

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE (MESRS)

REPUBLIQUE DU MALI  
**UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI**

**Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de  
Bamako**



**Faculté de Médecine et d'Odonto-stomatologie (FMOS)**

**ASPECTS EPIDIMIOLOGIQUES, CLINIQUES,  
THERAPEUTIQUES ET PRONOSTIQUES DES  
LYMPHOMES MALINS NON HOGDKINIENS A L'UNITE  
D'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE DU CHU GABRIEL TOURE**

Thèse présentée et soutenue publiquement le 22/02/2018 devant le jury de la  
Faculté de Médecine et d'Odonto-stomatologie Par :

**M. BA ALY AMADOU**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)**

**Membres du Jury**

**Président : Professeur Cheick B. TRAORE**

**Membre : Professeur Yacaria COULIBALY**

**Co-directeur: Dr Fousseyni TRAORE**

**Directeur : Professeur Boubacar TOGO**

## **DEDICACES ET REMERCIEMENTS**

## **DEDICACE :**

### **Je dédie ce travail :**

#### **❖ A Dieu Le Tout Puissant, Le Très Miséricordieux**

Ô mon seigneur, je tiens à te dédier avant tout ce travail, mon Dieu, Tu es le Tout Puissant, le Créateur du ciel et de la terre, c'est Toi qui m'as donné la vie, l'intelligence et la force pour arriver à ce résultat, que Ton Nom soit glorifié à jamais.

#### **❖ Au Prophète Mohamed (paix et bénédiction d'ALLAH soient sur lui),**

#### **❖ A mon père Amadou Alpha BA :**

Aucun mot ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien-être. J'ai toujours admiré ta droiture, tes principes rigoureux, ton sens profond de la responsabilité. Merci pour tout le soutien qui n'a jamais fait défaut, que ce modeste travail soit l'exaucement des vœux tant formulés, le fruit d'innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, t'accorde santé, bonheur et longue vie.

#### **❖ A ma maman Zalyatou Maïga :**

Tes sacrifices ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui, Que de souffrances endurées pour le bonheur de vos enfants. Je vous demande de prier pour nous afin que nous puissions être un modèle à suivre. Qu'ALLAH le Miséricordieux t'accorde longue vie, prospérité et bonheur.

#### **❖ A mes grands-parents :**

**-Hadizatou Maïga,**

**- Sidiya Maïga, Awa Diallo, Boubou Ba (in memorium)**

#### **❖ A mes sœurs : Awa Amadou, Hadizatou Amadou,**

Je vous remercie pour m'avoir aidé durant les périodes difficiles. Trouvez dans ce travail le résultat et le fruit de vos labeurs.

#### **❖ A mes frères : Boubou Amadou, Sidiya Amadou, Abdoulaye Amadou, Ousmane Amadou,** je vous remercie sincèrement pour tout ce que vous avez fait pour moi.

❖ **A mes oncles : Oumar, Mamadou, Tidiane, Hamidou, Abdramane, Youssouf**, merci pour vos sages conseils.

❖ **A mes tantes :**

**Astan BA, Coumba BA, Fanta BA, Kadiatou BA, Bintou BA, Dié BA, Djénéba BA, Dialbou BA, Madina BA**, merci pour votre soutien.

❖ **A mes cousines et cousins :**

**Mana Diawara, Awa Sacko, Bintou sacko, Tenindja Sissoko, bintou Sissoko, Abou Diawara, Boubou.O.BA, Samba Sacko, Modibo.O.BA, Boubou Sacko, Sory Sacko, Ibrahim.O.BA, Fousseyni Maïga, Alassane Maïga, Oumar Bagayoko** merci pour tant de soutien moral constant.

❖ **A mes neveux et nièces :**

**Fadimata B BA, Maimouna S Dembélé, Mahamane O BA, Awa A BA, Hadizatou O BA, Zalyatou Dembélé, Adja Dembélé, Hélène Youmsi, Fadé Youmsi, Amadou Alpha BA, Omar A BA, Adame A BA, Hamidou O BA, Mamadou B BA, Youssouf N Youmsi (in memorium)**, je n'oublierai pas votre sens du respect et de serviabilité. Courage pour vos études, tous mes souhaits de réussite en classe supérieure.

❖ **A mes beaux-frères et belles sœurs :**

**Sinali Dembélé, Jules Youmsi, Djénéba Sangaré, Maimouna Coulibaly, Marietou Togola, Abibatou Traoré**, vos soutiens et encouragements durant ces sept années m'ont permis de travailler sans relâche et cette soutenance de thèse en est la preuve. Je souhaite beaucoup de bonheur dans vos couples.

❖ **A tous les enfants atteints de cancer**

**Tous mes remerciements à ceux qui œuvrent pour la lutte contre le cancer dans le monde.**

## REMERCIEMENTS :

❖ **Au corps professoral de la Faculté de médecine et d'odontostomatologie :** pour la qualité de l'encadrement.

❖ **Au Pr Boubacar Togo :**

C'est pour nous un grand honneur et un réel plaisir de vous avoir comme directeur de ce travail. L'accueil que vous nous avez réservé ne nous a pas laissé indifférent. Merci pour tout ce que vous avez fait pour nous. Qu'ALLAH vous prête longue vie

❖ **Au Dr Fousseyni Traoré :**

Recevez ici toute notre gratitude. Ce travail est à votre endroit, sans vous il n'aurait pas eu lieu, merci pour tout, que Dieu le tout puissant vous le rend au centuple.

❖ **A nos maitres Pédiatres Oncologue : Dr Doumbia Abdoul Karim, à Dr Pierre Togo** Merci infiniment pour tout l'enseignement que vous m'avez procuré durant ce travail.

❖ **Au Dr Arsène :** merci grand frère pour l'encadrement et les beaux moments passés ensemble.

❖ **Aux infirmières de l'oncologie pédiatrique :** merci pour votre sympathie et la bonne collaboration.

❖ **Nos sincères remerciements à tous les pédiatres du département de Pédiatrie.**

❖ **Aux DES de la pédiatrie :** très heureux d'avoir beaucoup appris à vos côtés merci pour tout ce que vous avez fait pour moi que Dieu vous le rende.

❖ **A mes camarades Thésards de la Pédiatrie** particulièrement à ceux de l'Oncologie Pédiatrique merci pour la bonne collaboration et l'amitié indéfectible qui est restée constant. Courage pour le dur labeur à fournir.

❖ **A mes maitres du premier cycle, second cycle et lycée** merci pour les sacrifices consentis tout au long de mes études, sans vous je ne saurais atteindre ce niveau.

❖ **A tous mes camarades et ami(e)s : Bekaye Diarra, Kondy Fofana , Bassidi Samaké, Ibrahim Hassan, Pierre A Kodio, Zoumana samaké, Siaka Badimi, Seydou Y Coulibay, Alassane Togola, Imane Seydou, Yacouba**

**koné, Lassine koné, Salim Koné, Oumar Diallo, Diahara Tangara, Mariam Diawara, Aminata Bocoum, Linda Toussa, Awa JP Coulibaly, Abramane Sagara, Youssouf Diakité, Abdoulaye Diarra, Abdoulaye Kané, Adama Diallo, Baba Apha Oumar Wangara, Karim koné, Zakaria Konaté, Amara, Gouro, Sidi, Moriba, Ariatou Koné, Oumou L Diallo, Mamourou Dembélé, Moussa Traoré, Mariétou, Fatim Diarra, Sitan Lafia Coulibaly, Yacouba Traoré, Amadou Diakité, Abdoulaye N'Golo Traoré, Alpha sidibé, Sidi Coulibaly, Siaka Diarra, Sidiki Diarra, Ibrahim Maïga, Mory Sangaré, Sitapha Koné, Salimata Dembélé, Néné Mariam Sylla, Sylla le photocopiste,** vos soutiens ont été d'un apport inestimable durant ces sept années, soyez en remercié.

- ❖ **A tous nos camarades de la 8<sup>ème</sup> promotion : Feu Moussa Traoré :** merci pour les moments agréables passés ensemble. Que Dieu guide nos pas.

**HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY**

**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY:  
PROFESSEUR CHEICK BOUGADARI TRAORE**

- Professeur Titulaire en Anatomie et Cytologie Pathologiques à la FMOS
- Chef du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques au CHU-PG
- Chef du D.E.R des Sciences Fondamentales à la FMOS
- Chercheur et praticien hospitalier
- Collaborateur du Projet de Dépistage du Cancer du Col de l'utérus et du Registre national des cancers au Mali

Cher maître,

Nous sommes très honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations. C'est avec une extrême rigueur que vous avez participé à l'amélioration de la qualité de ce travail.

Nous avons été séduits par la clarté de votre enseignement durant notre formation. Vos mérites scientifiques unanimement reconnus et vos qualités humaines font de vous un modèle pour des générations d'étudiants. Nous vous prions, cher maître de bien vouloir trouver ici l'expression de notre grand respect et nos vifs remerciements.



**A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR :  
DOCTEUR TRAORE FOUSSEYNI**

- Pédiatre oncologue
- Maître-Assistant en Pédiatrie à la FMOS
- Praticien hospitalier au CHU-GT

Cher Maître,

Vous nous avez fait l'honneur de diriger ce travail. A vos côtés nous avons beaucoup appris et les méthodes de travail que vous nous avez inculquées resteront pour toujours un modèle de travail dont nous nous servirons durant l'exercice de notre noble métier. Vous avez toujours fait de ce travail une préoccupation personnelle. L'ambiance détendue qui est né au cours de ce travail témoigne de votre gentillesse et simplicité. Veuillez accepter cher Maître, en témoignage de notre immense reconnaissance, l'expression de notre sincère gratitude et notre profond attachement.

**A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE:  
PROFESSEUR BOUBACAR TOGO**

- Professeur Titulaire en Pédiatrie à la FMOS
- Pédiatre Oncologue
- Chef du Département de Pédiatrie du CHU Gabriel TOURE.
- Chef de l'unité d'Oncologie Pédiatrique.
- Membre du GFAOP

Cher maitre,

C'est pour nous un grand honneur et un réel plaisir de vous avoir comme directeur de ce travail malgré vos multiples occupations. L'accueil que vous nous avez réservé ne nous a pas laissé indifférent. Votre gentillesse, votre chaleur humaine, votre ardeur et votre rigueur scientifique font de vous un homme aux qualités indéniables.

Nous ne saurons trouver ici, cher maître l'expression de notre sincère reconnaissance. Qu'ALLAH vous prête longue vie.

**NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY  
PROFESSEUR YACARIA COULIBALY**

- Spécialiste en chirurgie pédiatrique
- Maître de conférences Agrégé en chirurgie pédiatrique à la FMOS
- Praticien hospitalier au CHU Gabriel Touré
- Membre de la Société Africaine des Chirugiens Pédiatres.
- Membre de la Société de Chirurgie du Mali
- Membre de l'Association Malienne de pédiatrie
- Chevalier de l'ordre de mérite en santé

Cher maître,

Nous sommes profondément honorés par votre présence au sein de ce jury. Durant nos stages à vos côtés, votre pragmatisme et vos qualités scientifiques ont marqué notre esprit. Malgré vos multiples sollicitations, vous avez spontanément accepté d'évaluer ce travail et de l'améliorer par votre contribution.

Recevez, cher Maître, l'expression de toute notre gratitude et notre profond respect.

# Liste des Tableaux et Figures

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableaux</b>	<b>Titres des tableaux</b>	<b>Pages</b>
<b>Tableau I</b>	Classification histologique simplifiée des LMNH de l'enfant .....	36
<b>Tableau II</b>	Classification de Murphy.....	49
<b>Tableau III</b>	Index pronostique international des LNH.....	52
<b>Tableau IV</b>	Répartition des patients selon leur consanguinité.....	71
<b>Tableau V</b>	Répartition des patients selon leur ATCD de cancer dans la fratrie.....	71
<b>Tableau VI</b>	Répartition des patients selon les tranches d'âge .....	72
<b>Tableau VII</b>	Répartition des patients selon le sexe .....	72
<b>Tableau VIII</b>	Répartition des patients selon la région de provenance .....	73
<b>Tableau IX</b>	Répartition des patients la nationalité .....	74
<b>Tableau X</b>	Répartition des Patients selon le niveau d'instruction du Père .....	74
<b>Tableau XI</b>	Répartition des patients selon la profession du père .....	75
<b>Tableau XII</b>	Répartition des patients selon le niveau d'instruction de la mère....	76
<b>Tableau XIII</b>	Répartition des patients selon la profession de leurs mères.....	76
<b>Tableau XIV</b>	Répartition des patients selon délai de consultation.....	77
<b>Tableau XV</b>	Répartition des patients selon l'état nutritionnel.....	77
<b>Tableau XVI</b>	Répartition des patients selon la sérologie VIH.....	78
<b>Tableau XVII</b>	Répartition des malades selon la CDD.....	79
<b>Tableau XVIII</b>	Répartition des patients selon le type de lymphome.....	80
<b>Tableau XIX</b>	Répartition des patients selon la localisation.....	81
<b>Tableau XX</b>	Répartition des patients selon la technique de confirmation diagnostique.....	82
<b>Tableau XXI</b>	Répartition des patients selon la Radiographie des poumons...83	
<b>Tableau XXII</b>	Répartition des patients selon le myélogramme.....	83
<b>Tableau XXIII</b>	Répartition des patients selon l'échographie abdominale.....	84
<b>Tableau XXIV</b>	Répartition des patients selon l'extension du lymphome.....	85
<b>Tableau XXV</b>	Répartition des patients selon la classification de Murphy...86	
<b>Tableau XXVI</b>	Répartition des patients selon le traitement reçu.....	86
<b>Tableau XXVII</b>	Répartition des patients selon le Protocole de chimiothérapie utilisé.....	87

<b>Tableau XXVIII</b> : Répartition des patients selon l'évaluation de la tumeur en fin de préphase .....	88
<b>Tableau XXIX</b> : Répartition des patients selon l'évaluation de la tumeur en fin d'induction.....	88
<b>Tableau XXX</b> : Répartition des patients selon les complications du traitement...	89
<b>Tableau XXXI</b> : Répartition des patients selon la toxicité du traitement.....	89
<b>Tableau XXXII</b> : Répartition des patients selon le devenir.....	90
<b>Tableau XXXIII</b> : Répartition des patients décédé selon la cause.....	90
<b>Tableau XXXIV</b> : Fréquence de survenu des LNH selon les continents.....	95
<b>Tableau XXXV</b> : Classification cellulaire des lymphomes non hodgkiniens.....	113
<b>Tableau XXXVI</b> : Adaptation des doses pour les IR en fonction de l'âge.....	118
<b>Tableau XXXVII</b> : grade de toxicité des anticancéreux.....	119-126
<b>Tableau XXXVIII</b> : Table Poids-pour-taille (OMS <sub>2006</sub> ).....	127-129

## LISTES DES FIGURES

FIGURES	TITRES DES FIGURES	PAGES
<b>Figure 1</b> :	Coupe échographique transversale: Adénomégalies latéro-aortiques.....	41
<b>Figure 2</b> :	Image échographique de foie multinodulaire chez un patient atteint LB de siège abdominal.....	41
<b>Figure 3</b> :	Radiographie thoracique montrant une masse médiastinale chez un patient ayant un LT.....	42
<b>Figure 4</b> :	TDM thoracique montrant une masse médiastinale chez un patient ayant un LT.....	42
<b>Figure 5</b> :	TDM thoracique montrant une masse médiastinale avec pleurésie de grande abondance chez un patient ayant un LT.....	42
<b>Figure 6</b> :	Coupe TDM Axial, Magma d'ADP médiastinales antérieures d'un LNH.....	43

<b>Figure 7 :</b> Aspect de déchaussement des dents associé à une localisation mandibulaire chez un patient atteint de LB.....	44
<b>Figure 8 :</b> TDM montrant une masse de la paroi oropharyngée chez une patiente ayant un LB.....	44
<b>Figure 9 :</b> Magma d'ADP rétro-péritonéal au cours d'un LNH.....	45
<b>Figure 10 :</b> Localisation costale d'un LNH.....	45
<b>Figure 11 :</b> LNH primitive du rein gauche se présentant au scanner sous forme d'une Tumeur très volumineuse se rehaussant peu après injection intraveineuse de contraste.....	46
<b>Figure 12 :</b> LNH secondaire surrénalien gauche. Coupe TDM axiale après injection de produit de contraste: Masse surrénalienne gauche (flèche) homogène se rehaussant discrètement après injection de produit de contraste.....	46
<b>Figure 13 :</b> Répartition des patients selon l'année de consultation.....	70

# Abréviations



## Liste des Abréviations :

AEG : altération de l'état général

ATCD : antécédents

ADRIA : Adriamycine

AINS : Anti Inflammatoires non Stéroïdiens

CDD: Circonstance de decouverte

CD: cluster of differentiation

CHOP: cyclophosphamide, adriamicine, oncovin, prednisone

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CSCCom: Centre de Santé Communautaire

CVP : cyclophosphamide, vincristine, Prednisone

DER: Département d'Enseignement ET Recherche

DES: Diplôme d'étude spécialisé

FMOS: Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

GFAOP : Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique

GT : Gabriel Touré

Ig : immunoglobuline

IT : intrathécale

IV : intraveineuse

IVD : intraveineuse directe

Kg : Kilogramme

LA : le lymphome anaplasique

LB : le lymphome de Burkitt

LCR : liquide céphalo-rachidien

LDH : lactate déshydrogénases

LCR : Liquide céphalorachidien

LL : le lymphome lymphoblastique

LLC : lymphomes à larges cellules

LNH : Les lymphomes non Hodgkiniens

LMNH : Les lymphomes malins non Hodgkiniens

MAM : Malnutrition Aiguë Modérée

Mg : Milligramme

Mm : Millimètre

MAS : Malnutrition Aiguë Sévère

NA : non applicable

NP : non précisé

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

O.R.L : Oto-Rhino-Laryngologie

PAF : ponction à l'aiguille fine

RAS : rien à signaler

RC : rémission complète

SIDA: syndrome d'immunodéficience acquise

SLT : syndrome de lyse tumorale

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TDM : tomodensitométrie

VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine

VCR :Vincristine

# Sommaire

## SOMMAIRE

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION</b> .....
<b>II.</b>	<b>OBJECTIFS</b> .....
	1. Objectif Général.....
	2. Objectifs Spécifiques.....
<b>III.</b>	<b>GENERALITES</b> .....
	1-Définition.....
	2-Epidemiologie.....
	3-Clinique.....
	4-Imagerie.....
	5-Traitements.....
<b>IV.</b>	<b>METHODOLOGIE</b> .....
	1. Cadre d'étude .....
	2. Type d'étude .....
	3. Période d'étude .....
	4. Population d'étude .....
	a-Critère d'inclusion .....
	b-Critères de non inclusion.....
	5. Echantillonnage.....
	6. Support de données.....
	7. Analyse statistique.....
<b>V.</b>	<b>RESULTATS</b> .....
<b>VI.</b>	<b>DISCUSSION ET COMMENTAIRES</b> .....
<b>VII.</b>	<b>CONCLUSION</b> .....
<b>VIII.</b>	<b>RECOMMANDATIONS</b> .....
<b>IX.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....
<b>X.</b>	<b>ANNEXES</b> .....

1. Fiche d'enquête.....
2. Abstract en Français.....
3. Abstract en Anglais.....
4. Serment d'Hippocrate.....

# INTRODUCTION

## I. Introduction :

Les lymphomes malins non Hodgkiniens (LMNH) correspondent à un groupe hétérogène de proliférations tumorales malignes du tissu lymphoïde. Les principaux types chez l'enfant sont : le lymphome de Burkitt (LB), le lymphome lymphoblastique (LL), le lymphome diffus à grandes cellules B et le lymphome anaplasique. Ils se distinguent de ceux de l'adulte par leur agressivité, leur caractère diffus et leur haut grade de malignité (seulement 1% sont de bas grade). On note une croissance tumorale très rapide et une implication de cellules lymphoïdes des lignées B ou T peu matures. Les LMNH peuvent avoir une dissémination précoce en particulier dans la moelle osseuse et le système nerveux central. Ce sont des cancers chimiosensibles et chimiocurables, dont le traitement repose sur la polychimiothérapie intensive [1]. L'incidence des LMNH est variable selon les pays. Elle est estimée entre 3,5 à 11,3 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an. Les LMNH sont responsables de 3 à 5 % des décès par cancer et de près de 1 % du total des décès dans les pays développés, ce fort taux d'incidence reste inexplicé. Les LMNH représentent environ 7% des cancers de l'enfant et 60% de l'ensemble des lymphomes pédiatriques, le restant constitué par la maladie de Hodgkin [2].

Le fardeau mondial du cancer devrait augmenter, passant de 14,1 millions de nouveaux cas en 2012, à 21,6 millions en 2030, avec des augmentations de 60 à 70% prévues pour l'Amérique latine, l'Asie et l'Afrique. Plus de 60% du nombre total des cas de cancer dans le monde surviennent en Afrique, en Asie et en Amérique centrale et du Sud, et ces régions enregistrent environ 70% des décès par cancer dans le monde, une situation aggravée par l'absence de détection précoce et d'accès aux traitements. Vingt-deux pour cent des pays africains n'ont accès à

aucune forme de thérapie anti-cancer, ce qui inclut l'oncologie chirurgicale, la chimiothérapie et la radiothérapie. Les progrès scientifiques concernant la prise en charge de cette pathologie ont permis de rehausser le taux de survie des enfants qui est passé de 20% en 1970 à 80% en 2008[3]. Le taux de décès de LMNH reste élevé dans le monde. Les LMNH sont fréquentes dans les pays en voie de développement. Les lymphomes de Burkitt, sont majoritaires parmi les LMNH, plus particulièrement en Afrique subsaharienne.

Au Mali, les lymphomes non Hodgkiniens (LMNH) ont occupé la première place des cancers de l'enfant entre 2005 et 2010 au CHU Gabriel Touré de Bamako avec 33% des cas. L'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré de Bamako est le seul centre de prise en charge des enfants cancéreux au Mali et le nombre de cas augmente d'année en année [4]. Cette fréquence est loin d'être le reflet national, car les conditions économiques et certaines raisons d'ordre culturel font que beaucoup d'enfants atteints de cancers ne consultent pas et décèdent sans être diagnostiqués.

Le diagnostic est établi sur l'examen morphologique standard et associé à une étude immunohistochimique. Les examens génétiques et la biologie moléculaire sont indispensables dans 10% des cas [5]. Les progrès effectués dans les vingt dernières années, en particulier ceux de la chimiothérapie, permettent de guérir près de 70 à 90% des enfants porteurs de LMNH, y compris dans les formes évoluées.

La prise en charge initiale doit se concevoir dans un contexte d'extrême urgence car de multiples complications peuvent mettre en jeu, en quelques jours ou même en quelques heures, le pronostic vital [1].



Plusieurs études ont été faites sur le lymphome de Burkitt au Mali mais peu d'études ont été faites sur les autres LMNH, motivant notre travail au sein de l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré de Bamako.

# OBJECTIFS

## **II. Objectifs :**

### **Objectif général :**

- Etudier les lymphomes malins non Hodgkiniens de l'enfant dans l'unité d'oncologie pédiatrique du département de pédiatrie du CHU Gabriel TOURE de Bamako.

### **Objectifs spécifiques :**

- Décrire les aspects épidémiologiques des LMNH ;
- Décrire les caractéristiques cliniques des LMNH ;
- Identifier les types histologiques des LMNH ;
- Décrire les traitements des LMNH
- Déterminer les toxicités des traitements
- Déterminer le taux de survie des patients traités.

# GÉNÉRALITÉS

### **III. Généralités :**

#### **1. Définition**

Les lymphomes non hodgkiniens représentent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par une prolifération monoclonale maligne du système lymphoïde (les cellules B ou T) qui tendent à envahir tout l'organisme. Cette hétérogénéité se traduit par des présentations cliniques, anatomopathologiques, immunologiques et cytogénétiques variées et de ce fait, par un pronostic très différent d'une forme à l'autre [6,7]. Les lymphomes constituent des syndromes lympho-prolifératifs au même titre que les leucémies et la maladie de Hodgkin. La différence essentielle avec la maladie de Hodgkin est histologique : dans le LMNH il n'y a pas de cellules de Sternberg [7].

#### **2. Epidémiologie [8, 9] :**

##### **Incidence**

Les lymphomes malins non hodgkiniens s'observent à tout âge et leur taux augmente de façon régulière avec l'âge. Exceptionnels avant 2 ans, les formes de l'enfant sont toujours des formes agressives à grandes cellules ou lymphoblastiques. Environ 80% des LMNH proviennent des lymphocytes B, 15% des lymphocytes T et 5% d'histiocytes (monocyte - macrophage). Les LMNH sont plus fréquents chez le garçon que chez la fille avec un sex ratio 1,3 à 2 à prédominance masculine. L'incidence annuelle moyenne estimée se situe en France entre 8 et 12/100000 habitants. Au Mali, 76,51% des hémopathies malignes sont de type lymphoïde, parmi lesquels les LMNH sont prédominants avec une recrudescence chez les enfants. L'augmentation de l'incidence constatée depuis quelques années n'est expliquée que partiellement par l'association de certains

lymphomes à des états d'immunosuppression sévères (SIDA et transplantation d'organe).

### **Facteurs de risque associés**

#### **Facteurs infectieux :**

L'incidence des LMNH est augmentée chez les sujets VIH positif, le déficit de l'immunité à médiation cellulaire réduit les capacités d'immunosurveillance des cellules infectées par l'EBV (virus d'Epstein Barr) ce qui favorise l'apparition de lympho-proliférations. L'EBV est retrouvé dans 95% des lymphomes de Burkitt endémique africains et dans 15% des formes non endémiques ; il est présent dans 50 à 70% des lymphomes après transplantation d'organe ou au cours du SIDA. Le HTLV-1 (Human T lymphoma/leukemia virus) est associé à la leucémie/lymphome de l'adulte à cellules T survenant avec prédilection dans le sud-ouest du Japon, aux Caraïbes, en Afrique noire et en Amérique centrale. Un à 5% des sujets séropositifs pour le HTLV-1 développent une leucémie/lymphome de l'adulte à cellules T.

Les hépatites chroniques à virus C peuvent se compliquer de cryoglobulinémie et de lymphomes B de faible malignité. Une association avec des lymphomes primitifs du foie a également été suggérée.

Le HHV-6 (Human Herpes Virus 6) est un virus lymphotrope. Il a été isolé chez des patients porteurs de lymphoproliférations variées mais la relation de cause à effet reste incertaine. Certains lymphomes de présentation clinique très particulière (atteinte séreuse) ont été associés au HHV-8 (Human Herpes Virus 8), le plus souvent au cours du SIDA. Il s'agit probablement d'une co-infection avec l'EBV et le mécanisme reste inconnu. Le HHV-8, encore appelé KSHV (Kaposi Sarcoma-associated Herpes Virus) est également associé au sarcome de Kaposi. Le lien entre *Helicobacter pylori* et lymphome gastrique de MALT (mucosa-associated

lymphoid tissue) est maintenant établi au même titre qu'avec la maladie ulcéreuse. La bactérie est détectée dans 90% des cas de lymphome gastrique du MALT sur coupes tissulaires. En absence d'envahissement ganglionnaire, l'antibiothérapie associée à oméprazole (inhibiteur de pompe à protons) peut faire régresser le lymphome.

### **Facteurs immunologiques**

Les déficits immunitaires congénitaux ou acquis s'accompagnent d'une incidence accrue de lymphomes :

**Déficits congénitaux** : Ataxie-télangectasie, syndrome de Wiskott- Aldrich

### **Déficits acquis:**

- ➔ SIDA : incidence des lymphomes estimée à 5 à 10% des cas de SIDA.
- ➔ Transplantation d'organe
- ➔ Maladies dysimmunitaires : syndrome de Gougerot-Sjogren, thyroïdite de Hashimoto, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, sarcoïdose et maladie coeliaque.

**Toxiques de l'environnement** : Ils ont été incriminés de favoriser le développement de LMNH : benzène, solvants organiques, dioxine, herbicides contenant des acides phénoxyacétiques.

**Régimes alimentaires** : Il a été montré que la modification de la composition en protéines et en acide gras du régime alimentaire pouvait, chez l'animal, agir sur les fonctions immunitaires mais aussi modifier le développement et l'évolution des lymphomes. Ces facteurs nutritionnels pourraient expliquer les différences géographiques, cependant improbables qu'ils soient suffisants pour expliquer l'augmentation du taux d'incidence.

### **3. Anatomie pathologie**

#### **Histologie et immunophénotypage**

Les ganglions lymphatiques sont étudiés par aspiration ou biopsie. Les biopsies chirurgicales ganglionnaires doivent enlever le ganglion dans son intégralité.

L'étude cytologique est pratiquée après coloration par la méthode de May Grunwald Giemsa. L'immunophénotypage est un examen essentiel pour le diagnostic précis de la lymphoprolifération. Les leucocytes portent des antigènes de membrane différents selon leur lignée d'origine et leur degré de maturation ; la reconnaissance de ces antigènes par utilisation d'anticorps monoclonaux permet une identification précise des cellules impliquées. L'étude des LNH B se fait grâce aux antigènes de différenciation Pan B (CD19, CD20, CD22) et aux immunoglobulines de surface ou cytoplasmiques. La restriction des chaînes légères, également dénommée « monotypie », est considérée comme un marqueur immunologique de clonalité dans les cellules B.

Les LNH T sont identifiés par des antigènes de différenciation Pan T (CD2, CD3, CD7), par des antigènes restreints à certains stades de maturation (CD1) ou de différenciation fonctionnelle (CD4, CD8). Souvent, les cellules T néoplasiques n'expriment pas un ou plusieurs des antigènes pan T. Cette absence sélective d'expression (trou phénotypique) est corrélée à la présence d'un réarrangement clonal du récepteur des cellules T et donc peut servir indirectement, mais de manière fiable de marqueur de clonalité. La surexpression des onco-protéines (exemple : bcl-2 dans les lymphomes folliculaires, cycline D1 dans les lymphomes du manteau) peut être mise en évidence en biologie moléculaire ou sur coupes par des anticorps et apporte une aide précieuse au diagnostic.



## Cytogénétique et biologie moléculaire

Des anomalies cytogénétiques sont retrouvées dans plus de 90% des LMNH. Elles impliquent presque toujours un gène des immunoglobulines dans les lymphomes B ou un gène des récepteurs des cellules T dans les lymphomes T. Deux d'entre elles méritent, de par leur fréquence particulière, d'être développées ici : **Translocation réciproque t (8 ; 14) ou plus rarement t (8, 22) ou t (8 ; 2)** dans les lymphomes de Burkitt. Ces translocations font voisiner l'oncogène c-myc situé sur le bras long du chromosome 8 et soit le gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines (chromosome 14) soit le gène des chaînes légères lambda (chromosome 22) ou kappa (chromosome 2).

**Translocation t (14 ; 18)** dans plus de 80% des lymphomes à petites cellules non clivées mais aussi dans certains cas de lymphomes folliculaires mixtes ou à grandes cellules. Cette translocation juxtapose l'oncogène bcl-2 provenant du chromosome 18 et le gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines.

L'étude du réarrangement des gènes d'immunoglobulines dans les lymphomes B et des gènes récepteurs T dans les lymphomes T, technique réservée à des laboratoires spécialisés, peut permettre de confirmer le caractère clonal d'une prolifération. La biologie moléculaire peut également détecter les anomalies chromosomiques lorsque les séquences nucléotidiques réarrangées sont bien caractérisées sur le plan moléculaire translocation t (2 ; 5) des lymphomes anaplasiques, translocation t (11 ; 14) des lymphomes du manteau, translocation t (14 ; 18) des lymphomes folliculaires. La biologie moléculaire permet enfin de détecter, après traitement, une maladie résiduelle minime échappant aux méthodes d'investigations morphologiques ou immunologiques conventionnelles. La plupart des lymphomes pédiatriques sont issus des précurseurs médullaires et thymiques des lymphocytes plutôt que des cellules immunocompétentes matures [10].

## **Classification des LNH [2] :**

### **Malignité faible (38% des cas, survie entre 5 et 10ans)**

- Diffus à petites lymphocytes (B) : localisation ganglionnaire d'une leucémie chronique ou de macroglobulinémie.
- Mixte à petites et grandes cellules ou lymphome folliculaire (B) : translocation t (14 ; 18), trisomie 3, 7, 8.

### **Malignité intermédiaire (40% des cas, survie entre 2 et 5ans)**

- Diffus à grandes cellules (B) : trisomie 7, 12.
- Mixte à petites et grandes cellules (B ou T) : atteintes méningées fréquentes : Trisomie 3.
- Immunoblastique (B ou T) : souvent secondaire à une immunodépression ou une greffe d'organe.

### **Malignité élevée (20% des cas, survie inférieure à 2ans)**

- Lymphoblastique (T) : évolution leucémique fréquente. L'atteinte du système nerveux ou élévation de la lactico-déshydrogénase sont des signes de mauvais pronostic.
- Lymphome « de manteau » : lymphome à cellules B matures autrefois classé avec les lymphomes diffus à petites cellules clivées. Translocation t (11 ; 14).
- Lymphome de type « Burkitt-like »

## **Formes extra-ganglionnaires**

La prolifération lymphomateuse peut provenir du tissu lymphatique associé aux muqueuses (MALT ou Mucosa Associated Lymphoid Tissue) ou aux bronches (BALT ou Bronchial Associated Lymphoid Tissue).

## **Autres Lymphomes malins**

- Lymphome de l'estomac, lymphome du poumons et lymphome de l'intestin grêle.
- Lymphome diffus à grandes cellules anaplasiques « hodgkin-like »

(ALCL-HL) : considéré comme « frontière » entre lymphomes non hodgkiniens et maladie de Hodgkin, ses cellules sont identifiées par l'antigène Ag Ki-1 (CD30+) qui est aussi observé sur les cellules de Sternberg, alors que seules les cellules de Sternberg de la maladie de hodgkin CD15+.

**Tableau I : Classification histologique simplifiée des LMNH de l'enfant [2].**

Histologie	Phénotype	Fréquence %
Nodulaire		Très rare
Diffus		
Grandes cellules Clivées Non clivées Non clivées	Cellules B et cellules non B non T  Idem  Rarement T	15-20%
Lymphoblastique Convoluté Non convoluté	Cellule T  Non T non B	30-50%
Indifférencié (petites Cellules non clivées) Burkitt Non Burkitt (pléomorphe)	Cellules B (IgM de surface)	20-30%

## 4. Etude clinique

### 4.1. Les circonstances du diagnostic

Le mode de révélation des LMNH est ganglionnaire dans 2/3 des cas et extraganglionnaire dans 1/3 des cas. Il est souvent identique à ceux de la maladie de hodgkin : fièvre et adénopathie ou adénopathie isolée ; plus souvent que la maladie de hodgkin : splénomégalie isolée, localisation viscérale. La fréquence des localisations extraganglionnaires primitives ou secondaires est une particularité importante. Chez l'enfant, les localisations anatomiques initiales sont : abdominale (40%), thoracique (25%), O.R.L (15%), ganglions périphériques (10%), autres localisations (10%).

**Les localisations de la sphère oto-rhino-laryngologie** consistent en un lymphome de l'amygdale, volumineuse, parfois ulcérée, indolore ou atteinte du cavum avec otalgie, obstruction nasale, voire paralysie d'un nerf oculomoteur et adénopathie sous mastoïdiennes. Il s'agit généralement de lymphome à grandes cellules.

**Les localisations digestives**, avec par ordre de fréquence décroissante :

**La localisation gastrique** : Le diagnostic est en général histologique postopératoire ou le plus souvent endoscopique. Elle est volontiers localisée. Il existe des formes à petites cellules associées volontiers à *Helicobacter pylori* et pouvant régresser sous antibiotiques (lymphome dit MALT) et des formes à grandes cellules.

**L'atteinte du grêle** : le plus souvent iléale, assez localisée : elles peuvent entraîner des complications mécaniques (invagination, volvulus) ou se perforer. Des lymphomes diffus du grêle ont été décrits chez des sujets jeunes, surtout en Israël, sans maladie de chaîne lourdes ;

**L'atteinte colique ou rectale :** Les atteintes digestives peuvent être diffuses avec atteinte hépatique et splénique associée, très évolutives.

**Les localisations osseuses :** habituellement révélées par des douleurs osseuses et parfois associées à une atteinte ganglionnaire, quelquefois isolées et le diagnostic précis peut être difficile notamment au niveau du rachis.

**Les localisations cutanées :** sont beaucoup plus fréquentes que dans la maladie de hodgkin : nodulaires souvent tardives elles ont parfois un aspect caractéristique de papules infiltrantes multiples, rouge violacé. Il existe des formes cutanées primitives. Les lymphomes cutanées épidermotropes sont généralement de type T. Les autres sont plus souvent de type B. Il existe des localisations primitives et isolées de la thyroïde, du cerveau, de la glande (testicule, ovaire), de l'oeil...

Les atteintes médullaires sont particulièrement fréquentes, dès le diagnostic initial, dans les lymphomes B de faible malignité (lymphome à petits lymphocytes, lymphomes folliculaires, lymphome lymphoplasmocytoïde) et dans les lymphomes de haute malignité (lymphome lymphoblastique ou lymphome de Burkitt).

Les atteintes du système nerveux central se rencontrent plus volontiers dans les lymphomes de haute malignité (lymphome lymphoblastique, lymphome de Burkitt). Les localisations abdominales sont essentiellement associées à des lymphomes B [11].

## 4.2. Les manifestations cliniques [6]:

Elles sont analogues à celles de la maladie de Hodgkin.

- Signes généraux : anémie, fièvre inexpliquée, sueurs nocturnes, asthénie, perte progressive de poids.
- Adénopathies superficielles (2/3 des cas) : fermes, indolores, adhérent aux tissus, souvent cervicales et unilatérales, polyadénopathies.
- Adénopathies médiastinales (20% des cas). On peut observer un syndrome de veine cave supérieur (distension veineuse du cou et des membres supérieurs, accompagnée d'un œdème en pélerine).
- Adénopathies rétropéritonéales, mésentériques, pelviennes (compression possible des uretères).
- Autres localisations : hépatosplénomégalie, lésions osseuses, lésions cutanées, tumeur de l'amygdale, lésions gastro-intestinales multiples.

## 4.3. Argument diagnostic

Le diagnostic repose sur l'examen histologique.

**La ponction avec étude cytologique** oriente le diagnostic en montrant des cellules plus ou moins facilement identifiées comme tumorale. **La biopsie** est indispensable au diagnostic. Elle montre la destruction de la structure histologique normale remplacée par les cellules lymphomateuses. Elle permet de préciser si le lymphome a une structure diffuse ou nodulaire, ainsi que la taille des cellules qui infiltrent le ganglion, éléments capitaux de pronostic. L'importance pronostique croissante des études immunohistologiques, cytogénétiques, moléculaires justifie la réalisation du prélèvement chirurgical en milieu spécialisé [12].

#### **4.4. Diagnostic selon la localisation anatomique du LNH [13, 14, 15] :**

##### **Les lymphomes abdominaux**

Ils sont le plus souvent révélés par la fatigue, les douleurs abdominales vagues, des nausées, des vomissements ou troubles du transit. Une augmentation de volume de l'abdomen peu attirer l'attention. 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 épaisse (« en cocarde »), souvent associée à des masses mésentériques ou à une infiltration mésentérique diffuse, à une ascite et à d'autres localisations viscérales (foie, ovaires, reins, pancréas, ganglions lombos-aortiques). 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 ou d'un myélogramme, sur biopsie d'une autre masse tumorale superficielle ou biopsie transpariétale de la tumeur abdominale à l'aiguille fine. Ces lymphomes sont toujours à cellules B, habituellement de type Burkitt, parfois à grandes cellules B. Ils prennent naissance le plus souvent dans la région iléo-cæcale, soit au niveau des plaques de Peyer, soit au niveau des ganglions mésentériques.



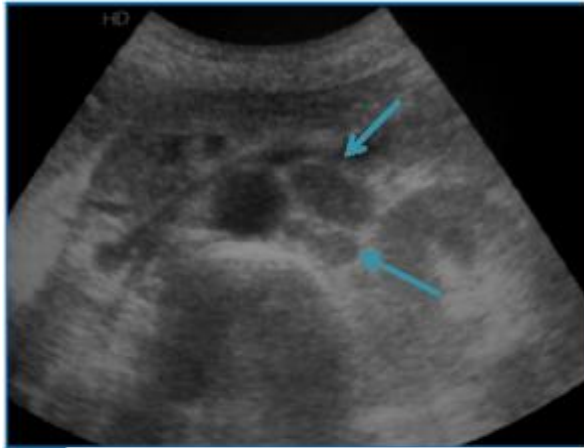


Figure 1: Coupe échographique transversale: Adénomégalies latéro-aortiques [20].



Figure 2: Image échographique de foie multinodulaire chez un patient atteint LB de siège abdominal [1].

### Les lymphomes thoraciques

Ils sont révélés par des signes de compression médiastinale (dyspnée, toux, syndrome cave supérieur : distension veineuse du cou et des membres supérieurs, accompagnée d'œdème en pèlerine) ou par des adénopathies cervicales ou axillaires ; parfois se révèle d'emblée par une asphyxie aiguë. La radiographie du thorax montre une masse médiastinale antérosupérieure entraînant souvent un rétrécissement trachéal et pouvant s'accompagner d'adénopathies médiastinales moyennes, d'un épanchement pleural ou péricardique. Le diagnostic est fait grâce à l'examen microscopique des cellules issues d'un épanchement pleural, d'un myélogramme ou d'un ganglion périphérique. Une biopsie d'un ganglion de voisinage est possible ; la thoracotomie doit être évitée. Ces lymphomes sont habituellement à point de départ thymique et de type lymphoblastique à cellules T, très rarement des lymphomes à cellules B. Il s'agit dans ce cas, soit de lymphomes de Burkitt, plus volontiers extra-thymique, soit de lymphomes diffus à grandes cellules B avec sclérose.



Figure3: Radiographie thoracique montrant une masse médiastinale chez un patient ayant un LT [1].



Figure 4: TDM thoracique montrant une masse médiastinale chez un patient ayant un LT [1].

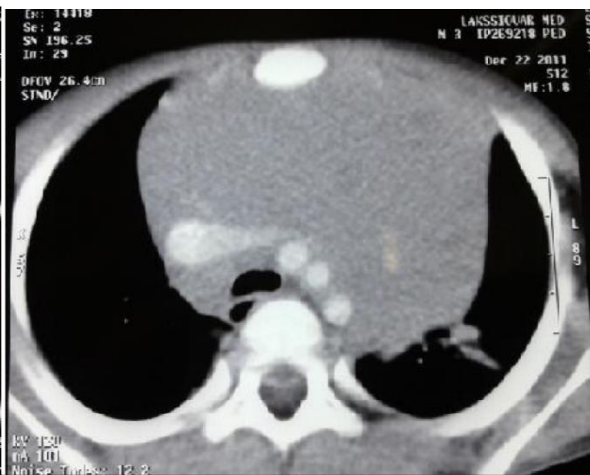


Figure 5: TDM thoracique montrant une masse médiastinale avec pleurésie de grande abondance chez un patient ayant un LT [1].

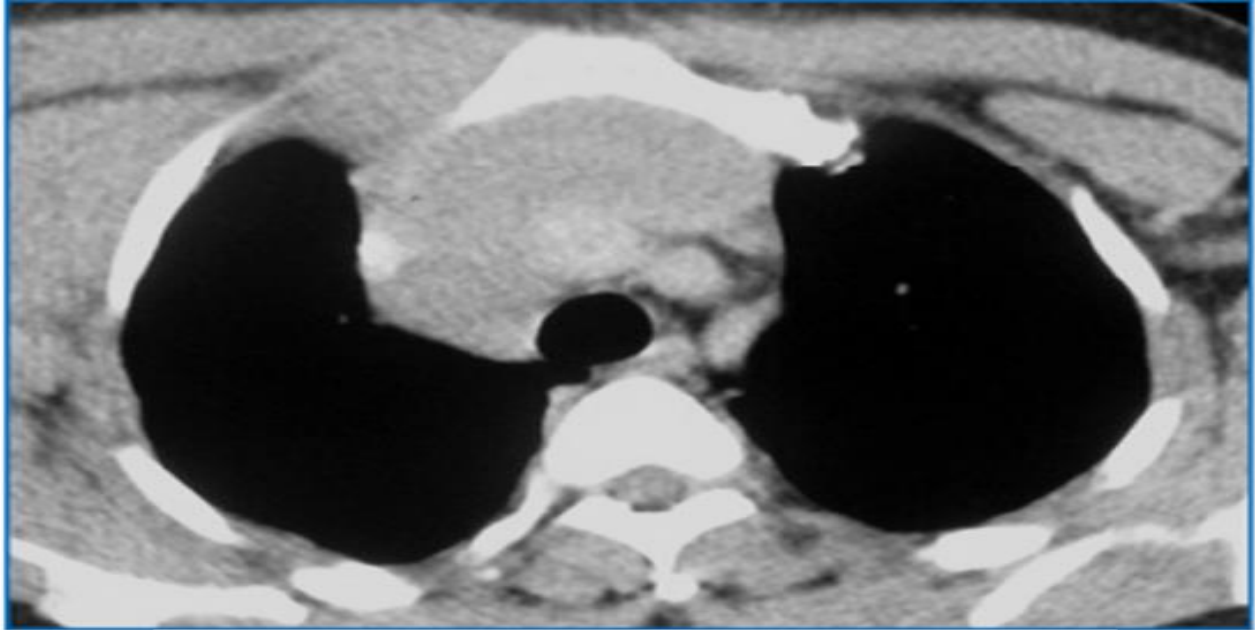


Figure 6: Coupe TDM Axial, Magma d'ADP médiastinales antérieures d'un LNH[20].

### **Les lymphomes O.R.L.**

Les lymphomes O.R.L prennent généralement naissance au niveau de l'anneau de Waldeyer (cavum, amygdale), plus rarement au niveau des os des maxillaires.

Les signes révélateurs sont soit des signes directs en rapport avec ces localisations (épistaxis, obstruction nasale ou pharyngée, tuméfaction), soit indirects, par l'apparition d'un ganglion cervical satellite. L'atteinte des maxillaires peut être supérieure et inférieure, uni ou bilatérale. La tuméfaction s'accompagne d'un aspect caractéristique de déchaussement des dents. Bien qu'il s'agisse plus volontiers de lymphomes de Burkitt, tout type de lymphome peut se voir, nécessitant un diagnostic sur une biopsie initiale de bonne qualité.



Figure7: Aspect de déchaussement des dents associé à une localisation mandibulaire chez un patient atteint de LB [1].



Figure8: TDM montrant une masse de la paroi oropharyngée chez une patiente ayant un LB [1].



## Les lymphomes ganglionnaires périphériques

N'importe quel territoire ganglionnaire peut être atteint et tout type histologique de lymphome peut se voir.

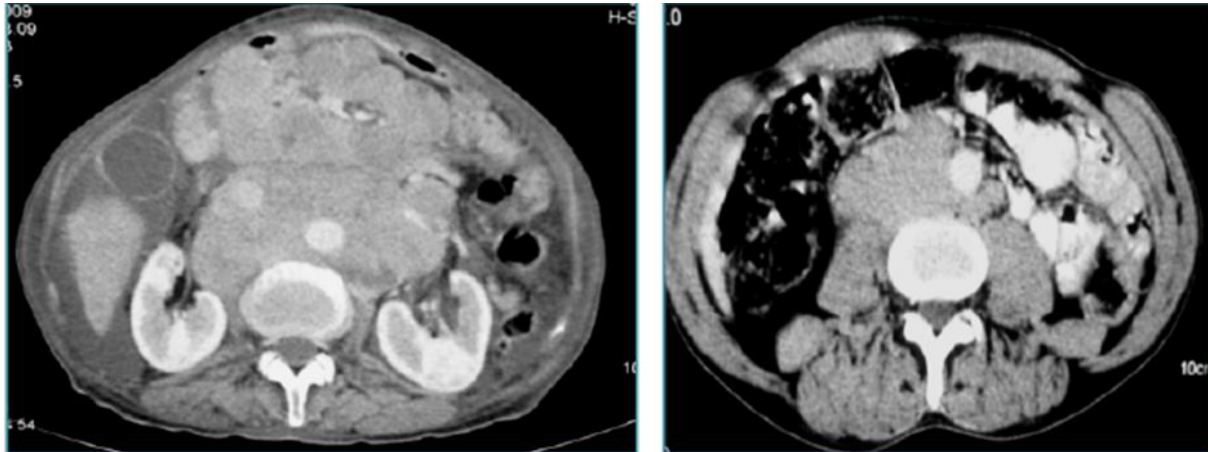


Figure 9: Magma d'ADP rétro-péritonéal au cours d'un LNH [20].

## Autres localisations

**Les lymphomes osseux** sont généralement révélés par des douleurs osseuses et peuvent être localisés, multifocaux ou diffus. Les formes localisées sont volontiers à grandes cellules B, tous types de lymphomes peuvent se voir. Les lymphomes diffus s'accompagnent parfois d'une hypercalcémie et sont plus volontiers lymphoblastiques pré-B.



Figure 10: Localisation costale d'un LNH [20].

**Les lymphomes cutanés et/ou sous cutanés** siègent surtout au niveau de la tête, en particulier du cuir chevelu chez le tout jeune enfant. Il s'agit alors généralement d'un lymphome lymphoblastique pré-B.

**Les atteintes lymphomateuses rénales** primitives peuvent être trompeuses et faire croire à un néphroblastome en cas de masse unilatérale isolée. L'atteinte peut être bilatérale ou diffuse et s'accompagnant dans certain cas d'insuffisance rénale, ce qui est inhabituel dans un néphroblastome. D'autres localisations ont été observées au niveau d'un sein, d'une paupière, d'une orbite, de la thyroïde, d'une paroi, de l'espace intrarachidien ou du cerveau.



Figure 11: LNH primitive du rein gauche se présentant au scanner sous forme d'une Tumeur très volumineuse se rehaussant peu après injection intraveineuse de contraste [1].

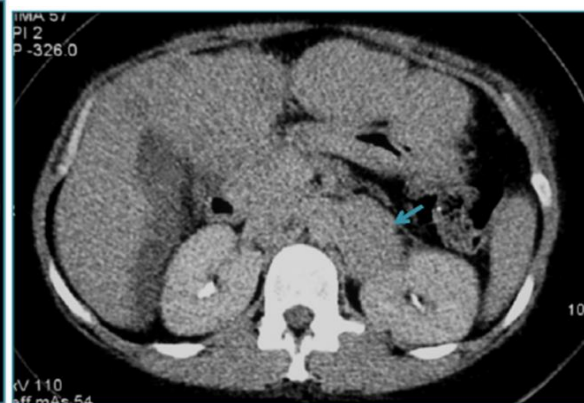


Figure 12: LNH secondaire surrénalien gauche. Coupe TDM axiale après injection de produit de contraste: Masse surrénalienne gauche (flèche) homogène se rehaussant discrètement après injection de produit de contraste [1].

L'extension du lymphome est loco-régionale, par voie lymphatique et hématogène. Ainsi, lorsqu'un diagnostic de lymphome non hodgkinien a été porté, un bilan d'extension est indispensable pour:

- apprécier des localisations de la maladie en fonction de laquelle se décide en partie le traitement.

- rechercher des localisations qui ont une importance pronostique comme la moelle osseuse, ou demandant des traitements particuliers comme le système nerveux central... ;
- estimer la masse tumorale qui dépend de l'extension de la maladie et de la taille des atteintes ganglionnaires ou extraganglionnaires les plus manifestes ;
- documenter la réponse thérapeutique.

L'examen clinique recherche les signes généraux, les atteintes ganglionnaires superficielles dans les aires majeures et accessoires (épithrochléenne). La tomодensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique est indispensable à la recherche des atteintes médiastino-pulmonaires par sensibilité supérieure à la radiographie. La tomодensitométrie et la lymphographie, sont également indispensables pour rechercher les atteintes ganglionnaires ou tissulaires intraabdominales. L'examen de l'anneau de Waldeyer doit être complété par une radiographie ou une tomодensitométrie du cavum. La biopsie n'est indispensable que s'il existe une anomalie radiographique. Au moins une biopsie ostéo-médullaire est indispensable, quel que soit le type histologique du lymphome. Si une première biopsie est négative, une biopsie controlatérale augmente de 5 à 20% la fréquence de positivité. Une ponction lombaire : l'étude cytologique du LCR est essentielle. 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 du **syndrome de lyse tumorale**. Les autres examens (ponction-biopsie hépatique, explorations endoscopiques du tube digestif, scintigraphie osseuse,) ne sont pratiqués que s'il existe un point d'appel et si les résultats de l'examen modifient l'extension de la maladie. La fibroscopie gastrique est cependant systématique en cas d'atteinte ORL. Il importe également de mesurer, si possible dans les trois dimensions, les masses tumorales les plus volumineuses.

Selon les résultats des examens réalisés, une classification des LNH sera effectuée. La classification d'Ann Arbor utilisée chez l'adulte n'est pas adaptée à l'enfant en raison de la prédominance des formes extra-ganglionnaires ; la classification la plus utilisée est la classification du St Jude Hospital encore appelée classification de Murphy.

**Tableau II : Classification de Murphy**

<b>Stades (Fréquence en %)</b>	<b>Extension du lymphome non hodgkinien</b>
<b>I (5%)</b>	Une localisation unique, ganglionnaire ou extraganglionnaire, en dehors de l'abdomen ou du médiastin.
<b>II (13%)</b>	Une localisation digestive unique (le plus souvent de la région iléo-cæcal) sans ou avec atteinte du 1er relais ganglionnaire mésentérique, extirpable de façon segmentaire ou deux (ou plus) localisations (ganglionnaire et/ou extra-ganglionnaire du même côté du diaphragme
<b>III (53%)</b>	Localisations ganglionnaires et/ou extraganglionnaires de part et d'autre du diaphragme. Ou tumeur primitive intrathoracique, Ou localisation abdominale étendue, Ou tumeur para spinale ou épidual.
<b>IV (29%)</b>	Atteinte médullaire et /ou de système nerveux central.



## 5. Les examens paracliniques

Ils comprendront en plus du bilan d'extension, d'autres examens selon le contexte:

- **bilan hépatique et rénal**
- dosage de la **calcémie** : pouvant être augmentée en particulier lorsqu'il existe une atteinte osseuse
- dosage de la **phosphorémie**
- le taux sérique de **LDH** (lactate déshydrogénases) et **bêta-2 microglobuline** qui sont le reflet de la prolifération de la masse tumorale et qui ont une valeur pronostique indépendante des autres facteurs.
- recherche d'une séropositivité pour le **VIH, l'hépatite C** (et le **HTLV-1** dans les LNH T).
- évaluation de la **fonction cardiaque** si le traitement prévu inclut une anthracycline.
- la **tomodensitométrie d'émission de positrons (PET)** semble être un examen de grande valeur, en particulier pour le suivi de masses résiduelles après traitement.

## 6. Evolution et pronostic

Bien que l'évolution d'un lymphome malin non hodgkinien ne se conçoive guère sauf exception, en absence de traitement, il faut savoir que la tendance évolutive spontanée est très variable selon les types histologiques. Les lymphomes à petites cellules, folliculaires ou diffus, évoluent généralement lentement. Habituellement la réponse au traitement est bonne mais incomplète, avec une forte probabilité de rechute et une faible probabilité de guérison définitive même si le pronostic global permet d'espérer une survie de 10 ans et plus.

Les lymphomes à grandes cellules à l'inverse sont d'évolution spontanée rapide entraînant la mort en quelques mois en l'absence de traitement. Avec les thérapeutiques modernes, leur guérison est d'une fréquence élevée (90%) dans les formes localisées, d'une fréquence croissante dans les formes étendues. Certains lymphomes récemment identifiés ont des particularités pronostiques notables.

Les lymphomes « du manteau », bien que constitués de petites cellules, s'avèrent d'emblée ou rapidement résistants au traitement avec une mortalité à 5 ans particulièrement élevée. Les facteurs les plus généralement reconnus comme de mauvais pronostics sont l'âge élevé avec une limite se situant entre 65 et 70 ans, l'altération de l'état général, taux des LDH, le volume des masses tumorales (diamètre >7 ou 10cm) et certaines localisations extra-ganglionnaires ont une valeur pronostique péjorative : localisations au système nerveux central, ostéo-médullaires, testiculaires. Le lymphome de Burkitt a depuis été décrit sous forme « sporadique » dans tous les pays. Il s'agit généralement d'un lymphome étendu, très rapidement évolutif, avec un tropisme méningé marqué, plus fréquent chez l'enfant que l'adulte. Son pronostic a été très amélioré par les traitements modernes utilisant des polychimiothérapies lourdes incluant notamment des anthracyclines, du méthotrexate et de la cytosinearabinoside à fortes doses. Dans tous les cas, le pronostic est directement lié au grade histologique et à l'extension lymphomateuse : 80 à 90% de survie à 5 ans en cas d'atteinte d'un seul territoire ganglionnaire (stade I) ou de plusieurs territoires ganglionnaires du même côté du diaphragme (stade II), 50% en cas d'extension ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme (stade III), ou atteinte d'organes extra-ganglionnaires (stade IV). A partir de ces différents pronostics, un certain nombre d'index ont été proposés ; un effort de consensus a abouti à l'index international des lymphomes agressifs qui repose sur

5facteurs : âge, le stade du lymphome, l'indice d'activité selon l'échelle de l'OMS, le taux sérique LDH, le nombre de localisations extra-ganglionnaires.

**Tableau III : Index pronostique international des LNH**

<b>Risque</b>	<b>Nombre de facteurs pronostics</b>	<b>% de patient</b>	<b>Taux de RC (%)</b>	<b>Survie à 5 ans (%)</b>
<b>Faible</b>	<b>0,1</b>	<b>35</b>	<b>87</b>	<b>73</b>
<b>Faible à intermédiaire</b>	<b>2</b>	<b>27</b>	<b>67</b>	<b>50</b>
<b>Intermédiaire à élevé</b>	<b>3</b>	<b>22</b>	<b>55</b>	<b>43</b>
<b>Élevé</b>	<b>4,5</b>	<b>16</b>	<b>44</b>	<b>26</b>

### **7. Principe thérapeutique [6, 10, 16, 17, 18] :**

Actuellement, le principal critère de choix d'un traitement chez un malade atteint d'un LMNH demeure le type histologique. Il est alors habituel de distinguer les lymphomes dits « indolents » qui recouvrent la catégorie de faible malignité et les lymphomes dits « agressifs » qui recouvrent schématiquement les lymphomes de malignités histologiques intermédiaire et élevée. Cependant, de plus en plus, les lymphomes de Burkitt et les lymphomes lymphoblastiques sont traités, chez l'adulte et plus encore chez l'enfant, selon des modalités particulières.

La prescription d'une chimiothérapie intensive représente l'essentiel du traitement de ces lymphomes alors que la place de la chirurgie et l'irradiation a été progressivement réduite au profit de l'efficacité croissante de la chimiothérapie.

### **La chirurgie:**

Elle n'a plus d'indication dans le traitement des lymphomes. Sa place est limitée à la biopsie d'exérèse d'une tumeur très localisée qui bénéficiera ultérieurement d'un traitement plus intensif ; l'exérèse éventuelle d'une masse lors d'un bilan de rémission, pour faire la part entre une tumeur nécrosée et un résidu tumoral viable ; au traitement d'une complication chirurgicale.

### **La radiothérapie :**

Elle reste encore utile dans certains cas, tels que:

- la décompression rapide des voies aériennes médiastinales ou de la moelle épinière, volontiers selon un protocole hyper fractionné ;
- irradiation panmningée lors d'une cytologie positive du LCR, d'une évolution leucémique ou une infiltration basicrânienne ;
- lors d'une consolidation chimiothérapeutique sous forme d'irradiation corporelle totale suivie d'une greffe de moelle.

### **La chimiothérapie:**

C'est la base du traitement des lymphomes non hodgkiniens de l'enfant même quand la présentation clinique apparaît comme localisée du fait du très haut risque de maladie microscopique diffuse. C'est une tumeur chimio-sensible et chimiocurable. Les stratégies thérapeutiques sont différentes selon la classification cellulaire du LNH (annexe 1). De nombreux médicaments sont utilisés, le plus souvent en association.

Les protocoles utilisés dans les lymphomes de faibles grades:

- Chlorambucil utilisé en discontinu ( $12-18 \text{ mg/m}^2/\text{j} \times 5$  jours par mois) parfois associé à une corticothérapie,
- Le CVP : Cyclophosphamide ( $500-750 \text{ mg/m}^2$ ) + Vincristine ( $1 \text{ mg/m}^2$ ) + Prednisone ( $40 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ ),
- L'association Adriamycine à faible dose ( $25 \text{ mg/m}^2$ ) + CVP (mini-CHOP).

**Protocoles utilisés dans les lymphomes agressifs:**

- CHOP : Endoxan ( $750 \text{ mg/m}^2$ ) + Adriblastine ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) + Vincristine ( $1,4 \text{ mg/m}^2$ ) + corticoïdes ( $40 \text{ mg/m}^2 \times 5$  jours) réalisé tous les 21 jours.
- M/m-BACOD : Bléomycine + Adriamycine + Vincristine + Dexaméthasone suivi de méthotrexate à forte ( $3 \text{ g/m}^2$ ) ou faible ( $200 \text{ mg/m}^2 \times 2$ ) dose.
- MACOP-B utilisant les mêmes drogues mais de manière cyclique et plus condensée (3mois).

La chimiothérapie des lymphomes lymphoblastique comprend un grand nombre de drogues différentes et commence par un traitement intensif au début qui se prolonge (1,5 à 2 ans): induction (répartie sur 5 semaines), MACO 2fois (répartie sur 8 semaines), interphase 2fois (répartie sur 4semaines), intensification (répartie sur 6 semaines) et l'entretien (pendant 6 à 12 mois). La prophylaxie Neuroméningée est systématique.

Les lymphomes anaplasiques seront traités de manière intensive et assez courte avec des schémas proches de celui des lymphomes de Burkitt avec:

- Mini cure initiale : Dexaméthasone (J1 à J5), Endoxan (J1 et J2), intra- théquale (J1).

- Cure1 (S1 à S3) : Dexaméthaxone, Cytarabine, Holoxan, HD Méthotrexate, VP 16, intra- théquale.
- Cure2 (S4 à S6) : Dexaméthasone, Endoxan, HD Méthotrexate, Adriamycine, intra-théquale.
- Dans certains cas : Velbé hebdomadaire (S16 à S52).

**La greffe de moelle** est surtout utilisée lors des rechutes et rémissions partielles dans les lymphomes agressifs. Sa place est indéterminée dans les lymphomes de faible agressivité histologique et en première rémission complète.

- L'allogreffe est réservée pour les formes de très mauvais pronostic du sujet jeune : lymphome lymphoblastique avec localisations médullaires ou neurologiques. Elle est alors réalisée en consolidation après obtention d'une rémission complète ou après rattrapage lors des rechutes.

- L'intensification suivie de sauvetage par autogreffe de cellules souches médullaires ou sanguines est utilisée soit en consolidation dans les formes de mauvais pronostic, soit lors des rechutes après obtention d'une deuxième réponse.

### **L'immunothérapie :**

Elle est spécifique à base d'anticorps monoclonaux ou non spécifique par interleukine-2 est encore expérimental. L'interféron permet d'augmenter le taux de rémission complète et la survie dans les lymphomes folliculaires.

### **Le traitement général des lymphomes de Burkitt [19] :**

La chimiothérapie permet de guérir 80% des lymphomes de Burkitt. Elle doit être débutée dès le diagnostic, puis réalisée avec des délais aussi réduits que le permet la tolérance hématologique. L'induction doit être douce pour minimiser les conséquences du syndrome de lyse, comportant une première cure COP

(cyclophosphamide Oncovin Prednisone) en cas de tumeur massive et en place. Elle s'associe à une hyperhydratation alcaline ( $3l/m^2$  dont  $1/3$  de bicarbonate) et utilisation d'uricase (uricozyme ampoule pour 10kg ; risque de choc anaphylactique). Parfois la survenue d'une insuffisance rénale aigüe impose le recours à l'hémodialyse.

Après cette phase initiale:

- dans le cas de maladie localisée, la thérapeutique ne comprendra que deux COPAD (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone, Adriamycine) ;
- dans les stades plus avancées (III et IV médullaires) la thérapeutique comportera en outre du Méthotrexate à haute dose à titre préventive des rechutes méningées, de la cytosine arabino-side à faible dose en perfusion continue et une thérapeutique intrarachidienne par Méthotrexate ;
- dans les formes avec atteinte méningée initiale : alourdissement thérapeutique par adjonction de VP16 (Etoposide) et de cytosine arabino-side en perfusion à forte dose et irradiation neuroméningée.

Les indications de chimiothérapie massive avec réinjection de moelle autologue ou allogénique sont actuellement réservées aux patients en rémission partielle et en rechute.

### Schéma thérapeutique général :

A- stade I et II abdominal : COPAD → COPAD

B- stade II non abdominal, III, IV non CNS et moins de 70% blastes moelle

COP → COPADM 1 → COPADM 2 → CYM 1 → CYM2 → Seq1

↓ ↓

↓

Si non répondeur :

Si pas de RC :

Traitement C

CYVE, BACT, autogreffe

C- stade IV CNS+, IV > 70% blastes moelle, LAL3, non répondeur au

COP

COP → COPADM1 → COPDM2 → CYVE1 → CYVE2 →

Seq1 → Seq2 → Seq3 → Seq4

↓

RXTT crâne si CNS+ initial, sauf compression médullaire isolée.

CURE	DROGUE	VOIE	mg/m <sup>2</sup>	Jours
------	--------	------	-------------------	-------

### REMARQUE

<b>COPDM :</b>	Vincristine	IVD	2	1 et 6	Pas plus de 2 mg
	Cyclophosphamide	IV perf	500	2, 3, 4	En 2 injections
	Adriamycine	Perf continu	60	1	ECG
	Prednisone	PO	60	1 à 6	En 2 prises



<b>COP :</b>	Vincristine	IVD	1	1	Pas plus de 2 mg
	Cyclophosphamide	IV perf	300	1	En 2 injections
	Prednisone	PO	60	1 à 6	En 2prises
	MTX	IT	selon âge	1	cf dose
	Hydrocortisone	IT	selon âge	1	cf dose

**Pour les groupes C**, on fait des IT à J1, 3, 5 composants à chaque fois MTX + Hydrocortisone+ Aracytine (cf dose)

<b>COPADM1 :</b>	Vincristine	IVD	2	1 et 6	Pas plus de 2mg
	Cyclophosphamide	IV perf	500	2, 3,4	En 2injections
	Adriamycine	Perf continu	60	1	ECG
	Prednisone	PO ou IV	60	1 à 6	En 2prises
	METHO HD	perf 3h	3000	1	Hyperhydrat+AF
	MTX	IT	selon âge	2 et 6	cf doses
	Hydrocortisone		selon âge	2 et 6	cf doses

**Pour le groupe C**, le méthotrexate à haute dose comporte 8000mg/m<sup>2</sup>

Au lieu de 3000, et on fait

Des IT à J2, 4, 6 comportant à chaque fois

Metho+Hydrocortisone+Aracytine (cf doses)

<b>COPADM2 :</b>	Vincristine	IVD	2	1 et 6	Pas plus de 2mg
------------------	-------------	-----	---	--------	-----------------

Cyclophosphamide	IV perf	1000	2, 3, 4	En 2injections
Adriamycine	Perf continu	60	2	ECG
Prednisone	PO ou IV	60	1 à 6	En 2prises
METHO haute dose	perf 3h	3000	1	Hyperhydrat+AF
MTX	IT	selon âge	2 et 6	cf doses
Hydrocortisone		selon âge	2 et 6	cf doses

**Pour le groupe C**, le méthotrexate à haute dose comporte 8000mg/m<sup>2</sup> au lieu de 3000, et on fait des IT à J2, 4, 6 comportant à chaque fois Metho+Hydrocortisone+Aracytine (cf doses)

**CYM:** METHO HD perf 3h 3000 1  
Hyperhydrat+AF

Aracytine	perf continu	100	2 à 6	
MTX	IT	selon âge	2	cf doses
Hydrocortisone	IT	selon âge	2 à 6	cf doses
Aracytine	IT	selon âge	6	cf doses

**CYVE :** Aracytine perf 12h 50 1 à 5 20h à 8h

Aracytine HD	perf 3h	3000	2 à 5	8h à 11h
VP 16	perf 2h	200	2 à 5	14h à 16h

**Seq1 :** Vincristine IVD 2 1 et 6 Pas plus de 2mg

Cyclophosphamide	IV perf	1000	2, 3, 4	En 2injections
Adriamycine	Perf continu	60	2	ECG
Prednisone	PO ou IV	60	1 à 6	En 2prises
METHO HD	perf 3h		3000	1

#### Hyperhydrat+AF

MTX	IT	selon âge	2 et 6	cf doses
Hydrocortisone		selon âge	2 et 6	cf doses

**Pour le groupe C**, on fait des IT comportant Metho+Hydrocortisone+Aracytine (cf doses)

#### Seq2=Seq4

Aracytine	SC	100	1 à 5	En 2 fois
VP 6	perf 1h	150	1, 2, 3	

**Seq3** : idem séquence 1 mais sans Méthotrexate haute dose, et sans IT.

#### Dose des IT

	MTX et HC	ARA-C
< 1an	8 mg	15mg
1 an	10 mg	20 mg
2 ans	12 mg	25 mg
> 3 ans	15mg	30 mg

## **Remarque : les effets secondaires de la chimiothérapie**

Les médicaments de la chimiothérapie ont en commun d'entraîner certains effets secondaires, plus ou moins accentués selon les produits

L'évaluation thérapeutique permet de classer la toxicité des drogues en grade (voir annexe 3) [20]. Ces effets régressent à l'arrêt des produits, mais peuvent être prévenus ou corrigés lors de leur apparition [21] :

- les nausées et vomissements : redoutés par les malades, ils sont heureusement aujourd'hui moins intenses grâce aux médicaments utilisés et l'action préventive d'antiémétiques.
- la diarrhée : il faut boire abondamment eau, thé, bouillon ou des boissons gazeuses pour éviter tout risque de déshydratation. En cas de persistance, des médicaments antidiarrhéiques peuvent être prescrits.
- la constipation : assez fréquente, elle est liée à la chimiothérapie, aux médicaments antiémétiques ou encore l'inactivité physique. Elle sera soulagée par un traitement spécifique.
- les aphtes ou mucites buccales : relativement rares, ils varient selon le protocole utilisé et seront prévenus par des bains de bouche après les repas. Lorsqu'ils sont nombreux, ils peuvent être la conséquence d'une diminution du nombre de globules blancs, dont le taux doit être contrôlé par une prise de sang.
- la chute des cheveux ou alopecie : elle est fréquente mais pas systématique. Elle est le plus souvent progressive, démarrant 2 à 3 semaines après la première perfusion. Elle est toujours temporaire, les cheveux repoussant toujours à la fin de la chimiothérapie. Selon les médicaments utilisés, on peut proposer le port d'un casque réfrigérant pendant la séance de chimiothérapie, mais il faut savoir

que son efficacité est variable selon les personnes ; aucune vitamine n'a montré un quelconque intérêt pour empêcher la chute des cheveux.

- la diminution de certains globules blancs : le nombre de neutrophiles diminue souvent ; la neutropénie sévère source de complications infectieuses bactériennes et/ou virales et/ou parasitaires (pneumocystis : prévention par Triméthoprime-sulfaméthoxazol en dehors des périodes où le traitement comporte du méthotrexate). Cependant, une surveillance par prises de sang régulières est effectuée car en cas de chute très importante (aplasie), la malade court un risque d'infection.
- la diminution des globules rouges ou anémie : peut survenir en fin de traitement et est responsable de fatigue importante.
- la diminution des plaquettes : la thrombopénie est responsable des complications hémorragiques imposant des hospitalisations parfois prolongées. L'asthénie : la fatigue est un effet secondaire fréquent de la chimiothérapie. Elle est généralement liée à plusieurs facteurs : la maladie elle-même, les traitements associés entre eux, la baisse des globules rouges lors de la chimiothérapie, mais aussi le stress et l'angoisse.

En outre, on peut observer des neuropathies à la vincristine, une toxicité rénale ou neurologique du méthotrexate à haute dose, une toxicité myocardique de l'Adriamycine.

# MÉTHODOLOGIE

## **IV. MÉTHODOLOGIE :**

### **1. Cadre d'étude :**

Notre travail s'est déroulé à l'unité d'Oncologie Pédiatrie du CHU Gabriel Touré de Bamako au Mali.

#### **1.1. CHU Gabriel Touré :**

Situé au centre de la ville, le CHU Gabriel Touré reçoit les patients de toutes les communes de Bamako et ceux référés par les autres localités du Mali. Malgré l'existence des centres de santé communautaires, des centres de santé de référence et des trois (3) autres Hôpitaux de 3<sup>e</sup> référence, l'affluence reste encore très élevée.

#### **1.2. Le département de pédiatrie :**

Il comporte :

- Un box de consultation externe situé au premier étage du bureau des entrées comportant une salle d'attente, une salle de pesées, quatre bureaux de consultation, un bureau pour médecin, un bureau pour major et une toilette.
- Le service d'hospitalisation qui est un bâtiment en étage et composé de :
  - Au Rez de chaussé : le service des urgences pédiatriques, l'unité de prise en charge des malnutris sévères, le centre d'excellence pour la prise en charge du VIH, le box de consultation d'Oncologie, la pédiatrie I et II, la salle de cours et des bureaux pour médecin.
  - A l'étage : la pédiatrie IV, l'unité d'oncologie pédiatrique, la néonatalogie, l'unité de soins mère kangourou, les salles individuelles d'hospitalisation et des bureaux administratifs.

### **1.3 L'unité d'oncologie pédiatrique :**

- **Les locaux :**

L'unité comprend 6 salles individuelles d'hospitalisation, 3 bureaux administratifs, une salle de soins et un magasin. La salle de préparation de médicament est en cours de réhabilitation.

- **Le personnel :**

Est composé de quatre (4) oncologues pédiatres, quatre infirmières formées à l'oncologie et des médecins stagiaires.

- **La prise en charge des patients :**

Le diagnostic de LMNH était confirmé par la cytologie et l'anatomopathologie. Les lames de cytologie du lymphome de Burkitt étaient lues par les deux oncologues pédiatres, puis confirmée par le laboratoire d'hématologie biologique de l'hôpital Robert-Debré à Paris. La biologie moléculaire, la cytogénétique et l'immunohistochimie ne sont pas effectuées au Mali faute de plateau technique. En ce qui concerne les autres types de lymphome, les biopsies étaient adressées au laboratoire d'anatomopathologie de l'université de Münster en Allemagne. La recherche de blastes dans le LCR ne se faisait pas et la détection de l'extension neuroméningée était basée sur l'examen clinique neurologique. L'ionogramme sanguin n'était effectué que chez quelques rares patients ayant les moyens financiers, les produits sanguins et les antibiotiques étaient disponibles pour les soins de support. Les protocoles de chimiothérapie utilisés étaient ceux du GFAOP qui donne gracieusement les médicaments.



- **L'aspect thérapeutique :**

Le choix du traitement est fonction du stade d'évolution du lymphome et de la disponibilité des antimitotiques. La prise en charge des lymphomes dans notre contexte fait appel à des protocoles thérapeutiques élaborés par le Groupe Franco-africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP) qui approvisionne le service d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré en antimitotiques. Ces antimitotiques sont octroyés gratuitement aux patients. Cependant le traitement symptomatique est à la charge des parents du malade. Cette prise en charge passe essentiellement par la polychimiothérapie et les traitements symptomatiques (antibiotiques, Transfusions, réhydratation, soins locaux : bains de bouche).

- **Mesure générale :**

Avant toute chimiothérapie, un traitement préliminaire est effectué chez chaque patient. Il consiste : au déparasitage, au traitement d'une éventuelle infection, à la rénutrition et la réalimentation. La perfusion initiale est débutée au moins 24h avant le jour de la première chimiothérapie (cyclophosphamide) : c'est l'hyperhydratation alcaline accompagnée d'une surveillance métabolique. Elle est destinée à prévenir ou à traiter un syndrome de lyse tumorale.

Tous les patients ont été traités selon le diagnostic de LMNH quel que soit le phénotype. Le « cyclo-Burkitt » qui est une monothérapie des formes localisées du lymphome de Burkitt comprend une injection intraveineuse de 1,2 g/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide associée à une injection intrarachidienne de 15 mg de Méthotrexate et 15 mg hydrocortisone. A l'issue de trois cyclo-Burkitt et pour les stades I et II, une rémission complète entraînait un arrêt de tout traitement et une surveillance était mise en place. Un petit résidu était traité par exérèse chirurgicale. Par contre une mauvaise réponse à trois cyclo-Burkitt pour ces stades I et II

imposait un protocole de sauvetage plus agressif de type LMB (Lymphome Malin B, un protocole français de traitement des lymphomes B). En cas de bonne réponse pour les stades III, trois cycloBurkitt supplémentaires étaient administrés à 15 jours d'intervalle. Une mauvaise réponse par contre conduisait à une chimiothérapie de deuxième ligne dite de sauvetage (Voir annexe 2).

## **2. Période d'étude :**

Notre étude s'est portée sur les dossiers des patients admis du 1<sup>er</sup> Janvier 2005 au 31 Décembre 2015.

## **3. Type d'étude :**

Il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive, mono-centrique [CHU GT].

## **4. Population d'étude :**

Tout enfant âgé de 0 à 15 ans ayant consulté pour LMNH durant la période d'étude.

## **5. Critères d'inclusion :**

Tout enfant âgé de 0 à 15 ans ayant un dossier médical exploitable, suivi et traité pour LMNH.

## **6. Critères de non inclusion :**

Tout enfant ne répondant pas à nos critères d'inclusion.

## **7. Échantillonnage**

Nous avons colligé 274 dossiers médicaux durant la période de notre étude.

## **8. Variables étudiées :**

Les données ont été recueillies sur une fiche d'enquête individuelle (voir Annexe 5) à partir des dossiers médicaux. Ont été analysées :

- Les variables sociodémographiques des parents,
- Les variables sociodémographiques et cliniques des patients

### **9. Définitions opérationnelles :**

Nous avons adopté les définitions suivantes : (Voir annexe 4)

- Etat nutritionnel normal : Z score entre 0 et -1,5
- MAM : Z score  $> -1,5$  et  $< -3$
- MAS : Z score entre  $-3$  et  $-4$
- Survie globale : patients vivants quel que soit leur état de santé, regroupant ainsi les cas de rémission complète, de rémission partielle, d'échec et de rechute

**10. Analyse des données :** Les données ont été analysées par la version 23 du logiciel SPSS, saisies par Word et Excel 2016.

# RÉSULTATS

## V. Résultats :

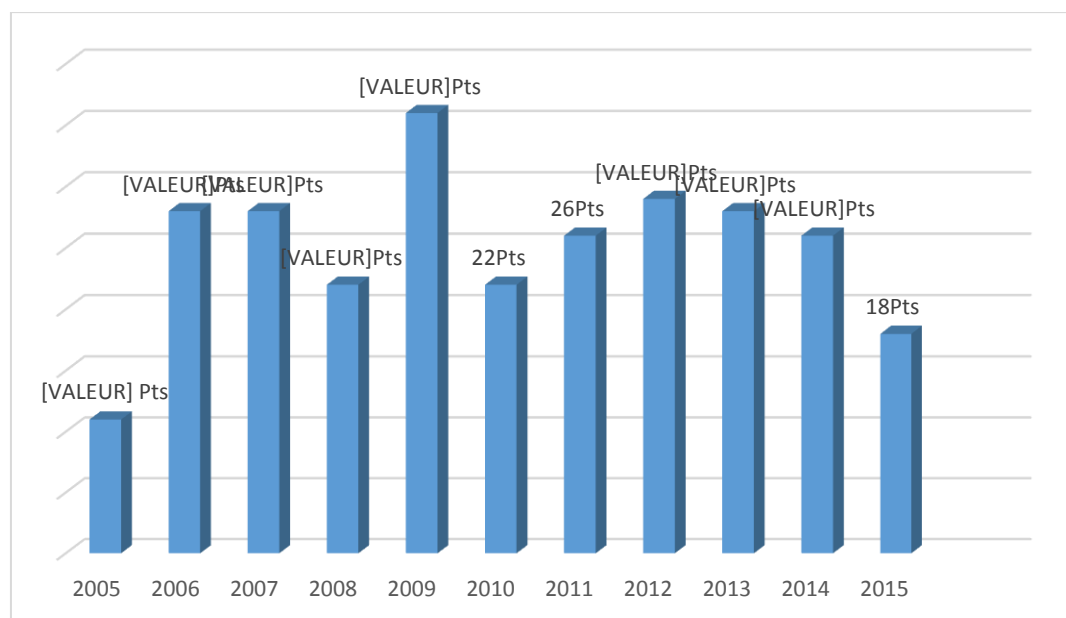
### A-Aspects épidémiologiques:

#### 1. Fréquence

Du 1er Janvier 2005 au Décembre 2015, sur 1295 Consultations dans l'unité d'Oncologie Pédiatrique du CHU Gabriel Touré, nous avons enregistré 274 cas de lymphomes malins non hodgkiniens soit une fréquence de 21,16%.

#### 2.Caractéristiques sociodémographiques :

En 2009 nous avons enregistré 13 % de nos patients



**Figure 13 :** Répartition des patients selon l'année de consultation : HISTOGRAMME

**Tableau VII : Répartition des patients selon le sexe**

<b>Sexe</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Masculin</b>	<b>177</b>
Féminin	97
Total	274

Le sexe majoritaire était masculin avec un **sex ratio** de **1.8**

**Tableau VI : Répartition des patients selon les tranches d'âge**

<b>Tranches d'âge</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
0 - 1 an	1	0,4
2 - 5ans	61	22,3
<b>6 - 10ans</b>	<b>127</b>	<b>46,4</b>
11- 15ans	85	31,0
Total	274	100

La tranche d'âge 6-10ans était la plus représentée. Avec des **extrêmes** de **1an** et de **15 ans**, un **médian de 8 ans** et un **écart type : 3,4**.

**Tableau VIII** : Répartition des patients selon la région de provenance

Régions	Fréquence	Pourcentage
Kayes	38	13,9
<b>Koulikoro</b>	<b>67</b>	<b>24,5</b>
Sikasso	56	20,4
Ségou	20	7,3
Mopti	9	3,3
Toumbouctou	6	2,2
Gao	2	0,7
Bamako	50	18,2
Hors du Mali	26	9,5
Total	274	100

La 2<sup>e</sup> région administrative Koulikoro était la plus représentée suivie de la 3<sup>e</sup> région Sikasso.

**Tableau IX** : Répartition des patients selon la nationalité

<b>Nationalité</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Maliennne</b>	<b>248</b>	<b>90,5</b>
Guinéenne	12	4,4
Ivoirienne	12	4,4
Mauritanie	2	0,7
<b>Total</b>	<b>274</b>	<b>100</b>

Les patients venant des pays voisins représentaient 9,5 %.

**Tableau X** : Répartition des patients selon le niveau d'instruction du père

<b>Niveau d'instruction</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Analphabète</b>	<b>170</b>	<b>62,0</b>
Non précisé	43	15,7
Ecole coranique	25	9,1
Primaire	19	6,9
Secondaire	13	4,7
Supérieur	4	1,5
<b>Total</b>	<b>274</b>	<b>100</b>

Près de 2/3 des pères étaient analphabètes



**Tableau XI** : Répartition des patients selon la profession du père

<b>Profession</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Commerçant	20	7,3
Fonctionnaire Salarié	11	4,0
Ouvrier	33	12,0
<b>Cultivateur</b>	<b>190</b>	<b>69,3</b>
Non précisée	20	7,3
Total	274	100

La majorité des pères était cultivateur

**Tableau XII** : Répartition des patients selon le niveau d'instruction de la mère

<b>Niveau d'instruction</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Primaire	19	6,9
Secondaire	2	0,7
Ecole Coranique	3	1,1
<b>Analphabète</b>	<b>226</b>	<b>82,5</b>
Non précisé	24	8,8
Total	274	100

Plus de 3/4 des mères étaient analphabètes

**Tableau XIII** : Répartition des patients selon la profession de leurs mères

<b>Profession de la mère</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Commerçante	1	0,4
Fonction/ Salariée	1	0,4
<b>Ménagère</b>	<b>265</b>	<b>96,7</b>
Non précisé	7	2,6
Total	274	100

La majorité des mères était ménagère

## **B-Antécédents :**

**Sur les 274 patients, notre étude n'a pas retrouvé d'antécédents pathologiques particuliers, ni de facteur prédisposition.**

**Tableau IV :** Répartition des patients selon leur consanguinité

Dégré de consanguinité	Fréquence	Pourcentage
Premier degré	6	2,2
Deuxième degré	22	8,0
Non précisée	98	35,8
<b>Absence de consanguinité</b>	<b>148</b>	<b>54,0</b>
Total	274	100

La majorité des patients n'avait pas de consanguinité

**Tableau V :** Répartition des patients selon leur ATCD de cancer dans la fratrie

ATCD de cancer dans la fratrie	Fréquence	Pourcentage
<b>Aucun</b>	<b>266</b>	<b>97,1</b>
Non précisée	8	2,9
Total	274	100

Aucun patient n'avait un ATCD de cancer familial

### C-Caractéristiques cliniques :

**Tableau XIV** : Répartition des patients selon délai de consultation

<b>Délai de consultation</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
moins d'un mois	19	6,9
<b>1 - 3 mois</b>	<b>145</b>	<b>52,9</b>
4 - 6 mois	45	16,4
plus de 6 mois	52	19,0
Non précisé	13	4,7
<b>Total</b>	<b>274</b>	<b>100</b>

Le délai moyen de consultation était environ 2 mois dans près de 53% des cas environ ; **médiane 2 mois, minimum 1 mois, maximum 5 mois, écart type = 1**

**Tableau XVII : Répartition des malades selon la circonstance de découverte.**

<b>Les CDD</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Douleur abdominale	38	13,9
Distension abdominale	23	8,4
Masse abdominale	60	21,9
Dyspnée	4	1,5
Syndrome cave supérieur	1	0,4
ADP cervicale/ axillaire/ inguinale	23	8,4
Syndrome d'épanchement pleural	1	0,4
<b>Tumefaction maxillaire</b>	<b>117</b>	<b>42,7</b>
Déchaussement des dents	1	0,4
Deficit moteur	1	0,4
Troubles du transit	5	1,8
Total	274	100

CDD: circonstance de découverte. Le signe révélateur était une tuméfaction maxillaire dans 42,7%

**Tableau XV : Répartition des patients selon l'état nutritionnel**

<b>Etat nutritionnel</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Normal</b>	<b>150</b>	<b>54,7</b>
MAM	43	15,7
MAS	66	24,1
<b>Non précisé</b>	<b>15</b>	<b>5,5</b>
Total	274	100

Environ 55% des patients avait un état nutritionnel normal

**Tableau XVI : Répartition des patients selon la sérologie VIH**

<b>Sérologie VIH</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Positive	3	1,09
Négative	260	94,89
Non déterminée	11	4,01
Total	274	100

La sérologie HIV n'était positive que chez 3 de nos patients.

**Tableau XVIII : Répartition des patients selon le type de lymphome**

Type de Lymphome	Fréquence	Pourcentage
<b>Lymphome de Burkitt</b>	<b>254</b>	<b>92,7</b>
Lymphome lymphoblastique	8	2,9
Lymphome diffus à grandes cellule B	9	3,3
Lymphome anaplasique à grande cellule	3	1,1
Total	274	100

Le lymphome de **Burkitt** était le plus représenté avec 92,7% des cas

**Tableau XIX : Répartition des patients selon la localisation de la tumeur**

Localisation	Fréquence	Pourcentage
<b>Abdominale</b>	<b>118</b>	<b>43,1</b>
Maxillaire	93	33,9
Abdominale + maxillaire	25	9,1
Ganglion périphérique	12	4,4
Abdominale + Ganglion périphérique	10	3,6
Multiplés	3	1,1
Thoracique + Ganglion périphérique	3	1,1
Abdominale + Thoracique	3	1,1
Thoracique	3	1,1
Osseuse et gastrique	2	0,7
ORL (Cavum, amygdales)	2	0,7
Total	274	100

La localisation abdominale était la plus représentée



**Tableau XX :** Répartition des patients selon la technique de confirmation diagnostique

<b>Technique</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Cytologie de la ponction d'une masse (abd, maxill, thorax)</b>	<b>230</b>	<b>83,9</b>
Cytologie ganglionnaire	21	7,7
Cytologie/ histologie du liquide pleural ou d'ascite	4	1,5
Anapath d'une biopsie (masse, gg)	19	6,9
<b>Total</b>	<b>274</b>	<b>100</b>

Chez la plupart de nos patients, le diagnostic avait été posé par la cytologie de la masse.

**Tableau XXI : Répartition des patients selon la Radiographie des poumons**

<b>Radiographie</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Normale</b>	<b>173</b>	<b>63,1</b>
Elargissement ou masse médiastinale	7	2,6
Lésions parenchymateuses	19	6,9
Epanchement pleural	11	4,0
Non faite	64	23,4
<b>Total</b>	<b>274</b>	<b>100</b>

La majorité des patients avait une radiographie pulmonaire normale soit 63,1%

**Tableau XXII : Répartition des patients selon le myélogramme**

<b>Myélogramme</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Normal</b>	<b>250</b>	<b>91,2</b>
Envahissement inf 25%	2	0,7
Envahissement de 25 - 70%	9	3,3
Envahissement sup 70%	12	4,4
Non fait	1	0,4
<b>Total</b>	<b>274</b>	<b>100</b>

La majorité des patients avait un myélogramme normal soit 91,2% des cas.

**Tableau XXIII : Répartition des patients selon l'échographie abdominale**

<b>Echographie abdominale</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Masse abdominale</b>	<b>75</b>	<b>27,4</b>
Non faite	55	20,07
ADP mésentériques	42	15,3
Normale	41	15
Masse + ADP	29	10,06
Masse + Epanchement	15	5,5
ADP + Epanchement	7	2,6
Masse + ADP + Epanchement	6	2,2
Ascite	4	1,5
<b>Total</b>	<b>274</b>	<b>100</b>

La majorité des patients avait une masse abdominale soit 27,7% des cas.

**Tableau XXIV** : Répartition des patients selon l'extension du lymphome

<b>Extension</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Aucune</b>	<b>120</b>	<b>43,8</b>
ADP à distance	110	40,1
Médullaire	<b>12</b>	<b>4,4</b>
Neuroméningée	9	3,3
Médullaire + ADP à distance	8	2,9
ADP à distance + Neuroméningée	5	1,8
Médullaire +Neuroméningée	4	1,5
Testiculaire	3	1,1
Testiculaire Médullaire + ADP à distance + Neuroméningée	1	0,4
Non précisé	1	0,4
Testiculaire + Neuroméningée	1	0,4
<b>Total</b>	<b>274</b>	<b>100</b>

L'extension à des adénopathies à distance était la plus fréquente suivie de celle médullaire

**Tableau XXV : Répartition des patients selon la classification de Murphy**

<b>Classification</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
II	6	2,2
<b>III</b>	<b>201</b>	<b>73,4</b>
IV	53	19,3
Non applicable	14	5,1
Total	274	100

Le stade III était le plus fréquent suivi du stade IV.

**D-Aspect thérapeutique et devenir des patients:**

**Tableau XXVI : Répartition des patients selon le traitement reçu**

<b>Traitement</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Chimiothérapie</b>	<b>261</b>	<b>95,3</b>
Chirurgie	1	0,4
Chirurgie+ Chimiothérapie	2	0,7
Aucun traitement	10	3,6
Total	274	100

Trois (03) de nos patients avaient bénéficié d'une chirurgie dont deux pour exérèse d'une masse résiduelle et un patient opéré d'emblée en périphérie pour une masse abdominale

**Tableau XXVII** : Répartition des patients selon le protocole de chimiothérapie utilisé

<b>Protocole</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
GFA Cyclo 6-Burkitt	61	22,2
Le sauvetage	26	9,5
<b>LMB 01 modifié</b>	<b>171</b>	<b>62,4</b>
Chimio métronomique	1	0,4
ALCL99	2	0,7
Euro LB02	2	0,7
<b>Aucun traitement</b>	<b>11</b>	<b>4,0</b>
Total	274	100

Le LMB 01 était le protocole le plus utilisé.

**Tableau XXVIII** : Répartition des patients selon l'évaluation de la chimiothérapie à J7 ou après 3<sup>e</sup> cure d'endoxan

<b>Chimiosensibilité</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Chimio-sensible	233	85
<b>Non chimio-sensible</b>	<b>6</b>	<b>2,2</b>
Non précisée	23	8,4
Non applicable	12	4,4
Total	274	100

Six (6) de nos patients étaient non chimio sensible.

**Tableau XXIX** : Répartition des patients selon l'évaluation de la chimiothérapie en fin d'induction

<b>Résultat de l'évaluation</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Rémission complète	85	31
<b>Rémission partielle</b>	<b>107</b>	<b>39,1</b>
Tumeur stable	4	1,5
Progression tumorale	3	1,1
Non applicable	67	24,5
Non précisé	8	2,9
Total	274	100

Plus de la moitié des patients étaient en rémission partielle en fin d'induction

**Tableau XXX** : Répartition des patients selon les complications du traitement

<b>Complication</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Syndrome de lyse tumorale	1	0,4
<b>Toxicité des drogues</b>	<b>172</b>	<b>62,8</b>
Aucune	79	28,8
Non précisée	11	4,0
Non applicable	11	4,0
<b>Total</b>	<b>274</b>	<b>100</b>

Près des 2/3 des patients avaient présenté une toxicité liée aux drogues utilisées

**Tableau XXXI** : Répartition des patients selon le type de toxicité des drogues

<b>Toxicités</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Gastro-intestinale</b>	<b>127</b>	<b>37,13</b>
Hématologique	120	35,09
Infection	88	25,73
Neurologique	5	1,46
Urinaire	1	0,29
Cardiologie	1	0,29
<b>Total</b>	<b>342</b>	<b>100</b>

La toxicité gastro-digestive était la plus fréquente soit 37,13% des cas.



**Tableau XXXII** : Répartition des patients selon le devenir

<b>Devenir</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Rémission complète	150	54,74
<b>Décédé</b>	<b>61</b>	<b>22,26</b>
Perdu de vue	25	9,12
Abandon de traitement	38	13,86
Total	274	100

Le taux de mortalité était de 22,26%

**Tableau XXXIII** : Répartition des patients décédés selon la cause

<b>Causes du décès</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Progression tumorale</b>	<b>37</b>	<b>60,66</b>
Toxicité digestive (mucite, gastro-entérite)	11	18,03
Toxicité hématologique (Anémie, thrombopénie)	13	21,31
Total	61	100

La majorité des patients était décédés d'une progression tumorale.

# COMMENTAIRES ET DISCUSSION

## **VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION :**

Dans notre étude plusieurs aspects méritent d'être rappelés. Le but de notre étude était d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques des LMNH. Notre étude a connu des limites.

### **1. Les limites de l'étude :**

- Manque de complétude de certains dossiers médicaux,
- Difficulté de diagnostic précis chez certains patients,
- Difficulté de réalisation de certains examens biologiques par manque de moyens financiers des parents pour certains mais également insuffisance de plateau technique pour d'autres,
- Difficulté de suivi régulier des patients qui sont perdus de vue ou ne respectent pas les rendez-vous de suivi.
- Le bas niveau socio-économique était un facteur limitant pour une exploration exhaustive du statut immunitaire et la réalisation de certains bilans de suivi du traitement.
- Le caractère rétrospectif de notre étude n'a pas permis d'optimiser le recueil de certains renseignements dans le service de recrutement où les dossiers n'étaient pas standardisés.
- La recherche des facteurs de risque des lymphomes non hodgkiniens n'a pas été exhaustive chez les malades dont les dossiers ont été analysés dans le cadre de notre étude.

Toutes ces difficultés n'ont pas permis d'inclure tous nos patients.

## **2. Aspects socio-épidémiologiques :**

Dans notre étude, les LMNH ont représenté 21,15% des cancers de l'enfant. Ils représentent la première cause d'hospitalisation pour cancer de l'enfant à l'unité d'oncologie pédiatrique de l'hôpital Gabriel Touré. Il existe une nette prédominance des LB qui représentent 254 soit 92,7% des cas de LNH.

D'après la littérature les LNH représentent environ 5 à 10% de toutes les tumeurs malignes de l'enfant, mais leur incidence augment progressivement avec l'âge [22, 23]. Ils représentent habituellement la troisième cause des cancers de l'enfant après les tumeurs cérébrales et les leucémies. La fréquence relative et l'incidence des LNH varient nettement d'un pays à un autre. Environ 500 cas sont diagnostiqués annuellement aux états unis et 7 cas pour 1 million en Europe mettant les LNH la troisième affection maligne dans ces pays après les leucémies et les tumeurs cérébrales [24,25]. En Grande Bretagne, l'incidence annuelle est de 10 pour million avec 100 nouveaux cas diagnostiqués chaque année et représentent ainsi 7% de la totalité des cancers chez l'enfant. Le taux d'incidence et la distribution des différents sous types histologiques sont inconstants à travers le monde, ce qui est évident pour le LB [23].

- **Fréquence :**

Dans notre étude, l'âge des patients variait entre 1 et 15 ans avec une moyenne de 8 ans et un maximum de fréquence entre 6 et 10 ans (46,4 %).

Il y avait une nette prédominance masculine dans les LNH avec un sex-ratio M/F de 1,8 cela est conforme à la littérature. La fréquence varie aussi selon l'ethnie, ainsi aux Etats-Unis, entre 1985 et 1990 et selon le programme « surveillance épidémiologique et résultats définitifs » de l'institut national de cancer, la moyenne d'incidence annuelle des lymphomes chez les enfants caucasiens était 9,1 millions et de 4,6 millions chez les noirs [26]. En Afrique équatoriale, 50% des cancers de l'enfant sont représentés par le LB dont l'incidence est de 5 à 10 pour million d'enfant moins de 16 ans [27]. Les régions endémiques comprennent également la nouvelle Guinée, alors que l'Afrique du nord et l'Amérique du sud sont des régions d'incidence intermédiaire [28]. En Europe et aux Etats unis, 1/3 des lymphomes pédiatriques sont représentés par les lymphomes lymphoblastiques, la 1/2 par des lymphomes à petites cellules (Burkitt and Burkitt-like) et le reste est dominé par les lymphomes à larges cellules. Tandis que dans d'autres régions (sud de l'Inde), la majorité des LNH sont lymphoblastiques [29]. Les LNH peuvent se voir à n'importe quel âge, mais ils sont rares avant l'âge de 2 ans. Le pic de fréquence d'âge est entre 7 et 9 ans. Pour le LB, le pic d'incidence est entre 5 et 8 ans en Afrique central et entre 4 et 5 ans en Afrique du nord. En Europe, le LL est considéré comme une maladie de l'enfant et du jeune adulte, le pic d'incidence est au cours de la deuxième décade [30].

**Tableau XXXIV : Fréquence de survenue des LNH selon les continents**

<b>Fréquence(%)</b>	<b>Notre série</b>	<b>USA</b>	<b>Europe</b>	<b>Asie</b>
<b>Types de LNH</b>				
<b>Lymphome de Burkitt</b>	<b>92,7</b>	<b>40</b>	<b>34,9</b>	<b>19</b>
<b>Lymphome lymphoblastique</b>	<b>2,9</b>	<b>30</b>	<b>39,5</b>	<b>24</b>
<b>Lymphomes diffus à grandes cellules B</b>	<b>3,3</b>	<b>20</b>	<b>9,3</b>	<b>19</b>
<b>Lymphomes anaplasiques</b>	<b>1,1</b>	<b>10</b>	<b>16,3</b>	<b>21</b>

- **La population d'étude :**

Notre population d'étude était constituée d'enfants âgés de 0 à 15 ans chez qui le diagnostic de LNH a été porté.

- **La tranche d'âge :**

La tranche d'âge la plus représentée était [6-10ans] avec un effectif de 127 soit 46,4% des cas. Les âges extrêmes étaient 1 et 15 ans avec un âge moyen de 8 ans. Nos résultats sont conformes à ceux retrouvés par **Irène M.A [2]** dans son étude réalisée en 2008 qui avait retrouvée que la tranche d'âge la plus vulnérable est celle comprise entre 6 -10 ans avec un taux de 58,4%.

Les âges extrêmes étaient de 2 et 15 ans avec une moyenne de 7,5 ans [2]. Ce constat a été retrouvé par Adon A. et coll. qui rapportent dans leur étude, que l'âge moyen au diagnostic est de 7 ou 8 ans [12].

- **Le sexe :**

Dans notre série, le sexe masculin était prédominant avec un taux de 64,6 %. Nos résultats sont conformes à ceux de **Irène M.A** qui avait retrouvé une prédominance masculine (70,8%) soit un sex-ratio M/F=2,4 en faveur des garçons [2]. Nos résultats sont proches des constats faits dans la littérature où le rapport homme/femme est compris entre 2,5 et 3 [11, 12, 20].

- **La provenance des patients :**

La majorité des patients venait de Koulikoro, soit 24,5% des cas. Cela pourra s'expliquer par le fait que l'étude soit faite dans un centre de Bamako dont certains quartiers relèvent administrativement de Koulikoro. Nous avons enregistré également des patients venant des pays voisins avec 9,5% des cas. Dans certains de

ces pays, il n'y a pas d'unité de prise en charge et la proximité avec le Mali ont facilité l'accès à nos services.

- **La profession des parents :**

La majorité des pères étaient cultivateurs et les mères étaient ménagères. Ils n'ont reçu aucune instruction qui pourrait leur permettre de prendre quelque pathologie que ce soit pour ainsi consulter le plutôt possible un médecin en cas de maladie. **Irène M.A** dans son étude en 2008 avait retrouvée aussi que la profession la plus représentée était celle de cultivateur soit 41,5% des cas et que dans la plupart les parents étaient non scolarisés dans 95,8% des cas ; et aussi la quasi-totalité des enfants sont issus des familles à bas niveau socio-économique [2].

Cependant, les facteurs de risques liés notamment à certaines professions (exposition à des insecticides et pesticides) ont été décrits [8, 13]. Ces facteurs n'ont pu être explorés dans notre étude à cause de son caractère rétrospectif. Il est à signaler que le bas niveau socio-économique était souvent un frein à la réalisation de certains examens paracliniques bien que les anticancéreux soient gratuits dans ce cas, en raison d'une expérience pilote avec l'appui du GFAOP.

SAWADOGO D. et coll. en Côte d'Ivoire retrouvaient dans leur étude, une prédominance des patients de classe sociale moyenne ou basse et le niveau socio-économique bas influençait de manière péjorative sur la précocité du diagnostic et le pronostic de la maladie [31]. DOUMBE P. et coll. au Cameroun ont noté que le mauvais état nutritionnel et l'origine sociale faite de précarité constitueraient un facteur favorisant le développement des lymphomes surtout de type Burkitt par l'intermédiaire d'une thymectomie nutritionnelle, supprimant le contrôle des lymphocytes B par les lymphocytes T du thymus [32].



### **3-Aspects cliniques :**

- **Le délai de consultation :**

Le délai maximum de consultation était environ 2 mois dans près de 53% des cas environ, la médiane était de 2 mois avec un minimum de 1 mois, et un maximum 5 mois et un écart type = 1. Cela pourrait s'expliquer par le retard diagnostique car les parents commencent le traitement chez de nombreux tradipraticiens avant de consulter dans un centre de santé et cela variait entre 6 mois ou plus après le début des signes dans beaucoup de cancer. Ce délai court par rapport aux autres cancers seraient dû à la progression rapide des LMNH surtout de type Burkitt. **A.Y.SEGBENA et col** au Togo avaient trouvé un délai moyen de 3 mois [33].

- **Les CDD : circonstances de découvertes.**

Les signes digestifs (masse abdominale, douleurs et distension abdominales) étaient les signes de découverte les plus fréquents avec 44,2% des cas. C'est le corolaire de la fréquence de la localisation abdominale seule avec 44,3% des cas mais également en association avec les localisations maxillaire, thoracique et ganglionnaire périphériques. Ce résultat rejoint celui de **S. Ouédraogo** au Burkina [34] qui trouvait une prédominance de la localisation abdominale à 36% mais contraire à celui d'**A.Y.Segbena** au Togo [33] et **F.Rafaramino** à Madagascar [35] où la localisation maxillo-faciale était prédominante.

- **La sérologie HIV :**

Dans notre étude, la sérologie HIV n'était positive que chez 3 de nos patients soit 1,09% des cas rejoignant ainsi la prévalence nationale qui est de 1,2% [36].

- **L'état nutritionnel :**

Près de la moitié (39,8 %) de nos patients présentait une malnutrition. Ce taux de malnutrition reste très élevé par rapport au taux national qui est de 15% [36]. Cela s'explique non seulement par la localisation maxillo-faciale du Burkitt avec déchaussement des dents rendant difficile l'alimentation ou une masse abdominale avec compression digestive mais également par la chimiothérapie et ses corollaires de toxicité digestive à type de gastro-entérite et de mucite. Elle est associée à une forte létalité probablement liée au manque de nutritionniste dans l'équipe de prise en charge.

- **Les types de Lymphomes :**

Le lymphome de **Burkitt** représentait 92,7% des cas des LMNH dans notre série. La plupart des lymphomes de Burkitt était au stade III de Murphy (73,4%).

Nos résultats sont supérieurs aux données de la littérature estimant entre 50 et 60% le lymphome de Burkitt [37] et aux données générales qui trouvaient 40-50% de stade III [38]. La recherche de blastes dans le LCR n'étant pas faisable, l'extension neuroméningée a été jugée sur le seul critère clinique, ce qui minimiserait la fréquence du stade IV. Nous n'avons pas retrouvé de stade I de Murphy (revoir alignement des idées). Cette fréquence élevée de stades avancés serait dû au retard diagnostique.

#### **4. Aspects thérapeutiques et devenir :**

Tous les cas de Burkitt ont été traités soit avec la monothérapie « cyclo-Burkitt » à 6 cures ou le protocole LMB01 modifié dit de « Sauvetage ».

Selon une étude multicentrique du GFAOP sur la monothérapie du Burkitt par le cyclophosphamide, la rémission complète était de 47% avec 33% de survie sans

évènement [39]. Dans sa localisation maxillo-faciale, **Togo B et coll.** trouvaient 37,5% de rémission complète après 3 cures de « cyclo-Burkitt » [40].

Le protocole LMB 01 modifié a été appliqué chez 62,4% des patients. Trois malades avaient bénéficié d'une chirurgie dont deux pour exérèse d'une masse résiduelle et un patient opéré d'emblée en périphérie pour une masse abdominale dont l'anatomopathologie avait conclu à un Burkitt. La majorité des patients (85%) était sensibles à la chimiothérapie à J7 ou à la 3<sup>e</sup> dose de cyclophosphamide selon les protocoles utilisés. Mais en fin d'induction, plus de la moitié des patients n'étaient qu'en rémission partielle avec 39,1% des cas. La toxicité des drogues était essentiellement gastro-digestive avec 37,13% des cas suivie de celle hématologique et l'infection avec respectivement 35,09% et 25,73% des cas. La majorité de nos patients, soit 54,74% était en rémission complète en fin de chimiothérapie, environ 9% des cas était perdu de vue après la fin de la chimiothérapie et le plus souvent en rémission complète. En fin de chimiothérapie et en rémission complète, certains parents habitant loin du centre ne trouvent pas la nécessité de faire le déplacement avec la disparition de la masse de leur enfant.

Nous avons enregistré peu d'abandon de traitement (13,86%) car les cures sont faites en hospitalisation et les parents sont impressionnés par la régression rapide de la masse. Le taux de mortalité était de 22,26% qui est similaire à ceux d'**A.Y. Segbena au Togo [33]**, **F. Rafaramino** à Madagascar [35] et **S. Ouédraogo** au Burkina [34] qui sont respectivement 25% ; 22,5% et 18%.

- **Les autres lymphomes non Hodgkiniens :**

La plupart des patients ont été traités selon les protocoles du lymphome de type Burkitt quelque soit le caractère anatomopathologique et le phénotype suspecté du lymphome (Lymphoblastique, anaplasique à grande cellule, B à grande cellule

diffus), l'immunophénotypage n'étant pas disponible. D'où toute la difficulté de prise en charge et la fréquence des échecs thérapeutiques. Ce choix thérapeutique est lié à la durée longue des protocoles des lymphomes T dont le coût reste exorbitant pour nos pays à ressource limitée. A cela s'ajoute l'insuffisance du traitement de support, surtout la disponibilité inconstante des produits sanguins labiles.

## **CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

## **VII. CONCLUSION :**

Malgré les insuffisances d'ordre méthodologique cette étude nous a permis de constater que les LMNH occupent la première place des cancers pédiatriques dans notre unité. La localisation abdominale était la plus fréquente contrairement aux données globales selon lesquelles le Burkitt maxillo-facial est le plus fréquent en Afrique sub-saharienne. Cependant la quasi-totalité des lymphomes était de type Burkitt (92,7%) dont la majorité était au stade III de Murphy (73,4%). La toxicité des drogues était essentiellement gastro-digestive et hématologique. Le taux de RC était considérable en fin de chimiothérapie. Nous avons constaté une fréquence faible de perdu de vu. L'infection était la principale cause de décès en dehors de la progression tumorale.

## **VIII. RECOMMANDATIONS :**

Au terme de cette étude nous recommandons :

### **Aux autorités**

- ✓ Créer à Bamako un centre de prise en charge pédiatrique globale des enfants atteints de cancer comportant en son sein la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie ;
- ✓ Créer des unités de prise en charge du cancer dans les régions ;
- ✓ Construire une maison d'hébergement des parents et enfants malades venant de loin ;
- ✓ Rendre disponible les antimétabolites et les consommables médicaux ;
- ✓ Instaurer des programmes de formation et de recyclage régulier du personnel médical et paramédical dans la prise en charge du cancer de l'enfant ;
- ✓ Organiser des campagnes régulières de sensibilisation des populations sur le cancer de l'enfant.

### **Aux partenaires**

- ✓ Accompagner les autorités dans la mise en œuvre de ses politiques de santé (financier, matériels, structurels)

### **Au personnel de santé**

- ✓ Une collaboration étroite entre les centres de santé périphériques et les centres de 3<sup>e</sup> niveau d'une part, et entre les différentes disciplines du 3<sup>e</sup> niveau d'autre part, dans la gestion des malades ;
- ✓ S'atteler au recyclage et à la formation continue ;
- ✓ Travailler dans un cadre multidisciplinaire pour une meilleure prise en charge des patients atteints de cancer ;

### **Aux populations**

- ✓ S'informer sur les signes et la prise en charge du cancer ;
- ✓ Consulter tôt un médecin devant tous symptômes pour ne pas retarder le délai de prise en charge.



# BIBLIOGRAPHIE

## IX. Bibliographie :

1. **Boudhar A.** Les lymphomes non hodgkiniens de l'enfant aspects épidémiologiques, Histopathologiques et évolutifs (à propos de 36 cas) thèse médecine 2013 université Sidi Mohammed ben abdellah faculté de médecine et de pharmacie.
2. **Irène M. A.** Les lymphomes malins non Hodgkiniens pédiatriques à localisation o.r.l. et cervico-faciale (à propos de 24 cas), thèse méd. 2008 Université de Bamako Faculté de Médecine et Odontostomatologie.
3. **Togo P.** Aspects épidémiologiques et cliniques des LMNH dans l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré de Bamako. Mémoire méd. 2015.
4. **Togo B. et al.** Épidémiologie et pronostic des cancers pédiatriques au CHU Gabriel-Touré de Bamako (Mali). Med Santé Trop 2014; 24: 73-77
5. **Mecifi R. et col.** Profil histo-épidémiologiques des lymphomes malins non hodgkiniens chez l'enfant au centre Émir Abdelkader d'Oran Centre anti cancer Émir-Abdelkader, Oran, Algérie P-196.
6. **Fattorusso V., Ritter O.** Hématologie: Lymphomes malins non hodgkiniens. Vademecum clinique du diagnostic au traitement, p.565-568. ©Masson, 2004.
7. **Coiffer B.** Lymphomes malins non hodgkiniens. Manuel pratique d'hémo-cancérologie et de chimiothérapie. Chap.27, p.535-549. Editions Frisson-Roche, Paris 1996.
8. **Mouaha J.A.** Aspects épidémiologiques, cliniques et histopronostiques des lymphomes malins non hodgkiniens en médecine adulte au point « G » à Bamako (à propos de 45 cas) Thèse Med., Bamako, 2001, 36p.

9. **Daly-Schweitzer N.** Lymphomes non hodgkiniens. Abrégés cancérologie clinique, chap.28, p427-430. © Masson, Paris, 1998.
10. **Solal-Celigny Ph., Brousse N., Fermé Ch., Gisselbrecht Ch, Reyes F., Coiffier B.** Epidémiologie des lymphomes. Lymphomes p.22-28, Paris 1997, édition Frison-Roche.
11. **Solal-Celigny J.-Ph., Gérard Ganem.** Lymphomes non hodgkiniens. Hématologie: précis des maladies du sang. Chap.x, p.106-127, tome II.
12. **Adon A., Vassal G., Hartmann O., Couanet D., Patte C.** Les lymphomes malins non hodgkiniens. [www.igr.fr](http://www.igr.fr); De la recherche à la vie, P.1-17 © Institut Gustave- Roussy, Janvier 2004. Visité le 23 juillet 2017 à 13h45min.
13. **Herbrecht R.**Lymphomes non hodgkiniens. P.381-388, Université Louis Pasteur de Strasbourg (ULP), Faculté de Médecine: <http://www-ulpmed.u-strasbg.fr>; visité le 30/07/2017.
14. **Diallo D. A, Cissoko L. S., Cissoko Y., Diallo Y., Baby M.,Mouhaha J., Diop C.T., Dembélé M., Sidibé A. T., NDjinga NDjinga V., SalissouG.M., Dicko M.S., Traoré H. A.** Epidémiologie actuelle des hémopathies malignes dans les services d'hématologie oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du Point G, Bamako, Mali. Mali Médical 2005, p. 1-8, Tome XX, N° 4.
15. **Derbel M., Ben Zina Z., Sellami D., Ben Ayed H., Haabouni M., Daoud J., Frikha M., Abdelmoula M.** Exophtalmie et cécité révélant un lymphome malin non hodgkinien ethmoïdo-maxillaire à cellules T. J.Fr.Ophtalmol., 1999 ; 22, 5, 566-570 © Masson, Paris.
16. **Bernard J.,Lévy J.-P.,Varet B.,Clauvel J.-P.,Rain J.-D.,Sultan Y.** Les hémopathies malignes du tissu lymphoïde : Lymphomes non hodgkiniens. Abrégé Hématologie, p.288-292, 9ème édition Masson.

17. **Tran Ba Huy P.** Adénopathies cervicales métastatiques: Les lymphomes non hodgkiniens. O.R.L collection universités francophones, 1996, p.61, AUPELF/UREF, Ellipses.
18. **Garnier Delamare.** Dictionnaire des termes de médecine. P.853, 27ème édition, Maloine.
19. **Frappaz D., Bouffet E., Philip T.** Le lymphome de Burkitt. Manuel pratique d'hémato-cancérologie et de chimiothérapie. Chap.27, p.550-557. Editions Frisson-Roche, Paris 1996.
20. **Carol S. Portlock.** Maladies hématologiques: lymphome non hodgkiens. CECIL: Traité de médecine interne, chap.145, p. 942-946.
21. **Kaiser J. M.** Revue d'évaluation sur le traitement: Prévention et traitement des principaux effets indésirables lié au cancer et à son traitement. Dossier du CNHIM 2001, tome XXII, 1-2, p.45-64.
22. **ES. Gray, NM. Smith.** Pediatric surgical pathology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995.
23. **R. West.** Childhood cancer mortality: International comparisons 1955-1974. World Health Statistics 1984, 3: 798,
24. **C. Patte.** Non-hodgkinien's Lymphoma. European journal of cancer, vol 34 N 31998, pp 359-363.
25. **A. Shad, I. Magrath.** Non-Hodgkin's lymphoma. Pediatrics clinics of north America 1997, volume 44 number 4.
26. **LA. Ries, RW. Miller, M. Smith:** Cancer in children (ages 0-14 and ages 0-19). In Miller B, Ries LA, Hankey B (eds): SEER Cancer Statistics

Review, 1973-1990. US Dept of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD

27. **IT. Magrath.** African Burkitt's lymphoma: History, biology, clinical features, and treatment. *Am J Ped Hem Onc* 1991; 13:222-246.
28. **I. Magrath.** Small non cleaved cell lymphoma. In: Magrath I (ed) *The Non-Hodgkin's lymphomas.* Edward Arnold/Hodder and Sloughton, 1990 London: pp 256-278.
29. **FF. Madanat, SS. Amr, MS. Tarawneh, et al.** Burkitt's lymphoma in Jordanian children: Epidemiological and clinical study. *J Trop Med and Hyg* 1986, 89:189-191.
30. **J-Y. Blay, D.Louis, E. Bouffet, P. Thiesse, P. Biron, M. C. Favrot, M. Brunat-Mentigny, T. Philip.** Management of non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood reviews* 1991, 5: 90-97.
31. **Sawadogo D., Koffi K. G., Apie J., Hien F., Sangaré A.** Etude de quelques facteurs pronostics des lymphomes malins non Hodgkiniens non Burkitt en milieu tropical urbain en Côte d'Ivoire *Médecine d'Afrique Noire* 2001 - 48 (7), p. 296-299.
32. **Doumbé P., Mbakop A., Essomba Mboumi M. T., Obama M.T., Kago I., Gonsu J., Santiago M., Tetanye E.** Lymphomes de Burkitt chez l'enfant au Cameroun: Aspects descriptifs et anatomo-cliniques. *Bull cancer* 1997, 84 (4): 379-83.
33. **Segbena A.Y., Kueviakue M., Vovor A., Tatagan-agbi K., Assimadi K., Napo-koura G.A., Kpodzro K.** Le lymphome de Burkitt au Togo, aspects épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif. *Médecine d'Afrique Noire* : 1997, 44 (3)

34. **Ouedraogo S.** Devenir des patients souffrant de lymphome de burkitt stades III ou IV pris en charge selon le protocole lmb09 dans le service de pédiatrie du CHU-YO du 15 mars 2009 au 14 mars 2012. Thèse méd, Ouagadougou 2013
35. **Rafaramino F., Maminirina R. A. M., Razafindrabe J. A. B., Rabarijaona L., Randriamampandry A., Rakotobe P.** Le lymphome de Burkitt de l'enfant à Madagascar. Formes anatomo-cliniques, aspects thérapeutiques et évolutifs. Bull Soc Pathol Exot, 2001, 94, 5, 389-393
36. **République du Mali.** Enquête démographique et de Santé du Mali, 4e édition (EDSM-IV); 2006. <http://www.dnsi.gov.ml>
37. **Bertrand Y., Garnier N.** Les lymphomes malins non Hodgkiniens de l'enfant et de l'adolescent ; Réseau Espace Santé-Cancer Rhône-Alpes ; les référentiels, fiche tumeur ; Janvier 2014.
38. **Worch J., Rohde M., Burkhard B.** Mature B-Cell Lymphoma and Leukemia in Children and Adolescents—Review of Standard Chemotherapy Regimen and Perspectives. Pediatric Hematology and Oncology, 30:465–483, 2013
39. **Traoré F., Coze C., Atteby J-J. et al.** Cyclophosphamide Monotherapy in children with Burkitt lymphoma: A study from the French-African Pediatric Oncology Group (GFAOP). Pediatric Blood Cancer. 2010; 56:70–76.
40. **Togo B., Keïta M., Medefo Dai., Traoré F., Sidibé T.** Le lymphome de Burkitt à localisation maxillo-faciale en milieu pédiatrique au CHU de Bamako, Bamako : à propos de 24 cas. Médecine tropicale. 2008.68.6 P601.

## X. ANNEXES

**Annexe1: Tableau xxxv: Classification cellulaire des lymphomes non hodgkiniens**

<b>Groupe de LNH</b>	<b>Caractéristiques histologiques</b>	<b>Cellules immunitaires impliquées</b>	<b>Présentation Clinique</b>	<b>Anomalie chromosomique tumorale</b>
Lymphome de Burkitt (50-60% des cas)	Prolifération d'architecture diffuse, cellules de taille moyenne, non cohésives, nombreuses mitoses, noyau rond.	B matures monoclonales	Majoritairement intraabdominal (dans les cas sporadiques) joue (dans les cas endémiques)	Translocation impliquant de chromosome 8 (gène C-myc)
Lymphome lymphoblastique (25-35% des cas)	Prolifération d'architecture diffuse, cellules de taille moyenne, noyau convoluté ou non.	Précurseurs T	Médiastinal	Translocations impliquant dans quelques cas, les chromosomes 7 ou 14 (gènes des récepteurs T)
		Précurseur B	Sous-cutané Osseux	
Lymphome diffus à grandes cellules B ( $\leq 10\%$ des cas)	Prolifération d'architecture diffuse, cellules de grande taille	B matures	Abdominal, médiastinal, osseux	Translocation impliquant, dans certains cas, les chromosomes 8 ou 3
Lymphome anaplasique à grandes cellules ( $\leq 10\%$ des cas)	Infiltration ganglionnaire des sinus sous capsulaire. Cellules tumorales volumineuses nombreuses mitoses	T ou nulles (pas de marqueur T ou B retrouvé)	Ganglionnaire, cutané	Translocations impliquant les chromosomes 5 et 22



## **Annexe 2: Conduite du traitement (GFAOP Décembre 2004)**

### **Schéma général:**

#### **. Hyperhydratation alcaline**

- systématique, débiter 24h avant le cyclophosphamide
- 3 L/m<sup>2</sup>/j: 2/3 sérum glucosé 5% + 1/3 sérum bicarbonaté 14% maintenir diurèse à 100ml/m<sup>2</sup>/h (si besoin furosémide 1-2mg/kg)
- durée alcalinisation: au moins 48h, jusqu'à normalisation de l'uricémie.
- durée hyperhydratation à 3 L/m<sup>2</sup>/j jusqu'à la fin de la lyse tumorale (biologique).
- puis hydratation standard jusqu'à J7.

#### **. Allopurinol (zyloric)**

- Systématique, débiter en même temps que l'hyperhydratation, durée généralement de 5-7jrs.

Allopurinol: 10 mg/kg/j en 2prises.

#### **. Adaptation des apports d'électrolytes**

- pas de potassium dans la perfusion sauf hypokaliémie+++
- calcium sauf en cas d'hypocalcémie
- si hypercalcémie initiale: réduire (diurèse, corticoïdes) avant le début de l'alcalinisation.

. Surveillance: masse tumorale, poids, diurèse, pouls, tension artérielle, Ionogramme, urée, créatininémie, pH urinaire.

### **Protocole GFA cyclo-Burkitt 2005**

Première cure de 3 injections de cyclophosphamide et 3 intra-rachidiennes de méthotrexate +hydrocortisone, aux jours 1, 8, 15.

**Endoxan: 40 mg/kg (1,20 gr/m<sup>2</sup>),** en bolus IV, et poursuite de la perfusion alcaline en cours en fonction des dosages sanguins (acide urique, urée, créatininémie) et du pH urinaire qui doit rester alcalin.

**Méthotrexate (ledrtrexate) 15 mg** avec **Hydrocortisone 15 mg** en injection intrarachidienne. (Le même jour que l'endoxan).

**N.B:** Chaque injection d'Endoxan n'est faite que si

- polynucléaires  $\geq 1000$
- plaquettes  $\geq 100\ 000$
- Apyrétique, pas d'infection clinique
- diurèse abondante, alcaline

Sinon retarder la chimiothérapie de 2, au maximum 3 jours, et refaire les examens.

### **Protocole de « sauvetage »: COPM et CYM**

**Induction:** 2cures de COPM

Vincristine: 2 mg/m<sup>2</sup> IV J1  
Prednisone: 60 mg/m<sup>2</sup> P.O ou IV J1 à J5 en 2 prises puis arrêt sur 3jrs  
Cyclophosphamide: 500 mg/m<sup>2</sup> IV J2, 3, 4 (250mg/inj) matin et soir  
+ Hyperhydratation  
Méthotrexate HD: 3g/m<sup>2</sup> IV (en 2h) J1  
Acide folinique: 15 mg/m<sup>2</sup>/prise P.O J2 à J5 (commencer 24h après le MTX HD: 12 prises à intervalle de 6h)  
Méthotrexate + Hydrocortisone IR: 15mg de chaque IR J2 et J6

**Consolidation: 2cures de CYM** (dès que possible :

Polynucléaires>1000; Plaquettes>100 000)  
Méthotrexate HD: 3g/m<sup>2</sup> IV (en 2h) J1  
Acide folinique: 15mg/m<sup>2</sup>/prise P.O J2 à J4 (commencer 24h après MTX HD, 12prises à 6h d'intervalle)  
Cytarabine: 100mg/m<sup>2</sup>/j SC J2 à J6 (50mg/m<sup>2</sup>/inj, matin et soir)  
Méthotrexate\*+ Hydrocortisone: 15mg de chaque IR\*\* J2  
Cytarabine + Hydrocortisone: 30mg + 15mg IR\*\* J7  
Intervalle entre les cures (le plus court possible)

°1ère – 2ème COPM: 18jrs (J1 à J18) PN≥1000; Plaquettes≥100 000

°Idem « consolidation »

\*attention MTX IR: forme sans conservateur (Ledertrexate).

(N.B : Après 3cures de cyclo-burkitt si la réponse n'est pas bonne, changement de protocole soit « sauvetage », soit « LMB 2001 modifié »)

**Protocole GFAOP/LMB2001 modifié**

**Groupe A:** Stade I réséqués et stade II abdominaux

2 cures COPAD (2ème COPAD faite après récupération hématologique, en général<21jrs après COPAD1)

Vincristine: 2mg/m<sup>2</sup> (max.2mg) J1 et J6

Endoxan: 250mg/m<sup>2</sup>/12h J1, J2, J3

Adriamycine: 60mg/m<sup>2</sup> J1

Prednisone: 60mg/m<sup>2</sup> P.O en 2 prises J1 à J5 puis arrêt sur 3jrs.

**Groupe B:** Stade I et II non réséqués, stade III et stade IV

(Moelle osseuse<25% et SNC-)

COP, 2 COPADM, 2 CYM

•Préphase: COP

Vincristine: 1mg/m<sup>2</sup> J1

Endoxan: 300mg/m<sup>2</sup> J1

Prednisone: 60mg/m<sup>2</sup> P.O en 2prises J1 à J7

Méthotrexate: 15mg (dose fonction de l'âge) IR J1

Hydrocortisone: 15mg (dose fonction de l'âge) IR 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.

•**Induction:** COPADM1 et COPADM2

-**Le COPADM1** est débuté à J8 du COP

Vincristine: 2mg/m<sup>2</sup> (max.2mg) J1

Endoxan: 250mg/m<sup>2</sup>/12h J2, J3, J4

Adriamycine: 60mg/m<sup>2</sup> J2

Méthotrexate HD: 3g/m<sup>2</sup> en perfusion de 3h J1

Acide folinique: 15mg /m<sup>2</sup>/6h (total de 12prises) à débiter à H24 du MTX HD.

Prednisone: 60mg/m<sup>2</sup> en 2prises J1 à J5 puis arrêt en 3jours.

Méthotrexate: 15mg (dose fonction d'âge) J2

Hydrocortisone: 15mg (dose fonction d'âge) J2

-**Le COPADM2** débuté dès récupération hématologique mais pas moins de 16jrs après le début du COPADM1 (COPADM2 débuté entre J18 et J21 du COPADM1).

•**Consolidation:** CYM1 et CYM2

Le **CYM1** est débuté dès récupération hématologique.

Méthotrexate HD: 3g/m<sup>2</sup> en perfusion de 3h J1

Acide folinique: 15mg/m<sup>2</sup>/6h (total de 12prises, à débiter à H24 du MTX HD)

Cytarabine: 100mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 24h J2 à J6

Méthotrexate: 15mg (dose fonction de l'âge) IR J2

Hydrocortisone: 15mg (dose fonction de l'âge) IR J2

Cytarabine: 30mg (dose fonction d'âge) IR J7

Hydrocortisone: 15mg (dose fonction d'âge) IR J7

**Evaluation:** toute masse résiduelle ≥5cm à la sortie de l'aplasie du CYM1 doit être enlevée: si histologie- continuer avec CYM2

Si histologie + traitement selon le groupe C à partir du CYE1

**Groupe C:** Stade IV avec moelle osseuse ≥25% et/ou SNC+)

COP, 2 COPADM, 2 CYM, **séquence1, séquence2, séquence3, séquence4.**

\***Préphase:** COP

Vincristine: 1mg/m<sup>2</sup> (max.2mg) J1

Endoxan: 300mg/m<sup>2</sup> J1

Prednisone: 60mg/m<sup>2</sup> P.O en 2prises J1 0 J7

Méthotrexate: 15mg (dose fonction de l'âge) IR J1, J3, J5

Hydrocortisone: 15mg (dose fonction de l'âge) IR J1, J3, J5

Cytarabine: 30mg (dose fonction de l'âge) IR J1, J3, J5

Acide folinique: 15mg/m<sup>2</sup>/12h J2, J4

Evaluation: à J7 du COP, en cas de réponse (RP<20%), le patient doit être considéré en échec.

\*induction: COPADM1 et COPADM2

**COPADM1** débiter à J8 du COP

Vincristine: 2mg/m<sup>2</sup> (max.2mg) J1

Endoxan: 250mg/m<sup>2</sup>/12h J2, J3, J4

Adriamycine: 60mg/m<sup>2</sup> J1

Méthotrexate HD: 8g/m<sup>2</sup> en perfusion de 4h J1

Acide folinique: 15mg/m<sup>2</sup>/6h (total 12 prises) à débiter à H24 du MTX HD

Prednisone: 60mg/m<sup>2</sup> P.O en 2prises J1 à J5 puis arrêt en 3jours

Méthotrexate: 15mg (dose fonction de l'âge) IR J2, J4, J6

Hydrocortisone: 15mg (dose fonction de l'âge) IR J2, J4, J6

Cytarabine: 30mg (dose fonction de l'âge) IR J2, J4, J6

**COPADM2**: débiter la cure dès récupération hématologique mais avant J16 de COPADM1.

Vincristine: 2mg/m<sup>2</sup> (max.2mg) J1

Endoxan: 500mg/m<sup>2</sup>/12h J2, J3, J4

Adriamycine: 60mg/m<sup>2</sup> J2

Méthotrexate HD: 8g/m<sup>2</sup> en perfusion de 4h J1

Acide folinique: 15mg/m<sup>2</sup>/6h (total 12 prises) à débiter à H24 du MTX HD

Prednisone: 60mg/m<sup>2</sup> P.O en 2prises J1 à J5 puis arrêt en 3jours

Méthotrexate: 15mg (dose fonction de l'âge) IR J2, J4, J6

Hydrocortisone: 15mg (dose fonction de l'âge) IR J2, J4, J6

Cytarabine: 30mg (dose fonction de l'âge) IR J2, J4, J6

\*Consolidation: **CYE1 et CYE2**

**CYE1**: cure à débiter dès récupération hématologique mais avant J16 du COPADM2.

Aracytine: 50mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 12h, de 20h à 8h le jour

Suivant J1 à J5

Aracytine : 3g/m<sup>2</sup> en perfusion de 3h, de 8h à 11h J1 à J5

VP6 (Etoposide) : 200mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 2h, de 14h à 16h J2 à J5

**CYE2**: cure identique au CYE2, à débiter dès récupération hématologique.

Evaluation: toute masse résiduelle ≥5cm à la sortie d'aplasie du CYE2 doit être enlevée: si histologie- continuer les séquences

Si histologie+ patient en échec thérapeutique

\*Entretien: séquence 1 à 4

**Séquence1**:

Vincristine: 2mg/m<sup>2</sup> (max.2mg) J1

Endoxan: 500mg/m<sup>2</sup> J2, J3

Adriamycine: 60mg/m<sup>2</sup> J2

Méthotrexate HD: 8g/m<sup>2</sup> en perfusion de 4h J1

Acide folinique: 15mg/m<sup>2</sup>/6h (total 12 prises) à débiter à H24 du MTX HD

Prednisone: 60mg/m<sup>2</sup> P.O en 2prises J1 à J5 puis arrêt en 3jours

Méthotrexate: 15mg (dose fonction de l'âge) IR J2

Hydrocortisone: 15mg (dose fonction de l'âge) IR J2

Cytarabine: 30mg (dose fonction de l'âge) IR J2

**Séquence 2:** Aracytine 50mg/m<sup>2</sup>/12h SC J2 à J5

VP6 150mg/m<sup>2</sup> J1 à J3

**Séquence 3:** Vincristine: 2mg/m<sup>2</sup> (max.2mg) J1

Endoxan: 500mg/m<sup>2</sup> J1, J2

Adriamycine: 60mg/m<sup>2</sup> J1

Prednisone 60mg/m<sup>2</sup> P.O en 2prises J1 à J5 puis arrêt en 3jrs

**Séquence 4:** même que séquence 2

Evaluation en cours du traitement

**Groupe B:** 1ère évaluation à J7 du COP

2°évaluation après le CYM1

**Groupe C:** 1°évaluation à J7 du COP

2ème évaluation après le CYE2

Tableau XXXVI: Adaptation des doses pour les IR en fonction de l'âge

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

**Annexe 3: Tableau XXXVII: grade de toxicité des anticancéreux**

TOXICITE	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
<b>HEMATOLOGIQUE</b>	N	>10	8-10	6,5-7,9	<6,5
Hémoglobine : g/dl	>4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0
Leucocytes : 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>2,0 WNL	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	<0,5
Granulocytes : 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	aucune	>75	50-74,9	25-49,9	<25
Plaquettes : 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>		Légère, pas de transfusion	Importante, 1à2u Transf/épi	Importante, 3à4u Transf/épi	Massive, >4u Transf/épi
Hémorragie					
<b>PEAU, EPIDERME ET INFECTIONS</b>					
Infection	Aucune	Légère	Modérée	Sévère	Risque vital
Fièvre en l'absence d'infection	Aucune	37,1-38°c	38,1-40°c	>40°c Pdt 24H	>40°c pdt 24H ou avec hypotension
Allergie	Aucune	Rash cutané Transitoire, Fièvre médicamenteuse < 38°c	Urticaire déclenché par médicament, fièvre=38°c Broncho spasme léger	Maladie sérique, Bronchospasme Nécessitant 1 traitement parentéral	Anaphylaxie
Peau	Aucune toxicité ou pas de changement	Eruption maculeuse, papuleuse ou érythémateuse par endroit : asymptomatique	Eruption maculeuse, papuleuse par endroit avec	Eruption maculeuse, papuleuse ou vésiculeuse généralisée et symptomatique	Dermite exfoliative

			prurit ou autres symptômes associés		
Alopécie	Aucune	Légère perte des cheveux	Perte importante ou totale		
<b>DIGESTIVE</b> <b>BIOLOGIE</b> -Bilirubine -SGOT/SGPT -Alc.phosph. ou $5N\mu$	N N N	$\leq 2,5 \times N$ $\leq 2,5 \times N$	1,5-3 $\times N$ 5,1-20 $\times N$ 5,1-20 $\times N$	1,5-3 $\times N$ 5,1-20 $\times N$ 5,1-20 $\times N$	$>3,0 \times N$ $>20,0 \times N$ $>20,0 \times N$
Stomatite	Aucune	Ulcère indolores, érythème, légèrement endolori	Douleur, érythème œdème ou ulcère mais peut encore manger	Douleur, érythème, œdème ou ulcère et ne peut plus manger	Nécessite un support parentéral ou entéral
Nausée	Aucune	Capable de manger des quantités raisonnables	Prise alimentaire suffisante mais diminuée	Très nette diminution des possibilités de manger	
Vomissement	Aucune	1 épisode par 24h	2-5 épisodes par 24h	6-10 épisodes par 24h	$>10$ épisodes par 24h ou support parentéral nécessaire

Diarrhée	Aucune	Augmentation de 2-3 selles par rapport à la période thérapeutique	Augmentation de 4-6 selles ou diarrhée nocturne ou crampe intestinale modérée	Augmentation de 7-9 selles ou incontinence anale ou crampe intestinale sévère	Augmentation $\geq 10$ selles/j ou diarrhée sanglante ou support parental nécessaire.
<b>CARDIAQUE</b> Trouble du rythme	Aucun	Asymptomatique, transitoire, ne demandant aucune thérapie.	Récurrent, persistant, mais ne demandant pas de traitement	Demandant un traitement.	Nécessitant un Monitoring ou présence d'1 hypotension artérielle ou d'1 tachycardie ventriculaire ou d'1 fibrillation.
Fonction cardiaque	Aucune	Asymptomatique, Diminution de la La fraction d'éjection $< 20\%$ du chiffre antérieur au repos.	Asymptomatique diminution $\geq 20\%$ du chiffre de base au repos.	Insuffisance cardiaque congestive légère répondant au traitement	Insuffisance cardiaque congestive sévère ou réfractaire
Ischémie cardiaque	Aucune	Aplatissement de l'onde T non spécifique	Asymptomatique modification du segment ST et de l'onde	Angine de poitrine sans évidence d'infarctus	Infarctus aigu du myocarde



			T suggérant une ischémie		
Péricardique	Aucune	Epanchement asymptomatique ne nécessitant pas d'intervention	Péricardite clinique (frottement, douleur thoracique, modification électrique)	Epanchement symptomatique nécessitant un drainage	Tamponnade : drainage nécessaire en urgence
Echographie cardiaque : % de raccourcissement du diamètre du ventricule gauche	> 30%	> 25% ≤ to 30 %	>20% ≤ to 25%	> 15% ≤ to 20%	≤ to 15%
Hypotension	Aucune ou pas de changement	Changement ne nécessitant pas de traitement (hypotension orthostatique transitoire incluse)	Nécessite un apport de macromolécules ou autre traitement mais pas d'hospitalisation	Nécessite un traitement et l'hospitalisation. Résolution en moins de 48h après arrêt de l'agent causal	Thérapeutique et hospitalisation nécessaire plus de 48h après arrêt de l'agent causal.
Hypertension artérielle	Aucune ou pas de changement	Asymptomatique augmentation transitoire de >20 mm Hg ou	Augmentation récidivante ou	Nécessite un traitement	Crise aigue hypertensive

	ent	>150/100. Pas de traitement nécessaire	persistante >20 mm Hg ou >150/100. Pas de traitement nécessaire		
<b>POUMONS</b> PA O <sub>2</sub> DL CO CV Fonction	> 90 100 – 75% 100 – 75 Aucune ou pas de changem ent	80 – 89 74 – 65% 74 – 65% Asymptomatique anomalie à l'effort important	65 – 79 64 – 55% 64 – 55% Dyspnée au moindre effort	50 – 64 54 – 40% 54 – 40% Dyspnée lors des activités normales	< 49 <40% <40% Dyspnée au repos
<b>RENALE</b> - Créatinine - Protéinurie - Hématurie	N Sans changem . Négative	< 1,5 ×N 1+< 3g/l Microscopique	1,5 – 3 ×N 2 – 3+ ou 3 – 10g/l Macrosc opique sans caillot	3,1 – 6 ×N 4+ or >10g/l Macroscopique avec caillot	>6,0 ×N Sd nephrotique Nécessite des transfusions
<b>ELECTROLYTE</b> S SANGUIN Na+ mm/l K+ mm/l Ca++ mm/l Mg++ mm/l	135 – 145 3,5 – 5,4 2,15 – 2,59 1,5 – 2	146 – 149 130-134 5,5 – 5,9 3,1-3,4 2,6 – 2,89 1,9–2,1 1,2 – 1,4	150 – 155 125-129 6 – 6,5 2,6-3 2,9 – 3,09 1,7-1,89 0,9 – 1,1	156 – 164 116-124 6,5 – 6,9 2,1-2,5 3,1 – 3,3 1,5-1,69 0,6 – 0,8	≥165 ≤115 ≥7 ≤2 >3,3 <1,5 <0,6
Filtration	≥90	60 - 89	40 - 59	20 - 39	≥ 19

glomérulaire (G.F.R) ml/min/1,73m <sup>2</sup>					
Toxicité tubulaire	Aucune	Augmentation $\beta$ 2 microglobuline et/ou du lysozyme dans les urines. Hyperamino-Acidurie légère (HAA)	Diminution de la réabsorption du phosphore (TRP 75 – 85%) glycosurie <10 mol/l HAA modéré	Sd de Debre de Toni-Franconi. Rachitisme hypophosphatémiq ue, tétanie. Acidose métabolique Hyperchloraémique, polyurie et déshydratation	Substitution ionique nécessaire et prolongée ( $\geq$ 5 ans) ou insuffisance rénale progressive
Toxicité tubulaire distale Osmolalité urinaire au réveil (mOsm/kg)	$\geq$ 600 Ou réponse normale au DDAVP	500 - 599	400 - 499	Pas de symptôme mais 300 – 399 avec aucune réponse à la DDAVP	Diabète insipide néphrotique ou <300 sans réponse à la DDAVP
<b>NEUROLOGIQUE</b> Cortical	Aucune	Somnolence légère ou agitation	Somnolence nette ou agitation	Somnolence sévère, agitation, confusion, désorientation ou hallucinations	Coma, convulsions encéphalopathie toxique
Cérébelleux	Aucune	Incoordination légère adiadococcinesie	Tremblement intentionnel, dysmétrie, paroles embrouillées	Ataxie locomotrice	Nécrose cérébelleuse
Troubles de	Aucune	Anxiété légère ou	Anxiété	Anxiété sévère	Idée

l'humeur		dépression	modérée ou dépression	ou dépression	suicidaire
Neuro-sensoriel	Aucune ou pas de changement	Paresthésie légère, perte des reflexes ostéotendineux	Perte légère ou modérée de la sensibilité objective ; Paresthésie modérée	Perte de sensibilité objective sévère ou paresthésie altérant la fonction	
Neuro-moteur	Aucune ou pas de changement	Faiblesse musculaire subjective : pas de signes objectifs	Faiblesse objective légère sans handicap significatif	Faiblesse motrice objective avec atteinte de la fonction	Paralyisie
Céphalée	Aucune	Légère	Modérée ou sévère mais transitoire	Persistant ou invalidant et sévère	
Constipation neurologique	Aucune ou pas de changement	Légère	Modérée	Sévère	Iléus > 96h
Vision	Aucune ou pas de changement			Perte subtotale de la vision symptomatique	Cécité
Audition	Aucune ou pas	Asymptomatique, diminution de	Bourdonnement	Perte de l'audition	Surdité non corrigeable

	de changement	l'audition seulement en audiométrie	d'oreilles	fonctionnellement, gênante et corrigible par appareillage	
Audiométrie	Perte <40 db sur toutes les fréquences	Perte d'au moins 40 db à 8000 HZ	Perte d'au moins 40 db à 4000 HZ	Perte d'au moins 40 db à 2000 HZ	Perte d'au moins 40 db à 1000 HZ
Douleur liée au traitement	Aucune	Légère	Modérée	Sévère	Résistant au traitement

**Annexe N°4: Tableau XXXVIII: TABLE POIDS-POUR-TAILLE (OMS<sub>2006</sub>)**

A utiliser pour garçons et filles													
Taille couchée		Poids Kg – Z-score					Taille couchée		Poids Kg – Z-score				
	Très sévère	Sévère MAS	Modérée MAM	Sortie PCIMA	-1	Poids Médian		Très sévère	Sévère MAS	Modérée MAM	Sortie PCIMA	Poids Médian	
cm	-4,0	-3	-2	-1,5	-1	0	Cm	-4,0	-3	-2	-1,5	-1	0
Utiliser la taille couchée pour les moins de 87 cm													
45	1,73	1,88	2,04	2,13	2,23	2,44	66	5,5	5,9	6,4	6,7	6,9	7,5
45,5	1,79	1,94	2,11	2,21	2,31	2,52	66,5	5,6	6	6,5	6,8	7	7,6
46	1,85	2,01	2,18	2,28	2,38	2,61	67	5,7	6,1	6,6	6,9	7,1	7,7
46,5	1,91	2,07	2,26	2,36	2,46	2,69	67,5	5,8	6,2	6,7	7	7,2	7,9
47	1,97	2,14	2,33	2,43	2,54	2,78	68	5,8	6,3	6,8	7,1	7,3	8
47,5	2,04	2,21	2,40	2,51	2,62	2,86	68,5	5,9	6,4	6,9	7,2	7,5	8,1
48	2,10	2,28	2,48	2,58	2,70	2,95	69	6,0	6,5	7	7,3	7,6	8,2
48,5	2,17	2,35	2,55	2,66	2,78	3,04	69,5	6,1	6,6	7,1	7,4	7,7	8,3
49	2,23	2,42	2,63	2,75	2,87	3,13	70	6,2	6,6	7,2	7,5	7,8	8,4
49,5	2,31	2,50	2,71	2,83	2,96	3,23	70,5	6,3	6,7	7,3	7,6	7,9	8,5
50	2,38	2,58	2,80	2,92	3,05	3,33	71	6,3	6,8	7,4	7,7	8	8,6
50,5	2,46	2,66	2,89	3,01	3,14	3,43	71,5	6,4	6,9	7,5	7,8	8,1	8,8
51	2,54	2,75	2,98	3,11	3,24	3,54	72	6,5	7	7,6	7,9	8,2	8,9
51,5	2,62	2,83	3,08	3,21	3,34	3,65	72,5	6,6	7,1	7,6	8	8,3	9
52	2,70	2,93	3,17	3,31	3,45	3,76	73	6,6	7,2	7,7	8	8,4	9,1
52,5	2,79	3,02	3,28	3,41	3,56	3,88	73,5	6,7	7,2	7,8	8,1	8,5	9,2
53	2,88	3,12	3,38	3,53	3,68	4,01	74	6,8	7,3	7,9	8,2	8,6	9,3
53,5	2,98	3,22	3,49	3,64	3,80	4,14	74,5	6,9	7,4	8	8,3	8,7	9,4
54	3,08	3,33	3,61	3,76	3,92	4,27	75	6,9	7,5	8,1	8,4	8,8	9,5
54,5	3,18	3,55	3,85	4,01	4,18	4,55	75,5	7,0	7,6	8,2	8,5	8,8	9,6
55	3,29	3,67	3,97	4,14	4,31	4,69	76	7,1	7,6	8,3	8,6	8,9	9,7
55,5	3,39	3,78	4,10	4,26	4,44	4,83	76,5	7,2	7,7	8,3	8,7	9	9,8
56	3,50	3,90	4,22	4,40	4,58	4,98	77	7,2	7,8	8,4	8,8	9,1	9,9
56,5	3,61	4,02	4,35	4,53	4,71	5,13	77,5	7,3	7,9	8,5	8,8	9,2	10
57	3,7	4	4,3	4,5	4,7	5,1	78	7,4	7,9	8,6	8,9	9,3	10,1
57,5	3,8	4,1	4,5	4,7	4,9	5,3	78,5	7,4	8	8,7	9	9,4	10,2
58	3,9	4,3	4,6	4,8	5	5,4	79	7,5	8,1	8,7	9,1	9,5	10,3
58,5	4,0	4,4	4,7	4,9	5,1	5,6	79,5	7,6	8,2	8,8	9,2	9,5	10,4
59	4,2	4,5	4,8	5	5,3	5,7	80	7,6	8,2	8,9	9,2	9,6	10,4
59,5	4,3	4,6	5	5,2	5,4	5,9	80,5	7,7	8,3	9	9,3	9,7	10,5
60	4,4	4,7	5,1	5,3	5,5	6	81	7,8	8,4	9,1	9,4	9,8	10,6
60,5	4,5	4,8	5,2	5,4	5,6	6,1	81,5	7,8	8,5	9,1	9,5	9,9	10,7
61	4,6	4,9	5,3	5,5	5,8	6,3	82	7,9	8,5	9,2	9,6	10	10,8
61,5	4,7	5	5,4	5,7	5,9	6,4	82,5	8,0	8,6	9,3	9,7	10,1	10,9
62	4,8	5,1	5,6	5,8	6	6,5	83	8,1	8,7	9,4	9,8	10,2	11
62,5	4,9	5,2	5,7	5,9	6,1	6,7	83,5	8,2	8,8	9,5	9,9	10,3	11,2
63	5,0	5,3	5,8	6	6,2	6,8	84	8,3	8,9	9,6	10	10,4	11,3
63,5	5,1	5,4	5,9	6,1	6,4	6,9	84,5	8,3	9	9,7	10,1	10,5	11,4
64	5,1	5,5	6	6,2	6,5	7	85	8,4	9,1	9,8	10,2	10,6	11,5
64,5	5,2	5,6	6,1	6,3	6,6	7,1	85,5	8,5	9,2	9,9	10,3	10,7	11,6
65	5,3	5,7	6,2	6,4	6,7	7,3	86	8,6	9,3	10	10,4	10,8	11,7
65,5	5,4	5,8	6,3	6,5	6,8	7,4	86,5	8,7	9,4	10,1	10,5	11	11,9

Aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques des lymphomes malins non hodgkiniens chez l'enfant à l'Unité d'Oncologie Pédiatrique du CHU-Gabriel TOURE

A utiliser pour garçons et filles													
Taille debout	Poids Kg – Z-score						Taille debout	Poids Kg – Z-score					
	Très sévère	Sévère MAS	Modérée MAM	Sortie PCIMA	Poids Médian			Très sévère	Sévère MAS	Modérée MAM	Sortie PCIMA	Poids Médian	
Cm	-4,0	-3	-2	-1,5	-1	0	Cm	-4,0	-3	-2	-1,5	-1	0
Utiliser la taille debout pour 87 cm et plus													
87	9,0	9,6	10,4	10,8	11,2	12,2	104	12,0	13	14	14,6	15,2	16,5
87,5	9,0	9,7	10,5	10,9	11,3	12,3	104,5	12,1	13,1	14,2	14,7	15,4	16,7
88	9,1	9,8	10,6	11	11,5	12,4	105	12,2	13,2	14,3	14,9	15,5	16,8
88,5	9,2	9,9	10,7	11,1	11,6	12,5	105,5	12,3	13,3	14,4	15	15,6	17
89	9,3	10	10,8	11,2	11,7	12,6	106	12,4	13,4	14,5	15,1	15,8	17,2
89,5	9,4	10,1	10,9	11,3	11,8	12,8	106,5	12,5	13,5	14,7	15,3	15,9	17,3
90	9,5	10,2	11	11,5	11,9	12,9	107	12,6	13,7	14,8	15,4	16,1	17,5
90,5	9,6	10,3	11,1	11,6	12	13	107,5	12,7	13,8	14,9	15,6	16,2	17,7
91	9,7	10,4	11,2	11,7	12,1	13,1	108	12,8	13,9	15,1	15,7	16,4	17,8
91,5	9,8	10,5	11,3	11,8	12,2	13,2	108,5	13,0	14	15,2	15,8	16,5	18
92	9,9	10,6	11,4	11,9	12,3	13,4	109	13,1	14,1	15,3	16	16,7	18,2
92,5	9,9	10,7	11,5	12	12,4	13,5	109,5	13,2	14,3	15,5	16,1	16,8	18,3
93	10,0	10,8	11,6	12,1	12,6	13,6	110	13,3	14,4	15,6	16,3	17	18,5
93,5	10,1	10,9	11,7	12,2	12,7	13,7	110,5	13,4	14,5	15,8	16,4	17,1	18,7
94	10,2	11	11,8	12,3	12,8	13,8	111	13,5	14,6	15,9	16,6	17,3	18,9
94,5	10,3	11,1	11,9	12,4	12,9	13,9	111,5	13,6	14,8	16	16,7	17,5	19,1
95	10,4	11,1	12	12,5	13	14,1	112	13,7	14,9	16,2	16,9	17,6	19,2
95,5	10,4	11,2	12,1	12,6	13,1	14,2	112,5	13,9	15	16,3	17	17,8	19,4
96	10,5	11,3	12,2	12,7	13,2	14,3	113	14,0	15,2	16,5	17,2	18	19,6
96,5	10,6	11,4	12,3	12,8	13,3	14,4	113,5	14,1	15,3	16,6	17,4	18,1	19,8
97	10,7	11,5	12,4	12,9	13,4	14,6	114	14,2	15,4	16,8	17,5	18,3	20
97,5	10,8	11,6	12,5	13	13,6	14,7	114,5	14,3	15,6	16,9	17,7	18,5	20,2
98	10,9	11,7	12,6	13,1	13,7	14,8	115	14,5	15,7	17,1	17,8	18,6	20,4
98,5	11,0	11,8	12,8	13,3	13,8	14,9	115,5	14,6	15,8	17,2	18	18,8	20,6
99	11,1	11,9	12,9	13,4	13,9	15,1	116	14,7	16	17,4	18,2	19	20,8
99,5	11,2	12	13	13,5	14	15,2	116,5	14,8	16,1	17,5	18,3	19,2	21
100	11,2	12,1	13,1	13,6	14,2	15,4	117	15,0	16,2	17,7	18,5	19,3	21,2
100,5	11,3	12,2	13,2	13,7	14,3	15,5	117,5	15,1	16,4	17,9	18,7	19,5	21,4
101	11,4	12,3	13,3	13,9	14,4	15,6	118	15,2	16,5	18	18,8	19,7	21,6
101,5	11,5	12,4	13,4	14	14,5	15,8	118,5	15,3	16,7	18,2	19	19,9	21,8
102	11,6	12,5	13,6	14,1	14,7	15,9	119	15,4	16,8	18,3	19,1	20	22
102,5	11,7	12,6	13,7	14,2	14,8	16,1	119,5	15,6	16,9	18,5	19,3	20,2	22,2
103	11,8	12,8	13,8	14,4	14,9	16,2	120	15,7	17,1	18,6	19,5	20,4	22,4
103,5	11,9	12,9	13,9	14,5	15,1	16,4							

## TABLE POIDS-POUR-TAILLE ADOLESCENTS

Taille (cm)	100% Médian	85% P.Cible	80% <Modéré	70% <Sévère	sexe
120,5	22,1	18,8	17,7	15,5	mf
121	22,3	19	17,8	15,6	mf
121,5	22,5	19,1	18	15,8	mf
122	22,7	19,3	18,2	15,9	mf
122,5	23	19,5	18,4	16,1	mf
123	23,2	19,7	18,6	16,2	mf
123,5	23,5	19,9	18,8	16,4	mf
124	23,7	20,1	19	16,6	mf
124,5	24	20,4	19,2	16,8	mf
125	24,2	20,6	19,4	16,9	mf
125,5	24,5	20,8	19,6	17,1	mf
126	24,7	21	19,8	17,3	mf
126,5	25	21,2	20	17,5	mf
127	25,3	21,5	20,2	17,7	mf
127,5	25,5	21,7	20,4	17,9	mf
128	25,8	21,9	20,7	18,1	mf
128,5	26,1	22,2	20,9	18,3	mf
129	26,4	22,4	21,1	18,5	mf
129,5	26,7	22,7	21,3	18,7	mf
130	27	22,9	21,6	18,9	mf
130,5	27,3	23,2	21,8	19,1	mf
131	27,6	23,4	22,1	19,3	mf
131,5	27,9	23,7	22,3	19,5	mf
132	28,2	24	22,5	19,7	mf
132,5	28,5	24,2	22,8	19,9	mf
133	28,8	24,5	23	20,2	mf
133,5	29,1	24,7	23,3	20,4	mf
134	29,4	25	23,5	20,6	mf
134,5	29,7	25,3	23,8	20,8	mf
135	30,1	25,6	24,1	21,1	mf
135,5	30,4	25,8	24,3	21,3	mf
136	30,7	26,1	24,6	21,5	mf
136,5	31	26,4	24,8	21,7	mf
137	31,4	26,7	25,1	22	mf
137,5	31,7	27	25,4	22,2	mf
138	32,1	27,2	25,6	22,4	mf
138,5	32,4	27,5	25,9	22,7	mf
139	32,7	27,8	26,2	22,9	mf
139,5	33,1	28,1	26,4	23,1	mf
140	33,4	28,4	26,7	23,4	mf
140,5	33,7	28,7	27	23,6	mf
141	34,1	29	27,3	23,9	mf
141,5	34,4	29,2	27,5	24,1	mf
142	34,8	29,5	27,8	24,3	mf
142,5	35,1	29,8	28,1	24,6	mf
143	35,4	30,1	28,3	24,8	mf
143,5	35,8	30,4	28,6	25	mf
144	36,1	30,7	28,9	25,3	mf
144,5	36,5	31	29,2	25,5	mf
145	36,8	31,3	29,4	25,8	mf
145,5	37,1	31,6	29,7	26	mf

Taille (cm)	100% Médian	85% P.Cible	80% <Modéré	70% <Sévère	sexe
146	37,5	31,9	30	26,2	mf
146,5	37,8	32,2	30,3	26,5	mf
147	38,2	32,4	30,5	26,7	mf
147,5	38,5	32,7	30,8	27	mf
148	38,9	33	31,1	27,2	mf
148,5	39,2	33,3	31,4	27,4	mf
149	39,5	33,6	31,6	27,7	mf
149,5	39,9	33,9	31,9	27,9	mf
150	40,3	34,2	32,2	28,2	mf
150,5	40,6	34,5	32,5	28,4	mf
151	41	34,8	32,8	28,7	mf
151,5	41,3	35,1	33,1	28,9	mf
152	41,7	35,4	33,4	29,2	mf
152,5	42,1	35,8	33,7	29,4	mf
153	42,4	36,1	34	29,7	mf
153,5	42,8	36,4	34,3	30	mf
154	43,2	36,7	34,6	30,2	mf
154,5	43,6	37,1	34,9	30,5	mf
155	44	37,4	35,2	30,8	mf
155,5	44,2	37,6	35,4	30,9	m
156	44,6	37,9	35,7	31,2	m
156,5	45	38,2	36	31,5	m
157	45,4	38,6	36,3	31,8	m
157,5	45,8	38,9	36,7	32,1	m
158	46,2	39,3	37	32,4	m
158,5	46,6	39,6	37,3	32,7	m
159	47,1	40	37,7	33	m
159,5	47,5	40,4	38	33,3	m
160	48	40,8	38,4	33,6	m
160,5	48,4	41,1	38,7	33,9	m
161	48,8	41,5	39,1	34,2	m
161,5	49,3	41,9	39,4	34,5	m
162	49,8	42,3	39,8	34,8	m
162,5	50,2	42,7	40,2	35,1	m
163	50,7	43,1	40,5	35,5	m
163,5	51,1	43,5	40,9	35,8	m
164	51,6	43,9	41,3	36,1	m
164,5	52,1	44,3	41,7	36,5	m
165	52,6	44,7	42,1	36,8	m
165,5	53,1	45,1	42,5	37,2	m
166	53,6	45,6	42,9	37,5	m
166,5	54,1	46	43,3	37,9	m
167	54,6	46,4	43,7	38,2	m
167,5	55,1	46,9	44,1	38,6	m
168	55,6	47,3	44,5	38,9	m
168,5	56,2	47,7	44,9	39,3	m
169	56,7	48,2	45,4	39,7	m
169,5	57,3	48,7	45,8	40,1	m
170	57,8	49,2	46,3	40,5	m
170,5	58,4	49,6	46,7	40,9	m
171	59	50,1	47,2	41,3	m



## **Annexe N°5: FICHE D'Enquête**

Fiche N°.....

### **1- Renseignements sociaux administratifs**

**Q1.** N° du dossier: \_\_\_\_\_

**Q2.** Nom et Prénom: \_\_\_\_\_

**Q3.** Date de naissance: \_\_\_\_\_ Ou Tranche d'âge: /\_\_\_/ age réel: .....

1 = 0 – 1 ans      2 = 2 – 5 ans      3 = 6 – 10 ans      4 = 11 – 15 ans

**Q4.** Sexe: /\_\_\_/      1= Masculin      2= Féminin

**Q5.** Ethnie: /\_\_\_/      1=Bambara ; 2=Dogon ; 3=Sonrhäï ; 4=Bobo ; 5=bozo ;  
6=Malinké ; 7=Kassonké ; 8=Peulh ; 9= Mianka ; 10=Sénoufo ; 11=Sarakolé ;  
12=Touareg ; 13=Autres

**Q6.** Adresse habituelle: \_\_\_\_\_

**Q7.** Région de provenance: /\_\_\_/

1=Kayes ; 2=Koulikoro ; 3=Sikasso ; 4=Ségou ; 5=Mopti ; 6=Toumbouctou ;  
7=Gao ; 8=Kidal ; 9=Bamako ; 10= Hors du Mali

**Q8.** Nationalité: /\_\_\_/

1=Maliennne    2 = Guinéenne    3 = Ivoirienne    4 = Nigérienne    5 = Burkinabé  
6=Autres à préciser: \_\_\_\_\_

### **2. Antécédents familiaux:**

#### **Père:**

**Q9.** Tranche d'âge: /\_\_\_/

1= 15 – 25 ans      2= 26 – 35 ans      3= 36 – 45 ans      4 = 46 – 55 ans      5 = > 55  
ans

**Q10.** Niveau d'instruction: /\_\_\_/      1=Primaire; 2=secondaire; 3=supérieur;  
4=Ecole coranique; 5= Aucune    6=Non précisé

**Q11.** Profession: /\_\_\_\_/ 1=Commerçant; 2=Fonctionnaire/Salarié, 3=Ouvrier; 4=paysan; 5=élève/étudiant; 6=non précisé; 7=Autres à préciser

---

**Q12.** ATCD de cancer: /\_\_\_\_/ 1= oui 2= Non  
Si oui, type de cancer:

---

**Q13.** Antécédent de cancer dans la famille: /\_\_\_\_/ 1=Oui 2= Non  
Si oui, type de cancer:

---

**Mère:**

**Q14.** Tranche d'âge: /\_\_\_\_/ 1= 15 – 25 ans 2= 26 – 35 ans 3= 36 – 45 ans  
4= >45 ans

**Q15.** Niveau d'instruction: /\_\_\_\_/ 1=Primaire; 2=secondaire; 3=supérieur; 4=école coranique; 5=non scolarisée 6=non précisé

**Q16.** Profession: /\_\_\_\_/ 1=commerçante; 2=fonctionnaire/salariée; 3=ménagère; 4=élève/étudiant; 5=Autres à préciser \_\_\_\_\_  
6=Non précisée

**Q17.** Antécédent de cancer: /\_\_\_\_/ 1= Oui 2= Non

**Q18.** Antécédent de cancer dans la famille: /\_\_\_\_/ 1=Oui 2= Non

**Q19.** Consanguinité: /\_\_\_\_/  
1=Premier degré 2=Deuxième degré 3=Non précisé 4= Pas de consanguinité

**Q20.** Antécédent de cancer dans la fratrie: /\_\_\_\_/ 1=Oui 2=non  
Si Oui, type de cancer:

---

### 3- Antécédents personnels

**Q21.** Déficit immunitaire: /\_\_\_\_/ 1 = VIH 2= Déficit immunitaire constitutionnel 3= traitement immunosuppresseur 4 = Pas de déficit 5 = Non précisé

### 4- Renseignements cliniques:

**Q22.** Date de début des Signes: \_\_\_\_\_

**Q23.** Date de diagnostic: \_\_\_\_\_

**Q24.** Délai de consultation: /\_\_\_\_/ 1 = moins d'un mois 2 = 1-3 mois 3 = 4-6 mois 4 = plus de 6 mois

**Q25.** Poids \_\_\_\_\_

**Q26.** Taille \_\_\_\_\_

**Q27.** PC \_\_\_\_\_

**Q28.** Etat nutritionnel: /\_\_\_\_/ 1 = Normal 2 = MAM 3 = MAS 3= malnutrition chronique

**Q29.** Signes de découverte: /\_\_\_\_/

1 = Asthénie 14 = Obstruction nasale ou pharyngée

2 = Douleur abdominale 15 = Tuméfaction maxillaire

3 = Distension abdominale 16 = déchaussement des dents

4 = Troubles du transit 17 = Infiltration testiculaire

5 = Ascite 18 = Syndrome infectieux

6 = Invagination intestinale aigue 19 = Syndrome anémique

7 = Masse abdominale 20 = Syndrome hémorragique

8 = Dyspnée 21 = Syndrome méningé

9 = Toux 22 = Déficit moteur

10 = Syndrome cave supérieur 23 = Déficit sensitif



4 = Radiographie du cavum

11 = 5 + 6 + 7

5 = Myélogramme

6 = Biopsie ostéomédullaire

7 = cytologie et chimie du LCR

**Q34.** Extension du Lymphome /\_\_\_\_\_/ 1 = Médullaire 2 = Testiculaire

3 = Adénopathies à distance 4 = Neuro-méningée 5 = Aucune extension

**Q35.** Classification de Murphy: /\_\_\_\_\_/ 1 = I 2 = II 3 = III 4 = IV 5 = non précisée

**Q36.** Complications au diagnostic: /\_\_\_\_\_/

1 = Asphyxie par compression d'une masse médiastinale

2 = Insuffisance rénale

3 = Troubles du rythme cardiaque

4 = Convulsions

5 = Paraplégie et/ou atteinte des nerfs crâniens

**Q37.** Date du début de traitement \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Q38.** Traitement reçu /\_\_\_\_\_/

1 = Chimiothérapie

4 = Chirurgie + Chimiothérapie

2 = Chirurgie

5 = Chirurgie + radiothérapie

3 = Radiothérapie

**Q39.** Complications du traitement /\_\_\_\_\_/

1 = Syndrome de lyse tumorale complications

2 = Toxicité des drogues

3 = Autres tardives:

**Q40.** Date de fin de traitement \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Q41.** Date aux dernières nouvelles \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Q42.** État aux dernières nouvelles /\_\_\_\_\_/ 1 = Vivant 2 = décédé

**Q43.** Statut des vivants /\_\_\_\_\_/ 1 = Guérit 2 = En cours de traitement 3 = En abandon de traitement

# Abstract

## **XI. Abstract:**

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont des proliférations malignes du tissu lymphoïde qui représentent la troisième cause de cancer de l'enfant après les leucémies et les tumeurs cérébrales. Ils sont caractérisés par leur haut grade de malignité, une atteinte extra-ganglionnaire fréquente, une croissance tumorale rapide et une dissémination précoce en particulier vers la moelle osseuse et le système nerveux central. Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, et analytique qui a été réalisée dans l'unité d'Oncologie Pédiatrique du département de pédiatrie du CHU Gabriel TOURE de Bamako sur une durée de 10 ans (Janvier 2005 à Décembre 2015), et dont l'objectif principal était d'étudier les lymphomes malins non Hodgkiniens de l'enfant. Nous avons exploité 274 dossiers de lymphomes malins non Hodgkiniens sur 1295 cas de cancers enregistrés soit un taux de 21,16%; la tranche d'âge de 6 à 10 ans était la plus représentée (46,4%); le sexe masculin était prédominant avec un ratio de 1,08 ; les signes digestifs étaient les signes de découverte les plus fréquents (44,2%) suivis de la tuméfaction maxillaire (42,7%) ; la majorité des patients (52,9%) avait consulté entre 1 et 3 mois après le début des signes ; le taux de malnutrition était de 39,8% dont 24,1% de cas sévères et 15,7% de cas modérés ; la localisation abdominale était la plus fréquent (43,1%) suivie de la localisation maxillo-faciale (33,9%) ; la quasi-totalité était de type Burkitt à la cytologie (92,7%) dont la majorité (73,4%) était au stade III de Murphy ; presque tous (96%) avaient reçus une chimiothérapie et le protocole LMB 01 modifié a été largement utilisé (62,4%) ; la majorité des patients (85%) était chimiosensibles à J7 ou après la 3<sup>e</sup> injection de cyclophosphamide mais à la fin d'induction, seules 31% étaient en rémission complète ; la toxicité gastro-digestive était la plus fréquente (37,13%) suivie de celle hématologique (35,09%) ; (9,12%) des patients était perdus de vue et 22,26% étaient décédés ; la progression

tumorale était la cause la plus fréquente de décès (60,66%) suivie de l'infection (21,31%). A la lumière de ces résultats, le retard du diagnostic et de prise en charge des LNH ainsi que les possibilités limitées de prise en charge des complications essentiellement métaboliques expliquent le taux élevé de létalité, d'où le rôle important du diagnostic précoce et de la multidisciplinarité.

## Summary

Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is a lymphoid tissue malignancy that is the third leading cause of cancer in children after leukemia and brain tumors. They are characterized by their high degree of malignancy, frequent extra-ganglionic involvement, rapid tumor growth and early spread particularly in the bone marrow and central nervous system. This is a retrospective, descriptive and analytical study carried out within the Pediatric Oncology Unit of the pediatric department of Gabriel Touré University Hospital in Bamako over a period of 10 years (January 2005 to December 2015) and whose main objective was to study non-Hodgkin's malignant lymphoma in children. We have exploited 274 cases of non-Hodgkin's lymphoma in 1295 cases of registered cancers, a rate of 21.16%; the age group of 6 to 10 years was the most represented (46.4%); the male sex was predominant with a ratio of 1.08; digestive signs were the most common signs of discovery (44.2%) followed by maxillary swelling (42.7%); the majority of patients (52.9%) consulted between 1 and 3 months after the onset of signs; the malnutrition rate was 39.8%, of which 24.1% were severe cases and 15.7% were moderate cases; Abdominal localization was the most common (43.1%) followed by maxillofacial localization (33.9%); almost all were Burkitt type cytology (92.7%), the majority (73.4%) were in Murphy stage III; almost all (96%) had received chemotherapy and the modified



LMB 01 protocol was widely used (62.4%); the majority of patients (85%) were chemosensitive at day 7 or after the third cyclophosphamide injection but at the end of induction only 31% were in complete remission; gastrointestinal toxicity was the most common (37.13%) followed by haematological toxicity (35.09%); (9.12%) patients were lost to follow-up and 22.26% died; tumor progression was the most common cause of death (60.66%) followed by infection (21.31%). In light of these findings, the delay in the diagnosis and management of NHL, as well as the limited ability to primarily treat metabolic complications, explain the high case-fatality rate, hence the important role of early diagnosis and treatment multidisciplinary.

# Serment d'Hippocrate

## **Serment d'Hippocrate**

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage Clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me sont confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que les considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**Je le jure.**