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	HEMATOLOGIQUE NF	Rémission
Cas 28	M	6	20	Abdominale	Thoracique Abdominale	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	0	Rémission
Cas 29	F	3,5	25	Abdominale ORL	Abdominale ORL Neuro médullaire	Stade 4 Groupe C	GFAOP/LMB 2005	SLT HEMATOLOGIQUE NF	Décès
Cas 30	F	13	90	Abdominale ORL	Abdominale ORL neurologique	Stade 4 groupe C	GFAOP/LMB 2005	NF HEMATOLOGIQUE	Décès

Cas 31	M	7	15	Abdominale ORL	Thoracique Abdominale ORL Médullaire	Stade 4 groupe C	GFAOP/LMB 2005	SLT NF HEMATOLOGIQUE	Rémission
Cas 32	F	4	4	Abdominale	Abdominale Thoracique neuroméningé	Stade 4 groupe C	GFAOP/LMB 2005	HEMATOLOGIQUE NF	Décès
Cas 33	M	7	50	Abdominale	Abdominale	Stade 3 groupe 4	GFAOP/LMB 2005	NF	Rémission
Cas 34	M	14	15	Abdominale ORL	Thoracique Abdominale Neurologique	Stade 4 groupe C	GFAOP/LMB 2005	SLT HEMATOLOGIQUE NF	Rémission
Cas 35	M	7	100	Abdominale ORL	Thoracique Abdominale ORL	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	SLT HEMATOLOGIQUE NF	Rémission
Cas 36	M	5	15	Abdominale ORL	Abdominale	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	SLT NF HEMATOLOGIQUE	Rémission
Cas 37	F	2	30	Abdominale	Abdominale	Stade 2 groupe B	GFAOP/LMB 2005	SLT NF	Rémission
Cas 38	M	12	22	Abdominale	Thoracique abdominale	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	SLT NF	Décès
Cas 39	F	5	15	Abdominale	Thoracique Abdominale ORL	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	SLT HEMATOLOGIQUE	Décès
Cas 40	M	11	30	ORL	ORL	Stade 2 groupe B	GFAOP/LMB 2005	NF HEMATOLOGIQUE	Rémission

Cas 41	M	5	30	Abdominale	Abdominale Masse résiduelle	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	SLT NF HEMATOLOGIQUE	PDV
Cas 42	M	4	45J	Abdominale ORL	Abdominale ORL Médullaire	Stade 4 groupe C	GFAOP/LMB 2005	NF HEMATOLOGIQUE	Rémission
Cas 43	M	4	60	Abdominale ORL	Thoracique Abdominale ORL Neuro	Stade 4 groupe C	GFAOP/LMB 2005	SLT NF HEMATOLOGIQUE	Décès
Cas 44	M	11	2	ORL	Abdominale ORL	Stade 2 groupe B	GFAOP/LMB 2005	NF HEMATOLOGIQUE NEUROLOGIQUE	PDV
Cas 45	F	7	90	ORL	ORL	Stade 1 groupe B	GFAOP/LMB 2005	NF HEMATOLOGIQUE	Décès
Cas 46	M	9	15	Abdominale	Thoracique abdominale	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	0	Décès
Cas 47	M	5	30	Abdominale	abdominale	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	NF HEMATOLOGIQUE	PDV
Cas 48	M	2	60	Abdominale ORL	Thoracique Abdominale ORL	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	SLT NF HEMATOLOGIQUE	Rémission
Cas 49	M	5	90	Abdominale	Abdominale	Stade 3 groupe B	GFAOP/LMB 2005	0	Décès

# DISCUSSION

## I. DEFINITION ET HISTORIQUE :

Le lymphome de Burkitt a été décrit pour la première fois en 1958 par Denis BURKITT, chirurgien anglais travaillant en Ouganda. Celui-ci a constaté la survenue très fréquente de lymphosarcomes de la mâchoire chez l'enfant africain (9).

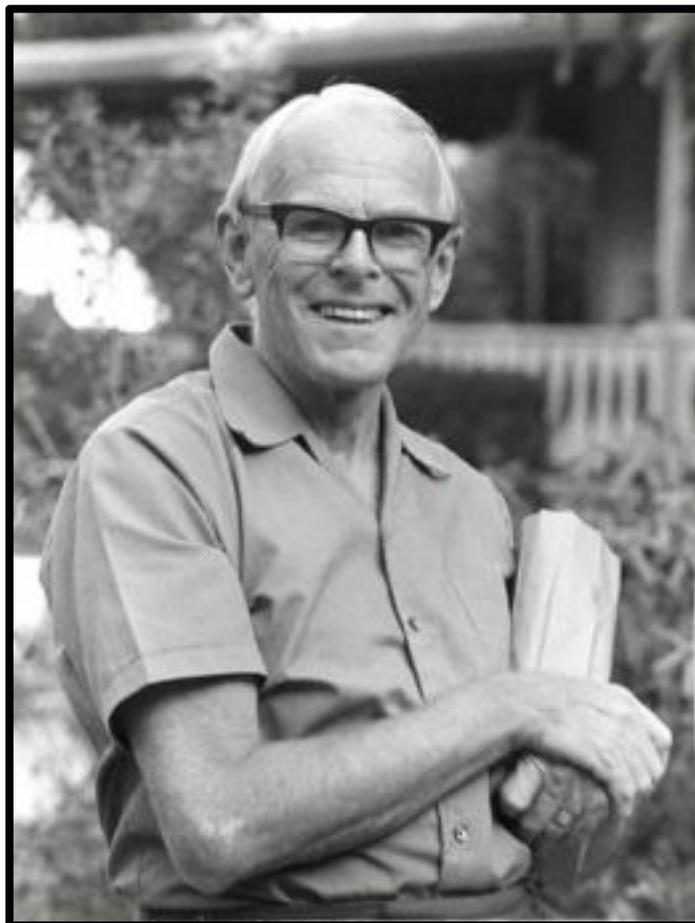


Figure 46: Portrait de Denis Burkitt (9)

L'étude de ce lymphome révèle rapidement certains traits caractéristiques (10):

- il survient dans des zones géographiques et climatiques particulières, correspondant à des zones d'endémie palustre.
- il présente des caractéristiques cliniques et histo-morphologiques distinctes des autres lymphomes malins non hodgkiniens (LNH).
- il répond de manière spectaculaire à la chimiothérapie, ce seul traitement pouvant suffire à la guérison.

En 1964, Epstein et Barr isolent au sein des cellules tumorales du lymphome de Burkitt un nouveau virus appartenant à la famille des Herpes Viridae, auquel ils donneront leur nom (EBV) : un lien étroit est établi entre ce virus et le lymphome de Burkitt de l'enfant africain (10).

En 1969, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a défini le lymphome de Burkitt comme une entité anatomopathologique à part entière caractérisée par un type prédominant de cellules tumorales (11). Puis, des cas de lymphomes de Burkitt sont diagnostiqués aux Etats-Unis et en Europe. Cependant, cette entité présente des caractéristiques différentes par rapport aux lymphomes de Burkitt africains (10) :

- une présentation clinique différente.
- une moindre association avec l'EBV.
- l'absence de caractère endémique.

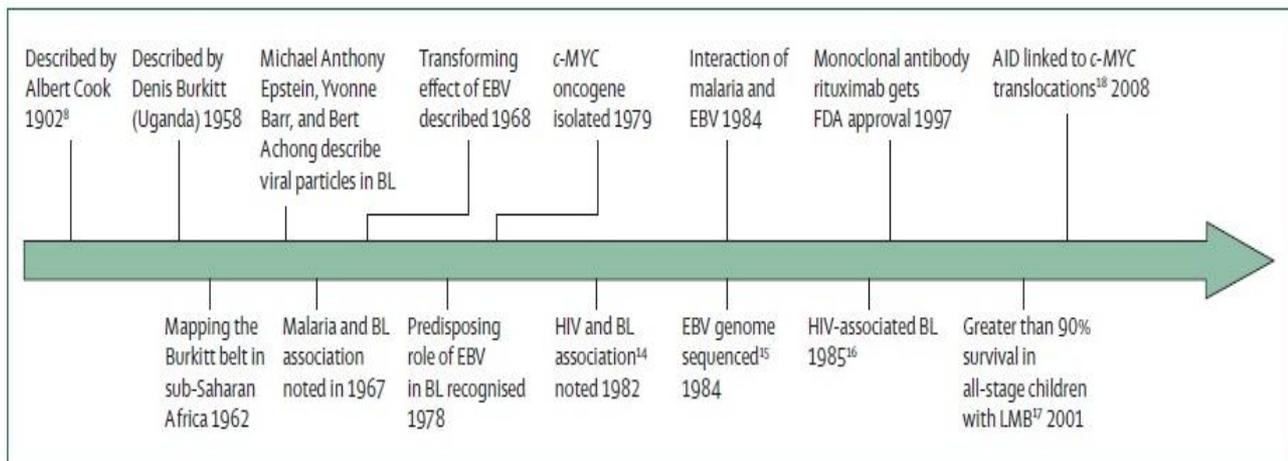
Depuis, on distinguait deux types de lymphomes de Burkitt (10):

- le lymphome de Burkitt endémique africain.
- le lymphome de Burkitt sporadique.

Par la suite, la connaissance du lymphome de Burkitt a été renforcée par les données de l'immunologie, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire (10).

Au début des années 80, l'épidémiologie du lymphome de Burkitt dans les pays occidentaux a été modifiée par l'émergence de l'infection par le VIH. On a constaté une augmentation de la fréquence de ces lymphomes au sein de la population infectée par le VIH qui constitua une nouvelle source d'étude pour ce lymphome (10). Enfin, plus récemment, le terme de Burkitt-like a été utilisé pour définir des lymphomes d'aspect morphologique plus hétérogène. Ce type de lymphome, décrit initialement chez des patients immunocompétents puis retrouvé fréquemment chez les patients infectés par le VIH, a fait l'objet de controverses entre cliniciens et pathologistes, pour tenter de déterminer s'il constitue ou non une variante morphologique du lymphome

de Burkitt (10). La classification OMS publiée en 1999 considère effectivement ces lymphomes comme des variantes morphologiques du lymphome de Burkitt (12).



**Figure 47:** Histoire du lymphome de Burkitt.

## II. ETIOPATHOGENIE

Les grands événements de l'oncogenèse du LB sont actuellement mieux connus. De nombreux facteurs interviennent et interagissent de manière étroite. Il s'agit des facteurs environnementaux, du EBV et des anomalies cytogénétiques et moléculaires. Les interactions sont telles que l'ordre d'enchaînement des différentes étapes est encore discuté (10).

Le mécanisme de l'oncogenèse n'est pas univoque puisque si certains événements sont communs à la forme endémique et à la forme sporadique, d'autres n'interviennent que dans la physiopathologie du LB sporadique (10). Schématiquement, suite à une stimulation antigénique (paludisme, EBV) ; le contingent des cellules précurseurs des lymphocytes B serait le siège d'une expansion polyclonale qui favoriserait la survenue d'une translocation chromosomique entraînant la dérégulation de C-Myc responsable de la transformation lymphomateuse de la sélection puis de l'expansion d'un clone B malin (10).

### 1. C-Myc

Le C-Myc est un Trans-activateur surexprimé dans un grand nombre de cancers, et exerce sa fonction en se dimérisant puis en se fixant à une séquence d'ADN spécifique appelée « E-box » à l'aide de cofacteurs (13). Des translocations sont responsables de la surexpression du gène C-MYC dans les LB, et qui va permettre la synthèse de la protéine C-Myc à un taux très élevé dans les tumeurs (13). Certains gènes sont directement régulés par C-Myc (14) : Le Cyclin D2 qui permet la progression du cycle cellulaire, le TRAP1 qui favorise l'apoptose, le LDH-A qui favorise le métabolisme cellulaire ou encore le TERT qui par l'induction des télomérases joue un rôle dans l'immortalisation cellulaire (15,16). Cette prolifération anormale est aussi associée à un blocage de différenciation cellulaire par la répression des gènes *gas1* ou *gadd45*, dans lequel C-Myc joue aussi un rôle essentiel, ou encore la répression

de LFA-1 jouant un rôle dans l'adhésion cellulaire et la reconnaissance cellulaire par le système immunitaire. D'autres signaux sont indirectement régulés par C-Myc, notamment l'augmentation de la protéine P53, via la surexpression d'ARF, qui permet le relargage de cytochrome C et l'apoptose. Le C-Myc est également impliqué dans la régulation de l'expression (par répression ou activation) de plusieurs mi-ARN (miR) ayant un rôle dans l'apoptose, la prolifération et le métabolisme cellulaire (Figure 48) (13,17). Or, la surexpression isolée d'une protéine C-Myc normale ne suffit pas à induire une tumeur maligne dans les lignées lymphocytaires. D'autres partenaires cellulaires semblent nécessaires pour conférer un phénotype malin, ce qui suggère la participation de cofacteurs (17).

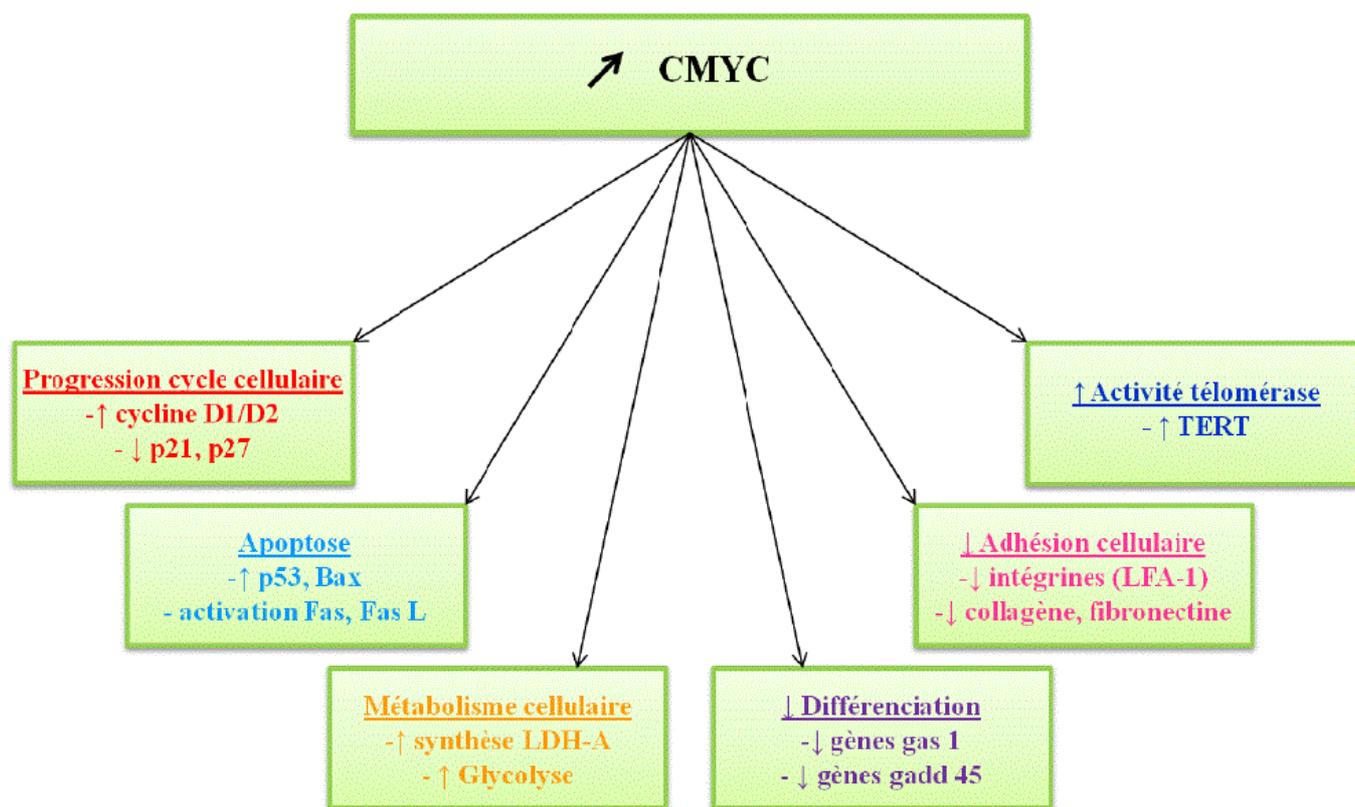


Figure 48 : Conséquences directes et indirectes de la surexpression du gène C-MYC (17)

## 2. Réarrangements du C-Myc

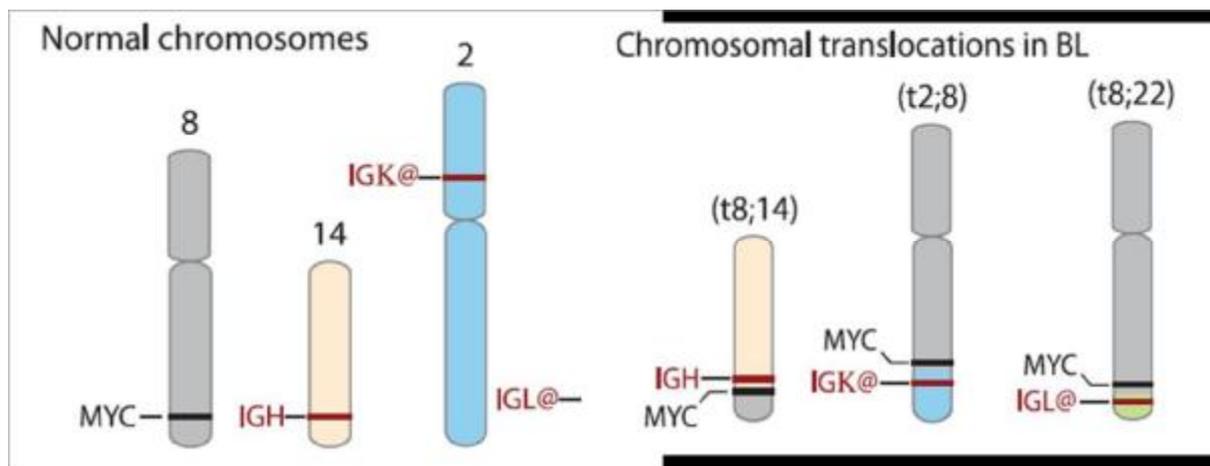
Les altérations cytogénétiques les plus décrites sont des translocations chromosomiques, mais il existe aussi des mutations affectant la séquence régulatrice ou la région promotrice ainsi que des amplifications du gène avec augmentation du nombre de copies (18–20).

LB, qu'il soit endémique ou sporadique est caractérisé par des translocations chromosomiques spécifiques. Ces translocations impliquent toute la région q24 du chromosome 8, connue pour être porteuse du proto-oncogène c-myc, et les gènes codant pour les chaînes des immunoglobulines (Ig), gènes situés sur les chromosomes 2, 14 et 22. Trois translocations sont donc décrites (21,22):

- La translocation t(8,14) (q24;q32): c'est la translocation la plus fréquente, retrouvée dans 80% des LB. Dans cette translocation, le proto-oncogène est déplacé du chromosome 8 au chromosome 14, en amont du gène codant pour les chaînes lourdes des Ig.
- Deux translocations dites variantes : t(8,22) (q24;q11) ou t(8,22)(q24 ;q12) et t(2,8)(p12;q24). Dans ces translocations, le proto-oncogène c-Myc est recombiné au gène codant pour la partie constante de la chaîne légère des Ig, située sur le chromosome 2 pour la chaîne K et le chromosome 22 pour la chaîne  $\lambda$ .

Ces translocations aboutissent donc toutes au réarrangement et à la dérégulation du proto-oncogène C-Myc qui est surexprimé, favorisant la prolifération tumorale (23–25).

La translocation la plus fréquente et la mieux connue est celle impliquant le locus de C-Myc (8q24) et la chaîne lourde de l'Ig IgH sur le chromosome 14. Moins communément, le locus de C-Myc peut avoir pour partenaire la chaîne légère lambda de l'Ig (22q11) ou kappa (2p12) (Figure 49) (26).



*Figure 49: Translocations chromosomiques dans le LB (17)*

Il existe cependant des différences entre la forme endémique et la forme sporadique concernant les points de cassure chromosomique au niveau des chromosomes 8 et 14 (18,22). Dans la forme sporadique, le point de cassure sur le chromosome 8 intéresse le gène C-Myc même. Le fragment C-Myc va être recombinaisonné sur le chromosome 14 à la région Su du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgH). Ce type de translocation survient dans les cellules pré-B à un moment tardif de leur développement (au moment de la commutation isotypique, un phénomène tardif du réarrangement des gènes des immunoglobulines). Cette translocation aboutirait à la dérégulation de C-Myc. Il existe cependant des différences entre la forme endémique et la forme sporadique concernant les points de cassure chromosomique au niveau des chromosomes 8 et 14 (19,20,23).

Dans la forme endémique, le point de cassure sur le chromosome 8 survient à distance de C-Myc. Le fragment C-Myc tronqué de façon grossière est recombinaisonné sur le chromosome 14 à la région J du gène IgH. Ce type de translocation survient à un stade précoce du développement des lymphocytes B (au moment du réarrangement VD-J du gène des immunoglobulines). Cette translocation n'est pas suffisante pour déclencher l'activation de c-myc et l'intervention de l'EBV pourrait être nécessaire à ce niveau par l'intermédiaire de la protéine EBNA 1 (18,22,25,27).

### 3. Le Rôle de l'EBV

Plusieurs hypothèses suggéraient un rôle causal direct de l'infection à l'EBV dans le LB, et ceci en raison de plusieurs constatations (6) :

L'infection des lymphocytes B malignes précède l'oncogénèse.

- EBV induit immortalisation de cellules B in vitro.
- Des titres d'anticorps EBV très élevés sont enregistrés chez l'enfant avant l'apparition de la maladie.

Actuellement, le rôle de l'EBV est certainement majeur dans la forme endémique de la maladie (où il est présent dans plus de 90% des cas), mais probablement pas dans la forme sporadique ou dans la population infectée par le VIH, car il n'est retrouvé que dans 30 à 40% des lymphomes observés dans ces deux groupes de patients. Il est maintenant clair que l'EBV est vraisemblablement un cofacteur plutôt que la cause du lymphome(17).

Le compartiment lymphoïde où l'EBV est à l'état de latence constituerait le réservoir principal, les cellules B infectées par l'EBV persistant dans le tissu hématopoïétique, au sein d'une fraction minime de la population cellulaire lymphoïde. Ces cellules sont contrôlées par les lymphocytes T cytotoxiques et expriment les protéines de latence de l'EBV qui constituent des épitopes pour les cellules T. La rupture de l'équilibre hôte-virus (diminution de l'immuno-surveillance T), observée dans les déficits immunitaires, va entraîner le développement non contrôlé d'une prolifération de lymphocytes B infectés par l'EBV (28,29).

Dans les cellules B infectées par l'EBV de façon latente, le génome de l'EBV est maintenu sous forme épisomale et les protéines de latence vont être exprimées. Il s'agit de 6 protéines nucléaires EBNA (EBNA 1, EBNA 2, EBNA 3A, EBNA 3B, EBNA 3C et EBNA LP) et de 3 protéines membranaires LMP (LMP 1, LMP 2A et LMP 2B). Deux

acides ribonucléiques (ARN) nucléaires sont également exprimés : EBER 1 et EBER 2 (30)

In vitro, 3 types de latences sont décrits selon le type de protéines virales exprimées par les cellules infectées (30):

- la latence de type I, où seule EBNA 1 est exprimée.
- la latence de type II, caractérisée par l'expression de EBNA 1 et de LMP1,
- la latence de type III, où toutes les protéines sont exprimées.

Les ARN EBER1 et EBER 2 sont toujours exprimés quel que soit le type de latence. La signification précise de ces différents types de latence n'est pas encore élucidée mais (29,31):

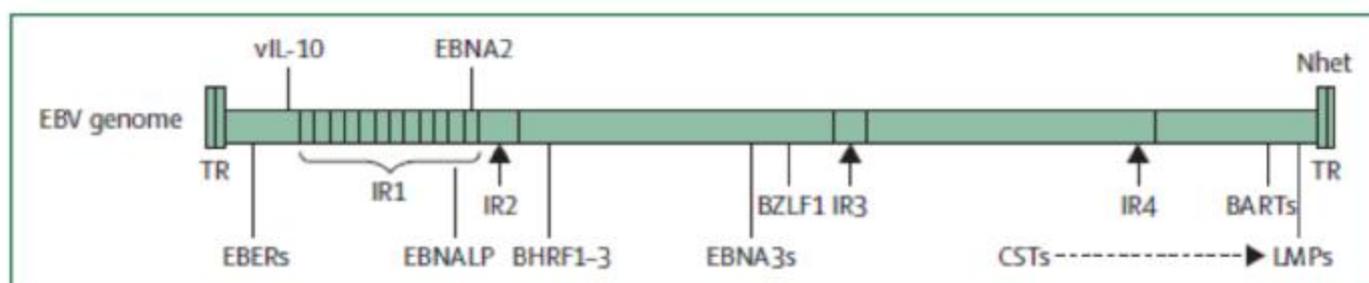
- les protéines EBNA 1, EBNA 2, EBNA 3A, EBNA 3C et EBNA LP ont un rôle dans l'immortalisation lymphocytaire
- LMP 1 est connue pour ses propriétés transformantes oncogéniques et prolifératives (en association avec EBNA 2).
- la latence de type III est corrélée à la fréquente expression par les cellules infectées de molécules d'adhésion (ICAM 1, LFA 1, LFA 3) et de molécules d'activation (CD23, CD39).

A l'occasion d'une réactivation (baisse de l'immuno-surveillance), le virus va pouvoir entamer son cycle lytique, phase de réplication virale conduisant à l'expression de l'antigène immédiat ZEBRA (qui est déterminant pour l'entrée dans le cycle lytique), de l'antigène précoce EA, et d'antigènes tardifs VCA, MA. Le cycle lytique est le plus souvent létal pour les cellules et il est souvent abortif (conduisant seulement à la formation de l'antigène ZEBRA) (30) .

Dans tous les cas de LB où l'EBV est présent, celui-ci est sous forme épisomique et monoclonale. Le fait que le virus soit monoclonal confirme que l'infection survient donc au tout début de l'expansion de cellules du LB (17). Par la

suite ou de façon concomitante, vont se produire d'autres événements cellulaires responsables de l'apparition d'une tumeur maligne, suggérant ainsi qu'une cellule infectée s'est transformée et non le contraire. Le rôle de l'EBV dans l'oncogenèse des LB n'est pas encore clairement connu (19).

Bien que l'EBV code pour plusieurs protéines latentes essentielles pour l'immortalisation de lymphocytes B, la protéine EBNA1 est la seule protéine latente toujours exprimée dans les LB endémiques. Ce phénotype de latence est associé, à une diminution de l'expression des molécules d'adhésion ainsi que des antigènes d'activation B (6). Ces molécules sont nécessaires à la réponse immunitaire cytotoxique. Ainsi, par ce biais, les lymphocytes B transformés échapperaient à l'immuno-surveillance, ce qui favoriserait indirectement la prolifération tumorale (32). D'autres transcriptions latentes et lytiques EBV sont également détectées dans certaines tumeurs, mais uniquement dans un sous-ensemble de cellules. Les tumeurs contenant une délétion du gène de l'EBNA2 ont été identifiées, ce qui conduit à l'expression de gènes EBNA 3A, EBNA 3B et EBNA 3C. Les lignées cellulaires dérivées de ces lymphomes sont résistantes à l'apoptose (figure 50) (6).



**Figure 50:** Schéma illustrant le génome d'EBV et des différentes transcriptions détectées dans les LB endémique.

Un des rôles de l'EBV dans le LB endémique pourrait consister à bloquer l'apoptose dans les cellules B avec une translocation de Myc soit par la protéine EBNA1, la protéine BHRF1, les transcriptions de l'EBER, ou la modification épigénétique et la

répression subséquente de la protéine BIM préapoptotique par la transcription LMP1 latente (6). Enfin, l'EBV intervient également à l'étape moléculaire de la transformation lymphomateuse. (Figure 51) (6).

Les différents points de cassure sur le chromosome 14 suggèrent que les événements moléculaires observés dans les lymphomes endémiques et sporadiques surviendraient à des étapes différentes lors de la différenciation lymphoïde B. Dans la forme endémique, le type de réarrangement suggère que celui-ci se produit lors de la recombinaison VDJ (pré-germinatif), alors que dans les formes sporadiques, celui-ci surviendrait lors des mutations somatiques de la région IgH, signant le passage par le centre germinatif des cellules lymphoïdes B. Cette observation pose la question du stade précis de différenciation cellulaire de la cellule normale dans laquelle la transformation se produit (cellule B immature ou du centre germinatif ganglionnaire) (17).

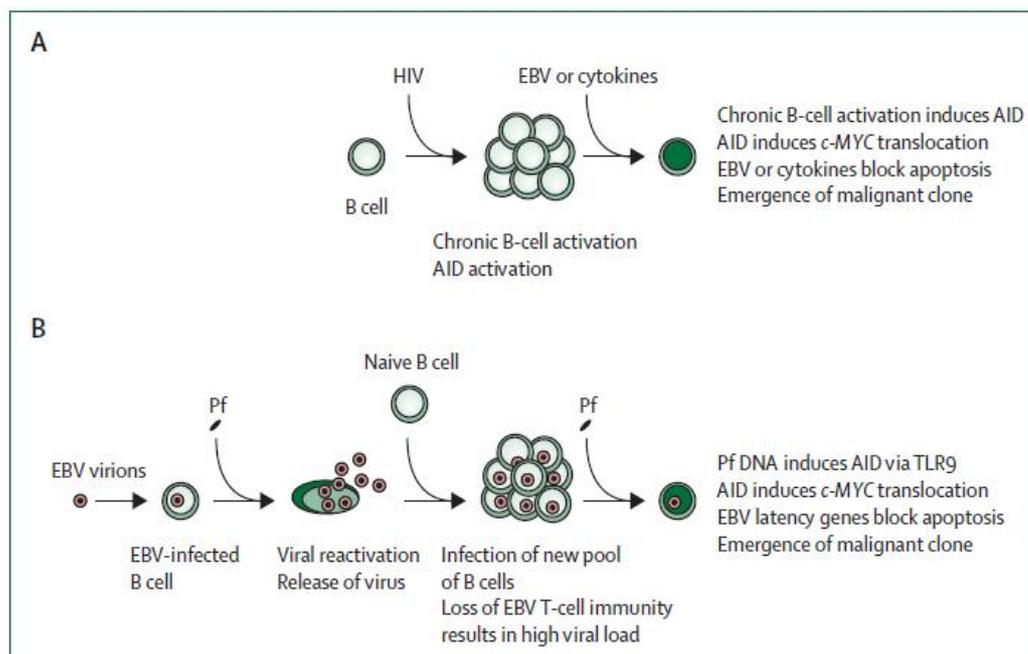


Figure 51: Schéma montrant un modèle d'oncogénèse dans le LB (6)

(A) Pendant l'infection par le VIH, les cellules B sont chroniquement stimulées, ce qui entraîne l'activation de l'AID enzymatique. L'expression aberrante de l'AID peut entraîner une translocation c-MYC qui est la marque distinctive de BL. L'infection par

EBV ou les cytokines peuvent bloquer l'apoptose de ces cellules surexprimant le C-MYC, ce qui entraîne l'apparition d'un clone malin.

(B) Dans les régions où la transmission du paludisme est fréquente, *Plasmodium falciparum* (Pf) peut entraîner la réactivation de l'EBV à partir de cellules B déjà infectées conduisant à la libération du virus et à l'infection des cellules B naïves. Ce processus développe finalement un clone de cellules B infectées parallèlement, ce qui augmente la charge virale périphérique ainsi que la diminution de l'immunité aux lymphocytes T. L'ADN de P falciparum et la fonction de l'hémozoin comme ligand du récepteur 9 peuvent interagir directement avec des cellules B infectées par EBV pour induire l'AID enzymatique.

#### 4. Les autres Cofacteurs

##### ø Paludisme (33):

L'incidence du LB a été longtemps lié à la prévalence du paludisme ; depuis 1962 où Denis Burkitt a constaté une forte association géographique entre le paludisme holo-endémique et le LB endémique. Plusieurs études épidémiologiques ont montré que le risque de LB est plus grand chez les enfants ayant simultanément des taux élevés d'anticorps IgG spécifiques d'extraits totaux de schizonte de *Palidum falciparum* et des taux élevés d'anticorps anti-EBV. Différents mécanismes expliqueraient la contribution conjointe du EBV et de l'infection chronique par *Palidum falciparum* (*P. falciparum*) dans le développement d'un LB. In vivo, il est observé que l'infection par *P. falciparum* provoque la multiplication d'un sous-type de cellules B immatures transitoires et l'activation de l'enzyme AID (désaminase induite par l'activation) qui génère des mutations impliquées dans la commutation isotypique des immunoglobulines (34). In vitro, certains antigènes du paludisme (par exemple, PfEMP1) provoquent directement l'activation et la prolifération polyclonales des

lymphocytes-B et modifient différentes voies cellulaires qui inhibent l'apoptose (35). La prolifération des cellules B peut augmenter le compartiment des cellules infectées par EBV tandis que l'activation des lymphocytes B peut réactiver le virus EBV latent. Il a été démontré que ces deux événements augmentent directement l'activité de l'AID et empêchent l'apoptose(36). Ces mécanismes conduisent à l'augmentation de la survie de cellules B ayant acquis la translocation chromosomique du gène c-Myc caractéristique du LB. Ainsi, *P. falciparum* est capable de perturber le système immunitaire encore immature des jeunes enfants en augmentant le réservoir de cellules B à partir desquelles se développe le LB endémique, et réactiver l'EBV latent (37).

Ces résultats suggèrent que le paludisme augmente le risque de LB endémique à travers les interactions avec les cellules B infectées par l'EBV, en altérant le contrôle immunitaire efficace d'habitude contre l'EBV.

#### Ø HIV

DOLL a décrit pour la première fois dans les années 1982 en Afrique, un LB diagnostiqué chez un homme homosexuel parallèlement aux premières descriptions du syndrome de déficit immunitaire acquis (SIDA) (38). Depuis, plusieurs observations rapportaient des constatations de lymphomes vraisemblablement Burkitt chez des homosexuels puis chez des personnes VIH positif. Lien qui a été actuellement mis en évidence (30).

Le LB se produit chez les patients infectés par le VIH avec un nombre de cellules T CD4 élevé, ce qui suggère que l'immunosuppression n'est pas en soi la cause de la malignité (6). Les patients VIH positifs atteints d'un LB ont des concentrations sériques élevées de CD30 soluble et CD23 (des marqueurs d'activation des cellules B), ce qui suggère que la stimulation antigénique chronique et soutenue des cellules B ; comme

dans l'infection à *P. falciparum* ; pourrait être un mécanisme pathogénique commun du LB endémique et associée au VIH (6).

Le virus peut affecter les lymphocytes B par le biais d'une dysrégulation induite par activation de cytidine désaminase et d'activation chronique des lymphocytes B. L'enzyme a été détectée dans les lymphocytes périphériques chez les patients infectés par le VIH atteints de lymphome, mais pas chez les patients séropositives sans malignité, ni chez les témoins sains (6). L'effet de l'infection par le VIH sur le risque de LB endémique reste incertain. Différentes présentations cliniques et le comportement de la tumeur ont été observés chez les patients infectés par le VIH comme chez les patients VIH-négatifs. L'association a été d'abord rapportée à partir d'une étude ougandaise mais aucun autre travail n'a confirmé ce lien. Les données préliminaires du Malawi ont identifié un risque accru de LB endémique chez les patients infectés par le VIH, mais les dernières analyses mises à jour n'ont trouvé aucune association significative (6,39).

Les LB sporadiques survenant chez les occidentaux expriment EBER dans 15% des cas, avec une fréquence accrue chez les malades atteints de SIDA (30%) (40,41). Là aussi, le contexte d'immunodépression semble jouer un rôle certain dans le développement du lymphome (31).

Le rôle d'autres facteurs de risque a été rapporté, tels que le bas niveau socio-économique, l'exposition à une espèce de plante commune en Afrique appelée Euphorbiaceae (figure 52), l'exposition aux pesticides et à d'autres infections telles que la schistosomiase et arbovirus (virus à ARN transmis par des insectes vecteurs) (1).

Tous les facteurs cités ci-dessus entraînent un déficit immunitaire acquis ou congénital et accroissent ainsi la survenue du LB chez les enfants (42,43).

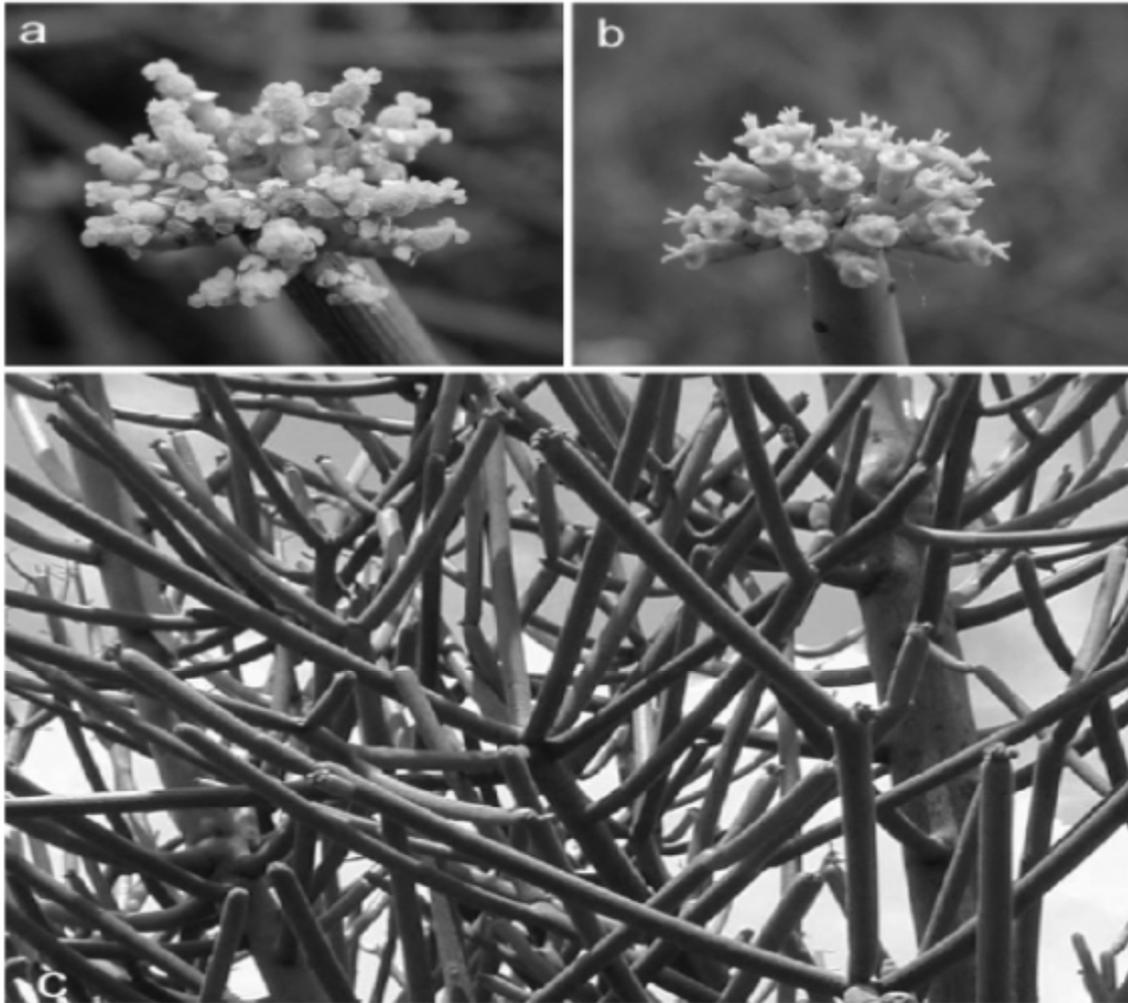


Figure 52: Photos de la Plante Euphorbiaceae (1)

### III. EPIDEMIOLOGIE

#### 1. Fréquence et incidence :

- Dans le monde

Le LB est le plus fréquent des lymphomes non Hodgkiniens de l'enfant et le 3ème cancer en pédiatrie (3). En effet, L'incidence du LB varie considérablement selon les régions du globe : 36,1 cas par million d'enfants en Ouganda, 18 par million au Nigeria, 1,7 par million à Bamako, 0,5 par million en Angleterre. C'est la première tumeur maligne de l'enfant en Afrique sub-saharienne ; elle y représente en effet 30 à 60% des cancers de l'enfant (33).

Selon la classification de l'OMS, on distingue trois formes à savoir :

ü Le LB endémique :

- Il représente environ 90% des diagnostics de lymphome et 50% de l'ensemble des cancers de l'enfant) (44-47).
- L'incidence est de 15 000 à 25 000 nouveaux cas pendant les 15 premières années de la vie (48).
- Le pic d'âge est de 6 ans.
- la maladie est deux fois plus fréquente chez les garçons que chez les filles (1).
- Il est très répandu en Afrique équatoriale, ainsi que l'Est africain, les régions proches du niveau de la mer dans l'Ouest africain, et la Papouasie Nouvelle-Guinée (6).
- Cette distribution géographique en Afrique Noire coïncide avec l'endémie palustre (à l'ouest : 10° latitude nord, 15° latitude sud, et à l'est : 5° latitude nord, 20° latitude sud), avec des facteurs climatiques bien définis : température >16°C, altitude <1500 m, pluviométrie annuelle supérieure à 50 cm. Une incidence identique au LB endémique a été retrouvée en

Papouasie Nouvelle-Guinée. A Madagascar, le LB existe dans les régions d'endémie palustre (33).

- Il est associé au virus Epstein Barr dans 95% des cas (49,50).

ü Le LB sporadique :

- Il représente 30 à 50% des lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant (51).
- L'incidence annuelle est de 2 cas pour un million d'enfants de moins de 18 ans (52,53).
- Il survient le plus souvent chez les enfants âgés entre 3 à 12 ans (la moyenne d'âge variant entre 6 et 8 ans), et les jeunes adultes âge moyen de 12,2 ans (54).
- Il n'a pas de répartition particulière comme la forme précédemment décrite puisqu'il est retrouvé dans les zones suivantes : Europe, Etats-Unis, Amérique Latine, Asie, l'Afrique du Nord, et le moyen orient.
- Il est associé à l'Epstein-Barr Virus chez 15% des patients (49,50).

ü Le LB liée à l'Immunodéficience :

- Sa distribution est inégale. Le LB lié au sida a été rapporté en Occident surtout chez des homosexuels (33).
- La forme associée à l'immunodéficience survient principalement chez les patients séropositifs, mais peut toucher aussi les allogreffés et les patients atteints d'immunodéficiences congénitales, tels que le syndrome de WiskottAldrich, l'ataxie télangiectasie ou Maladie lymphoproliférative liée au X (49,55).
- L'incidence aux Etats-Unis est de 22 pour 100 000 personnes-années (56)

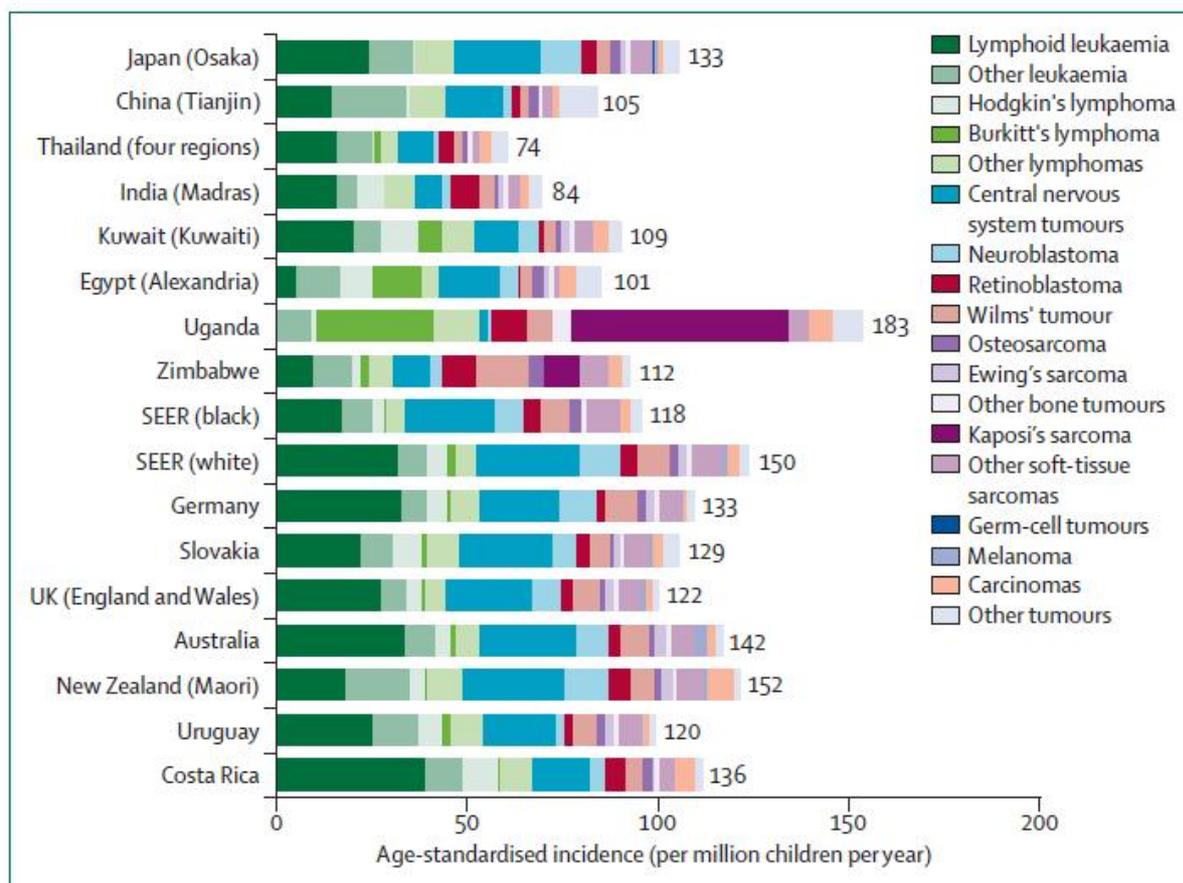


Figure 53: Incidences des cancers infantiles (y compris le LB en verts) dans certaines populations dans les années 1980 (57,58).

- Au Maroc

Les LNH représentent 20% des cancers de l'enfant (48), puisqu'ils constituent la seconde cause d'hospitalisation au service d'hémo-oncologie pédiatrique à l'hôpital 20 Août (59) et la deuxième cause d'hospitalisation à l'UHO du service de pédiatrique de Fès. Faute de registre national, l'incidence du LB quant à lui demeure inconnue. Mais de manière certaine, il constitue la principale tumeur solide rencontrée dans les unités d'oncologie pédiatrique. Son profil épidémiologique correspondrait d'avantage au lymphome occidental. Ainsi, le Maroc serait une zone de transition entre le lymphome endémique et sporadique (60).

A Rabat, le nombre total de LB répertorié entre 1999 et 2010 est de 257 soit 84% de tous les lymphomes non hodgkiniens (61).

A Fès, on a réalisé une étude entre 2011 et 2015 où on a recensé 600 cas de cancers pédiatriques en tout, dont 49 étaient des LB soit un taux de 8,1% de l'ensemble des cancers colligés durant cette période ; Le LB représente 36,8% de l'ensemble des lymphomes enregistrés, et 61,2% des LNH. On remarque en outre une augmentation de l'incidence des cas au fil des années, c'est ainsi qu'on est passé de 5,8% des cas en 2011 à 12,8% des cas en 2015.

## 2. Age et Sexe

- o Europe, Etas-Unis (USA) :

L'étude de Georgakis MK. et al. (62) comparant 2 groupes, l'un en Europe et l'autre aux USA, est ressorti avec les résultats suivant :

- Pic d'âge à 4 ans avec des âges extrêmes allant de 3 ans à 14 ans.
- Prédominance masculine dans les deux groupes avec un sexe ratio homme/femme de 3,8.

○ Chine

Dans la série de Bi CF. et al (63):

- L'âge moyen est de 10,3 ans avec des extrêmes d'âge allant de 2 à 18 ans.
- Prédominance masculine avec un sexe ratio H/F de 9,75.

○ Moyen orient

La série de Eldar AH. et al. a rapporté (64) :

- Un âge moyen de 8,9 ans avec des extrêmes allant de 2,5 à 20 ans.
- Prédominance masculine avec un sexe ratio de 2,5.

○ L'Afrique :

L'étude fait par Harif M. et al portant sur plusieurs pays de l'Afrique a montré (4):

- Un âge moyen de 6 ans pour des extrêmes de 0 et 17 ans.
- Une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,9.

○ Sud de l'Afrique :

L'étude de Stefan DC. Et al (39):

- Une moyenne d'âge de 5,6 ans.
- Prédominance masculine avec un sexe ratio de 2,0.

○ MALI :

Une étude faite au service de pédiatrie du CHU GABRIEL TOURÉ, réalisée chez les enfants de moins de 10 ans Pr TOGO B. et al. Rapporte (65) :

- Des extrêmes d'âge entre 5 et 15 ans.
- Prédominance masculine avec un sex-ratio homme /Femme de 1,7.

○ Madagascar

Une Etude réalisée au service d'oncologie d'Antananarivo par RAFARAMINO F. a montré (66):

- Une prédominance de la tranche d'âge de 6-9 ans et un âge minimal de 2,6.
- Une prédominance masculine avec un sex Ratio Homme/femme de 1,7.

- o Burkina Faso

A Ouagadougou en Burkina Faso, Zongo N.et al.(67) Parle de :

- Un âge moyen de 7,71 ans avec des extrêmes allant de 2 à 26 ans mais Les enfants moins de 14 ans y ont représenté 87,17 % des cas.
- Prédominance masculine avec un sex-ratio de 2,07.

- o Mozambique

L'étude menée par O'Callaghan-Gordo C.et al. entre 2004 et 2014 a montré (68) :

- Un âge moyen de 6,9 + /- 2,8 ans.
- Prédominance masculine avec un sexe ratio Homme/femme de 1,7.

- o Tanzanie, Ouganda et le Ghana

Dans l'étude d'Benjamin E. et al (69) :

- Un âge moyen de 7,1 ans (6,6 ans et 8 ans) avec des extrêmes allant de 0 à 14 ans et un pic dans la catégorie entre 6 et 8 ans.
- Un sexe ratio moyen des 3 pays de 1,5 (entre 1,2 et 1,8).

- o Tunisie

L'étude de F. Fadhila réalisée en Tunisie a objectivé (70):

- Un âge médian de 25 mois.
- Prédominance masculine avec un sex ratio Homme / Femme de 2,1.

- o Algérie

Dans la série de Ladjadj Y. (71) :

- Un âge moyen de 5.6 ans avec un pic entre 4 et 5 ans et des extrêmes allant de 2 à 14 ans.

- Une prédominance masculine avec un sexe ratio Homme / Femme de 2,26.

- o Maroc

*La série de N. Cherradi et al. (61)* réalisée à Rabat sur une période de 12 ans (janvier 1999 à décembre 2010), a montré :

- L'âge moyen est de 6 ans avec un pic de fréquence à 5 ans.
- Prédominance masculine avec un sexe ratio homme/Femme de 2,78.

*Dans la série de S. Sekkat*, étude rétrospective menée sur 15 enfants suivis pour LB maxillaire entre 2002 et 2006 à Rabat a montré (72):

- Un âge moyen de 6ans avec des extrêmes allant de 2 à13 ans.
- Une prédominance masculine soit un sexe ratio de 3,5.

*Dans notre série :*

- L'âge des patients au moment du diagnostic varie entre 2 et 15 ans avec une moyenne de 7,1 ans.
- La majorité des patients ont été diagnostiqués au cours de la première décennie de vie, avec un maximum de fréquence entre 3 et 6 ans (36,7% cas),
- Pour le sexe, la prédominance masculine est la règle, avec un sexe ratio 2,06.

On note que l'âge moyen de notre série correspond grossièrement à ceux rapporté dans la littérature, quand à la prédominance masculine il est aussi noté dans notre série, et elle est plus particulièrement similaire à celles rapportés dans les études concernant le LB sporadique, surtout ceux du nord de l'Afrique.

**Tableau 13 :** Les résultats des différentes séries concernant l'âge.

Séries	Année	Sex-Ratio	Age moyen
<i>KEITA M.</i> (Mali)	2005-2006	1,7	–
<i>ZONGO N.</i> (Burkina Faso)	1995-2004	2,07	7,71 ans
<i>O. C. Gordo</i> (Mozambique)	2004-2015	1,7	6,9 ans
<i>SEGBENA AY.</i> (Togo)	1997-1997	1,5	7,5 ans
<i>RAFARAMINO F.</i> (Madagascar)	1985-2000	1,7	–
<i>GEORGAKIS MK.</i>	USA	1990-2014	4,1
	UE	1990-2014	2,6
<i>HASSAN R.</i> (Brasil) (73)	1992-2004	2,0	5ans
<i>BI CF.</i> (Chine)	1990-2006	9,75	10,3 ans
<i>Eldar AH.</i> (moyen orient)	2000-2005	2,5	8,9 ans
<i>HARIF M. et al.</i> (afrique)	2001-2004	1,9	6 ans
<i>STEFAN DC.</i> (Sud Afrique)	1995-2004	2,0	6,6 ans
<i>FADHILA F.</i> (Tunisie)	1994-2014	2,1	2,6 ans
<i>LADJADJ Y.</i> (Algerie)	1979-1982	2,26	5,6 ans
<i>CHERRADI N.</i> (Rabat)	1999-2010	2,78	6 ans
<i>SEKKAT S.</i> (Rabat)	2002-2006	3,5	6 ans
Notre série	2011-2015	2,06	7,1 ans

### 3. Les conditions économiques et géographiques :

Le LB est fréquent dans les pays à faible et moyen revenus. Il est particulièrement plus fréquents dans les régions rurales (58,74)(75-77).

Plus que les 2/3 des malades de notre série provient du milieu rural soit 65,3% des cas. 79,6% des patients sont de bas niveau socio-économique, et 20,40% sont de niveau moyen, ceci confirme la majorité des observations notées dans la littérature (58).

Dans la série de Harif, 38% des cas habitent en Ville, et 17,1% dans les Banlieue de ville, 27% des villages, alors que 16,6% sont d'origine rurale (48). Les conditions socio-économiques sont précaires pour la plupart des patients : le revenu des parents était estimé très bas chez 152/343, et bas chez 49/343. Et seulement 12% des patients avaient une couverture sociale (48). Dans la 2ème série de Harif, le taux des patients avec une couverture sociale était de 10,1%, et le taux d'analphabétisme est de 41% chez les pères et 54% chez les mères (48). Ce pendant la totalité des enfants malgaches rapportés dans la série de *Rafaramino F.* était du milieu rural avec un niveau socio-économique bas (66). Par ailleurs l'étude menée par *Togo B.* à Mali a montré que 45% des cas sont des citadins et 41,5%, des enfants de paysans. La quasi-totalité des enfants de cette série était d'un niveau socio-économique défavorable avec des parents illettrés (95,8%) (65). Aux USA, 75% des enfants sont d'origine rurale. Par contre, dans les différents registres européens de l'Europe du Sud et de l'Est (SEE), on note la fréquence de l'origine urbaine, qui est entre 50 et 70% des cas, et atteint 95% des patients en Turquie (78).

## IV. PRESENTATIONS CLINIQUES

### 1. Délai de consultation :

Dans la série de *AY SEGBENA.*, le délai entre les premiers symptômes en relation avec la maladie et la consultation était variable entre 2 semaines et 8 mois avec une moyenne de 3 mois ; 25% des patients ont consulté moins d'un mois du début de la maladie, 21,4% entre un et deux mois (79). Ce délai est de 15 jours à 13 mois dans la série de *F. Rafaramino*, avec une moyenne de 4 mois (66). Il est de 4 jours à 10 mois dans la série algérienne de *Y. Ladjadj*, avec une moyenne de 2,4 mois (71). Enfin, dans notre expérience, ce délai a varié entre 2 jours et 4 mois avec une moyenne de 26 jours : 61,3 % des patients ont consulté moins d'un mois d'évolution et 20,4% des cas entre un et deux mois.

Le délai de consultation est considéré comme un facteur de pronostic de LB, celui-là est variable d'une série à l'autre en fonction du niveau intellectuel et socio-économique des familles des patients, ainsi que l'éligibilité des centres d'oncologie. Dans la série *M. Harif*, la distance parcourue par les patients pour accéder au soins dans les unités d'oncologie pédiatrique était variable entre 0 et 1250 Km (200 km en moyenne), avec un temps moyenne pour parcourir cette distance de 3 heures (supérieur à 10 heures dans 17%) (48).

### 2. Manifestations cliniques et circonstances de découverte :

Les LB peuvent envahir n'importe quel tissu (5), mais la présentation clinique reste dans la grande majorité des cas stéréotypée. Il existe des différences cliniques nettes entre la forme endémique et la forme sporadique. Les principales localisations tumorales selon l'origine géographique des patients sont :

La présentation clinique la plus fréquente dans le LB sporadique est la localisation abdominale (60-90%) (5,80). La deuxième localisation retrouvée est celle ORL (l'atteinte nasale, l'oropharynx, des amygdales ou des sinus, alors que l'atteinte

de la mâchoire n'est pas aussi fréquente) (6). La moelle osseuse est infiltrée dans environ 20% à 40% des cas, puis le système nerveux central dans 15 à 20% des cas (5). Cependant les localisations ganglionnaires périphériques, ne sont observées que dans environ 10 à 20% des cas. D'autres sites plus rares sont décrits, et comprennent le médiastin, la peau, les testicules, l'utérus, les seins et la glande thyroïde (5).

Les patients atteints d'un LB endémique présentent le plus souvent une atteinte mandibulaire ou ORL, associée ou non à une atteinte abdominale (60% des cas) (20). Les localisations neuro-méningées semblent plus fréquentes que dans les formes sporadiques (environ 30 à 40% des cas contre 10 à 20 %), par contre, une fréquence plus faible d'atteinte médullaire (environ 10 %) (5,81).

Dans le LB associée à l'immunodéficience, l'atteinte iléocœcale, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse sont fréquemment observés (7).

### 3. Les signes généraux :

Comme tous LNH, Les signes généraux sont de règle retrouvés, et peuvent précéder les autres signes spécifiques, il s'agit d'une AEG avec amaigrissement et fièvre, un syndrome anémique et une asthénie, ou un syndrome inflammatoire non expliqué (82):

Dans la série de J. Orem (83), 79,9% des cas ont présenté des signes généraux; 51,1% des enfants ont présenté une fièvre, 48,7% un syndrome anémique et 48,3% un amaigrissement. Alors que Y. Ladjadj, rapporte la présence de fièvre chez 12,2% des cas, et l'AEG chez 21% des cas (71). Au Mali, 66,7% des enfants avaient une AEG, dont 33,5% étaient maigres, et 29,2% étaient cachectiques (65). Dans la série de M. Harif, 13,5% des enfants présentaient une fièvre lors de la consultation, et 11,7% des signes d'infection au moment de diagnostic (48). Dans notre série, tous les patients ont présenté des signes généraux ; 40,8% des cas ont présenté une fièvre et 79,6% une AEG, un syndrome anémique a été retrouvé chez 16,2% des cas.

**Tableau 14 :** Résumant les différents signes généraux retrouvés dans les différentes séries de littérature.

séries	fièvre	AEG	Syndrome anémique	Pourcentage des patients ayant des signes généraux
J. Orem. (Uganda)	51,1%	48.3%	48.7%	79,9%
Y. Ladjadj (Algérie)	12,2%	21%	-	-
B. Togo (Mali)	-	66,7%	-	-
CD. Bi (chine)	-	-	-	36%
Notre série	40,8%	79,6%	16,2%	100%

#### 4. Les signes digestifs :

##### § Selon les formes cliniques

*Dans les formes sporadiques*, l'atteinte abdominale est le mode de présentation classique (environ 60% des cas) (86). Elle prend naissance au dépend des plaques de Peyer au niveau iléo-caecale ou des ganglions mésentériques avec une extension rapide aux structures de voisinages (87). En revanche, chez l'enfant et contrairement à l'adulte, l'estomac et le colon sont rarement touchés (88), Idem pour les localisations rectale et hépatique (Seulement 6 cas sont rapportés dans la littérature) (89,90).

La symptomatologie clinique comprend (91,92): L'asthénie, les nausées et vomissements, les troubles de transit, des douleurs abdominales vagues, ainsi qu'une masse abdominale à l'examen clinique (80% des cas) siégeant électivement au niveau de la fosse iliaque droite (FID) (région ileo-coecale (80%)) (1), ou en péri-ombilicale (mésentérique), quoiqu'elle peut prendre n'importe quelle autre localisation (93).

*Dans les formes endémiques*, l'atteinte abdominale est moins fréquente (31% des cas), mais n'a pas exactement les mêmes caractéristiques que celles retrouvées dans les formes sporadiques. Les localisations semblent beaucoup plus diffuses avec en plus une atteinte péritonéale et rétro-péritonéale (péritoine, mésentère, rein et

ovaire) (91). C'était typiquement le cas dans une étude algérienne (71). Mais dans les séries africaines (52), l'atteinte ORL prédominait sur l'atteinte digestive, la précédait dans 60% à 80% des cas et s'y associant dans 4,2% des cas (6).

*Dans notre étude*, Les signes révélateurs étaient digestifs chez 69% patients, avec prédominance des douleurs abdominales d'intensité variables dans 53,1% des cas, des masses abdominales dans 44,9% des cas avec ou sans une distension abdominale. Les troubles de transit (constipation, diarrhée) sont observés chez 14,3% des cas, alors que 3 patients ont présenté un syndrome occlusif, compliqué de rectorragie.

Tableau15 : Récapitulatif des symptômes digestifs dans différentes séries

	Douleurs abdominales	Distension / masse abdominale	Trouble transit	Syndrome occlusif
Togo B, Keita M (Mali)	-	4,2%	-	-
Série de C patte (France) (94)	62%	25%	-	-
Série de Y. Ladjadj (Algérie)	20,4%	100%	14,2%	4,8%
Notre série	53,1%	44,9%	14,3%	6,1%

## § Selon la symptomatologie clinique

### • Masse abdominale

Les tumeurs abdominales sont de l'ordre de 46,5% dans la série de BI. dont 81,4% sont inférieurs à 5 cm et seulement 16.3% supérieures à 10 cm (85). Dans la série de C. Patte, la taille des tumeurs a varié entre 2 et 25 cm, avec majoritairement des tumeur supérieurs à 5cm (61,3%) (94). M. Harif a noté des tumeurs abdominales chez 47% des patients dont 50% sont supérieures à 10 cm et 17% siègent au niveau du carrefour iléo-caecale (48).

Dans notre série, 86,6% des patients (n=21) ont présenté une masse abdominale. La taille et le siège étaient variables, allant de petites tumeurs de quelques cm (< 5 cm dans 40% des cas) à de volumineuses tumeurs prenant tout l'abdomen (et >10 cm dans 33,4% des cas) avec distension abdominale (39%) et CVC (12,1%).

- L'hépatosplénomégalie (HSPM)

Un seul cas d'HSMG est noté dans la série chinoise de BI (85), dans notre étude, l'examen clinique a objectivé une SMG chez 4 patients (9,7% des cas), ainsi qu'une hépatomégalie chez 4 patients (9,7 % des cas). A noter que les signes de dissémination lymphomateuse sont peu détectés à l'examen clinique, mais plutôt décelés lors du bilan d'extension.

## 5. Signes ORL

Le LB prend généralement naissance au niveau de l'anneau de Waldeyer (Cavum, amygdales) rarement au niveau des os de maxillaires, la mandibule, le palais, les joues, la langue, la gencive, la lèvre inférieure, les amygdales, le nasopharynx, le sinus maxillaire, l'orbite, l'ethmoïde, le sphénoïde, l'os mastoïdien, l'os occipital, l'os frontal et la thyroïde (83,95,96).

L'atteinte ORL dans les formes sporadiques se fait surtout au dépend des ganglions cervicaux ainsi que la mandibule, contrairement au LB endémique où l'atteinte ORL concerne plutôt le maxillaire supérieur (5,6). Le signe révélateur, est soit une tuméfaction maxillaire ou cervicale (le plus souvent) (5,6), soit des signes indirects en rapport avec une compression ou envahissement des structures sous-jacentes (épistaxis, obstruction nasale ou pharyngée, tuméfaction mandibulaire s'accompagnant d'un aspect caractéristique de déchaussement des dents) (65). L'examen objective des tumeurs au dépend de la maxillaire supérieur ou de la

mandibule, le maxillaire est 2 fois plus souvent atteint que la mandibule dans le LB endémique, à l'inverse de ce qui est noté dans le LB sporadique (97-99). L'examen endo-buccal révèle une tuméfaction osseuse mal limitée, de consistance ferme et élastique, recouverte d'une muqueuse normale ou hypertrophique, avec des dents mobiles et des germes dentaires en voie d'expulsion en regard. La tuméfaction ne s'ulcère pas spontanément, mais à un stade plus avancé, la tumeur devient énorme, elle envahit la cavité buccale, pouvant même s'extérioriser (97,98,100).

Dans notre série, les signes ORL sont présents chez 26 patients soit 53% des cas. Ils sont faits essentiellement de masses cervicales dans 71,4% des cas, de masses maxillaires dans 34,6% des cas et une hypertrophie amygdalienne dans 38% des cas. Les signes de compressions de type limitation de l'ouverture buccale, dysphagie, hyper-sialorrhée, ronflements nocturnes ont été retrouvés dans 18,3% des cas. A noter enfin que l'envahissement du massif facial peut être rapide, avec extension à tous les quadrants maxillaires, au nasopharynx et à l'orbite donnant ainsi une exophtalmie (97,98). La découverte d'adénopathies cervicales hautes associées est un signe de grande valeur d'orientation et de pronostic (97).



Figure 54 : Tumeur jugale avec extension endo-buccale.

Tableau16 : Comparant les taux des différentes atteintes ORL dans la littérature.

Séries	Masse maxillaire supérieure	Masse mandibulaire	Masse cervicale	Masse oro-pharyngée avec ou sans compression tumorale
Wilson JB. (Ouganda (101))	17%	70%	12%	-
Togo B. (Mali (65))	39,3%	28,6%	-	53%
CD. BI (Chine (85))	16,3%		16,3%	32,6%
Bendisari (Algérie (71))	5,2%	7%	22%	15%
Boerma et al (Netherlands. (102) (103))	25%	67%	-	8%
Cardy AH. et al (Kuwait (51))	10%			7,3%
notre série	53%			
	22,4%	34,6%	71,4%	38%

## 6. Autres :

Autres signes sont rapportés dans la littérature, ils sont en rapport avec une dissémination tumorale dans les différents tissus :

- L'atteinte neurologique :

L'envahissement neurologique peut être lié à l'extension d'un processus facial, maxillaire ou endonasal, ou par envahissement neuroméningé. Les signes neurologiques étaient les circonstances de découverte dans 4,1% des cas (71). dont 2 cas ont présenté une paraplégie brutale dans l'étude de TOGO (65). 15% des patients séropositifs ont présenté une paraplégie avec incontinence sphinctérienne au sud de l'Afrique ou des paralysies des nerfs crâniens, essentiellement une paralysie faciale ou diplopie (5).

Dans notre série, les signes neurologiques sont répartis ainsi : 1 cas de crises convulsives, 8 cas de PF et 3 cas de paralysie d'autres nerfs crâniens (II, III, V), et 1 seul cas de paraplégie.

- L'atteinte ganglionnaire :

Contrairement aux autres lymphomes, l'atteinte ganglionnaire dans le LB est moins fréquente par rapport aux atteintes extra-ganglionnaires (6,94). Elle est estimée à 25% dans la série de A.Y. SEGBENA (65), et à 16% dans celle de BI (85). Y. Ladjaj rapporte dans sa série 1 seul cas d'atteinte ganglionnaire superficielle associée à une atteinte abdominale (71), alors que les 2 cas d'atteinte ganglionnaire rapportés dans l'étude de *Bendisari* étaient des ADP superficielles isolées (71). Dans notre série, 51% des patients ont présenté une atteinte ganglionnaire, quasi-constamment, elle est concomitante à une atteinte abdominale et/ou ORL, et elle est isolée chez seulement un patient.

- L'atteinte Ophtalmique :

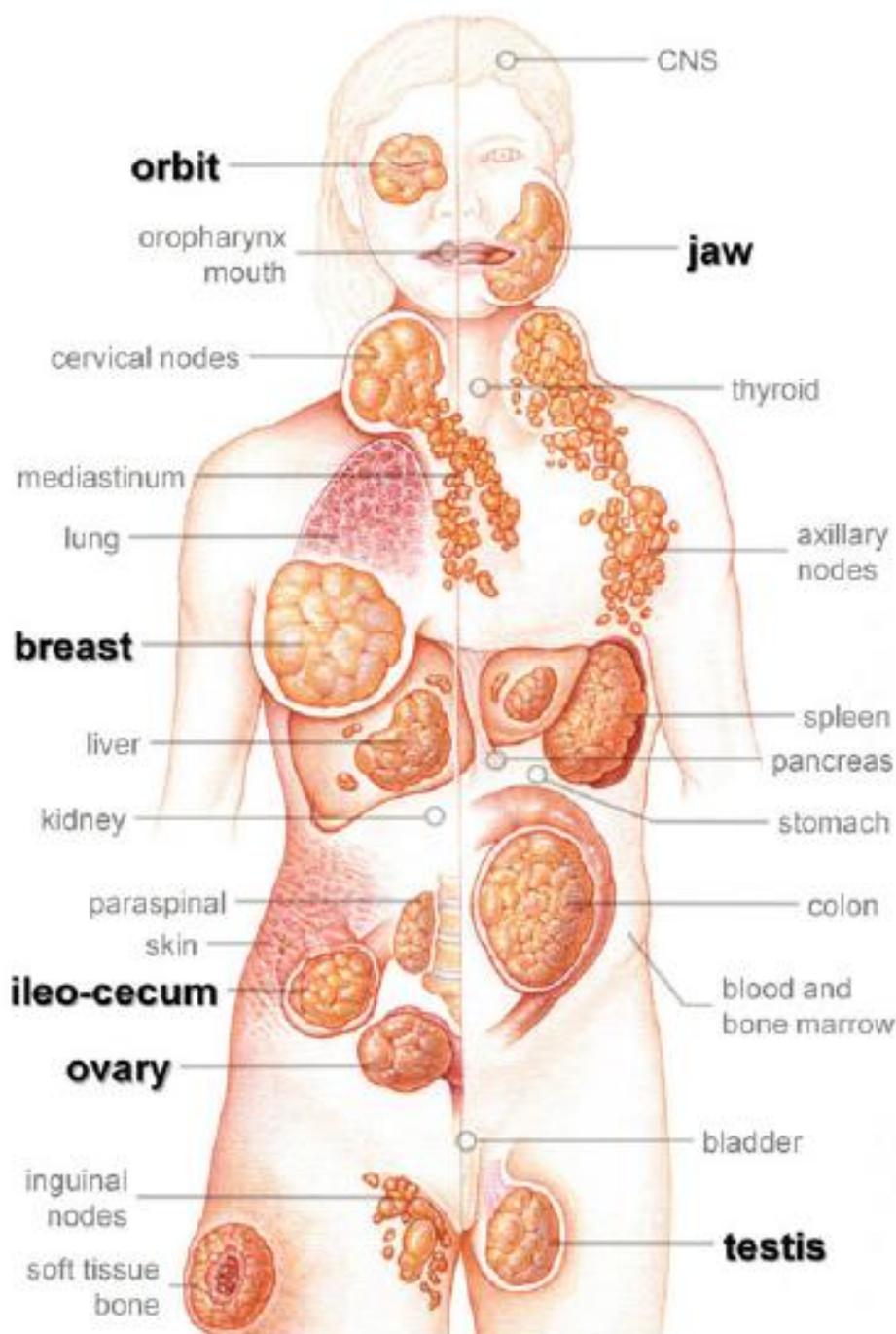
Les signes ophtalmologiques tels que l'exophtalmie, la diplopie ou l'ophtalmoplégie peuvent se rencontrer après une extension de la tumeur à localisation maxillo-ethmoïdale ou endo-nasale, en endo-orbitaire. Ils sont rares et témoignent d'un stade évolutif de la maladie (106).

A.Y. SEGBENA et al ont rapporté l'exophtalmie chez 42,9% des cas dans la série du Togo (65). Par contre, l'atteinte oculaire dans notre série n'est retrouvée que dans 6,1% des cas, il s'agit d'un cas d'exophtalmie avec cécité monoculaire et une cécité avec strabisme chez 2 patients.

- L'atteinte Respiratoire :

Elle est due soit à un épanchement pleural ou une compression par une atteinte médiastinale haute ou basse. 11,5% des patients ont présenté une gêne respiratoire dans la série de TOGO (65), alors que dans l'étude de M. KEITA du Mali, le nombre de

patient ayant des symptômes respiratoires était de 3,7% (107). Dans notre étude, la dyspnée était présente dans 18,2% des cas, et le syndrome d'épanchement pleural chez 38% des cas.



**Figure 55:** Schéma résumant tous les sites d'apparition primaires ou d'extension possible dans LB (2).

## V. DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION :

La très grande agressivité des LB due au grand pouvoir prolifératif des cellules malignes, impose que le diagnostic et le bilan soient rapides. Les localisations systématiquement recherchées permettent la classification et l'orientation du traitement.

Après un bilan clinique fait d'un examen clinique détaillé à la recherche de manifestations cliniques d'envahissement des divers tissus et organes et à la recherche d'atteinte d'organes superficiels accessibles au prélèvement cytologique permettant la confirmation de diagnostic, une atteinte ORL et une atteinte neurologique spécialement une paralysie faciale périphérique ou atteinte d'autres nerfs crâniens. Les investigations paracliniques doivent aussi être rapides et ne doivent en aucun cas retardés la prise en charge thérapeutique.

### 1. Bilan radiologique

#### a) Radiographie thorax

La radiographie thoracique de face et de profil est un examen de base, elle a longtemps servi de référence dans le bilan d'extension, mais est de plus en plus supplantée par les nouvelles techniques. Elle reste utile dans les formes thoraciques des lymphomes et permettant de dépister une atteinte médiastinale ganglionnaire, pulmonaire, parenchymateuses, pleurale ou pariétale (108).

En effet, la localisation thoracique médiastinale ou parenchymateuse dans les LB est rare (109). La radiographie thorax révèle dans la plupart de temps un épanchement pleural, le plus souvent exsudat (110).



Figure 56 : Radiographie thoracique d'un patient atteint de LB montrant un épanchement pleural de moyenne abondance à gauche et minime à droite.

Dans l'étude de DUNNICK et al, les anomalies thoraciques liées au LB décelées dans la radiographie du thorax étaient présentes chez 12 patients (30%). L'épanchement pleural, l'anomalie la plus fréquente, était présent chez 22,5% des patients (bilatéral 56% ou unilatéral 44%) et 5% avaient une adénopathie médiastinale (111). Dans notre série, la radiographie thoracique a été réalisée chez 47/49 patients, soit 95% des cas, elle a été normale dans 71,4% des cas, et elle a objectivé un épanchement pleurale isolé dans 20,6% des cas, un élargissement médiastinal dans 1 seul cas (2%).

b) Radiographie de la face :

Dans la radiographie de la face on peut objectiver des images radio-transparentes de lyses osseuses mal limitées et irrégulières, qui sont mieux visualisées dans l'orthopontogramme (112,113). Il semble que l'un des signes les

plus précoces soit, au niveau alvéolo-dentaire, la disparition de la lamina dura avec un élargissement de l'espace desmodontal ; les dents semblent ainsi «suspendues dans la tumeur », ce qui explique leur mobilité au stade initial et le refoulement des germes à un stade plus avancé (114). L'évolution se fait par atteinte médullaire avec destruction micro-géodique multiloculaire de la trame osseuse. Ces lésions confluent, réalisant de larges plages d'ostéolyse effaçant les contours du massif facial. Cependant, il n'existe pas d'aspect réellement pathognomonique : réaction périostée, images classiques en « feu d'herbe » et envahissement des parties molles. De même, des aspects d'opacité des cavités aériques de la face peuvent se rencontrer (115). Quoi qu'il en soit, c'est le bouleversement général des structures osseuses de la face, alternant images d'ostéolyse et opacités sinusiennes dans un contexte de désordre dentaire, qui est le plus fréquent. La tomодensitométrie est l'examen de référence pour étudier l'extension locorégionale de la tumeur (sinus, orbite), notamment au niveau osseux (35).

Dans la série de A.Y. SEGBENA, Les radiographies ont permis de noter 28,6% de cas d'ostéolyse, 21,4% de cas d'opacité des sinus et 17,9% de cas de désorganisation de l'articulé dentaire (79). Dans 3/4 des cas, la radiographie de la face a objectivé des micro-géodes avec plages d'ostéolyse (115). Dans notre série, la radiographie de face a été réalisée chez 12 patients (30%), elle a objectivé des ostéolyses maxillaires dans 8 cas (16,32%). Alors que l'Orthopantomogramme a été réalisé chez un seul patient et a relevé de multiples foyers ostéolytiques avec opacité comblant la moitié inférieure des deux sinus maxillaires.



Figure 57: Orthopantomogramme objectivant multiples foyers ostéolytiques avec opacité comblant la moitié inférieure des deux sinus maxillaires (99) .

### c) L'échographie

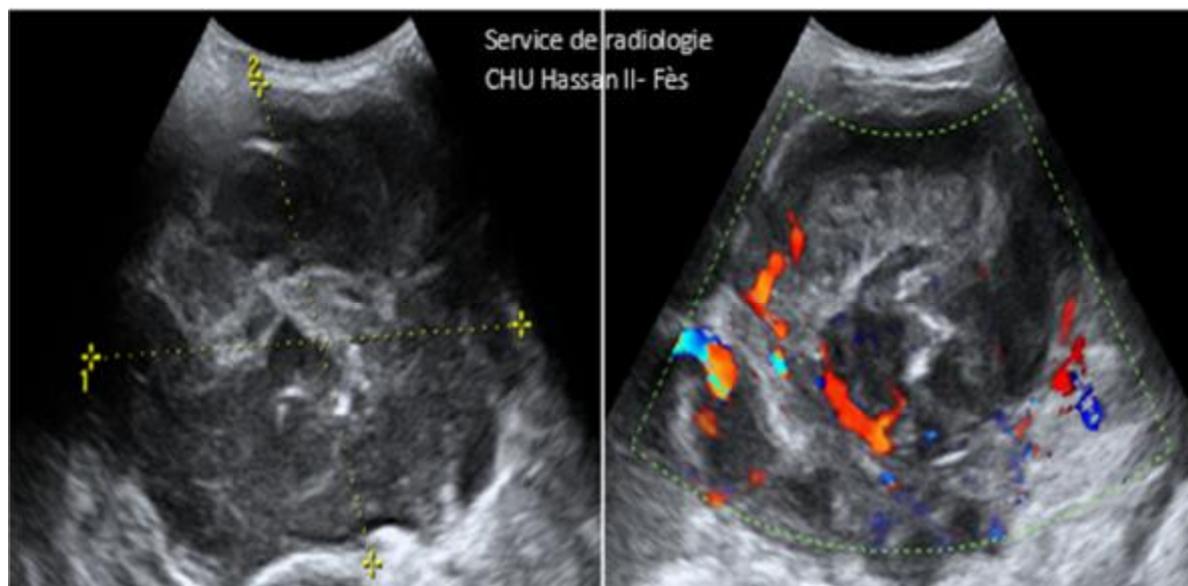
L'échographie occupe une place prépondérante du fait de sa disponibilité, de son rendement diagnostique et de son caractère non irradiant.

L'échographie abdominale, anodine et fiable, est l'examen de première intention pour l'exploration des masses abdominales de l'enfant. Elle offre l'avantage d'un examen en temps réel ne nécessitant pas de prémédication. Elle permet, en cas de découverte d'une augmentation de volume de l'abdomen, de confirmer la présence d'une masse abdomino- pelvienne et de faire le diagnostic différentiel avec une lésion non tumorale. Son caractère non invasif permet de répéter l'examen en cours du traitement, notamment pour la surveillance de la réponse à la chimiothérapie.

L'échographie permet d'objectiver un épaissement pariétal digestif hypoéchogène souvent hypervascularisé, avec perte de la différenciation de la paroi, et/ou une masse hypoéchogène hétérogène correspondant à des adénomégalies mésentériques ou rétropéritonéales, une hépato- splénomégalie ou des nodules

rénaux témoignant de l'infiltration tumorale, un épanchement intrapéritonéal, et parfois des signes d'invagination intestinale aiguë (Figure 58). (116).

Dans le cadre du bilan d'extension, l'échographie garde la primauté pour l'étude des localisations hépatiques, spléniques et ganglionnaires (117,118). Mais elle est beaucoup moins sensible que le scanner (qui explore mieux les tractus digestifs), et ne permet pas d'études comparatives aussi précises que le scanner (119,120). Dans notre expérience, l'échographie a objectivé une tumeur primitive abdominale dans 69% des cas et un épaissement digestif chez 59% des cas. Parmi les 41 malades ayant une atteinte abdominale, l'échographie l'a détecté dans 36 cas, 60% des cas ont une masse > 5 cm.



**Figure 58:** Processus lésionnel intra-péritonéal au dépend d'une anse iléale, mal limité hétérogène, prenant le doppler couleur et mesurant 67x56x74.

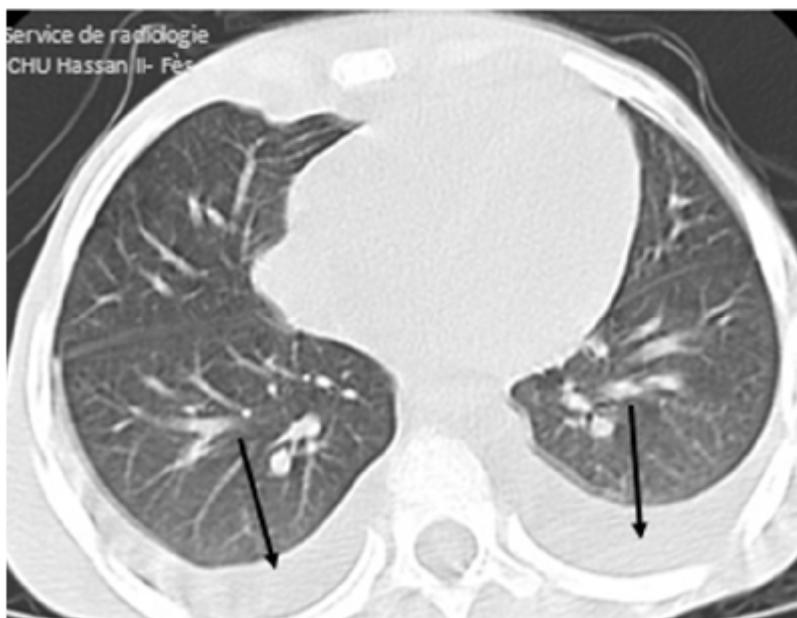
#### d) La TDM

L'examen scénographique est plus délicat à réaliser car il nécessite souvent une prémédication chez le petit enfant. La TDM thoracique est réalisée le plus souvent avec injection du produit de contraste iodé pour une meilleure étude des structures vasculaires et des parenchymes, et il est préférable d'utiliser une épaisseur de coupes reconstruites de 5 mm (108). Le scanner est l'examen d'imagerie de référence dans

le bilan d'extension d'un LNH. Il permet en même temps d'effectuer un bilan complet des atteintes extra-ganglionnaire et ganglionnaire (123).

La TDM thoracique peut révéler plus de lésions thoraciques que la radiographie du thorax (124):

L'épanchement pleural est observé dans 50% des cas, souvent unilatéral et généralement exsudat, il peut contenir des dépôts pleuraux. L'épanchement péricardique peut se voir aussi, et il est souvent associé à l'épanchement pleural. Cependant l'atteinte médiastinale, contrairement au lymphome de Hodgkin (60%) et aux autres LNH (20%) (125), est exceptionnelle en LB (125-127), elle siège au niveau médiastinale antérieur ou moyens, rarement postérieur (128). Quant à l'infiltration parenchymateuse, elle est rare et estimée à 5% dans tous les LNH, elle n'est pas toujours associée à des adénopathies hilaires ou médiastinales, elle peut prendre plusieurs images radiologiques : des nodules irréguliers, parfois des cavitations; une Infiltration interstitielle; des foyers de condensation ; une masse tissulaire ; parfois une composante kystique (129), les calcifications sont habituellement observées après le traitement (130).



**Figure 59:** Coupe axiale d'une TDM thoracique objectivant un épanchement bilatéral de faible abondance au cours d'un bilan d'extension de LB.

La TDM abdominale et pelvienne est plus fiable que l'échographie pour la détection des masses et adénomégalies abdominales et pelviennes, sans qu'elles soient gênées par les gaz digestifs. Pour cette raison, la TDM est l'examen de choix utilisé dans les bilans d'extension de lymphomes abdominaux, et plus tard elle peut servir de référence dans l'estimation de la réponse thérapeutique. Quand une biopsie est nécessaire, elle peut se faire sous contrôle écho ou tomодensitométrique (119,120). Tous les organes peuvent être atteints :

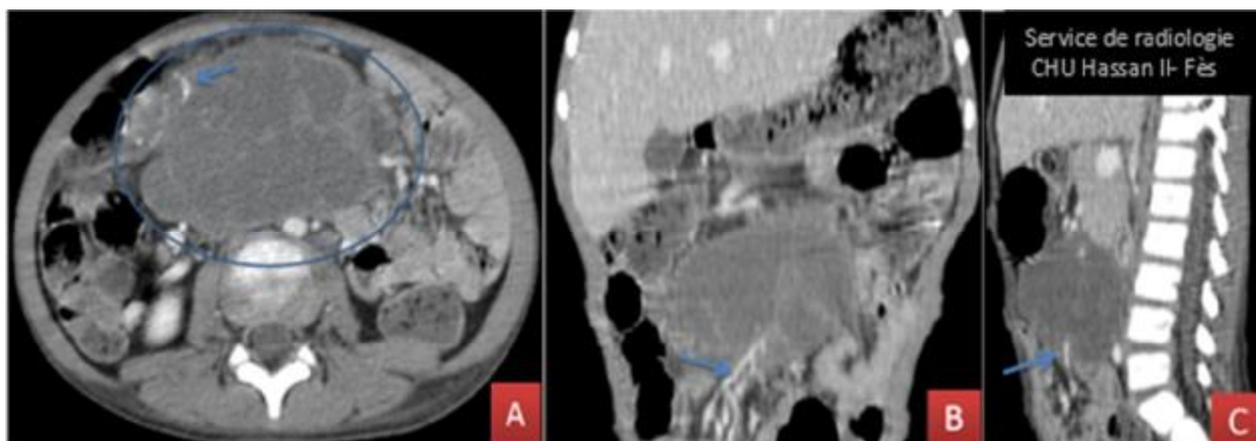
- Tractus digestif gastro-intestinal

La partie distale intestinale : l'iléon, le caecum et l'appendice sont des sites communs d'atteinte du lymphome non hodgkinien, y compris le LB. Par ailleurs, l'atteinte du tractus gastro-intestinal proximal se produit également. L'atteinte gastrique dans est rare (131), et se traduit par l'infiltration diffuse de la paroi gastrique (132) puis extension vers médiastin postérieur le long de l'oesophage (133).

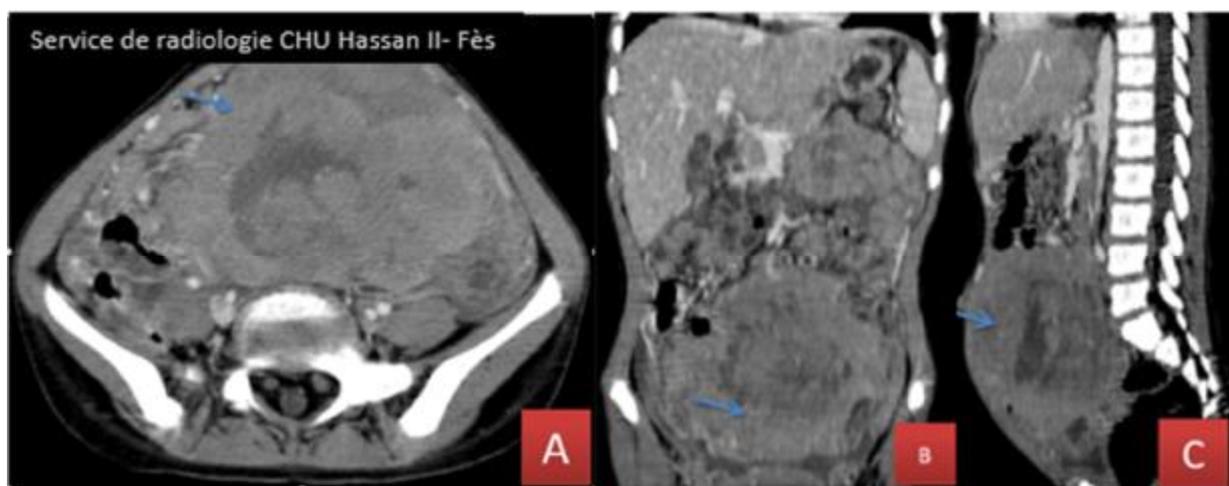
Le LB affecte principalement la région iléo-caecale chez les enfants de moins de 16 ans. L'iléon terminal est l'emplacement le plus fréquemment signalé chez les enfants, probablement en raison de la forte concentration de tissu lymphatique dans cette région de l'intestin (134). La TDM révèle une masse focale et un épaissement pariétal diffus circonférentiel, souvent multifocal avec rétrécissement et parfois dilatation luminale, associée à des adénopathies mésentériques Les lésions de perforation de l'intestin avec formation d'abcès peuvent se produire mais sont peu communes (133,135).

La fréquence de la localisation appendiculaire des LNH est inférieure à 1 à 3%, et la présentation clinique la plus fréquente est un syndrome appendiculaire fébrile. Le diagnostic ce fait après étude anatomopathologique de la pièce chirurgicale d'appendicectomie lorsque l'atteinte est très localisée (136). Puisque l'implication

appendiculaire du LB est si rare, il n'est pas surprenant que les résultats de l'imagerie dans ce cas ne soient pas spécifiques. On retrouve un élargissement important de l'appendice avec maintien de son apparence vermiforme et épaissement épais diffus à cause de l'infiltration lymphomateuse de la paroi appendiculaire, associé à l'infiltration de la graisse péri-appendiculaire (136,137). L'atteinte colique et rectale sont rares aussi (111).



**Figure 60:** TDM abdominale après injection de PDC en coupe axiale (A), coronale (B) et sagittale (C) montrant une masse ganglionnaire intra-péritonéale, mésentérique, bien limitée, de contours lobulés, massivement rehaussée de façon hétérogène après contraste, mesurant 83 x 53 x 74mm. Elle engaine les vaisseaux mésentériques et ses branches de division sans les envahir (Flèche).



**FIGURE 61:** TDM abdominale après injection de PDC en coupe axiale (A), coronale (B) et sagittale (C) : Processus lésionnel intra-péritonéal (Flèche), mal limité, hétérogène, à double composante, charnue rehaussée de façon hétérogène après contraste et liquidienne nécrotique, mesurant 101 x 127 x 112 mm. Ce processus est développé au dépend de la paroi d'une anse intestinale iléale.

- Hépatique

Bien que le lymphome hépatique primaire soit rare, une atteinte hépatique dans le LB a été signalée chez 14% à 17% des patients (138,139). Il s'agit d'une infiltration diffuse faite de lésions nodulaires franchement hypoéchogènes à l'échographie et faiblement hypodenses à la TDM, sans nécessairement trouver une hépatomégalie (108).

- Splénique

La rate n'est pas souvent impliquée dans le LB, son atteinte est retrouvée dans 15% des cas selon les différentes séries (140). Cependant, les anomalies radiologiques les plus fréquentes se résument en une SMG homogène diffuse, ou hétérogène siège de nodules hypoéchogènes à l'échographie, hypodenses non rehaussés au scanner (133,134,139,141).

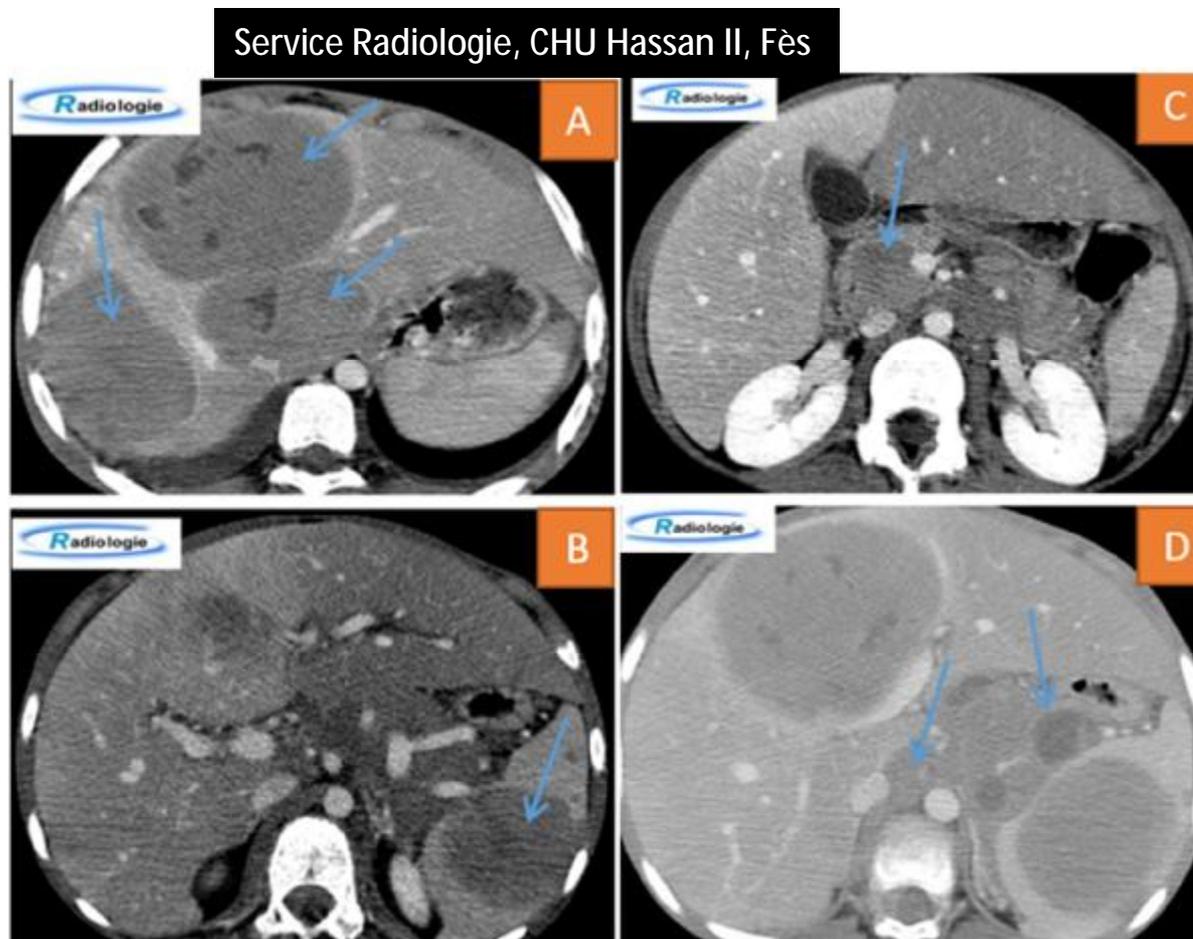
- Rénale :

En général, l'atteinte rénale est plus retrouvée dans les LNH que dans le Hodgkin (142). A la TDM, l'atteinte rénale du LB comprend le plus souvent la néphromégalie (90%), des nodules bilatéraux multiples (60-70%) ou focales (20% à 30%) hypodenses avec rehaussement minime, une hydronéphrose due à une obstruction urétérale (50%) est également observée. À l'échographie, les reins peuvent présenter une échogénéité corticale accrue (60%) avec ou sans masse iso ou hypoéchogène. Les calculs rénaux, associés au SLT après la chimiothérapie, ont été observés à l'échographie et au scanner (143). Bien que le LB réponde bien à la chimiothérapie, l'atteinte rénale peut progresser à une insuffisance rénale due à une obstruction chez environ un tiers des patients (144).

- Autres localisations abdominales :

Autres localisations sont moins fréquentes comme l'ascite qui est un constat commun et se produit chez 25% des patients atteints de LB (129). Le diagnostic du LB peut souvent être effectué par la paracentèse (145). L'infiltration pancréatique est

observée dans environ 10% des cas (141). L'atteinte lymphomateuse péritonéale apparaît, à l'échographie, comme des masses mésentériques hypoéchogènes ou, rarement comme un gâteau omental, mais elle est rare chez les enfants (145,146).



**Figure 62:** TDM abdominale C+ en coupe axiale montrant un envahissement diffus :

(A) Foie est augmenté de taille, de contours réguliers, siège de 03 volumineuses masses tissulaires, bien limitées, rehaussées de façon hétérogène après injection du PCI délimitant des zones de nécroses.

(B) La rate est augmentée de taille mesurant 14x8 cm siège de plusieurs lésions et masses hypodenses après contraste, renfermant des zones de nécrose, mesurant 60 mm pour la plus volumineuse (medio splénique)

(C) Le pancréas est également augmentée de taille, siège d'une lésion hypodense au niveau de sa tête (Flèche), rehaussée de façon hétérogène après contraste et mesurant 27x 24 mm

(D) Coulée tissulaire intra péritonéal en inter hépato splénique (Flèches) avec extension vers le rétro péritoine, hétérodense, contenant des zones nécrotiques et moulant les structures de voisinage.

- Gonadique :

Les tumeurs testiculaires, en général, sont rares chez les enfants (147). L'implication des testicules dans les LB a été rapportée chez environ 5% des patients [38, 39]. L'échographie reste la technique d'imagerie principale et objective le plus souvent des lésions testiculaires hypo-échogènes (147,148).

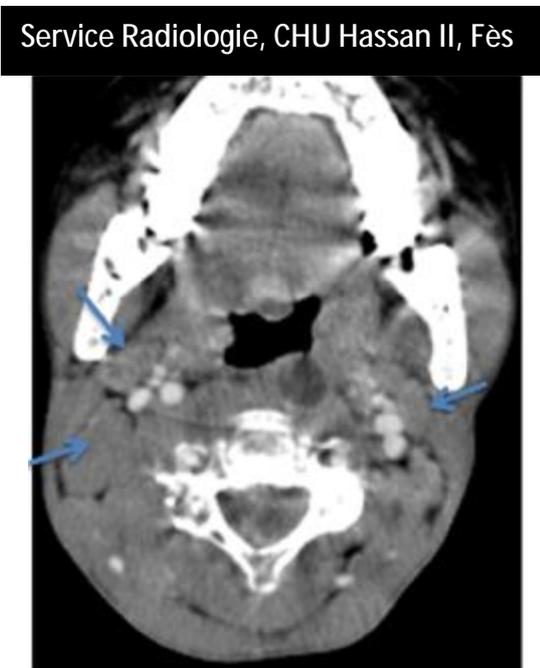
L'ovaire est le site le plus fréquent des LNH dans le tractus gynécologique (149), plus précisément, le LB présente 19% des cas des lymphomes des annexes (150). Les images radiologiques ne sont pas spécifiques, mais comprennent des masses kystiques, solides ou mixtes unilatérales ou bilatérales qui sont hypoéchogènes sur des échographies, ou hypodenses au scanner, mieux visualisées après contraste (151).

La TDM cervico faciale permet une évaluation exacte de l'atteinte ORL, il s'agit le plus souvent d'une volumineuse masse hypodense, faiblement rehaussée au niveau des parties molles sino-maxillaires, parfois mandibulaires, contenant rarement une nécrose ou des calcifications (respectivement 33% et 16%). Les lésions sont volontiers bilatérales et/ou multifocales, rarement uniques. La réaction osseuse en regard est souvent une ostéolyse (100%), avec rupture de la corticale (91%) et une réaction périostée en feu d'herbe (16%) ou unilamellaire discontinue (8%). L'extension rapide se fait aux espaces profonds de la face et orbitaires puis cérébraux (152).

D'autres localisations peuvent être révélées à la TDM, au niveau tonsillaire amygdalienne, rhinopharyngé : (masse tissulaire homogène sous muqueuse avec adénopathies cervicales) (106).



**Figure 63:** TDM abdominale en coupe axiale (A, B), coronale (C, D) et sagittale (E, F) : Masse tissulaire (flèche rouge) massivement nécrosée, centrée sur la branche montante gauche de la mandibule qui est partiellement lysée (flèche bleue), rehaussée après contraste et mesurant 53x47x75 mm.



**Figure 64:** TDM en coupe axiale : ADPs latéro-cervicales (flèche) jugulo-carotidiennes et spinales bilatérales, à centre nécrosé pour quelques-unes, mesurant 16 mm de petit axe pour la plus grande à droite.

Atteinte ganglionnaire cervicale, contrairement aux LH, elle est peu retrouvée dans les LNH, elle est de l'ordre de 17 % dans les LB sporadique, moins fréquente dans les LB endémique (107), et elle est mieux étudiée à l'échographie : adénomégalies rondes, peu différenciées (région hilare absente ou excentrée), avec tendance au groupement en masse, et une vascularisation anarchique. La distinction avec les adénopathies bénignes est parfois difficile (biopsie), Et la nécrose est rare aussi bien avant qu'après traitement (153).

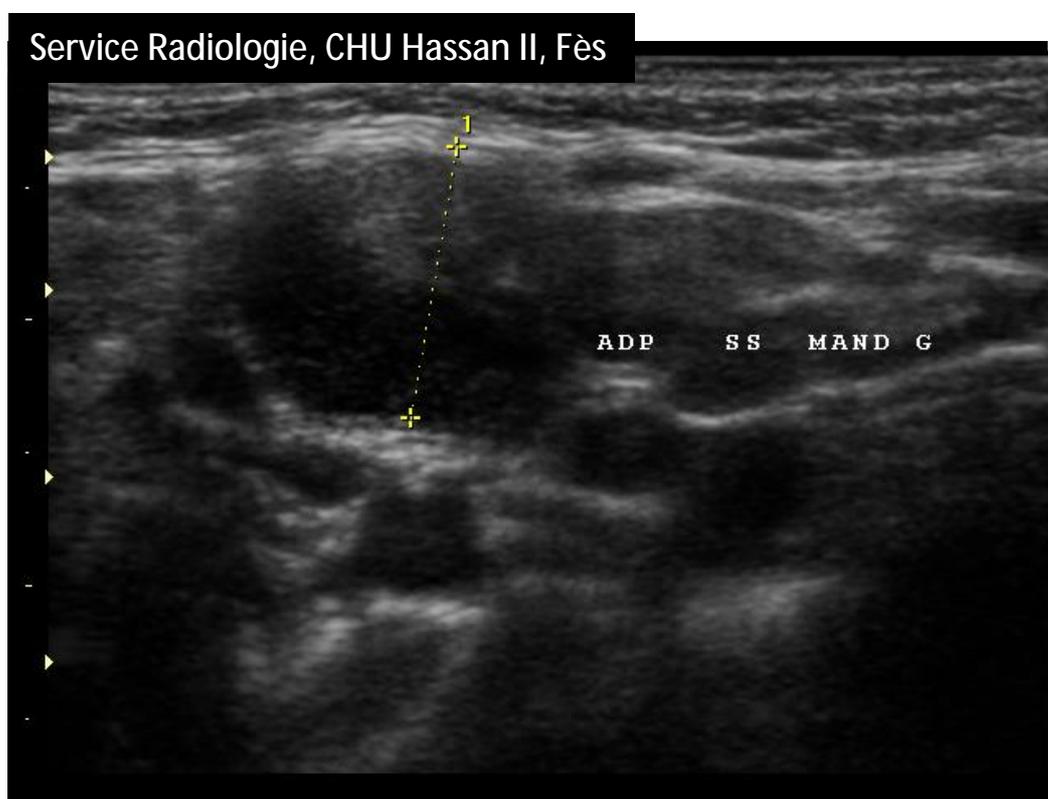


Figure 65: ADP sous mandibulaire de 1,7 cm.

La TDM présente l'avantage de bien mettre en évidence des localisations du lymphome, parfois situées très à distance de la tumeur primitive.

Osseuse : La TDM peut révéler l'atteinte osseuse du LB dans 5 à 7% des cas selon les séries. Dans notre étude, l'atteinte osseuse est de 10%. Il s'agit de lésions ostéolytiques dans 75% des cas, souvent en regard de la tumeur primitive (82%), rarement à distance (140).

Cérébrale : elle est peu fréquente, elle se produit chez environ 13 à 17% des adultes (154) et 12% des enfants atteints de LB (126), et se fait dans 92% par extension des lésions maxillaires et endo-nasales. Cependant, le LB primitif du système nerveux central (SNC) est très rare. Dans notre série, l'atteinte cérébrale est notée dans soit 10,2% des cas et l'infiltration péri-durale dans 6,1% des cas. L'atteinte primitive du SNC a été notée dans un seul cas et a été révélée par une cécité bilatérale d'installation rapidement progressive.

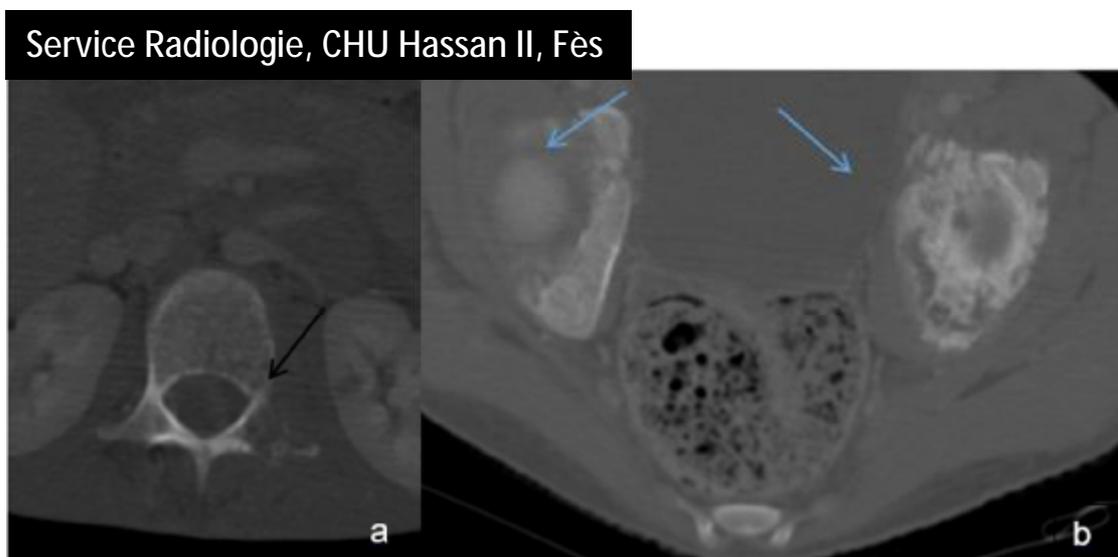


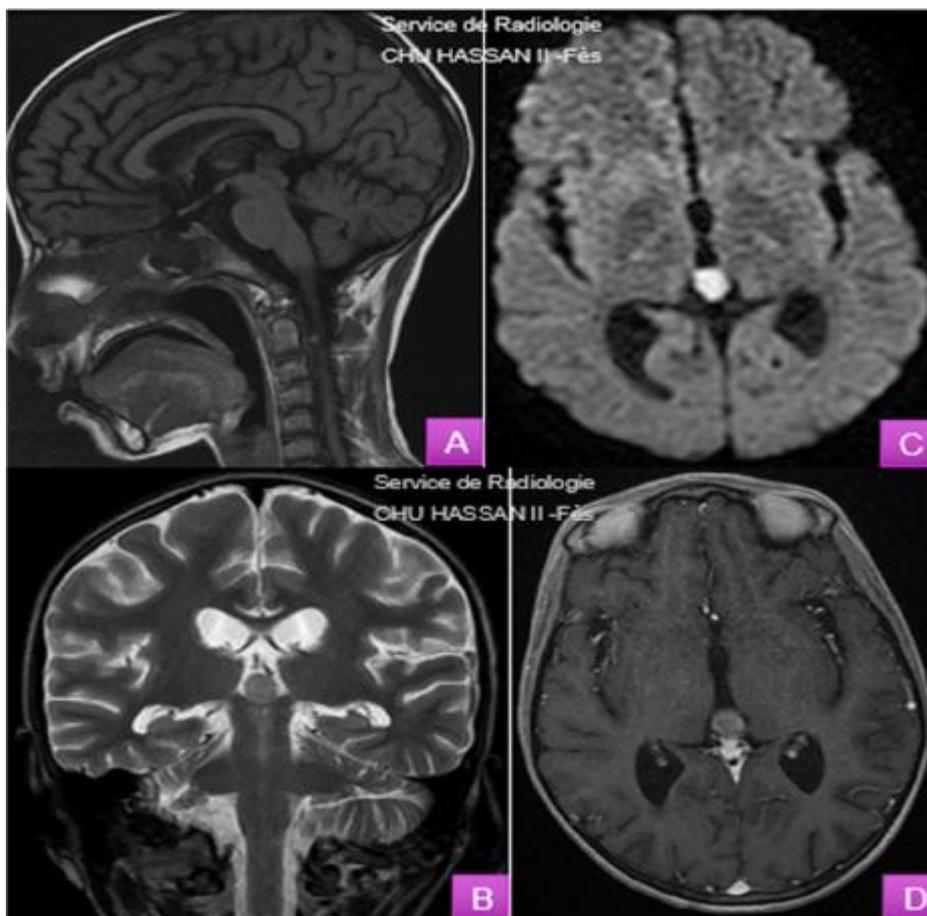
Figure 66: Aspect mité de l'apophyse transverse droit de L2 (flèche noire) (a), des deux cotyles (flèches bleues) (b).

**Tableau 17 : Comparaison des différentes localisations du LB retrouvées au bilan d'extension dans notre étude avec celles des séries de la littérature.**

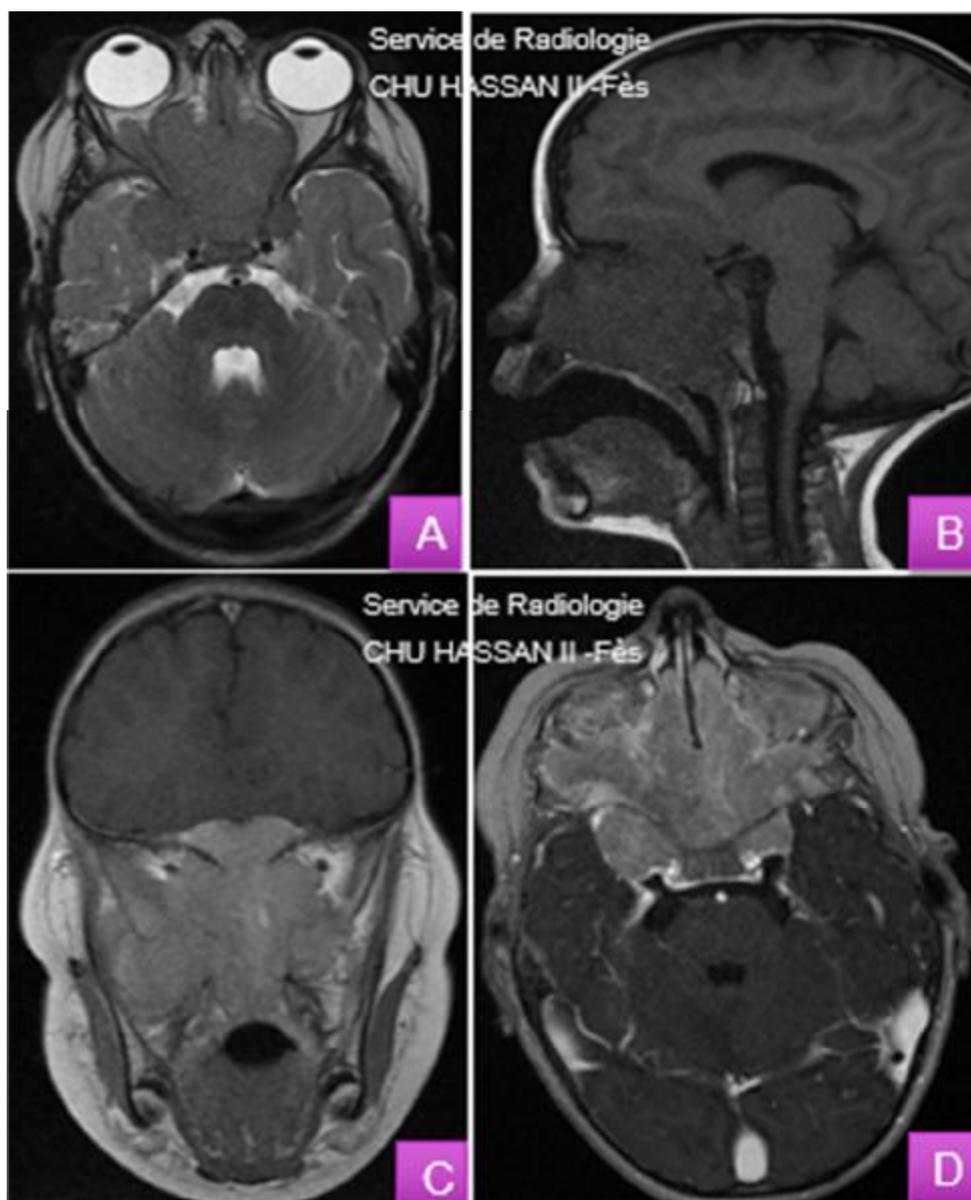
	CF. BI (CHINE)	AY. SEGBENA (TOGO)	C. PATTE (France)	NR. DUNNIC K (USA)	Notre étude
ABDOMINALE	46,5%	25%	43,2%	-	78,7%
- Epaissement				32,5%	59,0%
- Masses abdominales	18,6%	46,5%	-		65,3%
- HMG	2%	-	-	02,5%	24,4%
- SMG	-	-	-	10,0%	18,3%
- Ascites	15%	-	17,2%	25,0%	38,7%
- Rénale	-	-	-	20,0%	32,6%
- Gonadique	-	2,2%	-	07,5%	06,1%
ORL	32,6%	-	45,5%	34,5%	40,8%
- Maxillaire	16,3%	100%	43%	9,5%	28,5%
- ADP	16,3%	-	-	15%	18,3%
- Amygdales	37%	-	-	-	10,2%
- Nasopharynx	7 %	-	-	10%	16,3%
- Oculaire	2%	7%	4%	-	4 %
Thoracique :	-	-	-	-	45 %
- Pleurale	-	12%	25%	22,5%	34,6%
- Médiastinale	-	-	6,8%	7,5%	2%
Médullaire	2,3%		10,2% (LAL3)	----	14,3%
Neuro- ménigée	0%	17,90%	25,0% SNC	----	10,2%
Autres	2,30%	25,00%	3,4%	15%	20,2%

e) L'IRM

L'IRM joue un rôle complémentaire dans les lymphomes localisés, elle affiche la même performance que le scanner pour la majorité des lésions ganglionnaires ou extra-ganglionnaires, mais permet en particulier l'évaluation de l'infiltration osseuse (squelette périphérique et axial), et l'atteinte parenchymateuse du SNC, non détectées par le scanner (155). Les Séquences utilisées sont en fonction du site lésionnel : T1, T2, diffusion, STIR, séquences avec contraste. Néanmoins, l'IRM est loin d'être systématique en l'absence de point d'appel clinique osseux ou neurologique (108).



**Figure 67:** IRM cérébrale en coupe sagittale T1 (A), coronale T2 (B), axiale diffusion (C) et axiale T1 après gado (D) objectivant une lésion tissulaire de la glande pinéale.



**Figure 68:** IRM cérébrale en coupe axiale T2 (A), sagittale T1 sans PC (B), axiale T1 avec injection de PC (C) et coronale T2 après gado (D) objectivant un volumineux processus tissulaire des cavités naso-ethmoidale en iso-signal T1 et T2, en discret hyper signal diffusion et se rehausse de façon homogène après injection du produit de contraste.

f) La radiologie interventionnelle

La radiologie interventionnelle joue un rôle de plus en plus important pour le diagnostic, lorsqu'un lymphome est suspecté (108). Il convient de rappeler que les lymphomes sont des maladies dont le traitement est exceptionnellement chirurgical, et qu'il n'apparaît pas légitime de proposer des biopsies chirurgicales en première intention. Les sites ganglionnaires sont pratiquement tous accessibles avec un guidage tomodensitométrique ou échographique. Les progrès réalisés, aussi bien dans les techniques de guidage, les pistolets à biopsie ou les techniques immunohistochimiques, font que les biopsies à l'aiguille guidées permettent de poser le diagnostic de lymphome dans la grande majorité des cas, si l'on prend soin d'optimiser la technique du prélèvement (156,157). Dans notre étude, 18 patients ont bénéficié d'une écho-guidé, soit 36,7% des cas, et 72% de l'ensemble des biopsies.

g) Scintigraphie osseuse (158)

La scintigraphie osseuse permet de détecter les localisations osseuses des lymphomes, l'intérêt de la scintigraphie est de faire une cartographie du squelette, de mettre en évidence des lésions cliniquement asymptomatiques et radiologiquement muettes. Dans les LNH, elle n'est demandée qu'en cas de signes d'appel. Son rôle est de plus en plus rétréci, et remplacé par le PET scanner ; dans les centres spécialisés ; vu la grande sensibilité comparée à la scintigraphie. Dans notre série aucun patient n'a bénéficié d'une scintigraphie osseuse.

h) TEP-scanner au FDG (108)

La tomographie par émission de positons (TEP) est devenue incontournable dans l'évaluation des lymphomes traités grâce à l'utilisation du 18-fluoro-désoxy-glucose (FDG).

### Indications de la TEP-[18F] -FDG dans les lymphomes malins :

Les indications de cet examen ont été précisées dans recommandations publiés en 2002 et régulièrement actualisés (157). Les lymphomes malins, et particulièrement les formes agressives tel le LBDGC, sont l'une des indications les mieux validées et les plus consensuelles (156). Mais aussi dans les LNH de haut grade autre que le LBGC, tel que le LB.

#### Diagnostic d'extension initial

Il est largement admis que la scintigraphie au FDG, examen corps entier, permet de catégoriser et classer les patients. Mais l'indication du PET au FDG reste très restreinte.

#### Évaluation en fin de traitement : diagnostic de la maladie résiduelle

Les examens morphologiques, essentiellement la TDM, ont longtemps représentés la méthode de référence. Cependant, en présence systématique de masses résiduelles, la TEP au FDG a permis d'affiner l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie, notamment en reclassant ces réponses non confirmées soit en réponses complètes, soit en réponses partielles en cas de fixations résiduelles même minimales.

#### Évaluation précoce : prédiction de la réponse (159,160)

La disparition précoce de la fixation de FDG, semble prédictive d'une réponse complète en fin de traitement et d'une meilleure survie, ce qui en ferait un facteur de bon pronostic. Cette évaluation précoce devrait permettre de changer de ligne de chimiothérapie en cas de non efficacité, après une à deux cures seulement, sans attendre la fin du traitement.

Surveillance et détection des rechutes : En cas de rechute, le FDG permet bien entendu, et comme au moment du bilan initial, de faire un bilan lésionnel précis autorisant des choix thérapeutiques plus adaptés. Il faut cependant insister sur

l'absence de standards et de recommandations quant à la réalisation périodique systématique de TEP-FDG pour la surveillance.

A noter que le PET scanner au FDG n'est pas disponible dans notre formation.

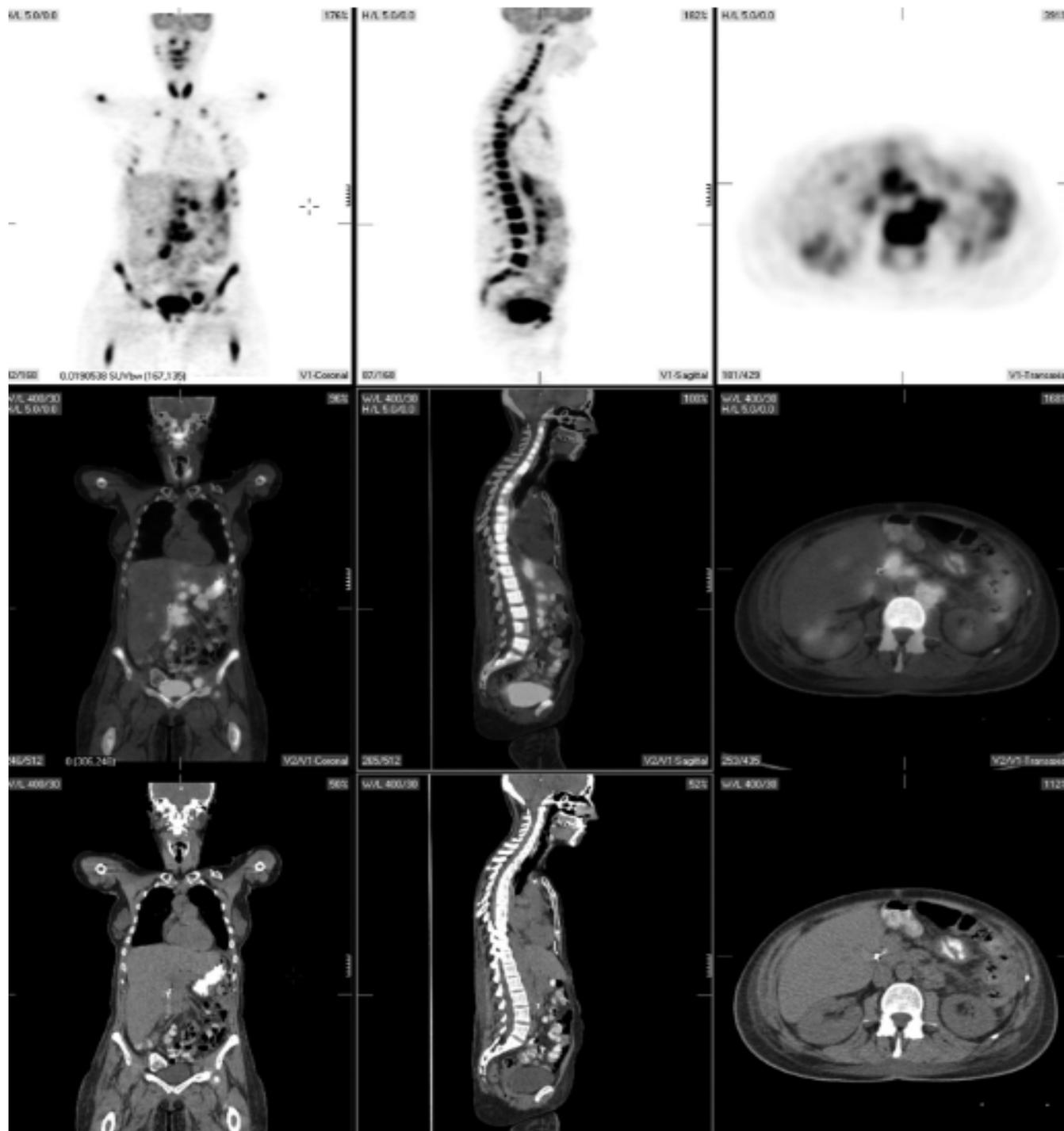


Figure 69: Images du TEP / TDM d'une patiente atteinte de LB présentant à localisation diffuse ganglionnaire et extra-ganglionnaire : ADP périaortique, iliaque et médiastinale, avec atteinte médullaire, thyroïdienne et le hépatique (161).

## 2. Bilan biologique

### a. Le bilan biologie d'extension :

#### ü La numération formule sanguine (NFS) :

A la recherche d'existence d'une éventuelle anémie ou d'autres cytopénie et sur laquelle on recherchera attentivement la présence d'un envahissement hématologique.

#### o Hémoglobine :

L'anémie est souvent retrouvée, parfois profonde ( $Hb < 7$  g/dL), Elle peut être normochrome, normocytaire, arégénérative témoignant d'un envahissement hématologique (leucémie Burkitt), ou anémie inflammatoire.

#### o Nombre de leucocytes :

En cas d'envahissement sanguin, tout peut s'observer, de la cytopénie franche ( $< 1G/L$ , sans blastes) jusqu'à l'hyperleucocytose majeure ( $> 100 G/L$ ) constituée essentiellement de blastes. La neutropénie est fréquente, et l'hyperéosinophilie est possible au diagnostic d'une leucémie Burkitt. Les lymphocytes peuvent être de nombre normal ou diminué.

o Thrombopénie est rencontrée dans la majorité des cas, de degrés variable pouvant être majeure ( $< 10 G/L$ ). Parfois isolée, elle peut être signes indirecte d'atteintes médullaire.

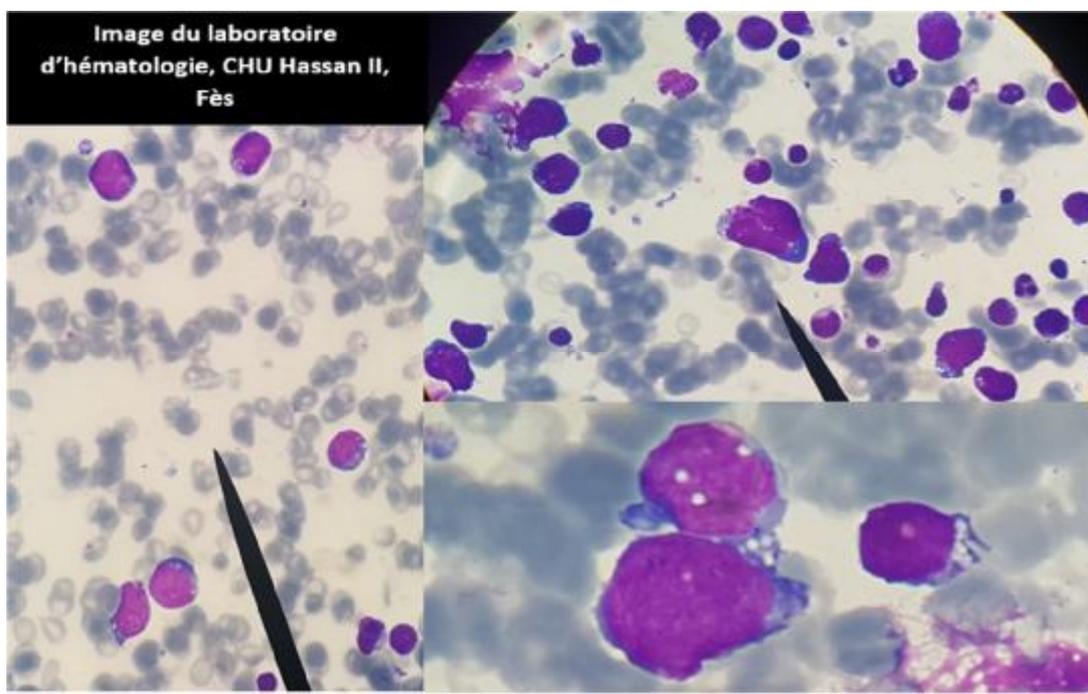
#### ü Examen du frottis sanguin :

Une érythromyélocytose avec blastose modérée (15 - 30%) est classiquement décrite pour le LB disséminé, correspondant à l'ancienne LAL3-FAB (162).

#### ü Myélogramme

Un examen indispensable afin de rechercher une atteinte médullaire qui a une valeur pronostique et thérapeutique importante, il associe une étude cytologique et, idéalement, une analyse génétique et moléculaire. Le myélogramme est

significativement positif en cas d'envahissement de la moelle osseuse par > 25% des cellules Burkitt. Dans notre étude, le myélogramme a révélé un envahissement médullaire dans 24,2% des cas, dont 14,3% avaient un envahissement supérieur à 25%



**Figure 70:** Cellules de Burkitt, de taille moyenne à grande à noyau à contours réguliers, à chromatine condensées et nucléolées, cytoplasmes hyperbasophiles vacuolés isolées dans un myélogramme lors d'une leucémie de Burkitt.

#### ü Étude du liquide céphalo-rachidien (LCR) :

La ponction lombaire avec étude biochimique et cytologique de LCR (cytospin) est systématiquement réalisée, il permet de déterminer une atteinte neuro-méningée (163). Dans notre série, cette étude a révélé un envahissement méningé dans 4 cas soit 8,2% des cas.

#### ü LDH

Un taux élevé des LDH constitue un facteur de risque du SLT, puisqu'il renseigne sur l'importance de la masse tumorale, ainsi les dosages sont utiles pour évaluer le fardeau tumoral et le pronostic, dans le LB comme dans autres LNH. Dans notre étude

le dosage de la LDH a varié entre 154 et 3325 UI/L avec une moyenne de 986 UI/L, et 59% des cas ont présenté un taux  $>600$  UI /l.

Dans la série de A.Y. *SEGBENA*, le myélogramme a permis de révéler une atteinte médullaire dans 3/7 des frottis examinés, la localisation Neuro-méningée et/ou médullaire est retrouvée chez 17,9% des cas. Sur NFS, une anémie microcytaire hypochrome été notée chez 72%, avec un taux moyen d'hémoglobine à 9,65 g/dl, alors que la formule leucocytaire était normale (65). CD. Bi a rapporté une anémie chez 52,9%, une hyperleucocytose chez 35,3%, et la thrombocytose 61,8%, 4 patients avaient atteinte du système nerveux central et un seul patient atteinte médullaire. L'augmentation du taux sérique de LDH a été observée chez 67,9% des patients (85) , il a varié entre 30 et 2,930 mU/ml, avec une moyenne de 512 mU/ml, le taux de patients ayant un taux élevé ( $>400$  mU/ml) de LDH était de 59% (52).

M. Harif a rapporté dans sa série un taux Hémoglobine variable entre 4 et 15,3 g /dL avec une moyenne à 10 g/dl), Le taux LDH était normal chez 16%, alors qu'il était élevé chez 84% (48). L'atteinte de la moelle osseuse et neuro-méningée étaient initialement notées chez 43% et 41% des patients respectivement (48). Cinq patients avaient une atteinte médullaire seule, 2 une atteinte neuro-meningée seule et 4 patients avaient les deux atteintes associées. Le diagnostic de l'atteinte du SNC a été effectué cliniquement (3 patients) ou par imagerie par résonance magnétique (1 patient), TDM (1 patient) ou ponction lombaire avec Cytospin (2 patients) (64). Dans notre étude, l'hémogramme a relevé une Anémie (hypochrome microcytaire) chez 47% patients, avec taux d'hémoglobine variable entre 3,5 et 10,9 g/dl ; une thrombopénie chez 14,2% ; et une leucopénie chez 6,1%. Le myélogramme est révélé une atteinte médullaire dans, et le cytopspin est fait dans 95,6%, dont 8,1% était positif.

b. Le bilan de terrain et préthérapeutique :

ü Bilan hydro-électrolytique :

- Ionogramme sanguin :

L'ionogramme sanguin recherchera l'éventuelle présence d'une élévation de la kaliémie, la phosphorémie, et l'acide urique, particulièrement rencontrée lors du SLT.

- Fonction rénale (165)

L'altération de la fonction rénale peut être directement liée à la pathologie tumorale avec une infiltration lymphomateuse, une uropathie obstructive par compression ou infiltration tumorale. Cependant, cette anomalie de la fonction rénale peut aussi avoir une étiologie indépendante du statut tumoral lors d'une hypovolémie, ou d'une toxicité médicamenteuse par exemple (enfant polymédiqué ou prise de plante), ou suite à un SLT spontané (166).

- Bilan hépatique : avec transaminases et gamma-glutamyl-transférases (GGT) : Une perturbation du bilan hépatique permettra de suspecter un envahissement de cet organe ou compression des voies biliaires par cytolyse hépatique ou une cholestase.

- Albumine et protidémie : est un reflet de l'état général et en particulier de l'état de nutrition du malade.

ü Bilan pré transfusionnel :

Les sérologies virales de l'hépatite B (HVB), C (HVC), VIH après consentement, avec groupage sanguin ABO Rh phénotype sont réalisées chez tout patient candidat à une chimiothérapie.

## VI. DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE ET CLASSIFICATION :

### 1. Diagnostic anatomopathologique

Le diagnostic de confirmation des lymphomes pédiatriques repose sur des examens anatomopathologiques et cytogénétiques [4]. L'examen anatomopathologique permet d'établir les caractéristiques histologiques et immuno-histochimiques. L'examen cytogénétique permet de faire le diagnostic et de détecter certaines anomalies chromosomiques caractéristiques par la présence d'une translocation du gène MYC (167).

#### a. Nature de prélèvement :

Le tissu tumoral peut être obtenu de différentes manières. Soit par une approche percutanée radioguidée, soit une approche chirurgicale. La biopsie percutanée radioguidée à l'aiguille fine a été progressivement introduite et acceptée comme technique d'échantillonnage des tumeurs (168). Dans de rares cas, le diagnostic est porté sur une pièce d'exérèse chirurgicale, il s'agit des cas de LB compliqués d'invagination intestinale aiguë (IIA) et associés à des signes de souffrance viscérale, avec découverte en peropératoire de nécrose d'organes qui font l'objet de résection, et dont l'étude anatomopathologique de la pièce chirurgicale révèle un LB (5,94).

#### § La cytoponction :

Il s'agit d'une technique simple et rapide qui permet l'obtention en quelques minutes d'un diagnostic préliminaire, après étalement, coloration des frottis au May Grünwald Giemsa (MGG) et lecture au microscope (167). Elle est peu coûteuse et peu invasive, avec une faible morbidité et réalisable en ambulatoire sans besoin d'une anesthésie générale (169), elle constitue un examen de première intention (170).

La sensibilité et la spécificité peuvent être revues à la hausse en améliorant la qualité des prélèvements (170). O. El Graoui, rapporte dans sa série une sensibilité de

60%, et une spécificité de 85%, alors Yao qui rapporte une sensibilité de 100% et une spécificité de 40% de l'examen cytologique effectué après cytoponction (après une confirmation cytogénétique par la technique de FISH réalisé sur les frottis de cytoponction). La valeur prédictive positive de la cytoponction a été similaire dans les deux séries (80%) (171), et la valeur prédictive négative de 100% (172).

M. Harif a rapporté que 208 sur 322 cas de LB diagnostiqués, sont confirmés par étude cytologique versus 86 cas par biopsie (48). Cherradi a rapporté un diagnostic porté sur cytoponction dans 62% des cas, sur biopsie dans 33,5% des cas et sur des pièces opératoires de résections intestinales dans seulement 4,5 % des cas. Les sites de prélèvements cytologiques étaient des masses abdominales dans 66%, le liquide d'ascite dans 25% des cas, liquide pleural dans 8% des cas, et ganglionnaire dans 0,6% des cas.

Cependant, cet examen reste insuffisant pour établir un diagnostic selon certains pathologistes, du fait de la faible quantité de matériel prélevé (173).

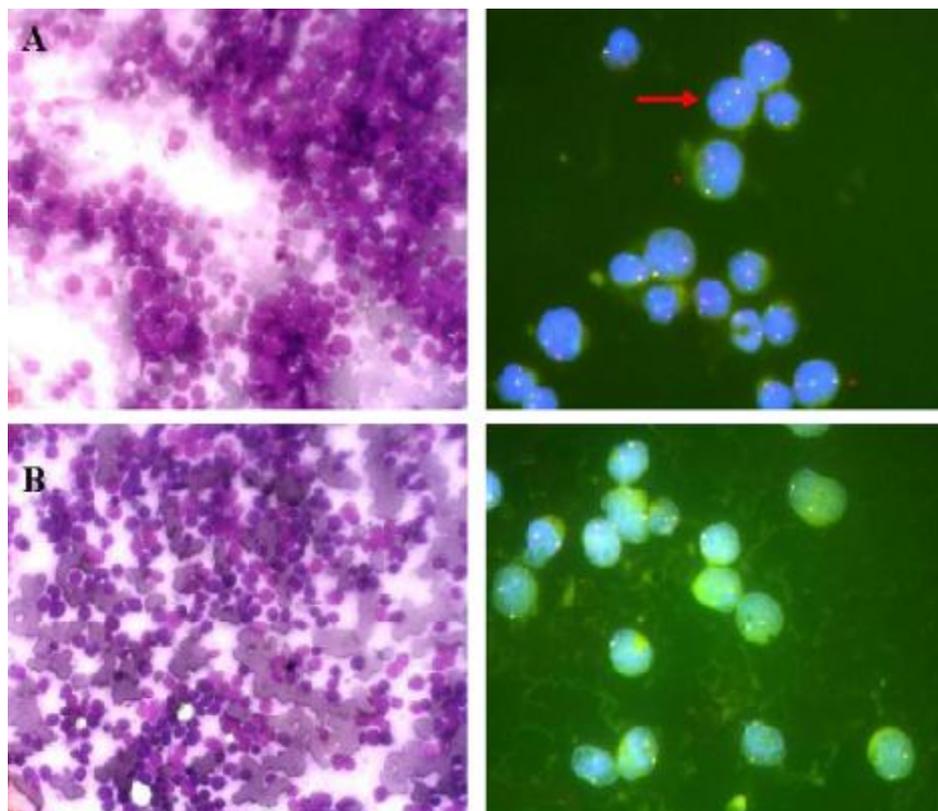
#### § Prélèvement Biopsique :

La biopsie de la masse tumorale ou de l'ADP garde tout son intérêt, elle permet le diagnostic de certitude avec étude histologique, immuno-histochimique et idéalement une analyse cytogénétique si elle est effectuée (Figure 71) (8). On peut se guider par différents moyens radiologiques pour la réalisation de la biopsie. Le choix des moyens est en fonction de la localisation et l'accessibilité (174).

Dans la série de P. Brichon, le prélèvement était une exérèse chirurgicale chez 3/8 patients, une biopsie des ganglions mésentériques ou de la masse tumorale par biopsie chirurgicale chez 3/8 patients, et une cytologie de liquide péritonéal chez 2/8 patients

Dans notre série, le diagnostic a été retenu sur preuve cytologique ou anatomopathologique. La cytoponction fût réalisée chez 45% des cas, la biopsie écho-

guidées dans 36,7%, la biopsie chirurgicale dans 14,3% et l'analyse de la pièce de résection chirurgicale dans 4% des cas. La biopsie est réalisée par d'autres moyens tels que FOGD avec biopsie, PBR... chez le reste des patients (n=9).



**Figure71:** Microphotographies d'examens cytologiques et cytogénétiques réalisés au niveau de frottis effectués après cytoponction de masses suspectes de lymphome montrant(172) :

A et B: caractéristiques cytologiques en faveur d'un lymphome de Burkitt (coloration MGG)

C: examen cytogénétique en faveur d'une translocation impliquant le locus 8q24 portant le gène MYC (flèche rouge)

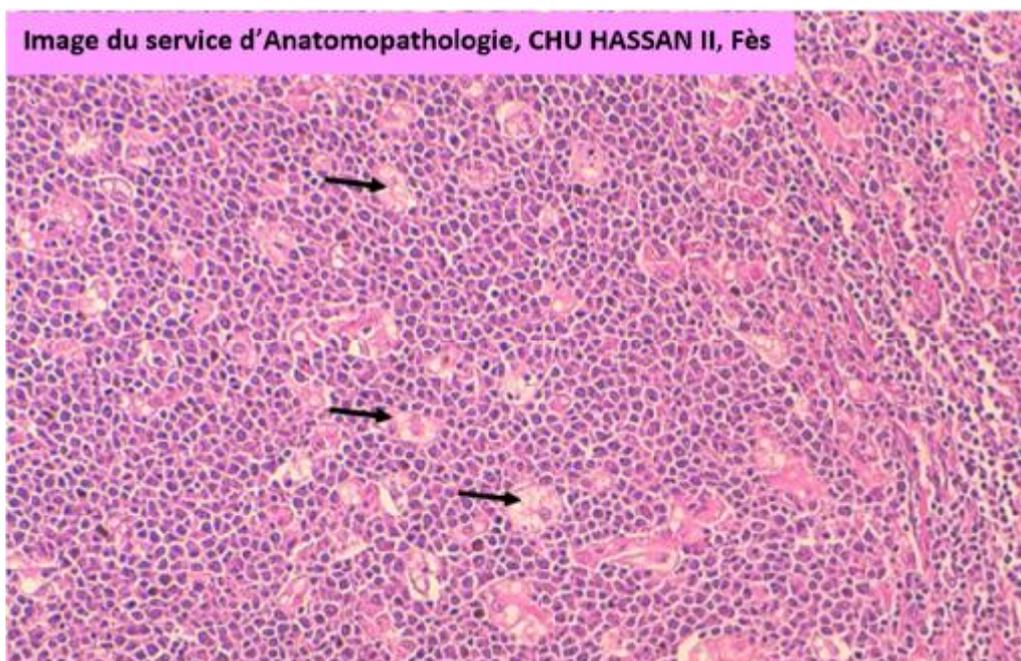
D : examen cytogénétique, sans argument pour un réarrangement du locus 8q24 portant le gène MYC.

b. Caractéristiques anatomopathologiques

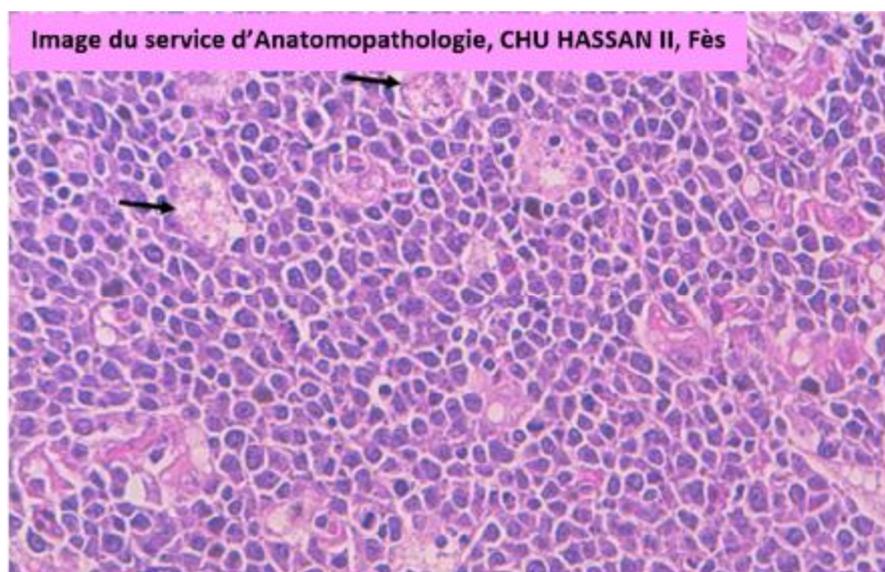
Ø Caractéristiques macroscopiques et morphologiques (5):

Le LB est formé d'une prolifération cellulaire diffuse monotone, constituée d'éléments cellulaires lymphoïdes de taille moyenne, présentant un aspect souvent cohésif. De nombreux macrophages réactionnels à corps tangibles sont retrouvés au sein de cette prolifération cellulaire lui conférant un aspect en « ciel étoilé ». Les cellules tumorales sont de taille moyenne avec un noyau arrondi ou ovalaire, à contours réguliers. La chromatine apparaît réticulée, avec plusieurs nucléoles de taille moyenne, localisés dans la partie centrale du noyau. Le cytoplasme de ces cellules, moyennement abondant, apparaît basophile avec parfois quelques vacuoles lipidiques visualisées plus aisément sur les empreintes cytologiques (Fig.72 et 73).

Cette prolifération cellulaire présente un index mitotique élevé. Des images d'apoptose sont retrouvées le plus souvent au sein de cette prolifération cellulaire. Les cellules Burkitt peuvent apparaître plus irrégulières dans les préparations de frottis que dans les coupes de tissus (177).

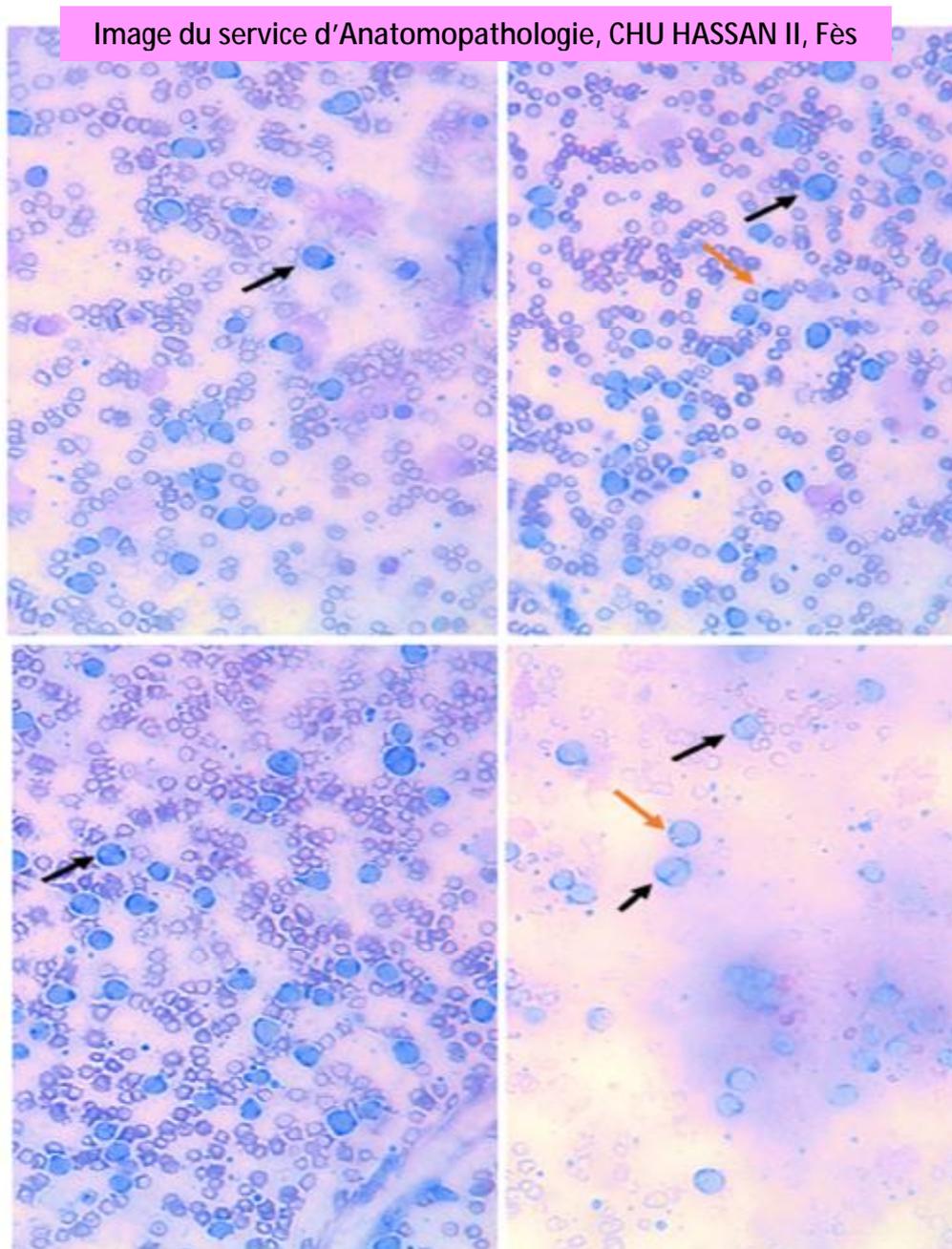


- HES X 20: Prolifération en nappes diffuses, faites de lymphocytes de taille moyenne à grande, parsemée de macrophage à « corps tingible » (flèche noire) aspect en « ciel étoilé ».



- HES X 40: Prolifération en nappes diffuses, faites de lymphocytes de taille moyenne, Le noyau est irrégulier et hyperchromatique, le cytoplasme est peu abondant et basophile.

figure 72: Morphologie classique d'un LB



**Figure 73 :** Aspect cytologique des cellules de Burkitt

MGG X40: Cytoponction d'une masse abdominale: cellularité élevée, faite de cellules de taille moyenne, noyau irrégulier encoché (flèche noir), cytoplasme peu abondant et basophile contenant des microvacuoles (flèche rouge)

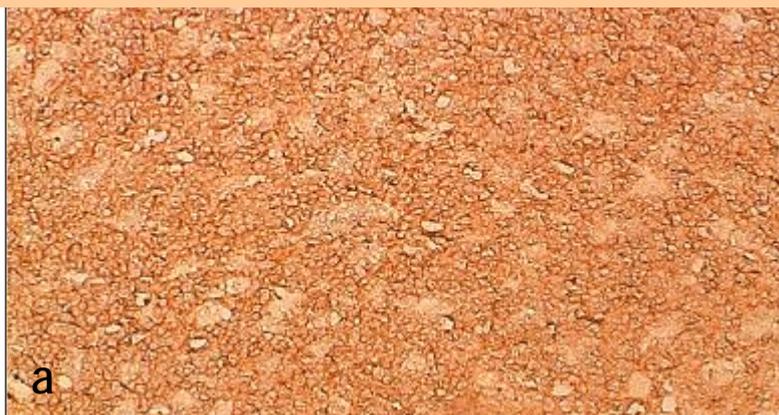
## Ø Caractéristiques immunophénotypiques (5)

Les LB présentent un profil immunophénotypique typique, avec une expression des antigènes CD19, CD20, CD22 et CD79a associés aux cellules B. L'origine centrofolliculaire de ces cellules tumorales est confirmée par l'expression forte de CD10 et de Bcl6. Dans les LB, il n'y a pas d'expression de bcl2 : (*CD10+*, *CD19+*, *CD20+*, *Bcl6+*, *CD22+*, *Bcl2-*).

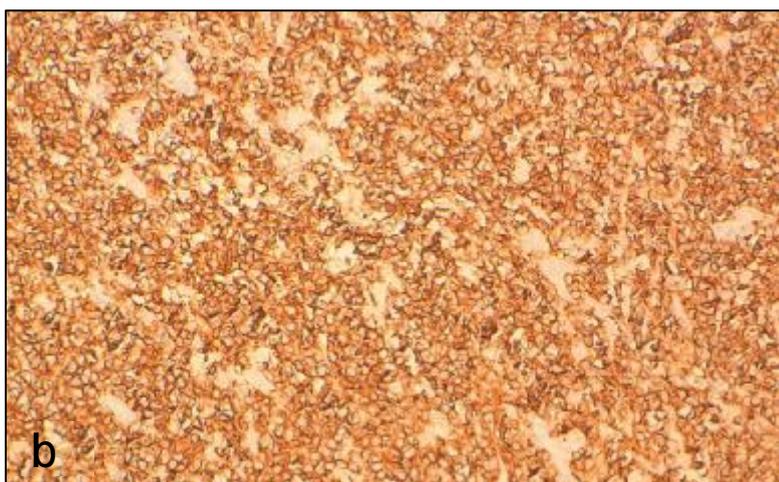
L'indice de prolifération (évalué le plus souvent par l'expression du Ki67) est proche de 100 %. La molécule CD21, récepteur pour la fraction CD3d du complément, peut être exprimée de façon variable au sein de cette prolifération cellulaire. Les cellules tumorales expriment une immunoglobuline M membranaire avec restriction pour une chaîne légère (Figure 74).

Ces aspects morphologiques, ce profil phénotypique et ces anomalies cytogénétiques caractérisent le LB, mais certains lymphomes non hodgkiniens diffus à grandes cellules B ou à cellules de taille moyenne peuvent prendre des aspects morphologiques proches de ceux observés dans les LB. Seule l'analyse immunophénotypique et cytogénétique permettra de les différencier des LB. En effet, ces lymphomes; bien qu'exprimant les antigènes associés aux cellules B (CD19, CD20, CD22, CD79a) n'expriment pas Bcl6 et plus rarement CD10 ; par contre, ils expriment souvent le bcl2. De plus, au sein de ces lymphoproliférations, le Ki67 est exprimé dans moins de 90% des cellules tumorales. Ces lymphomes ne comportent pas toujours une t(8;14) et, lorsqu'elle est présente, elle s'intègre dans un caryotype complexe comprenant de nombreuses autres anomalies associées (5) ;

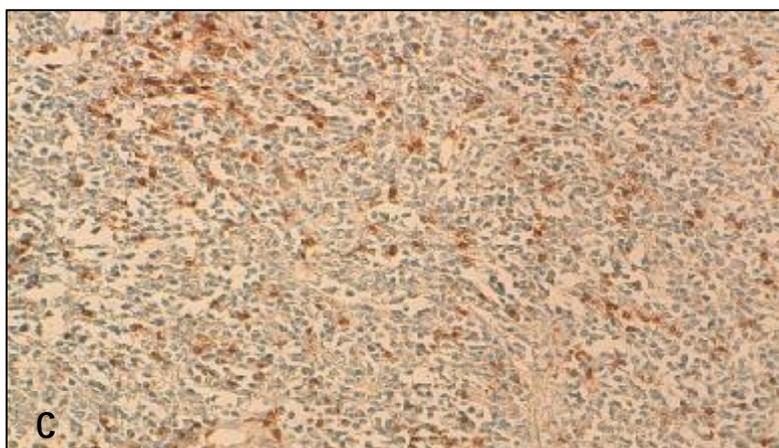
Image du service d'Anatomopathologie, CHU HASSAN II, Fès



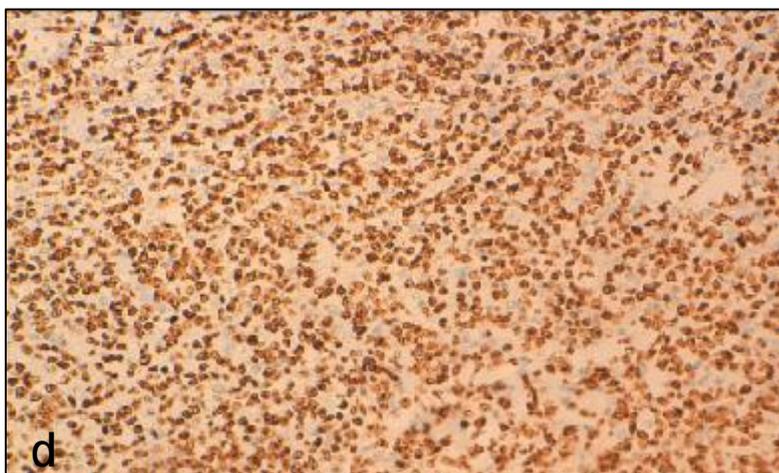
(a) Expression intense et diffuse de l'anticorps anti-CD10 par les lymphocytes tumoraux



(b) Expression intense et diffuse de l'anticorps anti-CD20 par les lymphocytes tumoraux



(c) L'anticorps anti-CD3 marque les lymphocytes T réactionnels



(d) L'index de prolifération tumorale évalué par le KI67 est estimé à 100%

Figure 74: immunomarquage de LB :

## Ø Caractéristiques cytogénétiques et moléculaires (179) :

Le LB, qu'il soit endémique ou sporadique, est caractérisé par des translocations chromosomiques spécifiques. Ces translocations impliquent toutes une région q24 du chromosome 8, connue pour être porteuse du proto-oncogène c-myc, et les gènes codant pour les chaînes des immunoglobulines, situés sur les chromosomes 2, 14 et 22. Le réarrangement du locus c-MYC est constant et fait partie de la définition de cette entité.

Trois translocations sont donc décrites :

- La translocation t(8,14)(q24;q32): c'est la translocation la plus fréquente, retrouvée dans 80% des LB. (Figure 75)
- 2 translocations dites variantes :
  - o t(8;22)(q24;q11 ou q12) (5-15 %)
  - o t(2;8)(p12;q24) (1-5 92 %)

Ces translocations aboutissent toutes au réarrangement et à la dérégulation du proto-oncogène c-myc qui est surexprimé, favorisant la prolifération tumorale (30). Les cellules tumorales montrent un réarrangement clonal des gènes codant les chaînes légère et lourde d'immunoglobuline. La t(8;14) est la plus communément retrouvée, dans plus de 80% des LB, alors que les t(8;22) et t(2;8) ne représentent qu'une faible proportion (5).

Le génome d'EBV est détecté dans la majorité des LB africains. Dans ces tumeurs, les cellules infectées par l'EBV n'expriment qu'un nombre restreint de gènes (EBNA1+, EBER+, EBNA2-, LMP1-) (182) (183,184).

Bien que la translocation t(8;14)(q24;q32) impliquant le gène C-MYC ait longtemps été associée au LB, cette dernière a été identifiée dans d'autres types de lymphomes agressifs tel que les LBDGC peuvent en effet (dans 3 à 16% des cas). D'autres cas arborent une double translocation « double-hit » : C-MYC et BCL2 mais

également BCL6 ou les trois à la fois « triple hit », avec souvent un caryotype complexe et un profil d'expression génique similaire aux LB (180,181). Ces lymphomes présentant une double translocation mais n'ont pas de caractéristiques morphologiques propres, du fait de leur caractère agressif, ils font partie d'une entité à part dans la classification 2008 nommée « Lymphomes B non classables avec des caractéristiques intermédiaires entre le LBDGC et le lymphome de Burkitt » (185). Cette entité se compose de lymphomes agressifs ayant des caractéristiques morphologiques, immunophénotypiques et cytogénétiques intermédiaires entre le LBDGC et le LB. Ils présentent une translocation de C-MYC dans environ 30 à 50% des cas, cette incidence est supérieure à celle des LBDGC mais nettement inférieure à celle des LB (90-100%) et contrairement à ces derniers, ils présentent des translocations de C-MYC avec des gènes non-IG ou avec le gène de la chaîne légère de l'Ig dans 49% des cas (186).

Dans notre série, le diagnostic est basé sur l'étude immunohistochimique par l'utilisation des marqueurs tumoraux suivants : les anticorps anti CD79a, anti CD10, CD16, CD20, CD19, CD22, CD2, le CD3 et le Ki67. Cependant, l'étude cytogénétique des cellules tumorales ne se fait pas encore chez nous.

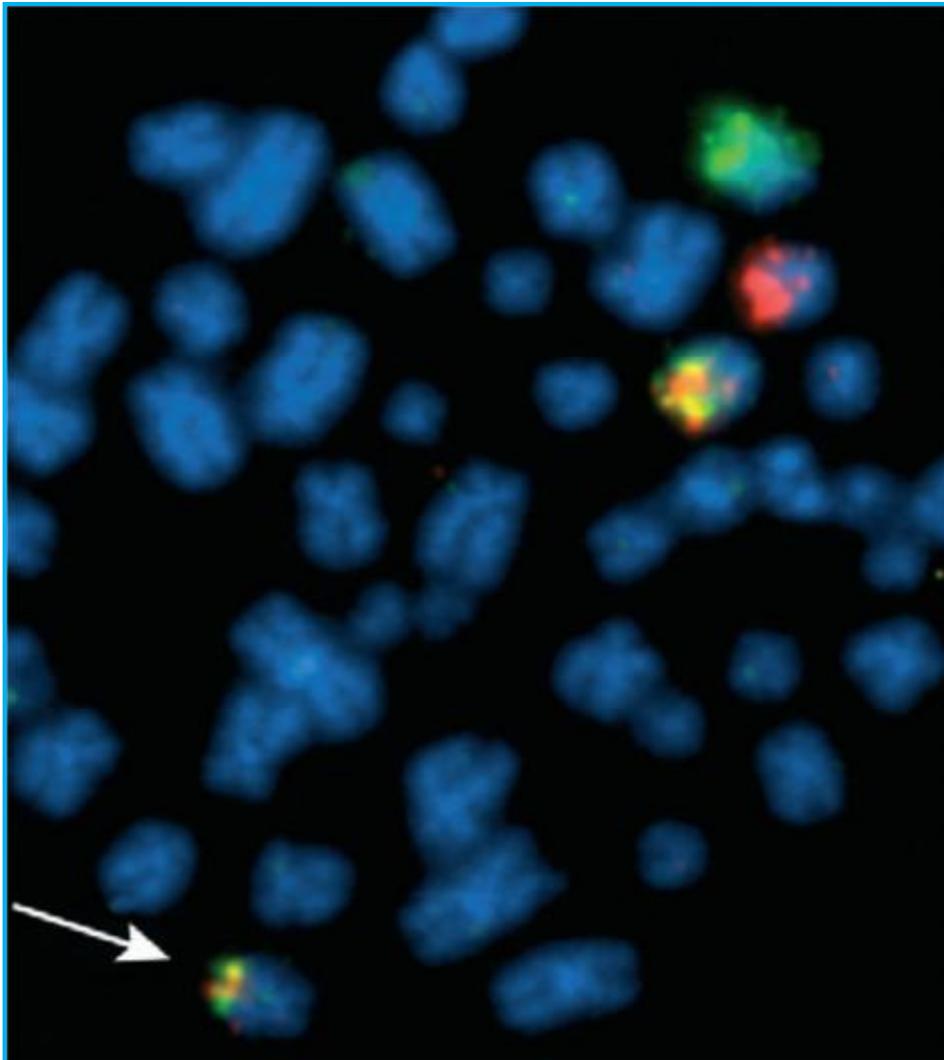


Figure 75: Mise en évidence d'une translocation t(14;8) par la cytogénétique moléculaire ou hybridation in situ fluorescente [FISH]. Les sondes rouges marquent le chromosome 14 et les sondes vertes le chromosome 8. Mise en évidence de la colocalisation des sondes du 8 et du 14 (flèche), et ainsi de la translocation (5).

## 2. Classification Histologique :

Plusieurs classifications histologiques des lymphomes ont été utilisées, régulièrement modifiées ou remises en question en fonction de l'évolution des connaissances et de la mise en évidence de nouvelles entités anatomopathologiques ou cliniques. Initialement, la classification des lymphomes était purement morphologique (12,28). Le lymphome est considéré comme une entité pathologique de haut grade de malignité, désignée selon les classifications comme « lymphome indifférencié » par Rappaport en 1966, « lymphome de Burkitt » dans la classification de Kiel en 1968, « lymphome à petites cellules non clivées de type Burkitt » dans la formulation internationale à usage clinique en 1981 et « lymphome de Burkitt » dans la classification REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms) en 1994 (187).

Actuellement, et depuis 2008 (Tableau 19), la classification OMS tient en compte l'ensemble des caractéristiques des syndromes lymphoprolifératifs : morphologique, immuno-phénotypique, cytogénétique et clinique. Elle reconnaît les trois formes de LB (endémique, sporadique et associée à un déficit immunitaire), mais les variantes avec différenciation plasmocytoïde ou de Burkitt atypique ou Burkitt-like n'existent plus et ont maintenant été intégrées dans les lymphomes de Burkitt classiques (188).

Dans la dernière classification de l'OMS de 2016 (Tableau 20), le LB est toujours classée en étant une forme de LNH type B de haut grade de malignité, avec ses trois variantes. Il semble que les connaissances cytogénétiques sont de plus en plus illustrées, les récentes études sur le LB ont amélioré notre compréhension de la pathogenèse de ces tumeurs. Les mutations dans le facteur de transcription TCF3 ou son régulateur négatif ID3 se produisent dans environ 70% des LB sporadiques et immunodéficiences et 40% des cas endémiques. Le TCF3 favorise la survie et la prolifération dans les cellules lymphoïdes en activant les voies de signalisation des

lymphocytes B / phosphatidylinositol 3-kinase et en modulant l'expression de la cycline D3, qui est également mutée dans 30% des LB (189).

Cette classification reconnaît toujours les trois variantes du LB (49,80,190), les manifestations cliniques, radiologiques, biologiques et cytogénétiques sont variables en fonction de la forme épidémiologique (Tableau 18):

- La forme endémique observée dans les zones à haut risque : Afrique équatoriale, le Brésil et la Papouasie-Nouvelle-Guinée (6).
- La forme sporadique : observée dans les zones à faible risque telles que l'Amérique du Nord, l'Europe du Nord et de l'Est, et l'Asie de l'est, quoi les zones d'Amérique du Sud, de l'Europe du Sud, de l'Afrique du Nord et du Moyen-Orient sont des zones de risque intermédiaire (51).
- La forme liée au VIH : en effet, le risque de développer un lymphome dans la population de patients VIH est 50 fois supérieur à celui de la population générale. Parmi ces lymphomes, les LB représentent environ 30% de l'ensemble des lymphomes observés, ce qui correspond à un risque de 10 à 20% des cas (5).

Dans cette classification, l'accent est clairement mis sur l'identification d'une entité provisoire qui pose la question de l'existence de vrais LB sans translocation de MYC : *le lymphome de type Burkitt-like comportant des aberrations du 11q avec des gains proximaux et des pertes télomériques, sans réarrangement de MYC*. En effet, la morphologie n'est pas toujours typique du LB, plus pléomorphe, avec focalement une architecture folliculaire possible et fréquemment une présentation ganglionnaire. Le caryotype est le plus souvent complexe et l'expression du MYC est plus faible (189).

Une des modifications à souligner dans la nouvelle classification de 2016 (illustrées dans le (Tableau 21), ((191)192,193) comparée à la précédente, est la suppression de cette entité « lymphome à grandes cellules B inclassable et de forme

intermédiaire avec un lymphome de Burkitt ». À sa place, ont été créées deux nouvelles entités nommées « lymphome B de haut grade », dépendantes de la présence ou de l'absence des réarrangements aux loci de MYC et BCL2 et/ou BCL6 (194–196). D'une part, le lymphome B de haut grade avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6 appelé « double ou triple hit », qui est de très mauvais pronostic. D'autre part, le lymphome B de haut grade NOS, lorsqu'il n'y a pas de réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6.

Tableau 18 : comparaison les différentes caractéristiques épidémiologique, clinique et cytogénétiques des trois formes de LB (7).

	Endemic	Sporadic	HIV-Associated
Epidemiology	Equatorial Africa and Papua, New Guinea Geographic association with malaria	Worldwide	Worldwide
Incidence	5–10 cases per 100,000 population	2–3 cases per million population	6 per 1000 AIDS cases
Age and Gender	Malignancy of childhood  Peak Incidence: 4–7 y Male:female ratio of 2: 1	Malignancy of childhood and young adults  Median age: 30 y Male:female ratio of 2–3:1	Malignancy of adults  Median age: 44 y Associated with higher CD4 counts >100/mm <sup>3</sup>
EBV association	100%	25%–40%	25%–40%
Genomics	MYC mutation 100%; ID3 and/or TCF3 mutations 40%; CCND mutations 1.8%	MYC mutation 100%; ID3 and/or TCF3 mutations 70%; CCND mutations 38%	MYC mutation 100%; ID3 and/or TCF3 mutations 67%; CCND mutations 67%
Clinical Presentation	Jaw and facial bones in approximately 50%; Also involves mesentery and gonads Increased risk of CNS dissemination	Abdomen most common presentation often involving the ileo-cecal region  Other extranodal sites include bone marrow, ovaries, kidneys, and breasts Increased risk of CNS dissemination	Nodal presentation most common with occasional bone marrow  Increased risk of CNS dissemination

**Tableau 19:** Classification de l'OMS simplifiée des lymphomes (En gras les lymphomes rencontrés chez les enfants) (12).

<p>1. Lymphomes B</p> <p>1a. Lymphomes B immatures</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Leucémie/ lymphome lymphoblastique</li></ul> <p>1b. Lymphomes B matures</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pré-centre germinatif : cellule B naïve<ul style="list-style-type: none"><li>- Leucémie lymphoïde chronique (LLC)/lymphome lymphocytaire</li><li>- Lymphome à cellules du manteau</li></ul></li><li>• Centre germinatif<ul style="list-style-type: none"><li>- Lymphome folliculaire</li><li>- Lymphome diffus à grandes cellules B</li><li>- Lymphome de Burkitt</li></ul></li><li>• Post-centre germinatif<ul style="list-style-type: none"><li>- Lymphome de la zone marginale (ganglion, rate, MALT)</li><li>- Lymphome lymphoplasmocytaire</li><li>- Leucémie à tricholeucocytes</li><li>- Plasmocytome</li></ul></li></ul> <p>2. Lymphomes T</p> <p>2a. Lymphomes T immatures</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Leucémie/lymphome lymphoblastique</li></ul> <p>2b. Lymphomes T /NK matures</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Formes leucémiques et disséminées<ul style="list-style-type: none"><li>- Leucémie prolymphocytaire T</li><li>- Leucémie/ lymphome à cellules à grains</li><li>- Leucémie /lymphome à cellule NK</li><li>- Leucémie/ lymphome T de l'adulte (HTLV-1+)</li></ul></li><li>• Lymphomes T cutanés<ul style="list-style-type: none"><li>- Mycosis fongoïde</li><li>- Syndrome de Sézary</li><li>- Lymphome anaplasique à grandes cellules primitif de la peau</li><li>- Papulose lymphomatoïde</li></ul></li><li>• Autres lymphomes extraganglionnaires<ul style="list-style-type: none"><li>- Lymphomes à cellules T/NK de type nasal</li><li>- Lymphome T avec entéropathie</li><li>- Lymphome T <math>\phi</math> hépatosplénique</li><li>- Lymphome T sous-cutané de type panniculite</li></ul></li><li>• Lymphomes ganglionnaires<ul style="list-style-type: none"><li>- Lymphome T angio-immunoblastique</li><li>- Lymphome T périphérique sans autre précision</li><li>- Lymphome T anaplasique à grandes cellules</li></ul></li></ul>
---

**Tableau 20 :** Classification des tumeurs du tissu lymphoïde selon l'OMS (édition révisée 2016) (189)

Néoplasies lymphoïdes B matures
Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire
Lymphocytose B monoclonale *
Leucémie pro-lymphocytaire B
Lymphome de la zone marginale splénique
Leucémie à tricholeucocytes
<i>Lymphome / Leucémie B splénique, non classable</i>
<i>Lymphome B diffus à petites cellules de la pulpe rouge splénique</i>
<i>Leucémie à tricholeucocytes - variant</i>
Lymphome lymphoplasmocytaire
Macroglobulinémie de Waldenström
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgM *
Maladie des chaînes lourdes $\mu$
Maladie des chaînes lourdes $\gamma$
Maladie des chaînes lourdes $\alpha$
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée ( <i>Monoclonal Gammopathy Unkown Signifaction</i> ) IgG/IgA *
Myélome multiple
Plasmocytome solitaire osseux
Plasmocytome extra-osseux
Maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales *
Lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire
<i>Lymphome de la zone marginale ganglionnaire de type pédiatrique</i>
Lymphome folliculaire
Néoplasie folliculaire <i>in situ</i> *
Lymphome folliculaire de type duodénal *
Lymphome folliculaire de type pédiatrique *
<i>Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF4 *</i>
Lymphome centro-folliculaire cutané primitif
Lymphome à cellules du manteau
Néoplasie à cellules du manteau <i>in situ</i> *
Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS)
de type B du Centre Germinatif *
de type Activé B *
Lymphome à grandes cellules B, riche en lymphocytes T/histiocytes
DLBCL primitif du système nerveux central
DLBCL primitif cutané, de type jambe
DLBCL EBV <sup>+</sup> , NOS *
<i>Ulère cutané-muqueux EBV<sup>+</sup> *</i>
DLBCL associé à une inflammation chronique
Granulomatose lymphomatoïde
Lymphome médiastinal (thymique) primitif à grandes cellules B,
Lymphome à grandes cellules B intravasculaire
Lymphome à grandes cellules B, ALK <sup>+</sup>
Lymphome plasmablastique
Lymphome des séreuses
<i>DLBCL HHV8<sup>+</sup>, sans autre spécificité *</i>
Lymphome de Burkitt
<i>Lymphome Burkitt-like avec aberration 11q *</i>
Lymphome B de haut grade, avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6 *
Lymphome B de haut grade, NOS *
Lymphome B inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un DLBCL et un lymphome de Hodgkin classique

**Tableau 21 :** Résumé des principales modifications de la classification des lymphomes révisée par l'OMS en 2016(189)

Entités	Modifications
Lymphome lymphocytaire / Leucémie lymphoïde chronique (LLC) Lymphocytose B monoclonale * (MBL)	Le diagnostic de LLC ne peut pas être établi en l'absence de maladie extra-médullaire si la lymphocytose sanguine est $< 5 \times 10^9 \text{ G L}^{-3}$ même s'il existe des cytopénies ou des symptômes liés à cette maladie. La classification révisée différencie une MBL à « faible taux » ( $< 0,5 \times 10^9 \text{ G L}^{-3}$ ) risquant peu de progresser vers la LLC, d'une MBL à « taux élevé » nécessitant un suivi médical annuel.
Néoplasie folliculaire <i>in situ</i> *	Nouvelle dénomination du lymphome folliculaire <i>in situ</i> (2008), reflétant le faible risque de progression vers un lymphome folliculaire.
Lymphome folliculaire de type pédiatrique*	Survient chez l'enfant et l'adulte jeune, le plus souvent de stade localisé avec une approche thérapeutique de type « wait and watch » et un pronostic excellent.
Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF4 *	Nouvelle entité provisoire, se distinguant du lymphome folliculaire de type pédiatrique et des DLBCL NOS, de forme localisée et de bon pronostic.
Néoplasie à cellules du manteau <i>in situ</i> *	Nouvelle dénomination du lymphome à cellules du manteau <i>in situ</i> (2008), reflétant le faible risque de progression et le bon pronostic.
Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS) GCB et DLBCL NOS ABC	Au minimum, l'immunohistochimie par l'algorithme de Hans doit être mise en œuvre pour distinguer les DLBCL de phénotype GCB et ABC (non GCB). Une technique d'expression ciblée associée est souhaitable.
Lymphome <i>Burkitt-like</i> avec aberration 11q *	Nouvelle entité provisoire de morphologie proche d'un lymphome de Burkitt, sans réarrangement au locus de <i>MYC</i> .
Lymphome B de haut grade, NOS *	Nouvelle entité remplaçant le lymphome diffus à grandes cellules B de diagnostic difficile avec un lymphome de Burkitt (2008). Elle inclut les formes blastoïde ou intermédiaire sans réarrangement de <i>MYC</i> et <i>BCL2</i> et/ou <i>BCL6</i> .
Lymphome B de haut grade avec réarrangement de <i>MYC</i> et <i>BCL2</i> et/ou <i>BCL6</i> *	Il s'agit des lymphomes à grandes cellules B appelés « double-triple hit » du fait d'un réarrangement aux loci de <i>MYC</i> et <i>BCL2</i> et/ou <i>BCL6</i> .
DLBCL EBV+, NOS *	Nouvelle dénomination du lymphome diffus à grandes cellules B du sujet âgé (2008) car ce lymphome peut survenir chez les sujets jeunes.
Ulcère cutanéomuqueux EBV+*	Nouvelle entité anatomo-clinique survenant dans un contexte d'immunosuppression ou chez le sujet âgé.
Lymphome T EBV+ systémique de l'enfance	Anciennement lymphoprolifération (2008), le terme de lymphome reflète l'agressivité de la pathologie, il s'agit de le distinguer d'une infection chronique et active par le virus EBV.
Syndrome lymphoprolifératif de type <i>hydroa vacciniiforme-like</i> *	Anciennement lymphome (2008), le terme de lymphoprolifération reflète le caractère plus indolent de cette pathologie, se rapprochant de l'infection chronique et active à l'EBV.
Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH * ( <i>T-cell Follicular Helper</i> )	Un nouveau groupe de lymphomes d'origine TFH incluant le lymphome T angio-immunoblastique, le lymphome T folliculaire et les lymphomes T périphériques de phénotype TFH.
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK <sup>-</sup> *	Cette entité provisoire (2008) est maintenant acceptée comme définitive, un réarrangement au locus de <i>IRF4/DUSP22</i> est notamment retrouvé dans cette entité dont les critères diagnostiques sont les mêmes que ceux du lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK <sup>+</sup> .
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, associé à un implant mammaire *	Nouvelle entité provisoire à distinguer des lymphomes à grandes cellules anaplasiques ALK1 négatif, de forme localisée dans la majorité des cas et de bon pronostic.
Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD) de type hyperplasie lymphoïde folliculaire floride *	Nouvelle entité de PTLD associée au virus EBV, se présentant sous la forme d'une hyperplasie lymphoïde folliculaire floride avec présence de nombreuses cellules EBV <sup>+</sup> au sein des centres germinatifs.

### 3. Classification pronostique

Au terme de ces explorations, le bilan d'extension du lymphome est établi, et les lésions cibles sont identifiées. L'analyse doit comporter une liste de tous les territoires extra-ganglionnaires et ganglionnaires atteints et qui définiront le stade clinique de la maladie (174). La classification actuellement utilisée pour les LB est basée sur celles antérieurement publiées par Murphy et le National Cancer Institute (Tableau 24). (5).

#### § Classification de Murphy (88)

À l'heure actuelle, la classification de Murphy est largement utilisée du fait de sa simplicité, son adéquation avec les facteurs pronostiques cliniques connus concernant l'extension clinique des LB. Elle est basée sur une définition plus précise de l'extension tumorale locorégionale et des métastases à distance (Tableau 22). La distinction entre l'extension à plusieurs organes (tels que les reins ou le foie) par opposition à la maladie limitée ou résécable entre les stades I à III, et la distinction du stade IV en raison de l'atteinte du SNC ou de l'invasion de la MO a aussi de la valeur pour prédire la survie.

#### § L'index de pronostique international

L'index pronostique internationalement (IPI) est un index reconnu pour l'étude des LNH (197). Il repose sur cinq facteurs : l'âge, l'indice d'activité OMS, le stade d'Ann Arbor, le nombre de sites extra-ganglionnaires et le taux de LDH (Tableau 23) (198). Il a été révisé en fonction des progrès thérapeutiques (199), plus récemment, ont été définis des index internationaux adaptés aux différents types histologiques (200,201).

**Tableau 22: Stades des LNH de l'enfant selon la classification de Murphy (88)**

Stade	Définition
Stade I :	- Atteinte extra ganglionnaire isolée ou ganglionnaire isolée à l'exception du médiastin ou de l'abdomen ou de l'espace épidural.
Stade II :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeur extra ganglionnaire isolée avec atteinte ganglionnaire adjacente.</li> <li>- Deux atteintes ganglionnaires ou plus, du même côté du diaphragme.</li> <li>- Deux atteintes extra ganglionnaires avec ou sans atteinte ganglionnaire adjacente du même côté du diaphragme.</li> <li>- Atteinte gastro-intestinale, avec ou sans atteinte des ganglions mésentériques adjacents relais ganglionnaire mésentérique complètement réséquée.</li> </ul>
Stade III :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deux Atteintes extra ganglionnaires situés de part et d'autres du diaphragme.</li> <li>- Deux atteintes ganglionnaires ou plus, situées de part et d'autre du diaphragme.</li> <li>- Toute Atteinte thoracique. (médiastin, plèvre, thymus)</li> <li>- Atteinte intra abdominale extensive</li> <li>- Toutes les atteintes épidurales ou para-spinales</li> </ul>
Stade IV :	- Atteinte neuro-méningée et/ou médullaire.

**Tableau 23: International Pronostic Index :**

a) les facteurs de pronostic de l'IPI

Facteurs définissant l'International Prognostic Index (IPI).		
Âge	< 60 ans	0
	≥ 60 ans	1
Index OMS	0 à 1	0
	2 à 4	1
Stade selon Ann Arbor	I - II	0
	III - IV	1
Nombre de sites extraganglionnaires	≤ 1 site	0
	> 1 site	1
LDH	≤ normale	0
	> normale	1

b) les groupes de risque

Groupes de risque de l'International Prognostic Index (IPI) des lymphomes agressifs.			
Score	IPI	RC	Survie à 5 ans
0 - 1	Faible	87 %	73 %
2	Intermédiaire faible	67 %	51 %
3	Intermédiaire élevé	55 %	43 %
4 - 5	Élevé	44 %	26 %

RC : réponse complète.

**Tableau 24:** répartition des patients en fonction de la classification de Murphy dans les différentes séries de la littérature.

Série	Stade I	Stade II	Stade III	Stade VI
Cameroun 1997 (202)	15%	8%	51%	26%
Casablanca 2005 (203)	1%	18%	63%	18%
Youpougou 2007 (72)	2%	12%	71%	15%
Notre série	2%	6,1%	57,1%	34,7%

Chez nous, c'est la classification de Murphy qu'on utilise pour la stadification des patients ayant un LB, 6,1% des patients sont classés stade II, 57,1% stade III, 34,7% stade IV et 2% stade I. Des chiffres similaires sont retrouvés dans les groupes MAT et GFA (Tableau 25). C'est ainsi que M Harif rapporte une prédominance du stade III (71% dans le groupe MAT et 68% dans le groupe GFA), de même pour la série du Sud africain (70% stade III), et du M. KEITA du Mali (57,8% Stade III). Alors que la série CF. BI rapporte la prédominance des stades I et II (66,7%).

#### 4. Groupes thérapeutiques :

Sur cette classification se base la Prise en charge thérapeutique : en fonction du groupe thérapeutique les patients reçoivent une chimiothérapie plus ou moins intensive, en fonction de leur stadification basée sur le bilan d'extension initiale et la classification de Murphy.

- Groupe A : Stade I réséqués et stades II abdominaux :
- Groupe B : Stade I et II non réséqués, stades III et stades IV (MO < 25% et SNC négatif)
- Groupe C : Stade IV avec MO  $\geq$  25% et/ou SNC positif.

Dans notre série, 33 patients (67,3%) étaient classés dans le groupe pronostique B et 16 (32,6%) dans le groupe C. Aucun de nos patients n'est classé dans le groupe A. Les différentes études de LMB ont corrélé ces groupes thérapeutiques et pronostic à la survie globale à 5 ans, ainsi elle est à 100%, 94% ,87% successivement pour les groupes A, B, C et 88% pour les LAL3. (208)

**Tableau 25** : Classifications des patients selon les stades dans les différentes études de la littérature.

	Stades de Murphy				LAL3	Groupes thérapeutiques		
	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	LAL3	Groupe A	Groupe B	Groupe C
Moyen orient	9,1%	28,4%	45,5%	17%)	10%	5,6%	78,4%	16%
CHINE	66,7%		21,4%	(11,9%)	2,3%	-	-	-
Kenya	43,8%	3,0%	50,8%	2.5%)		-	-	-
MALI	15,8%	15,8%	57,86%	10,54%	5,3%	-	-	-
I'Afrique du Sud	0	6,7%	70%	23,3%	0	0	93%	7%
M. Hatif Groupe GFAOP	4%	9%	68%	17%	2%	0	90%	10%
M. Harif Groupe MAT	4%	8%	71%	15%	3%	0	84%	16%
Notre série	2%	6,21%.	57,1%	34,7%	12,2%	0	67,3%	32,6%

## VII. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

En Europe, deux groupes principaux ont contribué à l'amélioration spectaculaire des taux de guérison :

- ü La SFOP (société française d'oncologie pédiatrique) avec les protocoles de traitement des lymphomes malins B (LMB).
- ü Le groupe Allemand avec les protocoles BFM (Berlin Francfort Minster).

Ces protocoles sont élaborés à partir de trois drogues principales Cyclophosphamide (CPM), Méthotrexate haute dose (MTX HD), Cytosine arabinoside (Ara-C).

Depuis sa création en 1980, la SFOP a mené des essais thérapeutiques pour les LB de stade avancé et la leucémie lymphoblastique aiguë LAL3 (94). A partir de 1981, plusieurs études LMB de la SFOP se sont succédées (LMB 81, LMB 84, LMB 86, LMB 89, FAB LMB 96, le LMB 2001 et 2004). L'objectif principal est d'améliorer le taux de guérison et diminuer le taux de décès toxiques (48).

A partir de l'an 2000, le Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP) a été créé, regroupant des « unités pilotes » (UP) du Maghreb et d'Afrique subsaharienne, plusieurs études successives ont été développées pour améliorer les taux de guérison des LB en Afrique (48). La première étude (2000-2004) a montré la possibilité d'utiliser un protocole LMB adapté (2 niveaux de doses selon les pays (205):

- Le schéma MAT 2001 (Maroc-Casablanca, Algérie, Tunisie) presque identique au protocole original
- L'autre, le GFA-LB 2001, nettement allégé, a réuni 187 patients (Rabat, Dakar, Yaoundé, Tananarive) (206)

L'observation la plus importante a été l'augmentation du taux de guérison durant les 3 années de l'étude parallèlement à la diminution du taux de décès toxiques

de 27 % à 10 % due à une meilleure expérience des équipes et à l'amélioration des soins de support (207).

## A. Les moyens thérapeutiques

### 1- La chimiothérapie

#### i. Protocole LMB :

Le schéma du protocole utilisé repose sur la classification thérapeutique. Ainsi on définit :

Groupe A : Ce groupe de patient reçoit deux cures de chimiothérapie seulement (COPAD) :

#### Ø COPAD

- Vincristine :	2 mg/m <sup>2</sup>	J1 et J6
- Endoxan :	250 mg/m <sup>2</sup> /12h	J1, J2, J3
- Adriamycine :	60 mg/m <sup>2</sup>	J1
- Prédnisone :	60 mg/m <sup>2</sup>	J1 à J5

Groupe B : Ce groupe de patient reçoit la chimiothérapie sur 3 phases : Préphase (COP), suivie d'Induction (2 cures de COPADM), puis la Consolidation (2 cures CYM) :

#### Ø Préphase (COP) :

- Endoxan :	300 mg/m <sup>2</sup>	J1
- Vincristine :	1 mg/m <sup>2</sup>	J1
- Prédnisone :	60 mg/m <sup>2</sup>	J1 à J7
- IT (MTX/HC) :	selon l'âge	J1

Ø L'induction (COPADM)

- Vincristine : 2 mg/m<sup>2</sup> (dose max : 2 mg) J1
- Endoxan : 250 mg/m<sup>2</sup>/12h J2, J3, J4
- Adriamycine : 60 mg/m<sup>2</sup> J2
- Méthotrexate HD : 3 g/m<sup>2</sup> J1
- Acide Folinique : 15 mg/m<sup>2</sup>/6h à débiter à H24 du MTX HD
- Prédnisone : 60 mg/m<sup>2</sup> en 2 prises J1 à J5
- IT (MTX/HC) : selon l'âge J2 et J6

Ø Consolidation (CYM) :

- Méthotrexate HD : 3 g/m<sup>2</sup> J1
- Acide Folinique : 15 mg/m<sup>2</sup>/6h à débiter à H24 du MTX HD
- Cytarabine : 100 mg/m<sup>2</sup> J2 à J6
- IT (MTX/HC) : selon l'âge J2
- IT (ARA/HC) : selon l'âge J7

Tableau 26: posologie de L'intra-thécal (IT) adaptée en fonction de l'âge :

Age (mois)	Méthotrexate	Hydrocortisone	Aracytine
≤ 12	8 mg	8 mg	15 mg
13 – 24	10 mg	10 mg	20 mg
25 – 36	12 mg	12 mg	25 mg
> 36	15 mg	15 mg	30 mg

Groupe C : Les patients inclus dans ce groupe reçoivent la chimiothérapie sur 4 étapes : Préphase (COP) suivie d'Induction (2 cures de COPADM), puis la Consolidation (2 cures CYVE) et entretien (Séquence 1 à 4).

Ø COP

- Endoxan : 300 mg/m<sup>2</sup> J1
- Vincristine : 1 mg/m<sup>2</sup> J1
- Prédnisone : 60 mg/m<sup>2</sup> J1 à J7
- IT (MTX/HC/ARAC) : J1, J3, J5
- Acide Folinique : 15 mg/m<sup>2</sup>/12h J2, J4

Ø 2 COPADM

- Vincristine : 2 mg/m<sup>2</sup> (Dose max : 2 mg) J1
- Endoxan : 250 mg/m<sup>2</sup>/12h J2, J3, J4
- Adriamycine : 60 mg/m<sup>2</sup> J2
- Méthotrexate HD : 8 g/m<sup>2</sup> en J1
- Acide Folinique : 15 mg/m<sup>2</sup>/6h débuté à H24 du MTX HD
- Prédnisone : 60 mg/m<sup>2</sup> per os en 2 prises J1 à J5
- IT (MTX/HC/ARAC) : selon l'âge J2, J4, J6

Ø 2 CYVE

- Aracytine : 50 mg/m<sup>2</sup> J1 à J5
- Aracytine HD : 3 g/m<sup>2</sup> J2 à J5
- VP16 : 200 mg/m<sup>2</sup> J2 à J5

Ø Séquence de 1 à 4 :

• Séquence 1 :

- Vincristine : 2 mg/m<sup>2</sup> J1
- Endoxan : 500 mg/m<sup>2</sup> J2, J3
- Adriamycine : 60 mg/m<sup>2</sup> J2
- Méthotrexate HD : 8 g/m<sup>2</sup> J1
- Acide Folinique : 15 mg/m<sup>2</sup>/6h à débiter à H24 du MTX HD
- Prédnisone : 60 mg/m<sup>2</sup> per os en 2 prises J1 à J5
- IT (MTX/HC/ARAC) : selon l'âge J2

- Séquences 2 et 4 sont identiques :
  - Aracytine : 50 mg/m<sup>2</sup>/12h J1 à J5
  - VP16 :150 mg/m<sup>2</sup> J1 à J3
- Séquence 3 :
  - Vincristine : 2 mg/m<sup>2</sup> J1
  - Endoxan : 500 mg/m<sup>2</sup>/12h J1, J2
  - Adriamycine : 60 mg/m<sup>2</sup> J1
  - Prédnisone : 60 mg/m<sup>2</sup> per os en 2 prises J1 à J5

ii. Autres protocoles :

§ Cyclo Burkitt (208):

Consistant en traitement des LB par cyclophosphamide seul avec méthotrexate en intrathécal (IT). Depuis les débuts du GFAOP, Hesseling au Malawi cherchait à reproduire des résultats obtenus il y a 30 ans en Afrique de l'Est par des protocoles similaires. Il a retrouvé et confirmé des taux de guérisons de 50% (209). Le GFAOP a alors tenté en 2005 de reproduire ces résultats, avec un traitement de quelques semaines et non de quelques mois, moins onéreux et bien toléré. Le résultat obtenu est de 50% de guérison, c'était le même résultat obtenu au Sud du Sahara avec le protocole GFAOP LB 2001, le travail est en cours et le recul est insuffisant (210).

§ Etudes BFM :

Depuis 1981, le groupe Allemand-Autrichien BFM a dirigé 4 études successives (BFM81, 83, 86 et 90) qui ont permis d'améliorer le taux de guérison dans les LNH à cellules B (211):

Le schéma du traitement de ces études était basé sur une préphase d'endoxan suivie par des cures l'endoxan, du méthotrexate à doses intermédiaires, des intrathécales de méthotrexate et, en alternance, soit de l'adriamycine, soit de

l'aracytine + ténoposine (VM26). Au cours des études successives, le traitement a été intensifié par l'introduction des corticostéroïdes, de la vincristine, de l'ifosfamide et du méthotrexate à haute dose. Par contre, l'irradiation du crâne a été supprimée (212).

L'étude BFM 95 a été menée de façon à permettre de réduire la durée de perfusion du MTX HD à 4h, comme cela est fait dans les protocoles LMB, de façon à diminuer la toxicité muqueuse, tout en gardant des taux de survie identiques. Cette étude est actuellement en cours (213).

#### § Protocole de l'UKCCSG : (United Kingdom Children's Cancer Study Group)

En Grande Bretagne, l'UKCCSG a développé le protocole MACHO, qui consiste en un régime cours et intensif fait de forte dose fractionnée de cyclophosphamide, une forte dose de cytosine arabinoside et méthotrexate. Ce protocole a permis une survie sans incident de 62% (214).

#### § Etude de POG : (Pediatric Oncology Group)

Les schémas de cette étude faite sur les stades avancés (III/IV), se basent sur le schéma du " Total Therapy B ", au cours duquel 2 questions étaient relevées, la première sur l'utilité d'intensification par ifosfamide/VP16 dans l'amélioration des résultats thérapeutiques, et la 2<sup>ème</sup> sur la possibilité de réduire la toxicité liée à l'aracytine à haute dose avec la modification des modalités de perfusion( en bolus ou en perfusion continue) (215).

#### § Autres études (214):

Un groupe en Verona a rapporté un taux de survie à 81% à 5ans avec le protocole du POG (Pediatric oncology Group). Dans les pays à ressources limitées où le LB est fréquent, le traitement était adapté en fonction des ressources, aux conditions et environnement locaux avec une meilleure gestion de la phase d'induction surtout avec les problèmes métaboliques (216).

**Tableau 27: Illustration des médicaments utilisés ainsi que leur dose (unitaire (en mg/m<sup>2</sup>) et dose-intensité (en mg/m<sup>2</sup>/semaine de traitement) ) dans les principaux protocoles nord-américains (National Cancer Institute [NCI]), français (Société française d'oncologie pédiatrique [SFOP]) et allemand (Berlin Frankfurt-Münster [BFM]) (5).**

	NCI : 89-C-41	SFOP : LMB-89	BFM 86
<b>Doxorubicine</b>			
- Dose unitaire	40	60	50
- Dose-intensité	13	20	25
<b>Cyclophosphamide</b>			
- Dose unitaire	1600	1500	1000
- Dose-intensité	533	500	500
<b>Vincristine</b>			
- Dose unitaire	3	2	1,5
- Dose-intensité	1	0,63	0,75
<b>Étoposide</b>			
- Dose unitaire	300	800	200
- Dose-intensité	100	266	100
<b>Méthotrexate</b>			
- Dose unitaire	6720	8000	5000
- Dose-intensité	2240	2666	2500
<b>Cytarabine</b>			
- Dose unitaire	8000	9000	600
- Dose-intensité	2666	3000	200
<b>Ifosfamide</b>			
- Dose unitaire	7500	Non utilisé	4000
- Dose-intensité	2500		2000
<b>Corticoides</b>	Non utilisé	Prednisone	Dexaméthasone

## 2- La Radiothérapie

L'utilisation de la radiothérapie après chimiothérapie a été peu étudiée, mais toutes les études publiées confirment l'augmentation de la toxicité de cette association sans bénéfice démontré (88,217). Dans une compilation de huit études de patients présentant des formes localisées où le traitement associait radiothérapie et chimiothérapie, le taux de guérison était de 18% alors qu'actuellement il est supérieur à 90% avec les protocoles récents de polychimiothérapie (5).

La place de la radiothérapie reste limitée à des cas particuliers de complications aiguës ou à des localisations « sanctuaires » (compression médullaire ou atteinte testiculaire), sans que son intérêt, même dans ces cas, ait été formellement démontré dans les LB (5). Ces traitements locaux ne s'adressent jamais à des formes étendues et leur rôle curatif reste très limité.

## 3- La chirurgie

La chirurgie n'a pas de place curative dans le LB, comme dans tous les lymphomes agressifs. La chirurgie ne doit pas retarder la chimiothérapie et la résection complète de la tumeur n'a pas d'utilité, vu l'efficacité des chimiothérapies. La résection des masses résiduelles après chimiothérapie n'a pas non plus de rôle curatif (5).

### ü Chirurgie Primaire

Les tentatives d'exérèse chirurgicale large et de réduction tumorale sont inutiles et peuvent même être dangereuses. Par contre, dans les formes très localisées, l'exérèse de la tumeur (exérèse de ganglion isolé, amygdalectomie par exemple) est faite en même temps que la biopsie (groupe A) (5). En dehors du groupe A, la seule indication à la chirurgie est d'apporter un diagnostic précis en obtenant un prélèvement biopsique tumoral suffisant pour faire le diagnostic histologique, lorsque les cytoponctions et les biopsies radioguidées n'aboutissent pas à un diagnostic. Et

ceci doit être fait par les modalités les moins agressives possibles et ne doivent pas retarder le début de la chimiothérapie de plus de 48 heures (5).

Une résection chirurgicale initiale est seulement indiquée dans les cas de tumeurs localisées iléo-caecale généralement révélées par une invagination intestinale aiguë avec des signes de complications et de nécrose tissulaire.

#### ü chirurgie secondaire

En cas de masse résiduelle > 5cm, révélée par un bilan d'évaluation après la cure CYM n°1 pour le groupe B ou la cure CYVE n°2, le chirurgien doit faire une résection de la totalité de la masse (look chirurgicale) ; si cela n'est pas possible, il doit faire des biopsies le plus large possible. Si l'étude histologique montre uniquement de la fibrose et de la nécrose, le patient est considéré en rémission, mais en cas de résidu avec des cellules tumorales viables, le patient du groupe B doit être traité selon le Groupe C et celui du groupe C est considéré comme un échec (218).

## B. Stratégie thérapeutique

Les protocoles utilisés au sein du CHU Hassan II de Fès suivent les recommandations de la SFOP qui proposent le protocole LMB 2005 de la GFAOP.

### 1) Mise en condition :

Le SLT (associant une hyperuricémie, une hyperkaliémie, une hyperphosphorémie associée à une hypocalcémie.) est de loin la plus précoce, fréquente et grave des complications, il s'agit d'une complication classique observée lors du traitement de certaines hémopathies malignes associant un volume tumoral important et un temps de doublement rapide, le LB étant en tête. Ce syndrome peut être observé spontanément avant tout traitement et il est le plus souvent aggravé lors du début de la chimiothérapie (219).

La mise en condition des patients atteints de LB vise à prévenir ou à corriger le SLT, et ceci par instauration de divers moyens qui ont pour but d'éviter les complications du SLT : préservation de la fonction rénale (l'élimination de l'excès d'acide urique, du phosphore et de potassium), associée à la prévention des arythmies cardiaques et de l'irritabilité neuromusculaire (92).

Le SLT doit être systématiquement prévenu en cas d'hémopathie d'autant plus que le patient a une fonction rénale altérée et/ou un taux de LDH plasmatique élevé. En l'absence de stigmates biologiques de SLT ou de facteurs de risque, le traitement préventif doit être initié le plus précocement possible, afin de limiter au maximum le délai d'initiation des chimiothérapies efficaces, qui est un facteur pronostic majeur (219)(220,221).

Le SLT doit être prévenu par des mesures simples, à commencer avant le début du traitement anti-tumoral et à poursuivre pendant toute la phase de fonte tumorale (222):

-Hyperdiurèse :

Aidé par furosémide au besoin, grâce à une hyperhydratation d'au moins 3l/m<sup>2</sup>, en commençant progressivement si nécessaire. Cet apport minimum doit être augmenté jusqu'à 5 l/m<sup>2</sup> si nécessaire (218). Il est classique d'alcaliniser avec 1/3 de bicarbonate à 14% et 2/3 de glucosé à 5% jusqu'à normalisation de l'uricémie. L'alcalinisation n'est pas recommandée en cas d'utilisation de l'urate oxydase, d'hyperphosphatémie importante ou de néphropathie uratique (219). L'hyperhydratation doit être poursuivie après le début de la chimiothérapie.

-Uricolytique :

- l'allopurinol (Zyloric®)

Chez les patients pédiatriques, l'allopurinol (Zyloric®) est administré à une dose de 50 à 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 8 heures par voie orale (dose maximale de 300

mg/m<sup>2</sup>/jour) ou 10 mg/kg/jour fractionnées toutes les 8 heures (dose maximale de 800 mg/jour). Pour les patients incapables de prendre l'allopurinol par voie orale, l'administration IV peut être considérée, à une dose de 200 à 400 mg/m<sup>2</sup>/jour en une à trois doses fractionnées (dose maximale de 600 mg/j) (223).

- L'urate d'oxydase recombinante (rasburicase ou Fasturtec®)

La dose recommandée est de 0,20 mg/kg/j en IV de 30 min jusqu'à obtention d'une phosphorémie à 1,5 X normale. Administrée aux moins 4 heures avant l'induction de la chimiothérapie, la dose doit être adaptée à la masse tumorale (une seule injection ou une demie dose peut être suffisante en cas de masse tumorale peu importante) ou renouveler en cas de besoin après 6 à 8 heures (une ou plusieurs injections supplémentaires peuvent être nécessaires en cas de volume tumoral très important, en adaptant aux chiffres d'uricémie). Avec l'urate oxydase, une normalisation de l'uricémie est obtenue en quelques heures, ainsi qu'une amélioration de la fonction rénale (165,224).

La correction de l'uricémie est importante par l'hyperdiurèse alcaline et de fortes doses d'allopurinol ou l'uricase avant la chimiothérapie. Certains patients avec une néphropathie uratique avancée ou une obstruction rénale peuvent avoir besoin de séance de dialyse ou la mise en place d'une néphrostomie avant la chimiothérapie.

-Suppression complète ou partielle des apports du potassium ; supplémentation calcique en cas d'hypocalcémie symptomatique, mais à ne pas associer à un soluté bicarbonaté (risque de précipitation et de dépôts calciques).

-La surveillance de la diurèse (bilan entrées/sorties toutes les 4 heures), du poids et des électrolytes doit être extrêmement rigoureuse lors des premiers jours pour corriger rapidement toute anomalie qui pourrait survenir, parfois très brutalement et exposer l'enfant à de nombreux problèmes complexes et intriqués qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital. La prise en charge de tels patients doit se

faire dans des centres spécialisés. Tout au long de cette étape, un monitoring doit être assuré ; avec une surveillance continue (218) :

- Des paramètres cliniques (constantes vitales, conscience, symptômes spécifiques, Surveillance électrocardiographique en continue sous scope : détecter des signes précoces d'hyperkaliémie : élévation de l'onde T, élargissement de l'intervalle QT)
- Et des paramètres biologiques (acide urique, potassium, phosphore, calcium, créatinine, urée, pH, hémostase) de façon rapprochée (bilan de lyse toutes les 4 à 6 heures pendant les 48 premières heures de chimiothérapie).

## 2) Le protocole thérapeutique :

### Groupe A :

Les patients remplissant les critères d'inclusion du groupe A recevront 2 cures de COPAD : Elle est faite de : Vincristine, Endoxan, Adriamycine, Prédnisone.

La 2ème cure peut être administrée dès que la récupération hématologique le permet : dès que le taux de PNN est  $> 1000$  éléments/mm<sup>3</sup> et les plaquettes  $> 100\ 000$  éléments/mm<sup>3</sup>. Habituellement entre le 16 et 21ème jours après la 1ère cure. La durée de chacune est de 6 jours.

### Groupe B :

La chimiothérapie se déroulant sur 3 étapes : pré-phase, induction et consolidation.

#### La pré-phase :

La cure pré-phase doit être démarrée le plus rapidement possible après le diagnostic, elle est faite de Endoxan, vincristine , prednisone et une seul IT. Dans notre formation, nous utilisons une préphase à base d'Endoxan avec une seule IT (MTX/HC) ; sa durée est de 3 jours.

L'évaluation de la réponse tumorale est faite au 7ème jour suivant la pré-phase, et repose sur un bilan clinique, radiologique, biologique et cytologique :

- En cas de réponse avec réduction  $\geq 20\%$  de la masse tumorale initiale, le protocole thérapeutique peut être poursuivi, et le patient sera traité du même groupe thérapeutique (Groupe B).
- Dans le cas contraire (non réponse ou réponse  $< 20\%$ ) : le patient doit être traité selon le protocole du groupe thérapeutique C.

Il peut arriver qu'un patient soit dans une situation clinique critique pour pouvoir recevoir une cure de COPADM (insuffisance rénale, clairance à la créatinine  $< 60$  ml/mn, septicémie ou infection documentée, toxicité viscérale grade 3 ou 4), une 2ème cure de COP peut alors être envisagée.

✚ L'Induction : composé de deux cures COPADM successives :

Le premier COPADM (n°1) est commencé au 8ème jour du COP : juste après l'évaluation de la cure, et elle dure 7 jours en moyenne.

Il contient les molécules suivantes : Vincristine, Endoxan, Adriamycine, Méthotrexate HD avec Acide Folinique, Prédnisone, et deux IT (MTX/HC).

La deuxième cure est similaire à la première, il est débuté dès que la récupération hématologique est obtenue.

✚ La Consolidation : composée de 2 cures CYM successives :

La CYM1 est débutée dès récupération hématologiques à partir de J18 de la cure COPADM2 (entre J18 et J21). Cette cure contient : Méthotrexate HD avec acide Folinique, Cytarabine, et 2 IT ((MTX/HC) ; (ARA/HC)).

Une évaluation est réalisée après la CYM 1 : Un examen clinique, biologique, radiologique et cytologique des sites initialement positifs sera refait; Et toute masse résiduelle  $\geq 5$  cm, fera objet de cure chirurgicale (look chirurgical ou biopsie si l'exérèse n'est pas possible) avec étude anatomopathologique :

- Si histologie négative : le protocole sera continué avec la CYM2.
- Si histologie positive : le protocole sera permuté vers celui du le groupe C à partir de la CYVE1.

La CYM2 est débutée juste après la récupération hématologique à partir de J18 du CYM1 ; ils sont similaires, toutes les deux durent 7 jours.

#### Groupe C :

La chimiothérapie se déroule sur 4 étapes : pré-phase, induction, consolidation, puis entretien.

#### La pré-phase :

Comme pour tous les groupes, elle doit être démarrée le plus rapidement possible.

Elle contient aussi l'Endoxan, la vincristine, le prednisone mais avec trois IT à des doses plus élevées (MTX/HC/ARAC) et l'acide folinique.

Une évaluation est faite au 7ème jour de début de la pré-phase. Elle permettra d'évaluer la réponse tumorale : Une bonne évolution est définie par une régression  $\geq$  20% de la masse tumorale initiale.

#### L'induction : faite de deux cures de COPADM,

La cure COPADM1 du Groupe C doit être débutée à J8 de la préphase, après récupération hématologique. Elle contient les mêmes molécules que celle du Groupe B, avec des doses plus élevées surtout MTX HD et des IT plus intensives : Vincristine, Endoxan, Adriamycine, Méthotrexate HD (8 g/m<sup>2</sup> versus 3g/m<sup>2</sup> dans le Groupe B) avec Acide Folinique, Prédnisone, trois IT (MTX/HC/ARAC) ( au lieu de deux dans Le COPADM du groupe B).

Avant la cure COPADM2, une évaluation clinique, radiologique, biologique et cytologique (Moelle osseuse et LCR si atteinte initiale) est faite.

La 2ème cure de COPADM doit être débutée dès récupération hématologique à partir de J18 de la cure COPADM1. Elle est similaire à la première cure.

✚ La consolidation :

Faite de deux cures similaires : CYVE 1 ET CYVE 2.

La CYVE est faite d'Aracytine, Aracytine HD, et d'Etoposide (VP16), elle doit être débutée dès récupération hématologique à partir de J18 de la cure COPADM1. La durée de la cure est de 5 jours. La CYVE n°2 est identique à la 1ère, il est commencé entre J18 et J21, après récupération hématologique.

L'évaluation de la rémission complète doit être faite après la CYVE n°2.

Toute masse résiduelle  $\geq 5$  cm à la sortie d'aplasie de la CYVE2, doit être enlevée chirurgicalement (ou biopsiée si l'exérèse n'est pas possible) et adressée à l'étude anatomopathologique ; un TEP scanner est préférablement réalisé avant la chirurgie.

- Si histologie négative : le protocole du groupe C sera continuer par les séquences.
- Si histologie positive : Patient considéré en échec thérapeutique et traité comme telle.

✚ L'entretien :

Faite de 4 cures (les séquences).

- Séquence 1 :

La cure est démarrée à partir de J18 de la cure CYVE 2, elle est composée de : Vincristine, Endoxan, Adriamycine, Méthotrexate HD avec Acide Folinique, Prédnisone, IT (MTX/HC/ARAC).

- Séquence 2 :

Elle est débutée vers J28 de la cure Séquence 1, dès récupération hématologique, elle est faite de deux molécules : Aracytine et VP16 et la durée est de 5 jours.

- Séquence 3 :

Elle est débutée vers J28 de la cure Séquence 2, dès récupération hématologique, elle contient les molécules suivantes : Vincristine, Endoxan, Adriamycine, Prednisone. Et elle dure 5 jours.

- Séquence 4 :

Cette cure est identique à la séquence 2, elle est débutée vers le J28 de la cure Séquence 3.

Dans notre série, le traitement des LB est basé sur le protocole GFAOP/ LMB 2005, le principe général reste le même que le LMB, la seule différence est qu'au cours de la pré-phase nous utilisons le cyclophosphamide seul à la place du COP. Dans notre série 89,8% des cas ont été traités par ce protocole (n=44) et 1 seul cas (soit 2%) a été traité par le protocole Cyclo-Burkitt 98. 33 patients (67,3%) ont été traités par le protocole du groupe B et 16 (32,6%) par le protocole du groupe C, Parmi ce groupe, 5 patients sont diagnostiqués au stade de leucémie Burkitt, alors que le suivi était marqué par la survenue du décès avant le démarrage de la chimiothérapie chez 4 patients (8,2%).

Les résultats étaient similaires aux autres études. C'est ainsi qu'en Israël 78,4% des cas étaient classés groupe B et 16% groupe C. Idem pour les autres séries : Sud de l'Afrique (93% groupe B et 7% groupe C), le groupe GFA du Mharif (90% groupe B et 10% groupe C), groupe MAT (84% groupe B et 16% groupe C).

### 3) Complications et toxicité :

#### Cytopénies et infections

Un des principaux effets secondaires des thérapeutiques antiprolifératives est leur toxicité médullaire. Cette toxicité est particulièrement importante sur la lignée granulocytaire et aboutit à une neutropénie. La fièvre au cours de ces épisodes de neutropénie est une complication fréquente qui constitue une urgence médicale en raison des risques évolutifs rapides et d'une augmentation significative de la mortalité et de la morbidité. C'est pour cela que ces épisodes doivent être prévenus et traités en priorité. La neutropénie fébrile est définie communément par un nombre de PNN inférieurs à 1000/mm<sup>3</sup> et une fièvre supérieure à 38,3°C lors d'une prise ou supérieure ou égale à 38°C lors de deux prises de température effectuées dans un intervalle de 1h (226). La classification internationale retient trois types d'épisodes (227) :

- Les fièvres cliniquement documentées (FCD) (10% des cas) avec un ou des foyers infectieux sans germe isolé.
- Les fièvres microbiologiquement documentées (FMD) (30% des cas) où le germe pathogène est isolé essentiellement dans les hémocultures (95% des cas) avec ou sans connaissance du foyer d'origine.
- Les fièvres d'origine inconnue (FOI) (60% des cas) sans foyer d'origine, ni germe isolé.

Les patients doivent être explorés rapidement. Si le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 500/mm<sup>3</sup>, le patient doit être hospitalisé, et des antibiotiques à large spectre commencés après les prélèvements bactériologiques appropriés. Si aucune cause n'est trouvée à cette fièvre et si elle persiste ainsi que la neutropénie plus de 5 à 7 jours, la mise sous antifongiques doit être considérée.

Après les cures de COPADM et de CYVE, les patients développent une neutropénie fébrile dans environ 80 % des cas avec nécessité d'hospitalisation (218).

Les chiffres les plus élevées des NF sont observés au cours des cures COPADM ; 82% à 85% selon C Pattes (contre 73% après la CYVE, 44% la COPAD, et 25% la CYM) (228). Harif a rapporté un chiffre similaire (87%) de NF après les cures COPADM dans le groupe MAT contre 14% seulement pour le groupe GFA (208)(209).

Dans notre étude, 75,5% des malades ont présenté des épisodes de neutropénie fébrile au cours du traitement (grade 3 chez 40,5%, et 4 chez 59,4%). Le nombre de ces épisodes a varié entre 1 et 5 épisodes par patient. Les épisodes de NF sont observés surtout après l'induction : 67,5% des cas. Le foyer infectieux a été cliniquement documenté dans environ 70% dont 21% était attribué à une mucite en dehors d'autres sites détectés cliniquement ou par le bilan infectieux, le foyer infectieux n'a pas pu être identifié que dans 27% des cas.

Il est bien souvent difficile d'obtenir un diagnostic microbiologique lors de ces épisodes fébriles (30% des cas) (218). Le traitement antibiotique doit donc être probabiliste. La relation entre le risque élevé d'infection chez les patients neutropéniques et le rôle des traitements antibiotiques initiaux pour réduire leur mortalité est reconnu (229).

Les transfusions de globules rouges sont indiquées pour corriger une anémie secondaire à la toxicité des drogues ou à une perte sanguine. Environ 50 % des enfants sont transfusés en culots globulaires : 84% après le CYVE et 58 à 71% après COPADM (228).

Une thrombopénie est rare après les cures de COPADM à l'exception des cas avec une atteinte médullaire initiale (218), mais fréquente après les cures de CYVE (84%) (228). Des transfusions de plaquettes doivent être utilisées chez des patients

présentant des signes hémorragiques. En cas d'infection, il est recommandé de maintenir un taux de plaquettes supérieur à 20 000 éléments/mm<sup>2</sup> (218).

Dans notre série, 75,5% des patients ont présenté durant leur traitement des cytopénies nécessitant une transfusion, et 45% des cas une thrombopénie, dont 36,7% seulement étaient transfusés

#### Mucite :

Les mucites de grade 3 ou 4 sont la deuxième complication principale de chimiothérapie (228), et sont observées de manière fréquente (> 50 % des cas) après les cures de COPADM et d'autant plus que la dose de MTX est élevée. C. Patte a rapporté dans sa série que 23% des patients développent une mucite grade 3 et 15% grade 4 après la COPADM, ce chiffre était majoré lorsque la dose de MTX est de 8 mg/m<sup>2</sup> (33% grade 3 et 21% grade 4) (228). Dans la même étude, on a observé que les mucites sont plutôt dues à la combinaison de MTX HD et la doxorubicine, car le taux de mucites était nul au cours de COPAD ou de CYM, où seul un de ces médicaments a été administré. Une augmentation de l'incidence a été observée lorsque la perfusion de doxorubicine a été prolongée. Par contre, l'expérience du protocole FRALLE 93 n'a pas montré une fréquence plus importante de mucites après les cures de COPADM où le MTX est administré sur 24h (218).

La prise en charge des mucites doit se faire de façon adaptée par des bains de bouche et antalgiques. Il peut être nécessaire pendant cette période de recourir à une alimentation parentérale avec apport vitaminique en cas de dénutrition. Les cures de CYM sont habituellement bien supportées.

Dans notre formation, plus de 56 % des cas ont présenté des mucites le plus souvent après les cures d'induction (65%). En cas de mucite buccale, les enfants ont été mis sous bain de bouche à base d'une solution associant du sérum bicarbonaté, un antifongique (Fungizone\*) et un anesthésiant (Xylocaïne\*), 4 à 6 fois par jour. A

partir de juin 2011 nous avons commencé à utiliser le Caphosol\* en alternance avec la solution décrite.

#### syndrome de lyse tumoral (SLT)

Malgré les mesures de préventions systématiques instaurées, le SLT peut survenir ou s'aggraver après la mise en route de la chimiothérapie. Dans la série de *M. Harif*, le SLT a été observé chez 6% des cas, cette complication s'est produit chez 9% des patients traités selon le protocole LMB89 (212). Dans notre étude, 51% des cas ont présenté un SLT après le début de traitement contre 68% de cas de SLT spontané.

Les résultats des études cliniques ayant évalué la fréquence des complications métaboliques et le risque de dialyse chez les patients atteints d'un LB diffèrent entre les pays anglo-saxons d'une part, et la France d'autre part (230). Selon les séries pédiatriques anglo-saxonnes, le risque d'insuffisance rénale aiguë liée au SLT en début de traitement de ces lymphomes est de 15 à 40 %, avec jusqu'à 25 % des enfants nécessitant des manoeuvres d'épuration extrarénale (231,232). Ces chiffres sont supérieurs à ceux qui sont rapportés en France où l'utilisation de l'urate oxydase en clinique, depuis plus de 20 ans, est associée à une tradition fortement ancrée de prévention systématique du SLT, aboutit à des incidences de dialyse lié à un SLT inférieures à 3 % (228).

Dans notre série le recours à l'hémodialyse a eu lieu dans 3 cas suites à un STL sévère avec Insuffisance rénale secondaire et hyperkaliémie.

#### Toxicité liée aux molécules utilisées :

Les médicaments anticancéreux sont prescrits à leur dose maximale tolérée, source de toxicité aiguë fréquente et réversible comme l'aplasie médullaire ou la mucite, la toxicité cumulative et la toxicité à long terme ou les séquelles.

Le nombre d'adulte guéris d'un cancer traité dans l'enfance continue d'augmenter d'année en année et de poser le problème de la pathologie à long terme

liée à un traitement anticancéreux dans l'enfance. Le risque de séquelles est important, notamment lorsque ces traitements sont administrés à de jeunes enfants dont l'organisme est en croissance (233,234). Les risques à long terme de la chimiothérapie anticancéreuse sont assez bien identifiés pour certains agents anticancéreux : stérilités et seconde tumeurs des agents alkylants, cardiotoxicité des anthracyclines.

La toxicité cardiaque des anthracyclines est clairement établie, tant chez l'adulte que chez l'enfant. Il peut s'agir d'une toxicité aiguë au cours du traitement, d'une toxicité précoce dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement, ou d'une toxicité tardive, à distance de la fin du traitement (229).

La dose cumulative est le facteur de risque le plus reconnue de la toxicité. Il est désormais établi que le schéma d'administration est impliqué dans la cardiotoxicité des anthracyclines : le schéma hebdomadaire est moins toxique que celui de toutes les trois semaines. De même, la perfusion continue est moins toxique que l'administration en bolus (229).

La fonction reproductive est altérée plus chez les garçons que chez les filles, avec un risque accru de stérilité pour ceux qui ont reçu une dose de cyclophosphamide supérieur à 9 g/m<sup>2</sup>, alors que les agents alkylants augmentent le risque de néoplasie secondaire (235).

L'un des plus grands défis avec la thérapie LB est la toxicité, bien que les enfants et les jeunes adultes tolèrent mieux les approches agressives. Il est nécessaire d'améliorer ces thérapies et de développer des approches moins toxiques tout en maintenant les taux de guérison élevés (236,237). Les risques du SLT et de diffusion au SNC sont également des considérations thérapeutiques importantes lors de la sélection de la thérapie initiale du LB (7).

#### 4) La surveillance :

##### a) SURVEILLANCE PENDANT LE TRAITEMENT :

##### ✓ Surveillance du traitement

Avant chaque début de cure de chimiothérapie, un bilan est fait pour évaluer les conditions hématologiques pour permettre d'administrer la cure :

- Hémogramme.
- Ionogramme sanguin, créatinine, transaminases, gamma GT
- Examen cytologique du liquide céphalorachidien (LCR) lors de l'injection intrarachidienne.
- Echographie cardiaque, qui est envisagée :
  - avant le 1<sup>ER</sup> COPAD(M), sinon avant le 2<sup>ème</sup>. Puis avant la 1<sup>ere</sup> et les 3<sup>ème</sup> séquences dans le groupe C et enfin dans les 3 mois qui suivent la fin du traitement.

##### ✓ Surveillance tumorale

- Avant chaque cure de chimiothérapie, la surveillance de la régression (ou progression) tumorale doit être faite par un examen clinique détaillé avec prise de mensuration des différentes masses, et par des examens simples.

- Au 7<sup>ème</sup> jour du début de la pré-phase, et avant le début du 1<sup>er</sup> COPADM, un bilan d'évaluation tumorale est envisagé afin d'évaluer la réponse au COP, comportant un examen clinique, biologique, radiologique et cytologique de tous les sites initialement positifs, y compris myélogramme et cytopspin, avec précision des mensurations.

- Après le 1<sup>er</sup> CYM ou le 2<sup>e</sup> CYVE, un bilan est fait pour évaluer la rémission complète, tous les sites initialement positifs doivent être réévalués par les examens appropriés. En cas de persistance de masse résiduelle dont la taille > 5cm, un examen histologique est nécessaire pour déterminer si le patient est en RC ou à une tumeur

viable. Dans tous les cas où cela peut être fait, il est souhaitable de faire un TEP scanner avant la chirurgie afin d'étudier la concordance entre la TEP et les données de l'examen histologique.

b) BILAN DE FIN DE TRAITEMENT

Le mois suivant la dernière cure de chimiothérapie, le patient doit bénéficier d'un bilan de fin de traitement comportant :

- Un bilan biologique détaillé similaire au bilan pré-thérapeutique initial, y compris les sérologies virales
- Un Bilan radiologique et cytologique complet fait de tous les examens initialement pathologiques.
- Sans oublier de prévoir l'échographie cardiaque dans les 3 mois qui suivent la dernière cure.

## VIII. EVOLUTION ET SUIVI

### A. Evolution

Avec le traitement courant, plus de 70% des enfants atteints de LB survivent, mais les résultats restent variables et dépendent de nombreux facteurs (238), tels que : le stade de la maladie, le type endémique ou sporadique de LB et les possibilités thérapeutiques.

Avec un traitement optimal, le facteur pronostic majeur est l'extension de la maladie au moment du diagnostic. Les patients avec une maladie localisée et ceux avec une tumeur intra-abdominale totalement réséquée ont un excellent pronostic avec un taux de survie aux alentours de 90% (239). L'envahissement de la MO et du SNC reste de mauvais pronostic. Ceci est probablement dû à l'importance de la masse tumorale (240).

Avec les associations chimiothérapiques actuelles, plus de 85% des enfants atteints de LB, quel que soit le stade, obtiennent une rémission complète durable (126,241). L'atteinte initiale du système nerveux central, l'âge (> 15 ans) et l'absence de chimio-sensibilité lors de l'évaluation précoce (au 7ème jour de traitement) sont toujours des facteurs pronostiques défavorables. Les résultats chez l'adulte avec les mêmes schémas de traitement sont moins bons, mais permettent néanmoins une rémission complète durable dans plus de 60% des cas (242,243).

Pour le LB pédiatrique, les enfants atteints d'une maladie de phase I et II réséquée ont une survie sans événement et une survie globale supérieure à 98%. Les patients ayant les stades III et IV incluant ceux ayant une localisation abdominale étendue, ont un taux de survie de 80-90% avec une poly-chimiothérapie intensive (231,244). Même les patients avec un envahissement du SNC, ont actuellement un pronostic meilleur avec un taux de survie au-delà de 70% (245).

Dans notre série, la survie globale des LB est de 53,1%, dont 49,3% en rémission complète. La survie globale est de 66,7% pour le groupe B et de 25% pour le groupe C.

La survie moyenne des patients atteints de LB est de 811 jours avec un écart type de +/- 112 jours. (Figure 76).

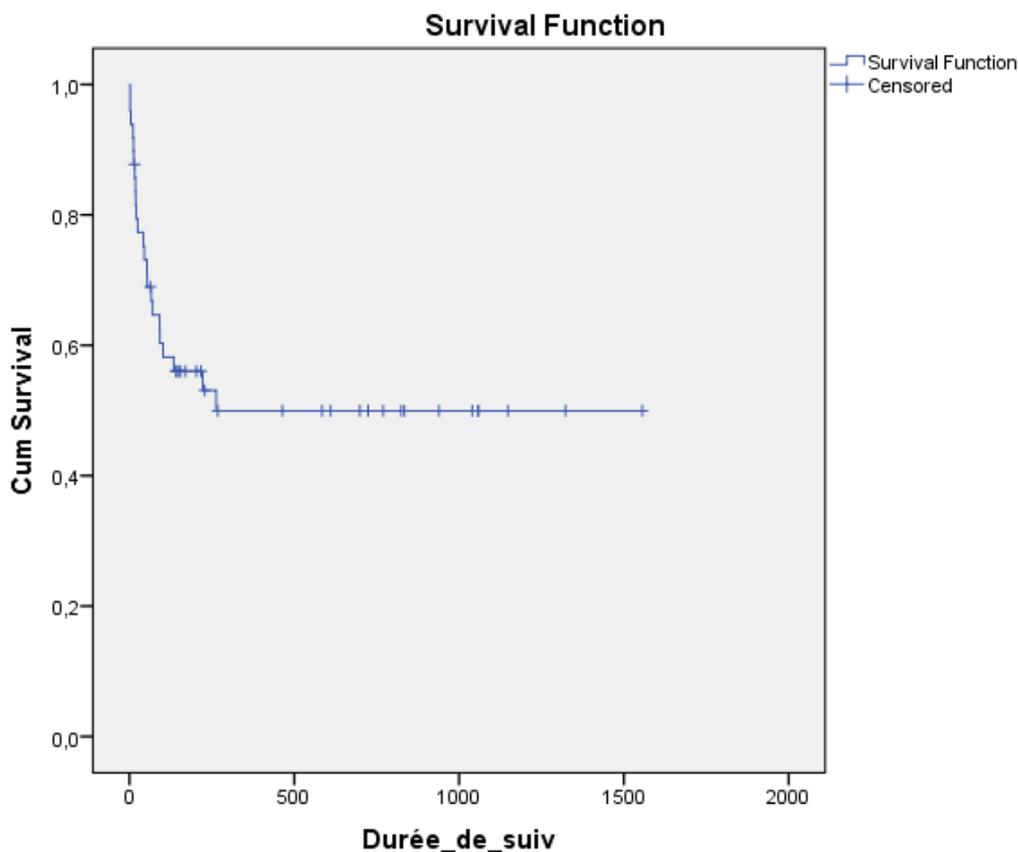


Figure76 : Courbe de survie moyenne dans notre étude

Ces résultats sont plus bas que celles de la série de J. Hachimi qui rapporte un le taux de survie pour le LB est de 64% (246). Dans la série de S. Sekkat (72), Le taux de rémission complète était de 50 % dans et le taux de décès de 45 %. Dans la série F. Fadiha (247), la survie globale à 5 ans était de 77,8 %. le taux de survie était de 42% et le taux de RC était de 61,22% dans la série de Y. Ladjaj (71). Les résultats de M HARIF trouvaient un taux de survie à 3 ans de 61% (208). Alors que les taux de survie à cinq ans étaient dans l'étude de la SFOP publié par C. PATTE et al. : 92,5%, et

la survie sans événement (EFS) 91% (: EFS est de 98%, 92% et 84% pour les groupes A, B, Et C, respectivement) (228).

Dans la série de Y. Ladjaj 30% des patients sont décédés au cours du premier cycle de chimiothérapie et 80% avant de rentrer en RC; La survie en rémission complète était de 70% (30% de décès étaient notés après la RC dont 3 par rechute) (71). En sud Afrique le taux de mortalité lié au LB était de 36,6%.

L'analyse multivariée des facteurs pronostiques a montré qu'un taux de LDH supérieur à 2 fois la valeur normale, absence de réponse après COP et un âge supérieur à 15 ans étaient associés à une EFS inférieure pour le groupe B. Alors que l'atteinte du SNC était le seul facteur pronostique du groupe C. (228).

Dans notre série, nous avons déploré un taux élevé de décès (46,9 % des cas). Tous ces décès sont survenus avant (21 %) ou au cours du traitement (97%), soit en rapport avec une progression importante de la maladie (50% des décès du groupe B, et 15,3% du groupe C) ou en rapport avec une complication du traitement (50% des décès du groupe B et 83,6% du groupe C), aucun décès après la fin de traitement.

Ce taux élevé de décès est expliqué, d'un côté par le retard de consultation qui est dû au manque de moyens financiers, l'ignorance et la méconnaissance de la maladie. La plupart de nos patients n'ont consulté qu'après la constatation d'une aggravation de la symptomatologie initiale et certains ont consulté chez les guérisseurs traditionnels avant de se présenter chez nous. D'autre part ce taux de décès est expliqué aussi par le retard de diagnostic après l'admission avec un délai moyen de début du traitement de 15 jours en rapport avec les difficultés de réalisations rapide du bilan d'extension et l'obtention des résultats anatomopathologiques permettant d'identifier le type immuno-histologique du lymphome afin d'adapter le traitement approprié.

**Tableau 28:** Comparant les taux de décès dans les différentes phases de traitement

Séries		A la préphase	A l'induction	A la consolidation	A l'entretien	Taux de décès	Taux de Survie globale
M. Harif		45%	38%	17%	0	39%	61%
Notre série	Groupe B	29%	42%	29%	8,4%	33,3%	66,7%
	Groupe C	8 %	42%	42%	8%	75%	25%
	Dans l'ensemble de la série	16%	42%	37%	5%	46,9%	53,1%

en fonction du groupe thérapeutique.

Cependant le taux de décès est en amélioration, il a passé de 83% en 2011 à 33,3% en 2013, en 2015 le taux était de 40% (6 patients décès parmi les patients 15 colligés en cette année). Ceci peut être expliqué par l'amélioration de l'expérience de l'équipe soignante et la maîtrise acquise au fil des années des différentes complications de la pathologie, en raison de la formation continue et échange des expériences entre les différentes unités d'oncologie pédiatrique. En plus de l'introduction du Fasurtec dans la prévention systématique du SLT chez tous les malades à partir de 2014, qui a nettement participé à la réduction des taux de décès toxiques par SLT : 40% en 2011 à 20% en 2015.

L'amélioration des taux de mortalité est la règle générale dans toute l'Afrique, M. Harif rapporte que la mortalité liée au traitement a diminué au cours de la période d'inclusion de 3 ans (première année : 25,7%, deuxième année : 19,1%, troisième année : 11,6%). L'amélioration des soins de soutien s'est traduite par une

augmentation des taux de survie globale de 54% au cours de la première année à 73% au cours de la troisième année (215).

Les rechutes sont rares. Elles sont précoces au cours des LB surviennent au cours de la première année, passé ce délai les rechutes sont exceptionnelles (248).

Dans notre série, quatre cas de rechutes précoces ont été dénombrés, le délai de survenue est variable de 3 mois au 4,5 mois de la DDT, deux d'entre eux sont soumis à un traitement palliatifs pour rechute neuromeningée, par des cure COP avec mauvaise évolution, les deux sont décédés. Le 3eme patient a bien répondu au cure R-ICE, le site de rechute est une masse retro abdominale, il est actuellement en rémission complète. Tous ces malades étaient de bons répondeurs à la préphase initialement.

Les rechutes qui surviennent après une polychimiothérapie dose pleine restent de mauvais pronostic (231). Le traitement proposé au moment des rechutes est une chimiothérapie à forte dose. Une rémission d'un patient atteint de LB en rechute ont été observées suite à l'utilisation de fortes doses de chimiothérapie de sauvetage qui incluent l'Ifosfamide, l'Etoposide et le Cytarabine. Les patients qui progressent après un traitement optimal moderne ont un très mauvais pronostic quel que soit le traitement de sauvetage utilisé (249).

Un patient qui reste pendant 1 an en rémission complète peut être considéré comme guéri, car toutes les rechutes surviennent au début de la première année après le diagnostic (248).

## B. Le suivi et évaluation des séquelles :

La nécessité d'assurer un suivi médical prolongé pour les patients traités pour un cancer dans l'enfance est actuellement reconnu par tous. La morbidité et la mortalité sont augmentées dans cette population à risque, essentiellement à cause des effets indésirables tardifs du traitement. Leur diagnostic précoce est nécessaire pour une prise en charge optimale (250,251).

### ▼ Surveillance tumorale

Les patients doivent être vus tous les mois pendant la première année suivant le début du traitement pour un examen clinique. Les examens complémentaires dépendent des symptômes cliniques et de la (des) localisation(s) initiale(s) de la tumeur. Il ne faut pas faire de ponction lombaire ni de myélogramme systématique chez des patients asymptomatiques.

Après la première année, les patients sont vus tous les 3 mois pendant 6 mois, puis tous les 6 mois jusqu'à atteindre un recul de 3 ans après la fin du traitement. Il n'y a pas de rechute au-delà de 18 mois dans les LB, et donc il n'y a aucune indication à faire des examens de surveillance tumorale au-delà de ce délai (218).

Par la suite, la surveillance est annuelle. Un suivi prolongé est important pour la surveillance des effets tardifs potentiels du traitement, en particulier la cardiotoxicité et la stérilité (218).

### ▼ Surveillance cardiaque

Une échographie cardiaque doit être faite dans les 3 mois qui suivent la fin du traitement avec en particulier la mesure de fraction de raccourcissement ventriculaire gauche. Si elle est normale, l'échographie cardiaque doit être répétée un an après, et si elle est encore normale, tous les 5 ans.

En cas d'anomalie échocardiographique, un avis doit être demandé au cardiologue pour évaluation de la situation actuelle et les modalités de prise en charge ultérieure.

## ✓ Evaluation gonadique

Garçons :

Ils doivent avoir une évaluation clinique testiculaire et une évaluation du taux plasmatique de la testostérone, de LH et de FSH à distance de la fin de la puberté. Il est recommandé de faire au minimum 2 évaluations à 2 ans d'intervalle. Un spermogramme doit être envisagé.

Filles :

Il faut les interroger sur leur cycle, noter la date des premières règles, faire au moins un dosage d'oestradiol, de LH et de FSH à la fin de la puberté, ou plus si les cycles ou si les dosages hormonaux sont anormaux.

La question primordiale est comment organiser le suivi médical. Il y a lieu de constater que la plupart des services de pédiatrie ne sont pas adaptés pour assurer la prise en charge d'adultes, avec leurs spécificités et leurs comorbidités propres, sans oublier que les moyens ne sont souvent pas suffisants pour assurer le suivi d'une cohorte grandissant avec les années (252). En 1998, K.C Oefflinger et al, ont analysé la manière dont les différents médecins de Children's Cancer Group organisent le suivi à long terme. Quarante-quatre pour cent d'entre eux ont mis en place un suivi systématique et 93% de ces jeunes adultes sont vus par un oncologue pédiatre (253). Un oncologue d'adultes (13%) ou un médecin généraliste (8%) participent plus rarement à cette prise en charge. Une des solutions proposées pourrait être une prise en charge commune avec le médecin traitant à partir des recommandations élaborées par les oncologues pédiatres (250). Quel que soit le modèle de suivi, il est important de ne pas perdre de vue ces patients qui représentent un groupe particulièrement à risque parmi les survivants du cancer à l'âge pédiatrique.

# CONCLUSION

A la lumière du présent travail, nous concluons que le LB est un LNH de haut grade de malignité par sa grande hétérogénéité clinique et pronostique. L'analyse cytologique et histologique constituent la pierre angulaire de la confirmation du diagnostic. L'imagerie joue un rôle principal dans la démarche diagnostique et le bilan d'extension en raison de la croissance tumorale rapide et une dissémination précoce en particulier vers la moelle osseuse et le système nerveux central, dont dépend l'attitude thérapeutique.

Grace au grand projet et au progrès des stratégies diagnostiques et thérapeutiques, Les LB de l'enfant sont devenus une maladie curable, le pronostic a été radicalement transformé. La prise en charge thérapeutique se base sur la prévention de SLT, la polychimiothérapie et les mesures de réanimation hématologiques. Cependant, quels que soit les efforts menés par les centres spécialisés prenant en charge ces patients, les résultats ne peuvent être améliorés que si le diagnostic est rapidement établi, avant l'apparition des complications nutritionnelles et métaboliques responsables de décès précoces lors de la phase initiale de la prise en charge. Le rôle du médecin généraliste ou du pédiatre est à ce titre fondamental.

Dans notre série, nous avons déploré un taux élevé de décès en rapport essentiellement avec le retard de consultation, le retard de prise en charge et les possibilités limitées de la gestion des complications essentiellement métaboliques. Par contre ces taux sont nettement améliorés au fil des années avec l'amélioration de prise en charge et la maîtrise des complications métaboliques et hématologiques. Ceci souligne le rôle important du diagnostic précoce et la multidisciplinarité. Les nouvelles connaissances de la génétique moléculaire et les anomalies biochimiques résultantes, la détection de la maladie résiduelle et l'identification des anomalies moléculaires

spécifique permettront une meilleure affectation des patients aux groupes à risque et une meilleure adaptation du schéma thérapeutique.

Les principaux objectifs des années à venir seront :

Sur le plan local :

- Ø Améliorer le diagnostic précoce,
- Ø Améliorer la multidisciplinarité,
- Ø Établir un circuit des patients bien identifié pour raccourcir le délai de prise en charge aussi bien diagnostique que thérapeutique,
- Ø Établir des protocoles de prévention et de prise en charge des complications adaptés à nos conditions,
- Ø Augmenter le taux de guérison des patients.

Sur le plan international

- Ø Augmenter le taux de guérison de ces patients,
- Ø Définir précisément les sous-groupes de bon pronostic demandant un traitement moins agressif,
- Ø Trouver d'autres facteurs pronostiques qui permettront de diminuer encore l'intensité du traitement des formes les plus favorables et d'augmenter précocement celle des formes les plus agressives,
- Ø Utiliser soit d'autres drogues efficaces soit d'autres approches thérapeutiques pour les formes réfractaires, initialement ou après rechute,
- Ø Diminuer la morbidité des protocoles les plus agressifs.

## RESUME

Le lymphome de Burkitt est un lymphome malin non Hodgkinien de haut grade de malignité caractérisé par la prolifération monoclonale lymphoblastique de cellules B particulières appelées cellules de Burkitt. On lui attribue trois formes : sporadique, endémiques et liée à l'immunodéficience. L'incidence ainsi que présentation clinique sont variable en fonction de chaque variante.

Ce travail est une étude analytique descriptive rétrospective portant sur les cas de LB diagnostiqués au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 5 ans (du Janvier 2011 à Décembre 2015). Notre objectif est d'étudier les aspects épidémiocliniques, radiologiques, histologiques, thérapeutiques et évolutifs du lymphome de Burkitt.

Nous avons inclus 49 patients dont l'âge moyen est de  $7,1 \pm 4,1$  ans avec un pic de fréquence entre 3 et 6 ans (36,7%), et un sexe ratio (H/F) de 2,06. La majorité sont issus du milieu rural (65,3%), avec un niveau socio-économique bas (79,6%). La durée d'évolution de la maladie avant l'admission a varié entre 2 jours et 4 mois avec une moyenne de  $26 \pm 47$  jours. Les circonstances de découverte était essentiellement, des signes digestifs (79,5%) faits de douleurs abdominales (53,1%), une distension abdominale (44,9%), des troubles de transit (14,3%) et un syndrome occlusif (6,1%), ainsi que des signes ORL (53%) comprenant : une masse cervicale (32,6%), maxillaire (20%), ou des signes de compressions tumorales. Au bilan d'extension, la localisation abdominale a été isolée dans 55,1% des cas, et associée à une localisation ORL chez 28,5%, la localisation ORL a été isolée 14,2%. L'atteinte neuro-méningée a été notée dans 10,2%, et la leucémie de Burkitt dans 14,3%.

Selon la classification de Murphy, le stade III est prédominant (67,4%), et les stades I, II, IV représentent 2%, 8,2%, et 22,4% des cas respectivement. 65,3% des cas ont été classés groupe pronostique B, et 34,% groupe pronostic C. 91,8% des cas ont

bénéficié d'une chimiothérapie, 8,1% sont décédés avant le début de chimiothérapie. 51% ont présenté un syndrome de lyse tumorale, et 75,5% des épisodes de neutropénie fébrile. Le taux de survie globale est de 53%, dont 47% sont en rémission complète, le taux de décès est de 47% également ; et 4% des cas sont perdu de vue.

A la lumière de ces résultats, le retard du diagnostic des LB ainsi que les possibilités limitées de prise en charge des complications essentiellement métaboliques expliquent le taux élevé de létalité, d'où le rôle important du diagnostic précoce et de la multidisciplinarité.

## ABSTRACT

Burkitt's lymphoma is malignant non-Hodgkin's lymphoma of high grade of malignancy characterized by the lymphoblastic monoclonal proliferation of particular B-cells called Burkitt's cells. It is attributed to three forms: sporadic, endemic and linked to immunodeficiency. The incidence as well as clinical presentation is variable depending on each variant.

This work is a retrospective descriptive analytical study on the cases of LB diagnosed in the hemato-oncology unit of the pediatric department of the CHU Hassan II of Fez, over a period of 5 years (from January 2011 to December 2015). Our objective is to study the epidemiological, clinical, radiological, histological, therapeutic and evolutionary aspects of Burkitt's lymphoma.

We included 49 patients with an average age of 7.1 +/- 4.1 years with a peak frequency between 3 and 6 years (36.7%), and a sex ratio (M / F) of 2.06. The majority come from rural areas (65.3%), with a low socio-economic level (79.6%). The duration of the disease before admission varied between 2 days and 4 months with an average of 26 +/- 47 days. The circumstances of discovery was essentially, digestive signs (79,5 %) made by abdominal pain (53,1 %), an abdominal distension (44,9 %), transit disorders (14,3 %) and an occlusive syndrome (6,1 %), as well as otorhinolaryngological(ENT) signs (53 %) including: a cervical mass (32,6 %), jaw (20 %), or signs of tumoral compression. In the assessment of the extension, abdominal localization was isolated in 55.1% of cases, and associated with an ORL localization in 28.5%, the ENT localization was isolated in 14,2%. Neuro-meningeal involvement was noted in 10.2%, and Burkitt's leukemia in 14.3%.

According to the Murphy classification, Stage III is predominant (67.4%), and Stages I, II, IV represent 2%, 8.2%, and 22.4% of cases, respectively. 65.3% of cases were classified as prognostic group B, and 34,% prognostic group C. 91.8% of the

cases received chemotherapy, 8.1% died before the beginning of chemotherapy. 51% presented tumor lysis syndrome, and 75.5% had episodes of febrile neutropenia. The overall survival rate is 53%, of which 47% are complete remission, the death rate is 47% as well; and 4% of cases are lost to follow-up.

In light of these findings, the delayed diagnosis of LB and limited possibilities for the management of essentially metabolic complications explain the high rate of lethality, where from the important role of the early diagnosis and multidisciplinary

## ملخص

ورم بوركت هو سرطان الغدد اللمفاوية غير هودجكين يتميز بدرجة العالية التكاثر و بانتشار وحيد النسيلة للخلايا اللمفاوية ب من نوع خاص تسمى "خلايا بوركت"، و يتم تصنيفه الى ثلاثة انواع : نوع تلقائي، نوع وراثي و نوع مرتبط بنقص المناعة. الإصابة والسريرية هي متغيرة تبعا لكل نوع.

هذا العمل هو دراسة تحليلية وصفية رجعية للحالات ورم بوركت التي تم تشخيصها في وحدة أمراض الدم والأورام جناح الأطفال، بمستشفى الحسن الثاني فاس، على مدى 5 سنوات (يناير 2011 إلى دجنبر 2015). تهدف هذه الدراسة الى تحليل الجوانب الوبائية والسريرية و الإشعاعية و النسيجية والعلاجية وتطور ورم بوركت.

أدرجنا 49 مريضا و الذين يتراوح متوسط أعمارهم بين 7.1 +/- 4.1 سنة مع تردد اقصى ما بين 3 و 6 سنوات (36.7%)، و غالبية للذكور (نسبة الجنس M / F = 2.06). ينتمي أغلبية المرضى الى المناطق الريفية (65.3%)، و ينحدرون من مستويات اجتماعية واقتصادية متدنية (79.6%). مدة تطور المرض قبل الاستقبال ما بين يومان و 4 أشهر بمتوسط 26 +/- 47 يوما. يلاحظ تنوع في اعراض المرض حيث تتكون اساسا من أعراض الجهاز الهضمي (79.5%) من بينها : آلام في البطن (53.1%)، وانتفاخ البطن (44.9%)، واضطرابات العبور (14.3%) ومتلازمة الانسداد (6.1%)، وكذلك اعراض الأنف والأذن والحنجرة (53%) المتمثلة في اورام الرقبة (32.6%)، أو الفك (20%)، أو علامات الضغط الورم على الأعضاء المجاورة. اظهرت تحاليل تقصي انتشار المرض، تواجده الحصري على مستوى الجهاز الهضمي لدى 55.1% من الحالات، و بتواجده في

الأنف والأذن والحنجرة لدى 14.2% وعلى مستوى الجهازين معا لدى 28.54%. ولوحظ انتشار المرض في الدماغ و السحايا لدى 10% من المرضى، أما وسرطان الدم بوركت في لوحظ في 14.3%.

وفقا لتصنيف ميرفي، المرحلة الثالثة هي الغالبة (67.4%)، ومراحل I، II، IV تمثل على التوالي 2%، 8.2% و 22.4% من الحالات. تم تصنيف 65.3% من حالات التكهن في مجموعة B، و 34% في مجموعة C. تلقت 91.8% من الحالات العلاج الكيميائي، وتوفي 8.1% قبل بدء العلاج. فيما يخص المضاعفات تعرض 51% من المرضى لملازمة تحلل الورم، و 75.5% لحوانث العدلات الحموي. معدل البقاء على قيد الحياة هو 53%، بينهم 47% في شفاء كامل، ومعدل الوفيات هو أيضا 47%.

في ضوء هاته النتائج، تأخير التشخيص وفرص محدودة لمعالجة المضاعفات أساسا التي تفسر أساسا معدل الوفيات المرتفع، وبالتالي الدور الهام للتشخيص المبكر والتتبع متعدد التخصصات.

# REFERENCES

1. Jackson Orem , Edward Katongole Mbidde , Bo Lambert et al. Burkitt's lymphoma in Africa, a review of the epidemiology and etiology. African Health Sciences 2007; 7(3): 166-175.
2. Erle S. Burkitt's Lymphoma. Springer N Y 2013.
3. Adjogble K.S. Contribution à l'étude clinique de la maladie de Burkitt au Togo. A propos de 16 observations dans le service de Pédiatrie au C.H.U. de Lomé. Thèse Méd. Lomé, 1980, n°10.
4. Lemerle J, Msefer-Alaoui F, Harif M, et Al. Peut-on traiter les cancers des enfants en Afrique? L'action du Groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique. Médecine thérapeutique / Pédiatrie. Volume 6, Numéro 3, 192-7, Mai 2003, Revue: Oncologie pédiatrique.
5. V. Ribrag, V. Camara-Clayette, J. Bosq, et al. Lymphome de Burkitt. Volume 7, n°4, novembre 2012.
6. Elizabeth M Molyneux, Rosemary Rochford, Beverly Griffin, et al. Burkitt's lymphoma 2015.
7. Kieron Dunleavy, Richard F. Little, Wyndham H. Wilson. Update on Burkitt Lymphoma. Hematol Oncol Clin N Am 30 (2016) 1333-1343  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2016.07.009>889-8588/16/Published by Elsevier Inc.
8. P. Feugier, A. Perrot. Lymphomes non hodgkiniens : prise en charge. 2011 Elsevier Masson.
9. BURKITT DP. A sarcoma involving the jaws in African children. British Journal of Surgery. 1958;46 :218-223.
10. S. BENMILOUD, I. LAFRAM, S. CHAOUKI, et al. Lymphome de Burkitt révélateur d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine chez l'enfant. Revue Médicale Internationale Maghrébine (N° 223 . Janvier / Février 2015).
11. Histopathological definition of Burkitt's tumor. Bull WHO. 1969;40:601-607.
12. HARRIS NL, JAPFE ES, DIEBOLD J. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, Novembre 1997. Ann Oncol 1999;10(12):1419-32.
13. Klapproth, K. & Wirth, T. Advances in the understanding of MYC-induced lymphomagenesis. Br. J. Haematol. 2010; 149 : 484-497.
14. Dang, C. V. et al. The c-Myc target gene network. Semin. Cancer Biol. 2006 ; 16: 253-264.
15. Tang, S. C., Visser, L., Hepperle, B. Clinical significance of bcl-2/MBR gene rearrangement and protein expression in diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 83 cases. J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 149-154.
16. Kramer, M. H. et al. Clinical relevance of BCL2, BCL6, and MYC rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 1998 ; 92 : 3152-3162.
17. Marlène OCHMANN. Faculté de médecine de Tours, Thèse de Médecine : Lymphomes B inclassables avec des caractéristiques intermédiaires entre le lymphome B diffus à grandes cellules et le lymphome de Burkitt : Evaluation rétrospective des caractéristiques cliniques et impact de l'intensification thérapeutique. 2013 Oct 3;

18. BERNHEIM A, BERGER R, LENOIR G. Cytogenetic studies on African Burkitt's lymphoma cell lines: t(8;14), t(2;8) and t(8;22) translocations. *Cancer Genet Cytogenet* 1981;3(4):307-15.
19. CARBONE A, CANZONIERI V, GLOGHINI A. Burkitt's lymphoma: historical background and recent insights into classification and pathogenesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109(7):693-702.
20. MAGRATH IT. African Burkitt's lymphoma. History, biology, clinical features, and treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13(2):222-46.
21. DALLA-FAVERA R, BREGNI M, ERIKSON J. Human c-myc one gene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79(24):7824-7.
22. ERIKSON J, AR-RUSHDI A, DRWINGA HL, NOWELL PC, CROCE CM. Transcriptional activation of the translocated c-myc oncogene in Burkitt lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80(3):820-4.
23. GAIDANO G, BALLERINI P, GONG JZ. p53. mutations in human lymphoid malignancies: association with Burkitt lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(12):5413-7.
24. LOMBARDI L, NEWCOMB EW, DALLA-FAVERAR. Pathogenesis of Burkitt lymphoma: expression of an activated c-myc oncogene causes the tumorigenic conversion of EBV-infected human B lymphoblasts. *Cell* 1987;49(2):161-70.
25. PELICCI PG, KNOWLES DM II, MAGRATH R. Chromosomal breakpoints and structural alterations of the c-myc locus differ in endemic and sporadic forms of Burkitt lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83(9):2984-8.
26. Molyneux E, Rochford R, Griffin B. et al. Burkitt's lymphoma. *The Lancet*. 2012. 379 : 1234-1244.
27. SHIRAMIZU B, BARRIGA F, NEEQUAYE J. Patterns of chromosome 1 breakpoint locations in Burkitt's lymphoma: relevance to geography and Epstein-Barr virus association. *Blood* 1991;77(7):1516-26.
28. JAFFE ES, DIEBOLD J, HARRIS NL et al. Burkitt's lymphoma: a single disease with multiple variants. *Blood* 1999;93(3):1124.
29. RAPHAEL M. Rôle du virus Epstein-Barr dans les proliférations lymphoïdes. *Bull Acad Natl Med* 1997;181(6):999-1007.
30. Vanina Petit. Infection par le VIH et lymphome de burkitt : à propos d'un cas. Faculté de médecine de Nancy; 2000.
31. H. Kafé, J. Wechsler, P. Gaulard, B. Gosselin. Le virus d'Epstein-Barr: implication en pathologie. *Ann Pathol* 1998, 18, No1, p. 16-28.
32. MAGRATH I, JAIN V, BHATIA K. Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma. *Semin Cancer Biol* 1992;3(5):285-95.
33. DM Tchoupe. Cout direct de la prise en charge du lymphome de Burkitt et du néphroblastome de l'enfant au chu-Tokoin. Lomé-doctorat 2011.
34. O'Connor. Malignant Lymphoma in Africa children. *Cancer* 1961,14(2):258 p.

35. Cantaloube D, Bellavoir A, Rives JM, et al. Stomatologie Tropicale. EMC Stomatologie ; Paris, Elsevier. [22-050-T-10].
36. Gadegbeku S., Koutouan A et Coll. La maladie de burkitt en Côte d'Ivoire en 1988 Rev. sto. chir. Max. Fac. 1988,87, (4): 201-211.
37. A.Y. SEGBENA, M. KUEVIKUE. LE LYMPHOME DE BURKITT AU TOGO Aspects épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif.
38. DOLL DC, LIST AF. Burkitt's lymphoma in a homosexual. Lancet 1982;1(8279):1026-7.
39. D. Cristina Stefan , D. Stones, R. Newton. Burkitt lymphoma in South African children: One or two entities? :2011 Elsevier.
40. JC. Chan, TTC.Yip, WYW. Tsang et al. Detection of Epstein-Barr virus in hodgkin's disease occurring in a oriental population. Hum Pathol 1995, 26: 314-31.
41. H. Subar, A. Neri, G. Inghirani et al. Frequent c-myc oncogene activation and infrequent presence of Epstein-Barr virus genome in AIDS-associated lymphoma. Blood 1988, 72: 661-71.
42. M.Takagi, R. Tsuchida, K. Oguchi, T. Shigeta, S.Nakada, K.Shimuzi, et al . Identification and characterization of polymorphic variations of ataxia telanctageictasia mutated (ATYM) gene in childhood Hodgkin disease. Blood 2004, 103: 283-90.
43. CS. Foster, FK. Nkrumah. Non Hodgkinien lymphomas. In : Sinniah D, d'Angio GJ, eds. Atlas of pediatric oncology 1996. London: Arnold.
44. O'Connor GT., H Smith EB. Malignant tumors in Africa children. J. Pediat 1960, 50: 526-35.
45. Burkitt D., O'Connor GT. Malignant lymphoma in Africa children. Cancer 1961; 14: 258-69.
46. Bon homme J.S., Loubrière R., Bureau J. P. et Vilasco J. Les tumeurs de Burkitt : caractéristiques générales et remarques concernant la côte d'ivoire. Med. Afr. Noire, 1975, 22, (7), 507-515.
47. Lenoir G.M. O'Connor G. Burkitt's lymphoma: a human cancer model. Arc Scientific Pub.1985, 37: 309-318.
48. M. Harif , S. Barsaoui , S. Benchekroun et al. Traitement des cancers de l'enfant en Afrique : résultats préliminaires du groupe francoafricain d'oncologie pédiatrique Treatment of childhood cancer in Africa. Preliminary results of the French-African paediatric oncology group.
49. Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. Oncologist 2006; 11:375 383.
50. Shad A, Magrath IT. Non-Hodgkin's lymphoma in children. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology, 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997:545-548.
51. Cardy AH, Sharp L, Little J. Burkitt's lymphoma: a review of the epidemiology. Kuwait Med J 2001; 33: 293-306.
52. Mwanda OW, Rochford R, Moormann AM, Macneil A, Whalen C,, Wilson ML. Burkitt's lymphoma in Kenya: geographical, age, gender and ethnic distribution. East Afr Med J 2004; 8 (suppl): S68-77.

53. Burkitt DP. Epidemiology of Burkitt's lymphoma. Proc R Soc Med 1971; 64: 909-10.
54. Vishal Banthia, Albert Jen, Ashutosh Kacker. Sporadic Burkitt's lymphoma of the head and neck in the pediatric population. 2003 International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology ( ) 67, 59/65;Elsevier.
55. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. NonHodgkin's lymphoma in childhood. N Engl J Med 1996; 334:1238-1248.
56. Guech-Ongey M, Simard EP, Anderson WF, et al. AIDS-related Burkitt lymphoma in the United States: what do age and CD4 lymphocyte patterns tell us about etiology and/or biology? Blood 2010; 116: 5600-04.
57. Boyle P, Levin B, eds. World cancer report 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008.
58. Ian Magrath, Eva Steliarova-Foucher, Sidnei Epelman, Raul C Ribeiro, Mhamed Harif, Chi-Kong Li, Rejin Kebudi, Scott D Macfarlane, Scott C Howard. Paediatric cancer in low-income and middle-income countries.
59. HACHIM, J; MAANI, K; HADJ KHALIFA. Les lymphomes non Hodgkiniens de L'enfant. 2004;
60. Bouayed K, Bousfiha A. Une tumeur amygdalienne unilatérale de l'enfant : savoir évoquer un lymphome. Arch Pediatr 2006;13:1460-2.
61. N. Cherradi , S. Belarbi , L. Rouas et al. Le lymphome de Burkitt chez l'enfant : expérience du service d'anatomie pathologique de l'hôpital d'Enfants de Rabat-Maroc. 2010;
62. MK Georgakis et al. Cancer Causes Control Incidence and time trends of childhood lymphomas: findings from 14 Southern and Eastern European cancer registries and the Surveillance, Epidemiology and End Results, USA ( Cancer Causes Control 27 (11), 1381-1394. 2016 Oct 18).
63. Bi CF. et al. Sporadic Burkitt lymphomas of children and adolescents in Chinese: a clinicopathological study of 43 cases.
64. Adi Hersalis Eldar. Burkitt Lymphoma in Children The Israeli Experience.
65. Togo B, Keita M. Le Lymphome de Burkitt à localisation maxillo-faciale en milieu pédiatrique au CHU Gabriel Touré, Bamako, Mali : à propos de 24 cas.
66. F. Rafaramino, R. A. M. Maminirina , J. A. B. Razafindrabe , L. Rabarijaona , A. Randriamampandry & P. Rakotobe. Bull Soc Pathol Exot, 2001, 94, 5, 385-388 Aspects épidémiologiques du lymphome de Burkitt de l'enfant à Madagascar.
67. Zongo N.et al. Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer February 2011, Volume 3, Issue 1, pp 16-19 Les lymphomes de Burkitt: aspects épidémiologiques et anatomopathologiques à Ouagadougou (Burkina Faso).
68. O'Callaghan-Gordo , Casabonne, Carrilho , Ferro , Lorenzoni , Zaqueu , Nhabomba , Aguilar , Bassat , de Sanjosé , Dobaño , Kogevinas. Incidence of Endemic Burkitt Lymphoma in Three Regions of Mozambique. 2014;
69. Benjamin Emmanuel , Esther Kawira , Martin D. Ogwang , Henry Wabinga , Josiah Magatti , Francis Nkrumah, Janet Neequaye , Kishor Bhatia , Glen Brubaker , Robert J. Biggar , and Sam M. African Burkitt Lymphoma: Age-Specific Risk and Correlations with Malaria Biomarkers Mbulaiteye 2011 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene.

70. F. Fedhila, A. Ben Mansour, F. Mezghani, S. Rhayem, W. Douira, M. Khemiri, IBellagha, S. Barsaoui. Archives de Pédiatrie 2015;22(HS2):233-371 Lymphome de burkitt : profil épidémiologique et évolutif a propos de 51 cas.
71. Y. Ladjadj, T. Philip, G.M. Lenoir, F.Z. Tazerout, K. Bendisari, R. Boukheloual, P. Biron, M. Brunat-Mentigny & M. Aboulola. Abdominal Burkitt-type lymphomas in Algeria Br. J. Cancer (1984), 49, 503-.
72. S. Sekkate , M. Kairouani , L. Hssissen , H. El Kabbaj , S. Boutayeb ,, H. Mrabti , M. Khattab , H. Errihani. Revue de la littérature à propos de 18 cas de lymphome de Burkitt du maxillaire chez l'enfant. 2006;
73. HASSAN R. Clinical and demographic characteristics of Epstein-Barr virus-associated childhood Burkitt's lymphoma in Southeastern Brazil.
74. Rao CR, Gutierrez MI, Bhatia K, et al. Association of Burkitt's lymphoma with the Epstein-Barr virus in two developing countries. Leuk Lymphoma 2000; 39: 329-37.
75. Howard SC, Metzger ML, Wilimas JA, et al. Childhood cancer epidemiology in low-income countries. Cancer 2008; 112: 461-72.
76. Amir H, Kaaya EE, Manji KP, Kwesigabo G, Biberfeld P. Kaposi's sarcoma before and during a human immunodeficiency virus epidemic in Tanzanian children. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 518-21.
77. Aka P, Kawira E, Masalu N, et al. Incidence and trends in Burkitt lymphoma in northern Tanzania from 2000 to 2009. Pediatr Blood Cancer 2012; 59: 1234-38.
78. Incidence and time trends of childhood lymphomas: findings from 14 Southern and Eastern European cancer registries and the Surveillance, Epidemiology and End Results, USA .
79. A.Y. SEGBENA, M. KUEVIKUE, A. VOVOR, K. TATAGAN-AGBI, K. ASSIMADI, G.A. NAPO-KOURA, K. KPODZRO. LE LYMPHOME DE BURKITT AU TOGO Aspects épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif. (Médecine d'Afrique Noire : 1997, 44 (3)).
80. Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Bhatia K, Linet MS, Devesa SS. Sporadic childhood Burkitt lymphoma incidence in the United States during 1992-2005. Pediatr Blood Cancer 2009; 53: 366-70.
81. Hesseling P, Molyneux E, Kamiza S, Israels T, Broadhead R. Endemic Burkitt lymphoma: a 28-day treatment schedule with cyclophosphamide and intrathecal methotrexate. Ann Trop Paediatr 2009; 29: 29-34.
82. Gilles Salles. Le lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens. 2011 Oct;
83. Orem J, Mbidde EK, Lambert B, et al. Burkitt's lymphoma in Africa, a review of the epidemiology and etiology. (2007). Afr Health Sci 7:166-75.
84. F. Fedhila, A. Ben Mansour, F. Mezghani, S. Rhayem, W. Douira,, M. Khemiri, I. Bellagha, S. Barsaoui. Lymphome de burkitt : profil épidémiologique et évolutif a propos de 51 cas.
85. Bi et al. burkitt in chinese Diagnostic Pathology 2012, 7:72.
86. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, Van't, Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. J Clin Oncol 2003;21:3431-9.

87. C. Rénard-Loche, M. Schell, L. Claude, Y. Bertrand. Lymphome de Hodgkin de l'enfant et de l'adolescent. 2014;EMC - Pédiatrie.
88. SB. Murphy. Classification, staging and end-results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980, 7:332-339.
89. M. Fikri, R. Dafiri. Le lymphome primitif du foie : à propos d'un cas pédiatrique. *J Radiol* 2006, 87:311-3.
90. V. Vilgrain, Y. Menu. Imagerie du foie, des voies biliaires, du pancréas et de la rate. Médecine-Sciences. Flammarion 2002.
91. IT. Magrath, E. Sariban. Clinical Features of Burkitt's Lymphoma in the USA: Proceedings: Burkitt's Lymphoma-A Human Cancer Model. IARC Publications 1985, France, Lyon, pp 119-127.
92. PA. Meyers, VP. Potter, N. Wollner, et al. Bowel perforation during initial treatment for childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1985. 56259-261.
93. Medeiros LJ, Greiner TC. Hodgkin's disease. *Cancer* 1995;75(Suppl. 1):357-69.
94. Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001; 97: 3370-79.
95. Bosco JI, Appaji L, Aruna K, et al. Clinical and radiological features of pediatric Burkitt's lymphoma - A four year study.(2007). *Indian J Med Pediatr Oncol* 28:14-7.
96. Martos-Díaz P, Bances-del-Castillo R, Vidal-Laso R, et al. Bilateral mental nerve neuropathy as the sole presenting symptom of Burkitt's Lymphoma.(2009). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 14:408-10.
97. Rapp C, Simon F, Nicolas X, et al. Les atteintes osseuses au cours des tumeurs endémiques viro-induites : exemples de la maladie de Kaposi et du lymphome de Burkitt. *Rev Rhum* 2003;70: 171-7.
98. Bishop PC, Koneti RaoV, Wilson WH. Burkitt's lymphoma: molecular pathogenesis and treatment. *Cancer Invest* 2000; 18:574-83.
99. Patton LL, Mc Millan CW, Webster WP. American Burkitt's lymphoma: a 10-year review and case study. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1990;69:307-16.
100. Salsedo I, Adouani A, Seghir M. Localisations maxillofaciales du lymphome de Burkitt. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1985;86:41-5.
101. Wilson JB, Bell JL, Levine AJ. Expression of Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 induces B cell neoplasia in transgenic mice. *EMBO J* 1996;15:3117-26.
102. Ardekian L, Rachmiel A, Rosen D, Abu-El-Naaj I, Peled M, Laufer D. Burkitt's lymphoma of the oral cavity in Israel. *J Cranio-maxillofac Surg* 1999;27:294-7.
103. Boerma EG, Van Imhoff GW, Appel IM et al. Gender and age-related differences in Burkitt lymphoma - epidemiological and clinical data from The Netherlands. *Eur J Can* 2004;40:2781-7.
104. Ugboko VI, Oginni FO, Adelusola KA, Durosinmi MA. Orofacial nonHodgkin's lymphoma in Nigerians. *J Oral Mxillofac Surg* 2004;62:1347- 50.

105. Nakagawa A, Nakamura S, Nakamine H, Yoshino T, Takimoto T,, Horibe K, Ueda K. Pathology review for paediatric non-Hodgkin's lymphoma patients in Japan: a report from the Japan association of childhood leukaemia study (JACLS). *Eur J Can* 2004;40:725-33.
106. Q. Lisan, I. Boussem, P. Le Page, Y. Pons, S. De Regloix, M. Raynal, M. Kossowski. Manifestations oto-rhino-laryngologiques des hémopathies de l'adulte. *EMC - Oto-rhino-laryngologie* . Volume 9, n°4 ,novembre 201.
107. A. El Bousaadani · S. Anajar · A. Zouak · M. Abou-Elfadl · R. Abada · S. Rouadi · M. Roubal · M. Mahtar. Tuméfaction maxillo-mandibulaire révélant un lymphome de Burkitt : cas rare. *J. Afr. Cancer* (2015) 7:156-159.
108. J.P. Vuillez. Modern imaging of aggressive lymphomas: contribution of positron emission tomography (PET) using (fluorine 18)- fluorodesoxyglucose ([18F]-FDG). *Onco-hématologie* - Vol. III - n° 2 - avril-mai-juin 2008.
109. Ali H Kanbar, Emmanuel C Besa. Burkitt Lymphoma and Burkitt-like Lymphoma Clinical Presentation, Apr 08, 2016. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1447602-clinica>
110. Michael G. Haddad, Jan F. Silverman,, Vijay V. Joshi and Kim R. Geisinger. Effusion Cytology in Burkitt's Lymphoma. 1995 WILEY-LISS, INC; Diagnostic Cytopathology, Vol 12, No 1.
111. N. REED DUNNICK, GREGORY H. REAMAN, GORDON L. HEAD, THOMAS H. SHAWKER, AND JOHN L. ZIEGLER. Radiographic Manifestations of Burkitt's Lymphoma in American Patients.
112. Regezi JA, Sciubba JJ. *Patologia Bucal - Correlações Clinicopatológicas*, 3ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 367-8.
113. Neville BW, Dam DD, Allen CM, Bouquot, JE. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 502-3.
114. Bregani ER, Balzarini L, Cabibbe M. African Burkitt Lymphoma successfully treated with CEOP polychemotherapy. *Acta Trop* 2004;92:91-4.
115. S. Chbicheb, F. Hakkou, W. El Wady. Oral Burkitt lymphoma in an immunocompetent patient. (2012 Elsevier Masson SAS).
116. M. Bruna, M. Yverta, S. Missonniera, C. Véritéb, F. Lavrandc. Apport de l'imagerie au diagnostic des tumeurs abdomino- pelviennes de l'enfant.
117. Berdon WE, Ruzal-Shapiro C, Abramson SJ, et al. The diagnosis of abdominal neuroblastoma: relative roles of ultrasonography, CT, and MRI. *Urol radiol* 1992;14 : 252-62.
118. DuBois SG, Kalika Y, Lukens JN, et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *Journal of pediatric hematology/oncology* 1999; 21(3) : 181-189.
119. Peter Renton, Peter Renton Paul Butler. *Lymphomes Imagerie médicale* ; page 143, 2005.
120. Félix Reyes. Démarche diagnostique initiale Les lymphomes malins non hodgkiniens 2001 ; page 110.
121. Stark D, Moss A, Brasch C, et al. Neuroblastoma: diagnostic imaging and staging. *Radiology* 1983; 148(1): 101-105.

122. Zourk MJ. Apport de l'imagerie dans les tumeurs abdominales malignes de l'enfant 1989. (Doctoral dissertation, UNIVERSITE CADI AYYAD).
123. Lee KS, Kim Y, Primack SL. Imaging of pulmonary lymphomas AJR 1997; 168, 339-345.
124. Daniel Jeanbourquin, Alexandre Bankier. Lymphomes non hodgkiniens Imagerie thoracique de l'adulte sous l'égide du club thorax (France) 2004, page 674.
125. Peng CF, Tauras J, Tong T, et al. A rare case of Burkitt's lymphoma presenting as a mediastinal and cardiac mass. Clin Cardiol 2009;12:32.
126. Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Results of the FAB LMB 96 study. J Clin Oncol 2012;30:387-393.
127. Huisman TA, Tschirch F, Schneider JF, et al. Burkitt's lymphoma with bilateral cavernous sinus and mediastinal involvement in a child. Pediatr Radiol 2003;10:719-721.
128. Juimo AG, Temdemno AM, Tapko JB, et al. Superior vena cava tumoral thrombosis revealing a Burkitt's lymphoma.
129. Weber AL, Rahemtullah A, Ferry JA. Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma of the head and neck: clinical, pathologic and imaging evaluation. Neuroimaging Clin N Am 2003;13:371-392.
130. Siegel MJ, Evans SJ, Balfe DM. Small bowel disease in children: diagnosis with CT. Radiology 1988;169:127-130.
131. Brooks JJ, Enterline HT. Primary gastric lymphomas: a clinicopathologic study of 58 cases with long-term follow-up and literature review. Cancer 1983; 51:701-711.
132. Lewin KJ, Ranchod M, Dorfman RF. Lymphomas of the gastrointestinal tract: a study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. Cancer 1978; 42:693-707.
133. Johnson KA, Tung K, Mead G, Sweetenham J. The imaging of Burkitt's and Burkitt-like lymphoma. Clin Radiol 1998; 53:835-841.
134. Dunnick NR, Reaman GH, Head GL, Shawker, TH, Ziegler JL. Radiographic manifestations of Burkitt's lymphoma in American patients. AJR 1979; 132:1-6.
135. Krugmann J, Tzankov A, Fiegl M, Dirnhofer S, Siebert R, Erdel M. Burkitt's lymphoma of the stomach: a case report with molecular cytogenetic analysis. Leuk Lymphoma 2004; 45:1055-1059.
136. Pickhardt PJ, Levy AD, Rohrmann CA Jr, Abbondanzo SL, Kende AI. Non-Hodgkin's lymphoma of the appendix: clinical and CT findings with pathologic correlation. AJR 2002; 178:1123-1127.
137. Pickhardt PJ, Levy AD, Rohrmann CA Jr, Kende, AI. Primary neoplasms of the appendix: radiologic spectrum of disease with pathologic correlation. RadioGraphics 2003; 23:645-666.
138. Krudy AG, Dunnick NR, Magrath IT, Shawker, TH, Doppman JL, Spiegel R. CT of American Burkitt lymphoma. AJR 1981; 136:747-754.
139. Coakley FV, O'Reilly EM, Schwartz LH, Panicek, DM, Castellino RA. Non-Hodgkin lymphoma as a cause of intrahepatic periportal low attenuation on CT. J Comput Assist Tomogr 1997; 21:726-728.

140. S. EL MOUHADI, R. DAFIRI. Atlas des atteintes lymphomateuses chez l'enfant Service de radio-pédiatrie, hôpital d'enfants, CHU IBN SINA, RABAT.
141. Vade A, Blane CE. Imaging of Burkitt lymphoma in pediatric patients. *Pediatr Radiol* 1985; 15:123-126.
142. Hartman DS, David CJ Jr, Goldman SM, Friedman AC, Fritzsche P. Renal lymphoma: radiologic-pathologic correlation of 21 cases. *Radiology* 1982; 144:759-766.
143. Strauss S, Libson E, Schwartz E, et al. Renal sonography in American Burkitt lymphoma. *AJR* 1986; 146:549-552.
144. Da'as N, Polliack A, Cohen Y, et al. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. *Eur J Haematol* 2001; 67:158-164.
145. Paolo Toma, Claudio Granata, Andrea Rossi, Alberto Garaventa. Multimodality Imaging of Hodgkin Disease and Non-Hodgkin Lymphomas in Children. *RadioGraphics* 2007; 27:1335-1354.
146. Goodman P, Raval B. Omental cakes in American Burkitt lymphoma: computed tomography demonstration. *Clin Imaging* 1989; 13:117-118.
147. Koksai Y, Yalcin B, Uner A, Akyuz C, Han U,, Buyukpamukcu M. Primary testicular Burkitt lymphoma in a child. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22:705-709.
148. Leonard MP, Schlegel PN, Crovatto A, Gearhart JP. Burkitt's lymphoma of the testis: an unusual scrotal mass in childhood. *J Urol* 1990; 143:104-106.
149. Perlman S, Ben-Arie A, Feldberg E, Hagay Z. Non-Hodgkin's lymphoma presenting as advanced ovarian cancer: a case report and review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:554-557.
150. Kosari F, Daneshbod Y, Parwaresch R, Krams M,, Wacker HH. Lymphomas of the female genital tract: a study of 186 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:1512-1520.
151. Eren S, Kantarci M, Erdogan F. Ovarian Burkitt's lymphoma as a cause of "omental cake" sign on computerised tomography. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24:463-465.
152. L. Sbihi, S. Sedrati, R. Dafiri. les tumeurs maxillo-mandibulaires non odontogéniques de l'enfant. Service de Radiologie, Hôpital d'Enfants-Maternité, CHU Rabat.
153. Pillon et al. Mediastinal Burkitt Lymphoma in Childhood. 2014 *Pediatr Blood Cancer* ;61:2127-2128;
154. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood*. 2004;104:3009-3020. [PubMed].
155. Rahmouni A, Montazel JL, Divine M et al. Bone marrow with diffuse tumor infiltration in patients with lymphoproliferative diseases: dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003;229:710-7.
156. Burton C, Ell P, Linch D. The role of PET imaging in lymphoma. *Br J Haematol* 2004;126:772-84.

157. Standards, options et recommandations 2002 pour l'utilisation de la tomographie d'émission de positrons au [18F]- FDG (TEP-FDG) en cancérologie (rapport intégral). Bull Cancer 2003;90:S1-S112. Actualisations disponibles sur le site <http://www.fnclcc.fr/fr/sor/specialiste/>.
158. Benoît DUPAS, Eric FRAMPAS. BILAN d'EXTENSION et SUIVI des LYMPHOMES et du MYÉLOME Module transversal national d'imagerie oncologique, Paris - 19 avril 2013.
159. Haioun C, Itti E, Rahmouni A et al. [18F]fluoro-2-deoxyD-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. Blood 2005;106:1376-81.
160. Kasamon YL, Wahl RL. FDG-PET and risk-adapted therapy in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. Curr Opin Oncol 2008;20:206-19.
161. Pamela Seam, Malik E. Juweid and Bruce D. Cheson Blood. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma, 2007 110:3507-3516. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/110/10/3507?sso-checked=true>
162. Available from: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphoide/108-leucemies-aigues-lymphoblastiques>.
163. J-Y . Blay, D.Louis, E. Bouffet, P. Thiesse, P. Biron, M. C. Favrot, M. BrunatMentigny, T. Philip. Management of non Hodgkin's Lymphoma. Blood reviews 1991, 5: 90-97.
164. Mamadou Togo. ASPECTS EPIDÉMIOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DU LYMPHOME DE BURKITT DANS LE SERVICE DE PÉDIATRIE DU CHU GABRIEL TOURÉ A BAMAKO, thèse de médecine. 2006;
165. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson, Kreissman S, Jeonard Johnson FL, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. Blood 2001;97:2998-3003.
166. N .le Guyader, G. Leverger, B. Coiffier, MC. Husson. Syndrome de lyse tumorale : prise en charge thérapeutique Dossier du CNHIH, Avril 2006, Tome XX VII, 2, p : 3-22.
167. Bellan C, Stefano L, Giulia de F, Rogena EA, Lorenzo L. Burkitt lymphoma versus diffuse large B-cell lymphoma: a practical approach. Hematol Oncol 2010;28:53-6.
168. Leclair MD, de Lagausie P, Becmeur F, et al. Laparoscopic resection of abdominal neuroblastoma. Ann Surg Oncol 2008; 15(1): 117-124.
169. Belaud-Rotureau MA, Parrens M, Dubus P, Turmo M, Lacroute, G, Taine L, et al. FISH interphasique sur coupes de tissus fixés pour la détection de la t(11;14)(q13;q32) dans les lymphomes du manteau et de la t(8;14)(q24;q32) dans les lymphomes de Burkitt. Ann Pathol 2002;22: 145-9.
170. Van de Schoot L, Aronson DC, Behrendt H, Bras J. The role of fine-needle aspiration cytology in children with persistent or suspicious lymphadenopathy. The Netherlands J Ped Surg 2001 ; 36 : 7-11.
171. Omar El Graoui, Sophia Marouane, Soumaya Zamiaty, Saadia Faez, Bouchra Oukkach. La valeur diagnostique de la cytoponction ganglionnaire en hématologie : étude de 40 cas. Ann Biol Clin 2013 ; 71 (1) : 39-42.

172. G.V. Yao et al. Pediatric lymphomas diagnosis after needle biopsy in Abidjan: Value of cytology versus MYC translocation examination. 2011 Elsevier Masson SAS.
173. Brady G, MacArthur JG, Farrell PJ. Epstein—Barr virus and Burkitt lymphoma. *J Clin Pathol* 2007;60:1397—402.
174. F Montravers et al. Imagerie radiologique des lymphomes de l'enfant et de l'adulte. *J Radiol* 2008;89:371-86.
175. P. Brichon, Y. Bertrand, D. Plantaz. Lymphome de Burkitt révélé par une invagination intestinale aiguë chez l'enfant. 2001 *Ann Chir* ; 126 : 649-53;Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.
176. Jackson Orem , Yusuf Mulumba , Sara Algeri , Rino Bellocco , Fred Wabwire Mangen ,, Edward Katongole Mbidde , Elisabete Weiderpass. Clinical characteristics, treatment and outcome of childhood Burkitt's lymphoma at the Uganda Cancer Institute. 2011 Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. Published by Elsevier Ltd.
177. Aliyah R. Sohani, Robert Paul Hasserjian. DIAGNOSIS OF BURKITT LYMPHOMA AND RELATED HIGH-GRADE B-CELL NEOPLASMS. 2010 Elsevier;
178. Caron Jacobson and Ann LaCasce *Blood*. Illustration de Scott Rodig, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School. How I treat Burkitt lymphoma in adults 2014 124: PAGES 2913-2920. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/124/19/2913?sso-checked=true>
179. A. Bernheim. Recommandations pour la prise en charge cytogénétique des lymphomes non hodgkiniens de l'enfant (<18ans) au diagnostic établies par le GFCH. *Pathologie Biologie* 2004, 52 : 257-259.
180. Hummel M, Bentink S, Berger H, Klapper W, Wessendorf S, Barth TF,, et al. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med* 2006;354:2419-30.
181. Dave SS, Fu K, Wright GW, Lam LT, Kluin P, Boerma EJ, et al. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2006;354: 2431-42.
182. Toujani S, Dessen P, Ithzar N, Danglot G, Richon C, Vassetzky Y, et al. High resolution genome-wide analysis of chromosomal alterations in Burkitt's lymphoma. *Plos One* 2009;4:e7089.
183. G. Russano, C.Laurant, L.Lamant, G. Delsot, P. Brousset, et al. Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens. EMC 2009(Elsevier Masson SAS) 13-013-A-20 [119] Macpherson N, Lesack D, Klasa R, et al. Small non-cleaved, non- Burkitt's (Burkitt-like) lymphoma.
184. cytogenetics predict outcome and reflect clinical presentation. *J Clin Oncol* 1999;17:1558- 67.
185. Campo, E. et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 117, 5019-5032 (2011).
186. Aukema, S. M. et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood* 117, 2319-2331 (2011).
187. Jean-Frédéric Brucha, Raphaëlle Duprez-Paumier, Damien Sizaret, Thibault Kervarre, Frédéric Maître. Étude historique des lymphomes et de leurs classifications. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - JANVIER 2014 - N°458(2013 - Elsevier Masson SAS).*

188. Leoncini L, Raphael M, Stein H, Harris NL, Jaffe ES, Klüin PM, et al. Burkitt lymphoma WHO classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissue. Lyon: IARC; 2008, p. 262-4.
189. J. BRUNEAU, D. CANIONI, T. MOLINA. Classification OMS 2016 des hémopathies lymphoïdes matures. HÉMATOLOGIE Lymphomes(feuillets de Biologie/N° 335 - MARS 2017).
190. Newton R, Ziegler J, Beral V, et al. A case-control study of human immunodeficiency virus infection and cancer in adults and children residing in Kampala, Uganda. *Int J Cancer* 2001; 92: 622-27.
191. Haralambieva E, Boerma EJ, van Imhoff GW, Rosati S, Schuurin E, Muller-Hermelink HK, et al. Clinical, immunophenotypic, and genetic analysis of adult lymphomas with morphologic features of Burkitt lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1086-94.
192. Maloum k., Settegrana C. Cytoponction ganglionnaire. Technique, analyse des frottis, valeur diagnostique EMC(Elsevier Masson SAS, Paris), hématologie, 13000-B-10,2009.
193. J Pessey, X Rose, S Vergez. Adénopathies cervicales. ORL. EMC(Elsevier Masson SAS) 2008. 20- 870-A-10.
194. Mareschal S, Ruminy P, Bagacean C, Marchand V, Cornic M, Jais JP, et al. Accurate classification of germinal center B-cell-like/activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma using a simple and rapid reverse transcriptase-multiplex ligation-dependent probe amplification assay: a CALYM study. *J Mol Diagn* 2015 ; 17 (3) : 273-83.
195. Scott DW, Wright GW, Williams PM, Lih CJ, Walsh, W, Jaffe ES, et al. Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Blood* 2014 ; 123 (8) : 1214-7.
196. Bretherick KL, Bu R, Gascoyne RD, Connors JM, Spinelli JJ, Brooks-Wilson AR. Elevated circulating t(14;18) translocation levels prior to diagnosis of follicular lymphoma. *Blood* 2010 ; 116 (26) : 6146-47.
197. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329:987-94.
198. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, 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;7:1630-6.
199. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007;109:1857-61.
200. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, ArranzSaez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258-65.
201. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Røytum R, Jerkeman M, Eriksson M, et al. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). *Blood* 2010;115:1530-3.

202. Doumbé P, Mbakop A, Mboumi M-TE, Obama M-T, Kago I, Gonsu J, et al. Burkitt's lymphoma in Cameroonian children: epidemiological and clinico-anatomical profile. *Bull Cancer (Paris)*. 1997 Apr 5;84(4):379-83.
203. Madani A, Benhmiddoune L, Zafad S, Harif M, Quessar A, Benchekroun S. Traitement du lymphome de Burkitt de l'enfant par le protocole LMB89 à Casablanca. *Bull Cancer (Paris)*. 2005 Feb 1;92(2):193-8.
204. Koffi KJ, Sangare A. Appliquabilité et impact pronostique de la classification de Murphy dans le lymphome de Burkitt. A propos de 76 cas de colligés dans le service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon. [cited 2017 May 10]; Available from: <https://biblio.uvci.edu.ci/record/1812?ln=fr>
205. MADANI A, ZAFAD S, HARIF M et Coll -. Treatment of Wilms tumor according to SIOP 9 protocol in Casablanca, Morocco. *Pediatr Blood Cancer* 2006 ; 46 : 472-5.
206. HARIF M, BARSAOUI S, BENCHEKROUN S et Coll -. Traitement des cancers de l'enfant en Afrique. Résultats préliminaires du Groupe FrancoAfricain d'Oncologie Pédiatrique. *Arch Pediatr* 2005 ; 12 : 851-853.
207. C. Pattea, F. Traoreb, M. El Kababric, C. Boudad, G. Levergere, M.-A. Raquina,, M. Hariff, pour la SFCE et le GFAOP. La guérison des lymphomes de Burkitt, de la France à l'Afrique. 2015 Elsevier Masson SAS.. *Archives de Pédiatrie* 2015;22(HS2):65-66.
208. Mhamed Harif, Sihem Barsaoui, Said Benchekroun et al. Treatment of B-Cell Lymphoma With LMB Modified Protocols in Africa—Report of the French-African Pediatric Oncology Group (GFAOP). *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1138-1142.
209. Wessels G, Hesselink PB. High dose chemotherapy in South African children with B-cell lymphoma: Morbidity, supportive measures, and outcome. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:143- 146.
210. Mhamed Harif. Groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique: état des lieux et perspectives. 2011 Mar;
211. Harris E, Paneesha S, Jackson N, Jones L, Mahendra P. Burkitt's lymphoma: single-centre experience with modified BFM protocol. *Clin Lab Haematol*. 2002 Apr;24(2):111-4.
212. Benhmiddoune, Laila. Thèse de médecine: Lymphomes de Burkitt de l'Enfant : Evaluation du protocole LMB89. 2003;
213. Otmani N, Khattab M. Oral Burkitt's lymphoma in children: the Moroccan experience. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008;37:36-40.
214. T. Philip, C. Bergeron, D. Frappaz. Management of paediatric lymphoma. *Baillière's Clinical Haematology* 1996, Vol. 9, No. 4.
215. M. Harif, C. Moreira. Le lymphome B: expérience du groupe Franco-Africain d'Oncologie pédiatrique. 2011 Paris, Mai;
216. Devesa SS, Fears T. Non\_Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data *Cancer Res* 1992; 54:32-40.
217. Norin T, Clifford P, Einhorn J, Einhorn N, Johansson B, Klein G, et al. Conventional and superfractionated radiation therapy in Burkitt's lymphoma. *Acta Radiol* 1971;10:545-57.

218. C Patte. RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES de la SFCE POUR LE TRAITEMENT DES LYMPHOMES ET LEUCEMIES A CELLULES B MATURES DE L'ENFANT : LMB 2001, modifié en 2003 pour le groupe B.
219. E. Jabbour, V. Ribrag. Traitement actuel du syndrome de lyse tumorale Acute tumor lysis syndrome: update on therapy. *La revue de médecine interne* 26 (2005) 27-32.
220. RC. Chasty, JA. Luin-Yin. Acute tumor lysis syndrome. *Br J Hosp Med* 1993, 49:488.
221. J. Veenstra, RT. Krediet, R.Somers, et al. Tumor lysis syndrome and acute renal failure in Burkitt's lymphoma: Description of 2 cases and review of the literature on prevention and management. *Neth J Med* 1994, 45:211.
222. C patte, L. Brugières, M J. Terrier-Lacombe. Lymphomes malins non hodgkinien de l'enfant. In *cancers de l'enfant. Médecines-sciences Flammarion*. Edition 2008: 157-173.
223. J. Feusner, MS. Farber. Role of intravenous allopurinol in the management of acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol*. 2001, 28 (Suppl 5): 13-8.
224. W. Wossman, M. Schrappe, U. Meyer et al. Incidence for tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/ leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol* 2003, 82: 160-165.
225. B. Coiffier, A. Altman, C-H. Pui, A. Younes, MS. Cairo. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review *J. Clin. Oncol*. 2008 juin 1; 26 (16): 2767-78.
226. WT. Hughes, D. Armstrong, GP. Bodey et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer, *Clin. Infect.Dis.*, 2002, 34: 730-751.
227. Immunocompromised Host Society, The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. Report of a consensus panel. *J. Infect. Dis.*, 1990, 161: 397-401.
228. Patte C, Sakiroglu C, Ansoborlo S, Baruchel A, Plouvier E, Pacquement H, et al. Société Française d'Oncologie Pédiatrique. Urateoxidase in the prevention and treatment of metabolic complications in patients with B-cell lymphoma and leukemia, treated in the Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol. *Ann Oncol* 2002;13:789-95.
229. BOUDHAR AMINA. LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS DE L'ENFANT ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES, HISTOPATHOLOGIQUES ET ÉVOLUTIFS (A propos de 36 cas), Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, thèse de médecine. 2013 février;
230. B. Coiffier, A. Altman, C-H. Pui, A. Younes, MS. Cairo. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review *J. Clin. Oncol*. 2008 juin 1; 26 (16): 2767-78.
231. Atra A, Gerrard M, Hobson R, Imeson JD, Ashley S, Pinkerton CR. Improved cure rate in children with B-cell acute lymphoblastic leukaemia(B-ALL) and stage IV B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL)-results of the UKCCSG 9003 protocol. *Br J Cancer* 1998; 77(12):2281-5.
232. Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, Poppack DG, Ziegler JL. Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med* 1980;68:486-91.

233. JHJM. Van Krieken, M.Raffeld, S.Raghobier , et al. Molecular genetics of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas: Unusual prevalence and pattern of c-myc rearrangements in aggressive lymphomas. *Blood* 1990, 76: 797- 800.
234. I. Magrath, V.Jain, E.Jaffe. The small non-cleaved cell lymphomas. In Knowles D (ed):*Neoplastic Hematopathology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992, p 749.
235. J. Lemerle, J. Dubousset, R. Brauner et al. Séquelles chez les enfants guéris. In: *Cancers de l'enfant*. Lemerle J (ed) Flammarion Medecine Science, Paris.1989, pp 173-217.
236. Corazzelli G, Frigeri F, Russo F, et al. RD-CODOX-M/IVAC with rituximab and intrathecal liposomal cytarabine in adult Burkitt lymphoma and 'unclassifiable' highly aggressive B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2012;156(2):234-44.
237. Mead GM, Barrans SL, Qian W, et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood* 2008;112(6):2248-60.
238. C.Patte, T. Philip, C. Rodary, et al. High survival rate in advanced stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy. Results of a randomized trial from the French Pediatric Oncology Society (SFOP) on 216 children. *J Clin Oncol* 1991, 9: 123-132.
239. G. Mary Pauline. Non-Hodgkin's lymphoma: current management. *Current Paediatrics* 2003, 13 : 207-212.
240. C. Patte. Childhood non-Hodgkin's lymphoma: recent advances. *European Journal of Cancer Supplements* , Volume 1 (6) ,2003.
241. Patte C, Auperin A, Gerrard M, Michon J, Pinkerton R, Sposto R, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood* 2007;109:2773-80.
242. Soussain C, Patte C, Ostronoff M, Delmer A, Rigal-Huguet F, Cambier N,, et al. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood* 1995;85:664-74.
243. Divine M, Casassus P, Koscielny S, Bosq J, Sebban C, Le Maignan C, et al. Burkitt lymphoma in adults: a prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol. *Ann Oncol* 2005;16:1928-35.
244. Spreafico F, Massimino M, Luksch R et al. Intensive, very short-term chemotherapy for advanced Burkitt's lymphoma in children. *J Clin Oncol* 2002, 20: 2783-3788.
245. Gururangan S, Sposto R, Cairo M S, Meadows A T, Finlay J L. Outcome of CNS disease at diagnosis in disseminated small noncleaved-cell lymphoma and Bcell leukemia: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2017- 2025.
246. J. Hachim, K. Maani, H. Hadj Khalifa . Les lymphomes non Hodgkiniens de l'enfant. *Rev Mar Mal Enf* 2004, 4: 28-34.
247. F. Fedhila, A. Ben Mansour, F. Mezghani, S. Rhayem, W. Douira,, M. Khemiri, I. Bellagha, S. Barsaou. Lymphome de burkitt : profil épidémiologique et évolutif a propos de 51 cas i.

248. Vose JM, Chiu BC, Cheson BD, et al. Update on epidemiologie and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma. *Hématologie (Am Soc Hematol Educ Program)* 2002: 241-262.
249. Colombat P, Biron P, Patte C, et al: High-dose etoposide and cisplatin in refractory or recurrent non-Hodgkin's lymphomas (NHL). *Nouv Rev Fr Hematol* 32:183-186, 1990.
250. Blaauwbroek R, Groenier KH, Kamps WA, Meyboom-de-jong B, Postma A. Late effects in adult survivors of childhood cancer: the need for life-long follow-up. *Ann Oncol* 2007;18(11):1898-902.
251. Mertens AC. Cause of mortality in 5-year survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(7):723-6.
252. Freyer DR, Brugieres L. Adolescent and young adult oncology: transition of care. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(5 suppl):232-8.
253. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR. Programs for adult, survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(8) :2864-7. Programs for adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(8) :2864-7.