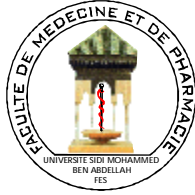


UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2013

Thèse N° 020/13

LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS DE L'ENFANT ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES, HISTOPATHOLOGIQUES ET ÉVOLUTIFS (A propos de 36 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/02/2013

PAR

Mme. BOUDHAR AMINA

Née le 02 Septembre 1986 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Lymphome non hodgkinien - Hémopathie maligne - Enfant - Burkitt - Cancer

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
Mme. BONO WAFAA.....	} JUGES
Professeur de Médecine interne	
M. ATMANI SAMIR.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. CHAOUKI SANA.....	} MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. BENMILOUD SARRA.....	
Professeur assistant de Pédiatrie	

PLAN

INTRODUCTION	9
PATIENTS ET MÉTHODES	12
Critères d'inclusion	13
Critères d'exclusion	13
Fiche d'exploitation	16
RÉSULTATS	23
I. ÉPIDEMIOLOGIE	24
A. Fréquence	24
B. Age et sexe	25
C. Variations géographiques	26
D. Niveau socio-économique	28
II. CLINIQUE	29
A. Durée d'évolution avant l'admission	29
B. Présentations cliniques	30
III. PARACLINIQUE	34
A. Bilan d'orientation diagnostique	34
B. Confirmation diagnostique	39
C. Bilan d'extension	39
D. Bilan de retentissement	42
IV. CLASSIFICATION ET PRONOSTIC	44
V. TRAITEMENT ET RESULTATS	49
A. Délai de prise en charge	49
B. Mise en condition	50
C. Polychimiothérapie	51
D. Prise en charge des complications	52

VI. ÉVOLUTION.....	57
VII. TABLEAU RÉCAPITULATIF.....	62
DISCUSSION.....	65
I. PARTICULARITÉS ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES LNH DE L'ENFANT	68
II. ÉTIOPATHOGÉNIE	72
III. PRÉSENTATIONS CLINIQUES	75
IV. DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION	85
V. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	98
IV. ÉVOLUTION- COMPLICATIONS.....	111
CONCLUSION.....	117
RÉSUMÉS.....	120
BIBLIOGRAPHIE.....	126

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénopathie
ALK	: Kinase du lymphome anaplasique
ASP	: Abdomen sans préparation
CD	: Classes de différenciation
CG	: Culot globulaire
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CNSS	: Caisse nationale de sécurité sociale
CNOPS	: Caisse nationale d'organisme de prévoyance sociale
CP	: Culot plaquettaire
CRP	: C-réactive protéine
EBV	: Epstein-Barr virus
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
FAR	: Forces armées royales
GFAOP	: Groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique
GOT	: Glutamate oxaloacétique transaminase
GPT	: Glutaminopyruvique kinase
Hb	: Hémoglobine
HPM	: Hépatomégalie
HTA	: Hypertension artérielle
HTLV-1	: Virus T lymphotrophique humain 1
Ig	: Immunoglobuline
IIA	: Invagination intestinale aigue
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IV	: Intraveineux

LAL	: Leucémie aigue lymphoblastique
LB	: Lymphome de Burkitt
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LDH	: Lactate déshydrogénase
LL	: Lymphome lymphoblastique
LLC	: Lymphome à larges cellules
LMB	: Lymphome malin B
LMT	: Lymphome malin T
LNH	: Lymphome non Hodgkinien
LT	: Lymphome T
MALT	: Tissu lymphoïde associé aux muqueuses
MO	: Moelle osseuse
NFS	: Numération formule sanguine
NK	: Natural Killer
ORL	: Oro-rhino-laryngé
PFC	: Plasma frais congelé
PFP	: Paralysie faciale périphérique
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PQ	: Plaquettes
SHIE	: Syndrome d'hyper IgE
SLT	: Syndrome de lyse tumorale
SMG	: Splénomégalie
SNC	: Système nerveux central
TAP	: Thoraco-abdomino-pelvien
TCA	: Temps de céphaline activé
TCR	: Récepteur de cellules T
TDM	: Tomodensitométrie

TP : Taux de prothrombine
VIH : Virus d'immunodéficience humaine
VS : Vitesse de sédimentation
YGT : Gamma glutamyl transférase

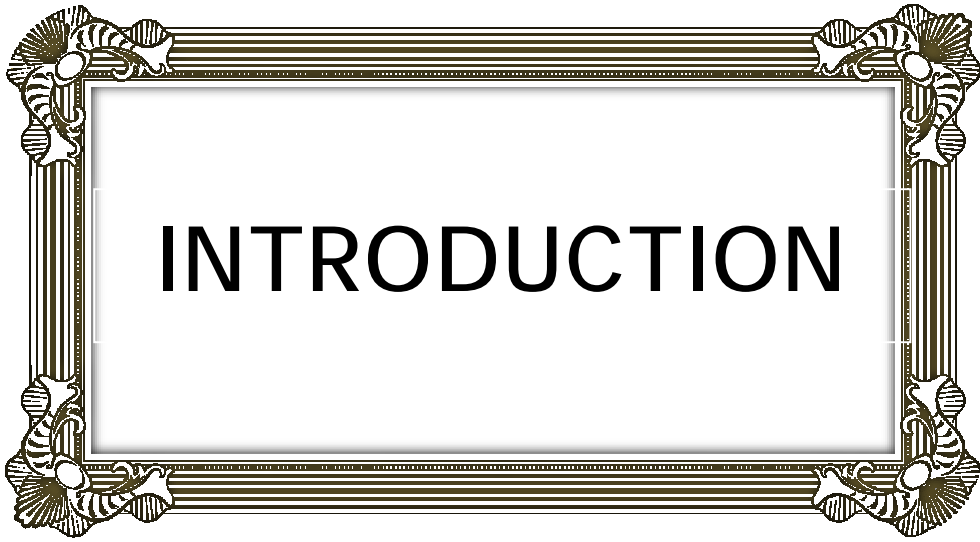
LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Répartition des LNH de l'enfant selon le type histologique	25
<u>Figure 2</u> : Répartition des LNH en fonction des tranches d'âge.....	26
<u>Figure 3</u> : Répartition géographique des malades	27
<u>Figure 4</u> : Origine des malades selon le milieu.....	27
<u>Figure 5</u> : Niveau socio-économique des patients.....	28
<u>Figure 6</u> : couverture médicale des patients.....	28
<u>Figure 7</u> : Durée d'évolution de la maladie avant l'admission	29
<u>Figure 8</u> : Aspect de déchaussement des dents associé à.....	32
une localisation mandibulaire chez un patient atteint de LB.....	32
<u>Figure 9</u> : Répartition des patients en fonction	33
des différents types des principales localisations.....	33
<u>Figure 10</u> : Image échographique de foie multinodulaire	35
chez un patient atteint de LB de siège abdominal	35
<u>Figure 11</u> : Radiographie thoracique montrant.....	36
une masse médiastinale chez un patient ayant un LT.....	36
<u>Figure 12</u> : IRM cérébrale montrant une localisation	37
cérébrale primitive d'un LB.....	37
<u>Figure 13</u> : TDM thoracique montrant.....	38
une masse médiastinale chez un patient ayant un LT.....	38
<u>Figure 14</u> : TDM montrant une masse de la paroi	38
oropharyngée chez une patiente ayant un LB	38
<u>Figure 15</u> : IRM cérébrale montrant une tumeur.....	40
de la selle turcique chez un patient ayant un LB	40
<u>Figure 16</u> : IRM cérébrale montrant une tumeur.....	41
de la selle turcique chez un patient ayant un LB	41

<u>Figure 17</u> : Répartition des patients en fonction	45
de la classification de Murphy	45
<u>Figure 18</u> : Répartition des cas de LB en fonction des stades	47
<u>Figure 19</u> : Répartition des patients atteints	47
de LB en fonction des groupes pronostiques	47
<u>Figure 20</u> : Stadification de la maladie en fonction	48
de la classification de Murphy et du type histologique	48
<u>Figure 21</u> : Répartition des patients en fonction	49
du délai entre l'admission et le début du traitement	49
<u>Figure 22</u> : Fréquence du SLT en fonction du type du lymphome	53
<u>Figure 23</u> : Répartition des patients en rémission complète	57
<u>Figure 24</u> : IRM cérébrale avant et après la fin de	58
traitement chez un patient ayant un LB de localisation cérébrale	58
<u>Figure 25</u> : TDM thoracique avant traitement et	58
en fin d'induction chez un patient ayant un LT	58
<u>Figure 26</u> : Radiographie et TDM thoraciques avant	59
le début de traitement (a, b) et après la phase	59
d'induction (c, d) chez un patient atteint de LT	59
<u>Figure 27</u> : Répartition des décès de LNH de notre série	61
<u>Figure 28</u> : Résultats globaux du traitement des LNH de notre série	61
<u>Figure 29</u> : Lymphome de Burkitt	93
<u>Figure 30</u> : Lymphome T	95
<u>Figure 31</u> : Lymphome B diffus à grandes cellules	97

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Répartition des nouveaux cas de LNH par années	24
<u>Tableau 2</u> : Classification de Murphy	44
<u>Tableau3</u> : Caractéristiques des patients et leur évolution	62
<u>Tableau4</u> : Fréquence des différents types histologiques des LNH.....	71
<u>Tableau 5</u> : corrélation entre les caractéristiques	75
histologiques et le site primitif.....	75
<u>Tableau 6</u> : Stades des LNH de l'enfant selon la classification de Murphy	87
<u>Tableau 7</u> : Classification de l'OMS simplifiée des lymphomes	89
<u>Tableau 8</u> : Caractéristiques des LNH de l'enfant	90
<u>Tableau 9</u> : Aspects cliniques et thérapeutiques	108
des principaux lymphomes de l'enfant	108
<u>Tableau10</u> : Répartition des patients en fonction de l'évolution	115



INTRODUCTION

Les lymphomes non Hodgkiniens (LNH) correspondent à un groupe hétérogène de proliférations tumorales malignes du tissu lymphoïde. Les principaux types chez l'enfant sont : le lymphome de Burkitt (LB), le lymphome lymphoblastique (LL) et lymphomes à larges cellules (LLC). Chez l'enfant, ils se distinguent de ceux de l'adulte par leur agressivité, leur caractère diffus, leur haut grade de malignité (seulement 1% sont de bas grade), une croissance tumorale très rapide, une implication de cellules lymphoïdes des lignées B ou T peu matures, une dissémination précoce en particulier dans la moelle osseuse et le système nerveux central, une localisation extra-ganglionnaire fréquente ainsi qu'une chimio-sensibilité plus importante associée à un très bon pronostic sous réserve de polychimiothérapies intensives réalisées en centres spécialisés.

Les progrès effectués dans les vingt dernières années, en particulier ceux de la chimiothérapie, permettent de guérir près de 70 à 90% des enfants porteurs de LNH, y compris dans les formes évoluées [1, 2]. La prise en charge initiale doit se concevoir dans un contexte d'extrême urgence car de multiples complications peuvent mettre en jeu, en quelques jours ou même en quelques heures, le pronostic vital.

Les LNH méritent d'être connus par les praticiens et nécessitent une collaboration multidisciplinaire. Le rôle du médecin non oncologue est essentiel, il permet un diagnostic précoce qui conditionne le pronostic et la qualité de vie du patient, il assure une surveillance rigoureuse et prolongée conjointement avec le centre de référence.

Le but de notre travail est :

- D'analyser les caractéristiques épidémiologiques de la maladie,
- D'étudier les différentes formes cliniques,
- De discuter les principaux types histologiques des LNH chez l'enfant,

- D'évaluer les résultats thérapeutiques et évolutifs ainsi que le pronostic des patients atteints de LNH et traités au sein de l'unité d'hémato-oncologie pédiatrique, du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès.



PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur tous les LNH diagnostiqués entre le premier janvier 2010 et le 31 décembre 2012, soit une période de 3 ans, au sein de l'unité d'oncologie pédiatrique du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès.

Les critères d'inclusion sont :

- ü L'âge inférieur à 16 ans ;
- ü Le diagnostic de LNH est confirmé par la cytologie et/ou l'histologie ;
- ü Tous les stades de la maladie étaient inclus ;
- ü Tous les types de LNH.

Les critères d'exclusion :

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

Nous avons étudié :

- Les données épidémiologiques : âge, sexe, région d'origine et niveau socio-économique.
- Les données cliniques : motif de consultation, délai entre l'apparition du premier symptôme et l'hospitalisation, signes fonctionnels et physiques.
- Les moyens diagnostiques.
- Les types histologiques.
- Le bilan d'extension :
 - ü Radiologie : Radiographie thoracique, tomodensitométrie (TDM) maxillo-faciale et crânienne en cas de localisation maxillaire, thoraco-abdomino pelvienne (TAP), échographie ;
 - 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 hydroélectrolytique ;
- ü Bilan du syndrome de lyse tumorale.

■ Le bilan pré-thérapeutique :

- ü Ionogramme sanguin ;
- ü Fonction rénale ;
- ü Fonction hépatique ;
- ü Groupage sanguin ;
- ü Sérologie virale de l'hépatite B, C et du virus d'immunodéficience humain(VIH);
- ü Echographie cardiaque.

■ Les protocoles thérapeutiques.

- Les complications: aussi bien celles liées à la progression tumorale que celles liées à la chimiothérapie.

■ L'évolution des patients, ainsi on a considéré que le patient est en :

- ü Guérison : un an après la fin du traitement pour le LB et trois ans après la fin du traitement pour le lymphome T (LT).
- ü rémission complète : si disparition complète des signes locaux de la maladie et pas 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 résistance : 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.

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 la fiche d'exploitation ci-dessous et ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique en utilisant le logiciel 'Epi Info'.

Fiche d'exploitation des lymphomes malins non Hodgkiniens de l'enfant

*Date d'hospitalisation :.....

* Identité :

IP :.....

Nom :.....

Prénom :.....

Date de naissance :.....

âge au diagnostic :.....

Sexe :

Féminin	Masculin

Origine :

Région
Urbain	
Rural	

Niveau socio-économique :

Indigent	Payant	Mutualiste	Assurance privée	CNSS	Autres

*Antécédents :

Personnels
Familiaux

*Motif de consultation :

- Adénopathie cervicale
- Masse abdominale
- Douleur abdominale
- Altération de l'état général
- Signe de compression médiastinale
- Dyspnée
- Dysphagie
- Syndrome cave supérieur
- Autres

Durée d'évolution des symptômes :

*Examen clinique :

.....

.....

.....

.....

.....

*Diagnostic :

- § Biopsie chirurgicale
- § Biopsie échoguidée
- § Biopsie scanno-guidée
- § Cytoponction
- § Cytologie d'un épanchement

§ Date du diagnostic

§ Type histologique :

▪ Sérologies :

VIH :.....

VHB :.....

VHC :.....

§ Délai entre consultation ou hospitalisation et biopsie :.....

§ Délai entre consultation ou hospitalisation et diagnostic :.....

§ Délai entre diagnostic et début du traitement :.....

*Stadification de la maladie :.....

*Prise en charge :

§ Protocole thérapeutique :.....

§ Date du début du traitement :.....

§ Traitements adjuvants :

- Antibioprophylaxie :.....

- Déparasitage :.....

- Hyperdiurèse alcaline :

Date de début	Date d'arrêt

- Hypo-uricémiants : Zyloric oui non

- Evolution du syndrome de lyse tumoral :

	Valeur maximale	Valeur minimale	Délai
Urée			
Créatinine			
Natrémie			
Kaliémie			
Calcémie			
Phosphorémie			
LDH			
Acide urique			

*Evaluation (J+7) :

§ Clinique :

.....

.....

§ Biologique :

.....

.....

.....

§ Radiologique :

.....

.....

*Surveillance tumorale :

.....

.....

.....

*Bilan de fin de traitement :

.....

.....

.....

.....

.....

*Evolution :

- § Rémission Rémission complète
- Rémission partielle
- Rémission complète continue
- Résistance

- § Rechute si oui : Date :.....
- Délai :.....
- Siège :.....

- § Traitement palliatif
- *Hépatique
 - *hémorragique
 - *Neurologiques
 - *Neutropénie fébrile Nombre d'épisodes :.....

§ Complications

	Taux PNN	Phase de TTT	Site infectieux	Traitement	Evolution
1 ^{er} épisode					
2 ^{ème} épisode					
3 ^{ème} épisode					
4 ^{ème} épisode					
5 ^{ème} épisode					

- *Sd de lyse tumorale
- *Autres

- | | | |
|-------------------------|--------------------------|---|
| § Décès | <input type="checkbox"/> | * Quand : → Date:
→ Phase du traitement :
* Où :
* Cause : |
| § Perdu de vue | <input type="checkbox"/> | |
| § Abandon de traitement | <input type="checkbox"/> | |



RÉSULTATS

I. Epidémiologie

A. Fréquence

Au cours de la période allant de janvier 2010 jusqu'à décembre 2012, l'unité d'oncologie pédiatrique du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès a colligé 296 nouveaux cas d'affections malignes chez l'enfant. Parmi eux 37 cas ont été diagnostiqués comme ayant un LNH, parmi eux un patient a été reclassé en leucémie aigue lymphoblastique de type 2 après résultats du médullogramme qui a montré un taux de blastes à 78% et donc nous l'avons exclu de notre étude et nous n'avons retenu que 36 patients pour l'analyse statistique. Le taux d'incidence des LNH est de 12 % au cours de cette période.

Il y a une nette prédominance du LB. Parmi les 36 cas de LNH, 30 cas ont été diagnostiqués comme lymphome de Burkitt (LB) (soit 83% des cas) et 6 cas comme lymphome T (LT) (soit 17% des cas), nous n'avons eu aucun cas de lymphomes à larges cellules (Figure 1).

Tableau 1 : Répartition des nouveaux cas de LNH par année.

Années	LNH	LB	LT	LLC
2010	16	14	2	0
2011	9	7	2	0
2012	11	9	2	0
Total	36	30	6	0
Pourcentage	100 %	83 %	17 %	0%

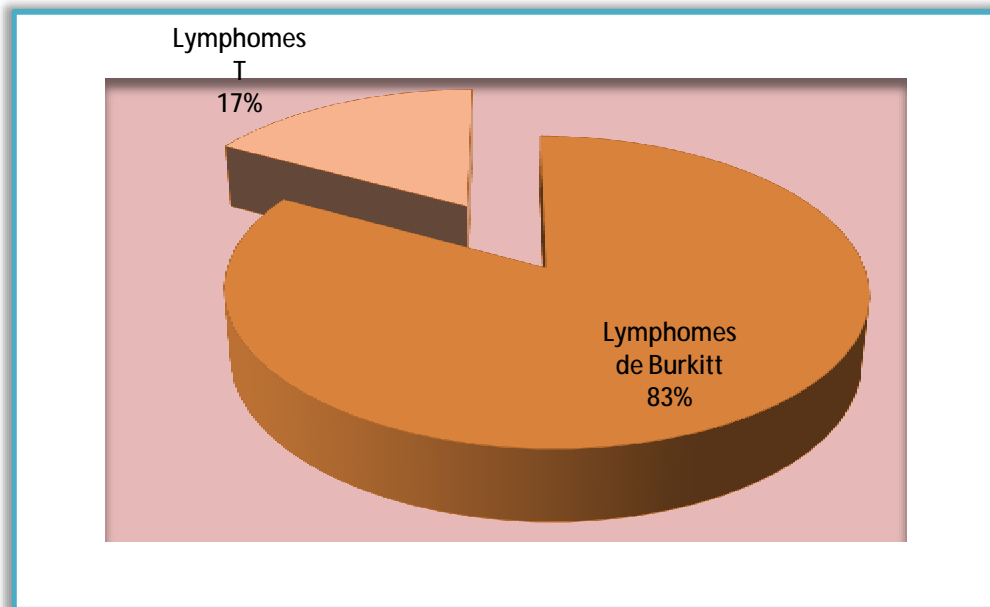


Figure 1: Répartition des LNH de l'enfant selon le type histologique.

B. Age et sexe

L'âge de nos patients varie de 2 à 14 ans avec une moyenne de 6,3 ans, la médiane est de 5 ans et l'écart type est de 3,85.

Le maximum de fréquence des LNH est entre 4 et 8 ans (15 cas soit 41%), suivie par la tranche d'âge de 0 à 4 ans (10 cas soit 28%) puis la tranche d'âge 8 à 12 ans (6 cas soit 17%) puis celle de 12 à 16 ans (5 cas soit 14%). Vingt Malades, soit 72% des cas sont âgés de plus de 4 ans. Il existe un pic de fréquence à l'âge de 5ans : 7 cas (19%) (Figure2).

La prédominance masculine est notée dans les différents types de LNH colligés dans notre étude. Les patients se répartissent en 27 garçons et 9 filles, le sexe ratio M/F est de 3. Dans les LB le sexe ratio est de 2,3 (21 garçons et 9 filles), quant aux LT, tous les patients sont de sexe masculin.

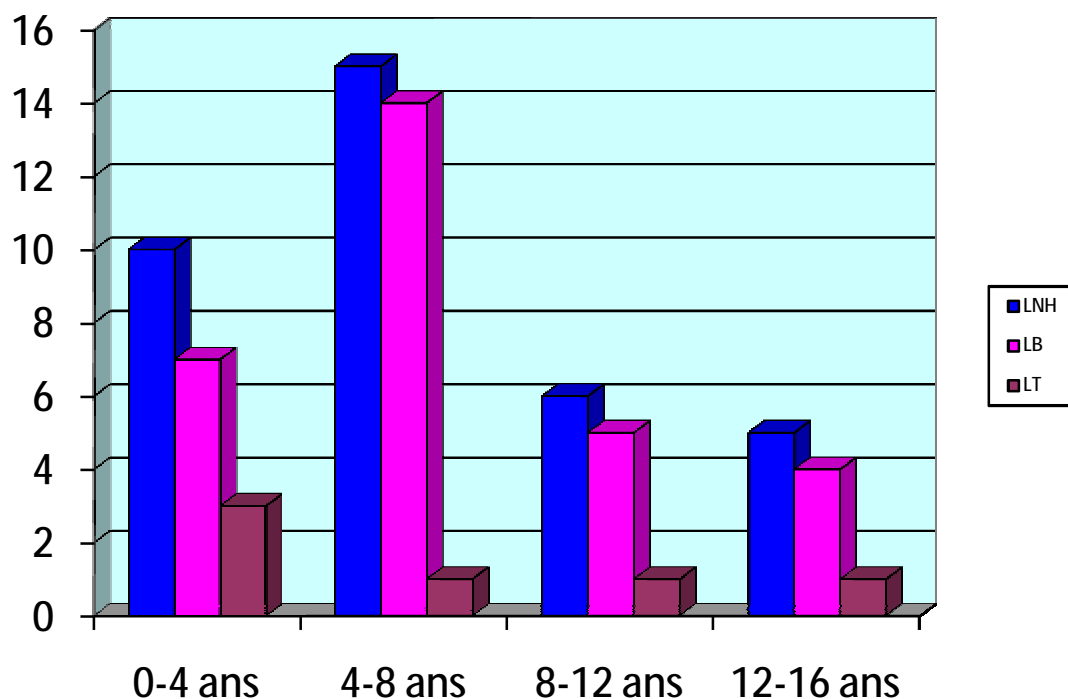


Figure 2 : Répartition des LNH en fonction des tranches d'âge.

C. Variations géographiques

L'origine de nos patients est variable. Vint et un malades proviennent du milieu rural soit 58% des cas le reste étant du milieu urbain soit 42% des cas.

- 8 patients sont originaires de Fès et ses régions soit 61%;
- 7 patients d'Errachidia et ses régions soit 19%;
- 5 patients sont originaires du nord du Maroc comprenant les villes d'El Houcima et Nador soit 14%;
- 4 originaires de Taounate et 4 autres de Taza;
- 2 originaires d'Oujda (6%);
- 2 originaires de Tissa;
- Le reste des malades provient de villes variables (figures 3 et 4).

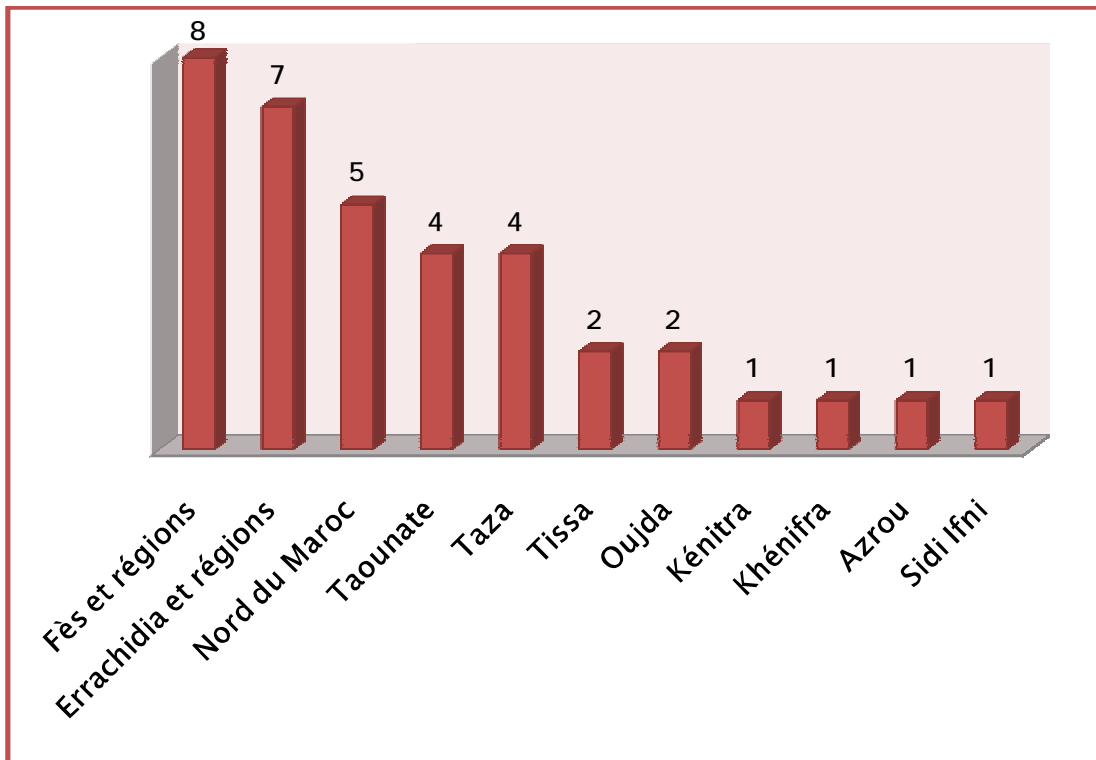


Figure 3 : Répartition géographique des malades.

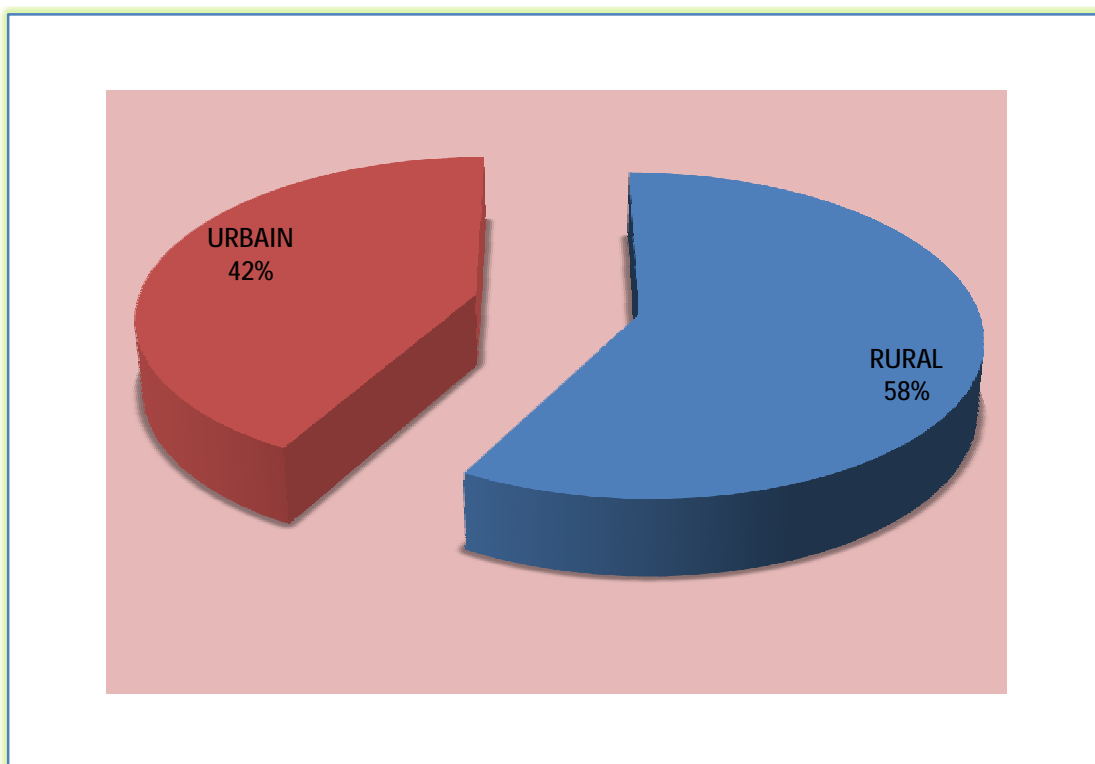


Figure 4 : Origine des malades selon le milieu.

D. Niveau socio-économique

Dans notre série, 91% des patients sont de bas niveau socio économique, le pourcentage des patients mutualistes ne dépassent pas 9% (figure 5 et 6).

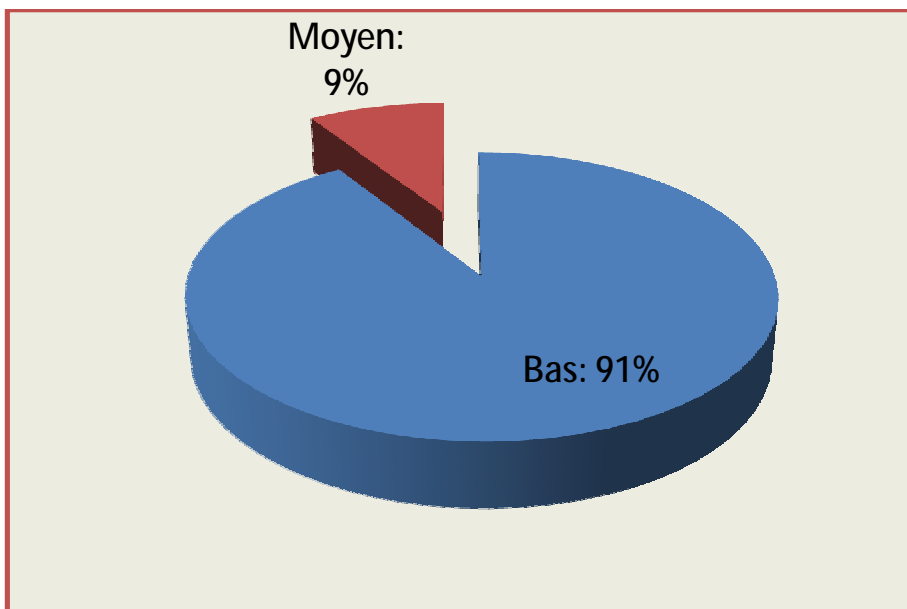


Figure 5 : Niveau socio-économique des patients.

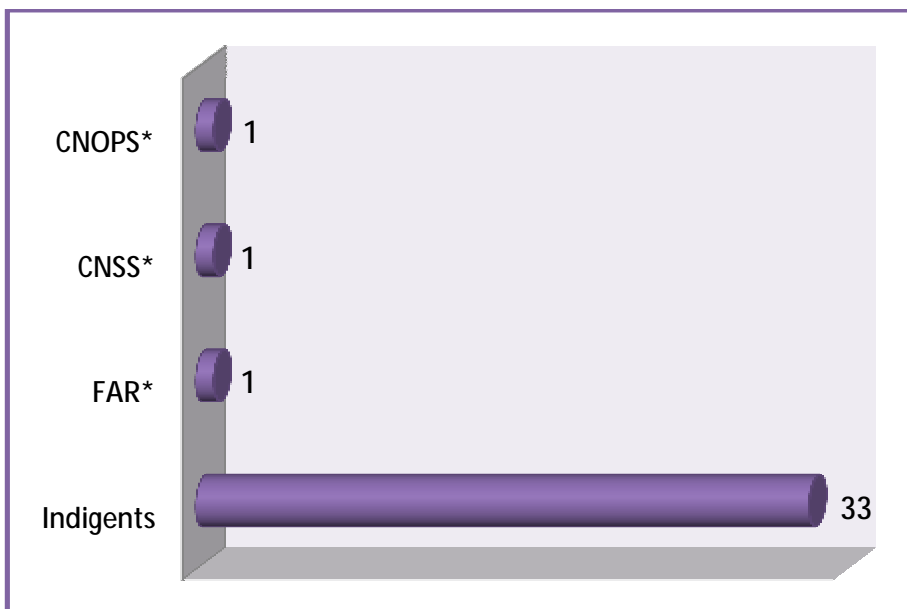


Figure 6 : couverture médicale des patients.

*FAR : Forces armées royales

*CNSS : Caisse nationale de sécurité sociale

*CNOPS : Caisse nationale d'organisme de prévoyance sociale

II. CLINIQUE

A. 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 8 jours et 6 mois avec une moyenne de 45 jours. 61% des patients ont consulté moins d'un mois d'évolution, 22% après une durée d'évolution entre un et deux mois et 17% après une durée d'évolution supérieure à deux mois (figure 7).

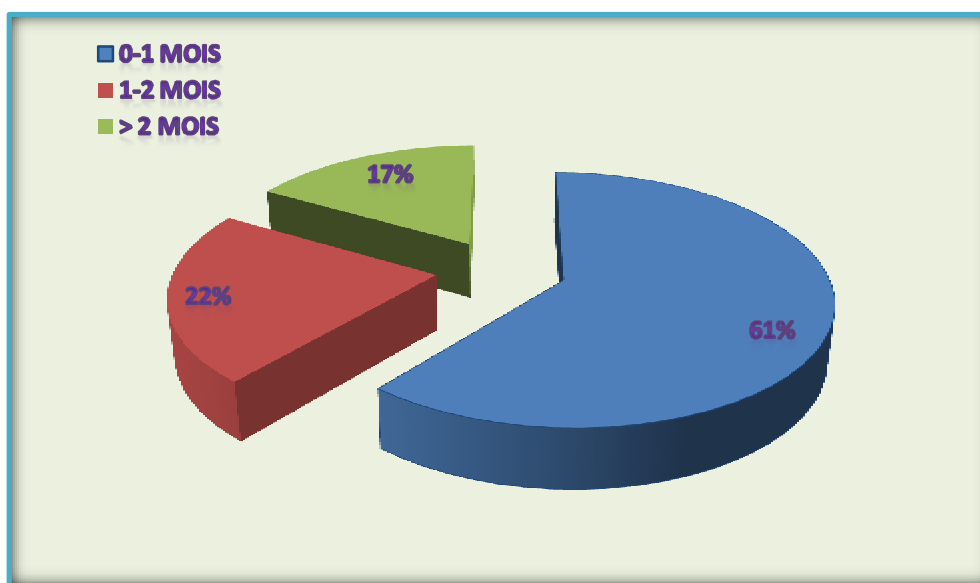


Figure 7 : Durée d'évolution de la maladie avant l'admission.

La durée d'évolution de 6 mois a été notée chez une patiente ayant présenté une petite tuméfaction mandibulaire qui a consulté chez plusieurs médecins généralistes et n'ayant bénéficié d'aucun traitement ni bilan, elle n'a consulté chez nous qu'après une aggravation de la lésion initiale qui est devenue bourgeonnante avec impossibilité d'ouverture de la bouche.

B. Présentations cliniques

Ø Atteinte abdominale

Dix huit malades ont une localisation abdominale soit 50% des cas. Une masse abdominale est présente chez tous ces malades. Il s'agit dans tous ces cas de LB, à l'exception d'un patient qui a un LT de localisation ganglionnaire associée à une masse abdominale.

Le siège de la masse est variable :

- ü La masse est abdomino-pelvienne chez trois patients soit 13% des cas;
- ü Chez cinq patients, la masse est péri-ombilicale soit 22% des cas;
- ü La masse est au dépend du flanc droit chez quatre patients soit 17% des malades;
- ü Une localisation épigastrique sous forme d'une masse dure et douloureuse a été observée chez un seul patient soit 4%;
- ü Le reste des patients ont une localisation qui intéresse la totalité de l'abdomen sous forme de masse unique ou multiple soit 28% des malades;

L'examen clinique a trouvé :

- ü Une circulation collatérale abdominale ou thoraco-abdominale chez 4 patients (11%) ;
- ü Une hépatomégalie (HMG) dans 4 cas (17%);
- ü Splénomégalie (SMG) dans 3 cas (13%);
- ü Un contact lombaire bilatéral chez un seul patient (4%);
- ü Une ascite de moyenne abondance chez deux patients (9%);

Dans notre série il y avait un seul cas d'invagination intestinale aiguë (IIA) non réductible, le malade s'est présenté dans un contexte d'urgence avec un syndrome occlusif, une masse de la fosse iliaque gauche et des rectorragies l'exploration chirurgicale a permis de mettre en évidence l'IIA associée à un épaissement digestif.

Ø Atteinte médiastinale

Six malades se sont présentés avec une localisation médiastinale soit 17% des cas, ce sont tous des LT.

Les manifestations initiales de l'atteinte médiastinale étaient une dyspnée chez 5 patients soient 83 % des cas ;

- Un patient avait une toux chronique un autre avait une hémoptysie;
- Un patient s'est présenté avec une détresse respiratoire sévère (16%);
- Un autre avec un syndrome cave supérieur (16%);
- Un syndrome d'épanchement liquidien pleural bilatéral était présent chez 4 patients (66%), il était associé à un épanchement péricardique dans 3 cas (50%).

Ø Atteinte ORL

Elle est présente chez 10 patients soit 28% des cas. Ils sont tous diagnostiqués comme LB. Parmi ces atteintes ORL, la localisation maxillaire est prédominante, elle est rencontrée chez 5 patients soit 50% des cas.

La masse tumorale est au dépend de la région amygdalienne chez 3 patients soit 30% des cas dont l'un avait une dyspnée et une dysphagie associées. La masse est latéro-cervicale chez 2 patients (20%).

L'aspect caractéristique du déchaussement des dents est présent chez 2 patients (20%) (figure 8).

Une otite séro-muqueuse a été retrouvée chez une patiente (10%).

Les localisations ORL et abdominale étaient concomitantes chez 5 patients (14% des cas).



Figure 8 : Aspect de déchaussement des dents associé à une localisation mandibulaire chez un patient atteint de LB.

Ø Atteinte neurologique

Quatre malades ont eu une atteinte neurologique soit 11% des cas. Un seul patient avait une localisation primitive cérébrale au niveau de la selle turcique. L'exophtalmie et la baisse de l'acuité visuelle étaient les signes révélateurs.

Chez les 3 autres patients, il s'agissait de localisations neurologiques secondaires associées à une atteinte ORL:

- Un patient avait une paralysie faciale périphérique (PFP);
- Un patient avait une PFP et un ptosis;
- Le dernier avait un strabisme convergent.

Ø Atteinte ganglionnaire

17 patients (47%) ont présenté des ADP périphériques réparties selon les territoires suivants :

- ü Cervical : 13 patients (36%);
- ü Axillaire : 4 patients (11%);
- ü Inguinal : chez 9 patients (25%).

Ces atteintes ganglionnaires étaient tous associées à une atteinte abdominale, ORL ou médiastinale à l'exception d'un seul patient qui avait une atteinte ganglionnaire isolée.

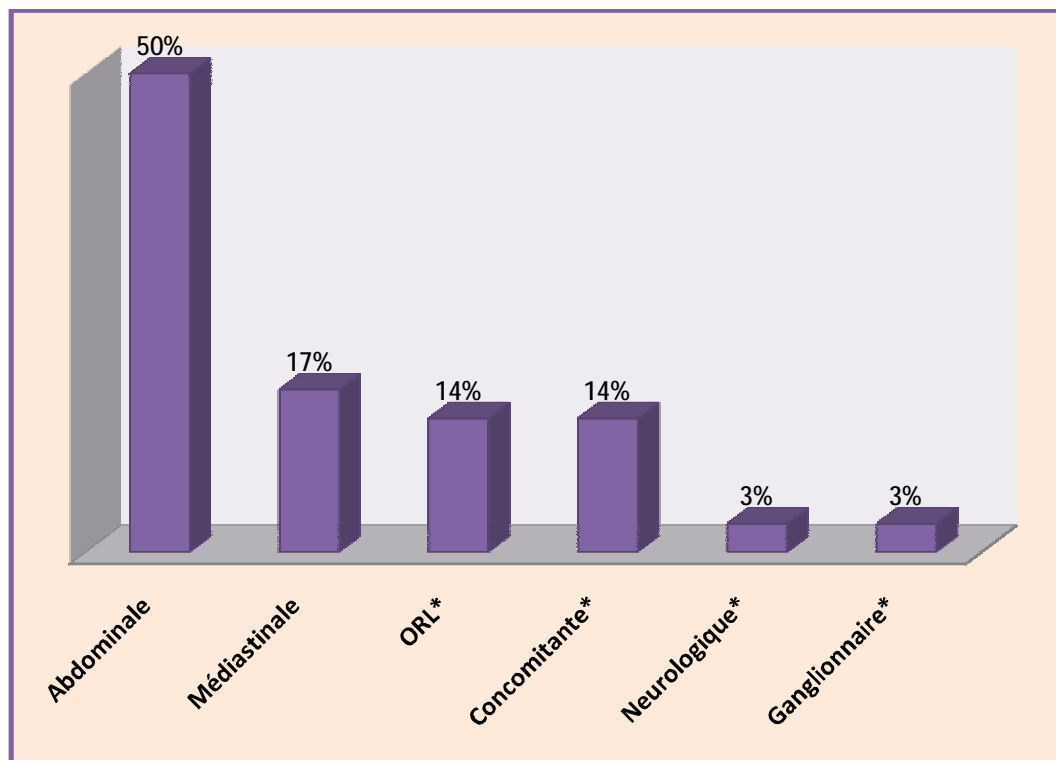


Figure 9 : Répartition des patients en fonction des différents types des principales localisations.

*ORL : Atteinte ORL isolée.

*Concomitante : Localisations ORL et abdominales concomitantes.

*Neurologique : Atteinte neurologique isolée chez un seul patient.

*Ganglionnaire : Atteinte ganglionnaire isolée chez un seul patient.

III. PARACLINIQUE

A. Bilan d'orientation diagnostique

1- L'abdomen sans préparation (ASP)

Réalisé chez trois patients ayant objectivé une opacité se projetant au niveau abdominal avec un refoulement des anses digestives.

2- L'échographie

L'échographie abdominale était réalisée chez tous les patients, elle a objectivé :

- Masses abdominales unique ou multiples chez 23 patients (64%);
- Un épaissement digestif dans 4 cas (11%);
- Une ascite de grande abondance dans 2 cas (5.5%);
- Des adénopathies profondes dans 2 cas (5.5%);
- La néphromégalie bilatérale est notée dans deux cas, l'atteinte rénale avec des lésions tissulaire diffuses dans un seul cas, l'urétéro-hydronephrose bilatérale par compression tumorale était présente chez 3 patients ;
- Une HMG dans 4 cas ;
- Un foie multinodulaire dans un seul cas (figure 10);
- Une SMG dans 3 cas.

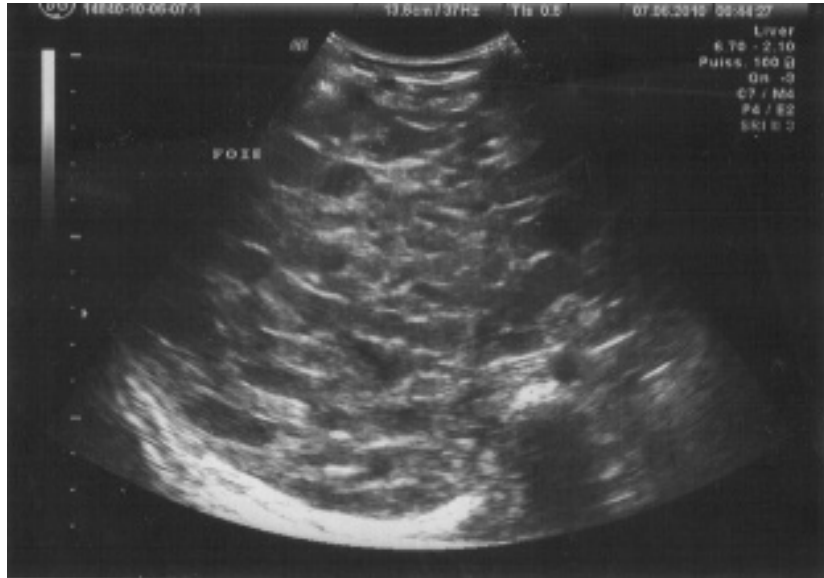


Figure 10 : Image échographique de foie multinodulaire chez un patient atteint de LB de siège abdominal.

L'échocardiographie a objectivé :

- Un épanchement péricardique chez trois patients (8,3 %) dont un présente une tamponnade. Deux ayant un LT médiastinal et un patient un LB abdominal;
- Une cardiomyopathie dilatée hypokinétique avec fraction d'éjection à 22 % chez un patient ayant un LB abdominal;
- Une déviation et refoulement du cœur vers le droit chez un patient avec un LT médiastinal;
- Une hypertrophie du ventricule droit chez un autre patient avec un LB de localisation ORL.

3- La radiographie thoracique

Réalisée chez tous les patients a objectivée :

- Un épanchement pleural chez quatre patients (11%) (1LB et 3 LT);
- Une masse médiastinale du médiastin antérieur cinq patients (14%) (figure 11);
- Un poumon gauche totalement opaque avec déviation du cœur et de la trachée vers la droite chez un autre patient ayant une tamponnade.



Figure 11 : Radiographie thoracique montrant une masse médiastinale chez un patient ayant un LT.

4- La tomодensitométrie (TDM)

Réalisée chez 17 patients a objectivé :

- Une localisation cérébrale primitive sous forme de masse tumorale de la région hypophysaire et sphénoïdale avec extension locorégionale et envahissement des sinus caverneux et sténose de la carotide externe chez un patient atteint de LB primitif du cerveau (figure12);

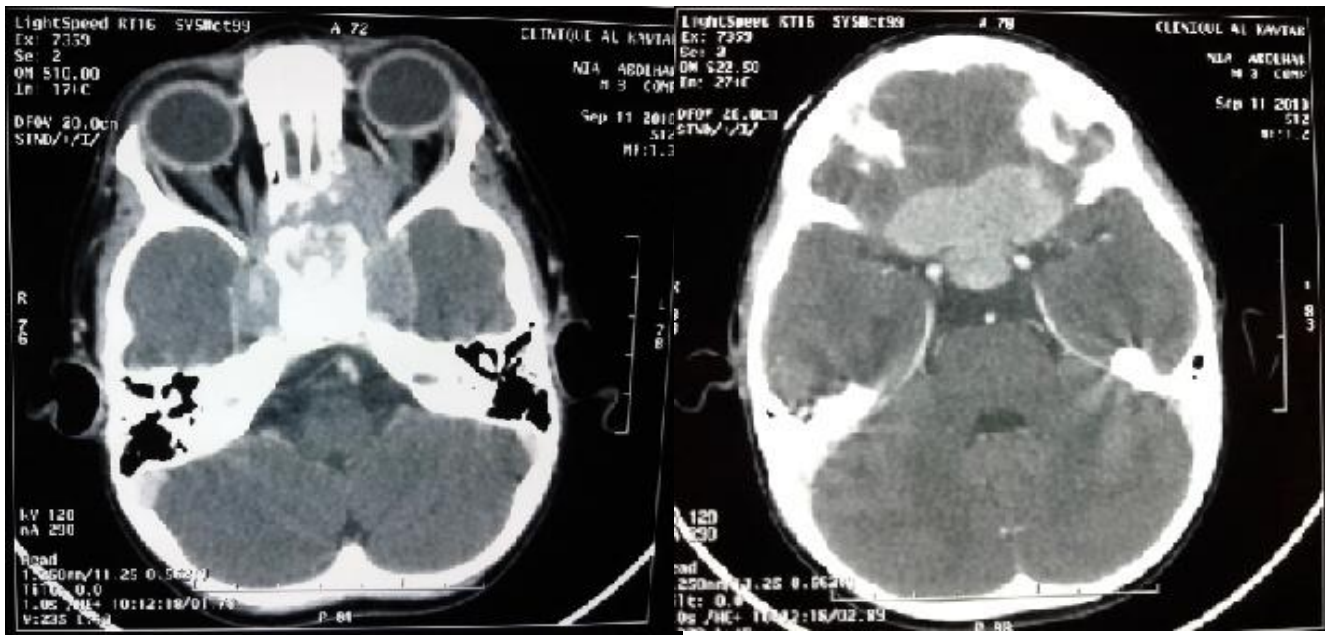


Figure 12: IRM cérébrale montrant une localisation cérébrale primitive d'un LB.

■ Chez les patients ayant un LT, la TDM a montré une atteinte médiastinale sous forme de masse médiastinale chez quatre patients (figure 13), magma d'adénopathies médiastinale chez deux patients et une thrombose des veines jugulaires chez un seul patient;

■ Pour les localisations ORL, la TDM a montré :

- ü Des masses tumorales des sinus maxillaires chez trois patients;
- ü Une ostéolyse du palais osseux chez un patient;
- ü Chez un patient une volumineuse masse tissulaire ostéolytique de l'hémi-mandibule qui refoule et comprime le paquet jugulo carotidien et s'étend vers la fosse infra-temporale associée à une autre masse au dépend de l'éthmoïde;
- ü Masse tissulaire latéro-cervicale chez un seul patient;
- ü Masses tissulaire sous maxillaire et sous angulaire chez trois patients;
- ü Une masse de la paroi oropharyngée chez une patiente (figure14).



Figure 13 : TDM thoracique montrant une masse médiastinale chez un patient ayant un LT.

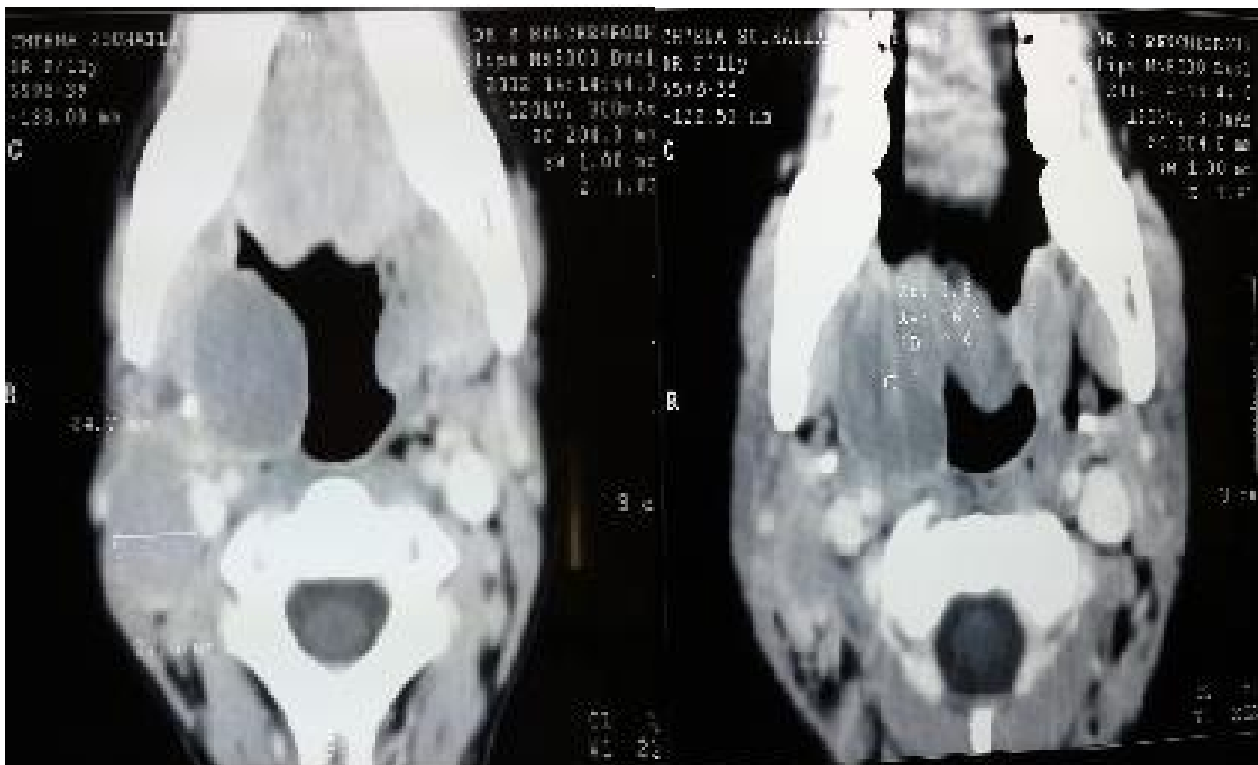


Figure 14 : TDM montrant une masse de la paroi oropharyngée chez une patiente ayant un LB.

B. Confirmation diagnostique

Le diagnostic de certitude était basé sur l'étude cytologique ou l'analyse histologique des prélèvements biopsiques de la tumeur.

1. Diagnostic histologique

La biopsie était le moyen diagnostique dans 97% des cas (35 des malades).

Chez 21 malades, la biopsie était chirurgicale soit 58% des cas, échoguidée chez 12 malades (33%), scannoguidée chez 3 malades (8%).

Le diagnostic histologique était basé sur l'aspect morphologique confirmé par l'étude immunohistochimique 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, le CD 16 et le Ki 67.

2. Diagnostic cytologique

La cytologie était le moyen diagnostique dans un seul cas (2,7%). Cette étude histologique a été réalisée sur liquide pleural chez un patient ayant un LT.

C. Bilan d'extension

1. Radiologie

Ø Echographie testiculaire

A objectivée une atteinte testiculaire chez deux patients (5,5% des cas) sous forme de :

- Multiples lésions hyperéchogènes;
- Infiltration des parois scrotales en bilatérale.

Ø Tomodensitométrie

Réalisée chez la totalité des patients, c'est un examen de référence pour évaluation des mensurations tumorales au cours du traitement. La TDM a révélé :

- Une atteinte osseuse chez 3 patients (8.3% des cas) avec un LB, chez l'un d'eux sous forme de lésions ostéolytiques et ostéocondansentes intéressant les corps vertébraux de D3, D4, D5 avec tassement de D5. Chez les autres une lyse osseuse par envahissement tumorale au niveau maxillaire;

- Une atteinte pulmonaire chez 11 patients (30,5%) sous forme de foyers de condensation ou de verre dépoli, des nodules pulmonaires, atélectasie linéaire bilatérale ou épaissement pleural nodulaire, épanchement pleural uni ou bilatéral (figure 15);



Figure 15 : TDM thoracique montrant une masse médiastinale avec pleurésie de grande abondance chez un patient ayant un LT.

- Une atteinte cérébrale est présente chez trois patients LB (8,3%) avec des lésions hypodenses pariétales et lésions cortico sous corticale frontopariétales et occipitales bilatérales;
- Une atteinte pancréatique chez un seul patient (2.7%) sous forme de masse corporeale;
- Une atteinte splénique chez deux patients (5.5%) ayant un LB, sous forme de SMG et nodule splénique isolé;
- Une atteinte rénale chez 11 patients (30%) (10 LB, 1 LT) sous forme de néphromégalie bilatérale, lésions tissulaires et infiltration rénale;
- Une thrombose des veines jugulaire chez un seul patient LT.

Ø Imagerie par résonance magnétique

Elle est indiquée en cas de lymphome cérébral, car elle permet une meilleure description de l'extension tumorale. Cet examen n'a été indiquée que chez un seul patient qui avait un LB cérébral primitif (figure16).



Figure16 : IRM cérébrale montrant une tumeur de la selle turcique chez un patient ayant un LB.

2. Biologie

Ø Hémogramme : Il a objectivé :

- Une anémie hypochrome microcytaire chez 15 patients (42%). La marge de variation du taux d'hémoglobine était entre 7 et 10.5 g/dl;
- Une bicytopenie chez un seul patient associant une anémie hypochrome microcytaire à 9 g/ dl et une leucopénie à 76 élém/mm³;
- Une thrombopénie dans un cas;
- Une hyperleucocytose dans 8 cas, le chiffre des globules blancs a varié entre 17000 et 58 000 éléments/mm³ et celui des polynucléaires neutrophiles a varié entre 13 000 et 30 000 éléments/mm³;
- Une leucopénie dans un seul cas.

Ø Médullogramme

Elle a été réalisée chez tous les patients au niveau des deux crêtes, seuls 6 malades (17%) ont présenté un envahissement médullaire au moment du diagnostic.

Ø Etude cytologique du LCR (cytospin)

Quatre patients (11%) avaient une atteinte neuro-méningée à l'admission : il s'agit de trois cas ayant un LB de localisation abdominale et un cas de LT médiastinal.

D-bilan de retentissement

1. Bilan hydro-électrolytique

Douze patients ont présenté un syndrome de lyse tumorale soit 33% des cas, le taux de l'acide urique a varié entre 130 et 190 mg/l.

La kaliémie a varié entre 5 et 6,3 meq/l.

La valeur maximale de la phosphorémie observée était de 96 mg/l.

L'hypocalcémie était présente chez 8 patients (22%), le taux le plus bas était de 76 mg/l.

2. Bilan protidique

10 patients (28%) ont présenté une hypoprotidémie à l'admission, la valeur la plus basse était de 35 g/l.

L'hypoalbuminémie était présente chez 8 patients (22%) la valeur la plus basse est de 20 g/l.

3. Bilan hépatique

Six malades avaient une cytolyse hépatique à l'admission le taux des transaminases a varié entre 3 et 9 fois la normale.

4. Fonction rénale

Douze patients (33%) avaient une insuffisance rénale fonctionnelle à l'admission avec un taux d'urée qui a varié entre 1,2 et 2,2 mg/l. Cette insuffisance rénale était toujours accompagnée d'un syndrome de lyse tumorale (SLT).

IV. CLASSIFICATION ET PRONOSTIC

La classification de Murphy a été utilisée pour classer les malades en stades évolutifs [3].

Tableau 2 : Classification de Murphy [3]

Stades	Localisations
I	Une localisation unique ganglionnaire ou extraganglionnaire 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 extraganglionnaires du même coté 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 (<25%).

A l'admission :

- Ø Sept patients étaient au stade II (19%);
- Ø Vingt deux patients au stade III (62%);
- Ø Sept patients au stade IV (19%) (figure 17 et 20).

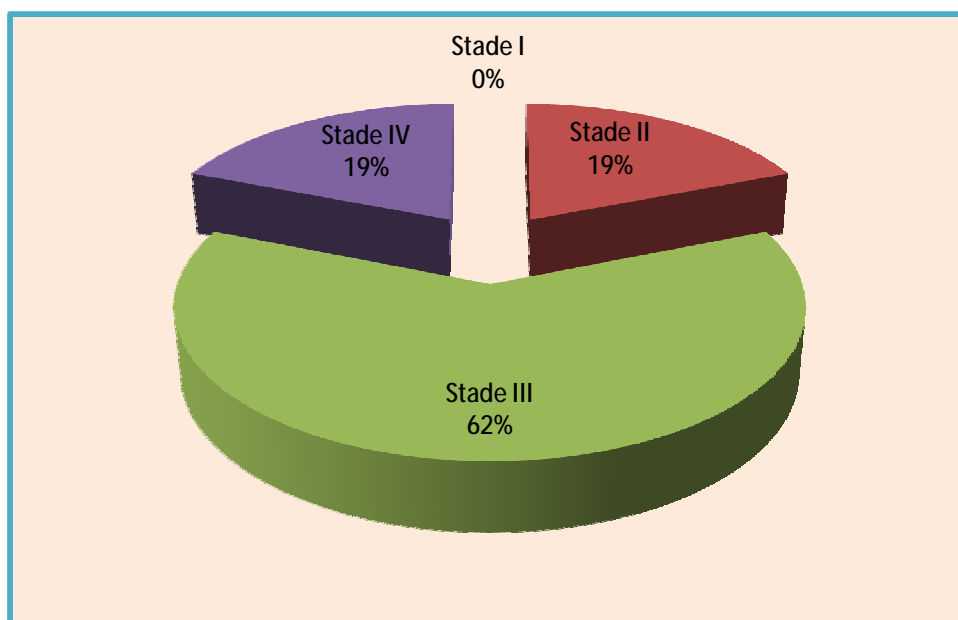


Figure 17 : Répartition des patients en fonction de la classification de Murphy.

L'étude des stades d'extension selon la classification de Murphy montre une prédominance du stade III qui représente 62 % des cas.

Pour le LB :

- Ø Sept malades étaient classés stade II ; soit 23% des cas de LB.
- Ø Dix sept malades étaient classés stade III ; soit 57% des cas de LB.
- Ø Six malades étaient classés stade IV ; soit 20% des cas de LB (figure 18 et 20).

Les patients ont été classés en 3 groupes pronostiques :

■ Groupe A :

- LNH très localisés.
- Stade I réséqués.
- Stade II abdominaux.

■ Groupe B :

- LNH étendus sans atteinte neuro-méningée et sans envahissement médullaire massif.
- 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 SNC.

■ Groupe C : LNH avec envahissement médullaire massif et/ou atteinte neuro-méningée.

Parmi les 30 malades qui ont un LB : 23 ont été classés dans le groupe pronostique B (77%) et seuls 7 patients dans le groupe pronostique C (23%) (figure 19).

Pour Le LT :

Cinq malades sont classés stade III (83%) et un malade stade IV (17 %) (figure 20).

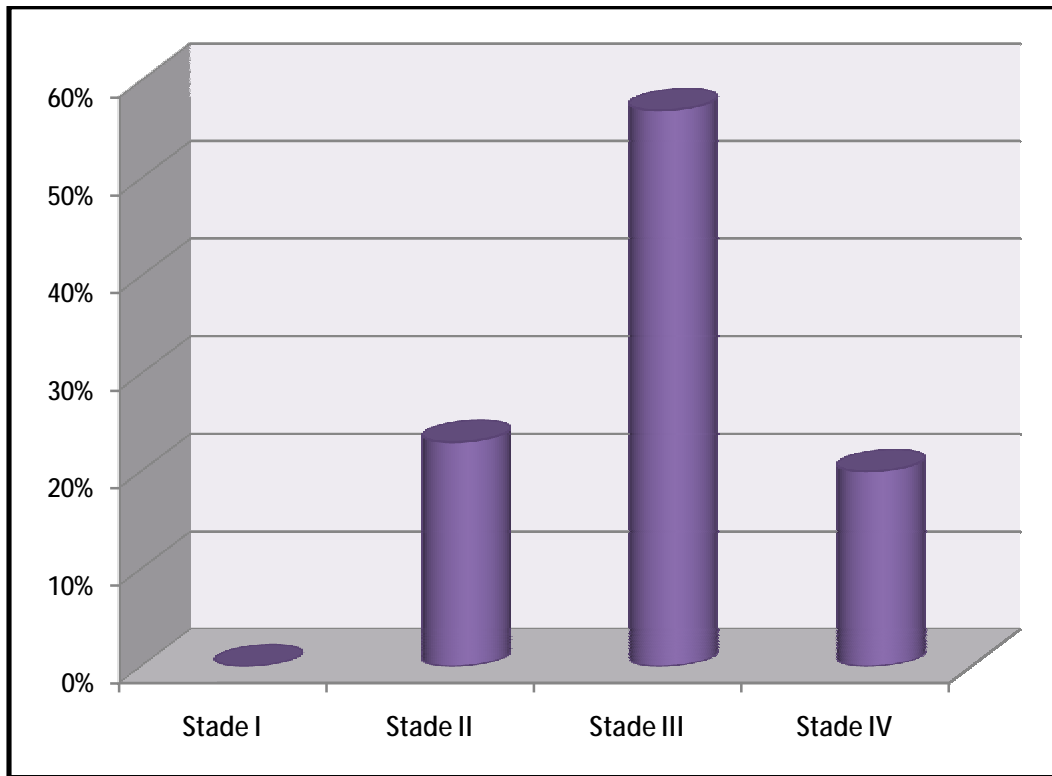


Figure 18 : Répartition des cas de LB en fonction des stades.

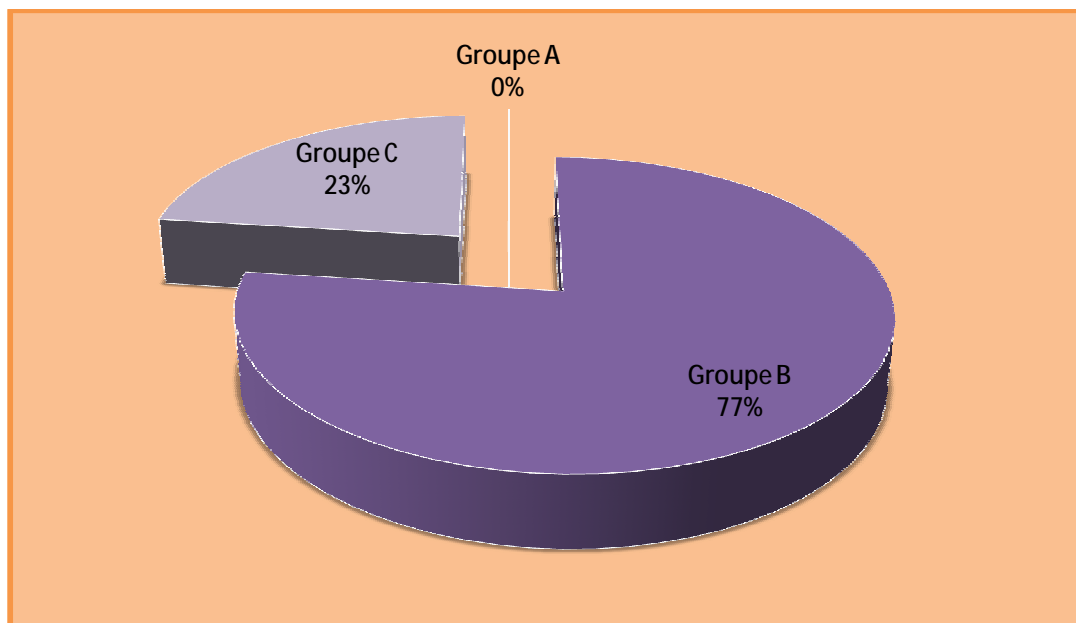


Figure 19 : Répartition des patients atteints de LB en fonction des groupes pronostiques.

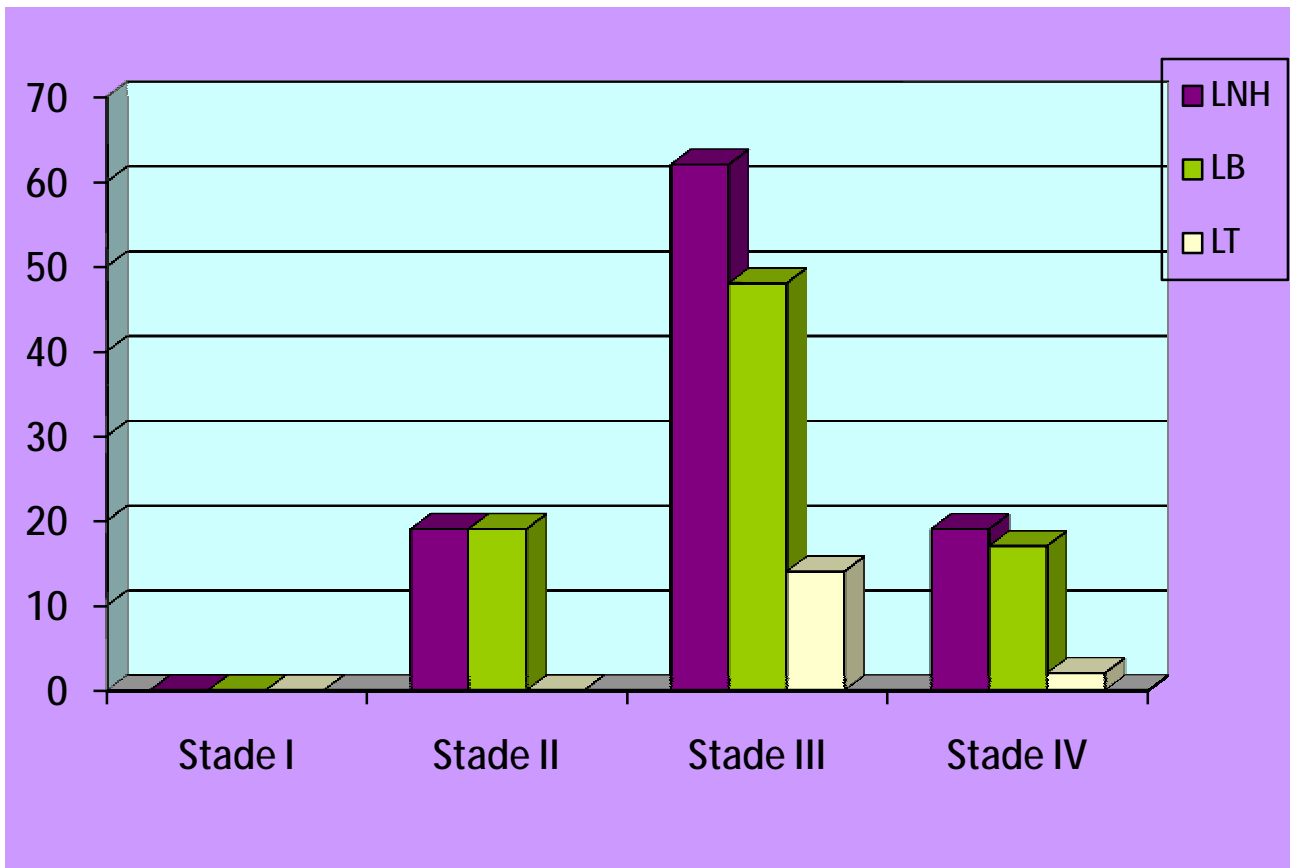


Figure 20: Stadification de la maladie en fonction de la classification de Murphy et du type histologique.

V.TRAITEMENT ET RÉSULTATS

A. 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 était variable allant de 2 jours pour certains patients jusqu'à 37 jours pour d'autres. La moyenne était de 14 jours, 61% des patients ont démarré leur chimiothérapie dans les deux premières semaines après l'admission, 36% des patients ont démarré leur traitement entre 15 et 30 jours après l'admission et 3% ont démarré leur traitement après un mois d'hospitalisation (figure21). L'analyse des dossiers des malades a montré que dans 84% des cas ce délai est du à l'absence de preuve histologique. Dans 4% des cas, le SLT sévère était la cause et dans 2% des cas, la cause était un état infectieux sévère.

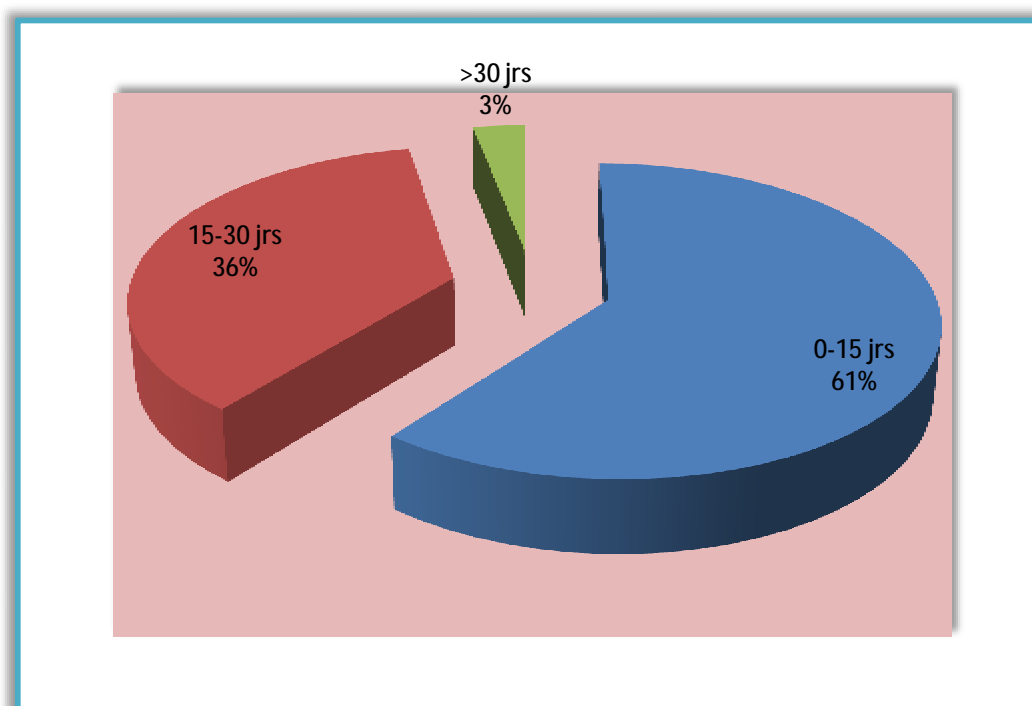


Figure 21 : Répartition des patients en fonction du délai entre l'admission et le début du traitement.

B. Mise en condition

1. Réanimation métabolique

Pour corriger ou prévenir le syndrome de lyse tumorale (SLT), tous les malades ayant un LB ont reçu une hyperdiurèse alcaline à raison de 3 litres de solutés par m² de surface corporelle dont 1/3 de bicarbonates et 2/3 de G5%, associée à une administration d'un uricoïnhibiteur (Allopurinol 10 mg/Kg/j) en cas d'hyperuricémie. L'hypocalcémie n'est corrigée qu'en cas de manifestations cliniques. Une fois le syndrome de lyse tumoral est jugulé, l'hyperdiurèse était arrêtée et une hyperhydratation simple est poursuivie.

Ces patients ont bénéficié d'une surveillance biologique rigoureuse avec un ionogramme biquotidien et un monitoring clinique pour détecter les signes d'hyperkaliémie ou d'hypocalcémie.

Dans notre série 12 malades ont présenté un SLT avant le début du traitement soit 48 % des cas et ils ont tous un LB. Quatre malades avaient une oligo-anurie et ont reçu le furosémide avec reprise d'une diurèse normale. Une seule patiente a été admise dans un tableau d'insuffisance rénale aiguë persistante avec hyperuricémie. Elle a bénéficié de 3 séances d'hémodialyse avant de démarrer la chimiothérapie.

L'hypocalcémie secondaire au SLT a été observée chez 7 malades (19%) et a été corrigée par majoration des apports dans la perfusion des malades dès l'apparition des signes cliniques, quant à l'hyperkaliémie, elle a été observée chez six malades (17%) et corrigée par des mesures hypokaliémiantes : la perfusion de sérum bicarbonaté 14^{00/0}, du sérum glucosé 10% associé à l'insuline, le furosémide et le kayexalate.

Les malades ayant présenté une hypoprotidémie sont au nombre de 10 soit 28% de l'ensemble des cas de LNH (dont 8 LB et 2LT). Ils ont bénéficié d'une perfusion de plasma frais congelé (PFC) ou d'albumine.

2. Réanimation hématologique

Dix patients (28%) ont reçu une transfusion de culot globulaire (CG), sept autres (19%) celle de culot plaquettaire (CP) avant le début du traitement.

3. Réanimation infectieuse

Tous les patients ont bénéficié d'un déparasitage digestive, 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.

C. Polychimiothérapie

Les malades ont reçu des traitements différents selon le type histologique et le stade du LNH :

■ Les malades ayant un LB ont été traités selon le protocole du groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique : GFAOP/ LMB 2005 modifié, 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 pronostic le traitement est le suivant :

Groupe A : deux cures COPAD

Groupe B : -préphase : CPM

-Induction : COPADM1 et COPADM2

-Consolidation : CYM1 et CYM 2

Groupe C :-Préphase : CMPM

- Induction : COPADM1 et COPADM 2
- Consolidation : CYVE 1 et CYVE 2
- Entretien : Séquence 1 à 4.

Dans notre série 77% des malades ayant un LB ont été traités comme groupe pronostique B et 23% patients dans le groupe pronostique C.

■ Les malades atteints de LT ont été traités selon le protocole LMT 96 :

- Induction sur 5 semaines comportant : Vincristine, Prednisone, Endoxan, daunorubicine, L-asparaginase , acide folinique et IT;
- Consolidation : Premier MACAO sur 4 semaines;
Deuxième MACAO sur 4 semaines;
- Interphase sur 4 semaines ;
- Intensification sur 6 semaine ;s
- Réinduction mensuelle pendant 6 mois.
- Entretien : purinéthol par voie orale et methotrexate

La durée du traitement d'entretien des stades I, II, III est de 18 mois. Pour les stades IV la durée de traitement est de 24 mois.

D. Prise en charge des complications

1. complications hématologiques

Vingt et un patients (58%) ont présenté durant leur traitement un ou plusieurs épisodes de cytopénie nécessitant un besoin transfusionnel du fait de l'administration des antimétabolites.

■ Une anémie chez tous les patients avec un taux d'hémoglobine qui a varié entre 6 et 9,8 g/dl.

■ Une thrombopénie dans 18 cas (50%) dont cinq patients ont présenté un

syndrome hémorragique. Le chiffre de plaquette a varié entre 18.000 et 6000 éléments /mm³.

■ Tous les patients ont présenté une neutropénie 6 à 7 jours après chaque cure dans le LB et dès le 15^{ème} jour d'induction ou d'intensification dans les LT. La durée moyenne de l'aplasie était de 10 jours.

Les patients en aplasie post-chimiothérapie ont reçu une transfusion sanguine en unités plaquettaires si le taux de plaquettes est inférieur à 30 000 elts/mm³ et en culots globulaires si le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dl.

2 .Complications métaboliques

Dans notre série, 25 patients ont présenté un syndrome de lyse tumorale (SLT) après le début du traitement soit 69% des cas. Le SLT est plus fréquent chez les patients atteints de LB : 23 patients ont un LB soit 92% des cas et seulement deux patients ont un LT (8%) (figure 22).

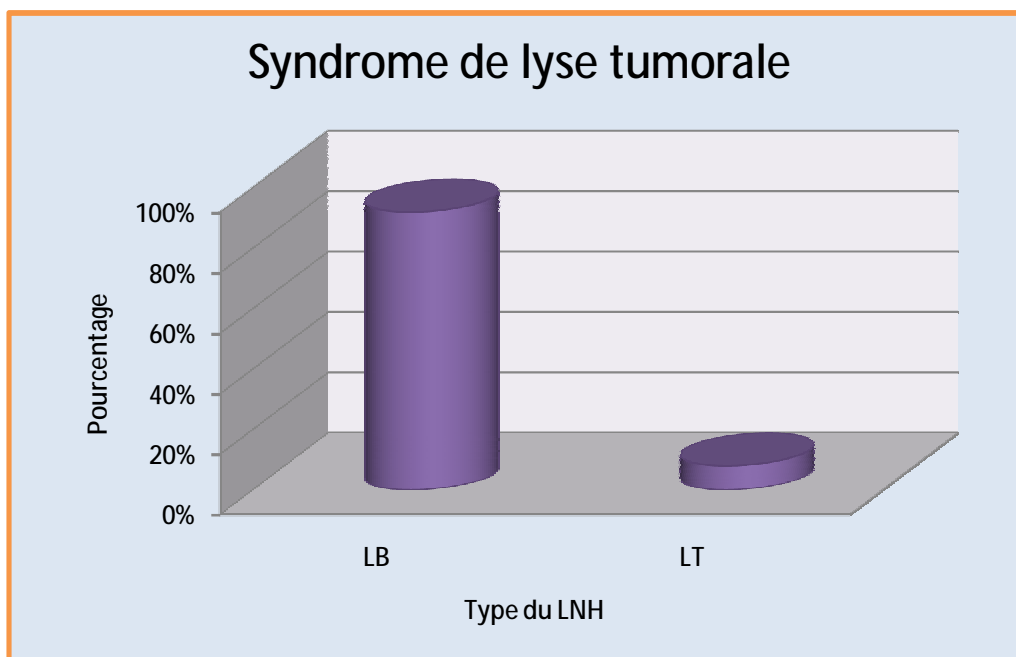


Figure 22 : Fréquence du SLT en fonction du type du lymphome.

La correction du SLT a nécessité entre 3 jours et une semaine, des formes sévères ont été observées : 3 patients ont présenté une insuffisance rénale sévère, une patiente est décédée suite au SLT.

Quatre patients ont présenté des troubles neurologiques et des crises convulsives en rapports avec l'hypocalcémie.

3. Complications infectieuses

Dix neuf malades (52%) ont présenté des épisodes de neutropénies fébriles au cours du traitement. Le nombre de ces épisodes a varié entre 1 et 5 épisodes par patient. Les chiffres de polynucléaires neutrophiles (PNN) ont varié entre 0 et 800 éléments/ mm³.

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

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

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

ü coprocultures, parasitologie des selles et recherche du rota virus si diarrhées.

ü frottis de la gorge en cas d'angine, frottis de la bouche en cas de mucite, frottis des plaies.

Le foyer infectieux a été cliniquement documenté dans 5 Cas, il s'agit de périonyxis chez une patiente, abcès de l'avant bras et la jambe chez un autre patients, nécrose cutanée surinfectée chez les trois restants.

Le foyer a été microbiologiquement documenté dans 3 cas. Les germes responsables d'infections mis en évidence sont : E.coli multirésistant dans un cas et Klebsiella pneumoniae dans deux cas, ces germes ont été isolés à l'ECBU.

Le foyer infectieux n'a pas pu être identifié dans 11 Cas.

Le traitement par une bi-antibiothérapie a été démarré en urgence, associant le plus souvent des betalactamines et des aminosides. Ce traitement était adapté en fonction de l'évolution clinique et des examens bactériologiques.

La mucite buccale a survenue dans 25 cas (69%), survenant après les cures COPADM dans les LB et au cours de l'induction et l'intensification dans les LT. Ces enfants ont été mis sous bains de bouche, 4 à 6 fois par jour à base d'une solution associant du bicarbonate, un antifongique (Fungizone*) et un anesthésiant (Xylocaïne*). 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 le prise en charge de ces mucites.

Une mucite étendue à tout le tube digestif arrivant jusqu'à l'anus a été noté chez 10 patients (27% des cas). Elle était toujours accompagnée d'une neutropénie sévère (PNN<100) et une fièvre, ce qui a nécessité l'administration d'une antibiothérapie à base de metronidazole et glycopéptides pour traiter aussi bien les germes anaérobies que le staphylocoque. Dans 6 cas, ces mucites ont été accompagnées par des lésions nécrotiques faisant suspecter un Pseudomonas aeruginosa, d'où l'adjonction de la ceftazidime. L'évolution était mortelle dans deux cas.

4. Autres complications

Certaines complications sont en rapport avec les effets secondaires des antimétabolites. Il a été noté :

- Une cytolysé hépatique > 10 fois la valeur normale chez trois patients.
- Fièvre et éruption maculo-papuleuse prurigineuse liées à l'aracytine dans 5 cas.
- Extravasation de chimiothérapie dans 3 cas, ayant bien évolué sous soins locaux, nécrosectomie et application de miel.

V. Évolution

1. Rémission complète (RC)

Quinze patients ont été mis en rémission complète appréciée cliniquement, biologiquement et radiologiquement, soit une proportion de 42%. Parmi ces malades 7 cas de guérison (19%) ayant tous un LB, 2 cas de rémission complète continue (RCC) ayant un LB et 6 malades sont encore sous traitement (3 LB et 3 LT) (figure 23).

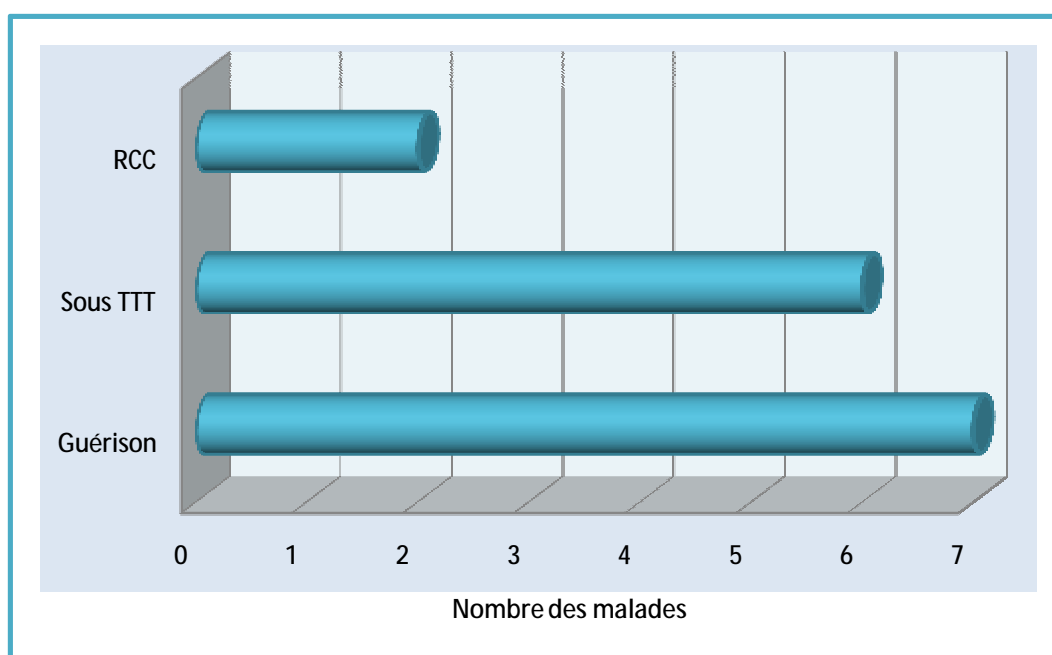


Figure 23: Répartition des patients en rémission complète.

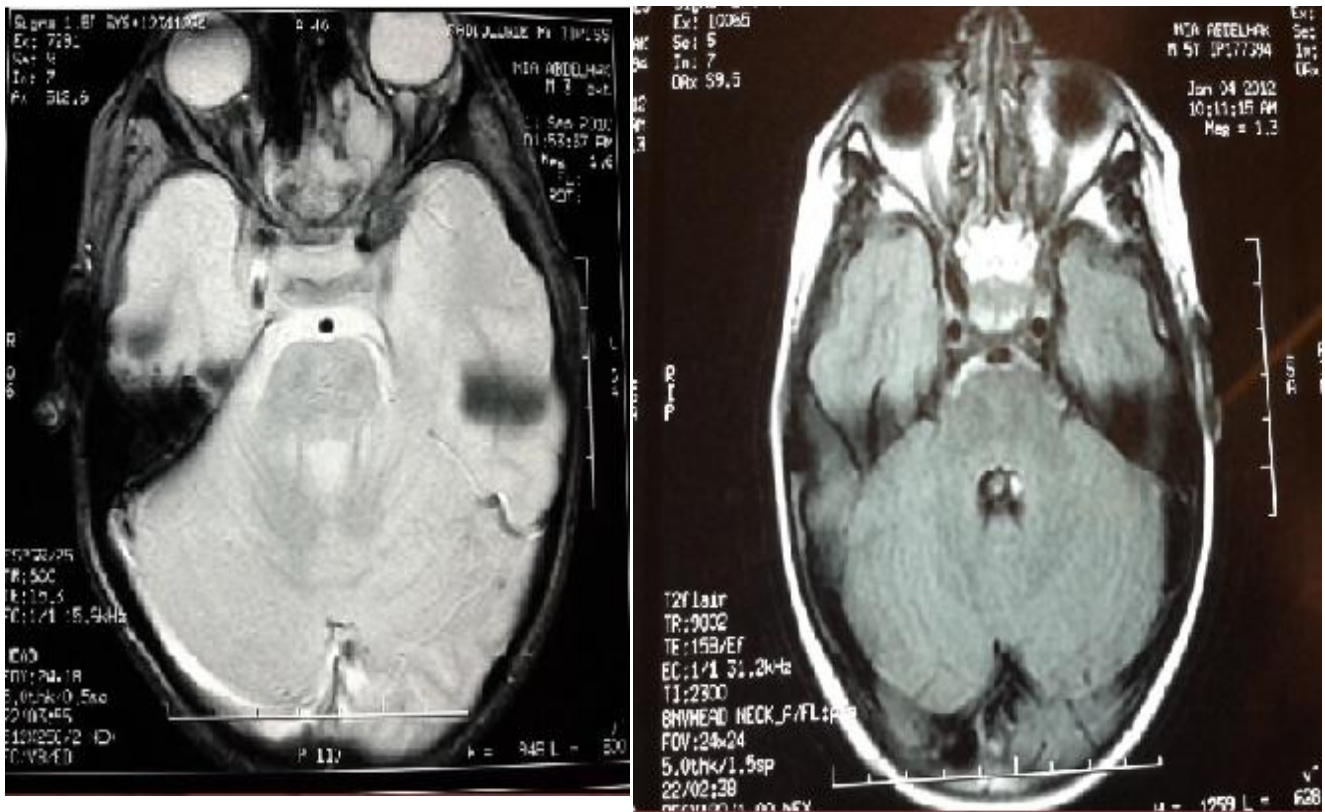


Figure 24 : IRM cérébrale avant et après la fin de traitement chez un patient ayant un LB de localisation cérébrale.

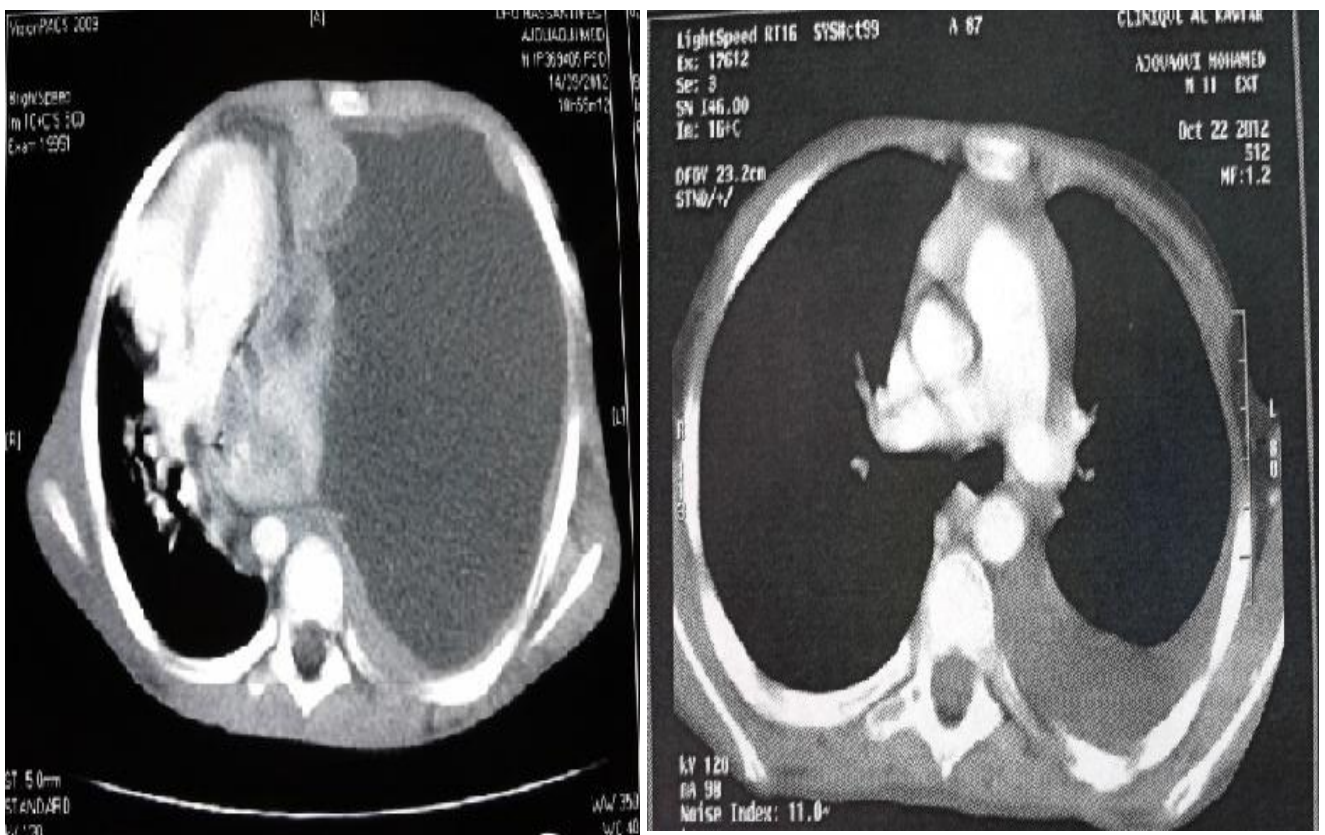


Figure 25 : TDM thoracique avant traitement et en fin d'induction chez un patient ayant un LT.

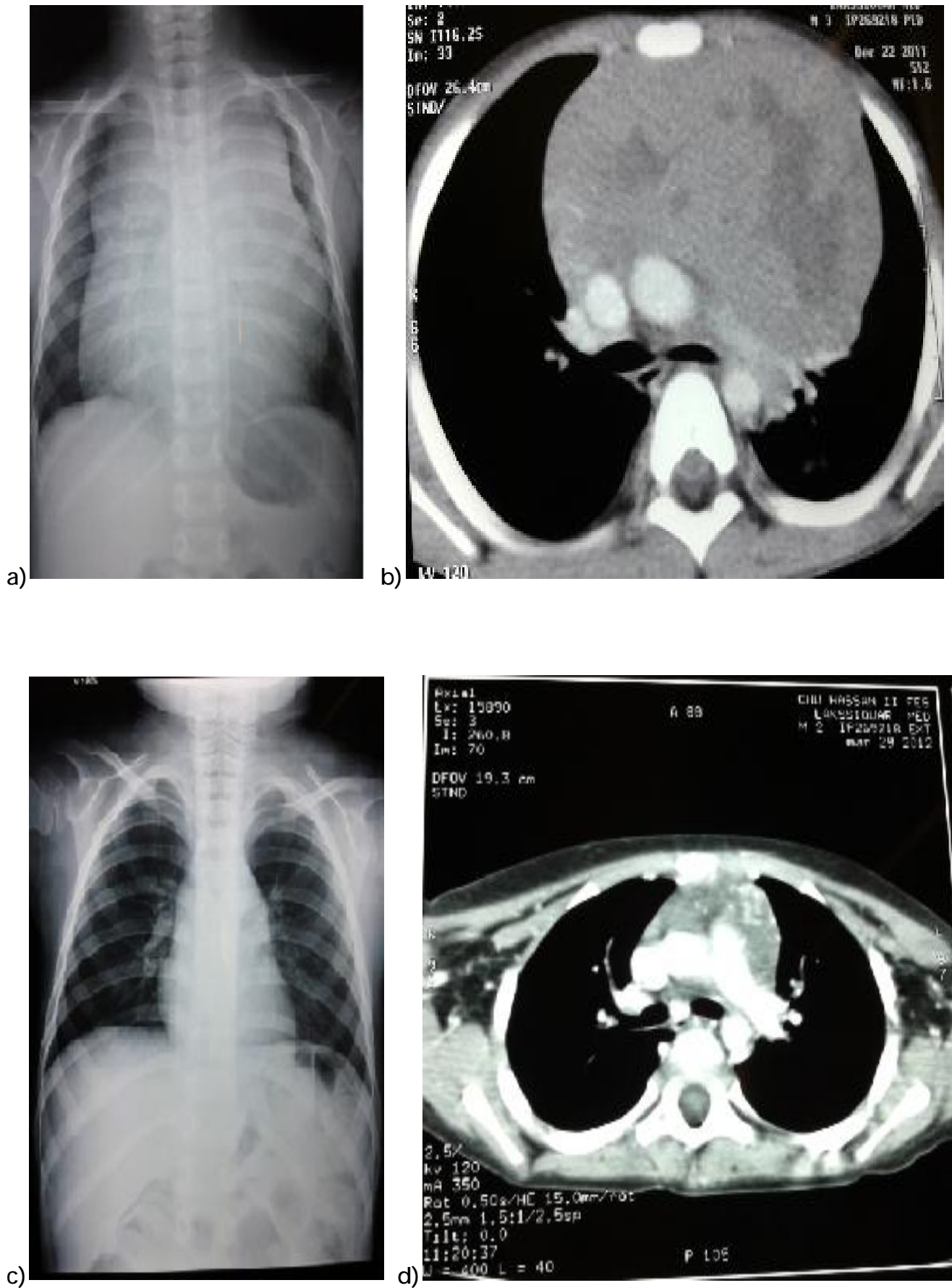


Figure 26 : Radiographie et TDM thoraciques avant le début de traitement (a, b) et après la phase d'induction (c, d) chez un patient atteint de LT.

2. Echec et rechute thérapeutique

Une aggravation sous traitement a été observée chez une seule patiente ayant un LB. Trois cas de rechute (8%) ont été identifiés dans notre série, un LT et deux LB.

Le délai de rechute était de 12 mois pour le LT, il s'agissait d'une rechute médullaire qui est survenue lors d'un traitement d'entretien. Dans le cas de LB nous avons notés é cas de rechutes. Il s'agit d'une rechute neuroméningée identifiée devant un syndrome d'hypertension intracrânienne avec cytopspin positif a survenu 1 mois et demi après la fin du traitement. Il s'agit d'un patient ayant une atteinte mandibulaire classé initialement stade III groupe B. L'autre cas est une rechute sous forme de paralysie faciale survenant deux mois après le début du traitement chez une patiente ayant un LB de siège ganglionnaire sous mandibulaire classé initialement stade III groupe B.

3. Décès

Vingt cas (55%) de décès ont été dénombrés dans notre série dont trois cas étaient en rémission complète et ont rechuté, trois malades ont un LT soit 50% de la totalité des LT et 17 malades ont un LB soit 56% de la totalité des LB. Quatre malades sont décédés avant traitement (11%), Sept au cours de la pré-phase (19%) et six malades au cours de l'induction (17%) (Figure 27) . Soit un total de 17 patients (85% des décès) sont décédés avant ou en début du traitement soit en rapport avec une progression importante de la maladie (47% des cas) ou en rapport avec une complication du traitement (53% des cas).

4. Abandons

Un cas d'abandon de traitement a été noté dans notre série, il s'agit d'un LB.

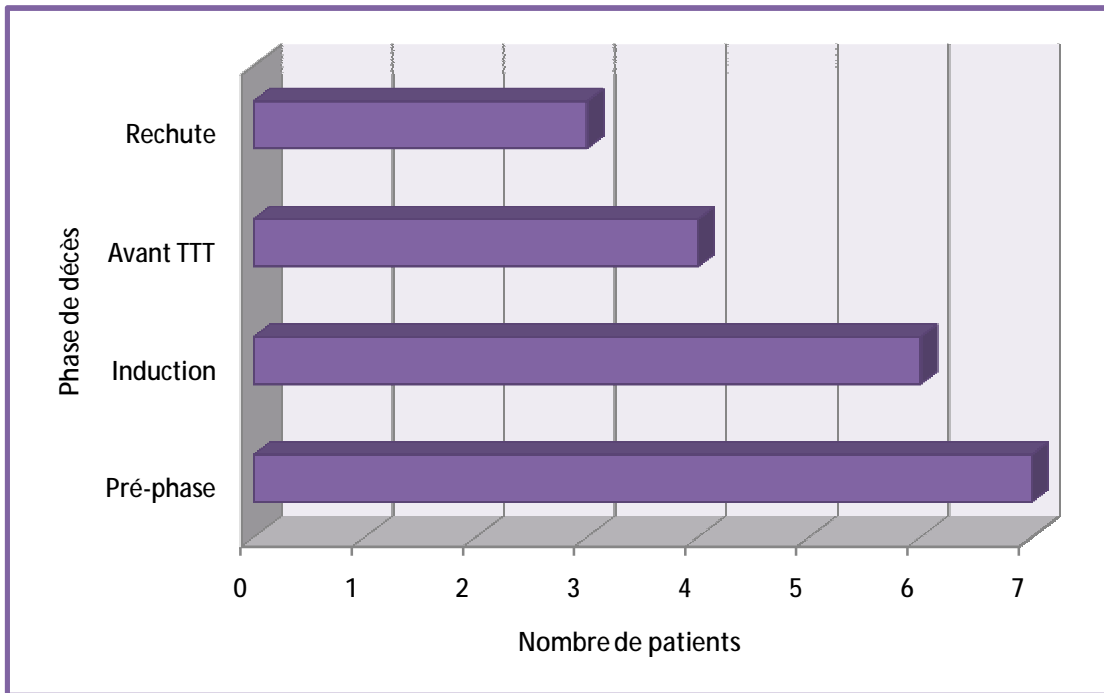


Figure 27 : Répartition des décès de LNH de notre série.

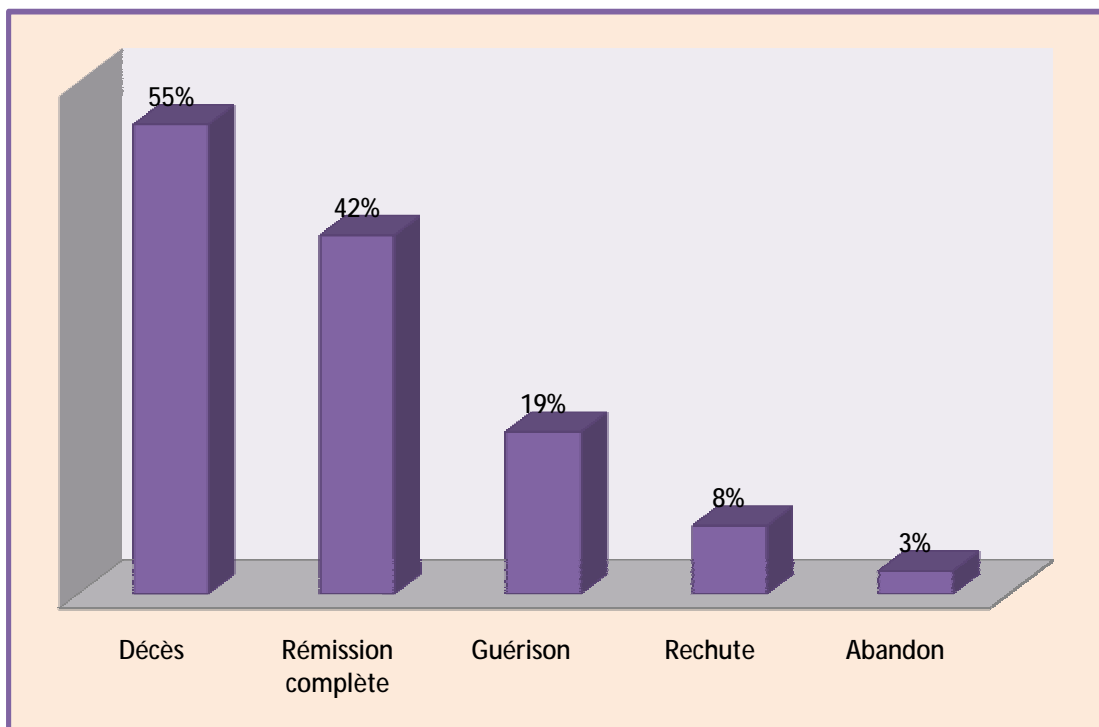


Figure 28 : Résultats globaux du traitement des LNH de notre série.

VII. TABLEAU RÉCAPITULATIF

Tableau3 : Caractéristiques des patients et leur évolution.

Patient	Sexe	Age	Durée d'évolution	Localisations	Type histologique	Stade	Evolution
1	F	5ans	2 mois	Abdominale	LB	III	Guérison
2	M	5 ans	2 mois	Abdominale, cérébrale	LB	II	Décès
3	M	13 ans	15 jours	Médiastinale, ganglionnaire	LT	III	Décès
4	M	13 ans	1 mois	Abdominale, ganglionnaire	LB	II	Guérison
5	M	5 ans	21 jours	Abdominale, ganglionnaire, MO	LB	III	Guérison
6	M	3 ans	30 jours	Abdominale	LB	II	Décès
7	M	3 ans	15 jours	ORL, abdominale, Ganglionnaire	LB	III	Guérison
8	M	3 ans et demi	1 mois	Abdominale, neurologique, testiculaire	LB	IV	Décès
9	F	6 ans et demi	6 mois	ORL, osseuse	LB	II	Guérison
10	M	14 ans	25 jours	ORL, abdominale, ganglionnaire	LB	II	Décès

Patients	Sexe	Age	Durée d'évolution	Localisations	Type histologique	Stade	Evolution
11	M	12 ans	3 mois	ORL, abdominale ganglionnaire	LB	III	Décès
12	M	14 ans	22 jours	Abdominale, ganglionnaire, Neurologique, MO	LB	IV	Décès
13	F	5 ans	15 jours	Abdominale, ORL Neurologique	LB	IV	Décès
14	M	2 ans 9 mois	15 jours	Médiastinale, ganglionnaire, MO	LT	III	Décès
15	M	2 ans et demi	1 mois	ORL, abdominale, osseuse	LB	III	Décès
16	M	3 ans	30 jours	Cérébrale	LB	IV	Guérison
17	M	4 ans et demi	4 mois	Médiastinale, ganglionnaire	LT	III	RCC
18	M	11 ans	2 mois	ORL, abdominale, ganglionnaire	LB	II	Décès
19	M	2 ans	2 mois	Médiastinale, ganglionnaire, neurologique, MO	LT	IV	Décès
20	F	7 ans	3 mois	ORL	LB	III	Décès

Patient	Sexe	Age	Durée d'évolution	Localisations	Type histologique	Stade	Evolution
29	F	4 ans	25 jours	Abdominale, ganglionnaire, MO, osseuse	LB	III	Décès
30	F	2 ans 8 mois	1 mois	Abdominale, ganglionnaire	LB	III	RC
31	M	11 ans	1 mois	ORL, abdominale	LB	III	RC
32	M	5 ans	1 mois	Abdominale	LB	II	RC
33	M	11 ans	1 mois	Médiastinale, ganglionnaire	LT	III	RC
34	F	11 ans	5 mois	ORL	LB	II	RC
35	M	4 ans	45 jours	Abdominale, ganglionnaire	LB	IV	RC
36	M	4 ans	2 mois	ORL, abdominale, ganglionnaire, neurologique, MO	LB	IV	Décès



Les lymphomes non hodgkiniens sont des proliférations malignes du tissu lymphoïde [2]. Chez l'enfant, ils se différencient de ceux de l'adulte par plusieurs aspects [4] :

- ü Implication de cellules lymphoïdes des lignées B ou T peu matures sur le plan immunologique (sauf cas exceptionnels) ;
- ü Cinétique de croissance tumorale très rapide avec dissémination précoce à distance particulièrement la moelle osseuse (MO) et le système nerveux central (SNC) ;
- ü Histologie moins complexe avec uniquement des lymphomes diffus de haut grade de malignité ;
- ü Fréquence des localisations extraganglionnaires primitives ;
- ü Chimiosensibilité plus importante associée à un très bon pronostic, sous réserve de polychimiothérapie intensive réalisée en centre spécialisé.

Les principales entités de LNH se répartissent chez l'enfant en : [5]

- ü Lymphomes de Burkitt (LB) classiques et variants (avec différenciation plasmocytoïde et Burkitt atypique/Burkitt-like): ils représentent 80–85 % des lymphomes B de l'enfant; soit 40% environ de l'ensemble des lymphomes de l'enfant ;
- ü Lymphomes B diffus à grande cellule (LBDGC) représentent 10–15 % des lymphomes B;
- ü Lymphomes lymphoblastiques (environ 30% de l'ensemble des lymphomes de l'enfant) : majoritairement de phénotype T;
- ü Lymphomes anaplasiques à grande cellule (LAGC) (environ 15% de l'ensemble des lymphomes de l'enfant): le plus souvent de phénotype T et ALK+.

Certains ne reconnaissent que 3 groupes :

- ü Lymphome de Burkitt.
- ü Lymphome lymphoblastique.

ü Lymphome à larges cellules.

Le LB et LL ont des présentations cliniques différentes et exigent des protocoles de chimiothérapie aussi différents.

Les LNH pédiatriques ont une croissance tumorale et une dissémination très rapide sachant que ces tumeurs ont le plus souvent un temps de division court. Leur prise en charge diagnostique et thérapeutique doit être urgente. Si dans les années soixante-dix, le taux de guérison ne dépassait pas 5 à 30%, il atteint actuellement 70 à 90% grâce à une prise en charge précoce et rapide avec des protocoles adaptés [6]. La chimiothérapie constitue la clé du traitement, la chirurgie est limitée pour des indications particulières alors que la radiothérapie est largement abandonnée.

I- PARTICULARITÉS ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES LNH DE L'ENFANT

Les LNH représentent environ 5 à 10% de toutes les tumeurs malignes de l'enfant, mais leur incidence augmente progressivement avec l'âge [7-9]. Ils représentent habituellement la troisième cause des cancers de l'enfant après les tumeurs cérébrales et les leucémies. La fréquence relative et l'incidence des LNH varient nettement d'un pays à un autre. Environ 500 cas sont diagnostiqués annuellement aux États-Unis et 7 cas pour million en Europe mettant les LNH la troisième affection maligne dans ces pays après les leucémies et les tumeurs cérébrales [10,11]. En Grande-Bretagne, l'incidence annuelle est de 10 pour million avec 100 nouveaux cas diagnostiqués chaque année et représentent ainsi 7% de la totalité des cancers chez l'enfant. Le taux d'incidence et la distribution des différents sous-types histologiques sont inconstants à travers le monde, ce qui est évident pour le LB [9].

Au Maroc les LNH représentent 20% des cancers de l'enfant [2]. Ils représentent la seconde cause d'hospitalisation pour cancer de l'enfant au service d'hémo-oncologie pédiatrique à l'hôpital 20 août [12]. Dans l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès, les LNH représentent 12% de la totalité des affections malignes de l'enfant, il existe une nette prédominance des LB qui représentent 83% des cas de LNH alors que les LT ne représentent que 17% des cas, les autres types histologiques n'étaient pas observés (tableau 4).

La fréquence varie aussi selon l'ethnie, ainsi aux États-Unis, entre 1985 et 1990 et selon le programme « surveillance épidémiologique et résultats définitifs » de l'institut national de cancer, la moyenne d'incidence annuelle des lymphomes chez les enfants caucasiens était 9,1 pour millions et de 4,6 pour million chez les noirs [13].

En Afrique équatoriale, 50% des cancers de l'enfant sont représentés par le LB dont l'incidence est de 5 à 10 pour million d'enfant moins de 16 ans [14]. Les

régions endémiques comprennent également la nouvelle Guinée, alors que l'Afrique du nord et l'Amérique du sud sont des régions d'incidence intermédiaire [15].

En Europe et aux Etats unis, 1/3 des lymphomes pédiatriques sont représentés par les lymphomes lymphoblastiques, la 1/2 par des lymphomes à petites cellules (Burkitt and Burkitt-like) et le reste est dominé par les lymphomes à larges cellules. Tandis que dans d'autres régions (sud de l'Inde), la majorité des LNH sont lymphoblastiques [16].

Les LNH peuvent se voir à n'importe quel âge, mais ils sont rares avant l'âge de 2 ans. Le pic de fréquence d'âge est entre 7 et 9 ans. Pour le LB, le pic d'incidence est entre 5 et 8 ans en Afrique central et entre 4 et 5 ans en Afrique du nord. En Europe, le LL est considéré comme une maladie de l'enfant et du jeune adulte, le pic d'incidence est au cours de la deuxième décade [17]. Chez nous à Fès, l'âge des patients a varié entre 2 et 14 ans avec une moyenne de 6,3 ans et un maximum de fréquence entre 4 et 8 ans (41%). Il existe un pic de fréquence à l'âge de 5ans : 7 cas (19%).

Il existe une prédominance masculine en particulier pour le LB où le sexe ratio est de 3 :1 dans les deux zones endémique et non endémique [18 ,19]. Le sexe ratio pour les LL est 2 :1. Dans notre étude, il y a une nette prédominance masculine dans les LNH avec un sex-ratio M/F de 3. Cette prédominance a été observée aussi pour les deux types de lymphomes rencontrés dans notre série. Le sex-ratio pour le LB est 2,3 alors que tous les cas de LT étaient de sexe masculin.

Les LNH surviennent habituellement chez des enfants sans terrain pathologique particulier. Cependant, leur risque de survenue est augmenté chez les enfants ayant un déficit immunitaire congénital ou acquis tel que [20 - 24] :

- L'ataxie télangiectasique,
- Le syndrome de Wiscott-Aldrich,
- Le syndrome de Duncan,

- Les patients sous immunosuppresseurs pour greffe d'organes ou de MO (en particulier les allogreffes appauvris en cellules T),
- Les enfants venant de milieux socio économiques défavorisés,
- L'infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH).

L'incidence des lymphomes est en augmentation chez les enfants VIH positifs [25], avec 16 fois plus de risque par rapport à la population générale en cas de LB [26,27]. Les caractéristiques des lymphomes survenant chez les enfants infectés par le VIH-1 sont représentées par :

- Un délai de plusieurs semaines entre les premiers symptômes et le diagnostic de lymphome en raison de la multiplicité des diagnostics différentiels d'infection ;
- Une prédominance de la forme extraganglionnaire (à 80 % des cas) et diffuse (stade III et IV de la classification de Murphy), de phénotype B essentiellement, mais avec un pourcentage plus élevé de lymphomes à grandes cellules (45% contre 20% chez les enfants non infectés par le VIH-1) et un pourcentage moins élevé des LB (42% contre 80% chez les enfants non-infectés par le VIH-1) [28, 29] ;
- Une association fréquente avec le virus d'Epstein-Barr (EBV).

Chez les enfants VIH positifs, il n'existe pas pour l'instant de facteur prédictif de survenue de lymphome : ni la présence d'une pneumopathie interstitielle lymphoïde, ni l'existence d'un profil sérologique antiviral d'EBV déséquilibré ne permettent de prévoir la survenue d'un lymphome [30]. On ne peut toutefois pas exclure que les proliférations lymphoïdes bénignes pulmonaires ou ORL aient un risque de transformation maligne, comme cela a pu être démontré dans d'autres déficits immunitaires. Par ailleurs, il existe un lien entre le degré d'immunodépression et le type histologique : les lymphomes à grandes cellules surviennent plus volontiers chez l'enfant ayant une immunodépression profonde alors que les LB peuvent survenir sans immunodépression sévère [28, 29].

La plupart des patients de notre série proviennent de milieu défavorisé seulement 9% sont de niveau socio-économique moyen. L'origine de ses patients est rurale dans 58 % des cas alors que 42 % sont de milieu urbain.

Tableau 4 : Fréquence des différents types histologiques des LNH.

Types de LNH	Fréquence			
	États-Unis [31]	Yorkshire [32]	Japon [33]	Notre série
Lymphome de Burkitt	40%	34,9%	19%	83%
Lymphome lymphoblastique	30%	39,5%	24%	17%
Lymphome diffus à grande cellule	20%	9,3%	19%	0%
Lymphome anaplasique à grande cellules	10%	16,3%	21%	0%

II-ÉTIOPATHOGÉNIE

Les informations sur les facteurs qui prédisposent au développement des LNH de l'enfant sont limitées. Des cas familiaux de LB ont été décrits au Tanzanie [34]. Le paludisme et l'infection périnatale par l'EBV sont considérés comme des facteurs de risque pour le développement du LB en Afrique équatoriale. En Ouganda, la pyrémithamine a été incriminée dans la genèse des LB comme agent immunosuppresseur. Cette hypothèse a été récusée après, vu que les enfants issus de milieu rural atteints de LB n'ont pas reçu de chimio prophylaxie contre le paludisme [35].

Certains produits chimiques tels que les solvants et les pesticides ont été impliqués dans la survenue des LNH chez les adultes, mais il y a peu d'informations à cet égard chez l'enfant [36]. Une association significative entre les pesticides utilisés à domiciles et le risque de LNH a été évoquée mais les auteurs n'ont pas pu impliquer un agent spécifique [37].

Les patients atteints de maladie caeliaque ont un risque accru de développer un LNH, même si cela est plus faible que précédemment pensé. Une maladie caeliaque cliniquement silencieuse est rare chez les patients atteints de LNH [38]. Plusieurs études ont souligné le rôle de l'allaitement maternel dans la diminution du risque des LNH, cela découle de l'hypothèse que ces derniers ont été induis par des virus non spécifiques et les immunoglobulines du lait maternel protègent contre les infections [39]. D'autres auteurs n'ont pas retrouvé une diminution significative de l'incidence des LNH même avec un allaitement prolongé [40, 41].

L'hypothèse qui évoque une étiologie virale des LNH provient de deux types d'observations. Tout d'abord, il est y a une évidence directe que le EBV est incriminé dans l'étiologie du LB et le virus herpès humain-8 (HHV8) dans les LNH chez les patients atteints de syndrome d'immunodéficience humaine (SIDA) [42]. Il y a aussi des preuves de liens entre le virus de l'hépatite C et le développement des LNH [43].

Deuxièmement, des observations épidémiologiques ont montré une corrélation positive entre l'augmentation de l'incidence des lymphomes et les facteurs qui soutiennent un niveau plus élevé d'infection [44, 45].

Le rôle favorisant de l'EBV

Les études de séroprévalence (détection des anticorps antiviral capsid antigen (VCA)) ont montré que le virus infecte au moins 95% de la population mondiale. Si aucune région ni aucun pays ne sont épargnés, l'âge auquel survient la primo-infection varie selon les conditions socio-économiques. En effet, dans les pays en voie de développement, tous les enfants rencontrent le virus très précocement, en général entre 1 et 4 ans. Au contraire, dans les classes privilégiées à bon niveau d'hygiène des pays industrialisés, seule la moitié des enfants de 5 à 10 ans ont des anticorps. L'infection est alors souvent retardée au moment de l'adolescence ou chez le jeune adulte. L'infection au cours de la petite enfance est le plus souvent asymptomatique. Mais plus l'enfant croise tardivement le virus, plus il risque de développer un ensemble de signes cliniques provoqués par l'intensité de la réponse immunitaire. Environ la moitié de ces primo-infections tardives se présentent sous la forme clinique de la mononucléose infectieuse.

Les LB est une prolifération maligne d'un clone de lymphocytes B le plus souvent chez l'enfant. Les critères d'association de cette tumeur à l'EBV reposent sur la présence d'ADN viral et d'antigènes de latence dans les cellules cancéreuses, et sur l'existence de titres élevés d'anticorps contre les antigènes VCA et early antigen (EA)-R. Dans les zone endémique d'Afrique (zone d'endémie palustre), le LB est associé à l'EBV dans 96 à 98 % voir 100% des cas [46], ce qui prouve que l'EBV est un agent facilitateur. La localisation maxillaire étant très fréquente dans ces zones. La maladie dans les zones non endémiques comme l'Europe et les Etats Unis (zones à faible risque) est associée au virus dans seulement 15 à 25% des cas de LB [47-

49]. On retrouve souvent une localisation abdominale. Il est maintenant clair que l'EBV est vraisemblablement un cofacteur plutôt que la cause du lymphome. L'EBV a été associé à une incidence élevée de localisations abdominales du LB en Algérie (dans 88% des cas), l'atteinte jugale reste moins fréquente. Cela suggère de nouveau sous type histopathologique de LB [50, 51].

Dans les régions où le LB est fréquent, le paludisme hyperendémique joue un rôle important, en altérant le contrôle immunitaire efficace d'habitude contre l'EBV. Ce virus sert de promoteur de la prolifération cellulaire, augmentant le nombre de cellules à risque de transformation maligne. On sait que les cellules B exprimant l'antigène nucléaire de l'EBV ne sont pas reconnues par les cellules T autologues et n'entraînent donc pas la formation de cellules T cytotoxiques ce qui favorise indirectement la prolifération cellulaire.

L'EBV est capable d'immortaliser des lymphocytes B normaux en culture, permettant d'obtenir des lignées lymphoblastoïdes. Les LB sporadiques survenant chez les occidentaux expriment EBER (sont les ARN de l'EBV les plus abondants durant la latence) dans 15% des cas, avec une fréquence accrue chez les malades atteints de SIDA à 30% [52, 53]. Là aussi, le contexte d'immunodépression semble jouer un rôle certain dans le développement du lymphome [54].

III- PRÉSENTATIONS CLINIQUES DES LNH DE L'ENFANT

Les localisations tumorales primitives dans les LNH de l'enfant sont fréquemment extraganglionnaires et sont souvent corrélées au type histologique (tableau5). Les formes abdominales sont souvent associées à un LB et les formes médiastinales à un LL de phénotype T [55] (tableau 5).

Les localisations extraganglionnaires comprennent le tractus gastro-intestinal, l'os, la peau, la plaque de Weldeyer avec une fréquence élevée de localisation concomitante au niveau abdominal et plaques de Weldeyer.

Tableau 5 : corrélation entre les caractéristiques histologiques et le site primitif de la maladie *[56].

	Médiastin %	Ganglions %	Abdomen %	Autres %
LL (n=136)	46	20	6	28
LB (n=86)	0	10	54	36
L non Burkitt (n=104)	4	16	50	30
LLC (n=66)	14	29	23	34
L indéterminés (n=15)	13	20	47	20

*Données basées sur 407 cas du Groupe d'étude du Cancer de L'enfant (CCG-551).

III-1 L'atteinte abdominale :

Elle représente 40 % des cas [57]. Ce sont des lymphomes B habituellement de type Burkitt, parfois à grandes cellules B. Ils se développent aux dépens des structures lymphoïdes digestives, soit à partir des plaques de Peyer soit au niveau des ganglions mésentériques, et s'étendent rapidement aux structures de voisinage avec apparition d'ascite.

Chez l'enfant et contrairement à l'adulte, l'implication de l'estomac et le colon est rare [3]. La localisation rectale reste exceptionnelle; seulement un cas de LNH se présentant sous forme de polype rectal a été rapporté chez un garçon de 10 ans [58]. La localisation hépatique primitive est rare quelque soit l'âge. Seulement 6 cas sont rapportés dans la littérature. Il s'agit en général d'un LNH type T ou B [59-61].

Les patients avec un LB et/ou un Burkitt-like (forme sporadique) se présentent avec une masse abdominale dans 80% des cas et une symptomatologie plus bâtarde : fatigue, douleurs abdominales vagues, troubles de transit, nausées et vomissements, saignement gastro-intestinal évident, parfois c'est l'augmentation du volume de l'abdomen qui attire l'attention [62-64]. Une ou plusieurs masses abdominales sont alors trouvées à l'examen clinique.

L'échographie montre que la tumeur est intrapéritonéale avec l'image typique d'anse digestive épaissie, souvent associée à des masses mésentériques ou à une infiltration mésentérique diffuse, à une ascite et à d'autres localisations viscérales.

Rarement, le LB se manifeste par une perforation intestinale, cette dernière est responsable d'une mortalité jusqu'à 100% des cas [65]. La présentation avec une masse de la fosse iliaque droite est fréquente et peut prêter confusion avec une appendicite aiguë. Parfois, les Lymphomes abdominaux peuvent se révéler par une IIA en dehors du contexte de l'IIA idiopathique du nourrisson, c'est-à-dire chez l'enfant de plus de 2 ans ou bien chez le grand enfant. Chez les garçons, le site le plus fréquent est la portion distale de l'intestin grêle contrairement aux filles, où les

ovaires et les organes pelviens avec une atteinte diffuse représentent les sites les plus fréquents au niveau abdominal [3].

Une présentation atypique de lymphome chez l'enfant a été rapportée chez un garçon âgé de 15 ans sous forme de fibrose rétro- péritonéale [66]. Le diagnostic de lymphome anaplasique à grandes cellules a pu être posé grâce à la biopsie d'une adénopathie accessible et individualisable au sein du tissu fibreux. Bien que cette présentation soit rare, toute fibrose rétro-péritonéale inexplicée doit faire rechercher une cause maligne, même chez l'enfant.

Dans notre étude, la localisation abdominale représente 50% des cas. La masse est abdomino-pelvienne dans 13% des cas; péri-ombilicale dans 22% des cas; au dépend du flanc droit dans 17% des cas. Une localisation épigastrique sous forme d'une masse dure et douloureuse a été observée dans un seul patient soit 4%. Une localisation qui intéresse la totalité de l'abdomen sous forme de masse unique ou multiple a été observée chez 14% des malades. Le type histologique diagnostiqué est un LB pour tous les patients sauf dans un cas qui était un LT.

III-2-L'atteinte médiastinale

Elle représente 25 à 30% des cas environ [57]. Le point de départ est thymique avec extension aux structures de voisinage. Ces lymphomes médiastinaux dérivent habituellement de cellules T et sont révélés par des signes de compression médiastinale ou par des ADP cervicales ou axillaires [67].

Presque 75% des patients ont LL et se présentent avec une masse médiastinale antérieure. Ils peuvent présenter des douleurs thoraciques, un Weezing, un stridor, une dysphagie, des signes de compression médiastinale à type de dyspnée ou œdème de la tête et du cou responsable d'un syndrome cave supérieur [17]. La radiographie du thorax montre une masse médiastinale antéro-supérieur entraînant souvent un rétrécissement trachéal et pouvant s'accompagner d'adénopathies (ADP)

médiastinales moyennes, d'un épanchement pleural ou d'un épanchement péricardique. Le risque de décompensation respiratoire brutal est réel, en particulier lors des changements de position ou lors d'une anesthésie générale. Celle-ci est contre indiquée en raison du risque d'arrêt cardio-respiratoire à l'induction et de l'impossibilité ultérieure d'extubation. Le diagnostic doit donc être fait très rapidement, le plus souvent par cytologie d'un épanchement pleural, d'un myélogramme ou d'un ganglion périphérique, plus rarement par la biopsie de la tumeur elle-même par voie transpariétale à l'aiguille fine ou par médiastinoscopie. La thoracotomie doit être évitée.

L'atteinte médiastinale peut être découverte durant l'évaluation d'une ADP cervicale asymptomatique ou lorsqu'un patient présente une toux ou un épisode de malaise bref pouvant évoluer vers une détresse respiratoire par obstruction des voies aériennes qui peut constituer une urgence. La localisation médiastinale est le plus souvent associée à une atteinte pleurale bilatérale et disséminer dans un peu de temps vers la MO, les gonades, et le SNC [3, 55].

Il existe de rares lymphomes à cellules B dans le thorax : lymphomes de Burkitt habituellement d'origine extra-thymique, ou lymphomes primitifs du médiastin à grandes cellules B à point de départ thymique.

Dans notre série, 17% avait une localisation médiastinale et sont tous des LT. La manifestation principale était la dyspnée, un patient avait une toux chronique un autre une hémoptysie, un syndrome cave supérieur est présent dans 3 % des cas, un syndrome d'épanchement liquidien dans 8 % des cas et une détresse respiratoire sévère dans 3% des cas.

III-3-L'atteinte ORL :

Elle représente environ 15% des cas [4]. Elle est variée, le lymphome prend naissance au niveau de l'anneau de Waldeyer dans les formes non endémiques infiltrant le cavum et les amygdales, en revanche, sa survenue primitivement à ce niveau demeure inhabituelle.

À un stade précoce, les signes d'appel sont non spécifiques, à type d'asymétrie amygdalienne et de dysphagie pouvant prêter à confusion avec une simple angine. De ce fait, le diagnostic est souvent méconnu et évoqué tardivement. L'asymétrie amygdalienne isolée n'est pas significative. Elle ne sera évocatrice du lymphome qu'en présence d'un aspect macroscopique suspect, d'une augmentation importante du volume amygdalien, d'une symptomatologie des voies aérodigestives supérieures à type de voix nasonnées, ou de dysphonie et de dyspnée [68]. Par ailleurs, la présence d'adénopathies cervicales satellites, d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie ou d'une tumeur abdominale suggère une origine lymphomateuse [69, 70].

La localisation maxillo-faciale typique du LB endémique africain peut s'associer à une atteinte abdominale, elle donne une tuméfaction jugale, une infiltration gingivale avec déchaussement des dents. Au niveau du maxillaire supérieur l'infiltration orbitaire fréquente peut être à l'origine d'une exophtalmie.

Une forme particulière de lymphome c'est l'atteinte laryngée qui reste très rare et représente moins de 0.1% des cas, se manifestant par une dysphonie, une dysphagie, un stridor ou enrouement laryngé voir une détresse respiratoire qui sont attribués à tort à une pathologie inflammatoire ou une pathologie laryngée bénigne [71, 72]. Ces lymphomes laryngés surviennent sur un terrain d'immunodépression primaire, un seul cas rapporté chez un garçon de 15 ans avec un syndrome de Wiscott Aldrich, le pronostic reste réservé [73].

D'autres localisations ORL restent très rares, telles que l'atteinte des glandes salivaires. L'incidence varie entre de 1 et 8% de la totalité des cas de lymphomes dont 80% au niveau de la glande parotide [74]. Cette dernière représente le site le plus fréquemment envahit après la rate et le foie au moment de diagnostic ; mais reste latente cliniquement et de découverte fortuite lors d'utilisation d'ultrasons [75].

L'atteinte auriculaire au cours des LNH pédiatriques est extrêmement rare [76]. Seulement deux cas sont rapportés dans la littérature. L'atteinte est localisée à l'oreille externe et simulait au début une tumeur de la parotide ou un sarcome [77].

Une Atteinte nasale associée à un type histologique de LNH qui reste rare chez l'enfant : le lymphome périphérique à cellules T. Un seul cas pédiatrique rapporté dans la littérature chez une fille de trois ans et demi avec un syndrome d'hyper IgE (SHIE). La tumeur se présentait sous forme de polype nasal unilatéral isolé. Les sujets atteints de SHIE ont un risque 259 fois plus de développer un lymphome essentiellement de type B [78]. Les cinq autres cas rapportés sont tous des adultes. Toute lésion cutanée ou muqueuse doit être soigneusement analysée sur le plan pathologique à la recherche d'une tumeur maligne chez les patients atteints de SHIE [79].

Dans notre série l'atteinte ORL représente 28 % des cas. Il s'agit d'un LB chez tous les malades. La localisation maxillaire est prédominante et représente 50 % des cas.

III- 4- L'atteinte ganglionnaire périphérique

Les localisations ganglionnaires primitives sont rares (environ 5% des cas). Elles peuvent dériver de cellules B, cellules T ou cellules non-B non-T et tous les territoires peuvent être atteints [56].

Une atteinte ganglionnaire associée à d'autres localisations a été observée chez 47% de nos malades à l'exception d'un patient qui avait une atteinte ganglionnaires isolée.

III-5-Les autres atteintes

Elles sont rares mais restent variées et trompeuses et représentent moins de 10% des cas [80, 81].

ø L'atteinte osseuse :

Elle représente 6% des localisations extra-ganglionnaires au cours des LNH. Elle peut être primitive ou secondaire. Les localisations osseuses secondaires représentent 5% et surviennent le plus souvent au cours d'évolution de la maladie [82]. Les lymphomes osseux primitifs représentent seulement 3 à 5% des tumeurs osseuses [83, 84]. L'atteinte osseuse est isolée dans 1 % des cas [82, 85]. Elle touche préférentiellement les métaphyses des os longs (fémur, tibia, péroné, humérus, radius par ordre décroissant de fréquence) et plus rarement les os plats [84, 86, 87]. Le LB se distingue par la prédominance de la localisation mandibulaire observée dans 50 % des cas [88].

Chez l'enfant, l'atteinte osseuse se manifeste par des signes cliniques locaux dans environ 24% des cas [81], notamment des douleurs osseuses fixes de type inflammatoire, une fracture pathologique, une tuméfaction locale en regard de la zone douloureuse. Sur le plan biologique, il peut induire une hypocalcémie ou s'accompagner d'hypercalcémie et sur les clichés conventionnels, l'atteinte osseuse peut prendre différents aspects plus ou moins associés: une lyse osseuse dans 77% des cas, une condensation dans 4% des cas ou une lésion mixte dans 16% des cas [82, 83, 86]. Le problème majeur c'est la différenciation des autres tumeurs osseuse à petite cellules spécialement le sarcome d'Ewing.

ø L'atteinte cutanée :

Le plus souvent il s'agit de lymphomes immatures de la lignée B souvent localisés au cuir chevelu sous forme de nodules uniques ou multiples. Une extension ganglionnaire et médullaire est souvent présente au moment du diagnostic [4]. La localisation cutanée est inclus dans les 15% des manifestations non médiastinales des LL et représente 40% des localisations extra-ganglionnaires dans les lymphomes à large cellules [89-91].

ø L'atteinte cérébrale :

Les localisations cérébrales primitives sont très rares en dehors d'un déficit immunitaire primitif ou acquis (infection par VIH, traitement immunosuppresseurs) [91]. Chez nous, un patient n'ayant pas d'antécédents de déficit immunitaire avait une localisation cérébrale primitive au niveau de la selle turcique. Les signes d'appel étaient une exophtalmie unilatérale et une baisse de l'acuité visuelle aboutissant à une cécité bilatérale. La sérologie du VIH du patient était négative.

Le SNC peut être envahit dans les différents types histologiques des LNH, cela consiste en une infiltration méningée avec présence de cellules néoplasiques au niveau du LCR. Cliniquement, il se manifeste par un méningisme, des céphalées et une léthargie. Les symptômes en rapport avec la corde spinale peuvent être dus à une infiltration méningée, une compression extradurale ou une ischémie [55]. L'envahissement du SNC est de 6% dans les lymphomes lymphoblastiques selon l'expérience de la société française d'oncologie pédiatrique (SFOP) où la paralysie d'un nerf crânien est considérée comme une localisation du SNC [92]. L'envahissement du SNC est plus fréquent si la MO est aussi envahie, il est confirmé par une cellularité du LCR (cytospin) ou une paralysie d'un nerf crânien ou une masse épidurale avec compression cordonale [17]. Cependant, si la prophylaxie du SNC n'est pas donnée, l'envahissement de ce dernier peut survenir durant le

traitement particulièrement chez les patients avec une localisation primitive au niveau de la tête et le cou [17].

Dans notre série une atteinte du SNC a été observée chez trois patients :

- Un patient ayant une paralysie faciale périphérique.
- Un patient avec une paralysie faciale périphérique et un ptosis.
- Le dernier ayant un strabisme convergent.

ø L'atteinte rénale :

La localisation rénale primitive est rare et représente moins de 2% des lymphomes de l'enfant. Il se présente souvent sous forme d'une masse rénale simulant un néphroblastome et reconnu seulement à la biopsie. L'échographie est le meilleur moyen pour le diagnostic, la tumeur se présente typiquement sous forme d'une masse hypoéchogène avec des infiltrations diffuses homogènes du rein. L'atteinte rénale peut être bilatérale, plus volontiers diffuse et s'accompagne d'une HTA et/ou d'une insuffisance rénale ce qui est inhabituel dans un néphroblastome [81], il est principalement de type Burkitt et reste de bon pronostic [93].

ø Atteintes diverses :

De nombreuses autres localisations ont été observées telles qu'au niveau hépatique, mammaire, splénique, orbitaire, utérin, thyroïdien, lacrymal ont été rapportés [94-96]. Il s'agit le plus souvent de diagnostics histologiques, là encore n'importe quel type histo-immunologique peut se voir.

III -6- Localisations multiples et extension tumorale

L'extension du lymphome est loco-régionale et se fait par voie lymphatiques et hématogène. Mais elle semble parfois n'obéir à aucune règle faisant penser que plusieurs tumeurs se sont développées en même temps, dans des localisations différentes. La localisation testiculaire, habituellement secondaire, doit être

recherchée systématiquement chez le garçon [97]. L'extension au niveau de la moelle osseuse et/ou neuro-méningée peut exister au moment du diagnostic. C'est aussi un mode fréquent de rechute, tel dans notre série où parmi les trois cas de rechute : deux cas sont des rechutes neuro-méningées et un cas est une rechute médullaire.

L'envahissement médullaire peut être suspecté devant l'existence de douleurs osseuses, mais il est souvent découvert lors d'un examen systématique.

III-7- Particularités cliniques de certains types de lymphomes

▼ Particularités des lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC)

Les LAGC ont certaines particularités cliniques : fréquence de la fièvre ; quasi-constance de l'atteinte ganglionnaire qui, parfois et de façon caractéristique, est douloureuse ; fréquence des signes cutanés, soit sous forme de lésions maculaires uniques ou multiples, soit sous forme de placards inflammatoires en regard des ganglions tumoraux.

▼ Particularités des lymphomes de Burkitt endémiques

Ces lymphomes surviennent à une fréquence élevée dans une zone géographique subtropicale correspondant à la zone endémique de la malaria. Leurs particularités sont la survenue chez des enfants plus jeunes, la prédominance de l'atteinte maxillo-faciale, et l'atteinte neuro-méningée sous forme de paraplégie paraissant de meilleur pronostic que dans les formes non endémiques. Il semble que le site tumoral est lié à l'âge. Dans une série récente de Kenya, l'âge moyen est de 3 ans pour l'atteinte maxillaire et de 14 ans pour l'atteinte abdominale alors que l'atteinte neuro-méningée et la séropositivité VIH prédominent chez l'adulte [98].

IV- DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION

Les LNH de l'enfant ont une croissance tumorale et une dissémination très rapide. Leur prise en charge diagnostique et thérapeutique doit être urgente. Ils nécessitent un diagnostic précis et une stadification avant l'initiation d'un traitement spécifique. Le diagnostic est souvent établi par un examen cytologique à l'aiguille fine. Dans tous les cas les investigations initiales doivent comprendre :

- 1- Un examen clinique complet à la recherche d'une tumeur superficielle et/ou une localisation accessible à la biopsie ou à l'aspiration, une atteinte ORL et une atteinte neurologique spécialement une paralysie faciale périphérique, une hypoesthésie cutanée ou des symptômes pyramidaux;
- 2- Une imagerie simple et rapide comme une échographie abdominale, un ASP et une radiographie thoracique en évitant toute investigation sophistiquée pouvant retarder le début de traitement;
- 3- Un hémogramme;
- 4- Deux frottis de la MO avec étude cytogénétique et immunologique;
- 5- Une évaluation de la charge tumorale incluant le taux d'acide urique, urée, créatinine, potassim, calcium, phosphore, lactate déshydrogénase (LDH) et $\beta 2$ macroglobulinémie;
- 6- La ponction lombaire avec examen du LCR et cytopspin doivent être faites avant le début de traitement;
- 7- D'autres examens optionnels sont demandés selon le contexte : scanner/ IRM de la tête et du cou, IRM cérébrale et médullaire, scintigraphie osseuse.

La rapidité du début de traitement est essentielle mais l'intensité de celui-ci est corrélée à la stadification initiale. Plusieurs systèmes de classification ont été décrits. À l'heure actuelle, la classification de Murphy est largement utilisée [3], elle est basée sur une définition plus précise de l'extension tumorale locorégionale et des métastases à distance (tableau 6). La distinction entre l'extension à plusieurs

organes (tels que les reins ou le foie) par opposition à la maladie limitée mais non résecable peut améliorer l'utilité clinique de la classification Murphy dans le stade III [99]. 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 [3].

Chez nous, c'est la classification de Murphy qu'on utilise pour la stadification des patients ayant un LNH. Dans notre série, 19% des patients sont classés stade II, 62% stade III et 19% stade IV. Pour le LB, 23% des malades sont classés stade II, 57% dans le stade III et 20% dans le stade IV. Pour le LT, 83% des malades sont classés stade III et 17% stade IV.

Tableau 6 : Stades des LNH de l'enfant selon la classification de Murphy [3]

Stade	Extension du lymphome non Hodgkinien
I (5 p. 100)	Une localisation unique ganglionnaire ou extraganglionnaire en dehors de l'abdomen ou du médiastin.
II (13p. 100)	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 extraganglionnaires du même coté du diaphragme.
III (53 p. 100)	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 (29 p. 100)	L'un des stades dessus avec envahissement du SNC ou la MO (<25%)

La fréquence des stades est celle observée sur une série de 433 malades traités à l'institut Gustave Roussy, de 1974 à 1987 [81].

*Classification des LNH de l'enfant

Les LNH pédiatriques sont subdivisés en trois types histologiques majeurs :

- § Lymphome lymphoblastique,
- § Lymphome à petite cellule non clivées (les sous types Burkitt et non Burkitt),
- § Le lymphome à larges cellules (LLC).

Ils sont tous diffus et de haut grade bien qu'une petite proportion des LLC chez les enfants plus grands est diagnostiquée comme étant de grade intermédiaire [100].

Avec les progrès récents dans le diagnostic des LNH provoqués par l'identification d'un grand nombre d'anticorps monoclonaux dirigés contre les protéines de surface ainsi que la reconnaissance des marqueurs spécifique de la maladie, une nouvelle classification a été mise au point : c'est la classification de REAL (the Revised European American Lymphoma). Dans ce schéma une tentative a été effectuée pour classer en fonction des caractéristiques histologiques, immunologiques et génétiques [100]. Les lymphomes à petites cellules clivées ont été divisés en LB et Burkitt like, les LL en précurseur T (le type prédominant) et en précurseur B alors que les LLC sont divisés en lymphomes à larges cellules B et lymphomes à larges cellules T. Leur diagnostic repose sur la confrontation de données multidisciplinaires, principalement morphologique, immunologiques et génomiques. La nouvelle classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) reprend les principes de la classification de REAL et la complète [102] (tableau 7). Les LNH constituent un groupe hétérogène d'affections qui diffèrent sur le plan clinique mais aussi sur les plans immunophénotypiques et cytogénétiques. La différence entre l'une ou l'autre des principales entités des LNH pédiatriques est élucidée sur le tableau 8.

Tableau 7 : Classification de l'OMS simplifiée des lymphomes [102].

1. Lymphomes B

1a. Lymphomes B immatures

Leucémie/ lymphome lymphoblastique

1b. Lymphomes B matures

- Pré-centre germinatif : cellule B naïve
LLC/lymphome lymphocytaire
Lymphome à cellules du manteau
- Centre germinatif
Lymphome folliculaire
Lymphome diffus à grandes cellules B
Lymphome de Burkitt
- Post-centre germinatif
Lymphome de la zone marginale (ganglion, rate, MALT)
Lymphome lymphoplasmocytaire
Leucémie à tricholeucocytes
Plasmocytome

2. Lymphomes T

2a. Lymphomes T immatures

Leucémie/lymphome lymphoblastique

2b. Lymphomes T /NK matures

- Formes leucémiques et disséminées
Leucémie prolymphocytaire T
Leucémie/ lymphome à cellules à grains
Leucémie /lymphome à cellule NK
Leucémie/ lymphome T de l'adulte (HTLV-1+)
 - Lymphomes T cutanés
Mycosis fongoïde
Syndrome de Sézary
Lymphome anaplasique à grandes cellules primitif de la peau
Papulose lymphomatoïde
 - Autres lymphomes extraganglionnaires
Lymphomes à cellules T/NK de type nasal
Lymphome T avec entéropathie
Lymphome T $\gamma\delta$ hépatosplénique
Lymphome T sous-cutané de type panniculite
 - Lymphomes ganglionnaires
Lymphome T angio-immunoblastique
Lymphome T périphérique sans autre précision
Lymphome T anaplasique à grandes cellules
-

En gras les lymphomes rencontrés chez les enfants.

Tableau 8 : Caractéristiques des LNH de l'enfant [103].

Histologie	%	Immunophénotypage	Présentations cliniques	Caractéristiques cytogénétiques
Burkitt Burkitt-like	45-50	Cellules B : 100%	abdomen, tête, nuque, SNC, joues (endémique)	t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p12;q24) t(8;22)(q24;q11)
Lymphoblastique	25-30	Cellules T : 90% Cellules pré-B : 10%	Médiastin, MO, peau, os, ganglions	t(1;14)(p34;q11) t(11;14)(p13;q11)
Larges cellules	15-20	Cellules B	Ganglion, abdomen, SNC médiastin	Non caractérisées
Anaplasique à grandes cellules	10-15	CD30+ (ki-1) Cellules T : 70% Cellules B : 20% Cellules nulles : 10%	Ganglion, peau, os, poumon, médiastin	t(2;5)(p23;q35)

1-Les lymphomes de Burkitt

On distingue trois formes cliniques : la forme endémique, la forme non endémique et la forme associée au VIH. Bien que présentant quelques différences épidémiologiques, cliniques et biologiques, elles ont toutes les mêmes caractéristiques cyto-histologiques et cytogénétiques [81].

Le LB est une prolifération monoclonale avec expression sélective de l'une ou des deux chaînes légères kappa ou lambda. Il dérive des cellules B qui ont atteint un stade de maturation antigène indépendant. L'IgM de surface est exprimé mais rarement en association avec l'IgD. Les cellules tumorales expriment l'IgM intracytoplasmiques seulement dans 30% des cas avec ou sans chaîne légère. Tout LB exprime HLA DR et CD10 sans desoxyribonucléotide transférase terminal qui permet de différencier le LB de la leucémie lymphoblastique aigue [104]. La majorité des lignées cellulaires dérivant du LB Africain et nord africain expriment les récepteurs de l'EBV (CD21) et dérivent du centre folliculaire du ganglion lymphatique [15].

Les LB sont reconnus comme des lymphomes à petite cellules non clivées diffus et de haut grade caractérisé par une prolifération monotone de cellule de 10-25 microns de diamètre avec un noyau rond ou ovale et 2-5 nucléoles proéminents et basophiles. Le cytoplasme est très basophile avec multiples vacuoles claires dont chacune contient des lipides neutres organisés en taches spécifiques. Les caractéristiques mitotiques sont vues dans à peu près 4% des cellules néoplasiques en association avec une croissance rapide et on a souvent de nombreuses cellules pycnotiques et un aspect en ciel étoilé des macrophages contenant des débris cellulaires [100].

Le réarrangement du locus c-MYC (bande 8q24) est constant et fait partie de la définition de cette entité [sous forme d'une translocation t(8;14)(q24;q32) dans 80-90% des cas, ou de ses variantes, t(8;22)(q24;q11) (5-15 %), t(2;8)(p12;q24) (1-5

%)]. Le rôle pronostique des anomalies associées et détectées au diagnostic - principalement dup (1q) dans 30 % des cas, del(6q), +7q, t/del(13q), del(17p) - n'est pas clairement défini et fait l'objet d'une étude internationale. En revanche, des résultats préliminaires suggèrent que la complexité du caryotype au diagnostic (au moins 2 remaniements chromosomiques en plus de la translocation impliquant 8q24) est un facteur indépendant de mauvais pronostic [5].

Les LB étaient prédominants dans notre série (83% des cas de LNH). Le diagnostic est basé sur l'étude immunohistochimique par l'utilisation des marqueurs tumoraux suivant : les anticorps anti CD79a, anti CD 10, CD 16, CD 20, CD 19, CD 22, CD 2, le CD 3 et le Ki 67. Cependant, l'étude cytogénétique des cellules tumorales ne se fait pas encore chez nous.

Le pathologiste joue un rôle capital dans le diagnostic positif et la sous classification des LNH. Cette dernière est, avec le stade clinique est déterminante dans la définition de la stratégie thérapeutique et donc permet d'optimiser les chances de guérison à un moindre coût en terme de séquelles. Si dans la majorité des cas, il existe une relation très nette entre le site principal de la localisation du lymphome et le sous type histopathologique, il y a des situations où le contexte d'urgence du bilan diagnostique ne permet pas d'avoir du matériel quantitativement et qualitativement suffisant. Il est alors capital que le dialogue avec les cliniciens permette de déterminer au mieux quels sont les éléments à privilégier ou si un nouveau prélèvement est organisable.

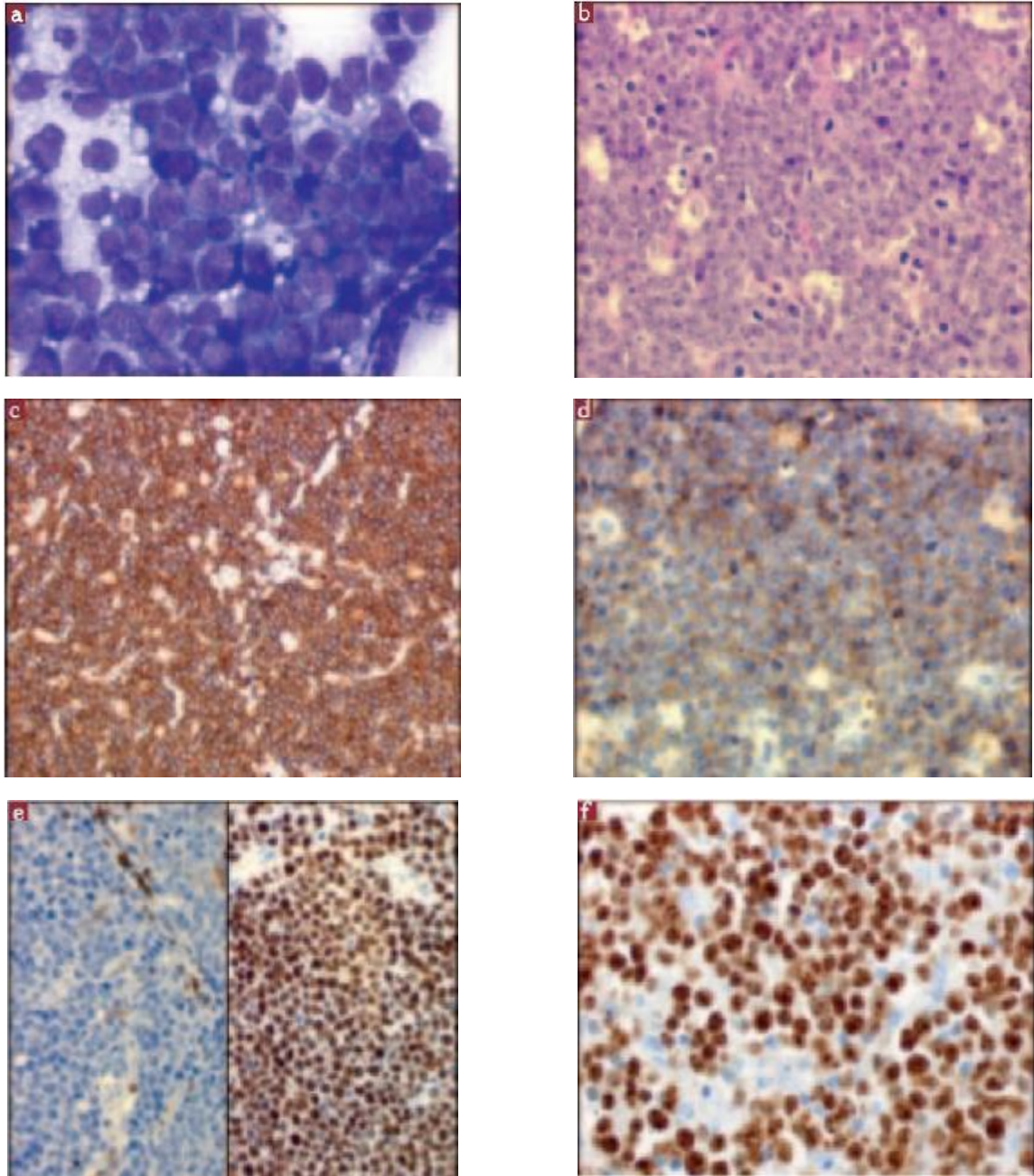


Figure 29 : Lymphome de Burkitt. (a) empreinte ganglionnaire : aspect cytologique à fort grossissement : cellules lymphoïde de taille moyenne, au noyau à la chromatine fine avec de petits nucléole et vacuoles intra cytoplasmiques. (b) aspect en ciel étoilé avec présence de nombreux macrophages et de nombreux cellules en mitoses. Les cellules tumorales expriment CD20(c), CD10(d), bcl- 6(e), n'expriment pas le bcl- 2(e) et expriment le Mib1 à 100% (f).

2-Les lymphomes lymphoblastiques :

Le LL et la leucémie aigue lymphoblastique à cellules T (LAL) sont des pathologies étroitement liés et indiscernables aussi bien sur le plan cytologique, histologique que phénotypique. Ils ont un rapport nucléo-cytoplasmique élevé avec un cytoplasme basophile parfois associé à des plis nucléaires (convolution) [105]. Contrairement aux LAL qui expriment des marqueurs de thymocytes précurseur, la plupart des cellules de LL expriment un phénotype des cellules T de thymocytes finales ou intermédiaire, y compris la présence de l'enzyme transférase désoxy-nucléotidyl terminal, impliquée dans le réarrangement du récepteur des cellules T (TCR), et la présence de différents antigènes de la membrane des cellules T (CD7, CD2, CD4, CD8, CD3) [104]. Rarement, les LL expriment le phénotype des cellules pré-B (HLA- DR, CD19, CD10, CD24) et occasionnellement les autres marqueurs des cellules B mais sans immunoglobulines de surface [106-109].

Des translocations chromosomiques non aléatoires sont généralement observées dans LL et sont susceptibles de contribuer au processus de transformation maligne. Ces translocations intéressent les gènes du TCR alpha ou delta sur le chromosome 14 (q11) ou le gène TCR β sur le chromosome 7q32, qui sont fusionnés aux différents proto-oncogènes (Ha-ras, c-myc) [104, 110].

Dans notre série les lymphomes T représentent 17 % des cas, le diagnostique est établi par un immunomarquage en utilisant le CD3 et CD99 et CD10 pour le marquage membranaire, le tdt et le Ki67 pour le marquage nucléaire et le CD79a pour marquer les cellules réactionnelles.

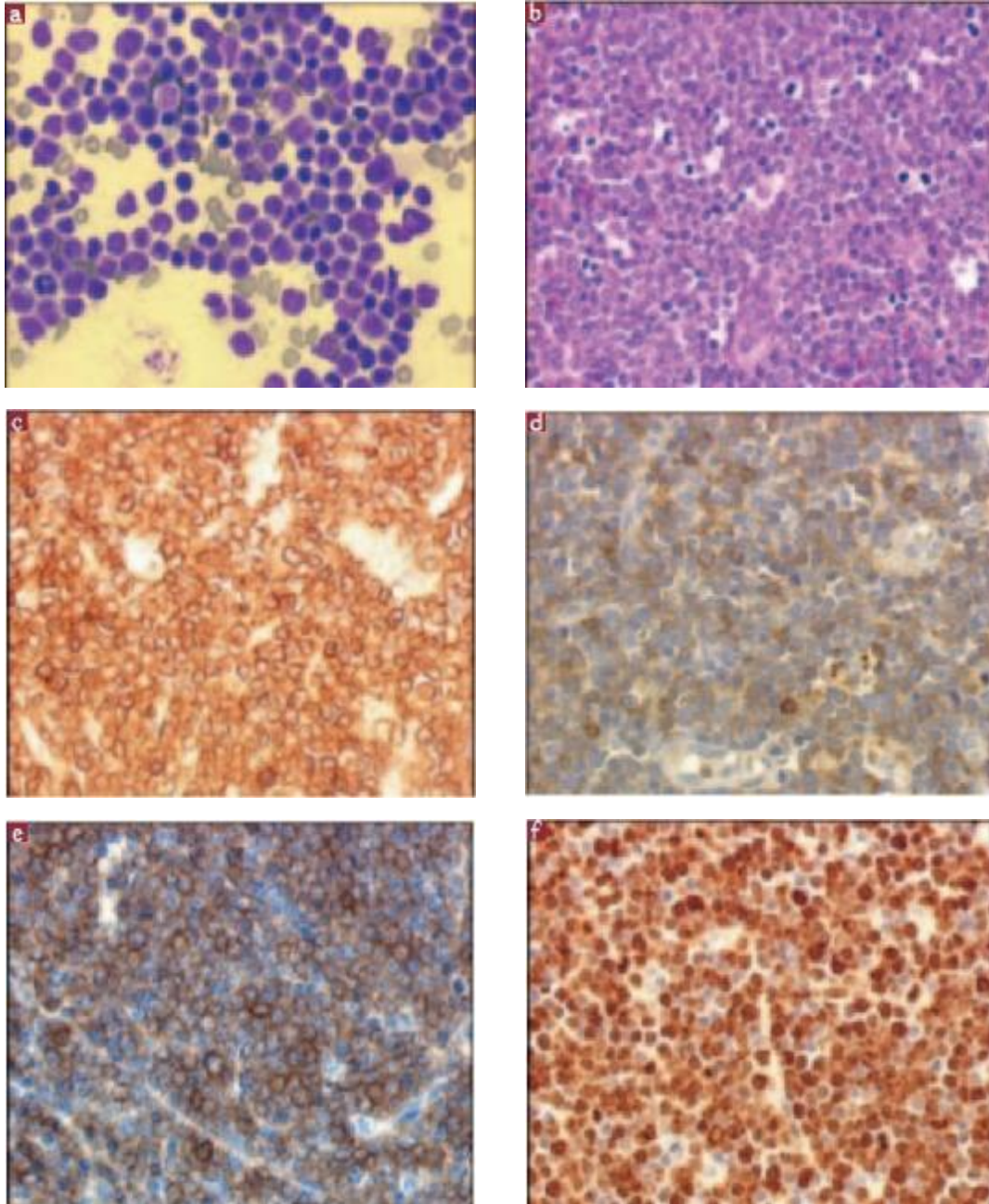


Figure 30 : Lymphome T. (a) aspect cytologique à fort grossissement : cellules de taille petite à moyenne au noyau arrondi, à chromatine fine dispersée. (b) aspect histologique au fort grossissement : prolifération diffuse monomorphe avec un index mitotique élevé. Les cellules tumorales expriment les marqueurs T (CD3+, c) CD1a(d), CD99(e) et fortement Mib1 (f).

3- Les lymphomes à larges cellules :

Les LLC constituent 15-30% des LNH de l'enfant [17]. Ils représentent une population hétérogène encore mal comprise, en ce qui concerne la pathologie et le comportement. Les LLC comprennent probablement au moins deux grandes catégories :

§ Les lymphomes larges non clivés découlant de centres germinatifs des follicules secondaires.

§ Les lymphomes immunoblastiques.

La plupart des LLC expriment des marqueurs des cellules B, mais les types immunoblastiques parfois expriment des marqueurs des cellules T. Les deux types B et T du LLC peuvent exprimer l'antigène CD30. Du fait que les LLC sont hétérogènes quant à leur cellule d'origine, il n'y a pas de translocations chromosomiques caractéristiques. Une fraction de lymphomes à large cellules B présente la translocation c-myc / immunoglobuline, qui se produit également dans le LB [111, 112]. Mais il y a peu d'informations concernant les autres anomalies génétiques dans ces tumeurs.

Plusieurs translocations différentes ont été observées dans les LLC. Les plus fréquentes étant (2, 5, p12, q35), ce qui provoque l'expression inappropriée d'un gène de la tyrosine kinase connu sous le nom ALK par juxtaposition à un gène largement exprimé et impliqués dans l'assemblage du ribosome : nucléophosmine (NPM) [100, 113]. La translocation 2, 5 est considérée comme étant spécifique pour les lymphomes à grandes cellules anaplasiques et retrouvé dans environ 50% des cas [114, 115, 116]. La caractérisation moléculaire de cette translocation a conduit au développement de la reverse-transcriptase-polymérase réaction (RT-PCR) qui essaie de détecter de façon fiable les transcrits de fusion de ALK-NPM, et les anticorps qui reconnaissent la kinase et peut être utilisée pour détecter sa surexpression dans ces tumeurs.

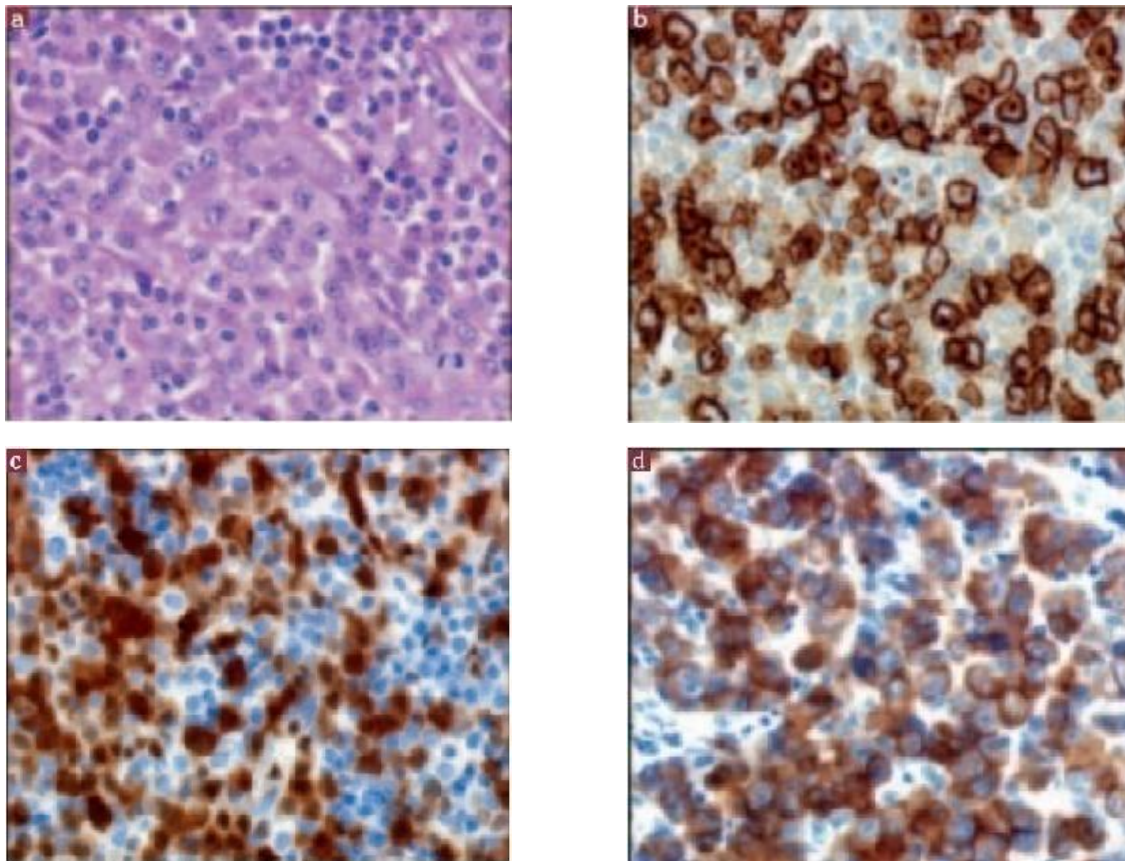


Figure 31 : Lymphome B diffus à grandes cellules. (a) prolifération diffuse faite de grandes cellules d'aspect centroblastique ou immunoblastique. Les cellules tumorales expriment CD- 20 (b), fortement Mib1 (d) et n'expriment pas bcl-2 (c).

V. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

V-1 - Mise en condition des patients

Un certain nombre de problèmes, directement ou indirectement, liés à la tumeur peuvent mettre en jeu le pronostic vital au diagnostic. Il est essentiel de les repérer, les évaluer et les prendre en charge de façon adaptée. Les patients avec des LNH étendus peuvent présenter de multiples complications qui peuvent mettre en jeu très rapidement le pronostic vital ; en quelques jours voir quelques heures. La prise en charge initiale d'un LNH de l'enfant doit donc se concevoir en ayant la notion d'extrême urgence.

Le LL peut se présenter avec une masse médiastinale large qui retentit sur les voies aériennes, voire un syndrome cave supérieur ou une détresse respiratoire secondaire à un épanchement pleural massif, plus rarement des irrégularités du rythme cardiaque ou tamponnade [117, 118]. La néphropathie uratique est moins fréquente qu'en cas de LB [119]. Ces patients ont un risque important lié à l'anesthésie et peuvent présenter un arrêt cardiaque ou respiratoire ou des saignements importants liés à la compression des veines médiastinale [120]. Une corticothérapie peut être nécessaire et la technique la moins invasive sera tentée chaque fois que c'est possible pour établir un diagnostic comme par exemple la biopsie d'une ADP sous anesthésie locale, thoracocentèse ou prélèvement de liquide si épanchement pleural.

Les complications observées dans le cas des lymphomes de type B et nécessitant une prise en charge urgente sont le syndrome occlusif, l'IIA. Ses deux complications ont survécu chez un patient de notre série ayant nécessité une intervention en urgence. Le patient était admis dans un tableau de syndrome occlusif associé à une masse de la fosse iliaque gauche avec des rectorragies, l'exploration chirurgicale a permis de mettre en évidence l'IIA associée à une nécrose intestinale et un épaississement digestif. D'autres complications peuvent

être observées comme la perforation ou l'hémorragie, l'obstruction des voies aérienne par une tumeur pharyngée, l'insuffisance cardiaque ou respiratoire par épanchement péricardique ou pleural, les complications neurologiques à type de paraplégie et l'insuffisance rénale qui peut être due à une compression des voies excrétrices par une tumeur pelvienne, une infiltration rénale tumorale ou une néphropathie uratique. Le mécanisme doit être reconnu pour adapter la thérapeutique : la pose transcutanée de sonde de pyélostomie, la diurèse forcée, l'alcalinisation des urines ou l'hémodialyse.

Une particularité du LB, c'est les anomalies biochimiques résultant du grand pouvoir prolifératif de la tumeur responsable d'une néphropathie à l'acide urique avant le traitement et un syndrome de lyse tumorale qui peut exister spontanément au diagnostic et de toute façon sera provoquée par la mise en route de la chimiothérapie [121-123]. Il en résulte un dépôt de l'oxypurine et le phosphore au niveau des tubules rénaux ce qui va entraîner une insuffisance rénale oligurique et une exacerbation des anomalies biochimiques comprenant l'hyperkaliémie, l'hyperuricémie (qui peut être masquée par l'utilisation de l'allopurinol), l'hyperphosphatémie et l'hypocalcémie [124-127].

Parmi les patients de notre série 69% ont présenté un SLT et ont bénéficié d'un traitement spécifique. Le SLT était prédominant chez les patients atteints de LB, ces patients représentent 92% alors que 8% des cas de SLT ont été observés chez les patients ayant un LT.

Le SLT évolue classiquement en deux étapes. La forme biologique correspond à la présence d'une ou plusieurs des anomalies biologiques précédemment évoquées sans critères de gravité. La forme clinique se définit par la présence d'au moins une des anomalies biologique suivantes :

Ø kaliémie > 6mmol/l,

Ø phosphorémie > 5mmol/l,

Ø créatininémie > 220 μmol/l,

Ø calcémie < 1,5 mmol/l.

Cette définition permet de séparer les patients qui justifient d'un traitement préventif classique et ceux nécessitant un traitement d'urgence en raison du risque vital [128, 129]. Les facteurs prédictifs du SLT ont surtout été étudiés dans le LB ; la principale pathologie hématologique à risque. La plupart des séries pédiatriques retrouvent le taux initial de LDH comme facteur prédictif d'insuffisance rénale postchimiothérapie, la faible diurèse horaire pré-thérapeutique a également été retrouvée comme facteur prédictif du SLT. Enfin la présence d'une hypophosphorémie préexistante, traduisant une tumeur rapidement proliférative qui consomme le phosphore extracellulaire est un élément essentiel de prédiction d'un SLT.

Le SLT doit être prévenu par des mesures simples, à commencer avant le début du traitement antitumoral et à poursuivre pendant toute la phase de fonte tumorale [81]:

-Hyperdiurèse, au besoin aidée par furosémide, grâce à une hyperhydratation d'au moins 3l/m². L'alcalinisation n'est plus recommandée sauf en cas de non utilisation de l'urate oxydase, d'hyperphosphatémie importante ou de néphropathie uratique.

-Uricolytique : l'allopurinol (Zyloric® : 10mg/Kg/j) ou de préférence l'urate d'oxydase. L'urate d'oxydase recombinante (rasburicase ou Fasturtec®) est maintenant largement disponible. La dose recommandée de 0,20 mg/kg/j en IV de 30min doit être adaptée à la masse tumorale (une seule injection ou une demi dose peut être suffisante en cas de masse tumorale peu importante, 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 [130-132].

-Suppression complète ou partielle des apports d'ions K^+ ; supplémentation calcique en cas d'hypocalcémie symptomatique, mais à ne pas associer à un soluté bicarbonaté.

La surveillance de la diurèse, du poids et des électrolytes doit être extrêmement rigoureuse lors des premiers jours pour corriger rapidement toute anomalie qui pourrait survenir, parfois très brutalement. A l'arrivée, et pendant les premiers jours du traitement, un enfant est exposé 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.

La correction de l'uricosémie est importante par l'hyperdiurèse alcaline et de forte dose d'allopurinol ou l'uricase avant la chimiothérapie. Certains patients avec une néphropathie urique avancée ou une obstruction rénale peuvent avoir besoin de séance de dialyse ou la mise en place d'une néphrostomie avant la chimiothérapie. L'hyperhydratation doit être poursuivie après le commencement de la chimiothérapie mais l'alcalinisation doit être arrêtée à cause de la faible solubilité du phosphore dans les urines alcaline.

Les patients ayant un lymphome à large cellules peuvent avoir n'importe quelle complication observée dans les autres lymphomes. Mais certaines comme la défaillance respiratoire par envahissement pulmonaire, les ulcérations cutanées, et parfois l'obstruction artérielle sont plutôt observés dans le lymphome anaplasique à larges cellules.

V-2-Traitement spécifique des LNH

L'attitude thérapeutique des LNH de l'enfant est guidée par trois notions :

- 1) Le LNH est une maladie systémique chimio-sensible et chimio-curable;
- 2) La chirurgie partielle ou de réduction tumorale n'apporte aucun bénéfice en terme de survie;

3) La chirurgie extensive est source de complications qui retardent la chimiothérapie et en majorent les risques.

Ø La chimiothérapie

La chimiothérapie est la clé du traitement. La totalité des LNH pédiatriques répondent à un grand nombre d'agents chimio-thérapeutiques vue leur fraction de croissance très rapide [133-138]. La sélection des drogues dans les différents régimes est basée sur la possibilité de rechute, la synergie entre les différents agents et leur toxicité cumulative. La durée de la chimiothérapie dépend du stade, de l'histologie et de l'immunophénotypage de la tumeur. Il est admis que les malades ayant un lymphome de type B (Burkitt, Burkitt like et LB à larges cellules) reçoivent une chimiothérapie intensive de courte durée (3-6mois) avec des drogues multiples, alors que ceux avec un LL sont traités par des régimes similaires à ceux utilisés pour le traitement de la LAL c'est-à-dire par des chimiothérapies semi-continues et prolongées. Le lymphome anaplasique à large cellule est traité par les mêmes protocoles que LNH de type B sauf pour le sous type T dont le traitement est similaire au LL [139]. Le traitement du SNC est essentiel pour la majorité des patients, le seul groupe ne recevant pas la prophylaxie du SNC c'est les malades avec une tumeur limitée comme par exemple une atteinte intra abdominale réséquée ou un stade I en dehors de la tête et le cou [17].

A. Les lymphomes de Burkitt

En Europe, deux groupes principaux ont contribué à l'amélioration spectaculaire des taux de guérison : la SFOP (société française d'oncologie pédiatrique) avec les protocoles de traitement des lymphomes malins B (LMB) et le groupe Allemand avec les protocoles BFM (Berlin Francfort Minster). A partir de ces protocoles, les trois drogues principales sont le cyclophosphamide (CPM), méthotrexate haute dose (MTX HD) et la cytosine arabinoside (Ara-C).

§ Protocole LMB :

Le schéma général est le suivant:

- Une «pré-phase» par une cure COP avec de faibles doses de cyclophosphamide (C), vincristine (O) et prednisone (P) qui entraîne en général une importante réduction du volume tumoral et permet de traiter les problèmes métaboliques ou associés en dehors d'un contexte d'aplasie;
- Induction par des cures de chimiothérapie intensives appelées COPADM, basée sur forte dose de methotrexate (MTX HD) et cyclophosphamide (C) en plus de vincristine (O), prednisone (P), doxorubicin (AD).
- Consolidation avec deux cures basées sur l'Ara-C en perfusion continue.
- Une prophylaxie neuroméningée par du MTX HD et par voie intrarachidienne.
- Traitement d'entretien avec les mêmes drogues que précédemment et dont la durée a varié au cours des études.

A partir de 1981, plusieurs études LMB de la SFOP se sont succédées, mais le schéma général est resté le même. Ainsi il y avait les études LMB 81, LMB 84, LMB 86, LMB 89, FAB LMB 96 et le LMB 2001. L'objectif principal est d'améliorer le taux de guérison, diminuer la durée du traitement et diminuer le taux de décès toxiques.

Trois facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés :

- 1-L'atteinte neuroméningée.
- 2-La rémission partielle après trois cures.
- 3-La non réponse à la pré-phase.

Les patients ont été classés en trois groupes de gravité croissante :

§ Groupe A : patients ayant une tumeur très localisée.

§ Groupe B : Patient non inclus dans le groupe A et C.

§ Groupe C : Patients ayant un envahissement médullaire massif (>70%) et/ou une atteinte neuro-méningée, et les tumeurs du groupe B n'ayant pas répondu après la première semaine du traitement.

Les survies globales et sans événement à 5 ans sont de 92,5 %. La survie sans événement est de 98 p. 100 pour le groupe A, 92 p. 100 pour le groupe B et 84 p. 100 pour le groupe C. Une étude comparant le protocole LMB et le protocole CCSG (Children Cancer Study Group) était en faveur du LMB avec une survie sans incidence de 80% versus 61% à 24 mois [140].

Dans notre série, le traitement des LB est basé sur le protocole GFAOP/ LMB 2005, dont 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. 76,7% des patients ont été traités comme groupe B et 23,3% comme groupe C.

§Protocole B-BMF :

Basé sur l'alternance de deux séances de cinq jours comportant la dexaméthasone, la MTX à forte dose ou dose intermédiaire en perfusion de 24h, l'injection intrathécale dans chaque séance et ifosfamide/cytarabine /epipodophiline ou CPM/ doxorubicin en alternance.

Le fait le plus remarquable dans les études BFM est l'augmentation de la survie de 50 p. 100 à 80 p. 100 des patients avec atteinte médullaire (étude 86) ou avec tumeur abdominale et le taux de LDH supérieur à 500 (étude 90) quand la dose de MTX a été augmentée de 0,5 à 5 g/m².

§Autres protocoles :

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

En Grande Bretagne, l'UKCCSG a développé le protocole MACHO, ce dernier consiste en un régime cours et intensif basé sur une forte dose fractionnée de cyclophosphamide, une forte dose de cytosine arabinoside et methotrexate. Ce protocole a permis une survie sans incident de 62% [141].

§Autres études:[141]

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 [44], 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 [142,143].

B- Les lymphomes lymphoblastiques

Le traitement doit être intensif, discontinu et prolongé sur une période allant de 18 à 24 mois, similaire au traitement des leucémies haut risque. La majorité des lymphomes sont de phénotype T mais une petite portion est de type B. Deux protocoles dérivés des protocoles de leucémies sont reconnus par leurs meilleurs résultats : LSA2-L2 et BFM-non B. Avec ces deux types de protocoles, les taux de guérison se situent entre 70 et 90 p. 100 selon le stade. La prophylaxie neuro-méningée est essentielle mais est assurée par un traitement systémique efficace, les intrarachidiennes et le MTX HD [81].

§Protocole LSA2L2

Consiste en l'administration sur une période de 2 ou 3 ans, une dizaine de drogues avec un régime intensif. Après 5 semaines d'induction, les drogues sont administrées 5 jours par semaine durant la consolidation et toutes les deux semaines durant la maintenance. Avec la prophylaxie du SNC basée sur le MTX HD le taux de rechutes isolées du SNC était de 8-15% [144]. Le traitement des patients de stade I et II par des protocoles dérivés du LSA2L2 sans radiothérapie donne d'excellents résultats avec un taux de survie de 85-90% à long terme [17].

A l'institut Gustave Roussy le protocole original était modifié par l'ajout de 10 MTX HD (3g/m² en perfusion de 3h) [145]. La survie sans incident était de 79% pour 33 patients ayant un stade III et de 72% pour 43 du stade IV (25 parmi eux avaient un envahissement de la MO). Seulement une rechute isolée du SNC était rapportée parmi 69 cas sans envahissement du SNC. Cependant ce protocole paraît être compliqué avec des résultats inférieurs à ceux obtenus avec le protocole BFM [144].

§ Protocole BFM :

Il est identique au protocole utilisé pour la leucémie aigue lymphoblastique, le taux de survie était de 90% [146, 147].

Dans notre série les LT ont été traités selon le protocole LMT 96 basé sur les mêmes principes que le protocole LSA2L2 et le protocole BFM.

C- Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules

Quelles étaient les meilleures modalités de traitement de ces lymphomes ? fallait-il faire des traitement «de type B» (traitement court avec des cures discontinues) ou «de type T» (traitement semi-continu et prolongé)? Une étude regroupant les données allemandes, françaises, anglaises et italiennes a montré que les protocoles allemands et français avaient les meilleurs résultats, mais avec des doses totales d'alkylants et d'anthracyclines moindres dans le protocole allemand. Actuellement un protocole européen est en cours (ALCL99), utilisant le schéma B-BFM et posant une première question sur la dose et la durée d'administration du MTX HD et une deuxième question sur l'intérêt d'un traitement d'entretien par la vinblastine hebdomadaire. Les taux de guérison sont de l'ordre de 70-80 p. 100, même si le taux de rechute est de l'ordre de 30-50 p. 100. Il est en effet assez particulier à ce type de lymphome que l'on puisse guérir un certain nombre de rechutes par chimiothérapie «conventionnelle» [81].

D-LNH chez les patients immunodéprimés

Contrairement aux patients atteints du SIDA où le risque (relation patient lymphome) et l'adaptation de la chimiothérapie à l'histologie sont essentiels, les LNH secondaire aux transplantations répondent souvent au retrait de l'immunosuppression et/ou l'addition de l'acyclovir, interféron et anticorps monoclonaux [10].

E-Les LNH localisés

Ils exigent un traitement moins intensif que les stades avancés et la thérapie du SNC peut être évitée dans les stades I et II des lymphomes type B abdominaux. Dans certains programmes, les LNH localisés sont traités par le même protocole quelque soit le type histologique. Cependant, la survie est faible après un LL ayant reçu un traitement court et pulsé [148].

Tableau 9 - Aspects cliniques et thérapeutiques des principaux lymphomes de l'enfant [81].

	Burkitt	Lymphoblastique	B à grandes cellules	Grandes cellules anaplasique
Fréquence (Europe, Etats unis)	50-60%	25-30%	8-2% *	8-12%
Localisations préférentielles	Abdomen ORL	T précurseur: médiastin B précurseur: sous-cutané, os	Abdomen, Médiastin, Os	Ganglions Peau
Délai de rechute	Jusqu'à 1 an	Jusqu'à 5 ans	Jusqu'à 5 ans	Jusqu'à 5 ans
Traitement : Type	Cures discontinues	Cures Semi-continues	Cures discontinues	Cures discontinues
Durée	Court	Prolongé	Court comme les Burkitt	Plusieurs mois Intérêt d'un traitement d'entretien

*La fréquence augmente après 15 ans

Ø La greffe de cellules souches hématopoïétiques

Compte tenu des taux de guérison actuellement élevés, il n'y a pas d'indication à faire des chimiothérapies lourdes suivies de greffe de MO, ou de cellules souches périphériques, chez des patients en première rémission. Les indications sont devenues très rares et concernent les rechutes ayant répondu à un traitement de deuxième ligne [81].

Ø La chirurgie

La morbidité potentielle associée avec la chirurgie n'est plus acceptée, la chirurgie initiale est réduite à quatre situations :

- 1- Biopsie pour diagnostic initial si d'autres moyens (examen du liquide d'ascite, moelle, LCR, épanchement pleural) sont non concluants ;
- 2- Traitement d'une complication chirurgicale abdominale aiguë ;
- 3- Exérèse complète d'une tumeur très localisée, la chirurgie mutilante étant exclue.

La chirurgie secondaire est aussi indiquée pour les patients ayant une masse résiduelle après induction. Dans les 2/3 des cas, il s'agit d'une masse nécrotique, si c'est une tumeur résiduelle c'est une indication pour l'intensification de la chimiothérapie [149]. Dans notre série, une persistance d'une masse résiduelle a été notée chez une seule patiente ayant bénéficié d'une biopsie chirurgicale qui avait montré une nécrose tumorale post-thérapeutique avec réaction macrophagique étendue.

Ø La radiothérapie

Celle-ci augmente la toxicité sans aucun bénéfice thérapeutique, son rôle dans la prévention n'est pas confirmée par les différentes études [150]. Pour cette raison, elle est largement abandonnée sauf dans des cas de compression médullaire.

Dans le cas du LL, la place de la radiothérapie est limitée au traitement de l'envahissement du SNC et des tumeurs testiculaires au moment du diagnostic ou celui des rechutes ainsi que l'irradiation d'une masse résiduelle. L'envahissement du SNC est souvent traité par une combinaison entre l'irradiation crânienne (18-24 Gray), de fortes doses de MTX et la chimiothérapie intrathécale (MTX et cy-ara).

Ø La thérapie ciblée avec l'anticorps monoclonal CD20 : (Rituximab)

Le Rituximab a prouvé son efficacité chez l'adulte dans le traitement du lymphome folliculaire et le lymphome diffus à larges cellules. Chez l'enfant, seulement deux lymphomes : LB et LLC expriment un taux élevé de CD20. Cela suggère que l'immunothérapie peut être une stratégie thérapeutique dans le futur avec les LNH de l'enfant pour avoir des meilleurs résultats avec moins de toxicité à long et à court terme [151].

VI- ÉVOLUTION-COMPLICATIONS

Un des principaux effets secondaires des thérapeutiques anti-prolifératives 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 [152]. La neutropénie fébrile est définie communément par un nombre de PNN inférieurs à 1000/mm³ 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 [153]. La classification internationale retient trois types d'épisodes [154] :

§ 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.

Chez nous, 52% des malades ont présenté des épisodes de neutropénies fébriles au cours du traitement, le nombre de ces épisodes a varié entre 1 et 5 épisodes par patient. Le foyer infectieux a été cliniquement documenté dans cinq cas, il s'agit de périonyxis chez une patiente, abcès de l'avant bras et la jambe chez un autre patients, et une nécrose cutanée surinfectée chez les trois restants.

Le foyer a été microbiologiquement documenté dans trois cas. Les germes responsables d'infections mis en évidence sont : E.coli multirésistant dans un cas et

Klebsiella pneumoniae dans deux cas, ces germes ont été isolés à l'ECBU. Le foyer infectieux n'a pas pu être identifié dans 57% des cas.

Il est bien souvent difficile d'obtenir un diagnostic microbiologique lors de ces épisodes fébriles (30% des cas). 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 reconnue.

Ces médicaments anticancéreux sont prescrits à leur dose maximale tolérée, source de toxicité aigue 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 continuera 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.

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 aigue au cours du traitement (intérêt de l'échocardiographie), 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. La dose cumulative est le facteur de risque le plus souvent associé à la genèse 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 pour le myocarde que le schéma toutes les trois semaines, la perfusion continue est moins toxique que

l'administration en bolus. Ces données suggèrent qu'il existe une relation entre la concentration plasmatique maximale et les lésions des fibres myocardiques.

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 9g/m², alors que les agents alkylans augmentent le risque de néoplasie secondaire [155].

Avec le traitement courant, plus de 70% des enfants atteints de LNH survivent, mais les résultats restent variables et dépendent de nombreux facteurs [156]. Les résultats dépendent du stade de la maladie, du type B ou du type T du LNH et des possibilités thérapeutiques des unités de prise en charge. Avec un traitement optimal, le facteur pronostic majeur est l'extension de la maladie au moment du diagnostic. Les patients avec une maladie localisée comme par exemple une tumeur intra abdominale ou extra thoracique et ceux avec une tumeur intra-abdominale totalement réséquée ont un excellent pronostic avec un taux de survie aux alentours de 90% [103]. L'envahissement de la MO et du SNC reste de mauvais pronostic ceci est probablement dû à l'importance de la masse tumorale [144, 157].

Les facteurs pronostiques du LL sont l'importance tumorale évaluée par la stadification, le nombre de lymphoblastes circulants et le taux sérique des molécules secrétées par la tumeur comme le LDH. Des études récentes suggèrent que le taux IL-2R soluble est un marqueur pronostique majeur [158]. Les patients ayant les stades III et IV de LL ont une chance de survie à long terme de 75-90% [104]. Le taux de survie pour les LLC est de 60 à 80 % pour les stades III et IV [159, 160].

Pour le LB, 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 polychimiothérapie intensive [161, 162]. Même les patients avec un envahissement

du SNC, ont actuellement un pronostic meilleur avec un taux de survie au-delà de 70% [163].

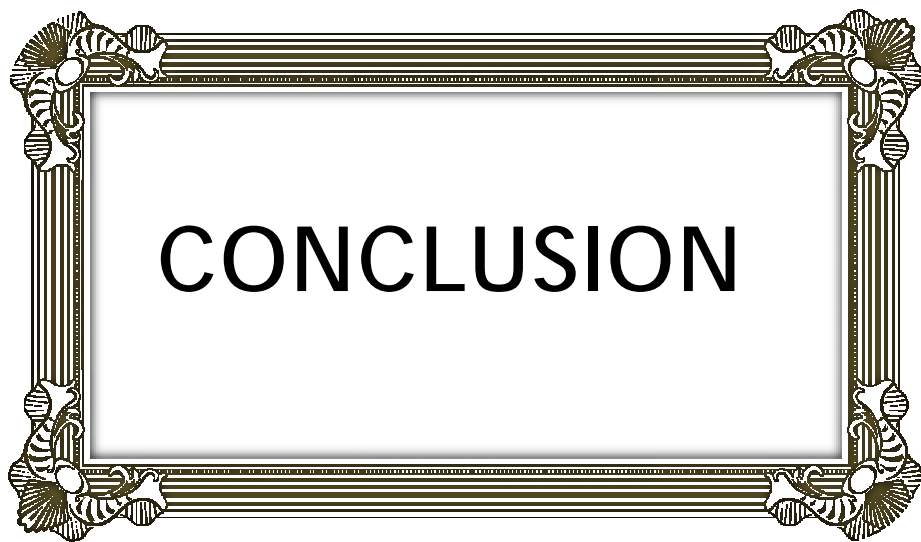
Dans notre série, la survie globale des LNH est de 44%, elle est de 43% pour les LB et de 50% pour les LT (tableau 10). Ces résultats sont plus bas que celles de la série nationale où le taux de survie pour le LB est de 64% [12]. Nous n'avons pas de résultats nationaux pour le LL vue l'absence de registre national de cancer de l'enfant. En effet, nous avons déploré un taux élevé de décès (55% des cas) dont 56% sont des LB et 50% sont des LT. 85% de ces décès ont survécu avant ou en début de traitement soit en rapport avec une progression importante de la maladie (47% des cas) ou en rapport avec une complication du traitement (53% des cas). Ce taux élevé de décès est expliqué, d'un côté par le retard de consultation qui est du 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 prise en charge après l'admission avec un délai moyen de début du traitement de 14 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. A ceci s'associe l'absence des médicaments spécifiques du SLT (fasturtec*), l'absence d'un service de réanimation spécialisé dans la prise en charge des enfants atteints de cancer et la jeune expérience de notre équipe d'où l'intérêt de la multidisciplinarité.

Tableau 10: Répartition des patients de notre série en fonction de l'évolution et les stades de Murphy.

stade	Nombre de patients	Pourcentage	Décès	Survie (%)
II	7	19	3	57
III	22	62	12	47
IV	7	19	5	28
Total	36	100	20	44

Les rechutes sont rares. Elles sont précoces au cours des LB où elles surviennent au cours de la première année. Passé ce délai les rechutes sont exceptionnelles. Par contre dans les LL, elles sont plus tardives et on ne parle de guérison qu'après 5ans de rémission complète maintenue [12]. Dans notre série trois cas de rechutes précoces ont été dénombrés, un cas de LT et deux cas de LB. Les rechutes qui surviennent après une polychimiothérapie dose pleine restent de mauvais pronostic, à l'exception du lymphome anaplasique à large cellules ou une réponse est possible avec un traitement de sauvetage à dose conventionnelle [164].

Le traitement proposé au moment des rechutes est une chimiothérapie à forte dose suivie d'une greffe de moelle osseuse. Des rémissions des patients atteints de LB en rechute ont été observées suite à l'utilisation de fortes doses de chimiothérapie de sauvetage qui incluent l'ifosfamide, l'étoposide et le cytarabine, aussi chez les patients atteints de lymphomes à large cellule utilisant des combinaisons de cisplatine, cytarabine, et la dexaméthasone (souvent suivie d'une greffe autologue de moelle osseuse) [165]. Les patients qui progressent après un traitement optimal moderne ont un très mauvais pronostic quel que soit le traitement de sauvetage utilisé. La transplantation de moelle autologue (TMA) a été efficace chez certains patients avec rechute de lymphomes T à grandes cellules qui survivent assez longtemps pour recevoir une transplantation [166]. La TMA comporte le risque théorique de réinjection de cellules malignes bien que des efforts considérables ont été mis en purgeant la moelle osseuse par des drogues ou anticorps monoclonaux [167].



CONCLUSION

Les LNH de l'enfant sont devenus une maladie curable, dont le pronostic a été radicalement transformé grâce à une bonne stratégie diagnostique et thérapeutique, cette dernière se base sur la prévention de SLT, la polychimiothérapie et les mesures de réanimation hématologiques. Cependant, quels que soient 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. 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 spécifiques 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

- ∅ Augmenter le taux de guérison de ces patients probablement par une intensification de la chimiothérapie (augmentation de la dose ou l'intensité de la chimiothérapie),
- ∅ Définir précisément les sous-groupes de bon pronostic demandant un traitement moins agressif,
- ∅ 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,
- ∅ Trouver soit d'autres drogues efficaces soit d'autres approches thérapeutiques pour les formes réfractaires, initialement ou après rechute,
- ∅ Prévenir certaines complications, notamment la stérilité chez les garçons,
- ∅ Diminuer la morbidité des protocoles les plus agressifs.



Résumé

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont des proliférations malignes du tissu lymphoïde qui représentent la troisième cause de cancer de l'enfant après les leucémies et les tumeurs cérébrales. Ils sont caractérisés par leur haut grade de malignité, une atteinte extra-ganglionnaire fréquente, une croissance tumorale rapide et une dissémination précoce en particulier vers la moelle osseuse et le système nerveux central.

Ce travail est une étude rétrospective portant sur les de LNH diagnostiqués au sein de l'unité d'oncologie pédiatrique du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès sur une période de 3 ans (du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2012). L'objectif est de faire une analyse épidémiologique, d'étudier les aspects cliniques et histologiques, d'évaluer la réponse thérapeutique et les principales complications de ces lymphomes.

Trente six malades sont diagnostiqués comme ayant un LNH. Il s'agit de 27 garçons et 9 filles. La moyenne d'âge est de 6,3 ans avec un maximum de fréquence entre 4 et 8 ans. La durée d'évolution de la maladie avant l'admission varie entre 8 jours et 6 mois avec une moyenne de 45 jours. La localisation abdominale représente 64% des cas, l'atteinte médiastinale représente 17% des cas et l'atteinte ORL représente 28% des cas. Il s'agit d'un lymphome du Burkitt dans 83% des cas et d'un lymphome T dans 17% des cas, les autres types histologiques n'ont pas été enregistrés. Selon la classification de Murphy, le stade III est prédominant (62% des cas) et les stades II et IV représentent 19% des cas chacun.

Le délai de prise en charge a varié entre 2 et 37 jours avec une moyenne de 14 jours. Tous les patients ont bénéficié d'une chimiothérapie. Les principales complications sont représentées par le syndrome de lyse tumorale (69% des cas) et les neutropénies fébriles (52 % des cas). 42% des malades sont en rémission complète, 19% ont guéri, 8 % ont rechuté et 55 % sont décédés.

A la lumière de ces résultats, le retard du diagnostic et de prise en charge des LNH 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.

Summary

Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is a malignant proliferation of lymphoid tissue, which represents the third leading cause of childhood cancer after leukemia and brain tumors. They are characterized by their high degree of malignancy, frequent extranodal reached, a rapid tumor growth and an early dissemination in particular to bone marrow and central nervous system.

This work is a retrospective study on NHL diagnosed in the pediatric oncology unit of the pediatric department of the university hospital Hassan II in Fez over a period of 3 years (from 1 January 2010 to 31 December 2012). The aim of this study is to make an epidemiological analyze, to study the clinical and histological features, to evaluate the therapeutic response and the major complications of these lymphomas.

Thirty-six patients were diagnosed as having NHL. There were 27 boys and 9 girls. The average age was 6.3 years with a maximum frequency between 4 and 8 years. Disease duration of illness before admission varies between 8 days and 6 months with an average of 45 days. Abdominal localization represents 64% of cases, mediastinal involvement represents 17% and ORL reached 28% of cases. It is a Burkitt lymphoma in 83% of cases and T-cell lymphoma in 17% of cases; no other histological types were recorded. According to Murphy classification, stage III is predominant (62%) and stages II and IV represent 19% of cases for each one.

Time management varied between 2 and 37 days with an average of 14 days. All patients received chemotherapy. The main complications are represented by the tumor lysis syndrome (69%) and febrile neutropenia (52%). 42% of patients were in complete remission, 19% were cured, 8% relapsed and 55% died.

In the light of these results, the delay in diagnosis and treatment, also the limited possibilities of the management of NLH's metabolic complications explain

the high rate of lethality, implying the important role of early diagnosis and multidisciplinary.

ملخص

الأورام اللمفاوية غير الهودجكينية هي تكاثر خبيث للأنسجة اللمفاوية التي تمثل ثالث سبب رئيسي لسرطان الطفل بعد اللوكيميا وأورام الدماغ. فهي تتميز بدرجتها العالية للخبت، بتكرر إصابات الأعضاء غير العقدية، بسرعة النمو السرطاني وانتشار مبكر خصوصا إلى نخاع العظمي و الجهاز العصبي المركزي.

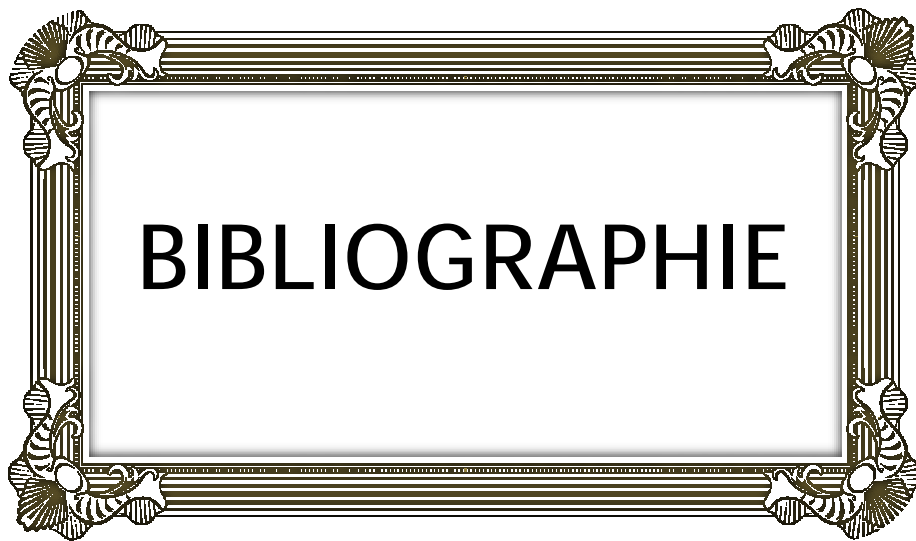
هذا العمل هو دراسة رجعية تخص حالات الأورام اللمفاوية غير الهودجكينية التي تم تشخيصها داخل وحدة أورام الأطفال بمصلحة طب الأطفال في المركز لاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس، خلال مدة ثلاث سنوات (من 1 يناير 2010 إلى 31 دجنبر 2012). الهدف هو القيام بتحليل وبائي، دراسة الجوانب السريرية والنسجية، تقييم الاستجابة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

تم تشخيص ست وثلاثين مريض مصاب بالأورام اللمفاوية غير الهودجكينية، كان هناك 27 من الفتيان و 9 من الفتيات. متوسط العمر هو 6,3 سنة مع تردد أقصى بين 4 و 8 سنوات.

مدة تطور المرض قبل الاستقبال هو بين 8 أيام و 6 أشهر مع متوسط بلغ 45 يوما. موضع المرض على مستوى البطن يمثل 64 بالمائة، 17 بالمائة على مستوى المنصف و 28 بالمائة على مستوى الأنف والحنجرة. تتمثل هذه الأورام في لافوم 'بيركيت' بنسبة 83 بالمائة و لافوم 'ت' بنسبة 17 بالمائة. لم تسجل الأنواع النسيجية الأخرى. وفقا لتصنيف ميرفي، المرحلة الثالثة هي الغالبة (62 بالمائة)، المراحل الثانية والرابعة تمثل 19 بالمائة لكل واحدة .

مدة الدعم تتراوح بين 2 و 37 يوما مع متوسط 14 يوم، تلقى جميع المرضى العلاج الكيميائي. المضاعفات الرئيسية تتمثل في متلازمة تحلل الورم (69 بالمائة) والعدلات الحموية (52 بالمائة). 42 بالمائة من المرضى كانوا في غفران كامل، 19 بالمائة شفوا، 8 بالمائة انتكسوا و 55 بالمائة توفوا من بينهم وفيات حدثت قبل بدء العلاج في 11 بالمائة من الحالات .

على ضوء هذه النتائج، التأخر في تشخيص و علاج الأورام اللمفاوية غير الهودجكينية و كذلك الفرص الحالية المحدودة في دعم المضاعفات خصوصا الأيضية تفسر معدل الوفيات المرتفع وبالتالي الدور الهام للتشخيص المبكر وتعدد التخصصات.



BIBLIOGRAPHIE

- 1- A. Delarue, C. Bergeron, F. Mechinaud-Lacroix, C. Coze, M. Raphael, C. Patte, pour le « Comité Lymphome » de la SFCE. Lymphome non-Hodgkinien de l'enfant : prise en charge chirurgicale lors d'un tableau abdominal révélateur. *J Chir* 2008,145, N°5.
- 2- M. Harif, A. Quessar, S. Benchckroun. Les lymphomes non Hodgkiniens de l'enfant : une maladie curable. *Espérance médicale* 2002, vol 9, N° 80.
- 3- 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.
- 4- A.BARUCHEL. Lymphomes malins non hodgkiniens. IN *Hématologie de l'enfant. Médecine-sciences Flammarion. Edition 1995 : 357-374.*
- 5- 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.
- 6- J. Mora, DA. Fillipa, J. Qin, N. Wollner. Lymphoblastic lymphoma of childhood and the LSLA2-L2 protocol. The 30-years experience at memorial Sloan-Kettering cancer center. *Cancer* 2003, 98: 1283-91.
- 7- ES. Gray, NM. Smith. *Paediatric surgical pathology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995.*
- 8- A. Nakagawa, S. Nakamura, H. Nakamine, T. Yoshino, T. Takimoto, K. Horib, et al. Pathology review for paediatric non hodgkinien lymphoma patients in Japan: report from the japan association of childhood leukaemia study (JACLS). *Eur J cancer* 2004, 40: 725-33
- 9- R. West. Childhood cancer mortality: International comparisons 1955-1974. *World Health Statistics*1984, 3: 798,
- 10- C. Patte. Non-hodgkinien's Lymphoma. *European journal of cancer*, vol 34 N 3 1998 , pp 359-363.

- 11- A. Shad, I. Magrath. Non-hodgkin's lymphoma. *Pediatrics clinics of north America* 1997, volume 44 number 4.
- 12- J. Hachim, K. Maani, H. Hadj Khalifa . Les lymphomes non Hodgkiniens de l'enfant. *Rev Mar Mal Enf* 2004, 4: 28-34.
- 13- LA. Ries, RW. Miller, M. Smith: Cancer in children (ages 0-14 and ages 0-19). In Miller B, Ries LA, Hankey B (eds): *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1990*. US Dept of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD
- 14- IT. Magrath. African Burkitt's lymphoma: History, biology, clinical features, and treatment. *Am J Ped Hem Onc* 1991; 13:222-246.
- 15- I. Magrath. Small non cleaved cell lymphoma. In: Magrath I (ed) *The Non Hodgkin's lymphomas*. Edward Arnold/Hodder and Sloughton, 1990 London: pp 256-278.
- 16- FF. Madanat, SS. Amr, MS. Tarawneh, et al. Burkitt's lymphoma in Jordanian children: Epidemiological and clinical study. *J Trop Med and Hyg* 1986, 89:189-191.
- 17- J-Y . Blay, D.Louis, E. Bouffet, P. Thiesse, P. Biron, M. C. Favrot, M. Brunat-Mentigny, T. Philip. Management of non Hodgkin's Lymphoma. *Blood reviews* 1991, 5: 90-97.
- 18- F K. Nkrumah, C L M. Olwenv. Clinical features of Burkitt's lymphoma: the african experience. In: Lenoir G M et al (eds) *Burkitt's lymphoma, a human cancer model*. IARC publications 1985, Lyon, pp 87-95.
- 19- T. Philip. Burkitt's lymphoma in Europe. In: Lenoir G M et al (eds) *Burkitt's lymphoma, a human cancer model*. IARC Scientific publications 1985, Lyon, pp 107-118.
- 20- 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.
- 21- AH. Filipovitch, A. Mertens, L. Robison, et al. Lymphoproliferative disorders associated with immunodeficiency. In Magrath IT (ed): *The Non-Hodgkin's Lymphomas*, ed. 2. London, Edward Arnold, in press. 1996.
- 22- BU. Mueller, AT. Shad, IT. Magrath et al. Malignancies in children with HIV infection. In Pizzo PA, Wilfert CM (eds): *Pediatric AIDS: The Challenge of HIV Infection in Infants, Children and Adolescents*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993, pp 603-622.
- 23- A. Shad , K. Bhatia , N. Hamdy , et al. Pediatric HIV associated non Hodgkins lymphomas. *Proceedings of American Association for Cancer Research* 1994, 35:191.
- 24- CS. Foster, FK. Nkrumah. Non Hodgkinien lymphomas. In : Sinniah D, d'Angio GJ, eds. *Atlas of pediatric oncology* 1996. London: Arnold.
- 25- V. Gandemer, V, Verkarre, P. Quartier, N. Brousse, S. Blanche. Lymphomes chez les enfants infectés par le VIH-1. *Arch Pédiatr* 2000 ; 7 : 738-44.
- 26- D. Cristina stefan, D. Stones, R. Newton. Burkitt Lymphoma in South Africa children: one or two entities?. *Transfusion and apheresis Science* 44 2011, 191-194.
- 27- EA. Engels, RJ. Biggar, HI.Hall, H. Cross, A. Crutchfield, JL. Finch, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer* 2008;123 (1):187-94.
- 28- M. Granovsky, B. Mueller, S. Nicholson, P. Rosenberg, S. Rabkin. Cancer in HIV-infected children: a case series from the Children's Cancer Group and the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 16 : 1729-35.

- 29- J. Evans, D. Gibb, F. Holland, P. Tookey, J. Pritchard, A. Ades. Malignancies in UK children with HIV infection acquired from mother to child transmission. *Arch Dis Child* 1997 ; 76 : 330-3.
- 30-D. Nadal, R. Caduff, E. Frey, S. Hassam, D. Zimmermann, J-M. Seigneurin, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in four children infected with the HIV. Association with EBV and treatment. *Cancer* 1994 ; 73 : 224-30. Mikol J, Costagliona D, Polivka.
- 31- S. Abramson, P. Price MD. *Facr. Imaging of Pediatric Lymphomas. Radio Clini N Am* 2008, 46: 313-338.
- 32- A M Davison, P A McKinney, C C Bailey, I Lewis, R A Cartwright, C O'Brien. Childhood lymphoma in Yorkshire. *J Clin Pathol* 1992,45:130-134
- 33-A. Nakagawa, S. Nakamura, H. Nakamine, T. Yoshino, T. Takimoto, K. Horibe, K. Ueda. Pathology review for paediatric non-Hodgkin's lymphoma patients in Japan: a report from the Japan association of childhood leukaemia study (JACLS). *European Journal of Cancer* 2004, 40 : 725-73.
- 34- G. Brubaker, AG. Levin, CM. Steel, et al. Multiple cases of Burkitts lymphoma and Other neoplasms in the families of the N Mara district of Tanzania. *Inter J Cancer* 1980, 26:165-170.
- 35- M S R . Hutt, D P Burkitt, Aetiology of Burkitt's lymphoma. *The Lancet*, 1973.
- 36- D. Jonathan. D.Buckley. Pesticide Exposures in Children with Non-Hodgkin lymphoma. *American CANCER society* 2000, Volume 89 Number 11.
- 37- J. Adami, B. Glimelius, S. Cnattingius, A. Ekblom, SH. Zahm, M. Linet, et al. Maternal and perinatal factors associated with non-Hodgkin's lymphoma among children. *Int J Cancer* 1996;65:774-7.
- 38- M. Luisa. Une étude européenne multicentrique sur la maladie caelique et les lymphomes non Hodgkiniens. *European Journal of gastroentérologie et hépatologie* 2006, Volume 18 - Numéro 2 : pp 187-194.

- 39- A. Bener , S. Denic , S. Galadari. Longer breast-feeding and protection against childhood leukaemia and lymphomas. *European Journal of Cancer* 2001, 37:234±238.
- 40 - CM. Van Duijn, HA. Van Steensel-Mol. Infant feeding and childhood cancer. *Lancet* 1988, 796±797.
- 41- E. Petridou, D. Trichopoulos, V. Kalapothaki, et al. The risk profile of childhood leukaemia in Greece: a nationwide case±control study. *Br J Cancer* 1997, 76: 1241±1247.
- 42- SF. Lyons, DN. Liebowitz. The roles of human viruses in the pathogenesis of lymphoma. *Semin Oncol* 1998, 25:461±475.
- 43- R. Lai, LM. Weiss. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1998, 109, 508±510.
- 44- LJ. Kinlen, M. Dickson, CA. Stiller. Childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma near large rural construction sites, with a comparison with Sellafeld nuclear site. *Br Med J* 1995, 310: 763±768.
- 45- LJ. Kinlen. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1995, 71: 1±5.
- 46- I. Magrath. The pathogenesis of Burkitt lymphoma. *Adv cancer Res* 1990, 55: 133-270.
- 47- J M. Seigneurin. Infection à virus Epstein-Barr. *Encyclopédie médico-chirurgicale* 8-070-k-10.
- 48- M. Anderson, G. Klein, JL. Ziegler, W. Henze. Association of Epstein-Barr viral genome with American Burkitt lymphoma. *Nature* 1976, 260 : 357-59.
- 49- T Philip, C Bergeron, Le lymphoma de Burkitt : un modèle de la cancérologie pédiatrique. *Arch pédiatr* 2000 , 7 : 924-6.

- 50- Y. Ladjadj, T. Philip, GM. Lenoir, FZ. Tazerout, K. Bendisari, R. Boukheloua, P. Biron, M. Brunat-Mentigny, M. Aboulola. Abdominal Burkitt type lymphomas in Algeria. *Br J Cancer* 1984, 49: 503-512.
- 51- N. Otmani, M. Khattab . Oral Burkitt's lymphoma in children: the Moroccan experience. *Int J Oral Maxillo fac Surg* 2008, 37: 36-40.
- 52- JC. Chan, TTC.Yip, WYW. Tsang et al. Detection of Epstein-Barr virus in hodgkin's disease occuring in a oriental population. *Hum Pathol* 1995, 26: 314-31.
- 53- 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.
- 54- H. Kafé, J. Wechsler, P. Gaulard, B. Gosselin. Le virus d'Epstein-Barr: implication en pathologie. *Ann Pathol* 1998, 18, No1, p. 16-28.
- 55- N. Brousse, V. Vasiliu, J. Michon, D. Canioni. Les lymphomes non Hodgkinens de l'enfant. *Ann Pathol* 2004, 24 : 574-86.
- 56- R. Carl. MD Kjeldsberg, F. Jonh. ME. Wilson and W. Costan. Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. *Hum Path* 1983, 14:612-627.
- 57- C. Patte, A. Bernard, J M. Caillaux, T. Philip, A. Robert, C. Rodarv. Lvmphomes malins non Hodekiniens. In: *Cancers de l'enfant'*. Lemerle J (ed) FlammaGon Medecine Science1989, Paris, pp 288-313.
- 58- C. Pais, A. Hammami, H. Kim, and Abdel H. Ragab. Non-Hodgkin's Lymphoma Presenting as a Rectal Polyp in a Child. *Journal of Pediatric Surgery*, Vol 25, No 12 (December) 1990, pp 1280-1282.
- 59- M. Fikri, R. Dafiri. Le lymphome primitif du foie : à propos d'un cas pédiatrique. *J Radiol* 2006, 87:311-3.

- 60- G. Ramos, M. Murano, BM. De Oliveira, LPF. De Castro, MB. Viana. Primary Hepatic Non-Hodgkin's Lymphoma in Children: a Case Report and Review of the Literature. *Med Pediatr Oncol* 1999, 28:370-2.
- 61- V. Vilgrain, Y. Menu. *Imagerie du foie, des voies biliaires, du pancréas et de la rate. Médecine-Sciences. Flammarion* 2002.
- 62- 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.
- 63- IT. Magrath: African Burkitt's lymphoma: History, biology, clinical features, and treatment. *Am J Ped Hem Onc* 1991, 13:222-246.
- 64- PA. Meyers, VP. Potter, N. Wollner, et al. Bowel perforation during initial treatment for childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1985. 56259-261.
- 65- L. Natalie, J. Bass. Poor Outcome of Gastrointestinal Perforations Associated With Childhood Abdominal Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Pediatr Surg*, 34:1169-1174.
- 66- K. Milcent, S. Franchi-Abella, S. Larrar, C. Guitton, D. Valteau-Couanet, I. Kone´-Paut, B. Bader-Meunier. Fibrose rétropéritonéale et lymphome chez un enfant de 15 ans. *Archives de Pédiatrie* 2008, 15:1756-1759.
- 67- WM. Crist, DR. Kelly, AH. Ragab. Predictive ability of Lukes- Collins classification for immunologic phenotypes of childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1981, 48:2070.
- 68- K. Bouayad. Une tuméfaction amygdalienne unilatérale savoir évoquer un lymphome. *Archives de pédiatrie* 13 2006, 1460-1462.
- 69- F. Cinar. Significance of asymptomatic tonsil asymetry. *Otolaryngol head neck surg* 2004, 131:101-3.
- 70- RG. Berkowitz, M. Mahadevan. Unilateral tonsillar enlargement and tonsillar lymphoma in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999, 108: 876-9.

- 71- W.F. McGuirt, Jr, J.P. Little, Laryngeal cancer in children and adolescents, *Otolaryngol. Clin. North Am.* 30 (2) 1997, 207_/214.
- 72- Y. Cachin, G. Schwaab. Les tumeurs malignes cervicofaciales de l'enfant : Répartition histologique et topographique. Etude de 299 cas traités à l'institut Gustave Roussy. 1959_/1977, in: J. Leroux-Robert, J. Bourguet (Eds.), les tumeurs cervico-faciales de l'enfant, Masson, Paris, 1978, pp. 29- 36.
- 73- G. Palenzuela, F. Bernard, Q. Gardiner, M. Mondain . Malignant B cell non-Hodgkin's lymphoma of the larynx in children with Wiskott Aldrich syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2003, 67, 989-993.
- 74- PM. Som. Salivary glands. In: Som PM, Bergeron RT, editors. *Head and neck imaging*. St. Louis, MO: Mosby, 1991, 341_/3.
- 75- A. Deniz, A.Okan , A.Canan , M. Nozmen, B. Yalcin. Involvement of the thyroid and the salivary glands in childhood non- Hodgkin's lymphomas at initial diagnosis. *European Journal of Radiology* 2002, 44: 228-231.
- 76- P. Merkus, M.P. Copper, M.H. Van Oers, P.F. Schouwenburg, Lymphoma in the ear, *ORL J. Otorhinolaryngol Relat Spec* 2000, 62: 274-277.
- 77- G. Katona , Z. Csakanyi, G. Kovacs. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma presenting as a malignant ear tumour in a five-month-old child. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology Extra* 2008, 3: 85-89.
- 78- G.D. Leonard, E. Posadas, P.C. Herrmann, V.L. Anderson, E.S. Jaffe, S.M. Holland, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in Job's syndrome: a case report and literature review, *Leuk. Lymphoma* 2004, 45: 2521-2525.
- 79- N. Segal, M. Puterman, A. Gatot ,J. Kapelushnik, D. Benharroch. Peripheral T-cell lymphoma presenting as nasal papilloma in a child with hyper IgE syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology Extra* 2007, 2, 85-87.
- 80- A. d'Andon, G. vassal, O. Hartmann, D. Couanet, C Patte. Les lymphomes non Hodgkiniens. Institut Gustave-Roussy, janvier 2004.

- 81- 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.
- 82- B. Edeiken Monroe, J. Edeiken, E. Kim. Radiologic concepts of lymphoma of bone. Radiologic Clinics of North America 1990, 28:824-64.
- 83- X. Demondion, Boutry N, Thomine C, Castanet P, Cotten A. Imagerie des atteintes osseuses lymphomateuses .Feuillets de Radiologie 1997, 37:268-274.
- 84- BR. Parker, S. Marglin, RA. Castellino. Skeletal manifestations of leukemia, Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma. Sem. Oncolo 1980, 15:302-15.
- 85.-E. De Kerviler, J. Frija. Imagerie ostéoarticulaire. Pathologie générale. Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, 1998, 105-10.
- 86- EM. Braunstein , SJ. White . Non Hodgkin's lymphoma of bone. Radiology 1980,135:59 63.
- 87- L. Kacemi, M. Chellaoui et R Dafiri. Localisation calcanéenne et ovarienne d'un lymphome non hodgkinien chez l'enfant. J Radiol 2004, 85:47-8.
- 88- J. Gabarre, B. Bikandou , Binet JL. Localisations des lymphomes. Rev Prat 1993, 43:1633-9.
- 89- V.Saha, OB. Eden , IM. Harm and R. Carter (1993) Non mediastinal T non-Hodgkin's lymphoma of childhood 1985-9 I. In *Proceedings of the Fifth International Conference on Malignant Lymphomas*, p 138. June 1993, abstract TI IO. Lugano, Switzerland.
- 90 -C. Patte , J. Michon, H.Behrendt et al. Updated results of the LMB 89 protocol of the SFOP (French Pediatric Oncology Society) for childhood B-cell lymphoma and leukemia (ALL). *Proceedings of the Sixth International Conference on Malignant Lymphomas*, June 1996, abstract 96. Lugano, Switzerland.

- 91- L. Brugières , C.Patte , H. Pacquement et al. Large cell anaplastic lymphoma in children: therapeutic results in 75 patients treated with 3 consecutive polychemotherapy regimens. In *Proceedings of the Fifth International Conference on Malignant Lymphomas*, June 1993, abstract 86, p 64. Lugano, Switzerland.
- 92-D. Frappaz, C.Patte, J.Michon et al for the SFOP. 14 relapses out of 225 children from the SFOP non-Hodgkin's B lymphoma LMB-89: TTT and survival. In *Proceedings of the 25th Meeting of the International Society of Paediatric Oncology*, October 1993, San Francisco. Gasparini M, Lombardi F & Fossati-Bellani F (1988) Localized non-Hodgkin's.
- 93- J.Donadieu, C. Patte,C. Kalifa and J. Lemerle. Problèmes diagnostiques et thérapeutiques posés par les lymphomes malins non-Hodgkiniens d'origine rénale chez l'enfant. *Archivres Françaises de Pédiatrie* 1992, 49: 699-704.
- 94- M.Borivoj, M.Gordan, M. Vujanic, D. Zamurovic, N.Rasovic, D. Vujic . Non-Hodgkin's lymphoma of the Uterus and CNS. *Pediatr Neurol* 2000, 23:69-72.
- 95- G. Onimoe, S. Kahwash, A. Termuhlen, G.Thomas, E. Varga, M J. Rose. Bilateral Burkitt Lymphoma of the Ovaries:A Report of a Case in a Child withWilliams Syndrome. Volume 2011, Article ID 327263, 4 pages.
- 96- Y. Koksai , H. Kıratlı, A. Varan , Z. Akç_oren, M. Buyukpamukc. Primary lacrimal sac non-Hodgkin's lymphoma in a child. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2005 69, 1551-1553.
- 97- JH. Dalle, F. Mechinaud, J Michon et al. Testicular disease in childhood b-cell non-hodgkin's lymphoma : the french society of pediatric oncology experience. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 2397-2403.
- 98- OW. MWANDA. Clinical characteristics of Burkitt's lymphoma seen in Kenyan patients. *East Afr Med J* 2004, S78-S89.

- 99- T. Philip, R. Pinkerton, P. Biron et al. Effective multiagent chemotherapy in children with advanced B cell lymphoma: who remains the high risk patients?. *British journal of Haematology* 1987, 65: 159-164.
- 100- National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982, 49: 2112-2135.
- 101- ME. Kadin, MC. Kinney. Pathogenesis of Ki-1⁺ lymphomas. *In* Magrath IT (ed): *The Non-Hodgkin's Lymphomas*, ed. 2. London, Arnold, 1996, pp 443-458
- 102- NL. Harris, ES. Jaffe, J. Diebold et al. World health organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting- Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol*, 1999, 17: 3835-3849.
- 103- G. Mary Pauline. Non-Hodgkin's lymphoma: current management. *Current Paediatrics* 2003, 13 : 207-212.
- 104- M C. Favrot, I. Philip, T. Philip, J. Portoukalian, J F. Doré, G M. Lenoir. *Journal of the National Cancer Institute*. 1984, 73: 841-847.
- 105- J. Sandlund, I. Magrath. Lymphoblastic lymphoma. *In*: Magrath I (ed) *The Non Hodgkin's lymphomas*. Edward Arnold/Hodder and Sloughton, London, 1990, pp 240-255.
- 106- A. Bernard, L. Boumsell, E L. Reinherz et al. Cell surface characterisation of malignant T cells from lymphoblastic lymphoma using monoclonal antibodies: evidence for phenotypic differences between malignant T cells from acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. *Blood* 1998, 57: 1105-1111.
- 107- A. Bernard, SB. Murphy, S. Melvin, et al. Non-T, non-B lymphomas are rare in childhood and associated with cutaneous tumor. *Blood* 1982, 59: 549-554.

- 108- J. Cossman, TM. Chused , R.Fisher, et al. ES Diversity of immunological phenotypes of lymphoblastic lymphoma. *Cancer Res* 1983, 43:4486-4490.
- 109- T. Grogan, C.Spier, DP.Wirt, et al. Immunologic complexity of lymphoblastic lymphoma. *Diagn Immuno*1986, 14:81-88.
- 110- MP. Link, JJ. Shuster, CW.Bernard , et a1. Nine weeks of chemotherapy without radiotherapyis sufficient treatment for most children with localized non-Hodgkin's lymphoma. *Proc Am SOC Clin Oncol* 1993, 12:1309.
- 111- ID.Dube , SC. Raimondi, D. Pi, et al. A new translocation, t(10;14)(q24;q11), in T cell neoplasia. *Blood*1986, 67:1181-1184.
- 112- I. Magrath, V.Jain, E.Jaffe. The small non-cleaved cell lymphomas. *In* Knowles D (ed):*Neoplastic Hematopathology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992, p 749.
- 113- 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.
- 114- SW.Morris, MN. Kirstein, MB. Valentine, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science* 1994, 263:1281-1284.
- 115- MM. Le Beau, MA. Bitter, RA. Larson, et al. The t(2;5) (p23;q35). A recurring chromosomal abnormality in Ki-1⁺ anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia* 1989, 3:866.
- 116- DY.Mason, C.Bastard, R. Rimokh, et al. CD30⁺ large cell lymphomas (Ki-1 lymphoma) are associated with a chromosomal translocation involving 5q35. *Br J Hematol* 1990, 74:161.
- 117- M.Markman. Common complications and emergencies associated with cancer and its therapy. *Clev Clin J Med* 1994, 61:105.

- 118 -A. Shad. Complications in the management of non-Hodgkin's lymphoma. *In* Magrath IT (ed): *The Non-Hodgkin's Lymphomas*, ed. 2. London, Arnold, 1996, pp 597-630.
- 119- F. Barriga, I. Magrath, W.Wilson. Complications in the management of non Hodgkin's lymphoma. *In*: Magrath I (ed) *The Non Hodgkin's lymphomas*. Edward Arnold/ Hodder and Sloughton, London 1990, pp 227-238.
- 120- S. Halpern, J. Chatten, AT. Meadows , et al. Anterior mediastinal masses: Anesthesia hazards and other problems. *J Pediatr* 1983, 102: 407-410.
- 121- HH. Mahmoud, G. Leverger, C.Patte, E.Harvey, F.Lascombes. Advances in the management of malignancy- associated hyperuricemia. *Br J Cancer* 1998, 77(suppl,4): 18-20.
- 122- C. Patte, C. Sakiroglu, S. Ansoborlo et al. Urate-oxydase in the prevention and treatment of metabolic complications in patients with B-cell lymphoma and leukemia, treated in the societe Française d'Oncologie pédiatrique LMB89 protocol. *Ann Oncol* 2002, 13: 789-795.
- 123- K. Seidemann, U. Meyer, P. Jansen et al. Impaired renal function and tumor lysis syndrome in pediatric patients with non-hodgkin's lymphoma and B-ALL. Observations from the BMF-trials. *Klin Padiatr* 1988, 210: 279-284.
- 124- RC. Chasty, JA. Luin-Yin. Acute tumor lysis syndrome. *Br J Hosp Med* 1993, 49:488.
- 125- DR. Fleming, B. Doukas . Acute tumor lysis syndrome in hematological malignancies. *Leukemia and Lymphoma* 1992, 8:315.
- 126- KR. Hande , GC. Garrow. Acute tumor lysis syndrome in patients with high grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1994, 94:133.
- 127- 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.

- 128- A. Kedar, W.Grow, RF. Neiberger. Clinical versus laboratory tumor lysis syndrome in children with acute leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1995, 12 : 129-34.
- 129- F. Dreyfus. Syndrome de lyse tumorale: épidémiologie et facteurs de risque. *Réanimation* 2005, 14: S217-S220.
- 130- SC. Goldman, JS. Holcenberg, JZ. Finklestein 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.
- 131- CH. Pui, HH. Mahmoud, JM. Wiley et al. Recombinant urate oxydase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol* 2001, 19: 697-704.
- 132- 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.
- 133- JO. Armitage. Chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1992, 5:840.
- 134- JC. Arseneau, GP.Canellos, PM.Banks, et al. American Burkitt's lymphoma: A clinicopathological study of 30 cases. I: Clinical factors relating to long term survival. *Am J Med* 1975, 58: 314-321.
- 135- D.Burkitt. Long term remissions following one and two dose chemotherapy for African lymphoma. *Cancer* 1967, 20:756-759.
- 136- L. White, SE.Seigel, TC.Quah . Non Hodgkins lymphomas in children 11: Treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 1992,1: 73.
- 137- N.Wollner, JH. Burchenal, PH. Liebermann, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in children: A comparative study of two modalities of therapy. *Cancer* 1976, 37: 123-134.

- 138- JL.Ziegler. Treatment results of 54 American patients with Burkitt's lymphoma are similar to the African experience. *N Engl J Med* 1977, 29: 775-80.
- 139- I.Magrath, M. Kadin . Large cell lymphoma in children. In: Magrath I (ed) *The Non Hodgkin's lymphomas*. Edward Arnold/Hodder and Sloughton. London 1990, 279-292.
- 140- M. Cairo, M.Krailo, M.Morse et al. Disseminated non-lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma(DNLNHL) of childhood: a randomized phase II trial of short intensive treatment. In *Proceedings of the Sixth International Conference on Malignant Lymphoma*, June 1996, abstract 93. Lugano, Switzerland.
- 141- T. Philip, C. Bergeron, D. Frappaz. Management of paediatric lymphoma. *Baillière's Clinical Haematology* 1996, Vol. 9, No. 4.
- 142- A. Al-Attar, A. Attra , R. A1-Bagdadi et al . 'Debulking' surgery is unnecessary in advanced abdominal Burkitt's lymphoma in Iraq. *British Journal of Cancer* 1989, 59: 610-612.
- 143- MP. Sullivan, L. Ramirez. Curability of Burkitt's lymphoma with high-dose cyclophosphamide- high-dose methotrexate therapy and intrathecal chemoprophylaxis. *Journal of Clinical Oncology* 1985, 3: 627-635.
- 144- C. Patte. Childhood non-Hodgkin's lymphoma: recent advances. *European Journal of Cancer Supplements* , Volume 1 (6) ,2003.
- 145- C.Patte , C.Kalifa , F. Flamant, et al. Results of the LMT81 protocol, a modified LSA2L2 protocol with high dose methotrexate, on 84 children with non-B-cell (lymphoblastic) lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 1992, 20: 105-113.
- 146- S. Muller-Wehrich, G. Henze, E. Odenwald , et al. BFM trials for childhood non- Hodgkin's lymphomas. In Cavalli F, Bonadonna G, Rozenswieg M (eds): *Malignant Lymphomas and Hodgkin's disease: Experimental and Therapeutic Advances*. 1985, pp 633-642.

- 147- A. Reiter, M.Schrappé, R. Parwaresch , et al. Non-Hodgkin's lymphoma of childhood and adolescence: Results of a treatment stratified for biological sub-types and stage a report of the BFM group. *J Clin Oncol* 1995, 13: 359.
- 148- MP. Link, JJ. Shuster, SS.Donaldson, CW.Berard, SB. Murphy. Treatment of children and young adults with early stage non Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1997, 337, 1259±1266.
- 149- T. Philip, O. Hartmann , P. Biron et al. High dose therapy and autologous bone marrow transplantation in partial remission after first line induction therapy for diffuse non Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1988, 6: 1118-1124.
- 150- J. Lemerle. Treatment of B cell non Hodgkin lymphomas of childhood in Europe: recent and on-going studies. In: Lenoir G M et al (eds) *Burkitt's lymphoma, a human cancer model* 1985. IARC Scientific publications, Lyon, pp 383-398.
- 151-B. Coiffier , E. Lepage, J. Briere et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002, 346: 235-242.
- 152- G. Lavign, I. Diaz, A. Arnaud, J F. Schved, A. Sotto, J P. Lavigne. Prise en charge et prévention de l'épisode infectieux lors des neutropénies fébriles. *SPECTRA BIOLOGIE* n° 158, Avril 2007.
- 153- 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.
- 154- 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.

- 155- 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.
- 156- 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.
- 157- G. Csako, IT.Magrath, R.Elin. Serum total and isoenzyme lactate dehydrogenase activity in American Burkitt's lymphoma. *Am J Clin Pathol*1982, 78:712-717.
- 158- C H. Pui, S. Ip, P. Kung et al. High serum IL-2R levels are related to advanced disease and a poor outcome in childhood non Hodgkin's lymphoma .*Blood* 1987, 70: 624-628.
- 159- Laver J H, Mahmoud H, Pick T E et al. Results of a randomized phase III trial in children and adolescents with advanced stage diffuse large cell non-Hodgkin's lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leuk Lymph* 2001; 42: 399-405.
- 160- Williams D M, Hobson R, Imeson J, Gerrard M, McCarthy K, Pinkerton C R. Anaplastic large cell lymphoma in childhood: analysis of 72 patients treated on the United Kingdom Children's Cancer Study Group chemotherapy regimen. *Br J Haematol* 2002; 117: 812-820.
- 161- Atra A, Gerrard M, Hobson R et al. 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: 2281-2285.

- 162- 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.
- 163- 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 B-cell leukemia: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2017-2025.
- 164-Atra A, Gerrard M, Hobson R et al. Outcome of refractory B cell acute lymphoblastic leukaemia and B cell non-Hodgkin's lymphoma treated with the UKCCSG 9003/9002 protocols. *Br J Haematol* 2001; 112: 965-968
- 165- 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
- 166- A.Hagenbeek, T. Philip, D. Bron, et al. The Parma international randomized study in relapsed non Hodgkin lymphoma: 1st interim analysis of 128 patients (as of 15 January 1991: 153 patients). *Bone Marrow Transplant* 1991, 7(Suppl2):142.
- 167- Favrot M, Philip T Bone marrow purging. *In* Magrath IT (ed): *New Directions in Cancer Treatment*. Heidelberg, Springer Verlag, 1989, pp 34-43.