



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



Année: 2020

Thèse N°: 21

ÉVALUATION DE LA PREHASE PAR CYCLOPHOSPHAMIDE DANS LE TRAITEMENT DE LYMPHOME DE BURKITT DE L'ENFANT

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Soukaina BEN DRISS ALAMI

Née le 03 Mars 1991 à Tétouan

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Lymphome; Burkitt; Enfant; Chimiothérapie; Cyclophosphamide

Membres du Jury :

Monsieur Mohammed KHATTAB

Professeur de Pédiatrie

Madame Maria EL KABABRI

Professeur de Pédiatrie

Madame Laila HESSISEN

Professeur de Pédiatrie

Madame Amina KILI

Professeur de Pédiatrie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

صدق الله العظيم



**MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**



DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

DECEMBRE 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

NOVEMBRE ET DECEMBRE 1985

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

JANVIER, FEVRIER ET DECEMBRE 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

DECEMBRE 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –**Doyen de la FMPR**
Neurologie

JANVIER ET NOVEMBRE 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

FEVRIER AVRIL JUILLET ET DECEMBRE 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- **Doyen de FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique **Méd. Chef Maternité des Orangers**
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV Rabat**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC + Directeur du Médicament**

DECEMBRE 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale **Doyen de FMPT**
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie



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

MARS 1994

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

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

MARS 1994

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

MARS 1995

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

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

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

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

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

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



Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

DECEMBRE 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

NOVEMBRE 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

NOVEMBRE 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

JANVIER 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI AI Montacer
Pr. ECHARRAB EI Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

NOVEMBRE 2000

Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur Hôp. Mil. d'Instruction Med V Rabat**

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp. Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie **Directeur Hôp. My Youssef**
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



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

DECEMBRE 2000

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

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

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

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

DECEMBRE 2002

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

JANVIER 2004

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

Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

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

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



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

JANVIER 2005

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

AVRIL 2006

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

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



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

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

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

DECEMBRE 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

MARS 2009

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

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

Chirurgie Générale

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



Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

OCTOBRE 2010

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

DECEMBRE 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

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

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

Anatomie Pathologique



MAI 2012

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

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

*** Enseignants Militaires**

FEVRIER 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSNGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. EL FATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation



Pr.EN-NOUALI Hassane *
 Pr.ERRGUIG Laila
 Pr.FIKRI Meryem
 Pr.GHFIR Imade
 Pr.IMANE Zineb
 Pr.IRAQI Hind
 Pr.KABBAJ Hakima
 Pr.KADIRI Mohamed *
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr.MEDDAH Bouchra
 Pr.MELHAOUI Adyl
 Pr.MRABTI Hind
 Pr.NEJJARI Rachid
 Pr.OUBEJJA Houda
 Pr.OUKABLI Mohamed *
 Pr.RAHALI Younes
 Pr.RATBI Ilham
 Pr.RAHMANI Mounia
 Pr.REDA Karim *
 Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr.SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan *
 Pr.ZERHOUNI Hicham
 Pr.ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr.BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila

Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie



Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pr. ZALAGH Mohammed
PROFESSEURS AGREGES :
DECEMBRE 2014

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

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

JANVIER 2016

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

JUIN 2017

Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

ORL



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

Dermatologie
Rhumatologie

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



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

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

Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Biochimie-chimie
Physiologie
Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018

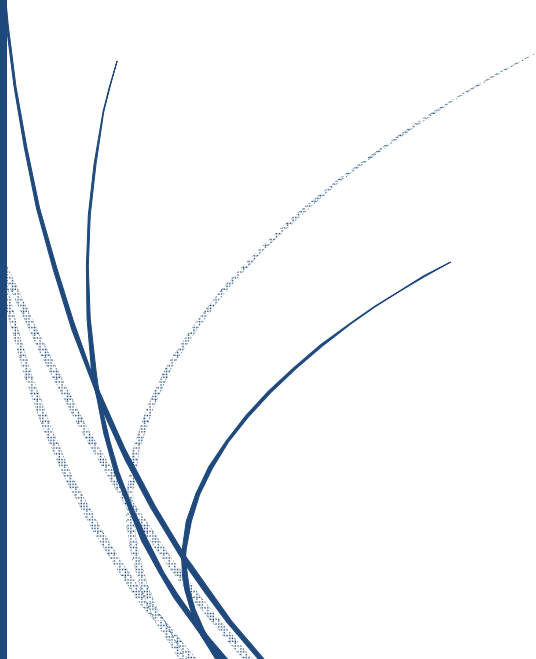
Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines





Dédicaces





Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A ma chère mère

Haffida RAKOUN

*A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment
de mon existence avec son intarissable tendresse,
à celle à qui je dois le meilleur de moi-même.*

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté
par excellence et l'exemple du dévouement.*

Tu n'as pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

*Tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours
pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait
être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites
pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner
depuis ma naissance.*

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

*Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé,
longue vie et bonheur.*

A mon cher père

Mofadal BEN DRISS ALAMI

Pour l'affection, la tendresse et l'amour que tu m'as toujours donné,

Pour le sacrifice et le dévouement dont tu as toujours fait preuve,

Pour l'encouragement sans limites que tu ne cesses de manifester.

Tu m'as entouré d'une grande affection, et tu as été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.

Sans tes précieux conseils, tes prières, ta générosité et ton dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.

Tu m'as apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin.

Tu as veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.

Tu m'as appris comment affronter la vie, et c'est grâce à ton enseignement des valeurs et du devoir que j'ai pu m'accomplir.



*A mes chers frères, Mohammad et Omar**

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes mes sentiments
d'amour et de tendresse envers vous, puisse l'amour
et la fraternité nous unissent à jamais.*

Je vous remercie pour votre soutien et encouragement.

*Je prie dieu pour que vous réalisiez tout
ce que vous souhaitez dans la vie.*



A la mémoire de mes grands-parents

*Vous êtes toujours présents dans mon cœur
et je ne cesse de prier Dieu pour que votre âme repose en paix.*

A mes tantes et mes oncles

A tous les membres de ma famille, petits et grands

*Veillez trouver dans ce modeste travail
l'expression de mon affection la plus sincère*



A mes amis (es)

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer
mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi
des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs
de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce
travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*



Remerciements

***A notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur KHATTAB Mohammed
Professeur au service d'Hématologie
et Oncologie Pédiatrique de Rabat***

*Nous vous sommes infiniment reconnaissants du grand honneur
que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.*

*Nous tenons à vous rendre hommage pour la qualité de votre
enseignement théorique et pratique.*

*Que votre sérieux et votre rigueur de travail, ainsi que votre
dévouement professionnel sans limites soient pour nous
un exemple à suivre.*

*Veillez accepter, chère maître, l'expression
de notre sincère respect et notre profonde reconnaissance.*

*A notre maître et rapporteur de thèse
Madame EL KABABRI Maria
Professeur au service d'Hématologie
et Oncologie Pédiatrique de Rabat*

*Vous m'avez accordé un grand honneur en me confiant
la réalisation
de ce travail. Qu'il me soit permis de vous témoigner toute
ma gratitude et mon profond respect. C'est grâce à votre esprit
didactique et rigoureux, et vos précieux conseils, que ce travail
a pu être mené à terme. Je vous remercie pour votre patience
et votre soutien et je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma
reconnaissance éternelle et de ma profonde admiration
pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.
Puisse DIEU le tout puissant vous accorder santé,
prospérité et bonheur.*

*A mon maitre et juge de thèse,
MADAME le professeur Hessissen Laila
Chef du service d'Hématologie
et Oncologie Pédiatrique de Rabat :*

*Vous nous faites un immense plaisir en acceptant
de juger notre thèse.*

*Qu'il nous soit permis de témoigner à travers
ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre
compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse,
et votre sympathie qui demeureront pour nous le meilleur exemple.*

*Que ce travail soit une occasion de vous exprimer
notre gratitude, de respect et d'admiration les plus sincères.*

*A mon maitre et juge de thèse
Professeur KILI Aamina,
Professeur au service d'Hématologie
et Oncologie Pédiatrique de Rabat*

*Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres
de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu e
n toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail.
Nous avons toujours été marqués par vos qualités humaines
et l'étendue de vos connaissances.*

*Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer
notre grande estime et notre profonde reconnaissance.*

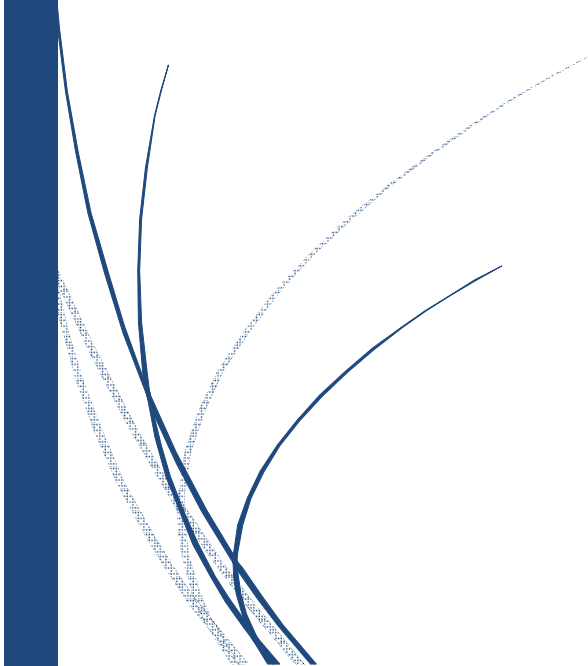


Au Docteur MOHAMMED ADNANE TAZI
Professeur à l'école nationale
de santé publique de rabat

*Je ne te remercierai jamais assez pour tout le soutien,
la sympathie et la gentillesse que tu m'accorde,
Que Dieu le tout puissant te comble de santé,
de bonheur et te prouve une longue vie pleine de joie.*



Liste des abréviations



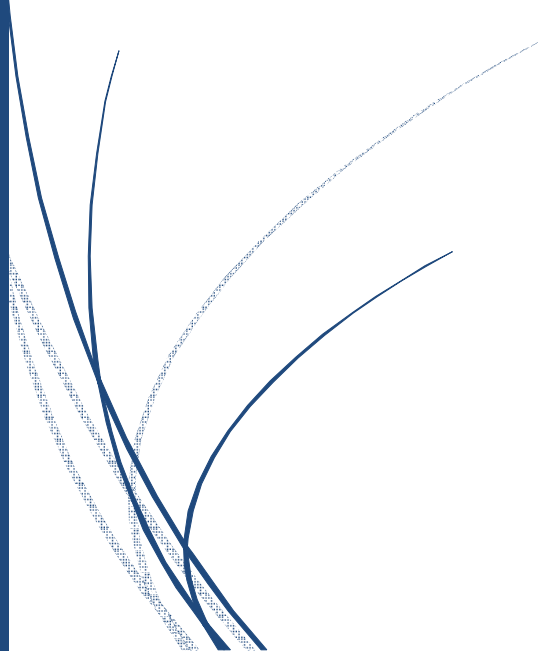
LES ABREVIATIONS

AND	: Acide desoxy ribonucleique
COP	: Cyclophosphamide Oncovin Prednisone
COPAD	: Cyclophosphamide Prednisone Oncovin Adriamycine
COPADM	: Cyclophosphamide Oncovin Adriamycine Méthotrexate
CTZ	: Chemoreceptor trigger zone
CYM	: Cytarabine Méthotrexate
EVB	: Virus Epstein Barr
G-CSF	: Granulocyte colony stimulating factor
GFAOP	: Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique
G-MCSF	: Granulocyte macrophage colony stimulating factor
HB	: Hémoglobine
HC	: Hydrocortisone
HT	: Hematocrite
Ig	: Immunoglobuline
IT	: Intrathécale
LB	: Lymphome de BURKITT
LCR	: Liquide cephalo rachidien
LDH	: Lactico deshydrogenase
LMB	: Lymphome malin B
MTX HD	: Methotrexate haute dose
NFS	: Numération formule sanguine
OPH	: Ophtalmologie
ORL	: Oto rhino laryngologie
PN :	: Polynucléaire neutrophile
SFOP	: Societe Française d'Oncologie Pédiatrique

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise
SIOP : Societe Internationale d'Oncologie Pédiatrique
SNC : Systeme nerveux central
VIH : Virus immunodéficience humain



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition annuelle des lymphomes de Burkitt par rapport au total des cancers.....	34
Figure 2 : Répartition des patients en fonction des années.	35
Figure 3 : Répartition des patients selon l'âge de diagnostic du LB.....	36
Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe.....	37
Figure 5 : Répartition des patients selon leur sexe et en fonction des tranches d'âge.....	37
Figure 6 : Répartition des patients entre le milieu rural et urbain	39
Figure 7 : Carte géographique montrant la répartition des patients en fonction des régions du Maroc.	39
Figure 8 : Répartition des LB selon la couverture sociale.....	40
Figure 9 : des patients selon le type de prélèvement histologique.....	46
Figure 10 : Répartition des patients en fonction du type d'atteinte thoracique.	48
Figure 11 : Résultats du Cytospin dans notre série	50
Figure 12 : Résultats des myélogrammes.....	50
Figure 13 : Répartition des atteintes abdominales chez les patients en fonction des Autres localisations associées.....	53
Figure 14 : Répartition des atteintes ORL chez les patients en fonction des.....	54
Figure 15 : Répartition des atteintes ganglionnaires chez les patients en fonction des autres localisations associées.....	55
Figure 16 : Répartition des patients en fonction de la classification de Murphy.....	56
Figure 17 : Répartition des cas en fonction des groupes thérapeutiques	57
Figure 18 : Evaluation après préphase des patients présentant un LB traités comme groupe B.....	59
Figure 19 : Toxicité de la préphase dans le groupe B	60
Figure 20 : Evaluation après préphase des patients présentant un LB traités comme groupe C.....	61
Figure 21 : Toxicité de la préphase dans le groupe C.....	62
Figure 22 : Répartition des cas de décès en fonction des causes	66
Figure 23 : Portrait de Denis Burkitt.....	68
Figure 24 : Histoire du lymphome de Burkitt.....	70
Figure 25 : Incidences des cancers infantiles (y compris le LB en verts) dans certaines Populations dans les années 1980.....	73

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Classification de Murphy	16
Tableau II: Critères de réponse tumorale après chimiothérapie	26
Tableau III: Évolution des patients de notre étude	63
Tableau IV : Répartitions des rechutes selon la localisation de la rechute, le moment de la rechute et leur évolution.	65

ANNEXE

EVALUATION DE LA PREPHASE PAR CPM DANS LES LYMPHOMES DE BURKITT	116
PROTOCOLE GFAOP-LMB 2005 modifié en 2009	121



Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
GENERALITES	5
1 -DEFINITION :	6
2- EPIDEMIOLOGIE :	6
3-MODELES PHYSIOPATHOLOGIQUES :	6
4-ETUDE CLINIQUE :	7
4-1- Les manifestations cliniques et principales localisations :	7
4-2 –Argument diagnostic :	8
4-3- Formes cliniques :	9
4-4-1-Lymphome de Burkitt à localisation abdominale	9
4-4-2-Lymphome de Burkitt à localisation ORL	9
4-4-3-Lymphome de Burkitt ganglionnaire périphérique.....	9
5-ANATOMO-PATHOLOGIE ET PHENOTYPE DU LYMPHOME DE BURKITT.....	10
5-1- Lymphome de Burkitt de forme classique :	10
5-2- Lymphome de Burkitt de forme « variante » ou « intermédiaire».....	11
6-DONNEES CYTOGENETIQUES ET MOLECULAIRES :	13
7-BILAN D’EXTENSION ET CLASSIFICATION :	13
8. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	18
8.1 Mise en condition :	18
8-2 Chimiothérapie	21
8-3 La chirurgie	23
8-4 La Radiothérapie	24
9 .CRETERES DE REPONSES	25
9-1 Réponse à la préphase	25
9-2 Evaluation de la rémission complète	26
MATERIELS ET METHODES	27
I. CADRE D’ETUDE :	28
II. TYPE ET DUREE D’ETUDE :	28

III. POPULATION D'ETUDE :	28
IV. SELECTION DES CAS :	28
1. Critères d'inclusion :	28
2. Critères d'exclusion :	29
V. PARAMETRES ETUDIES :	29
VI. SOURCE ET COLLECTE DES DONNEES :	31
VII. GESTION ET ANALYSE DES DONNEES :	31
RESULTATS	32
I –DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	33
1. Fréquence :	33
2. Age au diagnostic :	36
3. Sexe :	37
4. Origine géographique des patients :	38
5. Couverture sociale :	40
II- DONNEES CLINIQUES	41
1. Durée d'évolution avant l'admission.....	41
2. Circonstances de découverte :	41
2.1. Les signes généraux :	41
2.2. Les signes fonctionnels :	41
a/ Signes digestifs :	41
b/ Signes ORL :	42
c/ Autres signes :	42
3. Données de l'examen clinique :	43
3.1. Examen général	43
3.2. Examen abdominal	43
3.3. Examen des aires ganglionnaires.....	43
3.4. Autres anomalies de l'examen clinique :	43
III-IMAGERIE D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE	44
1. Echographie abdominale :	44
2. La tomodensitométrie (TDM):	45

IV -BILAN DE CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE	46
V- BILAN D'EXTENSION TUMORALE :	47
1. Bilan clinique :	47
2. Bilan radiologique	47
3. Bilan biologique	49
VI. BILAN DE RETENTISSEMENT	51
1. Bilan hydro-électrolytique	51
2. Lactate déshydrogénase (LDH) :	51
3. Bilan protidique.....	51
4. Bilan hépatique	51
5. Fonction rénale.....	51
6. Sérologies virales :	52
VII- PRINCIPALES LOCALISATIONS :	53
1. Atteinte abdominale	53
2 –Atteinte ORL.....	54
3- Ganglionnaires :.....	55
VIII- CLASSIFICATION ET GROUPES THERAPEUTIQUES	56
1-Classification de Murphy	56
2-Groupes thérapeutiques	57
IX- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	58
A-Préphase :	58
1-Groupe B.....	58
a) Evaluation de la préphase	58
b) Toxicités de la préphase	59
2-Groupe C.....	60
a) Evaluation de la préphase	60
b) Toxicités de la préphase :	61
B-Induction.....	62
C-Consolidation.....	62
D-Entretien	62

IX. EVOLUTION	63
A-Rémission complète (RC)	64
B-Rechute	64
1. 2 ^{ème} Rémission complète :	64
2. Les décès :	65
C-Décès	66
DISCUSSION	67
I. DEFINITION ET HISTORIQUE :	68
II. EPIDEMIOLOGIE.....	71
1. Fréquence et incidence	71
a-Dans le monde.....	71
b-Au Maroc	74
2. Age et Sexe :	74
a- Europe, Etats-Unis (USA) :	74
b- L'Afrique :	75
3. Les conditions économiques et géographiques :	76
III. PRESENTATIONS CLINIQUES.....	77
1. Délai de consultation	77
2. Manifestations cliniques et circonstances de découverte :	77
a. Les signes généraux :	78
b. Les signes digestifs :	79
c. Signes ORL	80
3. Présentation clinique :	81
a. Atteinte abdominale	81
b. Atteinte ORL :	82
c. Atteinte ganglionnaire.....	83
d. L'atteinte neuroméningée et médullaire :	83

IV. BILAN D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE ET D'EXTENSION	84
1. Echographie :	84
2. Radiographie thorax	85
3. La Tomodensitométrie (TDM)	85
4/ Myélogramme	86
5/ Étude du liquide céphalo-rachidien (LCR) :	86
6/ Lactate Déshydrogénase (LDH)	87
7/ Etude anatomo-pathologique	87
V. CLASSIFICATION PRONOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE [109]	89
1-Classification de Murphy	89
2. Groupes thérapeutiques :	89
VI. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	90
A. Les protocoles thérapeutiques	91
B) Complications et toxicité des cures de chimiothérapie :	99
1/ Cytopénies et infections	99
2/ Mucite :	101
3/ Le syndrome de lyse tumorale (SLT)	102
C) Résultats de la préphase des différents protocoles	103
VII. EVOLUTION GLOBALE	109
CONCLUSION	110
ANNEXES	115
REFERENCES	134



Introduction

Le lymphome de Burkitt (LB) est un lymphome non hodgkinien (LNH), caractérisé par une prolifération monoclonale de cellules lymphoïdes B matures [1].

Le LB a été décrit pour la première fois en Afrique de l'Est en Ouganda par Denis Burkitt en 1957 [2,3]. Il n'est pas resté longtemps limité au continent africain et très rapidement, des cas ont été rapportés en Europe et aux Etats Unis.

L'OMS estime son incidence annuelle à 15000 à 25000 nouveaux cas d'enfants de moins de 15 ans [4]. Il représente environ 90% des diagnostics de lymphome et 50% de l'ensemble des cancers de l'enfant en Afrique [5,6].

Dans les régions équatoriales il représente 50% des cancers de l'enfant et plus de 70% des lymphomes malins non hodgkiniens [3]. En zone équatoriale africaine la forme endémique se caractérise par une prédominance de la localisation maxillaire avec forte association au virus EBV. Alors que la forme sporadique observée en occident se caractérise par une fréquence des formes abdominales et la rareté de son association à l'EBV [6].

Au Maroc, l'incidence du LB demeure inconnue. Mais de manière certaine, il constitue une des principales hémopathies rencontrées dans les unités d'oncologie pédiatrique. Son profil épidémiologique correspondrait d'avantage au lymphome occidental. Ainsi, le Maroc est une zone de transition entre le lymphome endémique et sporadique [7].

De nombreux progrès ont été réalisés sur le plan épidémiologique, clinique, pathogénique et thérapeutique.

Les localisations primitives sont le plus souvent abdominales (à point de départ digestif) et ORL (anneau de Waldeyer, maxillaires). Les autres localisations primitives, en particulier ganglionnaires, sont beaucoup plus rares.

Le LB est caractérisé par une croissance tumorale rapide et une dissémination précoce, en particulier dans la moelle osseuse et le système nerveux central (SNC).

Le diagnostic du LB est généralement facile. Il repose essentiellement sur la mise en évidence des cellules tumorales de type Burkitt (petites cellules basophiles avec des vacuoles intra cytoplasmiques) localisées aux différents organes (biopsie tumorale, épanchement liquidien, aspiration médullaire) [8].

Sa prise en charge nécessite une collaboration multidisciplinaire entre pédiatres oncologues, hématologues, anatomopathologistes, radiologues et biologistes. Il constitue une urgence diagnostique et thérapeutique qui fait appel à une polychimiothérapie intensive et administrée selon un rythme dense, adapté à la cinétique tumorale ainsi qu'au mode de dissémination de la maladie [9]. Cette chimiothérapie reste le moyen essentiel du traitement (le LB est très chimio sensible).

La chimiothérapie a fait preuve de guérison avec le protocole LMB89, la survie sans évènement est de 100%, 58% et 33% pour les patients de groupe A, B, et C respectivement. [6]

Les essais thérapeutiques du groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique (GFAOP) depuis les années 2000 ont permis d'avoir aujourd'hui des protocoles efficaces, moins toxiques, moins onéreux et bien adaptés au contexte africain [4,10].

En préphase, la toxicité de la chimiothérapie de type COP associant cyclophosphamide, oncovin et prednisone en préphase dans les protocoles précédemment utilisés, a conduit les praticiens à établir un nouveau protocole appelé GFAOP LMB 2005 modifié en, en considérant le protocole LMB 2001 et le protocole de Cyclo Burkitt [129, 109,130]. Les modifications ont concernées la préphase : au lieu de la polychimiothérapie COP en préphase dans les groupes thérapeutiques B et C, une monothérapie à base de Cyclophosphamide (Endoxan®) est utilisée à raison de 10 mg/kg pendant 3 jours et de la chimiothérapie intrathécale (double et en une seule injection pour le groupe B et triple et en 3 injections intrathécales pour le groupe C). La suite du protocole est identique au protocole précédent. Ce protocole est utilisé en vigueur au Maroc, en Algérie et en Tunisie,

Dans notre travail, on va étudier la toxicité de la préphase (faite de Cyclophosphamide seul et en intrathécale du méthotrexate et hydrocortisone) dans le traitement de lymphome de Burkitt chez l'enfant.

Les objectifs de notre étude sont :

- Objectif général : évaluer la préphase par Cyclophosphamide seul dans le traitement des lymphomes de Burkitt de l'enfant au Service d'Hématologie et Oncologie pédiatrique (SHOP) de Rabat.

- Objectifs spécifiques :

1. Evaluer l'intérêt du Cyclophosphamide seul en préphase dans le traitement du lymphome de Burkitt de l'enfant.
2. Etudier la toxicité du Cyclophosphamide en préphase dans le traitement du lymphome de Burkitt de l'enfant au SHOP de Rabat.



Généralités

1 -DEFINITION [1] :

Le lymphome de Burkitt est une prolifération lymphomateuse B périphérique originaire du centre germinatif [11 ,12]. C'est le cancer de l'enfant le plus commun en Afrique tropicale et les facteurs de prédisposition incluent le paludisme et l'infection avec le virus Epstein Barr. [13]

2- EPIDEMIOLOGIE :

La reconnaissance de l'identité des lymphomes de Burkitt africain a permis de définir des particularités morphologiques de ces lymphomes. Rapidement, des cas de lymphomes de Burkitt ont été identifiés en dehors de l'Afrique, ces formes ont été désignées« sporadiques » par opposition aux lymphomes de Burkitt africains dits « endémiques » survenant en zones de forte incidence. [13]

Dans les régions dites « endémiques », qui incluent l'Afrique et la nouvelle Guinée, le lymphome de Burkitt est le cancer de l'enfant le plus fréquent atteignant chaque année 10 enfants sur 100000 âgés de moins de 16 ans [14]. La distribution géographique y est dépendante des conditions climatiques et de l'altitude. Ces régions sont celles où le paludisme est endémique. Aux Etats-Unis, l'incidence du lymphome de Burkitt est de 22 pour 100 000 personnes-années [15]

3-MODELES PHYSIOPATHOLOGIQUES :

L'analyse des relations entre le lymphome de Burkitt et le virus d'Epstein Barr, entre translocations chromosomiques spécifiques et sélection clonale, entre syndromes lymphoprolifératifs et déficit immunitaire, a conduit à proposer des schémas de développement tumoral, dans lesquels la translocation myc/Ig et infection par le virus d'Epstein Barr sont les étapes principales. L'événement

moléculaire est maintenant considéré comme initial, selon le modèle suivant : expansion poly-clonale des cellules B, consécutive par exemple au paludisme en zone endémique ou à l'infection VIH, survenue d'une translocation chromosomique et dérégulation de cmyc, puis immortalisation des cellules B transloquées par le virus d'Epstein Barr. La conformité de ce scénario avec les données expérimentales est développée dans la lymphogénèse virale : rôle du virus d'Epstein Barr [13 ; 16].

4-ETUDE CLINIQUE :

4-1- Les manifestations cliniques et principales localisations :

Dans les formes sporadiques, les principales localisations tumorales sont :

- La localisation abdominale dans 60 à 90% [17 ; 18].
- suivie de la localisation ORL (l'atteinte nasale, l'oropharynx, des amygdales ou des sinus, alors que l'atteinte de la mâchoire n'est pas aussi fréquente) [20].
- La moelle osseuse est infiltrée dans environ 20% à 40% des cas,
- puis le système nerveux central dans 15 à 20% des cas [17].

Cependant les localisations ganglionnaires périphériques, ne sont observées que dans environ 10 à 20% des cas. D'autres sites plus rares sont décrits, et comprennent le médiastin, la peau, les testicules, l'utérus, les seins et la glande thyroïde [17].

Les patients atteints d'un LB endémique présentent le plus souvent une atteinte mandibulaire ou ORL, associée ou non à une atteinte abdominale (60% des cas) [21]. Les localisations neuro-méningées semblent plus fréquentes que dans les formes sporadiques (environ 30 à 40% des cas contre 10 à 20 %), par contre, une fréquence plus faible d'atteinte médullaire (environ 10 %) [17,22].

Dans le LB associée à l'immunodéficience, l'atteinte iléocœcale, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse sont fréquemment observés [23].

4-2 –Argument diagnostic :

Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse histologique d'une biopsie de la masse abdominale ou ganglionnaire, d'une tumeur profonde par l'imagerie, éventuellement d'une lésion accessible à l'endoscopie, voire d'une tumeur abdominale prélevée lors d'une laparotomie de nécessité dans le contexte d'une occlusion [13,24,25] .

Une atteinte médullaire doit être recherchée plutôt par ponction médullaire que par biopsie. En effet, l'analyse cytologique d'un frottis médullaire est souvent plus sensible que l'étude histologique pour identifier une infiltration minoritaire [26].

De plus, la détection sur le myélogramme de blastes hyperbasophiles contribue au diagnostic et peut éviter des investigations chirurgicales à visée biopsique, dans le cas de tumeurs profondes ou extra ganglionnaires. L'examen du liquide céphalorachidien est systématique. La valeur des LDH, reflet de la masse tumorale et de la cinétique de prolifération est d'une importance pronostique capitale. Enfin, certains troubles métaboliques, liés à la lyse cellulaire, tels qu'une hyperkaliémie, une hyperuricémie, une hyperphosphorémie, une insuffisance rénale, une acidose seront recherchés et doivent être prévenus lors de l'induction thérapeutique.

Dans le contexte d'une infection à VIH, la connaissance des éventuelles manifestations cliniques qui ont précédé la survenue du lymphome de Burkitt, le compte de lymphocytes CD4+ circulant, permettent d'évaluer le statut immunitaire du patient [11,27].

4-3- Formes cliniques :

4-4-1-Lymphome de Burkitt à localisation abdominale

Il est le plus souvent révélé par une asthénie, des douleurs abdominales vagues, des nausées, des vomissements ou des troubles du transit. Une augmentation de volume de l'abdomen peut attirer l'attention [28].

A l'examen clinique on palpe une ou plusieurs masses abdominales. L'échographie montre une tumeur intra péritonéale avec l'image d'une anse digestive épaissie souvent associée à des masses mésentériques ou à une infiltration mésentérique diffuse, à une ascite et à d'autres localisations viscérales (foie, ovaire, rein, pancréas, ganglions lombo-aortiques) [13 ,29].

Rarement la tumeur est révélée précocement par une invagination intestinale aiguë non réductible, en dehors de ce contexte d'urgence, la laparotomie doit être évitée.

Le diagnostic cytologique et/ou histologique se fait sur le frottis cytologique d'un liquide d'ascite ou pleural, sur biopsie d'une masse tumorale superficielle ou biopsie transpariétale de la tumeur à l'aiguille fine [30].

4-4-2-Lymphome de Burkitt à localisation ORL

Le lymphome de Burkitt prend généralement naissance au niveau de l'anneau de Waldeyer (Cavum, amygdales), plus rarement au niveau des os maxillaires. Les signes révélateurs sont soit des signes directs en rapports avec ces localisations (épistaxis, obstruction nasale ou pharyngée, tuméfaction mandibulaire) soit indirects par l'apparition d'un ganglion cervical satellite. L'atteinte des maxillaires peut être supérieure ou mandibulaire, uni ou bilatérale. La tuméfaction mandibulaire s'accompagne d'un aspect caractéristique de déchaussement des dents [11].

4-4-3-Lymphome de Burkitt ganglionnaire périphérique

N'importe quel territoire ganglionnaire peut être atteint.

5-ANATOMO-PATHOLOGIE ET PHENOTYPE DU LYMPHOME DE BURKITT

Désignés initialement sous les termes « lymphomes indifférenciés » puis de « lymphomes lymphoblastique de type Burkitt », les lymphomes de Burkitt ont été individualisés dans la formulation internationale à usage clinique dans le groupe des lymphomes dits de haut grade de malignité sous le terme de « lymphome à petites cellules non clivées »; cette dernière appellation relie la cellule tumorale à une origine centro-folliculaire, au niveau de la zone sombre du centre germinatif [13].

5-1- Lymphome de Burkitt de forme classique :

(Synonyme : lymphome à petites cellules non clivées de type Burkitt).

L'aspect morphologique du lymphome de Burkitt est classiquement celui d'une prolifération monomorphe, d'architecture diffuse, avec exceptionnellement une vague nodularité due à la colonisation des follicules, la population tumorale est assez cohésive et contient de nombreux macrophages réactionnels dispersés, chargés de corps tangibles réalisant l'image classique en « ciel étoilé » qui n'est ni constante ni absolument spécifique. Les cellules sont de taille moyenne avec un noyau arrondi ou ovalaire, de contour régulier. La chromatine est très immature, d'aspect réticulé et comporte quelques nucléoles bien visibles en position centrale. Le cytoplasme est fortement basophile, d'abondance moyenne [11, 31]. Il contient des vacuoles lipidiques sur les étalements cytologiques. L'activité mitotique est particulièrement élevée. En cas d'envahissement médullaire il peut être difficile de distinguer le lymphome de Burkitt d'une leucémie aigue lymphoblastique de type L3 qui semble constituer

une manifestation différente de la même maladie. A noter la possibilité d'une réaction épithéloïde granulomateuse de certains lymphomes de Burkitt.

Le lymphome de Burkitt fut la première hémopathie lymphoïde identifiée comme ayant un phénotype B monotypique. L'expression d'une immunoglobuline de surface monotypique est quasi Constante : c'est le plus souvent une Ig M complète plus rarement une chaîne lourde ou une chaîne légèrement isolée. Les cellules tumorales expriment les antigènes pan B CD19, CD20, CD22 et CD79a, et souvent l'antigène CD10, de même que les antigènes CD24 et HLA-DR. La molécule CD21, qui constitue un récepteur à la fois pour la fraction C3b du complément et pour la glycoprotéine d'enveloppe du virus d'Epstein Barr est exprimée de façon variable.

Au contraire des lignées lymphoïdes issues de lymphocytes normaux circulants infectés par le virus d'Epstein Barr, les cellules malignes n'expriment pas les marqueurs d'activation CD23, CD30, CD39, ki24 et peu ou pas les molécules d'adhérences LFA-1 ,ICAM- 1, et LFA-3. La modulation des molécules d'adhésion pourrait permettre aux cellules tumorales d'échapper à l'immunosurveillance T spécifique du virus [11].

5-2- Lymphome de Burkitt de forme « variante » ou « intermédiaire»

(Synonyme : lymphome B à petites cellules non clivées de type « non Burkitt » ou « Burkitt-like »)

Cette entité demeure encore controversée mais reflète une réalité : le dogme du monomorphisme des lymphomes de Burkitt ne peut être considéré comme absolu dans la pratique courante, où le pathologiste est confronté avec des lymphomes de Burkitt moins typiques, sans être des lymphomes à grandes

cellules [11]. Dans ce type de lymphome, la taille des cellules peut varier de moyenne à grande, avec parfois un contingent de cellules proches d'immunoblastes en raison d'un nucléole central unique et d'un noyau volumineux [13].

L'activité mitotique reste élevée et l'aspect en « ciel étoilé » assez fréquent. Ce genre de lymphome de Burkitt « atypique » ou « intermédiaire » peut contenir des cellules en différenciation plasmocytaire ou exprimant des immunoglobulines intra cytoplasmiques. Il est rencontré plus fréquemment dans le cadre du SIDA. Le phénotype est assez comparable à celui de lymphome de Burkitt classique, à l'exception de l'absence fréquente de CD10 et de la détection possible d'immunoglobulines intra cytoplasmiques. L'expression de CD23 est possible de façon occasionnelle, alors qu'elle n'est pas observée dans le lymphome de Burkitt typique. Le lien étiopathogénique entre les lymphomes de Burkitt classique et « atypique » ne paraît pas évident car ces derniers ne possèdent pas de réarrangement de c-myc et peuvent contenir des réarrangements de bcl-2 dans 30% des cas. De plus, leur immunoglobuline de surface est parfois de type Ig G. Dans le cadre du SIDA les lymphomes du Burkitt « intermédiaires » sont les seuls à exprimer la protéine p53 dans la totalité des cas. Les caractères distinctifs de cette catégorie de lymphomes de Burkitt sont cependant loin d'être clarifiés [13].

6-DONNEES CYTOGENETIQUES ET MOLECULAIRES :

Le lymphome de Burkitt est caractérisé par des translocations chromosomiques spécifiques, retrouvées dans tous les lymphomes de Burkitt, qu'ils soient « endémiques », associés au virus d'Epstein–Barr, ou « sporadiques », non liés au virus d'Epstein Barr.

La t (8 ;14) est la translocation la plus fréquente, observée dans 80% des cas de lymphomes de Burkitt, tandis que les translocations Variantes t (8 ; 22) et t (2 ; 8) ne sont observées que dans une minorité de lymphomes de Burkitt.

La signification moléculaire des translocations t (8; 14), t (2 ; 8), et t (8 ; 22) a résulté de la localisation des gènes immunoglobulines et l'identification du proto-oncogène c-myc. La translocation conduit à transposer l'oncogène c-myc en amont d'un gène d'Ig, sans en modifier les exons codants.

Les mécanismes de la dérégulation de c-myc, expression inappropriée plus que surexpression de cet oncogène, restent à élucider. Récemment, la contribution du virus d'Epstein Barr dans la dérégulation de c-myc a été suggérée [11].

7-BILAN D'EXTENSION ET CLASSIFICATION :

L'extension du lymphome de Burkitt est locorégionale, par voie lymphatique et hématogène [19]. Ainsi, lorsqu'un diagnostic de lymphome de Burkitt a été porté, un bilan d'extension est indispensable pour :

- apprécier des localisations de la maladie en fonction de la quelle se décide en partie le traitement,

- rechercher des localisations qui ont une importance pronostique comme la moelle osseuse, ou demandant des traitements particuliers comme l'atteinte neuro-méningée,
- estimer la masse tumorale qui dépend de l'extension de la maladie et de la taille des atteintes,
- documenter la réponse thérapeutique.

L'examen clinique recherche les signes généraux, les atteintes ganglionnaires superficielles, l'atteinte abdominale (palpation d'une masse abdominale) et ORL (localisation maxillaire avec déchaussement des dents). L'échographie abdominale est suffisante pour l'atteinte abdominale. La tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique sont indiquées à la recherche d'atteinte profondes (surtout ORL) ou d'atteinte para vertébrale. Il importe également de mesurer, si possible dans les trois dimensions les plus volumineuses masses tumorales.

L'exploration de l'anneau de Waldeyer doit être complétée par une tomodensitométrie du Cavum. La biopsie n'est indispensable que s'il existe une anomalie radiologique.

L'étude de la moelle par la réalisation de 2 myélogrammes est indispensable à la recherche d'une éventuelle extension médullaire.

Une ponction lombaire pour étude cytologique du LCR est essentielle à la recherche d'une extension neuroméningée, un bilan biologique incluant une numération formule sanguine, le dosage des LDH, un bilan ionique et une uricémie, permettra de diagnostiquer et de suivre l'évolution d'un éventuel syndrome de lyse tumorale.

Selon les résultats des examens réalisés une stadification doit être effectuée : La classification de l'hôpital Sait Jude encore appelée classification de Murphy est la plus utilisée dans les lymphomes de Burkitt (Tableau 1) [1].

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

Tableau I: Classification de Murphy

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

Par la suite les patients sont classés en 3 groupes pronostiques A, B et C en vue d'une prise en charge thérapeutique :

✓ **Groupe A** :

- Stade I réséqués.
- Stade II abdominaux.

✓ **Groupe B** :

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

✓ **Groupe C** : LNH avec envahissement médullaire massif de plus de 25%, et/ou atteinte neuroméningée.

8. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

En raison du taux de prolifération cellulaire extrêmement élevé et de la rapidité de l'extension au SNC, il est important d'administrer les médicaments de façon fractionnée ou en continu, de rapprocher les cures au maximum et de faire une prophylaxie précoce et intensive de l'attente du SNC. Cette prise en charge commence par la prévention d'un éventuel syndrome de lyse tumorale.

8.1 Mise en condition :

Le Syndrome de lyse tumorale (SLT), associant une hyperuricémie, une hyperkaliémie, une hyperphosphorémie associée à une hypocalcémie est de loin la plus précoce, fréquente et grave des complications, il s'agit d'une complication classique observée lors du traitement de certaines hémopathies malignes associant un volume tumoral important et un temps de doublement rapide, le LB étant en tête. Ce syndrome peut être observé spontanément avant tout traitement et il est le plus souvent aggravé lors du début de la chimiothérapie [32].

La mise en condition des patients atteints de LB vise à prévenir ou à corriger le SLT, et ceci par instauration de divers moyens qui ont pour but d'éviter les complications du SLT : préservation de la fonction rénale (l'élimination de l'excès d'acide urique, du phosphore et de potassium), associée à la prévention des arythmies cardiaques et de l'irritabilité neuromusculaire [33].

Le SLT doit être systématiquement prévenu en cas d'hémopathie d'autant plus que le patient a une fonction rénale altérée et/ou un taux de LDH plasmatique élevé.

En l'absence de stigmates biologiques de SLT ou de facteurs de risque, le traitement préventif doit être initié le plus précocement possible, afin de limiter au maximum le délai d'initiation des chimiothérapies efficaces, qui est un facteur pronostic majeur [32] [34,35]

Le SLT doit être prévenu par des mesures simples, à commencer avant le début du traitement anti-tumoral et à poursuivre pendant toute la phase de fonte tumorale [36]:

❖ **Hyperdiurèse :**

Aidée par furosémide au besoin, grâce à une hyperhydratation d'au moins 3 litres / m², en commençant progressivement si nécessaire. Cet apport minimum doit être augmenté jusqu'à 5 l / m² si nécessaire [37].

Il est classique d'alcaliniser avec 1/3 de bicarbonate à 14‰ et 2/3 de glucosé à 5% jusqu'à normalisation de uricémie.

L'alcalinisation n'est pas recommandée en cas d'utilisation de l'urate oxydase, d'hyperphosphatémie importante ou de néphropathie uratique. L'hyperhydratation doit être poursuivie après le début de la chimiothérapie [32].

❖ **Uricolytique :**

- L'allopurinol (Zyloric®)

Chez les patients pédiatriques, l'allopurinol (Zyloric®) est administré à une dose 10 mg/kg/jour fractionnées toutes les 8 heures (dose maximale de 800 mg/jour). Pour les patients incapables de prendre l'allopurinol par voie orale, l'administration IV peut être considéré, à une dose de 200 à 400 mg/m²/jour en une à trois doses fractionnées (dose maximale de 600 mg/j) [38].

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

La dose recommandée est de 0,1 à 0,2 mg/kg/j en IV de 30 min jusqu'à obtention d'une phosphorémie à 1,5 X normale. Administrée aux moins 4 heures avant l'induction de la chimiothérapie, la dose doit être adaptée à la masse tumorale (une seule injection ou une demie dose peut être suffisante en cas de masse tumorale peu importante) ou renouveler en cas de besoin après 6 à 8 heures (une ou plusieurs injections supplémentaires peuvent être nécessaires en cas de volume tumoral très important, en adaptant aux chiffres d'uricémie). Avec l'urate oxydase, une normalisation de l'uricémie est obtenue en quelques heures, ainsi qu'une amélioration de la fonction rénale [39,40].

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

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

- **La surveillance de la diurèse** (bilan entrées/sorties toutes les 4 heures), du poids et des électrolytes doit être extrêmement rigoureuse lors des premiers jours pour corriger rapidement toute anomalie qui pourrait survenir, parfois très brutalement et exposer l'enfant à de nombreux problèmes complexes et intriqués qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital. La prise en charge de tels patients doit se faire dans des centres spécialisés. Tout au long de cette étape, un monitoring doit être assuré avec une surveillance continue [37] :

Des paramètres cliniques (constantes vitales, conscience, symptômes spécifiques, surveillance électrocardiographique en continue sous scope : détecter des signes précoces d'hyperkaliémie : élévation de l'onde T, élargissement de l'intervalle QT)

Et des paramètres biologiques (acide urique, potassium, phosphore, calcium, créatinine, urée, pH, hémostase) de façon rapprochée (bilan de lyse toutes les 4 à 6 heures pendant les 48 premières heures de chimiothérapie).

8-2 Chimiothérapie

Le lymphome de Burkitt doit être traité par une chimiothérapie de quelques mois, intensive, en cures courtes et discontinues, adaptée aux facteurs de risque (stade, atteinte neuroméningée, réponse tumorale précoce).

Les médicaments associés pour traiter les lymphomes de Burkitt doivent être :

- tous actifs
- de toxicité aussi différente que possible
- de famille et de mode d'action différentes

Pour atteindre le plus grand nombre possible de cellules cancéreuses quelques soit leur situation métabolites par rapport au cycle cellulaire [41].

En Europe, deux principaux groupes 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).

- ✓ Le groupe Allemand avec les protocoles BFM (Berlin Frankfurt Munster).

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

Depuis sa création en 1980, la SFOP a mené des essais thérapeutiques pour les LB de stade avancé et la leucémie lymphoblastique aiguë de type 3 [42]. A partir de 1981, plusieurs études LMB de la SFOP se sont succédées (LMB 81, LMB 84, LMB 86, LMB 89, FAB LMB 96, le LMB 2001 et 2004).

L'objectif principal est d'améliorer le taux de guérison et diminuer le taux de décès toxiques [43].

A partir de l'an 2000, le Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP) a été créé, regroupant des « unités pilotes » (UP) du Maghreb et d'Afrique subsaharienne, plusieurs études successives ont été développées pour améliorer les taux de guérison des LB en Afrique [43].

La première étude (2000-2004) a montré la possibilité d'utiliser un protocole LMB adapté (2 niveaux de doses selon les pays. [44] :

- ✓ Le schéma MAT 2001 (Maroc-Casablanca-, Algérie, Tunisie) presque identique au protocole original (LMB 89).
- ✓ Le schéma GFA-LB 2001, nettement allégé (Rabat, Dakar, Yaoundé, Tananarive) [45].

L'observation la plus importante a été l'augmentation du taux de guérison durant les 3 années de l'étude parallèlement à la diminution du taux de décès toxiques de 27 % à 10 % due à une meilleure expérience des équipes et à l'amélioration des soins de support . [46]..

Les protocoles utilisés au sein du SHOP de Rabat suivent les recommandations du GFAOP qui proposent le protocole GFAOP LMB 2005 modifié en 2009 (annexe 1)

8-3 La chirurgie

La chirurgie n'a pas de place curative dans le LB, comme dans tous les lymphomes agressifs. La chirurgie ne doit pas retarder la chimiothérapie et la résection complète de la tumeur n'a pas d'utilité, vu l'efficacité de la chimiothérapie.

La résection des masses résiduelles après chimiothérapie n'a pas non plus de rôle curatif, elle peut renseigner sur la présence de cellules vivaces au niveau des masses résiduelles et indiquer par la suite un traitement de rattrapage [13]

❖ Chirurgie Primaire

Les tentatives d'exérèse chirurgicale large et de réduction tumorale sont inutiles et peuvent même être dangereuses. Par contre, dans les formes très localisées, l'exérèse de la tumeur (exérèse de ganglion isolé, amygdalectomie par exemple) est faite en même temps que la biopsie (groupe A) [5]. En dehors du groupe A, la seule indication à la chirurgie est d'apporter un diagnostic précis en obtenant un prélèvement biopsique tumoral suffisant pour faire le diagnostic histologique, lorsque les cytoponctions et les biopsies radioguidées n'aboutissent pas à un diagnostic. Et ceci doit être fait par les modalités les moins agressives possibles et ne doivent pas retarder le début de la chimiothérapie de plus de 48 heures [13].

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

❖ **Chirurgie secondaire**

En cas de masse résiduelle > 5cm, révélée par un bilan d'évaluation après la cure CYM n°1 pour le groupe B ou la cure CYVE n°2 pour le groupe C, le chirurgien doit faire une résection de la totalité de la masse (look chirurgical), si cela n'est pas possible, il doit faire des biopsies le plus large possible. Si l'étude histologique montre uniquement de la fibrose et de la nécrose, le patient est considéré en rémission, mais en cas de résidu avec des cellules tumorales viables, le patient du groupe B doit être traité selon le Groupe C et celui du groupe C est considéré comme un échec [37].

8-4 La Radiothérapie

L'utilisation de la radiothérapie après chimiothérapie a été peu étudiée, mais toutes les études publiées confirment l'augmentation de la toxicité de cette association sans bénéfice démontré [48,32]. Dans une compilation de huit études de patients présentant des formes localisées où le traitement associait radiothérapie et chimiothérapie, le taux de guérison était de 18% alors qu'actuellement il est supérieur à 90% avec les protocoles récents de polychimiothérapie [13]

La place de la radiothérapie reste limitée à des cas particuliers de complications aiguës ou à des localisations « sanctuaires » (compression médullaire ou atteinte testiculaire), sans que son intérêt, même dans ces cas, n'ait été formellement démontré dans les LB [13]. Ces traitements locaux ne s'adressent jamais à des formes étendues et leur rôle curatif reste très limité.

9 .CRETERES DE REPONSES

Evaluation de la maladie :

Tous les sites anormaux au diagnostic doivent être réévalués selon les modalités appropriées, celles-ci incluent l'échographie, le scanner et l'IRM pour les masses tumorales, les cytologies médullaires et du LCR (cytospin) pour la surveillance d'un envahissement médullaire ou du LCR. Le moment de ces investigations est décrit dans le protocole (annexe 1).

9-1 Réponse à la préphase

Ce qui est important pour l'attitude thérapeutique, c'est la non réponse. Elle sera évaluée de la façon suivante :

- < 20% de réduction tumorale mesurée par le produit des trois plus grands diamètres des lésions mesurables ou
- < 20% de réduction du nombre de blastes L3 dans la moelle et/ou dans le LCR
- Maladie stable
- Progression tumorale
- Effet accordéon (Révolution tumorale après le début de régression).

Les patients du groupe B qui sont non répondeurs à la préphase doivent être traités comme groupe C.

9-2 Evaluation de la rémission complète

Evaluation de la rémission après le CYM 1 (groupe B) ou le CYVE 2 (groupe C).

Au décours de cette évaluation, les patients sont considérés en rémission complète, en progression tumorale ou avec une maladie persistante ou résiduelle (tableau 2).

Tableau II: Critères de réponse tumorale après chimiothérapie

Rémission Complète	Disparition complète de toutes les tumeurs mesurables ou évaluables (à l'exception de l'os), absence de blaste dans la moelle osseuse et dans le LCR. Continuer le protocole.
Considéré en RC	Un patient pourra être considéré en rémission complète (RC) même si la(es) lésion(s) osseuse(s) n'a (ont) pas complètement disparu, si les autres localisations de la maladie ont disparu. De même un patient peut être considéré en RC en cas de masse résiduelle à la condition que de larges biopsies aient montré l'absence de cellules viables. Une petite masse non accessible à la chirurgie peut être considérée en RC à la condition que tous les autres sites de la maladie aient disparu.
Maladie Persistante	Existence d'une maladie résiduelle prouvée histologiquement. Il est rappelé que toute tumeur mesurable devrait être enlevée chirurgicalement, ou biopsiée largement, pour documenter la rémission histologique, si possible après réalisation d'une tomographie par émission de positron (TEP)
Progression Tumorale	Toute progression de plus de 25% dans le produit des deux plus grands diamètres des tumeurs mesurables. Apparition de nouvelles lésions. Apparition ou réapparition de blastes L3 dans la moelle ou dans le LCR.



Matériels et méthodes

I. CADRE D'ETUDE :

Le recrutement des cas est effectué au sein de Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique (SHOP) de l'Hôpital d'Enfant de Rabat (HER) au centre hospitalier Ibn Sina.

II. TYPE ET DUREE D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective sur une période de 9 ans de 2009 à 2017.

III. POPULATION D'ETUDE :

L'étude a concerné tous les enfants hospitalisés et pris en charge pour lymphome de Burkitt au sein du SHOP de Rabat durant la période pré citée.

IV. SELECTION DES CAS :

Tous les cas de la population d'étude sur une période de 9 ans, allant du 2009 a 2017 ont été pris en compte pour cette étude.

1. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans cette étude, les patients remplissant les conditions suivantes :

- Age < 18 ans au moment du diagnostic.
- LNH de type B, histologiquement Burkitt ou Burkitt-Like.
- Diagnostics portés sur la cytologie et/ou l'histologie avec ou sans immunohistochimie (IHC).
- Toutes les localisations étaient incluses.
- Les groupes thérapeutiques B et C

- Les enfants non traités au préalable, sauf avec de petites doses de corticoïdes pendant peu de temps.
- Les enfants ayant un état général permettant l'application d'un protocole.
- Les patients ayant reçu en préphase du Cyclophosphamide seul.

2. Critères d'exclusion :

- Lymphomes non B.
- Le groupe A (car les patients traités dans ce groupe ne vont pas recevoir de préphase)
- Malades ayant déjà reçu un traitement anti-tumoral par chimiothérapie ou corticothérapie à dose élevée et/ou prolongée.
- Etat général incompatible avec l'application du protocole.
- Refus des parents de recevoir le traitement.

V. PARAMETRES ETUDIÉS :

Nous avons recueilli les données sur :

- Les paramètres épidémiologiques : l'âge, le sexe, la région d'origine et le type de prise en charge.
- Les paramètres cliniques, para cliniques et thérapeutiques suivants :
 - Les motifs de consultation.
 - Le délai de consultation.
 - Les méthodes diagnostiques.
 - Le délai diagnostic.

- Les principales localisations.
- Le bilan d'extension.
- Les stades et les groupes thérapeutiques
- La toxicité de la préphase
- L'évaluation de la préphase
- L'évaluation globale des patients

Le protocole adopté dans ce travail est celui utilisé au Maroc, en Algérie et en Tunisie : protocole GFAOP/ LMB 2005 actualisé en 2009.

Dans ce nouveau protocole, au lieu de la polychimiothérapie COP (Cyclophosphamide, Oncovin et Prédnisone) en préphase dans les groupes thérapeutiques B et C, une monothérapie à base de Cyclophosphamide (Endoxan®) est utilisée à la dose de 10 mg/kg/j pendant 3 jours de suite avec intrathécale.

- Les paramètres évolutifs :
 - La rémission complète : disparition complète des signes de la maladie.
 - La rémission partielle : disparition incomplète des signes de la maladie.
 - La résistance : augmentation ou non régression du volume de la tumeur malgré la chimiothérapie.
 - La guérison : disparition complète des signes de la maladie après 12 mois de non rechute.

- La rechute : bonne régression de la tumeur sous chimiothérapie puis flambée au cours ou après arrêt du traitement.
- Abandon : si un patient n'a pas terminé son traitement et qui arrête le protocole avant sa fin.

VI. SOURCE ET COLLECTE DES DONNEES :

Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux et des registres hospitaliers au niveau du SHOP de Rabat. La technique de dépouillement a été utilisée, avec une fiche d'exploitation prenant en compte l'ensemble des paramètres de l'étude (voir annexe 1).

VII. GESTION ET ANALYSE DES DONNEES :

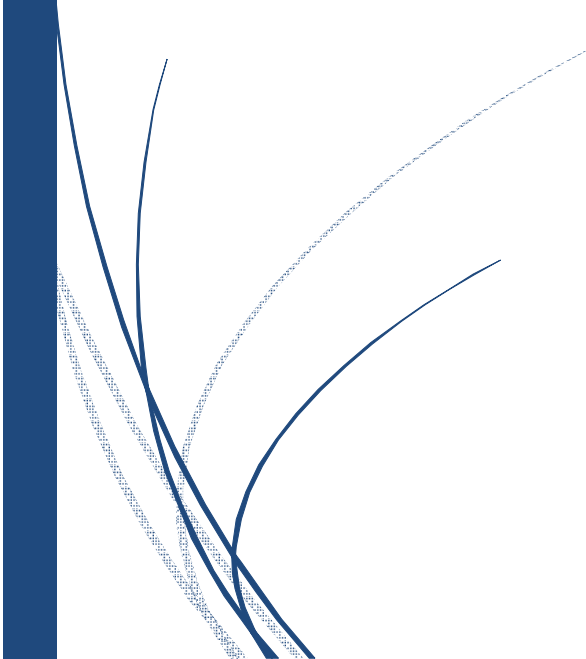
Les données collectées ont été saisies dans une base Excel 2007. Une analyse descriptive uni-variée a été réalisée et les résultats ont été présentés sous forme de tableaux et de graphiques.

L'exploitation statistique a été réalisée sur le logiciel de traitement statistique (SPSS version 23.0 : version gratuite).

Nous avons calculé la survie globale (OS) et la survie sans évènements (EFS) en utilisant la courbe de Kaplan Meier.



Résultats



I –DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1. Fréquence :

Durant la période d'étude allant de Janvier 2009 à Aout 2017, en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion, le Service d'hématologie et oncologie pédiatrique (SHOP) de l'hôpital d'enfants de Rabat a colligé 153 nouveaux cas d'enfants atteints de Lymphome de Burkitt (LB) sur un total de 2635 cas de cancers (5,8 %).

Douze patients sont exclus de notre étude pour les raisons suivantes :

- Chimiothérapie de type COP en préphase : 3 patients
- Chimiothérapie selon le protocole Cyclo Burkitt : un patient
- Autres types de lymphome non Hodgkiniens : 4 patients
- Déficit immunitaire de type VIH : un patient
- Décès avant préphase : 3 patients.

De 2009 à 2014, on note une diminution des cas de LB enregistrés au SHOP de Rabat de 33 cas en 2009 à 11 cas en 2014 (de 10 % à 4 % de l'ensemble des cancers enregistrés). (Figure 1)

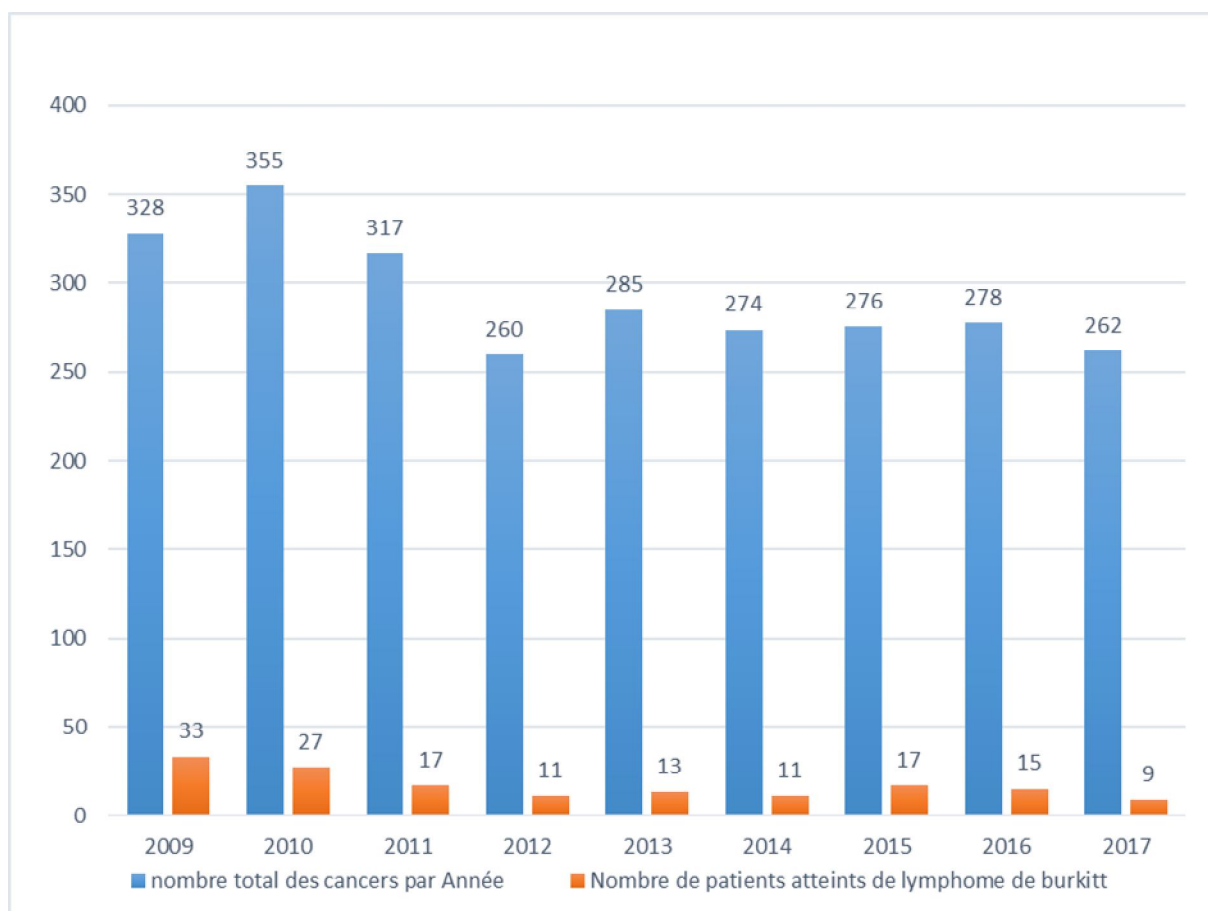


Figure 1 : Répartition annuelle des lymphomes de Burkitt par rapport au total des cancers

Notre étude retrouve une répartition inégale du nombre de patients admis chaque année dans notre formation, avec une fréquence descendante (Figure 2).

33 patients (21 % des LB) ont été admis en 2009. De 2009 à 2011 le chiffre a diminué de 33 à 11 patients soit une baisse de 66,6%.

De 2012 à 2014 le nombre des patients fluctuent entre 11 et 13 soit 7,2 % à 8,5% respectivement, puis de 2015 à 2017, le nombre des cas a connu une chute considérable de 17 cas à 9 cas soit de 11,1 % à 5,9% (figure 2).

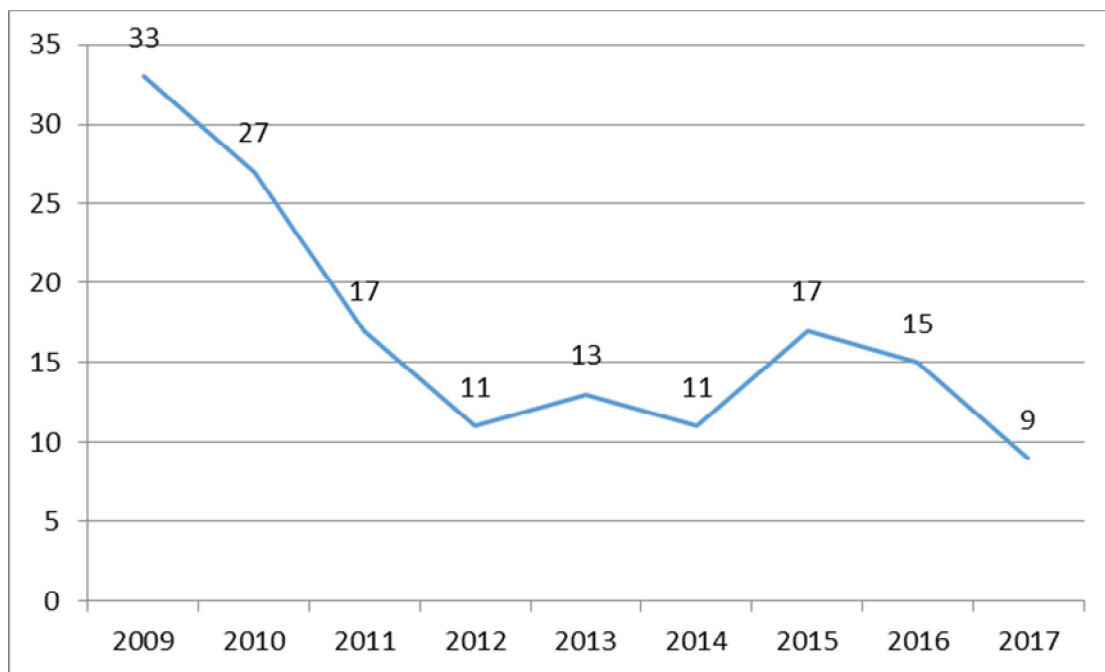


Figure 2 : Répartition des patients en fonction des années.

Au fil des années, on note une diminution des cas enregistrés de LB, de 21,6% en 2009 à 5,9% en 2017. Cette baisse est probablement due à l'ouverture d'autres unités d'oncologie pédiatrique (Fès et Marrakech).

2. Age au diagnostic :

L'âge des patients au moment du diagnostic a varié entre 2 et 17 ans avec un âge médian de 5 ans.

La majorité des patients a été diagnostiquée au cours de la première décennie de vie, avec un maximum de fréquence entre 3 et 6 ans (56 cas soit 37%). L'analyse des cas enregistrés par tranche d'âge est illustrée sur la figure 3.

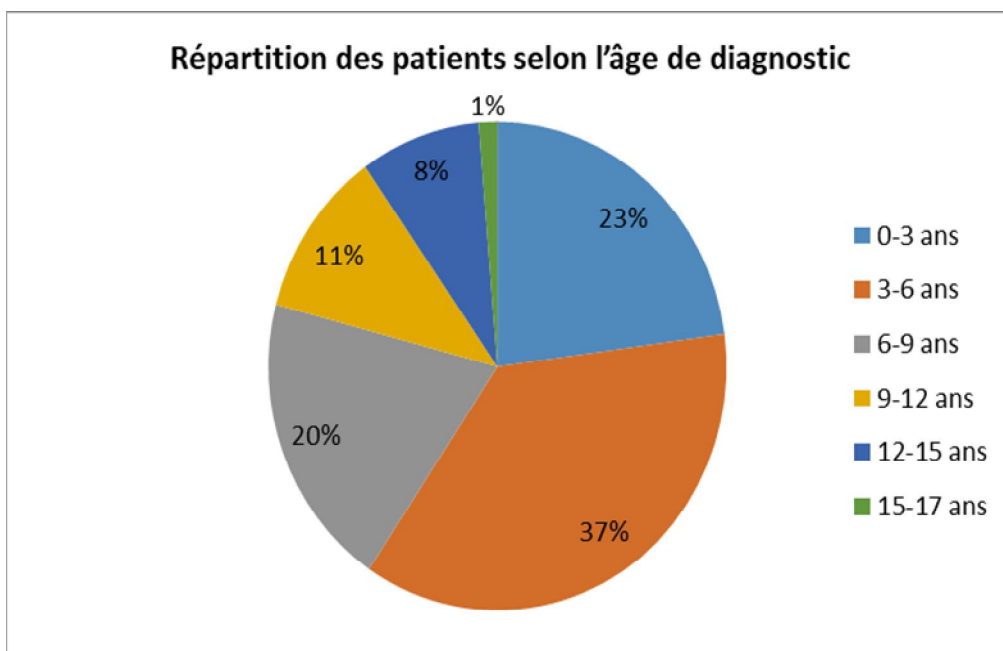


Figure 3 : Répartition des patients selon l'âge de diagnostic du LB.

3. Sexe :

Une nette prédominance masculine est notée dans notre étude. Nos patients sont répartis en 112 garçons (73%) et 41 filles (27%) avec sex ratio M/F de 2.73 (Figure 4).

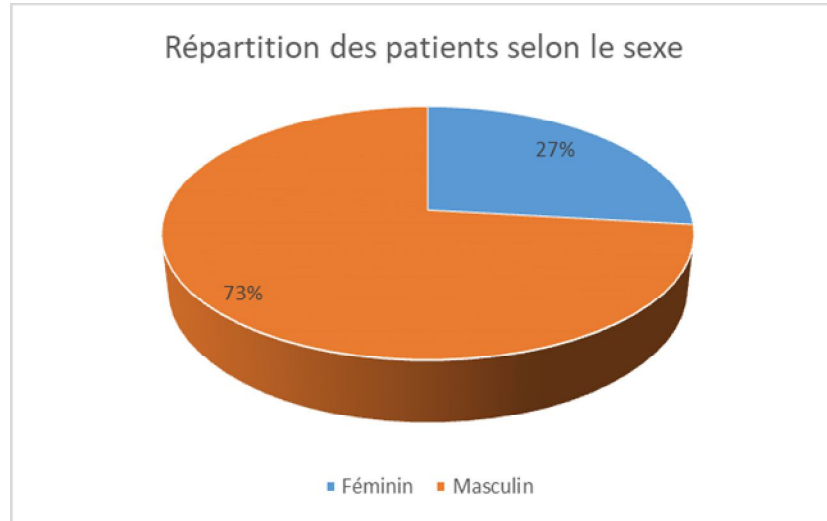


Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe.

La prédominance masculine est notée dans toutes les tranches d'âge (figure 5).

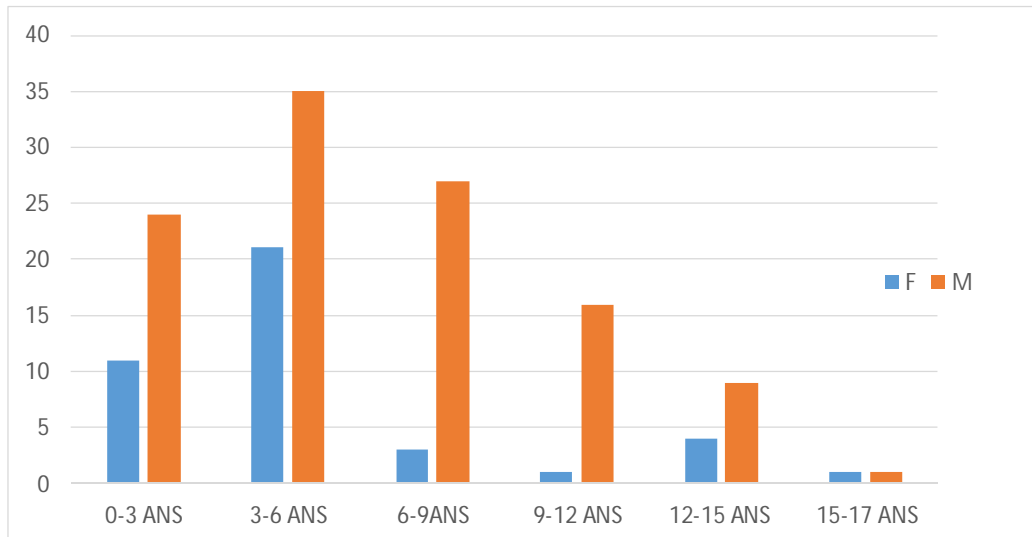


Figure 5 : Répartition des patients selon leur sexe et en fonction des tranches d'âge

4. Origine géographique des patients :

L'origine des patients est variable. 68 patients proviennent du milieu rural (45%) et 83 cas du milieu urbain (55%). (Figure 6)

La répartition de nos patients selon leur origine géographique suit généralement le bassin de desserte de notre CHU, elle était la suivante :

- 47 patients de Tanger et ses régions (34%).
- 43 patients de Rabat et ses régions (31 %).
- 19 patients de Meknès et ses régions (14%)
- 12 patients d'Oujda et ses régions (9%).
- 7 patients de Casablanca et ses régions (5%).
- 3 patients de Beni Mlal, Khenifra et ses régions (2%).
- 2 patients de Marrakech et ses régions (1,4%).
- 2 patients de Souss Daraa Tafillalt (1,4%).
- 2 patients de Marrakech et ses régions (1,4%)
- 1 patients de Draa –Tafilalt (0,7%).

La figure 7 montre une carte géographique du Maroc avec la répartition des LB selon leur origine géographique.

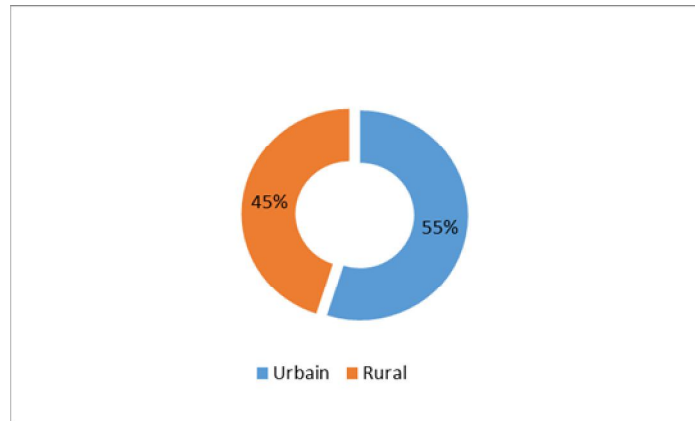


Figure 6 : Répartition des patients entre le milieu rural et urbain



Figure 7 : Carte géographique montrant la répartition des patients en fonction des régions du Maroc.

5. Couverture sociale :

L'analyse de la couverture médicale de nos patients fait ressortir que :

- 120 patients bénéficient du régime d'assistance médicale (RAMED)
- 28 patients sont mutualistes avec la répartition suivante :
 - CNSS (7 patients), CNOPS (18 patients), les FAR (3 patients),
 - 3 patients bénéficient d'une assurance privée,
 - 2 patients sont sans couverture médicale (payant).

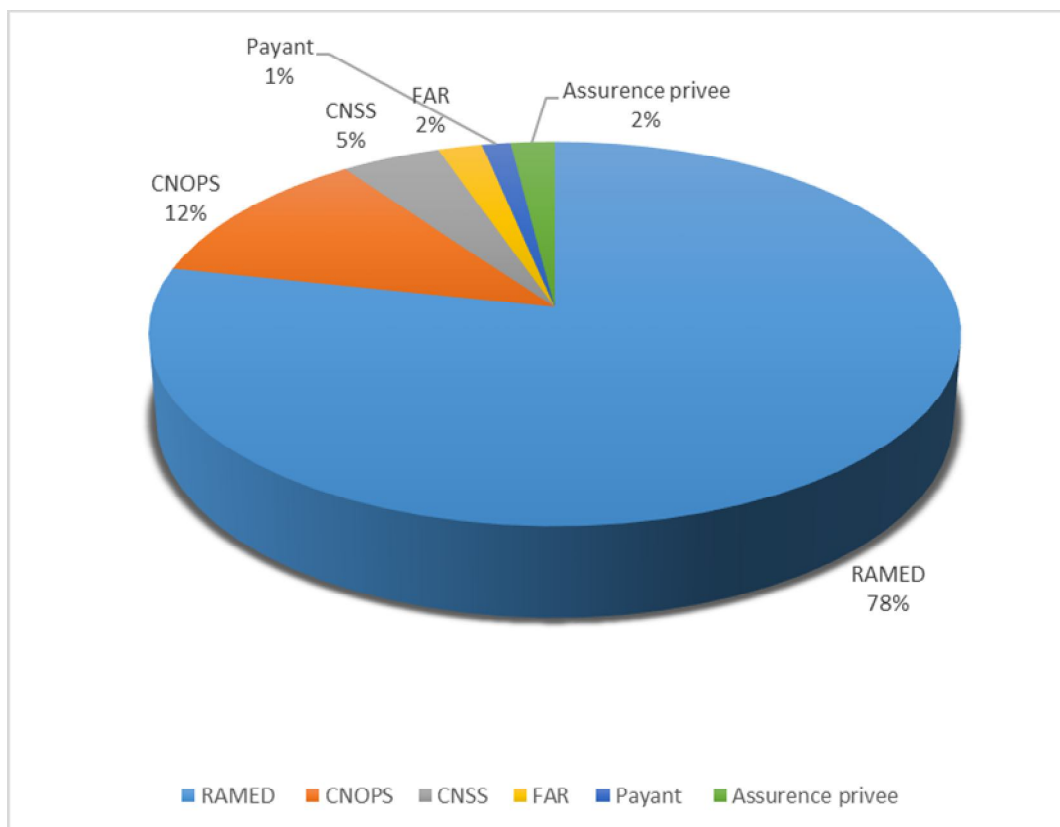


Figure 8 : Répartition des LB selon la couverture sociale

II- DONNEES CLINIQUES

1. Durée d'évolution avant l'admission

Dans notre étude, ce délai a varié entre 2 jours et 4 mois avec une moyenne de 26 jours.

61 % des patients ont consulté dans un délai inférieur à un mois, 20 % entre un et deux mois d'évolution.

2. Circonstances de découverte :

2.1. Les signes généraux :

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

- Fièvres : Observées chez 60 patients, soit 40 % des cas.
- Altération de l'état général (amaigrissement, anorexie, asthénie) chez 100 patients (65 %).
- Syndrome anémique chez 5 patients soit 3,26 %.

2.2. Les signes fonctionnels :

Dans notre étude, les symptômes révélateurs sont essentiellement digestifs (chez 133 patients), des signes ORL (chez 37 patients), autres symptômes respiratoires, neurologiques ou osseux ont été observés.

a/ Signes digestifs :

Les signes fonctionnels révélateurs sont digestifs chez 133 patients soit 86% des cas :

- Les signes digestifs sont variables chez nos patients, en tête, les douleurs abdominales d'intensité variables (chez 100 patients, soit 65 %) avec masses abdominales (chez 91 Patients).
- Les troubles de transit (constipation, diarrhées) sont observés chez 2 patients.
- 11 patients ont présenté une IIA, compliqué de rectorragies dans 2 cas

b/ Signes ORL :

Les signes ORL sont présents chez 37 patients (17,6%), et se manifestent essentiellement par des masses maxillaires (10 patients), cervicales (2 patients), hypertrophie amygdalienne chez 6 patients, des signes en rapport avec l'infiltration du cavum par 19 patients et des fosses nasales chez un patient et une masse temporale dans 2 cas.

c/ Autres signes :

D'autres signes ont été notés, il s'agit de :

- Signes neurologiques à type de paraplégie dans 2 cas.
- Douleurs osseuses dans 3 cas .
- Syndromes œdémateux ascitiques avec syndromes hémorragiques chez 2 patients.
- Exophtalmie dans 2 cas.

3. Données de l'examen clinique :

3.1. Examen général

L'examen général a révélé une hypotrophie dans 20 cas (13 %). Il s'agit 14 cas de maigreur et de 6 cas de cachexie. La taille était normale chez la majorité des patients. Un seul patient a présenté un retard staturo-pondéral avec une taille de moins de deux déviations standard, il s'agit d'un patient présentant une maladie de Menkès. L'ictère cutanéomuqueux est noté chez un seul patient.

3.2. Examen abdominal

3.3. Examen des aires ganglionnaires

3.4. Autres anomalies de l'examen clinique :

- Respiratoires : un syndrome d'épanchement pleural chez 14 patients.
- Neurologiques : elles se manifestent par :
 - Une Raideur méningée chez un patient présentant un syndrome d'hypertension intracrânienne.
 - Une paraplégie dans deux cas,
 - Une paralysie faciale dans un cas.
- L'atteinte oculaire est trouvée chez 2 patients, il s'agit essentiellement d'une exophtalmie.

III-IMAGERIE D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

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

Le bilan demandé pour les patients avec une symptomatologie digestive comprend surtout une échographie abdominale, en cas de suspicion d'atteinte ORL, la TDM reste l'examen de choix, quoique chez certains patients des radiographies standards ont été demandées en attendant la TDM.

1. Echographie abdominale :

L'échographie reste l'examen de première intention dans les atteintes abdominales du lymphome.

Elle a été réalisée en première intention dans le cadre de bilan d'orientation diagnostique chez tous les patients présentant des symptômes digestifs (100% des cas). L'échographie abdominale a été réalisée dans tous les autres cas à la recherche d'une localisation abdominale.

Elle a objectivé :

- Une masse abdominale dans 91 cas (59%),
- Un épaissement digestif chez 43 patients (28 %),
- Des adénopathies profondes chez 46 patients (30 %),
- Une ascite chez 33 patients (21 %),
- Une atteinte pancréatique dans 13 cas (8 %),
- Une splénomégalie chez 2 patients (1%),
- Une hépatomégalie dans 19 cas (12 %),

- Une infiltration rénale dans 33 cas (21 %),
- Une infiltration surrénalienne dans 8 cas (5%),
- Une atteinte ovarienne chez 14 patientes (9 %).

2. La tomодensitométrie (TDM):

C'est la technique de choix pour le bilan d'orientation et d'extension, elle a été réalisée chez tous les patients présentant une atteinte ORL. En fonction de la localisation de l'atteinte initiale, ont été réalisées :

- Une TDM jugale dans 30 des cas.
- Une TDM du cavum chez 10 malades
- Une TDM cérébrale chez un patient, et une TDM médullaire chez un dernier patient.

Elle a objectivé :

- Une infiltration du cavum chez 4 patients,
- Une atteinte amygdalienne chez 10 patients,
- Une atteinte mandibulaire chez 8 patients,
- Une atteinte orbitaire chez 3 patients,

IV -BILAN DE CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE

Dans tous les cas, le diagnostic de lymphome de Burkitt a été confirmé soit par cytologie ou par histologie. L'immunohistochimie a été réalisée dans 60 cas.

Le site de la biopsie ainsi que la technique sont différents d'un cas à l'autre, en fonction de la localisation du lymphome (figure 25) et de son extension. Il s'agit de :

- Une cytoponction chez 70 patients, soit 46% des cas.
- Une biopsie a été réalisée chez 79 patients, soit 52% des cas : échoguidé dans 56cas (37%) et chirurgicale dans 23 cas (15%).
- Une ponction biopsie rénale (PBR) dans 2 cas
- Une biopsie par voie endoscopique dans 2 cas (FOGD).
- Etude de la moelle dans 10 cas

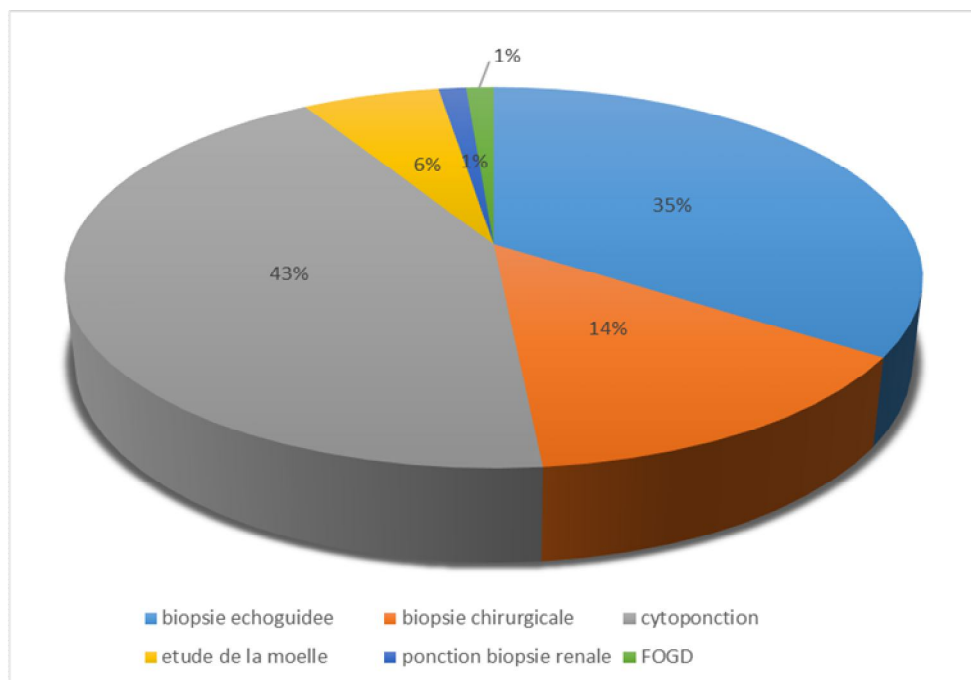


Figure 9: des patients selon le type de prélèvement histologique.

V- BILAN D'EXTENSION TUMORALE :

Au diagnostic, un bilan d'extension tumorale est réalisé dans tous les cas, en vue d'une classification des patients, il est fait de :

1. Bilan clinique :

Un examen clinique détaillé :

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

2. Bilan radiologique

a. Radiographie du thorax :

Elle est réalisée chez tous les patients, elle était :

- Normale dans 73 cas.
- Pathologique dans 80 cas (épanchement pleural isolé dans 70 cas et épanchement péricardique dans 10 cas).

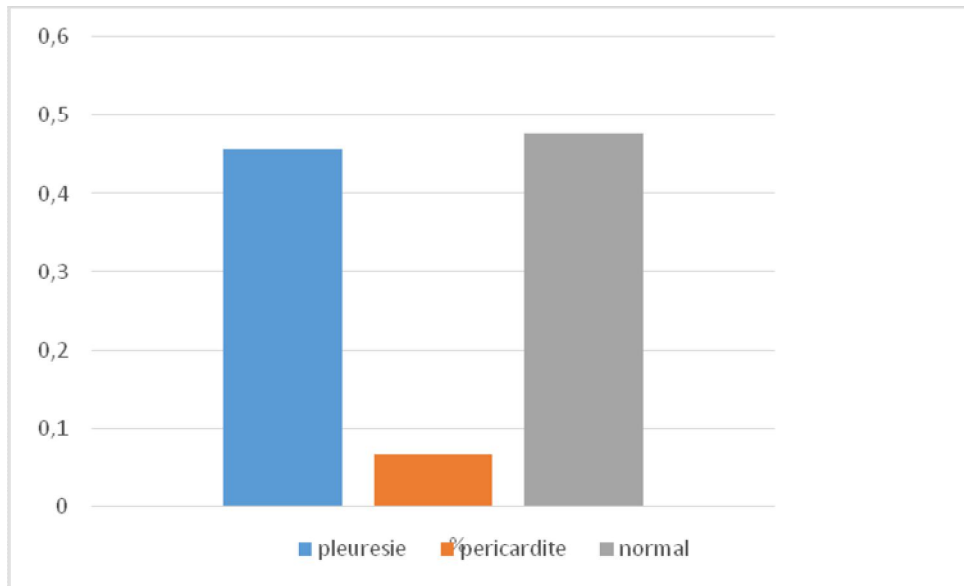


Figure 10: Répartition des patients en fonction du type d'atteinte thoracique.

b. Echographie abdomino-pelvienne

Elle a été réalisée chez tous les patients, soit en 1^{ère} intention à but diagnostique dans les atteintes abdominales, soit dans le cadre du bilan d'extension dans des atteintes ORL ou ganglionnaires.

c. Tomodensitométrie (TDM) :

Elle a été réalisée chez tous les patients qui présentent une localisation ORL et parfois faite en cas d'atteinte abdominale avant que le patient ne soit hospitalisé au SHOP.

d. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Elle a été réalisée chez 5 patients. Il s'agit d'une IRM cérébrale chez 3 patients et médullaire chez 2 patients.

Cette exploration cérébrale a objectivé une extension à la base du crâne dans un cas, une extension caverneuse et endo-orbitaire dans un cas et elle était normale dans le 3^{ème} cas.

L'IRM médullaire a objectivé d'un épaissement épidual postérieur avec une extension para-vertébrale dans un cas et intra canalaire avec atteinte osseuse dans un autre cas.

3. Bilan biologique

a. Hémogramme : Il a relevé :

- Une anémie chez 110 patients, le taux d'hémoglobine variait entre 3,5 et 10,9 g/dl.
- Une bicytopenie chez dix patients (associant une anémie et une thrombopénie)
- Une thrombopénie chez 10 patients.
- Une leucopénie chez 3 patients, avec un taux de Globules Blancs (GB) entre 3200 et 5000 éléments/mm³.
- Une hyperleucocytose chez 40 patients, avec des taux variables entre : 15000 à 70000 éléments/mm³.

b. Etude cytologique du LCR

Réalisée chez tous les patients : cette étude a révélé un envahissement méningé dans 20 cas soit 13 % des cas, elle a été normale dans 133 cas, soit 87 %.

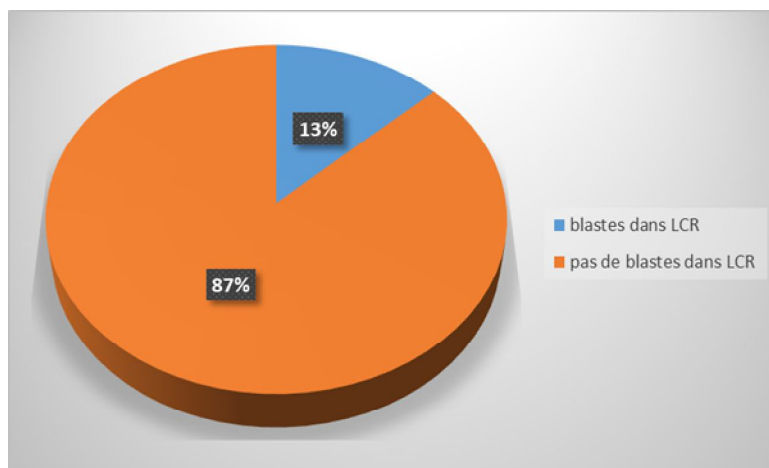


Figure 11: Résultats du Cytospin dans notre série

c. Les myélogrammes :

- Réalisés chez 150 patients (94%), un envahissement médullaire a été noté dans 25 cas (16 %)
- Dans 3 cas, l'étude de la moelle n'a pas été réalisée en raison du décès des patients avant.

Il est normal chez 128 cas, soit 69,3%.

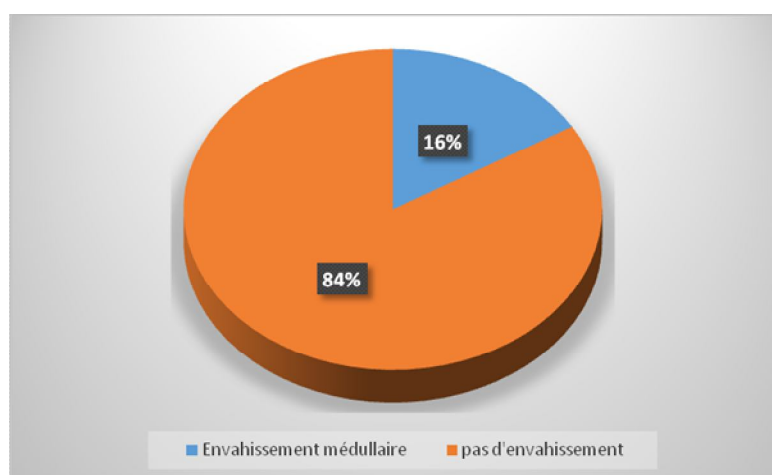


Figure 12 : Résultats des myélogrammes.

VI. BILAN DE RETENTISSEMENT

1. Bilan hydro-électrolytique

A l'admission, 61 patients ont présenté un syndrome de lyse tumorale (40 %) des cas.

La plupart des patients reçoivent de l'allopurinol en prophylaxie du syndrome de lyse tumorale, le rasburicase a été utilisé dans 15 cas.

Le recours à la dialyse a été nécessaire dans 10 cas.

2. Lactate déshydrogénase (LDH) :

Le dosage des LDH a varié entre 118 et 6218 UI/L. 57 patients avaient un taux supérieur à 2 fois la normale (37 %).

3. Bilan protidique

40 patients (26 %) ont présenté une hypoprotidémie à l'admission, l'hypoalbuminémie a été présente chez 55 patients (35%).

4. Bilan hépatique

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

5. Fonction rénale

20 patients (13,7%) avaient une insuffisance rénale lors de leur admission avec un taux d'urée variant entre 0,6 et 1,88 mg/l. Cette insuffisance rénale a été toujours accompagnée d'un SLT.

6. Sérologies virales :

Dans le cadre du bilan pré-transfusionnel, des sérologies virales ont été demandées dans tous les cas. Il s'agit des sérologies des hépatites B et C et de la sérologie VIH.

VII- PRINCIPALES LOCALISATIONS :

Au terme des bilans lésionnel et d'extension, les principales localisations du lymphome de Burkitt de notre série sont les suivantes :

1. Atteinte abdominale

L'atteinte abdominale est dominante dans notre série, 133 patients ont une atteinte abdominale (87 %). Parmi ces patients, 81 cas ont une atteinte abdominale isolée (53 %), 17 patients avaient une atteinte abdominale et ORL (13 %), 13 patients avaient une atteinte abdominale et ganglionnaire (10 %). L'atteinte de la moelle osseuse a été notée chez 24 patients présentant une atteinte abdominale (18 %) et l'atteinte neuroméningée chez 10 patients (8%).

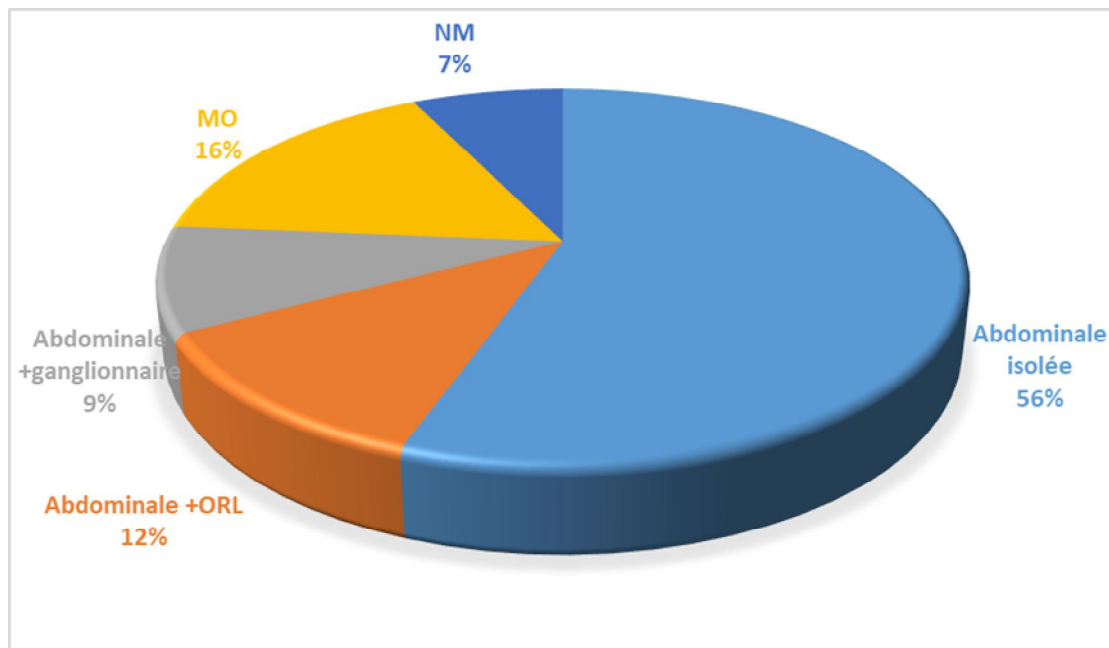


Figure 13: Répartition des atteintes abdominales chez les patients en fonction des Autres localisations associées.

2 –Atteinte ORL

Dans notre série, 37 patients ont une atteinte ORL (24 %). Cette atteinte était isolée dans 11 cas (30%), dans les autres cas, en plus de l'atteinte ORL, d'autres localisations étaient associées, il s'agit de :

- D'une atteinte abdominale chez 17 patients,
- D'une atteinte ganglionnaire chez 6 patients,
- D'une neuroméningée chez 8 patients,
- D'une atteinte médullaire chez 6 patients.

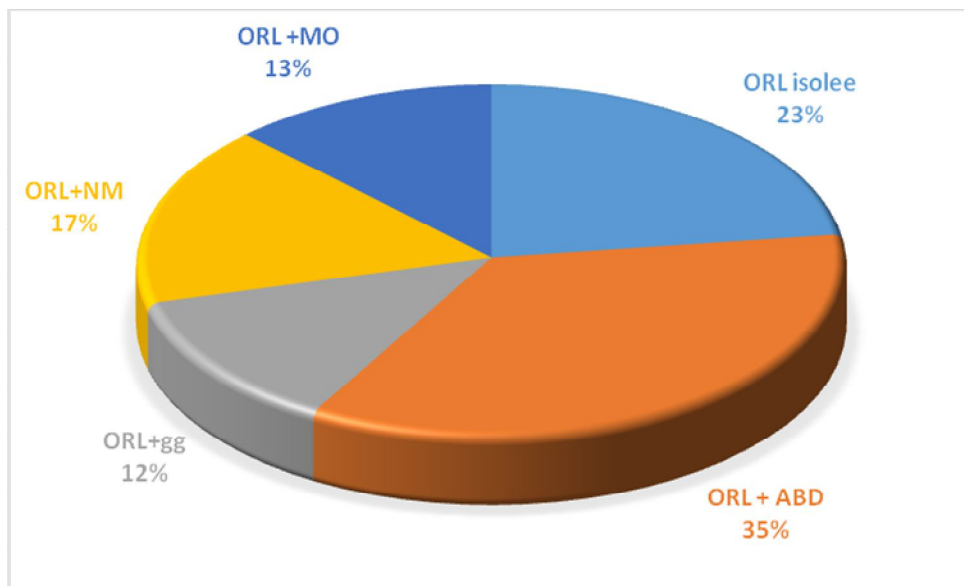


Figure 14: Répartition des atteintes ORL chez les patients en fonction des autres localisations associées.

3- Ganglionnaires :

L'atteinte ganglionnaire est rarement isolée (2 cas), elle est souvent concomitante à l'atteinte abdominale et/ou ORL :

Elle est présente chez 26 patients. Elle est concomitante a une atteinte abdominale dans 5 cas, à une atteinte ORL dans 9 cas, à une atteinte neuroméningée dans 4 cas et à une atteinte de la moelle dans 2 cas (Figure 12).

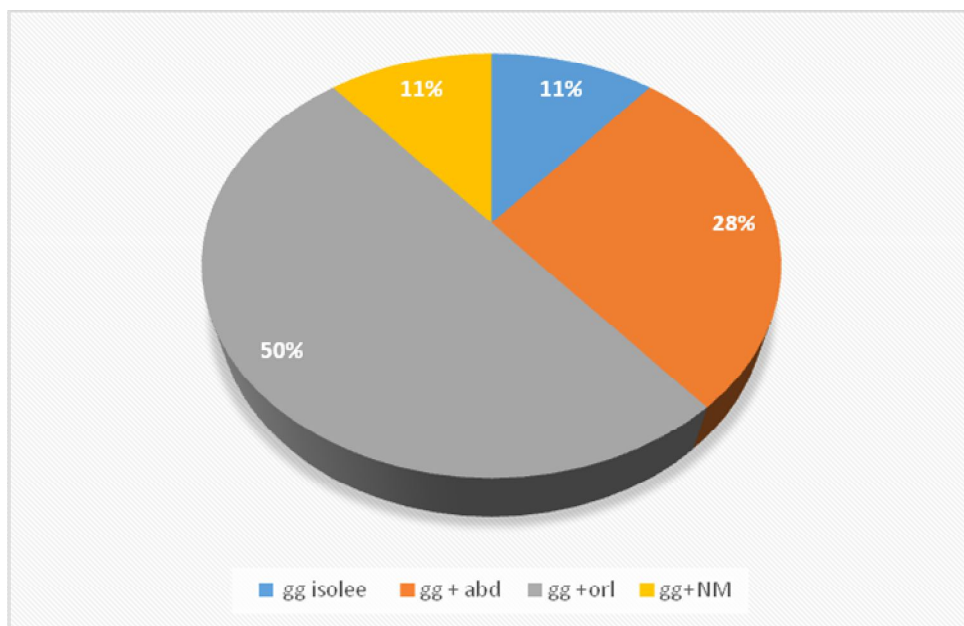


Figure 15: Répartition des atteintes ganglionnaires chez les patients en fonction des autres localisations associées.

VIII- CLASSIFICATION ET GROUPE THERAPEUTIQUES

1-Classification de Murphy

Dans notre série, la répartition des patients en fonction de la classification de Murphy fait ressortir que :

- 21 patients sont classés stade II (14 %),
- 106 patients sont classés stade III (69 %),
- et 26 patients sont classés stade IV (17 %).

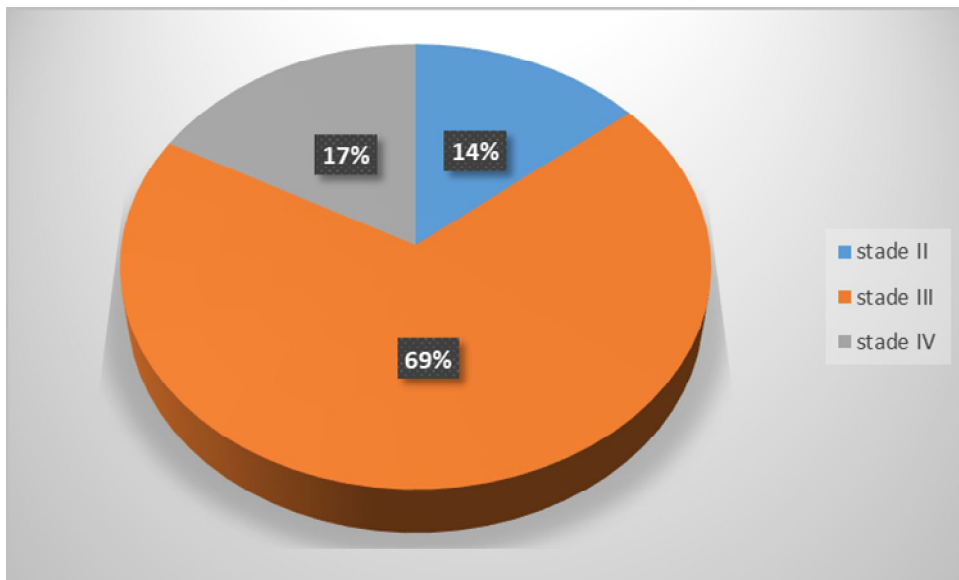


Figure 16: Répartition des patients en fonction de la classification de Murphy.

2-Groupes thérapeutiques

En se basant sur la classification de Murphy et dans un but pronostique et thérapeutique :

- 130 patients ont été classés dans le groupe thérapeutique B (85%), dont 7 patients étaient initialement groupe B et qui ont par la suite switché vers le groupe C.
- 23 patients dans le groupe C (15%).

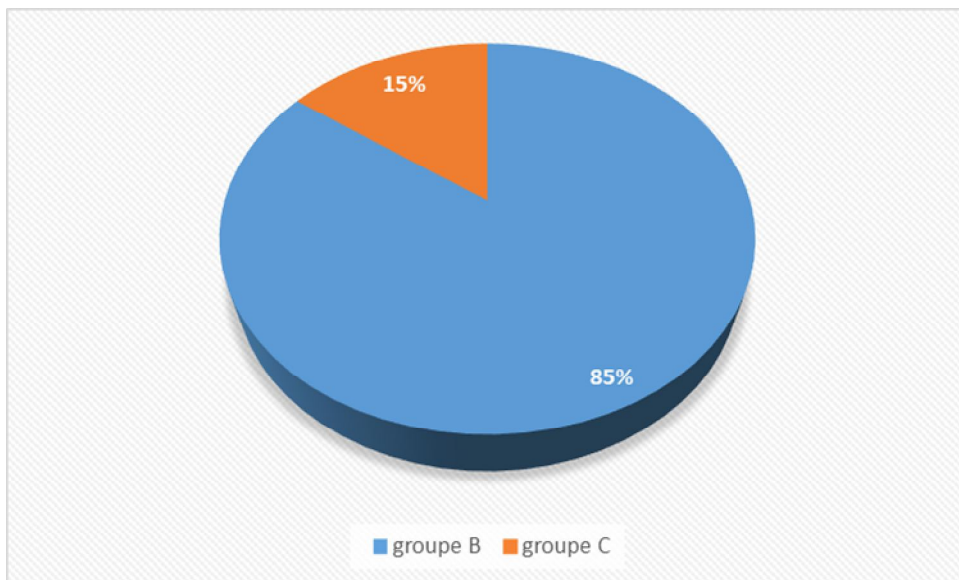


Figure 17: Répartition des cas en fonction des groupes thérapeutiques

IX- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Tous nos patients (quelque que soit leur stade) ont été traités selon le protocole GFAOP/LMB 2005 modifié en 2009, qui consiste en une préphase faite de cyclophosphamide et d'intrathécale, une induction faite de 2 cures COPADM, une consolidation faite de 2 cures CYM pour le groupe B et de 2 cures CYVE pour le groupe C et un traitement d'entretien pour le groupe C, fait de 4 cures séquences (annexe 2).

Les 153 patients ont reçu une préphase associant du Cyclophosphamide à la dose de 10 mg/kg par jour pendant 3 jours et de la chimiothérapie intrathécale (double et en une seule injection pour le groupe B et triple et en 3 injections intrathécales pour le groupe C).

A- Préphase :

1- Groupe B

Les 130 patient du groupe B ont reçu en préphase du Cyclophosphamide à la dose de 10 mg/kg par jour pendant 3 jours et de la chimiothérapie intrathécale (double et en une seule injection).

a) Evaluation de la préphase

Parmi ces 130 cas de LB traités comme groupe B, 77 cas ont présenté une régression de moins 50 % après la préphase, 23 cas une régression de plus de 50 %, 4 cas sont stables, 1 cas en progression, 6 enfants sont en rémission complète (il s'agit de cas d'invagination intestinale aigue opérés d'emblée) et 19 patients n'ont pas été évalués après la préphase.

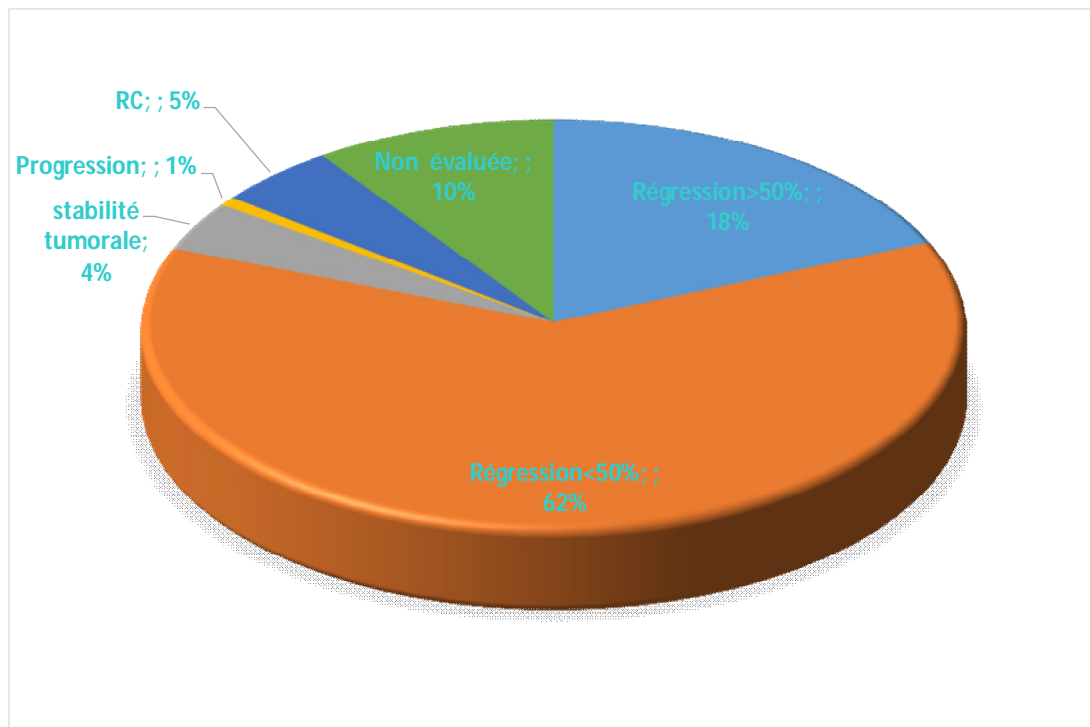


Figure 18 : Evaluation après préphase des patients présentant un LB traités comme groupe B

b) Toxicités de la préphase

Dans 96 cas, la préphase n'a pas été associée à une toxicité (74 %). Dans les autres cas, un syndrome de lyse tumorale avec insuffisance rénale après préphase ont été notés dans 11 cas, 15 patients ont présenté une neutropénie fébrile et chez 8 patients, une mucite a été notée.

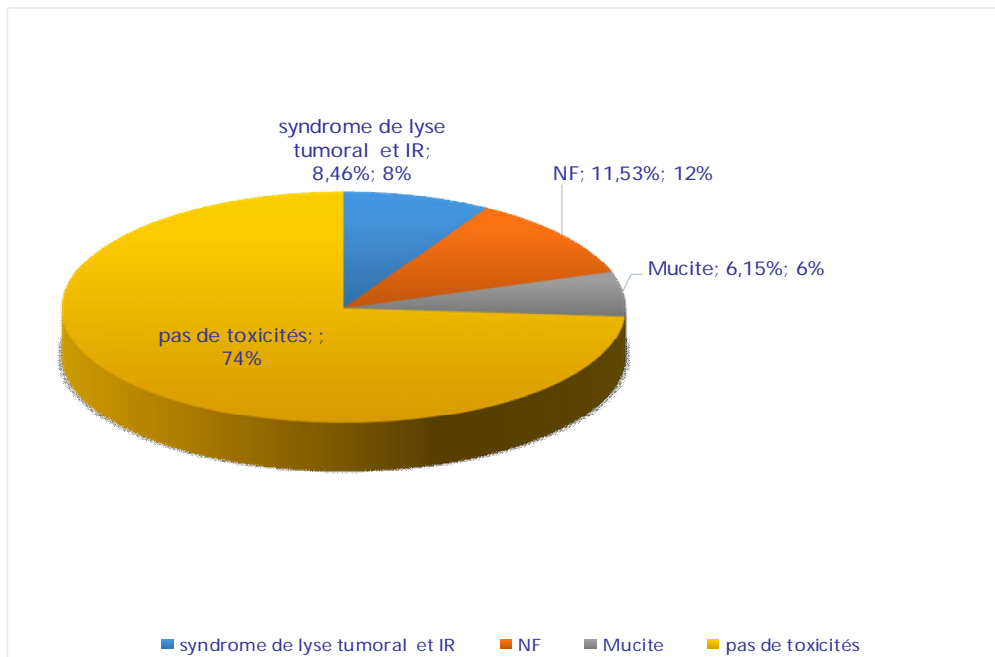


Figure 19 : Toxicité de la préphase dans le groupe B

2- Groupe C

Les 23 patients traités comme groupe C ont reçu en préphase du cyclophosphamide à la dose de 10 mg/kg par jour pendant 3 jours et de la chimiothérapie intrathécale (triple et en 3 injections intrathécales).

a) Evaluation de la préphase

Parmi ces 23 patients traités comme groupe C, on a noté une régression de moins de 50 % après la préphase dans 11 cas, une régression de plus que 50 % dans un cas, une stabilité tumorale dans 3 cas, une progression dans un cas et 7 cas n'ont pas été évalués.

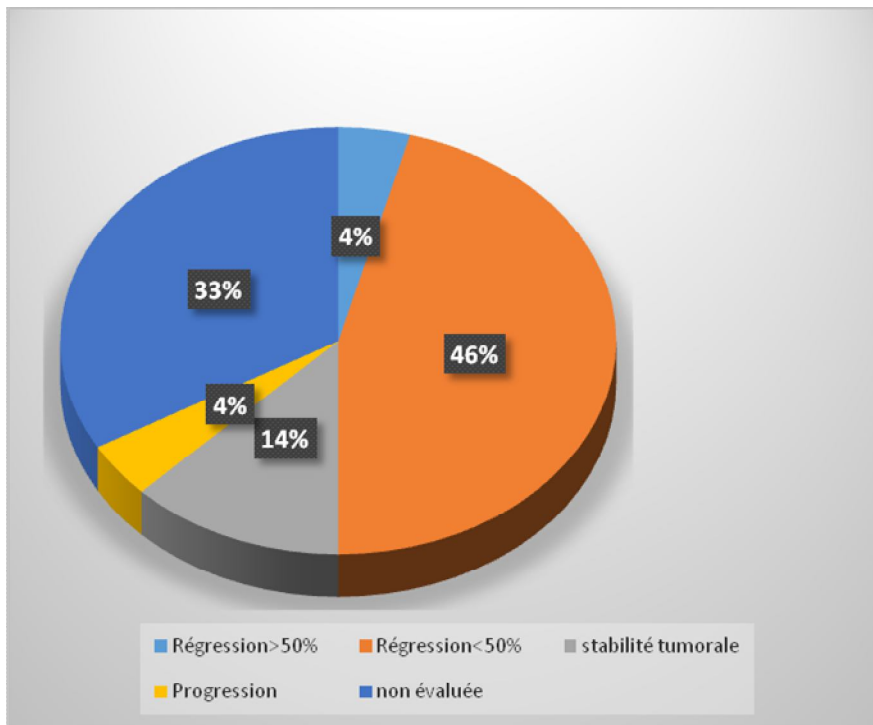


Figure 20 : Evaluation après préphase des patients présentant un LB traités comme groupe C

b) Toxicités de la préphase :

Dans 11 cas, la préphase du groupe C a été compliquée d'une toxicité : il s'agit de 7 cas de syndrome de lyse tumorale avec insuffisance rénale et de 4 cas de neutropénies fébriles. Aucune toxicité n'a été notée chez 12 patients.

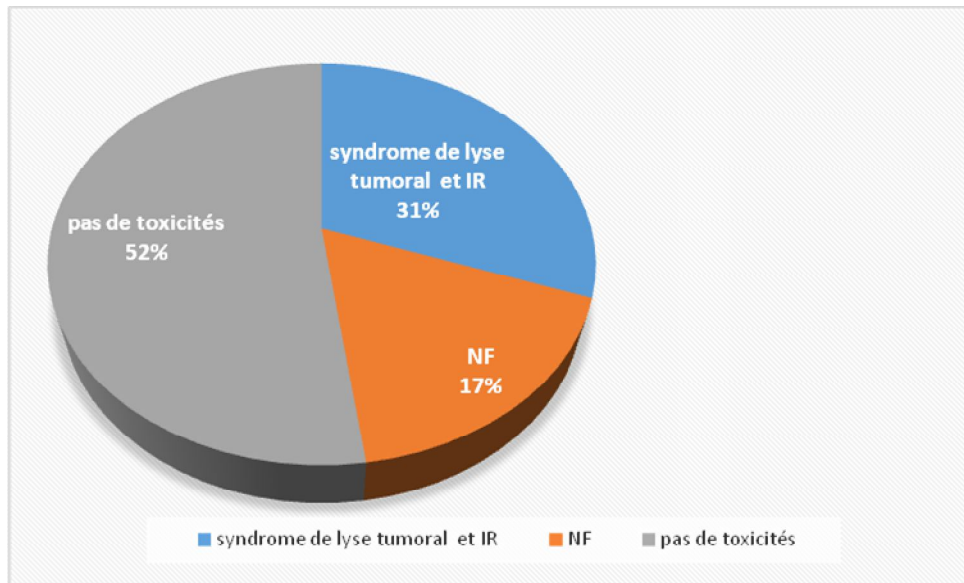


Figure 21: Toxicité de la préphase dans le groupe C.

B- Induction

Dans notre série on trouve 128 cas qui ont fait un traitement d'induction (COPADM 1 et COPADM 2) pour le groupe B et 21 cas pour le groupe C. 4 patients sont décédés après préphase.

C- Consolidation

Dans notre série on a 118 patients qui ont reçu un traitement de consolidation pour le groupe B (CYM 1 et CYM 2) et 13 patient pour le groupe C (CYVE 1 et CYVE 2).

D- Entretien

9 patients traités comme groupe C ont reçu un traitement d'entretien fait de 4 séquences.

X. EVOLUTION

Avec un recul médian de 5 ans, 110 patients sont vivants en rémission complète continue 13 patients ont rechuté, dont 3 sont en 2^{ème} rémission complète 10 patients décédés, 3 patients ont progressé sous traitement dont 2 décédés et un toujours vivant en progression.

On a noté 39 décédés dont 13 secondaires à la rechute et 26 suite à la toxicité du traitement.

Tableau III: Évolution des patients de notre étude

Suivi	Nombre de cas	Pourcentage
RC 1	110	65,35%
Rechute :	13	8,49%
RC2	3	1,96%
DCD	10	6,53%
Progression	3	1,965%
Décès	39	24,18%
Toxique	26	15,68%
Maladie	13(10 rechutes, 3 progressions)	8,49%

A- Rémission complète (RC)

❖ GROUPE B :

Parmi les 130 groupe B de notre série, 6 cas ont fait une rémission complète après la préphase, 31 cas sont en rémission complète après l'induction dont 11 après COPADM 1 et 20 après COPADM 2, 58 cas après consolidation dont 27 après CYM 1 et 31 après CYM 2, 5 cas ont fait la RC après l'entretien (pour les patients traités initialement comme groupe B et qui ont été switché après vers le groupe C).

❖ GROUPE C :

Parmi les 23 patients traités comme groupe C, 2 patients sont en rémission complète après la consolidation (CYVE 2) et 8 patients au cours du traitement d'entretien (4 après séquence 1, 1 après séquence 2, 1 après séquence 3, 2 après séquence 4).

B- Rechute

Parmi les 153 cas de Burkitt étudiés dans ce travail, on a noté 13 cas de rechutes dont 3 sont en 2^{ème} rémission complète après traitement de rattrapage et 10 sont décédées.

1. 2^{ème} Rémission complète :

Dans notre série on a 3 malades qui sont en rémission complète après rechute :

- Une rechute cervicale et ovarienne après la cure CYM 2,
- Une rechute abdominale après la cure CYM 2,
- Et une rechute neuroméningée et sous cutanée après CYVE 2

2. Les décès :

On a noté 10 cas de décès après rechute, il s'agit de :

- 4 cas de rechute médullaire après consolidation,
- 4 cas de rechute neuroméningée dont 2 après consolidation et 2 après entretien,
- 2 cas de rechute médullaire et neuroméningée après consolidation.

Tableau IV : Répartitions des rechutes selon la localisation de la rechute, le moment de la rechute et leur évolution.

Localisation de la rechute	Traitement	Devenir
MO	CYM2	DCD
MO	CYM2	DCD
MO	CYM2	DCD
MO	CYM1	DCD
NM	Séquence 4	DCD
NM	COPADM2	DCD
NM	CYM2	DCD
NM	CYM2	DCD
NM et sous cutanée	CYVE2	RC2
MO+NM+pleural	CYM2	DCD
NM+MO	COPADM2	DCD
Ovarienne +cervicale	CYM2	RC2
Abdominal	CYM2	RC2

C- Décès

Parmi les 153 patients colligés dans notre étude, 39 patients (%) sont décédés. On a noté :

- 4 décès après la préphase.
 - 11 décès au cours de l'induction.
 - 14 décès au cours de la consolidation
 - 10 décès au cours de l'entretien
- Cause de décès :
 - Toxicité de la chimiothérapie dans 26 cas,
 - Maladie en progression dans 13 cas,
- Lieu décès
 - 19 patients : en milieu hospitalier.
 - 20 patients : décès survenue à domicile.

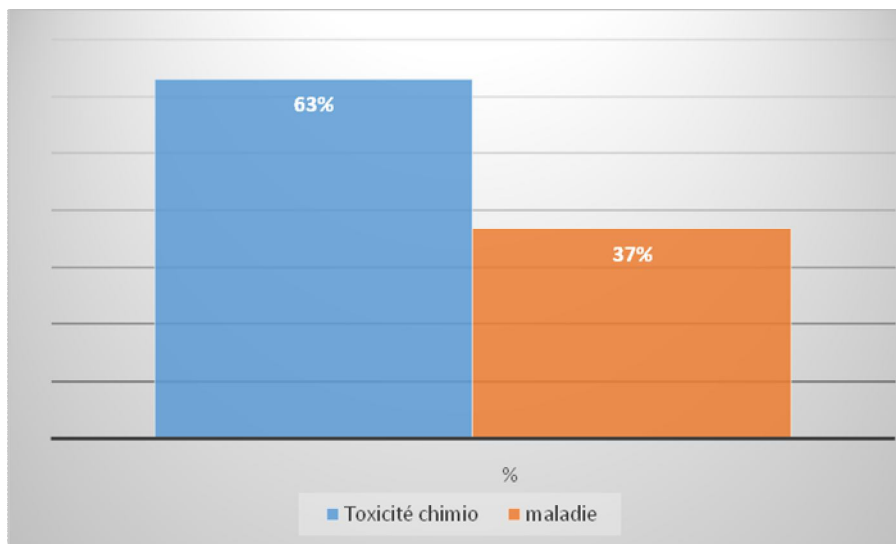


Figure 22: Répartition des cas de décès en fonction des causes



Discussion

I. DEFINITION ET HISTORIQUE :

Le lymphome de Burkitt a été décrit pour la première fois en 1958 par Denis BURKITT, chirurgien anglais travaillant en Ouganda. Celui-ci a constaté la survenue très fréquente de lymphosarcomes de la mâchoire chez l'enfant africain. [50]



Figure 23 : Portrait de Denis Burkitt [50]

L'étude de ce lymphome révèle rapidement certains traits caractéristiques [51] :

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

En 1964, Epstein et Barr isolent au sein des cellules tumorales du lymphome de Burkitt un nouveau virus appartenant à la famille des Herpes Viridae, auquel ils donneront leur nom (EBV) : un lien étroit est établi entre ce virus et le lymphome de Burkitt de l'enfant africain [51].

En 1969, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a défini le lymphome de Burkitt comme une entité anatomopathologique à part entière caractérisée par un type prédominant de cellules tumorales [52]. Puis, des cas de lymphomes de Burkitt sont diagnostiqués aux Etats-Unis et en Europe. Cependant, cette entité présente des caractéristiques différentes par rapport aux lymphomes de Burkitt africains [50] :

- une présentation clinique différente.
- une moindre association avec l'EBV.
- l'absence de caractère endémique.
- Depuis, on distinguait deux types de lymphomes de Burkitt [50] :
- le lymphome de Burkitt endémique africain.
- le lymphome de Burkitt sporadique.

Par la suite, la connaissance du lymphome de Burkitt a été renforcée par les données de l'immunologie, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire [50].

Au début des années 80, l'épidémiologie du lymphome de Burkitt dans les pays occidentaux a été modifiée par l'émergence de l'infection par le VIH. On a constaté une augmentation de la fréquence de ces lymphomes au sein de la population infectée par le VIH qui constitua une nouvelle source d'étude pour ce lymphome [50].

Enfin, plus récemment, le terme de Burkitt-like a été utilisé pour définir des lymphomes d'aspect morphologique plus hétérogène. Ce type de lymphome, décrit initialement chez des patients immunocompétents puis retrouvé fréquemment chez les patients infectés par le VIH, a fait l'objet de controverses entre cliniciens et pathologistes, pour tenter de déterminer s'il constitue ou non une variante morphologique du lymphome de Burkitt [50].

La classification OMS publiée en 1999 considère effectivement ces lymphomes comme des variantes morphologiques du lymphome de Burkitt [53].

La figure 5 retrace l'histoire du lymphome de Burkitt depuis sa première découverte.

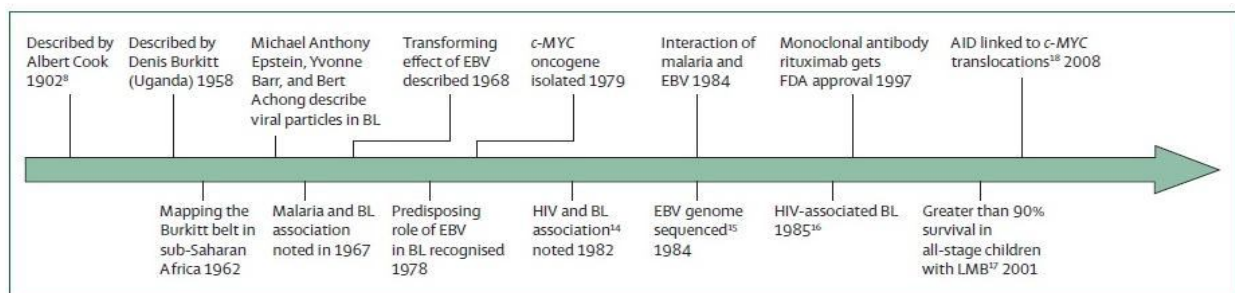


Figure 24: Histoire du lymphome de Burkitt. [53].

II. EPIDEMIOLOGIE

1. Fréquence et incidence

a- Dans le monde

Le LB est le plus fréquent des lymphomes non Hodgkiniens de l'enfant et le 3^{ème} cancer en pédiatrie [54]. En effet, L'incidence du LB varie considérablement selon les régions du globe : 36,1 cas par million d'enfants en Ouganda, 18 par million au Nigeria, 1,7 par million à Bamako, 0,5 par million en Angleterre. C'est la première tumeur maligne de l'enfant en Afrique subsaharienne, elle y représente en effet 30 à 60% des cancers de l'enfant [55].

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

✓ Le LB endémique :

- Il représente environ 90% des diagnostics de lymphome et 50% de l'ensemble des cancers de l'enfant en Afrique [56–57].
- L'incidence est de 15 000 à 25 000 nouveaux cas pendant les 15 premières années de la vie [58].
- Le pic d'âge est de 6 ans.
- la maladie est deux fois plus fréquente chez les garçons que chez les filles [59].
- Il est très répandu en Afrique équatoriale, ainsi que l'Est africain, les régions proches du niveau de la mer dans l'Ouest africain, et la Papouasie Nouvelle-Guinée [61].

Cette distribution géographique en Afrique Noire coïncide avec l'endémie palustre, avec des facteurs climatiques bien définis : température $>16^{\circ}\text{C}$, altitude $<1500\text{ m}$, pluviométrie annuelle supérieure à 50 cm .

- Il est associé au virus Epstein Barr dans 95% des cas [62,63].

✓ Le LB sporadique :

- Il représente 30 à 50% des lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant [64].
- L'incidence annuelle est de 2 cas pour un million d'enfants de moins de 18 ans [65,66].
- Il survient le plus souvent chez les enfants âgés entre 3 à 12 ans (la moyenne d'âge variant entre 6 et 8 ans), et les jeunes adultes avec un âge moyen de 12,2 ans [54].
- Il n'a pas de répartition particulière comme la forme précédemment décrite puisqu'il est retrouvé dans les zones suivantes : Europe, Etats-Unis, Amérique Latine, Asie, l'Afrique du Nord, et le moyen orient.
- Il est associé à l'Epstein-Barr Virus chez 15% des patients [62,63].

✓ Le LB liée à l'Immunodéficience :

- Sa distribution est inégale. Le LB lié au sida a été rapporté en Occident surtout chez des homosexuels [55].

- La forme associée à l'immunodéficience survient principalement chez les patients séropositifs, mais peut toucher aussi les allogreffés et les patients atteints d'immunodéficiences congénitales, tels que le syndrome de Wiskott Aldrich, l'ataxie télangiectasie ou Maladie lymphoproliférative liée à l' X [62,68].
- L'incidence aux Etats-Unis est de 22 pour 100 000 personnes-années [56].

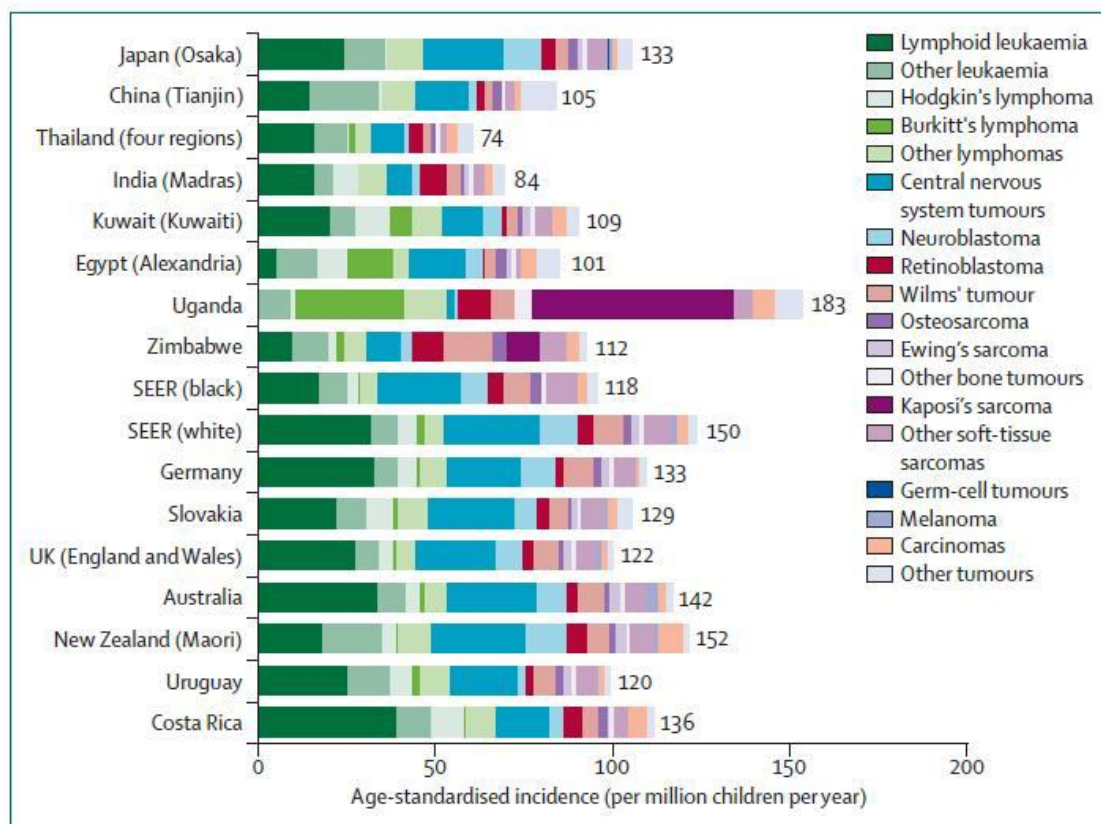


Figure 25: Incidences des cancers infantiles (y compris le LB en verts) dans certaines Populations dans les années 1980[70,71].

b- Au Maroc

Les LNH représentent 20% des cancers de l'enfant [60], puisqu'ils constituent la seconde cause d'hospitalisation au service d'hémo-oncologie pédiatrique à l'hôpital 20 Août (59) et la deuxième cause d'hospitalisation à l'unité d'hématologie et oncologie du service de pédiatrie de Fès. Faute de registre national, l'incidence du LB quant à lui demeure inconnue.

Mais de manière certaine, il constitue le principal lymphome rencontré dans les unités d'oncologie pédiatrique. Son profil épidémiologique correspondrait d'avantage au lymphome occidental. Ainsi, le Maroc serait une zone de transition entre le lymphome endémique et sporadique [73].

A Fès, le nombre total de LB répertorié entre 2011 et 2015 est de 49 soit 8,1% de tous les cancers pédiatriques.

A Rabat, on a réalisé une étude entre 2009 et 2017 où on a recensé 2635 cas de cancers pédiatriques en tout, dont 168 cas étaient des LB soit un taux de 6,18% de l'ensemble des cancers enregistrés. On remarque en outre une diminution de l'incidence des cas au fil des années, c'est ainsi qu'on est passé de 21,6 % des cas en 2009 à 5,9 % des cas en 2017. Cette baisse est due à l'ouverture d'autres unités d'oncologie pédiatrique (Fès et Marrakech).

2. Age et Sexe :

a- Europe, Etats-Unis (USA) :

L'étude de Georgakis MK et al comparant 2 groupes, l'un en Europe et l'autre aux USA, fait ressortir les résultats suivant [74] :

- Un pic d'âge à 4 ans avec des âges extrêmes allant de 3 ans à 14 ans.
- Une prédominance masculine dans les deux groupes avec un sex ratio masculin/féminin de 3,8.

b- L'Afrique :

L'étude faite par Harif M et al portant sur plusieurs pays de d'Afrique a montré [75] :

- Un âge moyen de 6 ans pour des extrêmes de 2 et 17 ans.
- Une prédominance masculine avec un sex ratio M/F de 1,9.

Au Maroc, la série de N. Cherradi et al réalisée à Rabat sur une période de 12 ans (Janvier 1999 à décembre 2010), a montré un âge moyen est de 6 ans avec une prédominance masculine et un sex ratio M/F de 2,78 [76].

Dans notre série :

- L'âge des patients au moment du diagnostic varie entre 2 et 17 ans avec un âge médian de 5 ans.

La majorité des patients a été diagnostiquée au cours de la première décennie de vie, avec un maximum de fréquence entre 3 et 6 ans (56 cas soit 37%).

- Une nette prédominance masculine est notée dans notre étude. Nos patients sont répartis en 112 garçons (73%) et 41 filles (27%) avec sex ratio M/F de 2.73.

3. Les conditions économiques et géographiques :

Le LB est fréquent dans les pays à faible et moyen revenus. Il est particulièrement plus fréquent dans les régions rurales [71,77-80].

Dans la série de Harif, 38% des cas habitent en Ville et 17,1% dans les Banlieue de ville, 27% des villages, alors que 16,6% sont d'origine rurale [60]. Les conditions socio-économiques sont précaires pour la plupart des patients : le revenu des parents était estimé très bas chez 152/343, et bas chez 49/343. Et seulement 12% des patients avaient une couverture sociale [60]. Dans la 2ème série de Harif, le taux des patients avec une couverture sociale était de 10,1%.

Dans notre série 55 % des malades provient du milieu rural et 45 % de milieu urbains. 78 % des patients ont une prise en charge du RAMED et 21 % patients sont mutualistes.

III. PRESENTATIONS CLINIQUES

1. Délai de consultation

Dans la série de AY Segbena et al, le délai entre les premiers symptômes en relation avec la maladie et la consultation était variable entre 2 semaines et 8 mois avec une moyenne de 3 mois ; 25% des patients ont consulté moins d'un mois du début de la maladie, 21,4% entre un et deux mois [81]. Ce délai est de 15 jours à 13 mois dans la série de F. Rafaramino, avec une moyenne de 4 mois [82]. Il est de 4 jours à 10 mois dans la série algérienne de Y. Ladjadj, avec une moyenne de 2,4 mois [83]. Enfin, dans notre expérience, ce délai a varié entre 2 jours et 4 mois avec une moyenne de 26 jours : 61,3 % des patients ont consulté moins d'un mois d'évolution et 20,4% des cas entre un et deux mois.

Le délai de consultation est considéré comme un facteur de pronostic de LB, celui-là est variable d'une série à l'autre en fonction du niveau intellectuel et socioéconomique des familles des patients, ainsi que l'éligibilité des centres d'oncologie.

2. Manifestations cliniques et circonstances de découverte :

Le LB peut envahir n'importe quel tissu [84], mais la présentation clinique reste dans la grande majorité des cas stéréotypée. Il existe des différences cliniques nettes entre la forme endémique et la forme sporadique.

✓ Dans les formes sporadiques, les principales localisations tumorales sont :

- La localisation abdominale dans 60 à 90% [84,85].

- suivie de la localisation ORL (l'atteinte nasale, l'oropharynx, des amygdales ou des sinus, alors que l'atteinte de la mâchoire n'est pas aussi fréquente) [61].
- La moelle osseuse est infiltrée dans environ 20% à 40% des cas,
- puis le système nerveux central dans 15 à 20% des cas [84].

Cependant les localisations ganglionnaires périphériques, ne sont observées que dans environ 10 à 20% des cas. D'autres sites plus rares sont décrits, et comprennent le médiastin, la peau, les testicules, l'utérus, les seins et la glande thyroïde [84].

✓ Les patients atteints d'un LB endémique présentent le plus souvent une atteinte mandibulaire ou ORL, associée ou non à une atteinte abdominale (60% des cas) [86]. Les localisations neuro-méningées semblent plus fréquentes que dans les formes sporadiques (environ 30 à 40% des cas contre 10 à 20 %), par contre, une fréquence plus faible d'atteinte médullaire (environ 10 %) [84,87]

✓ Dans le LB associée à l'immunodéficience, l'atteinte iléocœcale, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse sont fréquemment observés [88].

a. Les signes généraux :

Comme tous LNH, les signes généraux sont retrouvés et peuvent précéder les autres signes spécifiques, il s'agit d'une altération de l'état général (AEG) avec amaigrissement et fièvre, un syndrome anémique et une asthénie ou un syndrome inflammatoire non expliqué [89] :

Dans la série de M. Harif, 13,5% des enfants présentaient une fièvre lors de la consultation et 11,7% des signes d'infection au moment de diagnostic [60] .

Dans une série de Fès, tous les patients ont présenté des signes généraux ; 40,8% des cas ont présenté une fièvre et 79,6% une AEG, un syndrome anémique a été retrouvé chez 16,2% des cas.

Dans notre série tous les patients ont présenté des signes généraux :

- Fièvres : Observées chez 60 patients, soit 40 % des cas.
- - Altération de l'état général (amaigrissement, anorexie, asthénie) chez 100 patients (65%).
- - Syndrome anémique (pâleur cutanéomuqueuse, asthénie) chez 5 patients (3 %).

b. Les signes digestifs :

Dans les formes sporadiques, l'atteinte abdominale est le mode de présentation classique (environ 60% des cas) [92] . Elle prend naissance au dépend des plaques de Peyer au niveau iléo-caecale ou des ganglions mésentériques avec une extension rapide aux structures de voisinages [93]. En revanche, chez l'enfant et contrairement à l'adulte, l'estomac, le colon, le rectum sont rarement touchés [94-90].

La symptomatologie clinique comprend les nausées et vomissements, les troubles de transit, les douleurs abdominales vagues, ainsi qu'une masse abdominale à l'examen clinique (80% des cas) siégeant électivement au niveau de la fosse iliaque droite (région ileo-coecale dans 80% ou en péri-ombilicale (mésentérique), quoiqu'elle peut prendre n'importe quelle autre localisation [90,96,98].

Dans les formes endémiques, l'atteinte abdominale est moins fréquente (31% des cas), mais n'a pas exactement les mêmes caractéristiques que celles retrouvées dans les formes sporadiques. Les localisations semblent beaucoup plus diffuses avec en plus une atteinte péritonéale et rétro-péritonéale (péritoine, mésentère, rein et ovaire) [96].

Dans notre étude, les signes révélateurs étaient digestifs chez 86% des patients, avec prédominance des douleurs abdominales d'intensité variables dans 65% des cas, la masse abdominale a été notée dans 59% des cas avec ou sans distension abdominale. Les troubles de transit (constipation, diarrhée) sont observés chez 2 patients, alors que 3 patients ont présenté un tableau d'invagination intestinale aiguë, compliqué de rectorragie.

c. Signes ORL

Le LB prend généralement naissance au niveau de l'anneau de Waldeyer (Cavum, amygdales) rarement au niveau de l'os maxillaire [91,99,100].

L'atteinte ORL dans les formes sporadiques se fait surtout au dépend des ganglions cervicaux ainsi que la mandibule, contrairement au LB endémique où l'atteinte ORL concerne plutôt le maxillaire supérieur. Le signe révélateur, est soit une tuméfaction maxillaire ou cervicale (le plus souvent) [84,61], soit des signes indirects en rapport avec une compression ou envahissement des structures sous-jacentes (épistaxis, obstruction nasale ou pharyngée, tuméfaction mandibulaire s'accompagnant d'un aspect caractéristique de déchaussement des dents [104].

L'examen objective des tumeurs au dépend du maxillaire supérieur ou de la mandibule, le maxillaire est 2 fois plus souvent atteint que la mandibule dans le LB endémique, à l'inverse de ce qui est noté dans le LB sporadique [101-103]. L'examen endo-buccal révèle une tuméfaction osseuse mal limitée, de consistance ferme et élastique, recouverte d'une muqueuse normale ou hypertrophique, avec des dents mobiles et des germes dentaires en voie d'expulsion en regard. La tuméfaction ne s'ulcère pas spontanément, mais à un stade plus avancé, la tumeur devient énorme, elle envahit la cavité buccale, pouvant même s'extérioriser [101,102,103].

Dans notre série, les signes ORL sont présents chez 37 patients (17,6 %). Ils sont faits essentiellement de masses cervicales dans 2 cas (5,4 %), de masses maxillaires dans 10 cas

(27 %) et une hypertrophie amygdalienne dans 6 cas (16,2 %).

A noter enfin que l'envahissement du massif facial peut être rapide, avec extension à tous les quadrants maxillaires, au nasopharynx et à l'orbite donnant ainsi une exophtalmie chez 2 cas. La découverte d'adénopathies cervicales hautes associées est un signe de grande valeur d'orientation et de pronostic [101].

3. Présentation clinique :

a. Atteinte abdominale

Dans une série de 129 cas de Hesseling au Cameron, sur une période de 12 mois, la localisation abdominale est prédominante, retrouvée dans 76% des cas (98 cas), suivie de l'atteinte ORL dans 50% des cas (64 cas). [104].

Dans une série de 373 cas du GFAOP (Harif et al) sur une période de 3 ans de 2001 à 2004, la localisation abdominale est prédominante, retrouvée chez 242 patients (65%), suivie de la localisation faciale retrouvée chez 131 des cas (35 %).[105].

En Afrique du Sud, les informations de la littérature n'ont pas été uniformes dans le temps. Dans une publication faite par Hesseling et al en 1989, sur 22 patients colligés, 13 (59%) présentaient une localisation maxillo-faciale en faveur du mode endémique [73]. Mais dans des travaux plus récents, Omar et al en 2010 et Stefan et al en 2014 ont retrouvé une prédominance du LB abdominal corrélée avec le mode sporadique Ceci peut s'expliquer par le fait que la forme épidémiologique soit liée aux conditions climatiques qui peuvent varier d'une région à l'autre dans un même pays. [69,79].

Dans notre série, l'atteinte abdominale est prédominante, elle a été notée chez 133 patients (87 % des cas). La localisation ORL était présente dans 37 cas (13 %). L'association des 2 localisations (abdominale et ORL) a concerné 17 patients (11%).

b. Atteinte ORL :

Dans une série de 178 cas de Fousseyni Traoré et al, il a été enregistré 41 cas d'atteinte ORL isolée (23%), 120 cas d'atteintes abdominales (67%), 65 malades ont une atteinte abdominale associées à une atteinte ORL (36%). [106]

Dans une série de 107 cas de Hesseling au Malawi, l'atteinte ORL est prédominante, elle a été notée chez 64 patients (60%), La localisation ORL isolée était présente dans 19 cas (17%). L'association des 2 localisations (abdominale et ORL) a concerné 5 patients (4%).[107].

Dans notre série, 37 patients ont une atteinte ORL (24%), 17 cas sont des atteintes abdominales associées à une atteinte ORL (11%).

c. Atteinte ganglionnaire

Dans une série de 129 cas de Hesseling au Cameroun, sur une période de 12 mois, la localisation ganglionnaire a été trouvée dans 9 cas (7%),[104]

Contrairement aux autres lymphomes, l'atteinte ganglionnaire dans le LB est moins fréquente par rapport aux atteintes extra ganglionnaires [108,72]. Elle est estimée à 25% dans la série de Segbena [109]

Dans notre étude, l'atteinte ganglionnaire est rarement isolée, le plus souvent elle est concomitante à l'atteinte abdominale et/ou ORL. Cette localisation ganglionnaire est présente chez 26 patients, elle est isolée seulement chez deux patients.

d. L'atteinte neuroméningée et médullaire :

Dans une série de 129 cas de LB de Hesseling au Cameroun, une atteinte de LCR a été notée dans 19 cas (15%). L'atteinte de la moelle a été trouvée dans 9 cas (7%).[104]

Dans une étude de 19 cas du CHU Gabriel Touré à Bamako, 5,3 % ont une atteinte médullaire et 5,3% ont une atteinte neuro-méningée.

Dans notre série de 153 cas, 20 cas ont une atteinte neuroméningée (13%) et 25 cas ont une atteinte médullaire (16,33%).

IV. BILAN D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE ET D'EXTENSION

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

Les bilans demandés pour les patients avec symptomatologie digestives comprennent l'échographie abdominale. Pour la localisation ORL, la TDM reste l'examen de choix,

1. Echographie :

L'échographie abdominale est l'examen de première intention pour l'exploration des masses abdominales de l'enfant. Elle permet de confirmer la présence d'une masse abdomino- pelvienne. Son caractère non invasif permet de répéter l'examen en cours du traitement, notamment pour la surveillance de la réponse à la chimiothérapie.

L'échographie permet d'objectiver un épaissement pariétal digestif hypoéchogène souvent hypervascularisé, avec perte de la différenciation de la paroi, et/ou une masse hypoéchogène hétérogène correspondant à des adénomégalies mésentériques ou rétropéritonéales, une hépato- splénomégalie ou des nodules rénaux témoignant de l'infiltration tumorale, un épanchement intrapéritonéal et parfois des signes d'invagination intestinale aiguë (Figure58)[110].

Dans notre série, Tous les patients avec symptômes digestifs ont bénéficié d'une échographie abdominale en première intention dans le cadre de bilan d'orientation diagnostic, (100%). Une masse abdominale a été découverte dans 91 cas (59,47%).

L'épaississement digestif arrive en 2^{ème} rang pour les atteintes digestives (28,10%).

Des ADP profondes sont notées chez 46 patients avec atteintes digestives (30 %). Une ascite est retrouvée chez 33 patients (21,5 %), une SMG chez 2 patients (1,3 %) et une HMG chez 19 patients.

2. Radiographie thorax

La radiographie thoracique de face et de profil est un examen de base. En effet, la localisation thoracique médiastinale ou parenchymateuse dans les LB est rare. La radiographie thorax révèle dans la plupart de temps un épanchement pleural. [111].

Dans notre série, la radio thoracique est réalisée chez tous les patients (100 %).

Les résultats de ces radiographies thoraciques ont été trouvés chez 140 patients :

- Normal : dans 73 cas.
- Épanchement pleurale isolé dans 70 cas .
- Épanchement péricardique dans 10 cas .

3. La Tomodensitométrie (TDM)

Le scanner est l'examen d'imagerie de référence dans le bilan loco régional des localisations ORL du lymphome de Burkitt.

Dans notre série, la TDM a été réalisée dans toutes les localisations ORL (37 cas) et chez 40 patients avec localisations abdominales.

4/ Myélogramme

Un examen indispensable afin de rechercher une atteinte médullaire qui a une valeur pronostique et thérapeutique importante. Le myélogramme est significativement positif en cas d'envahissement de la moelle osseuse par plus de 25% des cellules de type Burkitt. Il doit être réalisé au niveau des 2 crêtes.

Dans une série de Fès, le myélogramme a révélé un envahissement médullaire dans 24,2% des cas, dont 14,3% avaient un envahissement supérieur à 25% [112]

Dans notre série, le myélogramme est réalisé chez 150 patients, soit 94% de l'ensemble des cas, et 3 patients sont décédés avant la réalisation de cet examen (Figure 28).

Il est normal chez 125 cas, soit 69,3%. 25 patients (10,2%) ont présenté une infiltration de la moelle osseuse.

5/ Étude du liquide céphalo-rachidien (LCR) :

La ponction lombaire avec étude biochimique et cytologique du LCR (cytopspin) est systématiquement réalisée, elle permet de déterminer une atteinte neuro-méningé. [113]

Dans une série de Fès, cette étude a révélé un envahissement méningé dans 4 cas soit 8,2% des cas. [112]

Dans notre série l'étude de LCR est réalisée chez tous les patients : cette étude a révélé un envahissement méningé dans 20 cas soit 13 % des cas.

6/ Lactate Déshydrogénase (LDH)

Un taux élevé des LDH constitue un facteur de risque du syndrome de lyse tumorale, puisqu'il renseigne sur l'importance de la masse tumorale, ainsi les dosages sont utiles pour évaluer la masse tumorale et le pronostic, dans le LB comme dans les autres LNH. Un taux supérieur à 2 fois la normale est considéré comme facteur de mauvais pronostic [114]

Dans une étude de Fès, le dosage de la LDH a varié entre 154 et 3325 UI/L avec une moyenne de 986 UI/L et 59 % des cas ont présenté un taux de LDH > 600 UI/L. [112]

M. Harif a rapporté dans sa série un taux de LDH normal dans 16% des cas, alors qu'il était élevé dans 84% des cas [60].

Dans notre série, le dosage de LDH a varié entre 118 et 6218 UI/L. Dans 57 cas le taux de LDH était supérieur à 2 fois la normale (37%).

7/ Etude anatomo-pathologique

✓ La cytoponction :

Il s'agit d'une technique simple et rapide qui permet l'obtention en quelques

Minutes d'un diagnostic préliminaire, après étalement, coloration des frottis au May

Grünwald Giemsa (MGG) et lecture au microscope [115]. Elle constitue un examen de première intention [116].

M. Harif a rapporté que 208 sur 322 cas de LB diagnostiqués, sont confirmés par étude cytologique versus 86 cas par biopsie [60]. Cherradi a rapporté un diagnostic porté sur cytoponction dans 62% des cas, sur biopsie dans 33,5% des cas et sur des pièces opératoires de résections intestinales dans seulement 4,5 % des cas (Référence).

Les sites de prélèvements cytologiques étaient des masses abdominales dans 66%, le liquide d'ascite dans 25% des cas, liquide pleural dans 8% des cas, et ganglionnaire dans 0,6% des cas.

✓ **Prélèvement Biopsique :**

La biopsie de la masse tumorale ou des adénopathies garde tout son intérêt, elle permet le diagnostic de certitude avec étude histologique, Immunohistochimique et idéalement une analyse cytogénétique si elle est effectuée [109].

Dans notre série, le diagnostic a été retenu sur preuve cytologique ou histologique :

- Une cytoponction chez 70 patients, soit 46% des cas.
- Une biopsie a été réalisée chez 79 patients, soit 52% des cas : échoguidé dans 56cas (37%) et chirurgicale dans 23 cas (15%).
- Une ponction biopsie rénale (PBR) dans 2 cas
- Une biopsie par voie endoscopique dans 2 cas (FOGD).
- Etude de la moelle : dans 10 cas

V. CLASSIFICATION PRONOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE [109]

1-Classification de Murphy

À l'heure actuelle, la classification de Murphy est largement utilisée du fait de sa simplicité, son adéquation avec les facteurs pronostiques cliniques connus concernant l'extension clinique des LB. Cette classification est détaillée dans le chapitre généralité.

Dans l'étude réalisée par Harif et al, 4% des patients sont classés stade I, 8 % stade II, 71% stade III et 15% stade IV cas [105]

Dans notre étude, 13,8% des patients sont classées stade II, 69,6% stade III et 17 % stade IV (les stades I sont exclus de ce travail).

2. Groupes thérapeutiques :

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

Cette classification est détaillée dans le chapitre généralité.

Dans une série de Harif et al, 84% des patients étaient classés dans le groupe pronostique B et 16% dans le groupe C. [105]

Dans notre série, 130 patients (85%) étaient classés dans le groupe pronostique B et 23 (15%) dans le groupe C.

VI. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

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).
- Le groupe Allemand avec les protocoles BFM (Berlin Francfort Manchester).

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

Depuis sa création en 1980, la SFOP a mené des essais thérapeutiques pour les LB de stade avancé et la leucémie lymphoblastique aiguë de type Burkitt LAL3 [99]. A partir de 1981, plusieurs études LMB de la SFOP se sont succédées (LMB 81, LMB 84, LMB 86, LMB 89, FAB LMB 96, le LMB 2001 et 2004). L'objectif principal est d'améliorer le taux de guérison et diminuer le taux de décès toxiques [60].

A partir de l'an 2000, le Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP) a été créé, regroupant des « unités pilotes » (UP) du Maghreb et d'Afrique subsaharienne, plusieurs études successives ont été développées pour améliorer les taux de guérison des LB en Afrique (48). La première étude (2000-2004) a montré la possibilité d'utiliser un protocole LMB adapté (2 niveaux de doses selon les pays [118] [60]).

Le schéma MAT 2001 (Maroc-Casablanca, Algérie, Tunisie) presque identique au protocole original (LMB 89)

· L'autre, le GFA-LB 2001, nettement allégé, a réuni 187 patients (Rabat, Dakar, Yaoundé, Tananarive) [119].

L'observation la plus importante a été l'augmentation du taux de guérison durant les 3 années de l'étude parallèlement à la diminution du taux de décès toxiques de 27 % à 10 % due à une meilleure expérience des équipes et à l'amélioration des soins de support [120].

A. Les protocoles thérapeutiques

✓ le MAT 2001

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

✓ Cyclo Burkitt [121]:

Consistant en traitement des LB par cyclophosphamide seul avec methotrexate en intrathécale (IT). Depuis les débuts du GFAOP, Hesseling au Malawi cherchait à reproduire des résultats obtenus il y a 30 ans en Afrique de l'Est par des protocoles similaires. Il a retrouvé et confirmé des taux de guérisons de 50% [131]. Le GFAOP a alors tenté en 2005 de reproduire ces résultats, avec un traitement de quelques semaines et non de quelques mois, moins onéreux et bien toléré. Le résultat obtenu est de 50% de guérison, c'était le même résultat obtenu au Sud du Sahara avec le protocole GFA LMB 2001, le travail est en cours et le recul est insuffisant [122].

✓ **Etudes BFM :**

Depuis 1981, le groupe Allemand-Autrichien BFM a dirigé 4 études successives (BFM81, 83, 86 et 90) qui ont permis d'améliorer le taux de guérison dans les LNH à cellules B [123]. :

Le schéma du traitement de ces études était basé sur une préphase d'endoxan suivie par des cures l'endoxan, du méthotrexate à doses intermédiaires, des intrathécales de méthotrexate et, en alternance, soit de l'adriamycine, soit de l'aracytine + ténoposine (VM26). Au cours des études successives, le traitement a été intensifié par l'introduction des corticostéroïdes, de la vincristine, de l'ifosfamide et du méthotrexate à haute dose. Par contre, l'irradiation du crâne a été supprimée [124].

L'étude BFM 95 a été menée de façon à permettre de réduire la durée de perfusion du MTX HD à 4h, comme cela est fait dans les protocoles LMB, de façon diminuer la toxicité muqueuse, tout en gardant des taux de survie identiques. Cette étude est actuellement en cours [125].

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

En Grande Bretagne, l'UKCCSG a développé le protocole MACHO, qui consiste en un régime cours et intensif fait de forte dose fractionnée de Cyclophosphamide, une forte dose d'Aracytine et de méthotrexate. Ce protocole a permis une survie sans incident de 62% [126].

✓ **Etude de POG :** (Pediatric Oncology Group)

Les schémas de cette étude faite sur les stades avancés (III/IV), se basent sur le schéma du " Total Therapy B ", au cours duquel 2 questions étaient

relevées, la première sur l'utilité d'intensification par ifosfamide/VP16 dans le but d'améliorer les résultats thérapeutiques, et la 2^{ème} sur la possibilité de réduire la toxicité liée à l'aracytine à haute dose avec la modification des modalités de perfusion (en bolus ou en perfusion continue) [127].

✓ **Protocole GFAOP LMB 2005 modifié en 2009**

Dans les pays à ressources limitées où le LB est fréquent, le traitement était adapté en fonction des ressources, aux conditions et environnement locaux avec une meilleure gestion de la phase d'induction surtout avec les problèmes métaboliques [128].

Un nouveau protocole appelé GFAOP LMB 2005 modifié en 2009 a été établi, en considérant le protocole LMB 2001 et le protocole de Cyclo Burkitt [129, 109,130]. Les modifications ont concernées la préphase : au lieu de la polychimiothérapie COP en préphase dans les groupes thérapeutiques B et C, une monothérapie à base de Cyclophosphamide (Endoxan®) est utilisée à raison de 10 mg/kg pendant 3 jours et de la chimiothérapie intrathécale (double et en une seule injection pour le groupe B et triple et en 3 injections intrathécales pour le groupe C). La suite du protocole est identique au protocole précédent. Ce protocole est utilisé en vigueur au Maroc, en Algérie et en Tunisie.

Ce protocole est l'objet de notre étude. Il est utilisé au sein du Service d'hématologie et oncologie pédiatrique (SHOP) de l'hôpital d'enfants de Rabat depuis 2009 suivant les recommandations du GFAOP.

Ce protocole est indiqué en fonction du groupe thérapeutique :

Groupe A :

Les patients remplissant les critères d'inclusion du groupe A recevront 2 cures de COPAD. Le groupe A est exclu de notre étude car il n'est pas concerné par la préphase.

Groupe B :

La chimiothérapie se déroulant sur 3 étapes : préphase, induction et consolidation.

La préphase :

La cure préphase doit être démarrée le plus rapidement possible après le diagnostic, elle est faite d'Endoxan seul pendant 3 jours avec une seule IT (double).

L'évaluation de la réponse tumorale est faite au 7^{ème} jour suivant la préphase, et repose sur un bilan clinique, biologique et radiologique :

- En cas de réponse avec réduction $\geq 20\%$ de la masse tumorale initiale, le protocole thérapeutique peut être poursuivi et le patient sera traité du même groupe thérapeutique (Groupe B).

- Dans le cas contraire (non réponse ou réponse $< 20\%$) : le patient doit être traité selon le protocole du groupe thérapeutique C. Il peut arriver qu'un patient soit dans une situation clinique critique pour pouvoir recevoir une cure de COPADM (insuffisance rénale, clairance à la créatinine < 60 ml/mn, septicémie ou infection documentée, toxicité viscérale grade 3 ou 4), une cure COP peut alors être envisagée.

L'Induction : composée de deux cures COPADM successives :

Le premier COPADM est commencé au 8^{ème} jour de la préphase : juste après l'évaluation de la cure, elle dure 7 jours en moyenne.

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

La deuxième cure est similaire à la première, elle est débutée dès que la récupération hématologique est obtenue.

La Consolidation : composée de 2 cures CYM successives :

La CYM1 est débutée dès récupération hématologiques à partir de J18 de la cure COPADM2 (entre J18 et J21). Cette cure contient : Méthotrexate HD avec acide Folinique, Cytarabine, et 2 IT doubles (MTX/HC a J2 et ARA/HC a J7).

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

Si histologie négative : le protocole sera continué avec la cure CYM2.

Si histologie positive : le protocole sera permuté vers celui du groupe C à partir de la cure CYVE1.

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

Groupe C :

La chimiothérapie se déroule sur 4 étapes : préphase, induction, consolidation, puis entretien.

La préphase :

Comme pour tous les groupes, elle doit être démarrée le plus rapidement possible. Elle contient de l'Endoxan seul à la dose de 10 mg/kg par jour pendant 3 jours et de la chimiothérapie intrathécale (triple et en 3 injections intrathécale pour le groupe C).

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

L'induction : faite de deux cures COPADM,

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

Avant la cure COPADM2, une évaluation clinique, radiologique, biologique et cytologique (Moelle osseuse et LCR si atteinte initiale) est faite. La 2ème cure de COPADM doit être débutée dès récupération hématologique à partir de J18 de la cure COPADM1. Elle est similaire à la première cure.

La consolidation :

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

La cure CYVE est faite d'Aracytine faible dose, Aracytine HD et d'Etoposide (VP16), elle doit être débutée dès récupération hématologique à partir de J18 de la cure COPADM2. La durée de la cure est de 5 jours. La cure CYVE 2 est identique à la 1ère, elle est commencée entre J18 et J21, après récupération hématologique.

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

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

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

L'entretien :

Fait de 4 cures (les séquences).

· Séquence 1 :

La cure est démarrée à partir de J18 de la cure CYVE 2, elle est composée de :

Vincristine, Endoxan, Adriamycine, Méthotrexate HD avec Acide Folinique, Prédnisone, IT (MTX/HC/ARAC).

Séquence 2 :

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

· Séquence 3 :

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

· Séquence 4 :

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

Dans notre série les patients sont traités selon le protocole GFAOP LMB 2005 modifié en 2009. Nos patients ont été répartis en 130 patients traités comme groupe B (85 %) et 23 patients traités comme groupe C (15 %).

Cette répartition est similaire aux différentes études. C'est ainsi qu'en Israël 78,4% des cas étaient classés groupe B et 16% groupe C. Au Sud de l'Afrique (93% groupe B et 7% groupe C), le groupe GFA (90% groupe B et 10% groupe C), groupe MAT (84% groupe B et 16% groupe C) [105] (Harif).

B) Complications et toxicité des cures de chimiothérapie :

1/ Cytopénies et infections

Un des principaux effets secondaires des thérapeutiques antiprolifératives est leur toxicité médullaire. Cette toxicité est particulièrement importante sur la lignée granulocytaire et aboutit à une neutropénie. La fièvre au cours de ces épisodes de neutropénie est une complication fréquente qui constitue une urgence médicale en raison des risques évolutifs rapides et d'une augmentation significative de la mortalité et de la morbidité. C'est pour cela que ces épisodes doivent être prévenus et traités en priorité. La neutropénie fébrile est définie communément par un nombre de PNN inférieurs à 1000/mm³ et une fièvre supérieure à 38,5°C lors d'une prise ou supérieure ou égale à 38°C lors de deux prises de température effectuées dans un intervalle de 1h. La classification internationale retient trois types d'épisodes [135]:

Les fièvres cliniquement documentées (FCD) (10% des cas) avec un ou des foyers infectieux sans germe isolé.

Les fièvres microbiologiquement documentées (FMD) (30% des cas) où le germe pathogène est isolé essentiellement dans les hémocultures (95% des cas) avec ou sans connaissance du foyer d'origine.

Les fièvres d'origine inconnue (FOI) (60% des cas) sans foyer d'origine, ni germe isolé. Les patients doivent être explorés rapidement. Si le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 500/mm³, le patient doit être hospitalisé, et des antibiotiques à large spectre commencés après les prélèvements bactériologiques appropriés. Si aucune cause n'est trouvée à cette fièvre et si elle persiste ainsi que la neutropénie plus de 5 à 7 jours, la mise sous antifongiques doit être considérée.

Après les cures de COPADM et de CYVE, les patients développent une neutropénie fébrile dans environ 80 % des cas avec nécessité d'hospitalisation. Les chiffres les plus élevés des NF sont observés au cours des cures COPADM ; 82% à 85% selon C Pattes (contre 73% après les CYVE, 44% après COPAD et 25% après les CYM) [136].

Harif a rapporté un chiffre similaire (87%) de NF après les cures COPADM dans le groupe MAT contre 14% seulement pour le groupe GFA [121,131]:

Dans notre étude, 72% (110 cas) des malades ont présenté des épisodes de neutropénie fébrile au cours du traitement. Le nombre de ces épisodes a varié entre 1 et 5 épisodes par patient. Les épisodes de NF sont observés surtout après l'induction : 47% des cas. Le foyer infectieux a été cliniquement documenté dans environ 70% dont 21% était attribué à une mucite en dehors d'autres sites détectés. Il est bien souvent difficile d'obtenir un diagnostic microbiologique lors de ces épisodes fébriles (30% des cas) [133]. 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 [137].

Les transfusions de globules rouges sont indiquées pour corriger une anémie secondaire à la toxicité des drogues ou à une perte sanguine.

Une thrombopénie est rare après les cures de COPADM à l'exception des cas avec une atteinte médullaire initiale [133], mais fréquente après les cures de CYVE (84%) [136]. Des transfusions de plaquettes doivent être utilisées chez des patients présentant des signes hémorragiques. En cas d'infection, il est recommandé de maintenir un taux de plaquettes supérieur à 20 000 éléments/mm² [133]

2/ Mucite :

Les mucites de grade 3 ou 4 sont la deuxième principale complication de la chimiothérapie (228), et sont observées de manière fréquente (> 50 % des cas) après les cures COPADM et d'autant plus que la dose de MTX est élevée. C. Patte a rapporté dans sa série que 23% des patients développent une mucite grade 3 et 15% grade 4 après les cures COPADM, ce chiffre était majoré lorsque la dose de MTX est de 8 mg/m² (33% grade 3 et 21% grade 4) [136] . Dans la même étude, on a observé que les mucites sont plutôt dues à la combinaison de MTX HD et la doxorubicine, car le taux de mucites était nul au cours des cures COPAD ou des CYM, où seul un de ces médicaments a été administré. Une augmentation de l'incidence a été observée lorsque la perfusion de doxorubicine a été prolongée. Par contre, l'expérience du protocole FRALLE 93 n'a pas montré une fréquence plus importante des mucites après les cures COPADM où le MTX est administré sur 24h [133].

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

Dans notre étude, 10 cas ont présenté une mucite après la préphase (6,5 %) ,46 cas après la phase d'induction (30 %). En cas de mucite, les enfants ont été mis sous bains de bouche à base d'une solution associant du sérum bicarbonaté, un antifongique (Fungizone*) et un anesthésiant (Xylocaïne*), 4 à 6 fois par jour.

3/ Le syndrome de lyse tumorale (SLT)

Malgré les mesures de préventions systématiques instaurées, le syndrome de lyse tumorale peut survenir ou s'aggraver après la mise en route de la chimiothérapie.

Dans la série de M. Harif, le SLT a été observé chez 6% des cas, cette complication s'est produite chez 9 % des patients traités selon le protocole LMB 89 [124]:

Dans une étude de Fès, 51% des cas ont présenté un SLT après le début de traitement contre 68% de cas de SLT spontané [124]. Les résultats des études cliniques ayant évalué la fréquence des complications métaboliques et le risque de dialyse chez les patients atteints d'un LB diffèrent entre les pays anglo-saxons d'une part, et la France d'autre part [230]: Selon les séries pédiatriques anglo-saxonnes, le risque d'insuffisance rénale aiguë liée au SLT en début de traitement de ces lymphomes est de 15 à 40 %, avec jusqu'à 25 % des enfants nécessitant des manœuvres d'épuration extrarénale [138,139]: Ces chiffres sont supérieurs à ceux qui sont rapportés en France où l'utilisation de l'urate oxydase en clinique, depuis plus de 20 ans, est associée à une tradition fortement ancrée de prévention systématique du SLT, aboutit à des incidences de dialyse liées à un SLT inférieures à 3 % [136]:

Dans notre série, le syndrome de lyse tumorale a été noté dans 19 cas après préphase (12%). Il s'agit de 11 cas de groupe B et 8 cas de groupe C. Le recours à l'hémodialyse a eu lieu dans 6 cas suites à un STL sévère avec Insuffisance rénale et hyperkaliémie (4%).

C) Résultats de la préphase des différents protocoles

✓ Protocole de Hesseling

Dans une étude de 40 cas de Hesseling au Malawi, le traitement consiste à donner 40mg/kg de CPM le premier jour puis 60 mg/kg de CPM les jours 8,18 et 28 avec une injection intrathécale de Méthotrexate à la dose de 12,5 mg et de l'Hydrocortisone à la dose de 12,5 mg les jours 8,18 et 28.[140]

Résultat

Deux patients sont décédés pendant le traitement, trois avaient une maladie résistante à la chimiothérapie et 35 patients étaient en rémission clinique complète au 28^{ème} jour (88% des cas). Seize cas ont pris un traitement par antibiotiques pour une infection présumée et neuf ont reçu une transfusion sanguine. Une rechute est survenue chez 16 patients après 65 à 311 jours (médiane de 137 jours). Dix-neuf patients (48%) étaient en rémission continue depuis 265 à 670 jours (médiane 454 jours).

✓ Cyclo-Burkitt [141]

Dans une série de 178 cas de F Traoré sur une période de 3 ans, le traitement consiste à donner 3 cures hebdomadaires de CPM (1,2 g/m²) en bolus intraveineuse associées au Méthotrexate en intrathécale avec l'Hydrocortisone (15 mg de chaque traitement).

Résultat :

Cent cinquante-quatre patients ont reçu trois cures et 73 patients six cures, les données sur 743 cures de CPM ont été analysées.

Des décès précoces ont été signalés dans neuf cas pendant le traitement par CPM seul : un patient est décédé pendant la phase d'hydratation avant la chimiothérapie, cinq patients supplémentaires au cours du premier traitement, principalement en raison d'une infection et / ou de complications hématologiques (trois patients), un patient avait un syndrome de lyse tumorale mortel et le dernier patient est décédé le premier jour suite à une asphyxie en raison d'une volumineuse extension faciale (Bulky); les autres décès toxiques d'origine précoce étaient dus à des infections pendant la 2^{ème} cure (deux patients) ou la 4^{ème} cure (un patient). Deux patients supplémentaires sont décédés après les cures 5 d'une infection associée à une progression tumorale.

Une toxicité a été rapportée pour 136 cures (18%) chez 83 patients et était principalement hématologique. De la fièvre d'origine inconnue a été signalée chez 77 cas et des infections documentées dans 15 cas, une antibiothérapie à large spectre a été donnée dans 85 cures.

Une rémission complète après une monothérapie monophasique était observée chez 83 patients évaluable sur 176 (11 stades 1, 9 stades 2, 61 stades 3 et 2 stades 4). Au cours du suivi, 58 patients sont en rémission complète, 1 patient est décédé de paludisme et 1 patient d'étiologie inconnue.

✓ **GFA/LMB 2001**[142]

Dans une étude de M Harif sur une période de 3 ans (GFAOP), Le plan de traitement était basé sur le protocole LMB 89.

Deux schémas ont été proposés.

- Les unités nord-africaines à l'exception de Rabat ont utilisé le protocole LMB89 avec un seul changement (la dose de cytarabine est inférieure dans le groupe C) : protocole «MAT» (Maroc-Algérie-Tunisie).
- Les autres unités suivent un protocole moins intensif «GFA 2001».
- Chaque équipe a adopté un des deux schémas thérapeutiques, en tenant compte de la disponibilité des soins de support et de son expérience en chimiothérapie intensive. Dans les 2 protocoles la cure COP est donnée en préphase. Une attention particulière a été accordée à la préphase. En cas de syndrome de lyse tumorale, d'infection ou de malnutrition observés lors de la présentation initiale ou pendant la préphase, une deuxième cure COP est recommandée.

Résultat :

D'avril 2001 à avril 2004, 343 patients ont été inscrits. Trente-sept patients ont été exclus. Parmi ces patients, trois cent six patients ont été inclus dans l'étude.

La survie globale sur trois ans de l'ensemble de la population des patients était de 61%. Parmi les 306 patients inclus, 187 ont été traités selon le protocole GFA et 119 selon le protocole MAT. Cent quatre-vingt-quinze patients (68%) sont en rémission complète.

Dans le groupe GFA, la survie globale à 36 mois est de 63,6% pour les stades I et II, 51,6% pour le stade III et 35,8% pour le stade IV.

Dans le groupe MAT, la survie globale est de 84,4% pour les stades I et II, 76,2% pour le stade III et 55,6% pour le stade IV.

Une progression tumorale est observée chez 11 cas (5 dans le groupe GFA et 6 dans Groupe MAT) et 25 patients ont rechuté (7 dans le groupe MAT et 18 dans le groupe GFA). Soixante et onze patients sont décédés pendant le traitement dont 32 en phase de préphase (6 dans le groupe MAT et 26 dans le groupe GFA), 27 lors de l'induction (9 dans le groupe MAT et 18 dans le groupe GFA) et 12 en consolidation (3 dans le groupe MAT et 9 dans le groupe GFA). Des décès sont attribués à une infection (NF) dans 16 cas au cours de la préphase, 20 cas en phase d'induction et 4 cas en phase de consolidation.

Des décès liés à l'évolutivité tumorale ou aux rechutes ont été notés dans 38 cas.

Le syndrome de lyse tumorale a été observé chez 20 cas (6%) principalement pendant la phase de préphase. Les neutropénies de grades III / IV, ont été observées plus chez les patients traités par le protocole MAT que par le protocole GFA. Une masse résiduelle a été remarquée chez 72 patients après CYM1 et 38 patients après CYM2 chez le groupe GFA/LMB et chez 17 patients après CYM1 et 8 patients après CYM2 chez le Groupe MAT.

Au cours de la période d'inclusion de 3 ans, 32 patients sont décédés au cours de la préphase (10% de décès) : 12 patients au cours de la première année, 13 au cours de la deuxième année et 7 au cours de la troisième année.

La comparaison des survies selon le protocole préconisé a montré une survie globale à 18 mois de 75,2% dans le groupe MAT et 55,6% dans le groupe GFA (Fig. 2). Les taux de survie globale ont augmentés de 54% au cours de la première année à 73% au cours de la troisième année (Fig. 3).

✓ **Protocole BFM**

Depuis 1981, le groupe Allemand- Autrichien BFM a dirigé 4 études successives (BFM81, 83, 86 et 90) qui ont permis d'améliorer le taux de guérison dans les LNH à cellules B : Le régime a été bien toléré avec une toxicité minimale [143].

Avec un suivi médian de 16 mois (10-28), 75% des cas étaient vivant en rémission complète. Le schéma du traitement de ces études était basé sur une préphase d'Endoxan suivie par des cures faite d'Endoxan, du méthotrexate à doses intermédiaires, des intrathécales de méthotrexate, en alternance avec, soit de l'Adriamycine, soit de l'Aracytine + Ténoposine (VM26).

Au cours des études successives, le traitement a été intensifié par l'introduction des corticostéroïdes, de la vincristine, de l'ifosfamide et du MTX HD. Par contre, l'irradiation du crâne a été supprimée (85). L'étude BFM 95 a été menée de façon à permettre de réduire la durée de perfusion du MTX HD à 4h, comme cela est fait dans les protocoles LMB, de façon à diminuer la toxicité muqueuse, tout en gardant des taux de survie identiques [69].

✓ **Protocole GFAOP/LMB 2005**

Dans notre étude, Le protocole adopté est celui utilisé en vigueur au Maroc, en Algérie et en Tunisie, actualisé en Juin 2019 en considérant le protocole LMB 2001 et le protocole Cyclo Burkitt. Dans ce nouveau protocole, au lieu de la poly chimiothérapie COP en préphase dans les groupes thérapeutiques B et C, une monothérapie à base de Cyclophosphamide (Endoxan®) est utilisée à la dose de 10mg/kg/j pendant 3 jours et de la chimiothérapie intrathécale (double et en une seule injection pour le groupe B et triple et en 3 injections intrathécales pour le groupe C).

Dans notre série de 153 cas ,130 patients sont traités comme un groupe B et 23 patients comme un groupe C.

Résultat :

Dans notre série de 153 patients, la toxicité de la chimiothérapie en préphase a été différente selon le groupe de traitement :

- Pour le groupe B, 11 patients ont présenté un syndrome de lyse tumorale après la préphase (8%), 15 patients se sont compliqués de neutropénies fébriles (11%), 8 patients ont présenté une mucite (6%).
- Pour le groupe C, le syndrome de lyse tumorale après la préphase a été noté dans 7 cas (30%), mucite et la neutropénie fébrile dans 4 cas (17%).

La réponse après préphase :

Dans notre série de 130 cas traités comme groupe B, 77 patients ont fait une régression de moins de 50% après la préphase (59%), 23 patients avec une régression de plus de 50% (18%), 1 cas avec une progression et 6 patients sont en rémission complète (il s'agit essentiellement des cas d'invagination intestinale aigue opérés d'emblée).

L'évaluation après préphase des 23 patients traités comme groupe C trouve 11 cas avec une régression de moins de 50% (48%), un cas avec une régression de plus de 50%,1 cas en progression et 8 cas non évaluée en fin de préphase.

VII. EVOLUTION GLOBALE

Comparaison des différentes séries concernant leurs résultats

Dans une série de 178 cas traitée par le protocole de cyclo burkitt, une rémission complète après une monothérapie monophasique était observée chez 83 patients évaluable sur 176 (11 stades 1, 9 stades 2, 61 stades 3 et 2 stades 4). Au cours du suivi, 58 patients étaient en rémission complète, 1 patient est décédé de paludisme et 1 patient d'étiologie inconnue

Dans une étude de Hesseling de 40 cas, deux patients sont décédés pendant le traitement, trois avaient une maladie résistante à la chimiothérapie et 35 patients étaient en rémission clinique complète au 28^{ème} jour (88% des cas). Seize cas ont pris un traitement par antibiotiques pour une infection présumée et neuf ont reçu une transfusion sanguine. Une rechute est survenue chez 16 patients après 65 à 311 jours (médiane de 137 jours). Dix-neuf patients (48%) étaient en rémission continue depuis 265 à 670 jours (médiane 454 jours).

Dans une étude de Harif, La comparaison des survies selon le protocole préconisé a montré une survie globale à 18 mois de 75,2% dans le groupe MAT et 55,6% dans le groupe GFA (Fig. 2). Les taux de survie globale ont augmentés de 54% au cours de la première année à 73% au cours de la troisième année (Fig. 3).

Parmi les 153 patients de notre série, 100 patients (65,35%) étaient en rémission complète. Ils bénéficient d'un suivi avec une surveillance régulière. 13 patients étaient en rechute dont 3 ont une 2^{ème} rémission complète, 3 cas en progression et 37 étaient décédés.

Parmi ces 37 patients, 24 étaient décédés à cause de la chimiothérapie, alors que les autres étaient décédés à la suite de la progression de la maladie.



Conclusion

Notre étude menée au Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique de l'Hôpital d'Enfant de Rabat, une des unités de référence en matière d'oncologie pédiatrique au Maroc fait le point sur le devenir des patients atteints de lymphome de Burkitt et traités selon le protocole GFA/LMB 2005 modifiée en 2009 .

Le protocole GFA/LMB 2005 modifié en 2009 correspond à l'approche actuelle de traitement du lymphome de Burkitt chez l'enfant et implique une préphase faite du cyclophosphamide seul au lieu de la cure COP pour diminuer la toxicité de cette préphase.

Le traitement des lymphomes de Burkitt reste un défi en oncologie pédiatrique aux vues de son comportement hétérogène tant sur le plan clinique, biologique, et histologique.

Les améliorations futures dépendront :

- de la disponibilité des données élargies du profil moléculaire tumoral au diagnostic et à la rechute ;
- de l'amélioration de la qualité de la réponse aux traitements
- de l'amélioration du traitement de la maladie résiduelle ;
- de l'identification des risques (extension tumorale, profil biologique, réponse au traitement) et mise en œuvre de stratégies adaptées au type de risque.

RESUME

Titre : Evaluation de la préphase par Cyclophosphamide dans le traitement du lymphome de Burkitt de l'enfant.

Auteur : Ben driss Alami Soukaina

Mots clés : lymphome, Burkitt, enfant, cancer, chimiothérapie, Cyclophosphamide.

Le lymphome de Burkitt (LB) est l'un des lymphomes non hodgkiniens (LNH) les plus fréquents chez l'enfant, il est caractérisé par une prolifération monoclonale de cellules lymphoïdes B matures.

Une étude rétrospective sur 153 cas de lymphome de Burkitt de l'enfant a été conduite au Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique (SHOP) de l'Hôpital d'Enfant de Rabat (HER) sur une période de 9 ans (de Janvier 2009 à aout 2017).

L'objectif de notre travail est d'évaluer la préphase par Cyclophosphamide seul dans le traitement du lymphome de Burkitt de l'enfant selon le protocole GFA LB 2005 modifié en 2009). Des études antérieures ont montré une toxicité de la préphase par chimiothérapie type COP (Cyclophosphamide, Oncovin et Prédnisone), c'est la raison pour laquelle cette préphase a été allégée en utilisant du Cyclophosphamide seul à la dose de 10 mg/kg par jour pendant 3 jours et de la chimiothérapie intrathécale.

Nos patients ont été traités comme groupe B dans 130 des cas et comme groupe C dans 23 des cas. L'évaluation de la réponse après préphase a montré que 122 patients sont en réponse partielle, 7 patients sont stables, 6 patients sont en rémission complète, un patient en progression et 17 patients n'ont pas été évalués. Cette chimiothérapie s'est compliquée de 18 cas de syndrome de lyse tumorale, 19 cas de neutropénie fébrile et 8 cas de mucite.

Avec un recul médian de 5 ans, 113 patients sont vivants en rémission complète continue (110 en 1^{ère} rémission complète et 3 en 2^{ème} rémission), 39 patients sont décédés et un patient est toujours vivant en progression.

ABSTRACT

Title: Evaluation of the prephase by cyclophosphamide in the treatment of childhood Burkitt lymphoma.

AUTHOR: Ben driss Alami Soukaina

KEYWORDS: lymphoma, Burkitt, child, cancer, chemotherapy, cyclophosphamide.

One of the most common non-Hodgkin's lymphomas (NHL) in children, Burkitt's lymphoma (BL) is characterized by a monoclonal proliferation of mature B lymphoid cells.

A retrospective study on 153 cases of childhood Burkitt lymphoma was conducted at the Pediatric Hematology and Oncology Service (SHOP) of the Rabat Children's Hospital (HER) over a period of 9 years (from January 2009 August 2017).

The objective of our work is to evaluate the prephase by Cyclophosphamide alone in the treatment of childhood Burkitt lymphoma according to the GFA LB 2005 protocol modified in 2009). Previous studies have shown toxicity of the prephase by COP type chemotherapy (Cyclophosphamide, Oncovin and Prednisone), this is why this prephase has been reduced by using Cyclophosphamide alone at a dose of 10 mg / kg per day for 3 days and intrathecal chemotherapy.

Our patients were treated as group B in 130 cases and as group C in 23 cases. Evaluation of the response after prephase showed that 122 patients are in partial response, 7 patients are stable, 6 patients are in complete remission, one patient is progressing and 17 patients have not been evaluated. This chemotherapy was complicated by 18 cases of tumor lysis syndrome, 19 cases of febrile neutropenia and 8 cases of mucositis.

With a median follow-up of 5 years, 113 patients are living in continuous complete remission (110 in 1st complete remission and 3 in 2nd remission), 39 patients have died and one patient is still living in progression.

ملخص

العنوان: تقييم الطور الأولي بواسطة سيكلوفوسفاميد في علاج سرطان الغدد الليمفاوية بوركيت عند الطفولة.

المؤلف: بن إدريس العلمي سكيينة

الكلمات الأساسية: سرطان الغدد الليمفاوية ، Burkitt ، الطفل ، السرطان ، العلاج الكيميائي ، سيكلوفوسفاميد.

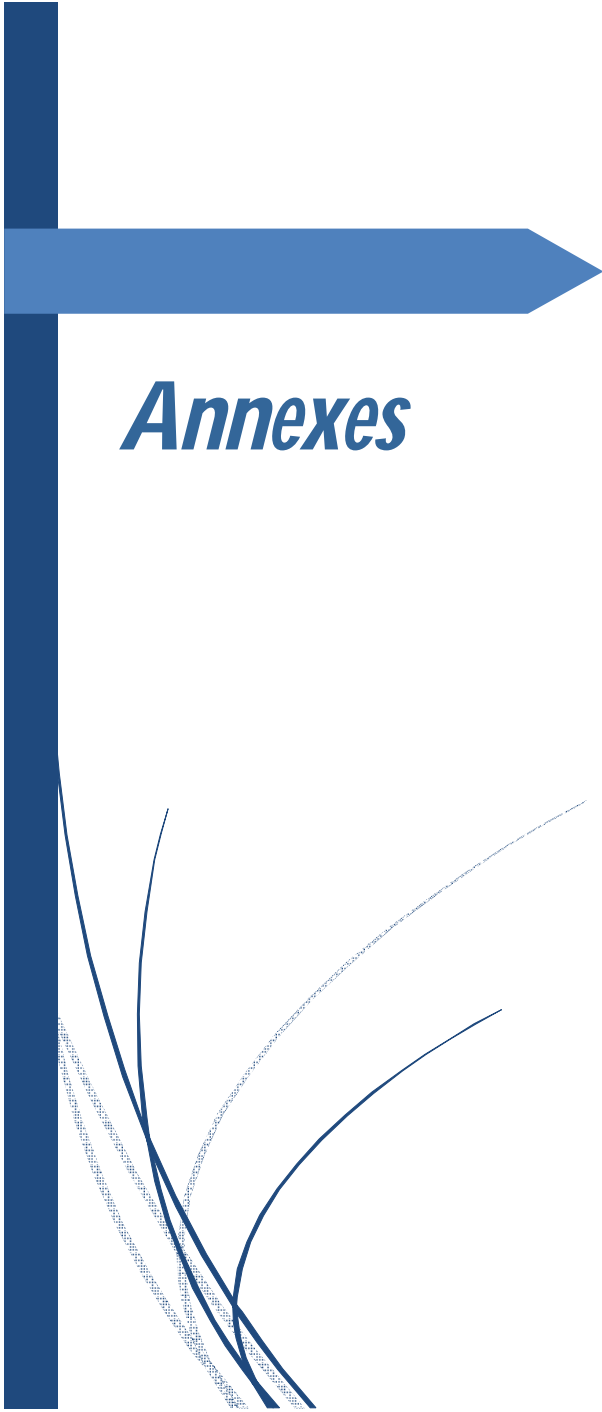
سرطان الغدد الليمفاوية ، Burkitt (BL) ، واحدة من أكثر الأورام اللمفاوية شيوعاً (LNH) عند الأطفال ، و تتميز بانتشار أحادي النسيلة للخلايا اللمفاوية ب الناضجة.

أجريت دراسة بأثر رجعي على 153 حالة من ليمفوما بوركيت الطفولة في قسم أمراض الدم والأورام لدى الأطفال في مستشفى الرباط للأطفال (HER) على مدى 9 سنوات (من يناير 2009 الى غشت 2017).

الهدف من عملنا هو تقييم الطور الأولي بواسطة السيكلوفوسفاميد وحده في علاج سرطان الغدد الليمفاوية عند الأطفال وفقاً لبروتوكول GFA LB 2005 المعدل في 2009). أظهرت الدراسات السابقة أن سمية الطور الأولي بواسطة العلاج الكيميائي من نوع COP Cyclophosphamide و Oncovin و Prednisone ، ولهذا السبب تم تخفيض هذه الطور الأولي باستخدام Cyclophosphamide وحده بجرعة 10 مغ / كغ في اليوم 3 أيام والعلاج الكيميائي داخل القراب.

عولج مرضانا كمجموعة ب في 130 حالة وكمجموعة ج في 23 حالة. أظهر تقييم الاستجابة بعد المرحلة السابقة أن 122 مريضاً في استجابة جزئية ، و 7 مرضى مستقرين ، و 6 مرضى في مغفرة كاملة ، ومريض واحد يتقدم ولم يتم تقييم 17 مريضاً. تم تعقيد هذا العلاج الكيميائي من خلال 18 حالة من متلازمة تحلل الورم ، 19 حالة من قلة العدلات الحموية و 8 حالات من التهاب الغشاء المخاطي.

مع متابعة متوسطة تبلغ 5 سنوات ، يعيش 113 مريضاً في مغفرة كاملة مستمرة (110 في مغفرة كاملة أولى و 3 في مغفرة ثانية) ، وتوفي 39 مريضاً ولا يزال مريض واحد في حالة تقدم



EVALUATION DE LA PREPHASE PAR CPM DANS LES LYMPHOMES DE BURKITT

1- IDENTITE

Unité pilote :

Nom:

Prénom:

HO:

Sexe: F M Date de naissance:

Age:

Lieu de résidence : Rural Urbain

Payant RAMED CNOPS Tél. :

Inclus : non inclus : raison :

2- BILAN CLINIQUE ET PARACLINIQUE

- Principales localisations:

1- Masse abdominale : oui non taille : < 5 cm, 5-10 cm, > 10 cm

a- Echographie abdominale : oui non Résultat :

- Localisation de l'atteinte : - Foie , ascite , reins ovaires , tube digestif

- Adénopathies profondes - Autres anomalies

b- Radio du thorax : Normale anormale

2- Localisation ganglionnaire périphérique :

Echographie : oui non Résultat :

3- Localisation ORL :

a- Echographie jugale : oui non Résultat :

b- TDM ORL : oui non Résultat :

4- Envahissement médullaire : oui non myélogrammes des 2 crêtes : Crête droite :

Crête gauche :

5- Atteinte neuroméningée : oui non Blastés dans le LCR :

6- Autres localisations tumorales :

- Stade de Murphy : I II III IV Leucémie de Burkitt

- Groupe thérapeutique : A B C

- LDH :UI/l, < 2x Normale, > 2x Normale

- Syndrome de lyse : oui non

- K⁺ : - Ca²⁺ : - phosphore :

- Acide urique : -Urée : - Créatinine :

- Rasburicase (dose : , Nombre :)- Allopurinol - Dialyse

3 - STATUT NUTRITIONNEL

- Poids : Taille : Albumine :
- Signes de dénutrition : non - oui signes :
 - Dénutrition minime
 - Dénutrition modérée Dénutrition sévère

4- ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Date du diagnostic :

Cytologie : oui non Biopsie : oui non

Siège : Résultat:

Immunophénotypage : oui non résultat :

5- TRAITEMENT

Groupe thérapeutique : A B C

CURE	Préphase CPM	Préphase COP	Induction : COPAD1 COPADM1	Induction : COPAD2 COPADM2	Consolidation : CYM1 CYVE1	Consolidation : CYM2 CYVE2
Date Poids						
Dose reçue 2/3 dose : <input type="checkbox"/> 100% dose : <input type="checkbox"/>	CPM : IT :	PDN : CPM : VCR : IT :	PDN MTX Fol VCR CPM ADR IT	PDN MTX Fol VCR CPM ADR IT	MTX Fol Cyta VP16	MTX Fol Cyta VP16
Toxicité						
Evaluation RC, RP, prog						

CURE	Séquence 1	Séquence 2	Séquence 3	Séquence 4	
Date Poids					
Dose reçue 2/3 dose : <input type="checkbox"/> 100% dose : <input type="checkbox"/>	PDN MTX Fol VCR CPM ADR IT	PDN MTX Fol VCR CPM ADR IT	PDN MTX Fol VCR CPM ADR IT	PDN MTX Fol VCR CPM ADR IT	
Toxicité					
Evaluation RC, RP, prog					

Respect des doses : oui non : Respect des délais : oui non :

Date de la RC :

5 – SUIVI

Date des dernières nouvelles / /

Vivant en rémission complète oui non

Rechute : oui non date : Traitement :

Décédé Date du décès :

Causes du décès : Toxicité du TTT :

Tumeur : progression ou /rechute :

Traitement de la rechute :

PDV

6 - DECES

- Date du décès : Jour de la semaine : Heure :
- Lieu :
 - SHOP Réanimation Domicile Autre :
- Survie entre diagnostic et décès :

7 - STATUT DE LA MALADIE AVANT DECES

- Maladie en induction
- Maladie en cours de traitement phase :
- Maladie en rémission
- Maladie en rechute / progression : Locale Métastatique

8 - TOXICITE DE LA CURE PRECEDANT DECES

- Voie centrale oui non
- antibioprofylaxie oui non si oui préciser molécules
- Neutropénie oui non Durée Grade
- Mucite oui non Grade
- Infection oui non
 - Site de l'infection : documentation :
 - ATB : délai : durée
 - Antiviraux : délai : durée
 - Antifongique : délai : durée
- Hb < 7 transfusion délai :
- Plq < 25000 transfusion délai :

7 - CONSTAT CLINIQUE AVANT LE DECES

- Instabilité hémodynamique
- Fièvre

- Saignement
- Gêne respiratoire
- Distension abdominale
- Signes neurologiques
 - Confusion
 - Coma
 - Convulsion Autres :
- Autres signes :

8- CONDUITE THERAPEUTIQUE

- | | |
|---|--|
| ▪ Transfert en réanimation <input type="checkbox"/> | Antibiotiques <input type="checkbox"/> |
| ▪ Oxygénothérapie <input type="checkbox"/> | Transfusion <input type="checkbox"/> |
| ▪ Ponction de liquide <input type="checkbox"/> | Autre <input type="checkbox"/> |

9- CAUSES DU DECES

- Infectieuse
 - En neutropénie : GB : PNN : Infection documentée oui non
 - Hors neutropénie

- Hémorragique
 - Taux de plaquettes :
 - Troubles de la crase TP : TCA : Fibrinogène : D-Dimères :
 - Sièges de l'hémorragie :

- Métabolique
 - Syndrome de lyse tumorale : - K⁺ : - Ca²⁺ : - phosphore :
 - Acide urique : - Urée : - Créatinine :
 - Troubles hydro-électrolytiques : Autre
- Autre toxicité :
 - Reins : Insuffisance rénale Tubulopathie autre
 - Foie : cytolysé ictère autre
 - Mucite grade :
 - Autres :
- Maladie en rechute / progression
 - Sièges : abdomen poumon autre
 - Imagerie :

10- CONCLUSION DECES

Type de cancer/stade/phase du traitement/statut de la maladie/symptomatologie en péri-mortalité, cause directe présumée du décès.

PROTOCOLE GFAOP-LMB 2005 modifié en 2009

6.1/ GROUPE A : 2 COPAD

Les patients remplissant les critères d'inclusion du groupe A, recevront 2 cures de COPAD. La deuxième cure COPAD est administrée dès la récupération hématologique, en général moins de 21 jours après le COPAD1

Vincristine : 2 mg/m² IVD (Max 2 mg) J1 et J6

Endoxan : 250 mg/m²/dose/12h IVL en 15 mn J1, J2, J3

(Soit 500 mg/m²/jour)

Adriamycine : 60 mg/m² en perfusion d'une heure J1

entre les 2 doses d'endoxan

Prédnisone : 60 mg/m² per os en 2 prises PO ou IV J1 à J5 puis arrêt sur 3 jours

Jours	1	2	3	4	5	6
Vincristine : 2mg/m ²	♠					♠
Endoxan : 250 mg/m ² /12h	♦ ♦	♦ ♦	♦ ♦			
Adriamycine : 60 mg/m ²	♣					
Prédnisone : 60 mg/m ² /j	• •	• •	• •	• •	• •	

6.2/ GROUPE B

Le plus souvent ces patients ont une masse tumorale importante et sont à risque de complications métaboliques secondaires au **syndrome de lyse tumorale**. Les **mesures préventives** doivent être prises pour minimiser ce risque (voir chapitre syndrome de lyse).

a/ Préphase

Endoxan : 300 mg/m² IVL en 15 mn J1

IT (Méthotrexate/Hydrocortisone) Dose en fonction de l'âge J1

Evaluation : à J7 du COP. En cas de non réponse (RP < 20%), le patient doit être traité selon le groupe C à partir du COPADM1

Il peut arriver qu'un patient soit dans une situation clinique trop critique pour pouvoir recevoir une cure de COPADM (insuffisance rénale, septicémie ou infection documentée, toxicité viscérale grade 3 ou 4). Une cure de COP peut alors être envisagée.

Cure COP

Endoxan : 300 mg/m² IVL en 15 mn J1

Vincristine : 1 mg/m² IVD J1

Predniso(lo)ne : 60 mg/m²/j (en 2 prises) PO ou IV, J1 à 7.

IT (Méthotrexate/Hydrocortisone) Dose en fonction de l'âge J1

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Endoxan	◆						
Vincristine	♠						
Prédnisone	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●
MTX + HC IR	∇						

ADAPTATION DES DOSES POUR LES IR EN FONCTION DE L'AGE

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

b/ Induction : COPADM 1 et COPADM2

- **COPADM1** est débuté à J8 de la préphase

Vincristine : 2 mg/m² IVD (dose max : 2 mg) J1

Endoxan : 250 mg/m²/dose/12h IVL en 15 mn J2, J3, J4

(Soit 500 mg/m²/jour)

Adriamycine : 60 mg/m² en perfusion d'une heure J2

(entre les 2 doses d'endoxan)

Méthotrexate HD : 3 g/m² en perfusion de 3h J1

(Voir modalités d'administration)

Ac Folinique : 15 mg/m²/6h PO ou IV avec un total de 12 prises, à débiter à

H24 du MTX HD

Prédnisone : 60 mg/m² en 2 prises PO ou IV, J1 à J5 puis arrêt en 3 jours

IT (Méthotrexate/Hydrocortisone) : Dose en fonction de l'âge J2 et J6

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Vincristine : 2mg/m ²	♠						
Endoxan : 250 mg/m ² /12h		◆ ◆	◆ ◆	◆ ◆			
Adriamycine : 60 mg/m ²		♣					
Méthotrexate HD : 3g/m ²	■						
Ac Folinique : 15mg/m ² /6h		****	****	****			
Prednisone : 60 mg/m ² /j	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	Arrêt	Sur 3 j
MTX + HC IR		▽				▽	

- **COPADM2** : est débuté dès récupération hématologique (PNN > 1000 et Plaquettes > 100.000) à partir de J18 de la cure COPADM1 (entre J18 et J21).

Vincristine : 2 mg/m² IVD (dose max : 2 mg) J1

Endoxan : 250 mg/m²/dose/12h IVL en 15 mn J2, J3, J4

(Soit 500 mg/m²/jour)

Adriamycine : 60 mg/m² en perfusion d'une heure J2

(entre les 2 doses d'endoxan)

Méthotrexate HD : 3 g/m² en perfusion de 3h J1

(Voir modalités d'administration)

Ac Folinique : 15 mg/m²/6h PO ou IV avec un total de 12 prises, à débiter à H24 du MTX HD

Prédnisone : 60 mg/m² en 2 prises PO ou IV, J1 à J5 puis arrêt en 3 jours

IT (Méthotrexate/Hydrocortisone) : Dose en fonction de l'âge J2 et J6

ADAPTATION DES DOSES POUR LES IR EN FONCTION DE L'AGE

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

c/ Consolidation : CYM1 et CYM2

- **CYM1** est débuté dès récupération hématologiques (PNN > 1000 et Plaquettes > 100.000) à partir de J18 de la cure COPADM2 (entre J18 et J21).

Méthotrexate HD : 3 g/m² en perfusion de 3h J1

Ac Folinique : 15 mg/m²/6h avec un total de 12 prises, à débiter à H24 du MTX HD

Cytarabine : 100 mg/m²/j en sous cutané (50 mg/m²/12H) J2 à J6

IT (Méthotrexate/Hydrocortisone) : Dose en fonction de l'âge J2

IT (Cytarabine/Hydrocortisone) : Dose en fonction de l'âge J7

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Méthotrexate : 3g/m ²	■						
Ac Folinique : 15mg/m ² /6h		****	****	****			
Cytarabine : 100 mg/m ²							
MTX + HC IR		∇					
ARAC + HC IR							∇

- **CYM2** est débuté dès récupération hématologiques (PNN > 1000 et plaquettes > 100.000), à partir de J18 de la cure CYM2 (entre J18 et J21).

Méthotrexate HD : 3 g/m² en perfusion de 3h J1

Ac Folinique : 15 mg/m²/6h avec un total de 12 prises, à débiter à H24 du

MTX HD

Cytarabine : 100 mg/m²/j en sous cutané (50 mg/m²/12H) J2 à J6

Méthotrexate IR+ Hydrocortisone IR (Dose en fonction de l'âge) J2

Cytarabine IR+Hydrocortisone IR (Dose en fonction de l'âge) J7

ADAPTATION DES DOSES POUR LES IR EN FONCTION DE L'AGE

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

Evaluation : Toute masse résiduelle ≥ 5 cm à la sortie d'aplasie du CYM1 doit être enlevée.

Si histologie négative : continuer avec le CYM2

6.3/ GROUPE C

Le plus souvent ces patients ont une masse tumorale importante et sont à risque de complications métaboliques secondaires au **syndrome de lyse tumorale**. Les **mesures préventives** doivent être prises pour minimiser ce risque (voir chapitre syndrome de lyse).

a/ Préphase

Endoxan : 300 mg/m² IVL en 15 mn J1

IR triples = MTX+ HC+ ARAC à J1, J3 et J5

Méthotrexate IR (Dose en fonction de l'âge) J1, J3, J5

Hydrocortisone IR (Dose en fonction de l'âge) J1, J3, J5

Aracytine IR (Dose en fonction de l'âge) J1, J3, J5

Ac Folinique : 15 mg/m²/12h per os, 1 prise matin et soir J2 et J4

Evaluation : à J7 du CPM. En cas de non réponse (RP < 20%), [le patient doit être considéré en échec](#)

Il peut arriver qu'un patient soit dans une situation clinique trop critique pour pouvoir recevoir une cure de COPADM (insuffisance rénale, septicémie ou infection documentée, toxicité viscérale grade 3 ou 4). Une cure de **COP** peut alors être envisagée.

Cure COP

Endoxan : 300 mg/m² IVL en 15 mn J1

Vincristine : 1 mg/m² IVD J1

Predniso(lo)ne : 60 mg/m²/j (en 2 prises) PO ou IV, J1 à 7.

IR triples = MTX+ HC+ ARAC J1, J3 et J5

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Endoxan	◆						
Vincristine	♠						
Prédnisone	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •
MTX + HC+ARAC IR	∇		∇		∇		

ADAPTATION DES DOSES POUR LES IR EN FONCTION DE L'AGE

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

b/ Induction : COPADM1 et COPADM2

COPADM1 : La cure doit débiter à J8 de la préphase,

Vincristine : 2 mg/m² IVD (Dose max : 2 mg) J1

Endoxan : 250 mg/m²/dose/12h IVL en 15 mn J2, J3, J4

(Soit 500 mg/m²/jour)

Adriamycine : 60 mg/m² en perfusion d'une heure J2

(entre les 2 doses d'endoxan)

Méthotrexate HD : 8 g/m² en perfusion de 4h J1

(Voir modalités d'administration)

Ac Folinique : 15 mg/m²/6h PO ou IV avec un total de 12 prises, à débiter à H24 du MTX HD

Prédnisone : 60 mg/m² PO ou IV en 2 prises, J1 à J5 puis arrêt en 3 jours

IT triples = MTX+ HC+ ARAC à J2, J4 et J6

Méthotrexate IR	(Dose en fonction de l'âge)	J2, J4, J6
Hydrocortisone IR	(Dose en fonction de l'âge)	J2, J4, J6
Aracytine IR	(Dose en fonction de l'âge)	J2, J4, J6

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Vincristine : 2 mg/m ²	♠						
Endoxan : 250 mg/m ² /12h		♦ ♦	♦ ♦	♦ ♦			
Adriamycine : 60 mg/m ²		♣					
Méthotrexate HD : 8g/m ²	■						
Ac Folinique : 15mg/m ² /6h		****	****	****			
Prednisone : 60 mg/m ² /j	• •	• •	• •	• •	• •	Arrêt	Sur 3 j
MTX+ARAC+HC IR		∇		∇		∇	

ADAPTATION DES DOSES POUR LES IR EN FONCTION DE L'AGE

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

COPADM2 : est commencé dès que possible, au plus tard à J21, en général dès récupération hématologique (PNN> 1000 et plaquettes > 100.000).

Vincristine : 2 mg/m² IVD (Dose max : 2 mg) J1

Endoxan : 250 mg/m²/dose/12h IVL en 15 mn J2, J3, J4

(Soit 500 mg/m²/jour)

Adriamycine : 60 mg/m² en perfusion d'une heure J2

(entre les 2 doses d'endoxan)

Méthotrexate HD : 8 g/m² en perfusion de 4h J1

NB : dose plus élevée que dans groupe B.

(Voir modalités d'administration)

Ac Folinique : 15 mg/m²/6h PO ou IV avec un total de 12 prises, à débiter à H24 du MTX HD

Prednisone : 60 mg/m² PO ou IV en 2 prises, J1 à J5 puis arrêt en 3 jours

IT triples = MTX+ HC+ ARAC

Méthotrexate IR (Dose en fonction de l'âge) J2, J4, J6

Hydrocortisone IR (Dose en fonction de l'âge) J2, J4, J6

Aracytine IR (Dose en fonction de l'âge) J2, J4, J6

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Vincristine : 2 mg/m ²	♠						
Endoxan : 500 mg/m ² /12h		◆ ◆	◆ ◆	◆ ◆			
Adriamycine : 60 mg/m ²		♣					
Méthotrexate HD : 8g/m ²	■						
Ac Folinique : 15mg/m ² /6h		a a a a	a a a a	a a a a			
Prednisone : 60 mg/m ² /j	● ●	● ●	● ●	● ●	● ●	Arrêt	Sur 3 j
MTX+ARAC+HC IR		∇		∇		∇	

ADAPTATION DES DOSES POUR LES IR EN FONCTION DE L'AGE

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

c/ Consolidation : CYVE1 et CYVE2

CYVE1 : Cure à débiter dès récupération hématologique (PNN> 1000 et Plaquettes > 100.000) à partir de J18 de la cure COPADM2 (entre J18 et J21).

Aracytine : 50 mg/m² en perfusion continue de 12h J1 à J5
de 20h à 8h le jour suivant.

A diluer dans du G5 + électrolytes.

Aracytine HD : 3 g/m² en perfusion de 3 heures J2 à J5
de 8h à 11h.

A diluer dans 375 ml/m² (arrondir) de G5 + électrolytes

VP16 : 200 mg/m² en perfusion de 2heures J2 à J5
de 14h à 16h

Jours	1	2	3	4	5
Aracytine : 50 mg/m ²	●	●	●	●	●
Aracytine HD : 3 g/m ²		◼	◼	◼	◼
VP16 : 200 mg/m ²		○	○	○	○

CYVE2 : La cure est identique au CYVE1. A débiter dès récupération hématologique (PNN > 1000 et Plaquettes > 100.000/mm³), en général vers J28

Aracytine : 50 mg/m² en perfusion continue de 12h J1 à J5
de 20h à 8h le jour suivant.

A diluer dans du G5 + électrolytes.

Aracytine HD : 3 g/m² en perfusion de 3 heures J2 à J5
de 8h à 11h.

A diluer dans 375 ml/m² (arrondir) de G5 + électrolytes

VP16 : 200 mg/m² en perfusion de 2heures J2 à J5
de 14h à 16h

Evaluation : Toute masse résiduelle ≥ 5 cm à la sortie d'aplasie du CYVE2 doit être enlevée.

Si histologie négative : continuer avec les séquences

Si histologie positive : Patient considéré en échec thérapeutique

d/ Entretien : Séquence 1 à 4

Séquence 1 : Commencer la cure au décours du CYVE 2 quand les PN sont > 1000/mm³ et les plaquettes >100000/mm³, en général vers J28.

Vincristine : 2 mg/m² IVD (Dose max : 2 mg) J1

Endoxan : 500 mg/m² IVL en 30 mn J2, J3

Adriamycine : 60 mg/m² en perfusion d'une heure J2

après la 1ère dose d'endoxan

Méthotrexate HD : 8 g/m² en perfusion de 4h J1

(Voir modalités d'administration)

Ac Folinique : 15 mg/m²/6h PO ou IV avec un total de 12 prises,
à débiter à H24 du MTX HD

Prédnisone : 60 mg/m² per os en 2 prises J1 à J5 puis arrêt en 3 jours

IT triples = MTX+ HC+ ARAC

Méthotrexate IR (Dose en fonction de l'âge) J2

Hydrocortisone IR (Dose en fonction de l'âge) J2

Aracytine IR (Dose en fonction de l'âge) J2

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Vincristine : 2 mg/m ²	♠						
Endoxan : 500 mg/m ² /12h		◆	◆				
Adriamycine : 60 mg/m ²		♣					
Méthotrexate HD : 8g/m ²	■						
Ac Folinique : 15mg/m ² /6h		a a a a	a a a a	a a a a			
Prednisone : 60 mg/m ² /j	• •	• •	• •	• •	• •	Arrêt	sur 3 j
MTX+ARAC+HC IR		▽					

ADAPTATION DES DOSES POUR LES IR EN FONCTION DE L'AGE

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

Séquence 2 : A commencer à J28 de la séquence n°1

Aracytine : 50 mg/m²/12h en sous cutanée J1 à J5

VP16 : 150 mg/m² en perfusion de 90 minutes J1 à J3

Jours	1	2	3	4	5
Aracytine : 50 mg/m ² /12h	• •	• •	• •	• •	• •
VP16 : 150 mg/m ²	☉	☉	☉		

Séquence 3 : A commencer à J28 de la séquence n°2

Vincristine : 2 mg/m² IVD (Dose max : 2 mg) J1
 Endoxan : 500 mg/m²/12h IVL en 30 mn J1, J2
 Adriamycine : 60 mg/m² en perfusion d'une heure. J1
 Prédnisone : 60 mg/m² per os en 2 prises J1 à J5 puis arrêt en 3 jours

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Vincristine : 2 mg/m ²	♠						
Endoxan : 500 mg/m ²	♦	♦					
Adriamycine : 60 mg/m ²	♣						
Prédnisone : 60 mg/m ² /j	• •	• •	• •	• •	• •	Arrêt	sur 3 j

Séquence 4 : Identique à la séquence 2.

A commencer à J28 de la séquence n°3.

Aracytine : 50 mg/m²/12h en sous cutanée J1 à J5
 VP16 : 150 mg/m² en perfusion de 90 minutes J1 à J3

Jours	1	2	3	4	5
Aracytine : 50 mg/m ² /12h	• •	• •	• •	• •	• •
VP16 : 150 mg/m ²	☉	☉	☉		

ADAPTATION DES DOSES POUR LES IR EN FONCTION DE L'AGE

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



Références

- [1] Magrath IT. Burkitt's lymphoma: a B or T cell tumour ? Eur J Cancer. 1974 Feb;10 (2) : 83–8.
- [2] Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in Africa children. Br J Surg. 1958;46:218–23.
- [3] Magrath IT. African Burkitt's lymphoma. History, biology, clinical features, and treatment. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1991;13(2):222–46.
- [4] M. Harif , S. Barsaoui , S. Benchekroun et al. Traitement des cancers de l'enfant en Afrique : résultats préliminaires du groupe francoafricain d'oncologie pédiatrique Treatment of childhood cancer in Africa. Preliminary results of the French- African paediatric oncology group.
- [5] O'Connor GT., H Smith EB. Malignant tumors in Africa children. J. Pediatr 1960, 50: 526- 35.
- [6] Lenoir G.M. O'Connor G. Burkitt's lymphoma: a human cancer model. Arc Scientific Pub. 1985, 37: 309- 318.
- [7] Bouayed K, Bousfiha A. Une tumeur amygdalienne unilatérale de l'enfant : savoir évoquer un lymphome. Arch Pediatr 2006;13:1460–2.
- [8] Dave S. et coll. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. N. Engl. J. Med., 2006, 54, 431-442. Hummel M. et coll. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. N. Engl. J. Med., 2006, 54, 419-430.
- [9] Kieron Dunleavy, Richard F. Little, Wyndham H. Wilson. Update on Burkitt Lymphoma. Hematol Oncol Clin N Am 30 (2016) 1333–1343

- [10] Trop M. Initiative. Le traitement des cancers de l'enfant en Afrique : travaux du groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique. 2007;497–504
- [11] -Chantal K, Odile B et al. Cancers de l'enfant Flammarion Edition 2008
- [12] -Burkitt P. A children cancer dependent on climatic factor. Nature, 1962, 194; 233 – 234.
- [13] Marine Devine ; Luc Berri. Lymphome de Burkitt. IN Lymphomes malins non hodgkiniens ; Maladie de Hodgkin. 3^e édition Frisson Roche, 1997 P : 258- 265.
- [14] Bernstein JL, Coleman CN, Sticker JG et al. Combined modality therapy for adult with small non-nodular cell lymphoma (Burkitt's and non Burkitt's types). J Clin Oncol 1986, 4; 847-858.
- [15] Guech-Ongey M, Simard EP, Anderson WF, et al. AIDS-related Burkitt lymphoma in the United States: what do age and CD4 lymphocyte patterns tell us about etiology and/or biology? Blood 2010; 116: 5600–04.
- [16] Bonhomme J.S, Loubière R, Boréaux J.P et Viacom. Les tumeurs de Burkitt : caractéristiques générales et remarques concernant la Côte d'Ivoire.
- [17] V. Ribrag, V. Camara-Clayette, J. Bosq, et al. Lymphome de Burkitt. Volume 7, n° 4, novembre 2012.
- [18] Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Bhatia K, Linet MS, Devesa SS. Sporadic childhood Burkitt lymphoma incidence in the United States during 1992–2005. Pediatr Blood Cancer 2009;53: 366–70

- [19]
- [20] . Elizabeth M Molyneux, Rosemary Rochford, Beverly Griffin, et al. Burkitt's lymphoma 2015.
- [21] MAGRATH IT. African Burkitt's lymphoma. History, biology, clinical features, and treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13(2):222-46.
- [22] Hesselning P, Molyneux E, Kamiza S, Israels T, Broadhead R. Endemic Burkitt lymphoma: a 28-day treatment schedule with cyclophosphamide and intrathecal methotrexate. *Ann Trop Paediatr* 2009; 29: 29–34.
- [23] Kieron Dunleavy, Richard F. Little, Wyndham H. Wilson. Update on Burkitt Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 30 (2016) 1333–1343
- [24] MEDEF D A Irène LMNH à localisation ORL au service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré Thèse de doctorat en médecine FMPOS Bamako Mali
- [25] Burkitt D, O'Connor GT. Malignant lymphoma in Africa children *Cancer* 1961; 14: 258-69.
- [26] Margate I. Small non cleaved cell lymphoma in Margate I ed. the non Hodgkin's lymphoma, London, Arnold, 1990.
- [27] F. Rafaramino et coll. Aspect épidémiologiques du lymphome de Burkitt de l'enfant à Madagascar.

- [28] Doumbé P et coll. Lymphome de Burkitt chez l'enfant au Cameroun : aspects descriptifs et anatomie clinique département de pédiatrie faculté de médecine et science biomédicales, université de Yaoundé Cameroun. Bulletin du cancer, Avril 1997, 4, 379-813 Marine Devine ; Luc Berri. Lymphome de Burkitt. IN Lymphomes malins non hodgkiniens ; Maladie de Hodgkin. 3^e édition Frisson Roche, 1997 P : 258- 265
- [29] PECO J F et coll. Aspects épidémiologie et anatomopathologique des cancers primitifs des os à Brazzaville. Mali médical 2003, TXVIII .N°1 et 2, P 43-44.
- [30] - J Chauvergne –B. Hoerni. Chimiothérapie anti cancéreuse 4^e édition Masson III 1999 – 2001.
- [31] Chimiothérapie des cancers. Site: www.Oncoprof.net 17/ 12/07.
- [32] E. Jabbour, V. Ribrag. Traitement actuel du syndrome de lyse tumorale Acute tumor lysis syndrome: update on therapy. La revue de médecine interne 26 (2005) 27–32.
- [33] PA. Meyers, VP. Potter, N. Wollner, et al. Bowel perforation during initial treatment for childhood non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 1985. 56:259-261.
- [34] RC. Chasty, JA. Luin-Yin. Acute tumor lysis syndrome. Br J Hosp Med 1993, 49:488.

- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] C Patte. Recommandations thérapeutiques de la SFCE pour le traitement des lymphomes et leucémies a cellules b matures de l'enfant : LMB 2001, modifié en2003 pour le groupe B
- [38] J. Feusner, MS. Farber. Role of intravenous allopurinol in the management of acute tumor lysis syndrome. *SeminOncol*. 2001, 28 (Suppl 5): 13-8.
- [39] . Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson, Kreissman S, Jeonard Johnson FL, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 2001;97:2998–3003.
- [40] W. Wossman, M. Schrappe, U. Meyer et al. Incidence for tumor lysis syndrome in children with advenced stage Burkitt's lymphoma/ leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol* 2003, 82: 160-165.

- [41] LOMBARDI L, NEWCOMB EW, DALLA-FAVERAR. Pathogenesis of Burkitt lymphoma: expression of an activated c-myc oncogene causes the tumorigenic conversion of EBV infected human B lymphoblasts. *Cell* 1987;49(2):161-70.
- [42] Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001; 97: 3370–79.
- [43] M. Harif , S. Barsaoui , S. Benchekroun et al. Traitement des cancers de l'enfant en Afrique :résultats préliminaires du groupe francoafricain d'oncologie pédiatrique Treatment of childhood cancer in Africa. Preliminary results of the French-African paediatric oncology group.
- [44] MADANI A, ZAFAD S, HARIF M et Coll -. Treatment of Wilms tumor according to SIOP 9 protocol in Casablanca, Morocco. *Pediatr Blood Cancer* 2006 ; 46 : 472-5.
- [45] HARIF M, BARSAOUI S, BENCHEKROUN S et Coll -. Traitement des cancers de l'enfant en Afrique. Résultats préliminaires du Groupe FrancoAfricain d'Oncologie Pédiatrique. *ArchPediatr* 2005 ; 12 : 851-853.
- [46] . Norin T, Clifford P, Einhorn J, Einhorn N, Johansson B, Klein G, et al. Conventional and superfractionated radiation therapy in Burkitt's lymphoma. *Acta Radiol* 1971;10:545–57

- [47] C. Pattea, F. Traoreb, M. El Kababric, C. Boudad, G. Levergere, M.-A. Raquina,, M. Hariff, pour la SFCE et le GFAOP. La guérison des lymphomes de Burkitt, de la France à l’Afrique. 2015 Elsevier Masson SAS.. Archives de Pédiatrie 2015;22(HS2):65-66.
- [48] SB. Murphy. Classification, staging and end-results of treatment of childhood non- Hodgkin’s lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. SeminOncol 1980, 7:332-339.
- [49] Norin T, Clifford P, Einhorn J, Einhorn N, Johansson B, Klein G, et al. Conventional andsuperfractionated radiation therapy in Burkitt’s lymphoma. ActaRadiol 1971;10:545–57.
- [50] BURKITT DP. A sarcoma involving the jaws in African children. British Journal of Surgery.1958;46 :218-223.
- [51] S. BENMILOUD, I. LAFRAM, S. CHAOUKI, et al. Lymphome de Burkitt révélateur d’uneinfection par le virus de l’immunodéficience humaine chez l’enfant. Revue MédicaleInternationale Maghrébine (N° 223 . Janvier / Février 2015).
- [52] Histopathological definition of Burkitt’s tumor. Bull WHO. 1969;40:601-607.
- [53] HARRIS NL, JAPFE ES, DIEBOLD J. The World Health Organization classification of neoplasticdiseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical AdvisoryCommittee meeting, Airlie House, Virginia, Novembre 1997. AnnOncoI1999;10(12):1419-32
- [54] DM tchoupe. Cout direct de la prise en charge du lymphome de Burkitt et du nephroblastome de l’enfant au chu-Tokoin. Lomé-doctorat 2011

- [55] Adjogble K.S. Contribution à l'étude clinique de la maladie de Burkitt au Togo. A propos de 16 observations dans le service de Pédiatrie au C.H.U. de Lomé. Thèse Méd. Lomé, 1980, n°10.
- [56] O'Connor GT., H Smith EB. Malignant tumors in Africa children. *J. Pediat* 1960, 50: 526- 35.
- [57] Burkitt D., O'Connor GT. Malignant lymphoma in Africa children. *Cancer* 1961; 14: 258-69.
- [58] Bonhomme J.S., Loubrière R., Bureau J. P. et Vilasco J. Les tumeurs de Burkitt : caractéristiques générales et remarques concernant la côte d'ivoire. *Med. Afr. Noire*, 1975, 22, (7), 507-515.
- [59] Lenoir G.M. O'Connor G. Burkitt's lymphoma: a human cancer model. *Arc Scientific Pub.*1985, 37: 309-318.
- [60] M. Harif , S. Barsaoui , S. Benchekroun et al. Traitement des cancers de l'enfant en Afrique : résultats préliminaires du groupe franco africain d'oncologie pédiatrique Treatment of childhood cancer in Africa. Preliminary results of the French-African paediatric oncology group.
- [61] Elizabeth M Molyneux, Rosemary Rochford, Beverly Griffin, et al. Burkitt's lymphoma 2015.
- [62] Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Oncologist* 2006; 11:375 383.
- [63] Shad A, Magrath IT. Non-Hodgkin's lymphoma in children. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997:545–548.

- [64] Cardy AH, Sharp L, Little J. Burkitt's lymphoma: a review of the epidemiology. *Kuwait Med J* 2001; 33: 293–306.
- [65] Mwanda OW, Rochford R, Moormann AM, Macneil A, Whalen C,, Wilson ML. Burkitt's lymphoma in Kenya: geographical, age, gender and ethnic distribution. *East Afr Med J* 2004; 8 (suppl): S68–77.
- [66] Burkitt DP. Epidemiology of Burkitt's lymphoma. *Proc R Soc Med* 1971; 64: 909–10.
- [67] Vishal Banthia, Albert Jen, AshutoshKacker. Sporadic Burkitt's lymphoma of the head and neck in the pediatric population. 2003 *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* () 67, 59/65;Elseivier.
- [68] Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. NonHodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 1996; 334:1238–1248.
- [69] Guech-Ongey M, Simard EP, Anderson WF, et al. AIDS-related Burkitt lymphoma in the United States: what do age and CD4 lymphocyte patterns tell us about etiology and/or biology? *Blood* 2010; 116: 5600–04.
- [70] Boyle P, Levin B, eds. *World cancer report 2008*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008.
- [71] Ian Magrath, Eva Steliarova-Foucher, SidneiEpelman, Raul C Ribeiro, Mhamed Harif, Chi- Kong Li, RejinKebudi, Scott D Macfarlane, Scott C Howard. *Paediatric cancer in lowincome and middle-income countries*.

- [72] HACHIM, J; MAANI, K; HADJ KHALIFA. Les lymphomes non Hodgkiniens de L'enfant. 2004; 60. Bouayed K, Bousfiha A. Une tumeur amygdalienne unilatérale de l'enfant : savoir évoquer un lymphome. ArchPediatr2006;13:1460–2. Les conditions économiques et géographiques
- [73] Bouayed K, Bousfiha A. Une tumeur amygdalienne unilatérale de l'enfant : savoir évoquer un lymphome. Arch Pediatr 2006;13:1460–2.
- [74] . MK Georgakis et al. Cancer Causes Control Incidence and time trends of childhood lymphomas: findings from 14 Southern and Eastern European cancer registries and the Surveillance, Epidemiology and End Results, USA (Cancer Causes Control 27 (11), 1381-1394. 2016 Oct 18).
- [75] .4. Lemerle J, Msefer-Alaoui F, Harif M, et Al. Peut-on traiter les cancers des enfants en Afrique ? L'action du Groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique. Médecine thérapeutique / Pédiatrie. Volume 6, Numéro 3, 192-7, Mai 2003, Revue : Oncologie pédiatrique.
- [76] N. Cherradi , S. Belarbi , L. Rouas et al. Le lymphome de Burkitt chez l'enfant : expérience du service d'anatomie pathologique de l'hôpital d'Enfants de Rabat-Maroc. 2010;74. MK Georgakis et al. Cancer Causes Control Incidence and time trends of childhood lymphomas: findings from 14 Southern and Eastern European cancer registries and the Surveillance, Epidemiology and End Results, USA (Cancer Causes Control 27 (11), 1381-1394. 2016 Oct 18)

- [77] Rao CR, Gutierrez MI, Bhatia K, et al. Association of Burkitt's lymphoma with the Epstein- Barr virus in two developing countries. *Leuk Lymphoma* 2000; 39: 329–37.
- [78] Howard SC, Metzger ML, Wilimas JA, et al. Childhood cancer epidemiology in low-income countries. *Cancer* 2008; 112: 461–72.
- [79] Amir H, Kaaya EE, Manji KP, Kwesigabo G, Biberfeld P. Kaposi's sarcoma before and during a human immunodeficiency virus epidemic in Tanzanian children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 518–21.
- [80] Aka P, Kawira E, MasaluN, et al. Incidence and trends in Burkitt lymphoma in northern Tanzania from 2000 to 2009. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 1234–38.
- [81] A.Y. Segbena, M. Kueviakue, A. Vovor, K. Tatagan-Agbi, K. Assimadi, G.A. Napokoura, K. Kpodzro. Le Lymphome De Burkitt Au Togo. Aspects épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif. (*Médecine d'Afrique Noire* : 1997, 44 (3).
- [82] F. Rafaramino, R. A. M. Maminirina , J. A. B. Razafindrabe , L. Rabarijaona , A. Randriamampandry& P. Rakotobe. *Bull Soc PatholExot*, 2001, 94, 5, 385-388 Aspects épidémiologiques du lymphome de Burkitt de l'enfant à Madagascar.
- [83] Y. Ladjadj, T. Philip, G.M. Lenoir, F.Z. Tazerout, K. Bendisari, R. Boukheloual, P. Biron, M. Brunat-Mentigny& M. Aboulola. Abdominal Burkitt-type lymphomas in Algeria *Br. J. Cancer* (1984), 49, 503-.
- [84] V. Ribrag, V. Camara-Clayette, J. Bosq, et al. Lymphome de Burkitt. *Volume 7,n° 4,novembre 2012.*

- [85] Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Bhatia K, Linet MS, Devesa SS. Sporadic childhood Burkitt lymphoma incidence in the United States during 1992–2005. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53: 366–70.
- [86] MAGRATH IT. African Burkitt's lymphoma. History, biology, clinical features, and treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13(2):222-46.
- [87] Hesselting P, Molyneux E, Kamiza S, Israels T, Broadhead R. Endemic Burkitt lymphoma: a 28-day treatment schedule with cyclophosphamide and intrathecal methotrexate. *Ann Trop Paediatr* 2009; 29: 29–34.
- [88] Kieron Dunleavy, Richard F. Little, Wyndham H. Wilson. Update on Burkitt Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 30 (2016) 1333–1343
- [89] Gilles Salles. Le lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens. 2011 Oct;
- [90] Jackson Orem , Edward Katongole Mbidde , Bo Lambert et al. Burkitt's lymphoma in Africa, a review of the epidemiology and etiology. *African Health Sciences* 2007; 7(3): 166-175
- [91] Orem J, Mbidde EK, Lambert B, et al. Burkitt's lymphoma in Africa, a review of the epidemiology and etiology. (2007). *Afr Health Sci* 7:166–75.
- [92] Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokmann WJ, Van't, Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003;21:3431–9.
- [93] C. Rénard-Loche, M. Schell, L. Claude, Y. Bertrand. Lymphome de Hodgkin de l'enfant et de l'adolescent. 2014;EMC - Pédiatrie.

- [94] SB. Murphy. Classification, staging and end-results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *SeminOncol* 1980,7:332-339.
- [95] V. Vilgrain, Y. Menu. Imagerie du foie, des voies biliaires, du pancréas et de la rate. Médecine-Sciences. Flammarion 2002.
- [96] 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.
- [97] 97. PA. Meyers, VP. Potter, N. Wollner, et al. Bowel perforation during initial treatment for childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1985. 56259-261.
- [98] Medeiros LJ, Greiner TC. Hodgkin's disease. *Cancer* 1995;75(Suppl. 1):357-69.
- [99] Bosco JI, Appaji L, Aruna K, et al. Clinical and radiological features of pediatric Burkitt's lymphoma - A four year study.(2007). *Indian J Med PediatrOncol* 28:14-7.
- [100] Martos-Díaz P, Bances-del-Castillo R, Vidal-Laso R, et al. Bilateral mental nerveneuropathy as the sole presenting symptom of Burkitt's Lymphoma.(2009). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 14:408-10.
- [101] Rapp C, Simon F, Nicolas X, et al. Les atteintes osseuses au cours des tumeurs endémiquesviro-induites : exemples de la maladie de Kaposi et du lymphome de Burkitt. *Rev Rhum* 2003;70: 171-7.
- [102] 102. Bishop PC, KonetiRaoV, Wilson WH. Burkitt's lymphoma: molecular pathogenesis and treatment. *Cancer Invest* 2000; 18:574-83.

- [103] Salsedo I, Adouani A, Seghir M. Localisationsmaxillofaciales du lymphome de Burkitt. *Rev StomatolChirMaxillofac* 1985;86:41–5.
- [104] . B. Hesselning et alThe Cameroon 2008 Burkitt Lymphoma Protocol:Improved Event-Free Survival with Treatment Adapted to Disease Stage and the Response to Induction Therapy*Pediatric Hematology and Oncology*, 29:119–129, 2012
- [105] . Patton LL, Mc Millan CW, Webster WP. American Burkitt's lymphoma: a 10-year review and case study. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1990;69:307–16.
- [106] FousseyniTraor'é, et al. Cyclophosphamide Monotherapy in Children With Burkitt Lymphoma: A Study From the French–African Pediatric Oncology Group (GFAOP) *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:70–76
- [107] P.B. Hesselning,et al Long Term Survival of Children With Burkitt Lymphoma in Malawi After Cyclophosphamide Monotherapy*Med PediatrOncol* 2003;40:23–25
- [108] 22. ERIKSON J, AR-RUSHDI A, DRWINGA HL, NOWELL PC, CROCE CM. Transcriptional activationofthetranslocated c-myc oncogene in Burkitt lymphoma. *Proc Nat! AcadSeiUSA*1983;80(3):820-4.
- [109] P. Feugier, A. Perrot. *Lymphomes non hodgkiniens : prise en charge.* 2011 Elsevier Masson.

- [110] M. Bruna, M. Yverta, S. Missonniera, C. Véritéb, F. Lavrandc. Apport de l'imagerie au diagnostic des tumeurs abdomino- pelviennes de l'enfant.
- [111] Michael G. Haddad, Jan F. Silverman,, Vijay V. Joshi and Kim R. Geisinger. Effusion Cytology in Burkitt's Lymphoma. 1995 WILEY-LISS, INC;DiagnosticCytopathology, Vol 12,No I.
- [112] Tesard. Le profil épidémio-clinique, radiologique, histologique et évolutif du lymphome de Burkitt. (Expérience de l'unité d'hématologie du service de pédiatrie du CHU Hassan II). Numéro de thes. 2017
- [113] 163. J-Y .Blay, D.Louis, E. Bouffet, P. Thiesse, P. Biron, M. C. Favrot, M. BrunatMentigny, T. Philip. Management of non Hodgkin's Lymphoma. Blood reviews 1991, 5: 90-97.
- [114] .C. PatteLes lymphomes malins non-hodgkiniens de l'enfant Oncologie (2006) 8: 543–545
- [115] . Bellan C, Stefano L, Giulia de F, Rogena EA, Lorenzo L. Burkitt lymphoma versus diffuse large B-celllymphoma:apracticalapproach. HematoOncol 2010;28:53—6.
- [116] Van de Schoot L, Aronson DC, Behrendt H, Bras J. The role of fine-needle aspiration cytology in children with persistent or suspicious lymphadenopathy. The Netherlands J PedSurg2001 ; 36 : 7-11

- [117] SB. Murphy. Classification, staging and end-results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *SeminOncol* 1980, 7:332-339.
- [118] MADANI A, ZAFAD S, HARIF M etColl -. Treatment of Wilms tumor according to SIOP 9 protocol in Casablanca, Morocco. *PediatrBlood Cancer* 2006 ; 46 : 472-
- [119] HARIF M, BARSAOUI S, BENCHEKROUN S etColl -. Traitement des cancers de l'enfant enAfrique. Résultats préliminaires du Groupe FrancoAfricain d'Oncologie Pédiatrique. *Arch Pediatr* 2005 ; 12 : 851-853.
- [120] C. Pattea, F. Traoreb, M. El Kababric, C. Boudad, G. Levergere, M.-A. Raquina,, M. Hariff, pour la SFCE et le GFAOP. La guérison des lymphomes de Burkitt, de la France à l'Afrique.2015 Elsevier Masson SAS.. *Archives de Pédiatrie* 2015;22(HS2):65-66.
- [121] Mhamed Harif, SihemBarsaoui, Said Benchekroun et al. Treatment of B-Cell Lymphoma With LMB Modified Protocols in Africa—Report of the French-African Pediatric Oncology Group (GFAOP). *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1138–1142.
- [122] Mhamed Harif. Groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique : état des lieux et perspectives. 2011 Mar
- [123] Harris E, Paneesha S, Jackson N, Jones L, Mahendra P. Burkitt's lymphoma: single-centreexperience with modified BFM protocol. *Clin Lab Haematol.* 2002 Apr;24(2):111–4.

- [124] Benhmidoune, Laila. Thèse de médecine: Lymphomes de Burkitt de l'Enfant : Evaluation du protocole LMB89. 2003;
- [125] Otmani N, Khattab M. Oral Burkitt's lymphome in children: the Moroccan experience. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008;37:36–40.
- [126] T. Philip, C. Bergeron, D. Frappaz. Management of paediatric lymphoma. *Baillière's Clinical Haematology* 1996, Vol. 9, No. 4.
- [127] M. Harif, C. Moreira. Le lymphome B: expérience du groupe Franco-Africain d'Oncologie pédiatrique. 2011 Paris, Mai;
- [128] Devesa SS, Fears T. Non_Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data *Cancer Res* 1992; 54:32-40.
- [129] Lemerle J, Msefer-Alaoui F, Harif M, et Al. Peut-on traiter les cancers des enfants en Afrique ? L'action du Groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. Volume 6, Numéro 3, 192-7, Mai 2003, Revue : Oncologie pédiatrique
- [130] CARBONE A, CANZONIERI V, GLOGHINI A. Burkitt's lymphoma: historical background and recent insights into classification and pathogenesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109(7):693-702
- [131] Wessels G, Hesselning PB. High dose chemotherapy in South African children with B-cell lymphoma: Morbidity, supportive measures, and outcome. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:143– 146.
- [132] -P. HESSELING, E. MOLYNEUX*, S. KAMIZA*, T. ISRAELS{ & R. BROADHEAD Endemic Burkitt lymphoma: a 28-day treatment schedule with cyclophosphamide and intrathecal methotrexate *Annals of Tropical Paediatrics* (2009) 29, 29–34

- [133] Fousseyni Traoré et al, Cyclophosphamide Monotherapy in Children With Burkitt Lymphoma: A Study
From the French–African Pediatric Oncology Group (GFAOP) *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:70–76
- [134] Mhamed Harif, et al Treatment of B-Cell Lymphoma With LMB Modified Protocols in Africa—Report of the French-African Pediatric Oncology Group (GFAOP) *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1138–1142
- [135] . F. Fedhila, A. Ben Mansour, F. Mezghani, S. Rhayem, W. Douira,, M. Khemiri, I. Bellagha, S. Barsaoui. Lymphome de burkitt : profil épidémiologique et évolutif a propos de 51 cas.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 21

سنة : 2020

تقييم الطور الأولي بواسطة سيكلوفوسفاميد في علاج سرطان الغدد الليمفاوية بوركيت عند الطفولة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرفه

السيدة سكينه ابن ادريس العلمي

المزادة في 03 مارس 1991 بتطوان

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : سرطان الغدد الليمفاوية؛ بوركيت؛ الطفل؛ العلاج الكيميائي؛

سيكلوفوسفاميد

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس
مشرف
عضو
عضو

السيد محمد خطاب
أستاذ في طب الأطفال
السيدة ماريا الكباري
أستاذة في طب الأطفال
السيدة ليلى حسيين
أستاذة في طب الأطفال
السيدة أمينة كيلى
أستاذة في طب الأطفال