

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine



ANNEE 1990

THESE N° 130

**LE LYMPHOME DE BURKITT
CHEZ L'ENFANT
A propos de 7 cas traités à Limoges**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 24 Avril 1990

par

Sylvie VALLAT

née le 14 Avril 1962 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur DE LUMLEY-WOODYEAR **PRESIDENT**
Monsieur le Professeur BOULESTEIX **JUGE**
Monsieur le Professeur BOUQUIER **JUGE**
Monsieur le Professeur MALINVAUD **JUGE**
Madame le Docteur DROUET **MEMBRE INVITE**

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

- DOYEN de la FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique Obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique Médicale Cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie Pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de Chirurgie digestive
DE LUMLEY-WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique Thérapeutique et Rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation Fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUNOYER Jean	Clinique de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation Médicale

GAY Roger	Réanimation Médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie Médicale et Respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies Vasculaires
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation Fonctionnelle
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie Pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie - Gastrologie - Entérologie
PIVA Claude	Médecine Légale
RAVON Robert	Neuro-Chirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstréticue
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

Je dédie cette thèse

A Michel

A mes parents

A qui je dois tant

A mon frère

A la mémoire de ma grand-mère

A la mémoire de mon grand-père

A ma grand-mère

A mon grand-père

A toute ma famille

A tous mes amis

A Monsieur Le Professeur L. DE LUMLEY-WOODYEAR

Professeur des Universités de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et d'accepter la présidence de cette thèse. Soyez remercié de votre aide et de votre amabilité. Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A Monsieur Le Professeur J. BOULESTEIX

Professeur des Universités de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

A Monsieur Le Professeur J.J. BOUQUIER

Professeur des Universités de Clinique de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

A Monsieur Le Professeur G. MALINVAUD

Professeur des Universités d'Hématologie
Biologiste des Hôpitaux
Chef de service

Nous avons été sensibles au cours de nos études
à la qualité de votre enseignement.
Nous vous remercions de l'honneur que vous nous
faites en acceptant de participer à notre jury de thèse.
Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici
notre gratitude et notre profond respect.

A Madame Le Docteur M. DROUET

Praticien Hospitalier
dans le service d'Hématologie
du C.H.R.U. de Limoges

La qualité de vos remarques et votre disponibilité
nous ont beaucoup aidé dans ce travail.
Vous avez très aimablement accepté de participer
à notre jury de thèse.
Permettez nous en cette occasion de vous témoigner
notre vive reconnaissance et notre sympathie.

PLAN

LE LYMPHOME DE BURKITT CHEZ L'ENFANT
A propos de 7 cas traités à Limoges

INTRODUCTION

1er CHAPITRE : HISTORIQUE

2ème CHAPITRE : OBSERVATIONS

- I - Présentation des 7 observations
- II - Synthèse
- III - Discussion

3ème CHAPITRE : LE LYMPHOME DE BURKITT

- I - Définition
 - A - Anatomopathologie
 - B - Immunologie
- II - Place du lymphome de Burkitt au sein des lymphomes malins non hodgkiniens
 - A - Evolution des classifications anatomopathologiques des lymphomes malins non hodgkiniens
 - 1 - Classification de Rappaport
 - 2 - Classification de Lukes
 - 3 - Classification de Lennert
 - 4 - Formulation internationale à usage clinique
 - B - Le Lymphome de Burkitt au sein des lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant
- III - Epidémiologie
- IV - Etiopathogénie
 - A - Hypothèse virale
 - B - Génétique et oncogènes

V - Etude clinique

A - Localisations primitives

- 1 - Localisations abdominales
- 2 - Localisations ORL et maxillo-faciales
- 3 - Localisations ganglionnaires initiales
- 4 - Autres localisations primitives

B - Extension tumorale

- 1 - Envahissement médullaire
- 2 - Envahissement neuro-méningé
- 3 - Autres formes d'extension

C - Formes cliniques

VI - Bilan paraclinique

A - Bilan diagnostique

B - Bilan d'extension

C - Bilan biologique

D - Bilan métabolique et état général

VII - Classification de Murphy

4ème CHAPITRE : TRAITEMENT

I - Evolution des méthodes thérapeutiques et leurs résultats

A - Période antérieure à 1971

B - Période de 1971 à 1980

C - Les années 1980

- 1 - Traitement des formes localisées
- 2 - Traitement des formes étendues

II - Traitement actuel

A - Polychimiothérapie

- 1 - Protocole thérapeutique du groupe A
- 2 - Protocole thérapeutique du groupe B
- 3 - Protocole thérapeutique du groupe C
- 4 - Chimiothérapie massive et greffe de moelle osseuse

B - Place de la chirurgie

C - Place de la radiothérapie locale

D - Place de la radiothérapie crânio-encéphalique

III - Rechutes

5ème CHAPITRE : COMPLICATIONS ET SEQUELLES

I - Effets secondaires immédiats

A - Toxicité spécifique des drogues

B - Toxicité générale des protocoles

1 - Complications métaboliques et nutritionnelles

2 - Complications hématologiques et infectieuses

II - Séquelles

A - Conséquences tardives de la chimiothérapie

1 - Toxicité gonadique

2 - Risque cancérogène

B - Conséquences tardives de la radiothérapie cérébrale

1 - Séquelles endocriniennes

2 - Séquelles neuro-psychologiques

6ème CHAPITRE : RESULTATS

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION

Décrit initialement en Afrique Equatoriale, le lymphome de Burkitt représente actuellement le plus fréquent des lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant dans le monde.

Premier cancer relié dans son déterminisme originel à un virus, ce lymphome est devenu un modèle d'étude cytogénétique. La thérapeutique a aussi bénéficié des progrès de la recherche puisque depuis 10 ans l'évolution des protocoles de chimiothérapie a permis une nette amélioration du pronostic : le taux de guérison en France est passé de 40 à 80 p. cent depuis 1980.

Ce travail est basé sur le recueil de 7 observations d'enfants atteints d'une prolifération lymphoblastique maligne de type Burkitt traités dans le service d'Oncologie Pédiatrique du C.H.U. de Limoges.

Afin de souligner l'intérêt toujours croissant porté à ce lymphome dans le monde, nous allons retracer les principales étapes de sa découverte et de sa connaissance, les travaux qui ont contribué à la recherche de ses causes et dégager les progrès récents obtenus dans sa thérapeutique.

IER CHAPITRE

HISTORIQUE

D'anciens masques africains montrant des visages d'enfants affreusement déformés laissent à penser que la maladie actuellement nommée lymphome de Burkitt existait déjà dans l'Antiquité.

Ce n'est qu'au début du XX^e siècle que les premières observations furent décrites :

Sir Albert COOK, médecin missionnaire au Mengo Mission Hospital, le plus ancien hôpital de l'Afrique de l'Est, fait état en 1904, dans ses "mémoires d'Ouganda" d'un petit enfant Mahometan porteur d'une volumineuse tumeur de la mâchoire (19, 31).

En 1934, Smith et Elmes constatent la grande fréquence de tumeurs de l'orbite, du maxillaire et de l'ovaire chez les Nigériens.

En 1953, Capponi au Cameroun et Caldmon en Afrique Occidentale Française montrent le nombre élevé de ces lésions chez l'enfant (18).

Il revient à Denis Burkitt, chirurgien Anglais de l'Université de Makere en Ougandan, le mérite d'avoir rassemblé les données afin d'établir en 1958 un tableau complet de la maladie (14) et de bâtir un concept épidémiologique :

A partir d'études effectuées à travers l'Ouganda et d'autres pays d'Afrique, il a pu conclure que cette maladie affectait l'enfant de 2 à 14 ans, qu'elle était deux fois plus fréquente chez le garçon et qu'il existait des regroupements de cas ("clusters") dans le temps et

dans l'espace ; la tumeur était très fréquente dans les régions situées à moins de 1 800 mètres d'altitude, de pluviométrie annuelle supérieure à 600 mm d'eau et de température moyenne minimale aux environs de 16°c (15). Ces régions correspondent à celles où le paludisme et la fièvre jaune sévissent à l'état hyperendémique. Burkitt délimite ainsi une "ceinture Africaine" située entre les 15^e parallèles de latitude Nord et Sud, dans laquelle un agent infectieux transmis par un vecteur de type anophèle pourrait être responsable de la maladie (15, 16, 86).

Après avoir démontré cette dépendance climatique, Denis Burkitt sera le premier à prouver que la chimiothérapie antimétabolique a des effets spectaculaires et parfois durables sur la tumeur.

Ainsi, au cours des années 1960, le lymphome de Burkitt était considéré comme une entité Africaine (le plus fréquent des cancers de l'enfant dans ces régions). Cette maladie à localisation maxillaire préférentielle, mais aussi abdominale, était fortement suspecte d'avoir une étiologie virale. Cette hypothèse parut se confirmer en 1964, lorsque Epstein, Achong et Barr puis les Henle, isolèrent au sein des premières cultures cellulaires provenant de biopsies de lymphomes de Burkitt africains, des particules virales jusque là inconnues (25).

Toutefois, en 1965 les Henle décrivaient une technique d'immunofluorescence indirecte permettant de détecter les anticorps sériques spécifiques de ce virus, appelé le virus d'Epstein Barr (37).

Cette découverte allait révéler le caractère ubiquitaire de cette virose (38) : si le virus d'Epstein Barr est l'agent causal de la mononucléose infectieuse chez l'adolescent dans le monde entier, la particularité de ce virus réside dans le fait qu'il est étroitement lié

au carcinome du nasopharynx au Sud de la Chine et qu'il est associé au lymphome de Burkitt dans plus de 90 p. cent des cas en Afrique Equatoriale (43, 39).

Dès 1964, O'Conor, comme d'autres histopathologistes, avait constaté des tumeurs sporadiques hors d'Afrique ayant les mêmes caractéristiques histopathologiques que ce lymphome africain (86). Tout en reconnaissant l'incontestable particularité épidémiologique de cette tumeur, il l'intégrait parmi les lymphomes malins indifférenciés déjà décrits dans les autres pays (69, 70).

Ainsi, la notion de lymphome de Burkitt "non endémique" et "endémique" prend naissance. Mais, ce n'est qu'à partir des années 1970 que des études plus exhaustives sur la tumeur permirent de mettre à jour la distribution mondiale de la maladie et la différence des 2 formes géographiques sur le plan clinique : la forme non endémique, sporadique, rarement liée au virus d'Epstein Barr, atteint des enfants plus âgés (dont la moyenne d'âge est évaluée à 12 ans) et se révèle habituellement sous la forme d'une tumeur intra-abdominale (82).

En 1971, Manolov et Monolova individualisent, au sein du génome des cellules tumorales issues des lignées cellulaires obtenues à partir de Lymphomes de Burkitt un remaniement du chromosome 14 correspondant à la présence d'une bande supplémentaire à la partie distale de son bras long (61).

Zech fut le premier à démontrer l'existence d'une translocation $t(8,14)$ au sein des cellules du lymphome de Burkitt (97). Cette translocation chromosomique représente actuellement le meilleur

marqueur de la cellule de Burkitt puisqu'elle est retrouvée dans tous les lymphomes de Burkitt, quelque soit leur origine géographique, et dans toutes les leucémies à cellules de Burkitt (7).

L'analyse immunologique de cette tumeur a montré parallèlement qu'il s'agit d'une prolifération monoclonale de cellules lymphoblastiques de type B.

2EME CHAPITRE

OBSERVATIONS

I - PRESENTATION DES 7 OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Gilles LE..., né le 4 Juin 1986, est hospitalisé le 6 juin 1977 à l'âge de 11 ans, dans le service de Pédiatrie du C.H.U. de Limoges pour le diagnostic d'une masse abdominale.

Il ne présente aucun antécédent personnel. Ses parents sont en bonne santé. Un de ses frères est décédé à l'âge de 6 mois d'un problème infectieux non documenté.

Gilles présente depuis 3 mois des épisodes douloureux épigastriques itératifs. Ces douleurs, à type de lancements, s'accompagnent de ballonnements abdominaux post-prandiaux. L'entourage constate une asthénie inhabituelle et un amaigrissement. Le médecin traitant, consulté pour la première fois au terme de ces 3 mois, découvre alors une masse abdominale. Il adresse rapidement l'enfant au service de Pédiatrie pour diagnostic et traitement.

A son entrée, le 6 juin 1977, Gilles présente une altération de l'état général avec un amaigrissement de 3,5 kilos en 2 mois et des signes de déshydratation. Il pèse 25 kilos pour une taille de 137 cm.

Le premier examen somatique retrouve une masse abdominale épigastrique, volumineuse, ferme et mobile par rapport aux plans superficiels et profonds. Il n'existe pas d'hépatosplénomégalie, ni

d'adénopathies superficielles. Toutefois, on est frappé par le caractère fluctuant de cette tumeur qui n'est plus retrouvée aux examens cliniques suivants.

Le bilan biologique initial n'apporte aucune particularité. Le diagnostic est évoqué lors du transit du grêle qui montre "un déplacement des anses vers la gauche et un arrêt complet du passage du produit de contraste au niveau de la valvule de Bauhin". Le lavement baryté révèle une invagination intestinale aiguë partiellement réductible conduisant à une laparotomie exploratrice. Celle-ci permet d'effectuer une désinvagination transvalvulaire, une appendicectomie de principe et met en évidence une lésion scléreuse et inflammatoire de l'extrémité distale de l'iléon, sans adénopathie satellite. L'étude anatomopathologique de la biopsie de cette zone affirme le diagnostic de lymphome malin lymphoblastique.

Sur l'avis de l'Institut Gustave Roussy, une hémicolectomie droite est pratiquée dans un second temps : elle confirme le diagnostic ainsi que l'extension locale de la tumeur.

Le reste du bilan d'extension est négatif (radiographie pulmonaire, myélogrammes et ponction lombaire).

Au total, Gilles présente un **lymphome malin abdominal stade II** selon Murphy révélé sous la forme d'une invagination intestinale aiguë.

Gilles est transféré le 1er Juillet 1977 à l'Institut Gustave Roussy, en vue du traitement polychimiothérapique COPAD.

La première cure COPAD débute le 3 juillet 1977

SURFACE CORPORELLE SC = 1 m ²	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
	03.07	04.07	05.07	06.07	07.07	08.07	09.07	10.07
CYCLOPHOSPHAMIDE 15 mg/kg/j IV		400	400	400	400			
VINCRISTINE 1,5 mg/m ² /j IV	1,5							1,5
PREDNISOLONE 4 mg/kg/j IV	50 x2	50 x2	50 x2	50 x2	50 x2	50 x2	50	25
ADRIAMYCINE 60 mg/m ² /j IV		60						

Sa tolérance clinique, métabolique et hématologique est bonne, mais en raison d'un contage varicelle, Gilles est transféré pendant toute la période d'éviction à Limoges où il reçoit la cure suivante.

SC = 1 m ²	J1	J2	J3		J10
	20.07	21.07	22.07	29.07
CYTARABINE 150 mg/m ² /j IV	150	150			
L-ASPARAGINASE 1000 U/kg/j perf.	25000	25000	25000	→	25000

Cette cure est bien tolérée mais on note l'apparition d'une alopecie.

Gilles reçoit sa 2ème cure de COPAD à l'Institut Gustave Roussy le 5 août 1977.

L'intercure se déroule sans problème à Limoges.

La première rémission complète est établie fin août 1977.

Les cures d'entretien peuvent débuter en septembre 1977. Chacune d'elle comporte deux séquences de polychimiothérapie espacées d'un mois.

1ère SEQUENCE

SC = 1 m2	J1
VINCRISTINE 1,5 mg/m2/j IV	1,5
ADRIAMYCINE 60 mg/m2/j IV	60

2ème SEQUENCE

SC = 1 m2	J1	J7
VINCRISTINE 1,5 mg/m2/j IV	1,5	1,5
CYCLOPHOSPHAMIDE 15 mg/kg/j IV	J1 400 mg/j	J7 400 mg/j

Gilles recevra au total 5 cures d'entretien réparties sur 10 mois. La rémission complète sera confirmée le 10 Juillet 1988 au terme du traitement.

Il n'a présenté aucune rechute jusqu'à ce jour.

AU TOTAL

garçon de 11 ans

présentant :

un lymphome malin abdominal stade II selon murphy.

traité par :

- chirurgie

- polychimiothérapie, selon le protocole COPAD.

Rémission complète définie au terme du 2ème COPAD.

Recul sans rechute : 11 ans.

AVRIL

2ème SEQUENCE

C C C C C C C

1	5	10	15	20	25	30	31
---	---	----	----	----	----	----	----

RX

MAI

ENTRETIEN N° 5

1ère SEQUENCE

0

1	5	10	15	20	25	30	31
---	---	----	----	----	----	----	----

RX

JUIN

2ème SEQUENCE

C C C C C /

1	5	10	15	20	25	30	31
---	---	----	----	----	----	----	----

RX

JUILLET

C C

0

1	5	10	15	20	25	30	31
---	---	----	----	----	----	----	----

RX

1	5	10	15	20	25	30	31
---	---	----	----	----	----	----	----

RX

OBSERVATION N° 2

Anne PA..., née le 06.07.71, est hospitalisée le 4 Novembre 1980 dans le service de Pédiatrie I à l'âge de 9 ans, pour le diagnostic d'adénopathies cervicales évoluant depuis 3 mois.

Elle ne présente pas d'antécédent personnel autre qu'une varicelle. Ses vaccinations obligatoires sont à jour. Ses parents sont en bonne santé.

Le 10 Avril 1980, Anne se plaint brutalement d'une gêne cervicale. On découvre à l'examen une adénopathie cervicale droite (sous mastoïdienne) de 3 cms de diamètre, que l'on traite dans un premier temps par anti-inflammatoires.

Deux mois plus tard, devant la persistance des symptômes, on pratique un bilan biologique qui révèle seulement une immunisation ancienne contre la toxoplasmose.

A la fin du mois d'octobre, deux nouvelles tuméfactions jugulo-carotidiennes apparaissent et le noyau initial a atteint une taille de 6 cm de diamètre. Anne est alors adressée dans le service de Pédiatrie du C.H.U. de Limoges.

A l'entrée, elle présente un bon état général et pèse 28 kilos pour une taille de 142 cm. Elle est apyrétique.

On observe une masse latéro-cervicale volumineuse, déformant le cou et mesurant 10 cm de long sur 15 cm de large. Cette masse est polylobée, ferme au toucher, adhérente à la peau et aux plans profonds. Elle est responsable d'une gêne fonctionnelle considérable.

Les autres territoires ganglionnaires sont libres. On découvre par contre une splénomégalie palpable au niveau du rebord costal gauche.

Le bilan biologique est peu perturbé.

L'hémogramme révèle 7 400 globules blancs/mm³ (dont 75 % de polynucléaires neutrophiles, 15 % de lymphocytes et 10 % de monocytes), 5 200 000 globules rouges/mm³ avec 13 grammes d'hémoglobine/100 ml et 194 000 plaquettes/mm³. La VS est légèrement augmentée à 10-38 alors que l'électrophorèse des protides et le fibrinogène sont normaux.

L'excérèse chirurgicale d'une des adénopathies cervicales permet de poser le diagnostic de lymphome malin lymphoblastique de type Burkitt.

Le myélogramme objective l'envahissement massif de la moelle osseuse par 60 p. cent de lymphoblastes de type L3.

Le reste du bilan d'extension est normal.

Le bilan immunologique permet de constater une légère augmentation des IgM avec une diminution des IgG et IgA pour l'âge (IgG = 8 100 mg/l, IgA = 1 400 mg/l IgM = 2 050 mg/l).

L'étude des marqueurs cellulaires montre une prolifération de lymphocytes de type B à IgM de surface (89 % des cellules mises en culture ont une IgM de surface).

Les sérologies de l'EBV sont négatives.

Au total, Anne présente un **lymphome de Burkitt cervical stade IV** selon Murphy avec **envahissement médullaire** sans localisation méningée.

Le traitement consiste en

- une polychimiothérapie selon le protocole LMH 78
- associée à une **prophylaxie neuro-méningée** composée de 6 injections intrathécales (IT) de Methotrexate (MTX) et d'une radiothérapie cérébrale.

La première cure d'induction débute le 8 novembre 1980.

Elle associe à J1 :

CYCLOPHOSPHAMIDE	: 1 500 mg/m ²	IV	soit	1 600 mg
CCNU	: 70 mg/m ²	PO	soit	80 mg
METHOTREXATE (MTX)	: 15 mg/m ²	IT	soit	16 mg (associé à 16 mg d'HSHC).

La tolérance métabolique et clinique fut bonne. Néanmoins, une aplasie fébrile apparaît le 15 Novembre 1980 (140 globules blancs/mm³, 7 grammes d'hémoglobine/100 ml, 62 000 plaquettes/mm³). Cet épisode fébrile ne fut pas documenté. Anne reçut une double antibiothérapie IV durant 10 jours composée de Carbenicilline et de

Tobramycine. La transfusion d'un culot globulaire fut nécessaire durant cette même période.

La 2ème cure d'attaque débute le 24 novembre 1980.

Elle comporte à J1

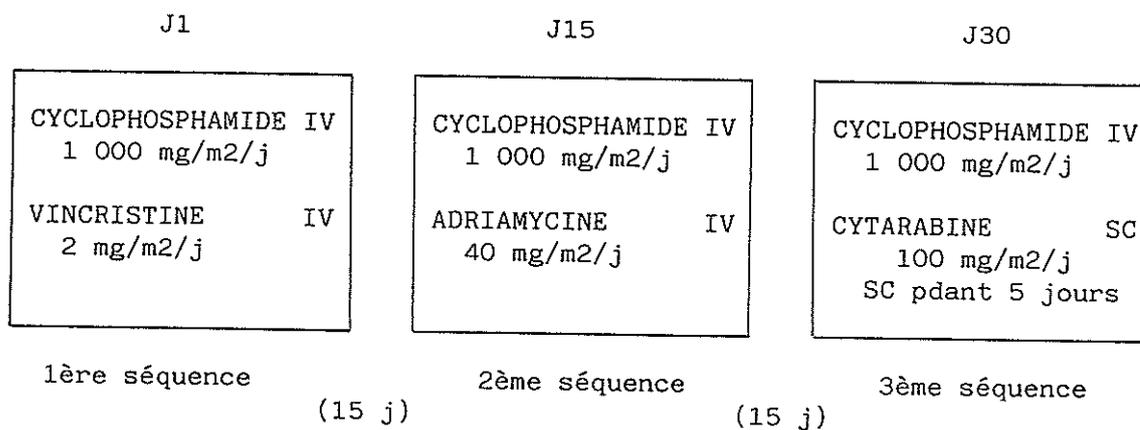
CYCLOPHOSPHAMIDE : 1 500 mg/m² IV soit 1 600 mg
METHOTREXATE : 15 mg/m² IT soit 15 mg

Elle n'entraîne aucune complication hématologique, ni infectieuse.

Le bilan clinique et paraclinique effectué le 2 novembre 80 permet de conclure à une rémission de bonne qualité et de débiter les cures d'entretien ainsi que la radiothérapie cérébrale.

Ce traitement d'entretien comporte 12 cures de réinduction mensuelles composées chacune de 3 séquences de polychimiothérapie espacées entre elles de 15 à 30 jours selon l'hémogramme.

Schéma d'une cure



L'irradiation englobe la totalité de l'encéphale et le rachis cervical jusqu'à C2. La dose totale délivrée (35 Grays) est fractionnée en 18 séances du 8 décembre 1979 au 9 janvier 1980.

Le 10 janvier 1980 (au décours de la cure d'entretien) Anne présente une hématurie terminale associée à une infection urinaire à Escherichia Coli traitée par Ampicilline. La récurrence de cette hématurie tout au long de la cure suivante fait conclure à une toxicité iatrogène due au Cyclophosphamide.

L'importance du symptôme, associée à la toxicité hématologique du traitement, entraîne une anémie à 6 g d'hémoglobine/100 ml justifiant la transfusion de plusieurs culots globulaires. La prévention ultérieure de cette complication iatrogène sera obtenue par une hyperhydratation systématique avant et pendant chaque cure de Cyclophosphamide.

Les cycles d'entretien suivants seront parfaitement supportés, autorisant Anne à regagner son domicile à chaque intercure.

Au terme de la 7ème cure d'entretien, à 16 mois de rémission complète, Anne est considérée comme guérie.

L'irradiation cérébrale a malheureusement provoqué une alopecie partielle irréductible.

AU TOTAL

Fillette de 9 ans

présentant :

un lymphome de type Burkitt stade IV avec envahissement médullaire initial

traité par :

- une polychimiothérapie selon le protocole de LMH 78.
- associée à une prophylaxie neuro-méningée : injections de MTX intra-rachidienne et irradiation cérébrale (35 Grays).

rémission complète évaluée au terme de 2 cures d'induction.

recul sans rechute : 9 ans.

RECAPITULATION DE TRAITEMENT

Nom : Anne PA...

Novembre 1980

INDUCTION											
m						m					
N											
C											
1	5	10	15	20	25	30	31				

Décembre

ENTRETIEN N° 1											
1ère SEQUENCE						2ème SEQUENCE					
m						m					
O						A					
C											
1	5	10	15	20	25	30	31				
		Rx...Rx	Rx...Rx...Rx	Rx...Rx...Rx	Rx...Rx...Rx	Rx...Rx					

Janvier 1981

3ème SEQUENCE											
m											
R R R R R											
C											
1	5	10	15	20	25	30	31				
Rx	Rx										

Février

ENTRETIEN N° 2											
1ère SEQUENCE						2ème SEQUENCE					
m						m					
O						A					
C											
1	5	10	15	20	25	30	31				

Mars

3ème SEQUENCE											
R R R R R											
C											
1	5	10	15	20	25	30	31				

VINCRIStINE = O - CYCLOPHOSPHAMIDE = C - ADRIAMYCINE = A - MTX IR = m -
 RADIOTHERAPIE = Rx - CYTARABINE IV = R - CCNU = N - PREDNISOLONE = P

AVRIL

ENTRETIEN N° 3

1ère SEQUENCE

0

C

1.....5.....10.....15.....20.....25.....3031

MAI

2ème SEQUENCE

A

C

1.....5.....10.....15.....20.....25.....3031

JUIN

3ème SEQUENCE

R R R R R

1.....5.....10.....15.....20.....25.....3031

JUILLET

ENTRETIEN N° 4

1ère SEQUENCE

2ème SEQUENCE

0

A

1.....5.....10.....15.....20.....25.....3031

AOUT

3ème SEQUENCE

R R R R R

1.....5.....10.....15.....20.....25.....3031

SEPTEMBRE

ENTRETIEN N° 5											
1ère SEQUENCE						2ème SEQUENCE					
O						A					
1	5	10	15	20	25	30	31				

OCTOBRE

3ème SEQUENCE											
R R R R R											
1	5	10	15	20	25	30	31				

NOVEMBRE

ENTRETIEN N° 6											
1ère SEQUENCE											
O											
1	5	10	15	20	25	30	31				

DECEMBRE

2ème SEQUENCE											
A											
C											
1	5	10	15	20	25	30	31				

JANVIER 1982

3ème SEQUENCE											
R R R R R											
1	5	10	15	20	25	30	31				

OBSERVATION N° 3

Jerôme DE..., né le 7 septembre 1978, est hospitalisé dans le service de Pédiatrie I, le 27 juillet 1983, à l'âge de 3 ans pour le traitement d'un lymphome abdominal de type Burkitt.

Dans ses antécédents personnels, on retient une varicelle en 1982, une rougeole en 1983. Ses vaccinations obligatoires sont à jour.

Ses parents sont en bonne santé, domiciliés à Paris.

Jérôme se plaint de douleurs abdominales post-prandiales depuis 15 jours lorsque son médecin met en évidence à l'examen clinique une masse para-ombilicale et le confie au service de chirurgie pédiatrique.

A son entrée le 19 Juillet 1983, il présente un bon état général. Son poids est de 16 kilos pour une taille de 104 cm.

L'examen retrouve une masse rétro-ombilicale droite de 10 cm de diamètre, adhérente aux plans superficiels paraissant indépendante des plans profonds. On ne perçoit pas d'hépatosplénomégalie ni de contact lombaire.

L'hémogramme montre 4 460 000 globules rouges/mm³, 11,8 g d'hémoglobine/100 ml, 9 600 globules blancs/mm³ (dont 76 % de polyneutrophiles, 15 % de lymphocytes), 737 000 plaquettes/mm³, la VS est normale, ainsi que le reste du bilan inflammatoire. Le dosage des VMA et catécholamines urinaires est négatif.

L'échographie abdominale individualise une tumeur hétérogène bien limitée de la fosse iliaque droite. L'urographie intra-veineuse révèle un refoulement en dedans et en avant de l'uretère droit sans dilatation pyélocalicielle et objective l'hypervascularisation de la tumeur au temps précoce. Le transit du grêle met en évidence un refoulement des anses vers la gauche ainsi qu'une "image d'empreinte du colon droit".

Une hémicolectomie droite est effectuée le 21 juillet 1983. Elle permet l'exérèse d'une tumeur de la région iléo-caecale et d'adénopathies mésentériques envahies.

L'examen anatomopathologique de cette masse permet d'affirmer le diagnostic de lymphome lymphoblastique de type Burkitt.

L'étude immunologique montre la prédominance de lymphoblastes de type B au sein de cette tumeur.

Le reste des examens complémentaires ne révèle pas d'extension médiastinale, médullaire ou neuro-méningée.

Au total, Jérôme, âgé de 3 ans, présente un **lymphome de type Burkitt abdominal stade III** selon Murphy.

Il sera pris en charge en vue de son traitement par l'Institut Gustave Roussy.

Il recevra le protocole de polychimiothérapie LMB 02 81.

La première cure débute le 30 juillet 1983 : COP

SC = 0,65 m2	J0 30.07	J1 31.07	J2 01.08	J3 02.08	
CYCLOPHOSPHAMIDE 500 mg/m2/j IV	350				
VINCRISTINE 2 mg/m2/j IV	1,4				
PREDNISOLONE 2 mg/kg/j IV	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2	→ J6

suivie d'un COPADM

SC = 0,65 m2	J0 06.08	J1 07.08	J2 08.08	J3 09.08	J4 10.08	J5 11.08
CYCLOPHOSPHAMIDE 500 mg/m2/j IV		350	350	350		
VINCRISTINE 2 mg/m2/j IV	1,4					1,4
PREDNISOLONE 2 mg/kg/j IV	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2
MTX HD 3 g/m2/j IV	2					
MTX 15 mg/m2 IT		10				10
HSCH 15 mg/m2		10				10
ADRIAMYCINE 60 mg/m2/j IV		40				

Une aplasie fébrile débute le 15 août 1983. On retrouve deux portes d'entrée : l'une cutanée (abcès de paroi à Staphylocoque Auréus) et l'autre urinaire (infection urinaire à Protéus Mirabilis). Jérôme reçoit alors une triple antibiothérapie IV (Vancomycine, Céfotaxime, Gentamicine) durant 15 jours.

On débute le COPADM₂ le 8 septembre 1983

SC = 0,65 m ²	J0 08.09	J1 09.09	J2 10.09	J3 11.09	J4 12.09	J5 13.09
CYCLOPHOSPHAMIDE 1000 mg/m ² /j IV		700	700	700		
VINCRIStINE 2 mg/m ² /j IV	1,4					1,4
PREDNISOLONE 2 mg/kg/j IV	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2
MTX HD 3 g/m ² /j IV	2					
IT MTX 15 mg/m ² HSHC 15 mg/m ²		10 10				
ADRIAMYCINE 60 mg/m ² /j IV		40				

L'intercure est marquée par une infection urinaire à Serratia traitée par Cefotaxime-Netilmicine IV durant 10 jours. Sur le plan clinique, l'alopécie est quasi complète.

Nouvelle cure le 6 octobre 1983 : CAM

SC = 0,65 m2	J0 03.10.	J1 04.10	J2 05.10	J3 06.10	J4 07.10	J5 08.10	J6 09.10
CYTARABINE 100 mg/m2/j Perf.		70	70	70	70	70	
L-ASPARGINASE 1000 U/kg/j IV			16000	16000	16000	16000	
MTX HD 3 g/m2/j IV	2						
IT MTX 15 mg/m2 HSHC 15 mg/m2		10 10					

Nouvelle infection urinaire à Serratia au décours de cette cure, rendant nécessaire un traitement par Amikacine IV durant 10 jours.

La cure suivante est débutée le 2 novembre 1983 : MINI-BACT

SC = 0,65	J0 02.11	J1 03.11	J2 04.11	J3 05.11	J4 06.11
CCNU 60 mg/m2/j PO	40				
CYTARABINE 100 mg/m2/j perf.	70	70	70	70	70
6-THIOGUANINE 150 mg/m2/j PO	45 x2	45 x2	45 x2	45 x2	45 x2
CYCLOPHOSPHAMIDE 500 mg/m2/j IV		350	350	350	

Elle fut suivie d'une aplasie fébrile (avec 180 globules blancs/mm³, 3 g d'hémoglobine/100 ml et 15 000 plaquettes/mm³ mal supportée sur le plan clinique avec pâleur extrême, tachycardie et polypnée.

Jérôme dut recevoir, outre le traitement antibiotique, plusieurs transfusions de culots globulaires et plaquettaires irradiés.

On pratique dès la sortie de l'aplasie une résection chirurgicale du phymosis suspect d'être à l'origine des infections urinaires à répétition.

La première SEQUENCE 1 est entreprise le 9 décembre 1983 en hospitalisation de jour.

	J0 09.12	J1 10.12	J2 11.12	J3 12.12
SC = 0,65 m ²				
CYCLOPHOSPHAMIDE 500 mg/m ² /j IV	350	350		
VINCRIStINE 2 mg/m ² /j IV		1,4		
PREDNISOLONE 2 mg/kg/j IV	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2
MTX HD 3 g/m ² /j IV	2			
ADRIAMYCINE 60 mg/m ² /j IV		40		
MTX 15 mg/m ² IT		10		
HSHC 15 mg/m ²		10		

Nouvelle hospitalisation de jour en vue de la SEQUENCE 2 le
5 janvier 1984.

	J0 05.01	J1 06.01	J2 07.01	J3 08.01
SC = 0,65 m2				
CCNU 60 mg/m2/j PO	40			
CYTARABINE (CYT) 100 mg/m2/j SC	30 x2	30 x2	30 x2	30 x2
6-THIOGUANINE 150 mg/m2/j PO	45 x2	45 x2	45 x2	45 x2
CYT 30 mg/m2 IT	20			
HSCH 15 mg/m2	10			

Quelques jours après cette cure, Jérôme présente un zona abdominal traité par Isoprozine^R puis Zovirax^R (Aciclovir) per os.

Les cures d'entretien suivantes furent parfaitement tolérées.

Le bilan effectué le 23 octobre 1984 au terme du traitement confirme la rémission complète.

Jérôme est suivi régulièrement à l'Institut Gustave Roussy et n'a présenté aucun problème jusqu'à ce jour.

AU TOTAL

Garçon de 3 ans

Présentant un :

lymphome de Burkitt abdominal stade III

Traité par :

- chirurgie

- polychimiothérapie LMB 02 81

Rémission apparente au terme du CAM

Recul sans rechute : 7 ans.

OBSERVATION N° 4

Mohamed LA..., né le 5 février 1982 en Tunisie, est hospitalisé le 24 mars 1986, à l'âge de 4 ans, dans le service de Pédiatrie I, à la demande de l'Institut Gustave Roussy pour le traitement d'un lymphome abdomino-pelvien stade III.

Il ne présente pas d'antécédent personnel. Ses vaccinations obligatoires sont à jour.

Mohamed est domicilié à Tunis. Son père est diabétique insulino-dépendant depuis 1981. Son grand-père paternel est décédé des suites d'une néoplasie gastrique.

En Avril 1986, Mohamed est hospitalisé à Tunis par son médecin traitant pour des douleurs abdominales et des épisodes de constipation évoluant depuis un mois.

Son état général n'est pas altéré.

On découvre néanmoins à l'examen clinique une masse hypogastrique isolée, perceptible en avant du rectum au toucher rectal.

Le bilan biologique est normal. L'échographie abdominale met en évidence une tumeur recto-vésicale, hétérogène, respectant la paroi postérieure de la vessie mais entraînant une dilatation des deux uretères par compression. On visualise par ailleurs une lame d'ascite et des épanchements pleuraux bilatéraux minimes. La rate et le foie sont normaux. L'urographie intra-veineuse confirme la dilatation des voies excrétrices urinaires, il n'y a pas de signe d'envahissement rénal.

Le lavement baryté situe une masse "enchassant" le sigmoïde entre la vessie et le rectum.

Avant d'avoir pu formuler un diagnostic précis, on assiste à une brutale altération de l'état général de l'enfant et à une augmentation rapide du volume tumoral.

Devant cette aggravation clinique brutale, Mohamed sera transféré, à la demande de sa famille, dans le service de chirurgie pédiatrique de Limoges le 13 mars 1986. Cependant, la confirmation au scanner abdomino-pelvien d'une volumineuse tumeur étendue de la prostate à la région sous pancréatique associée à des métastases hépatiques, motive son hospitalisation immédiate à l'Institut Gustave Roussy pour diagnostic et traitement.

A l'entrée dans ce service,

Mohamed pèse 17,600 kilos pour une taille de 106 cm. Sa tension artérielle est normale. La masse abdomino-pelvienne est parfaitement perçue à la palpation malgré l'importance de l'ascite. On peut mettre en évidence une hépatomégalie débordant de 4 cms le rebord costal sur la ligne mamelonnaire. Le toucher rectal confirme une énorme tuméfaction, bombante en avant, parfaitement lisse, homogène et très ferme.

Il existe par ailleurs des épanchements pleuraux bilatéraux, prédominant à droite où la matité est retrouvée à mi-hauteur du champ pulmonaire.

L'hémogramme, le bilan inflammatoire, le myélogramme et l'analyse du liquide céphalo-rachidien sont normaux.

La radiographie pulmonaire élimine une atteinte médiastinale et visualise l'importance des épanchements pleuraux.

L'analyse du liquide de ponction pleurale permet d'effectuer le diagnostic de lymphome malin lymphoblastique de type Burkitt.

Le typage immunologique confirme la prédominance de lymphoblastes de type B (56 p. cent des cellules tumorales présentent l'antigène Ia ou des immunoglobulines de surface).

Au total, Mohamed présente un **lymphome de type Burkitt abdomino-pelvien stade III** selon Murphy, avec ascite, suspicion de métastases hépatiques et épanchements pleuraux sans envahissement médullaire ni méningé.

Il recevra le protocole de polychimiothérapie LMB 84.

Avant la mise en route de tout traitement, Mohamed présente le 15 mars 1986, une insuffisance rénale aiguë, liée à l'association d'une infiltration rénale tumorale et d'un obstacle des voies excrétrices.

Il est hospitalisé temporairement dans le service de néphrologie à l'Hôpital Trousseau, afin de bénéficier de 5 séances d'hémodialyse et de débiter la première cure de chimiothérapie (COP) le 16 Mars 1986.

COP

	J1 16.03	J2 17.03	J3 18.03	J4 19.03
SC = 0,65 m2				
CYCLOPHOSPHAMIDE 300 mg/m2/j IV				190
VINCRIStINE 1 mg/m2/j IV		0,65		
PREDNISOLONE 2 mg/kg/j IV	15	30	30	30

On assiste à une diminution nette de la masse tumorale et à une amélioration des problèmes métaboliques.

Mohamed regagne le service d'Oncologie Pédiatrique de Limoges le 24 mars où se poursuit sa chimiothérapie.

A l'entrée, son état général est médiocre. Sa tension artérielle reste élevée à 20/10 cmHg malgré un traitement par Sectral. L'ascite est importante, l'hépatomégalie déborde de 7 cm le rebord costal sur la ligne mamelonnaire. La masse pelvienne reste très volumineuse. De nombreuses adénopathies inguinales, cervicales, axillaires sont présentes. Les épanchements pleuraux persistent.

Son bilan biologique est cependant normalisé.

On poursuit le protocole débuté à Paris tout en ajoutant une 2ème cure de COP afin d'éviter une lyse tumorale trop rapide.

Le traitement est administré par le cathéter central posé à l'hôpital Trousseau.

COP

	J0 26.03	J1 27.03	J6 01.04
SC = 0,65 m2				
CYCLOPHOSPHAMIDE 300 mg/m2/j IV	190			
VINCRIStINE 1 mg/m2/j IV	0,65			
PREDNISOLONE 2 mg/kg/j IV	15 x2	15 x2	15 x2

A J5, on assiste à une nouvelle poussée évolutive de la maladie avec une nette aggravation de l'état général, l'apparition de signes de détresse respiratoire, de plusieurs poussées hypertensives et d'une augmentation du volume de la masse et de l'ascite.

La cure de COPADM₁ est alors débutée à J6 du COP et permet la régression des masses tumorales ainsi que l'assèchement des épanchements péritonéaux et pleuraux. La tension artérielle se stabilise enfin au terme de cette cure.

COPADM₁

SC = 0,65 m ²	JO 01.04	J1 02.04	J2 03.04	J3 04.04	J4 05.04	J5 06.04
CYCLOPHOSPHAMIDE 500 mg/m ² /j IV		320	320	320		
VINCRIStINE 2 mg/m ² /j IV	1,3					
PREDNISOLONE 2 mg/kg/j IV	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2
MTX HD 3 g/m ² /j IV	2					
ADRIAMYCINE 60 mg/m ² /j IV		40				
MTX 15 mg/m ² IT		10				10
HSHC 15 mg/m ²		10				10

Un syndrome fébrile apparait à J3 dans un contexte d'aplasie médullaire. On retrouve une porte d'entrée digestive avec l'isolement d'un Klebsiella Pneumoniae et d'une Entérobactérie Cloacae dans les selles. Mohamed reçoit une double antibiothérapie IV durant 10 jours composée de Cefotaxime et Netilmicine. La transfusion d'un culot globulaire irradié sera nécessaire durant cette même période.

La cure de COPADM₂ peut débuter le 17 avril 1986

SC = 0,65 m2	J0 17.04	J1 18.04	J2 19.04	J3 20.04	J4 21.04	J5 22.04
CYCLOPHOSPHAMIDE 1000 mg/m2/j IV		640	640	640		
VINCRIStINE 2 mg/m2/j IV	1,3					1,3
PREDNISOLONE 2 mg/kg/j IV	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2
MTX HD 3 g/m2/j IV	2					
ADRIAMYCINE 60 mg/m2/j IV		40				
IT MTX 15 mg/m2 HSHC 15 mg/m2		10 10				10 10

Cette cure est suivie d'une neutropénie fébrile (300 globules blancs/mm³, 9 g d'hémoglobine/100 ml, 140 000 plaquettes/mm³) accompagnée d'une stomatite herpétique et de nombreux épisodes diarrhéiques entraînant d'importants troubles hydro-électrolytiques. Mohamed reçoit durant 15 jours une alimentation parentérale et un traitement associant Ceftriaxone, Netilmicine et Aciclovir IV ; l'isolement dans les selles d'un Staphylocoque Auréus justifie l'adjonction secondaire de Vancomycine IV durant 10 jours.

Parallèlement, on assiste à une récurrence de l'ascite qui a fait craindre une nouvelle poussée de la maladie. Cependant, l'ensemble des examens complémentaires (échographie abdominale, scanner abdomino-pelvien, rectoscopie et coloscopie) restent normaux. Le liquide de ponction d'ascite est inflammatoire et dépourvu de lymphoblaste. Cette ascite disparaît avec un traitement diurétique par Soludactone^R et l'amélioration des troubles électrolytiques. Néanmoins, son étiologie restera imprécise...

On pratique la cure de CYM le 12 mai 1986

	J0 12.05	J1 13.05	J2 14.05	J3 15.05	J4 16.05	J5 17.05	J6 18.05
SC = 0,65 m2							
MTX HD 3 g/m2/j IV	2						
CYTARABINE (CYT) 100 mg/m2/j Perf.		65	65	65	65	65	
IT MTX 15 mg/m2 HSHC 15 mg/m2		10 10					
IT CYT 30 mg/m2 HSHC 15 mg/m2							20 10

Cette cure est bien tolérée. Mohamed regagne son domicile jusqu'au bilan de rémission effectué le 30 mai 86.

Après tirage au sort, on poursuit le traitement selon le bras long du protocole LMB 84.

La première cure d'entretien est un MINI-BACT

SC = 0,65 m2	J0 10.06	J1 11.06	J2 12.06	J3 13.06	J4 14.06
CCNU 60 mg/m2/j PO	40				
CYTARABINE 100 mg/m2/J Perf.	65	65	65	65	65
6-THIOGUANINE 150 mg/m2/j PO	45 x2	45 x2	45 x2	45 x2	45 x2
CYCLOPHOSPHAMIDE 500 mg/m2/j IV		350	350	350	

La 2ème cure d'entretien est une SEQUENCE 1 débutée le 30 Juin 1986.

SC = 0,65 m2	J0 30.06	J1 01.07	J2 02.07	J3 03.07	
CYCLOPHOSPHAMIDE 500 mg/m2/j IV	350	350			
VINCRIStINE 2 mg/m2/j IV		1,4			
PREDNISOLONE 2 mg/kg/j IV	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2	→ J8
MTX HD 3 g/m2/J IV	2				
ADRIAMYCINE 60 mg/m2/j IV		40			
MTX 15 mg/m2 IT HSHC 15 mg/m2		10 10			

Durant l'intercure, un épisode fébrile non documenté survient au cours d'une période de neutropénie à 600 polynucléaires neutrophiles/mm³ et nécessite une antibiothérapie IV par Ceftazidime et Netilmicine.

Sur le plan clinique, on constate une constipation opiniâtre.

La 3ème cure d'entretien débute le 18 Juillet 1986 : SEQUENCE 2.

SC = 0,65 m2	J0 18.07	J1 19.07	J2 20.07	J3 21.07
CCNU 60 mg/m2/j PO	40			
CYTARABINE (CYT) 100 mg/m2/j SC	30 x2	30 x2	30 x2	30 x2
6-THIOGUANINE 150 mg/m2/j PO	45 x2	45 x2	45 x2	45 x2
CYT 30 mg/m2 IT	20			
HSHC 15 mg/m2	10			

La 4ème cure d'entretien (SEQUENCE 1) est pratiquée le 2 Août 86.

La dernière cure (SEQUENCE 2) est effectuée le 18 août 1986.

Lors du bilan pratiqué le 5 septembre 1986, au terme de ce traitement, un doute fut émis sur l'existence d'adénopathies lombo-aortiques à l'échographie et au scanner abdominaux. Toutefois, ces images ne furent pas confirmées par le Comité Lymphome B et Mohamed fut considéré en 1ère rémission complète.

Mohamed regagne Tunis le 25 septembre 1986.

Dès le 10 octobre, un syndrome infectieux apparait. Les examens cliniques et biologiques sont normaux. Les résultats de l'échographie abdominale qui montrent une lame d'ascite ne sont pas pris en compte.

Le 13 octobre, on assiste à une brutale altération de l'état général, le syndrome infectieux s'accroît, des douleurs des membres inférieurs apparaissent. L'hémogramme révèle une hyperleucocytose isolée : 48 000 globules blancs/mm³ sans blaste (avec 68 % de polynucléaires neutrophiles, 17 % de lymphocytes, 5 % de métamyélocytes et 5 % de monocytes), 13 g d'hémoglobine/100 ml, 140 000 plaquettes/mm³.

La radiographie pulmonaire met en évidence une opacité para-hilaire sans épanchement.

Devant l'aggravation de son état, Mohamed est dirigé sur l'hôpital de Limoges.

A son arrivée, il présente malheureusement un coma profond avec un purpura généralisé. On découvre à la palpation une hépatosplénomégalie importante ainsi qu'une masse dans la fosse iliaque gauche.

L'hémogramme montre un envahissement du sang par 30 % de lymphoblastes (15 000 globules blancs/mm³ dont 39 % de polynucléaires neutrophiles, 19 % de lymphocytes, 4 % de monocytes ; 7 g d'hémoglobine/100 ml et 16 000 plaquettes/mm³).

Le reste du bilan biologique révèle des troubles de l'hémostase majeurs sans CIVD, une importante cytolyse hépatique, une insuffisance rénale fonctionnelle et une acidose métabolique non compensée.

Le myélogramme objective l'envahissement médullaire massif par 84 % de lymphoblastes de type L3.

Malgré une réanimation métabolique entreprise immédiatement, Mohamed décède le 21 octobre 1986.

AU TOTAL,

Garçon de 4 ans

Présentant :

un lymphome abdomino-pelvien stade III

Traité :

par le protocole de polychimiothérapie LMB 84.

Considéré en rémission au terme du traitement malgré un doute sur la présence d'adénopathies lombo-aortiques.

Rechute "explosive" avec envahissement médullaire 15 jours après l'arrêt du traitement.

Décès le 21 octobre 1986.

AOUT

SEQUENCE 1	SEQUENCE 2
m	
A	r
M O	N
C C	R R R R
P P P P P	T T T T
1.....5.....10.....15.....20.....25.....3031	
RX	

1.....5.....10.....15.....20.....25.....3031
RX

1.....5.....10.....15.....20.....25.....3031
RX

1.....5.....10.....15.....20.....25.....3031
RX

1.....5.....10.....15.....20.....25.....3031
RX

OBSERVATION N° 5

Fathia KHA..., née le 22 octobre 1982, est hospitalisée le 12 Juin 1986, à l'âge de 3 ans et demi, dans le service d'Oncologie Pédiatrique pour la poursuite du traitement d'un lymphome de type Burkitt stade IV.

On ne retrouve pas d'antécédent personnel.

Fathia est de nationalité marocaine, mais domiciliée en Corrèze.

En Août 1986, alors qu'elle est en vacances au Maroc, Fathia présente une brutale tuméfaction du maxillaire supérieur gauche. Suspectant un abcès, le médecin traitant pratique une ponction de la masse et débute une antibiothérapie per os.

On assiste alors en trois semaines à une extension rapide de la tumeur qui envahit une partie de la région endobuccale et entraîne une déformation rapide de l'ensemble de l'hémi-maxillaire supérieur gauche.

Devant cette aggravation brutale, ses parents regagnent la France : après une brève hospitalisation à Tulle, Fathia est confiée à l'Institut Gustave Roussy (IGR) pour le diagnostic et le traitement d'une tumeur de la face.

A l'entrée dans le service de Villejuif, le 22 mai 1986, Fathia pèse 14,500 kilos pour une taille de 95,5 cms.

Elle présente une volumineuse tuméfaction de l'hémi-maxillaire supérieur gauche, avec une extériorisation jugale de 15 cm de diamètre et une excroissance endobuccale tout aussi importante. Cette tumeur refoule la paupière inférieure de l'oeil gauche qui présente une conjonctivite. On ne constate cependant aucune atteinte des paires crâniennes.

On découvre une masse abdominale para-ombilicale droite de 10 cms de diamètre, bosselée, dure, mobile par rapport aux plans superficiels et perceptible au toucher rectal. Aucune hépatosplénomégalie, ni adénopathie ne sont retrouvées.

Le bilan biologique révèle une hyperleucocytose à $60\ 000/\text{mm}^3$ sans cellule blastique accompagnée d'une anémie inflammatoire à 7 g d'hémoglobine/100 ml et d'une thrombocytose à $800\ 000/\text{mm}^3$.

Le bilan radiologique élimine une atteinte médiastinale mais objective une hypertrophie du cavum.

le diagnostic est établi sur l'étude anatomopathologique d'une biopsie de la tumeur maxillaire qui met en évidence un lymphome lymphoblastique de type Burkitt.

Les limites loco-régionales de la tumeur sont évaluées lors de l'examen ORL : ce lymphome qui atteint toute la région jugale gauche et déforme le rebord inférieur de l'orbite, comble le sillon nasogénien gauche du vestibule supérieur et infiltre les deux tiers externes de l'hémi-voute palatine gauche sans atteindre la ligne médiane. L'implantation des dents est totalement désorganisée (de l'incisive latérale aux dents postérieures). On observe enfin une ulcération de la gencive supérieure gauche et une obstruction complète de la fosse nasale

homolatérale. Le tympan gauche est très congestif.

Le scanner cranio-facial permet de visualiser l'envahissement du plancher orbitaire, du sillon ethmoïdal, de la fosse nasale, du canal optique gauche et met en évidence la dilatation de l'ensemble des cavités intra-craniennes.

L'échographie abdominale confirme l'existence d'une masse para-ombilicale droite (de 10 cm de diamètre transversal, de 7 cm de diamètre antéro-postérieur et de 9 cm de diamètre supéro-inférieur).

Le myélogramme révèle l'envahissement massif de la moelle osseuse par des lymphoblastes de type Burkitt.

L'analyse du liquide céphalorachidien met en évidence l'envahissement neuro-méningé : il existe 70 éléments/mm³ essentiellement composés de lymphoblastes de type Burkitt.

Au total, Fathia présente un lymphome de type Burkitt maxillaire et abdominal stade IV selon Murphy avec envahissement médullaire et atteinte neuro-méningée.

Fathia recevra le protocole de polychimiothérapie LMB 86.

La première cure est débutée le 19 mai 1986 : COP

	J0 19.05	J1 20.05	J2 21.05	J3 22.05	J4 23.05	J5 24.05	J6 25.05
SC = 0,60 m2							
CYCLOPHOSPHAMIDE 300 mg/m2/j IV	180						
VINCRIStINE 1 mg/m2/j IV	0,6						
PREDNISOLONE 2 mg/kg/j IV	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2
MTX 15 mg/m2 IT CYT 30 mg/m2 HSHC 15 mg/m2	12 20 10		12 20 10		12 20 10		

Suivie le 26 mai d'un COPADM₁

	J0 26.05	J1 27.05	J2 28.05	J3 29.05	J4 30.05	J5 31.05	J6 01.06
SC = 0,60 m2							
CYCLOPHOSPHAMIDE 500 mg/m2/j IV		300	300	300			
VINCRIStINE 2 mg/m2/j IV	1,2						
PREDNISOLONE 2 mg/kg/j IV	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2
ADRIAMYCINE 60 mg/m2/j IV		40					
MTX HD 8 g/m2/j IV	4,8						
MTX 15 mg/m2 IT CYT 30 mg/m2 HSHC 15 mg/m2		12 20 10		12 20 10		12 20 10	

On assiste au décours de cette cure à une fonte spectaculaire des masses tumorales sans trouble métabolique majeur. Il persiste un simple épaissement du maxillaire supérieur gauche au scanner de la face. L'échographie abdominale témoigne de la disparition de la masse abdominale. Le myélogramme et l'analyse du liquide céphalo-rachidien sont normaux. L'aplasie fut brève et sans complication.

Fathia sera transférée dans le service d'Oncologie Pédiatrique de Limoges le 1er Juin 1986 pour la poursuite du traitement.

La 2ème cure d'induction est débutée le 15 Juin 1984 : COPADM₂.

	J0 15.06	J1 16.06	J2 17.06	J3 18.06	J4 19.06	J5 20.06	J6 21.06
SC = 0,60 m ²							
CYCLOPHOSPHAMIDE 1000 mg/m ² /j IV		600	600	600			
VINCRIStINE 2 mg/m ² /j IV	1,2					1,2	
PREDNISOLONE 2 mg/kg/j IV	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2
ADRIAMYCINE 60 mg/m ² /j IV		40					
MTX HD 8 g/m ² /j IV	4,8						
MTX 15 mg/m ² IT CYT 30 mg/m ² HSHC 15 mg/m ²		12 20 10		12 20 10		12 20 10	

Elle sera parfaitement supportée tant sur le plan hématologique qu'infectieux, ce qui permettra de débiter le CYVE le 3 Juillet 86.

SC = 0,60 m2	J0 03.07	J1 04.07	J2 05.07	J3 06.07	J4 07.07
CYTARABINE (CYT) 50 mg/m2/j perf.	30	30	30	30	30
CYT HD 3 g/m2/j IV		1,8	1,8	1,8	1,8
VP 16 200 mg/m2/j IV		120	120	120	120

Le bilan clinique et paraclinique effectué au terme de ces 3 cures d'induction permirent d'établir la rémission complète.

Le traitement d'entretien débute le 26 Juillet 1986 par une cure de CYVE. Ces cures sont bien tolérées. Fathia peut regagner son domicile entre chacune d'elles.

Une 2ème cure d'entretien est effectuée le 11 Août 1986 : SEQUENCE 1

	J0 11.08	J1 12.08	J2 13.08	J3 14.08	J4 15.08	J5 16.08
SC = 0,60 m2						
CYCLOPHOSPHAMIDE 500 mg/m2/j IV		350	350			
VINCRIStINE 2 mg/m2/j IV		1,4				
PREDNISOLONE 2 mg/kg/j IV	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2	15 x2
MTX HD 8 g/m2/j IV	5,5					
ADRIAMYCINE 60 mg/m2/j IV		40				
MTX 15 mg/m2 IT CYT 30 mg/m2 HSHC 15 mg/m2		12 20 10		12 20 10		

La 3ème cure d'entretien pratiquée le 8 septembre 1986 (SEQUENCE 2) sera suivie d'une radiothérapie cérébrale. Celle-ci est effectuée du 10 au 23 septembre 86. L'irradiation englobe l'encéphale et le rachis cervical jusqu'à C2 ; elle est étalée en 12 séances et délivre une dose totale de 24 Grays.

SEQUENCE 2

	J0 08.09	J1 09.09	J2 10.09	J3 11.09	J4 12.09
SC = 0,60 m2					
CYTARABINE (CYT) 100 mg/m2/j SC	30 x2	30 x2	30 x2	30 x2	30 x2
VP 16 150 mg/m2/j IV	90	90	90		
MTX 15 mg/m2 IT CYT 30 mg/m2 HSHC 15 mg/m2	12 20 10		12 20 10		

La 4ème cure d'entretien est effectuée le 8 octobre 1986 (SEQUENCE 1 sans MTX HD).

Elle est suivie d'un prélèvement de moelle osseuse à l'Institut Gustave Roussy en vue d'une cryoconservation.

Fathia reçoit sa dernière cure d'entretien (SEQUENCE 2) le 10 Novembre 86.

La rémission est confirmée le 14 octobre 1986 au terme du traitement.

Fathia n'a présenté aucune rechute jusqu'à ce jour.

AU TOTAL

Fillette de 3 ans et demi

Présentant :

un lymphome de Burkitt stade IV maxillaire et abdominal
avec envahissement médullaire et neuro-méningé initial.

Traitée par :

Protocole de polychimiothérapie LMB 86 avec irradiation
cérébrale.

Rémission complète après la cure de CYVE

Recul sans rechute : 3 ans et demi.

RECAPITULATION DE TRAITEMENT

Nom : Fathia KHA...

MAI 1986

		COP			COPADM ₁		
		W	W	W	W	W	W
		C			M	C	C
		O			O	A	
		P	P	P	P	P	P
15.....10.....15.....20.....25.....3031						

JUIN

		COPADM ₂		
		W	W	W
		M	C	C
		O	A	O
		P	P	P
15.....10.....15.....20.....25.....3031			

JUILLET

		CYVE N° 1			CYVE N° 2		
		M	M	M	M	M	M
		V	V	V	V	V	V
		R	R	R	R	R	R
15.....10.....15.....20.....25.....3031						

AOUT

		SEQUENCE 1		
		W	W	
		A		
		C	C	
		M	O	
		P	P	P
15.....10.....15.....20.....25.....3031			

SEPTEMBRE

		SEQUENCE 2		
		W	W	
		V	V	V
		R	R	R
15.....10.....15.....20.....25.....3031			
		Rx...	Rx...	Rx...

CYCLOPHOSPHAMIDE = C - VINCRISTINE = O - PREDNISOLONE = P - ADRIAMYCINE = A
 MTX IV = M - CYTARABINE IV = R - CYTARAVINE IT + MTX IT = W - VP 16 = V -
 RADIOTHERAPIE = Rx

OBSERVATION N° 6

Sandrine FR..., née le 27 mars 1979, est hospitalisée dans le service de Pédiatrie I, le 31 mars 1988, à l'âge de 9 ans, pour le diagnostic d'une masse abdominale.

Parmi ses antécédents, on retient un asthme allergique pour lequel elle a bénéficié d'une désensibilisation, une dermite séborrhéique du cuir chevelu, une varicelle. Ses vaccinations obligatoires sont à jour.

Ses parents sont en bonne santé.

Sandrine présente brutalement au début du mois de mars 1988 des douleurs abdominales paroxystiques, péri-ombilicales, sans signe d'accompagnement. L'examen clinique est normal, ainsi que le bilan biologique pratiqué. Ces symptômes cèdent sous traitement symptomatique.

Le 11 mars, Sandrine présente une asthénie intense, un amaigrissement de 3 kilos en 15 jours et des vomissements à chaque tentative alimentaire.

Le bilan biologique révèle un syndrome inflammatoire (VS = 25-60) et une cytolyse hépatique (TGO = 58 UI/l, TGP = 158 UI/l). L'hémogramme est normal.

Sandrine est hospitalisée à l'hôpital Général de Guéret le 28 mars 1988.

L'examen clinique reste pauvre, toutefois le bilan biologique montre une accentuation du syndrome inflammatoire (VS = 64-98, fibrinogène = 71 mg/l) et du syndrome cytolytique et rétentionnel hépatique (TGO = 145 UI/l, TGP = 154 UI/l, phosphatases alcalines = 1 930 UI/l, bilirubine totale = 22 mg/l).

L'échographie abdominale met en évidence une tumeur hypoéchogène, sous ombilicale, englobant une anse digestive, associée à une hépatomégalie hétérogène. Il existe une splénomégalie modérée.

Sandrine est alors transférée dans le service d'Oncologie Pédiatrique de Limoges pour le diagnostic et le traitement de cette masse abdominale.

A l'entrée, le 31 mars 1988, Sandrine présente une altération de l'état général. On note une pâleur cutanée intense et un ballonnement abdominal important sans circulation collatérale.

L'examen clinique met en évidence à la palpation une masse ombilicale, indolore, ferme, mobile par rapport aux différents plans et mesurant 7 cm sur 6 cm. On retrouve par ailleurs, une hépatomégalie ferme et non douloureuse, débordant du rebord costal de 3 travers de doigt sur la ligne médio-claviculaire droite et de 2 travers de doigt sur la ligne médio-xyphoïdienne.

Le bilan biologique confirme le syndrome inflammatoire ainsi que les perturbations hépatiques déjà citées. L'hémogramme montre une anémie à 10,3 g d'hémoglobine/100 ml, 2 900 000 globules rouges/mm³, 13 900 globules blancs/mm³ (dont 31 % de polynucléaires neutrophiles et

55 % de lymphocytes), 230 000 plaquettes/mm³.

Le dosage pondéral des immunoglobulines met en évidence une augmentation très nette des IgM avec une diminution des autres immunoglobulines pour l'âge (IgM = 4 900 mg/l, IgG = 6 190 mg/l, IgA = 419 mg/l).

Les sérologies révèlent une infection récente par le virus d'Epstein Barr (IgG anti VCA = 80, IgM anti EA <10, IgG anti EBNA = 5) une immunisation ancienne contre l'herpès virus simplex (IgG > 1/40) et contre la varicelle (IgG > 1/40).

Le diagnostic est établi sur la présence de lymphoblastes de type Burkitt dans le liquide d'ascite (ponction de l'ascite infra-clinique faite sous échographie).

Le scanner abdominal permet d'éliminer une extension ganglionnaire et confirme l'envahissement hépatique. Le myélogramme révèle un envahissement médullaire massif avec 60 % de lymphoblastes de type Burkitt. Le reste du bilan d'extension est négatif.

Au total, Sandrine présente un **lymphome de type Burkitt abdominal stade IV** selon Murphy avec **envahissement médullaire**.

Elle sera traitée selon le protocole de polychimiothérapie **LMB 84**. (Ce traitement sera administré par l'intermédiaire d'un cathéter central).

La 1ère cure débute le 2 Avril 1988 : COP

SC = 1 m2	J1 02.04	J2 03.04	J6 07.04
CYCLOPHOSPHAMIDE 300 mg/m2/j IV	300			
VINCRIStINE 1 mg/m2/j IV	1			
PREDNISOLONE 2 mg/kg/j IV	50	50	50
IT MTX 15 mg/m2 HSHC 15 mg/m2	15 15			

Elle est suivie immédiatement d'une cure de COPADM₁ le 8 Avril 1988

SC = 1 m2	J0 08.04	J1 09.04	J2 10.04	J3 11.04	J4 12.04	J5 13.04
CYCLOPHOSPHAMIDE 500 mg/m2/j IV		500	500	500		
VINCRIStINE 2 mg/m2/j IV	2					
PREDNISOLONE 2 mg/kg/j IV	50	50	50	50	50	50
ADRIAMYCINE 60 mg/m2/j IV		60				
IT MTX HD 3 g/m2/j IV	3					
IT MTX 15 mg/m2 HSHC 15 mg/m2		15 15				15 15

On constate, dès le 5ème jour du COP, une nette diminution de volume de la masse tumorale et de l'hépatomégalie ainsi qu'une disparition totale des adénopathies cervicales.

Le 28 Avril 1988, la disparition clinique des masses est totale.

Une aplasie fébrile apparaît au 4ème jour du COP (150 polynucléaires neutrophiles/mm³, 5 g d'hémoglobine/100 ml, 25 000 plaquettes/mm³). Deux points d'appel infectieux digestifs sont retrouvés (stomatite candidosique et coprocultures positives à Escherichia Coli). Sandrine reçoit alors, outre les mesures habituelles d'isolement et de décontamination digestive, une triple antibiothérapie intra-veineuse composée de Vancomycine, Cefotaxime et Amikacine durant 10 jours, associée à de l'Amphotéricine B par voie parentérale. Cette dernière thérapeutique est cependant rapidement arrêtée en raison de l'apparition d'une tubulopathie.

L'anémie nécessitait parallèlement la transfusion de 7 culots globulaires irradiés. La thrombopénie s'est accompagnée d'épisodes d'hématurie et de maelena impliquant l'apport de 20 unités plaquettaires irradiées.

Enfin, Sandrine bénéficiait durant toute la période du COPADM₁ d'une alimentation parentérale.

La 2ème cure d'induction débute le 8 mai : COPADM₂

SC = 1 m2	J0 08.05	J1 09.05	J2 10.05	J3 11.05	J4 12.05	J5 13.05
CYCLOPHOSPHAMIDE 1000 mg/m2/j IV		1000	1000	1000		
VINCRIStINE 2 mg/m2/j IV	2					2
PREDNISOLONE 2 mg/kg/j IV	50	50	50	50	50	50
ADRIAMYCINE 60 mg/m2/j IV		60				
MTX HD 3 g/m2/j IV	3					
IT MTX 15 mg/m2		15				15
HSCH 15 mg/m2		15				15

La tolérance de cette cure fut meilleure tant sur le plan hématologique qu'infectieux.

Une alimentation parentérale fut nécessaire durant 8 jours.

La 3ème cure d'induction débute le 30 mai 1988 : CYM

SC = 1 m2	J0 30.05	J1 31.05	J2 01.06	J3 02.06	J4 03.06	J5 04.06	J6 05.06
CYTARABINE (CYT) 100 mg/m2/j perf.		100	100	100	100	100	
MTX HD 3 g/m2/j IV	3						
IT MTX 15 mg/m2 HSHC 15 mg/m2		15 15					
IT CYT 30 mg/m2 HSHC 15 mg/m2							30 15

Elle sera très bien tolérée. Sandrine regagne son domicile après un mois et demi d'hospitalisation avec un traitement par Sulfaméthoxazole per os en prévention d'une infection par le *Pneumocystis carinii*.

La rémission complète est affirmée lors du bilan clinique et paraclinique effectué le 20 juin 1988.

Après tirage au sort, elle recevra le bras court du traitement d'entretien composé d'une cure de CYM suivie un mois plus tard d'une cure de SEQUENCE 1.

SEQUENCE 1

SC = 1 m2	J0 29.07	J1 30.07	J2 31.07	J3 01.08	J4 02.08	J5 03.08
CYCLOPHOSPHAMIDE 500 mg/m2/j IV	500	500				
VINCRIStINE 2 mg/m2/j IV		2				
PREDNISOLONE 2 mg/kg/j IV	50	50	50	50	50	50
ADRIAMYCINE 60 mg/m2/j IV		60				
MTX HD 3 g/m2/j IV	3					
MTX 15 mg/m2 IT		15				
HSHC 15 mg/m2		15				

Le bilan effectué le 29 Août 1988 au terme du traitement confirme la rémission complète.

Sandrine ne présente aucune récidence ni séquelle iatrogène à ce jour.

AU TOTAL

Fillette de 9 ans

Présentant :

un lymphome de Burkitt stade IV abdominal avec
envahissement médullaire

Traitée par :

le bras court du protocole de polychimiothérapie LMB84

Première rémission complète obtenue au décours du CYM.

Recul sans rechute : 19 mois.

OBSERVATION N° 7

Pierre-Henri Ti..., né le 18 Février 1982, est hospitalisé le 1er Août 1988, à l'âge de 6 ans et demi dans le service de Pédiatrie I pour le traitement d'un lymphome malin lymphoblastique.

Parmi les antécédents, on retient :

- des rhinopharyngites, des bronchites et des otites à répétition, une toxoplasmose en Janvier 1987.

Ses vaccinations obligatoires sont à jour.

- son père a présenté en 1986 une tuberculose pulmonaire ayant nécessité un traitement chirurgical en plus de l'antibiothérapie habituelle.

- sa grand-mère maternelle a présenté une tumeur du sein à l'âge de 56 ans.

Au début du mois de juillet 1988, Pierre Henri se plaint de dysesthésies de la lèvre inférieure et de douleurs dentaires. A l'examen, il n'existe qu'une hypertrophie gingivale isolée ; toutefois, le panoramique dentaire effectué 10 jours plus tard, met en évidence un aspect "lacunaire" au niveau des quatre maxillaires avec des signes "d'extrusion dentaire" en regard. Avant que l'on n'ait pu effectuer une biopsie à visée diagnostique, Pierre Henri a présenté le 22 juillet 1988 une tuméfaction brutale et douloureuse du testicule gauche faisant évoquer une torsion du testicule. L'intervention, pratiquée en urgence, mit en évidence un testicule d'aspect tumoral. Une orchidectomie intra-scrotale gauche est alors pratiquée.

L'examen anatomopathologique de cette pièce opératoire révèle un lymphome malin lymphoblastique.

Pierre Henri est immédiatement hospitalisé dans le service d'Oncologie Pédiatrique de Limoges pour typage et traitement de ce lymphome.

A son entrée, le 1er Août 88, son état général est satisfaisant, il pèse 23 kilos pour une taille de 117 cms.

L'examen objective une hypertrophie gingivale bilatérale, symétrique, consécutive à l'hypertrophie des quatre maxillaires. La fermeture complète de la bouche est impossible. Il n'y a pas de d'adénopathie satellite.

Par ailleurs, l'examen somatique est normal ; le testicule droit présente un hydrocèle ancien.

Le bilan biologique révèle un hémogramme normal (7 400 globules blancs/mm³ dont 32 % de polynucléaires neutrophiles, 56 % de lymphocytes, 4 % d'éosinophiles, 8 % de monocytes, 3 600 000 globules rouges/mm³, 11,9 g d'hémoglobine/100 ml et 296 000 plaquettes/mm³).

Il existe une légère cytolyse hépatique (TGO = 44 UI/l et TGP = 42 UI/l). Le dosage pondéral des immunoglobulines montre un léger déficit en IgA et des IgM à la limite supérieure de la normale (IgG : 5,7 g/l, IgA : 0,5 g/l, IgM : 3,13 g/l).

Les sérologies révèlent une immunisation ancienne contre le virus d'Epstein Barr (IgG anti VCA : 320, IgG anti EA : 5, IgG anti EBNA : 40), contre la toxoplasmose (IgG > 1/40), contre la varicelle (IgG > 1/40), et le cytomegalovirus (IgG > 1/40).

La confirmation du diagnostic sera effectuée le 2 août 1988 grâce à l'analyse anatomopathologique de la biopsie maxillaire. Il révèle un lymphome lymphoblastique de type Burkitt. L'analyse immunologique montre la prédominance de lymphoblastes de type B porteurs d'immunoglobulines de membrane à chaînes légères lambda.

Le scanner crânio-facial (effectué après biopsie) fait suspecter dans un premier temps un envahissement de la totalité des sinus maxillaires et du cavum. Toutefois, l'analyse anatomopathologique de la ponction biopsie des sinus maxillaires, de l'adénoïdectomie, et des biopsies amygdaliennes effectuées le 3 août 1988 permettent d'éliminer tout envahissement tumoral loco-régional.

Le reste du bilan d'extension est normal.

Au total, Pierre-Henri présente un lymphome de type Burkitt stade III selon Murphy avec localisation maxillaire et testiculaire.

Pierre-Henri recevra le protocole de polychimiothérapie LMB 84 (ce traitement sera administré par l'intermédiaire d'un cathéter central).

La première cure débute le 6 aout 1988 : COP

SC = 1 m2	J1 06.08	J2 07.08	J6 11.08
CYCLOPHOSPHAMIDE 300 mg/m2/j IV	300			
VINCRIStINE 1 mg/m2/j IV	1			
PREDNISOLONE 2 mg/kg/j IV	50	50	50
MTX 15 mg/m2 IT	15			
HSHC 15 mg/m2	15			

Suivie immédiatement de l'induction COPADM₁

SC = 1 m2	J0 12.08	J1 13.08	J2 14.08	J3 15.08	J4 16.08	J5 17.08
CYCLOPHOSPHAMIDE 500 mg/m2/j IV		500	500	500		
VINCRIStINE 2 mg/m2/j IV	2					
PREDNISOLONE 2 mg/kg/j IV	50	50	50	50	50	50
ADRIAMYCINE 60 mg/m2/j IV		60				
MTX HD 3 g/m2/j IV	3					
MTX 15 mg/m2 IT		15				15
HSHC 15 mg/m2		15				15

La régression tumorale est excellente. La fermeture de la bouche est possible dès le 10 Août (J5 du COP)

Il ne présente aucune complication hématologique immédiate et regagne son domicile le 18 Août 1988. Toutefois, il est réhospitalisé le 27 avril 1988 pour une aplasie fébrile (225 polynucléaires neutrophiles/mm³, 8,5 g d'hémoglobine/100 ml, 100 000 plaquettes/mm³). Cet épisode infectieux non documenté nécessite une double antibiothérapie IV de 10 jours par Ceftazidime, Netilmicine. Au décours de cet épisode infectieux, on découvre une masse indurée au niveau de la cicatrice d'orchidectomie. Une biopsie excrése de cette tumeur élimine toutefois une récurrence tumorale.

La 2ème cure d'induction débute le 6 Septembre 1989 : COPADM₂

SC = 1 m2	J0 06.09	J1 07.09	J2 08.09	J3 09.09	J4 10.09	J5 11.09
CYCLOPHOSPHAMIDE 1000 mg/m2/j IV		1000	1000	1000		
VINCRIStINE 2 mg/m2/j IV	2					2
PREDNISOLONE 2 mg/kg/j IV	50	50	50	50	50	50
ADRIAMYCINE 60 mg/m2/j IV		60				
MTX HD 3 g/m2/j IV	3					
MTX 15 mg/m2 IT		15				15
HSHC 15 mg/m2		15				15

Elle n'entraîne pas de problème hématologique majeur mais est suivie d'un abcès de paroi traité par Pristinamycine per os et des soins locaux.

La 3ème cure d'induction est effectuée le 2 octobre 1988 : CYM

SC = 1 m2	J0 02.10	J1 03.10	J2 04.10	J3 05.10	J4 06.10	J5 07.10	J6 08.10
CYTARABINE 100 mg/m2/j perf.		100	100	100	100	100	
MTX HD 3 g/m2/j IV	3						
IT MTX 15 mg/m2 HSHC 15 mg/m2		15 15					
IT CYT 30 mg/m2 HSHC 15 mg/m2							30 15

La tolérance de cette cure est médiocre : Pierre Henri présente une intolérance digestive majeure mise sur le compte de la Cytarabine et nécessitant une alimentation parentérale.

Un culot globulaire irradié est transfusé durant cette même période en raison d'une anémie isolée à 8,5 g d'hémoglobine/100 ml.

Le bilan clinique et paraclinique effectué le 17 octobre 88 permet de conclure à une rémission complète après 3 cures d'induction.

Après randomisation, Pierre Henri recevra le bras court du protocole LMB 84.

La première cure d'entretien est un CYM.

Cette cure est bien tolérée sur le plan hématologique et infectieux, mais nécessitera là aussi l'emploi d'une alimentation parentérale.

La dernière cure est une SEQUENCE 1. Elle est effectuée le 21 novembre 1988 sans problème particulier.

La rémission complète est confirmée au terme de ce traitement.

Pierre Henri n'a présenté aucune récurrence jusqu'à ce jour.

AU TOTAL

Garçon de 6 ans et demi

Présentant :

un lymphome de type Burkitt stade III avec localisation maxillaire et testiculaire initiale.

Traité par :

le bras court du protocole de polychimiothérapie LMB 84

Rémission complète à la suite du CYM₁.

Recul sans rechute : 1 an et 4 mois.

RECAPITULATION DE TRAITEMENT

NOM : Pierre Henri TI...

AOUT 1988

COP														COPADM 1													
m							m							m													
C							M C C C																				
O							O A																				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
RX																											

SEPTEMBRE

COPADM 2																											
m														m													
M C C C																											
O A																											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	
RX																											

OCTOBRE

CYM N° 1														CYM N° 2													
m							r							m							r						
M R R R R R														M R R R R R													
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26		
RX																											

NOVEMBRE

SEQUENCE 1																											
m																											
A																											
M O																											
C C																											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	
RX																											

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	
RX																											

CYCLOPHOSPHAMIDE = C - VINCRISTINE = O - PREDNISOLONE = P - ADRIAMYCINE = A
 MTX IV = M - MTX IT = m - CYTARABINE IV = R - CYTARABINE IT = r

II - SYNTHESE

Terrain

L'âge moyen des 7 enfants au moment du diagnostic est de 6 ans et demi (extrême entre 3 et 11 ans) avec un pic de fréquence de 9 ans.

On retrouve une prédominance masculine avec 4 garçons pour 3 filles.

Cinq de ces enfants sont de race blanche et de nationalité française, deux sont d'origine maghrébine : l'un né au Maroc ayant toujours vécu en France, l'autre ayant passé toute sa vie en Tunisie.

L'étude des antécédents personnels permet de relever les particularités suivantes :

- un terrain atopique dans le cas n° 6.
- la grande fréquence des épisodes infectieux ORL dans le cas n° 7.
- une toxoplasmose un an avant le diagnostic de lymphome dans le cas n° 7.
- une rougeole et une varicelle dans le cas n° 3.
- les vaccinations sont à jour (dans les cas n° 2, 3, 4, 6 et 7).
- il n'existe aucun argument permettant d'évoquer un déficit immunitaire chez ces enfants.

Retard au diagnostic

Le délai écoulé entre les premiers signes fonctionnels non spécifiques et l'apparition d'une masse tumorale palpable évocatrice du diagnostic est souvent très court. Toutefois, le temps de doublement de cette tumeur étant extrêmement rapide, ces enfants présentent au moment de l'hospitalisation un stade avancé de la maladie malgré l'absence de retard du diagnostic.

Ce délai fut de :

- 15 jours pour le cas n° 3
- 3 semaines durant lesquelles la tumeur maxillaire a entraîné une déformation monstrueuse de la face et un déchaussement des dents pour le cas n° 5
- 3 semaines de paresthésies labiales et de douleurs dentaires pour le cas n° 7 (c'est la localisation testiculaire secondaire qui accélèrera la démarche diagnostique).
- 1 mois de douleurs abdominales et de constipation dans le cas n° 4.

A noter deux cas extrêmes où le délai est de 3 mois.

- le cas n° 1 révélé par des signes d'invagination intestinale aiguë où le diagnostic fut difficile : l'aspect clinique se limitait à des douleurs abdominales intermittentes avec une tumeur fluctuante à la palpation.

- le cas n° 2 où les adénopathies cervicales furent traitées par anti-inflammatoires dans un premier temps.

Diagnostic et bilan initial de la maladie

Le diagnostic de lymphome de type Burkitt a été établi sur l'étude anatomopathologique de :

- la pièce opératoire dans 2 cas (7, 3)
- la biopsie exérèse dans 2 cas (2, 1)
- la biopsie simple dans 1 cas (5)
- la ponction du liquide pleural dans 1 cas (4)
- la ponction du liquide d'ascite dans 1 cas (6).

Seul le cas n° 1 n'a pas bénéficié de typage immunologique, toutefois son aspect histologique et sa localisation abdominale permettaient de l'intégrer dans le cadre de notre étude.

Le bilan d'extension initial montre un envahissement

- médullaire dans 3 cas (2, 5, 7)
- neuro-méningé dans 1 cas (5)
- hépatique dans 2 cas (4, 6)
- péritonéal dans 2 cas (6, 4)
- pleural dans 1 cas (4).

Selon la classification de Murphy, il s'agit de :

- 4 lymphomes abdominaux
 - . 1 stade II (cas n° 1)
 - . 2 stade III (cas n° 3, 4)
 - . 1 stade IV (cas n° 6) avec envahissement

médullaire

- 3 lymphomes ORL

. 1 forme cervicale stade IV (cas n° 2) avec envahissement médullaire.

. 2 formes maxillaires

1 stade IV (cas n° 5) avec envahissement médullaire et méningé

1 stade III (cas n° 7) avec localisation testiculaire.

Sur le plan étiopathogénique

- la sérologie de l'EBV est :

. négative dans le cas n° 2

. positive dans les cas n° 6 et 7.

. n'a pas été effectuée dans les 4 autres cas.

Aucune recherche du génome viral n'a été réalisée.

- l'étude du caryotype des cellules tumorales n'a jamais été effectuée.

Traitement

la polychimiothérapie

Différents protocoles ont été effectués dans cette série ;

. le COPAD pour le cas n° 1.

. le protocole LMH 78 dans le cas n° 2 (avec irradiation du système nerveux central).

. le protocole LMB 02 81 dans le cas n° 3 (prophylaxie neuro-méningée par MTX HD + MTX IT).

. le protocole LMB 84 :

. bras long dans le cas n° 4.

. bras court dans les cas n° 6 et 7.

. Le protocole LMB 86 dans le cas n° 5.

La radiothérapie du système nerveux central

elle a été effectuée dans 2 cas :

. à titre prophylactique (2)

. à titre curatif (5).

La prophylaxie neuro-méningée par MTX haute dose et MTX intra-thécal.

Elle a été effectuée dans 4 cas (4, 6, 7, 3).

L'acte chirurgical

Il n'a jamais été pratiqué seul dans un but thérapeutique mais a été effectué dans un but diagnostique. Il a permis de juger de la rémission dans le cas n° 7 (grâce à une ponction biopsie de la masse résiduelle).

Rémission

- la rémission complète a pu être affirmée dans 3 cas

. après la cure de CYVE dans le cas n° 5

. après la cure de CYM dans le cas n° 7.

(avec contrôle biopsique du résidu visible au scanner).

. après la cure de COPADM₁ dans le cas n° 6

- dans les autres cas la rémission n'était qu'apparente.

- 6 des enfants de cette étude sont actuellement considérés
comme guéris.

Rechute

Une seule rechute est rapportée parmi ces observations. Elle
apparaît 15 jours après l'arrêt du traitement et entraîne un décès à
court terme.

NOM	AGE	SEXE	NAT.	LOCALISATION	ENVAHISSEMENT	STADE	PROTOCOLE	REMISSION	DUREE TOTALE TRAITEMENT	RECHUTE	STATUT RECUR (ans)	SEQUELLES
Gilles LE...	11	M	Fr.	abdominale	local	II	COPAD	apparente ap. COPAD2	14 mois	non	guéri 11	stérilité (?)
Anne PA...	9	F	Fr.	cervicale	médullaire	IV	LMH 78	apparente ap. COPADM2	17 mois	non	guérie 9	alopécie
Jérôme DE...	3	M	Fr.	abdominale	adénopathies à distance	III	LMB 02 81	apparente ap. CAM	12 mois	non	guéri 7	stérilité (?)
Mohamed LA...	4	M	T.	abdomino-pelvienne	hépatique pleural	III	LMB 84 bras long	apparente ap. CYM1	6 mois	oui	DCD	
Fathia KHA...	3 1/2	F	M.	maxillaire abdominale	médullaire méningée	IV	LMB 86	confirmée ap. CYVE	7 mois	non	guérie 3,5	
Sandrine FRA...	9	F	Fr.	abdominale	hépatique médullaire	IV	LMB 84 bras court	confirmée ap. COPADM1	4 mois	non	guérie 2	
Pierre H TI...	6	M	Fr.	maxillaire testiculaire	aucun	III	LMB 84 bras court	confirmée ap. CYM	4 mois	non	guéri 2	stérilité (?)

Légende : NAT. = nationalité : Fr. = Française, T. = Tunisienne, M. = Marocaine

SYNTHESE DES 7 OBSERVATIONS

III - DISCUSSION

Durant l'intervalle de temps concerné par nos 7 observations, nous avons recensé dans le service d'Oncologie Pédiatrique de Limoges :

- 50 cas de leucémies aiguës lymphoblastiques (T ou B ou non B non T),
- 10 cas de lymphomes malins non hodgkiniens dont 7 cas de lymphomes de Burkitt.

Nous remarquons ainsi, la prédominance du lymphome de Burkitt parmi les lymphomes malins non hodgkiniens de cette population locale.

L'analyse de ces 7 observations permet de mettre l'accent sur quatre phénomènes particuliers.

- Le polymorphisme des localisations et la richesse des présentations cliniques alors qu'aucun enfant n'a séjourné en zone endémique.

- La prédominance des formes abdominales (4 formes abdominales pour 3 formes ORL).

- La vitesse de croissance extrêmement rapide de cette tumeur et la fréquence des envahissements médullaires et neuroméningés : 6 enfants sur 7 présentent un lymphome stade III ou IV au moment du diagnostic.

- La gravité des rechutes.

Sur le plan étiopathogénique, les données de cette étude ne sont pas interprétables.

Les sérologies EBV n'ont été réalisées que dans 3 cas.

Il n'y a pas eu d'étude du caryotype des cellules tumorales.

L'analyse de ces observations permet cependant d'évaluer l'importance des progrès thérapeutiques dans le domaine des lymphomes B de l'enfant, depuis 10 ans.

Les protocoles n'ont cessé d'évoluer, permettant :

- l'amélioration du taux de survie des lymphomes B étendus (stade III et IV).

- le raccourcissement de la durée totale du traitement cette durée de 17 mois pour le cas n° 2 (1980) est seulement de 4 mois pour les deux derniers cas (1988).

- La diminution des doses de certaines drogues entraînant une nette diminution de la mortalité iatrogène tout en conservant la même efficacité.

- l'abandon de la radiothérapie du système nerveux central à titre prophylactique. Cette thérapeutique susceptible d'entraîner des séquelles neuro-endocriniennes a été supplantée par l'utilisation d'une prophylaxie neuro-méningée par Méthotrexate intra-veineux à haute dose associée à des injections intrathécales de Méthotrexate et/ou d'Aracytine.

- de planifier les recours à la chirurgie.

Il sera effectué :

- . dans un but diagnostique, des biopsies simples ou biopsies exérèses,
- . dans un but curatif, l'exérèse de tumeurs très localisées,
- . au titre de deuxième look, des laparotomies exploratrices ou des biopsies trans-cutanées.

La chirurgie est inutile dans tous les autres cas car elle retarde la mise en route de la chimiothérapie et n'a aucune vertu curative dans les formes étendues. A posteriori, elle aurait pû être évitée dans le cas n° 3 et dans le cas n° 7 où l'orchidectomie parait abusive.

La rémission est difficile à évaluer lorsqu'un acte chirurgical est effectué en première intention (cas n° 1 et n° 3) ou lorsqu'il persiste des images séquellaires aux examens complémentaires. En présence de ces images, seule une biopsie chirurgicale permet de déterminer la rémission (cas n° 7). Dans le cas de Mohamed (n° 4), il parait regrettable de ne pas avoir pratiqué une biopsie exérèse des adénopathies suspectes afin de juger de la rémission.

Parmi ces enfants, seul Mohamed a présenté une rechute. Comme dans la plupart des cas nationaux, elle est apparue dans un délai inférieur à 8 mois par rapport à la date de mise en rémission apparente.

On note toutefois que cet enfant a présenté au début de son traitement une mauvaise réponse au COP ainsi qu'un "effet accordéon" du processus tumoral. Ces phénomènes sont reconnus actuellement comme éléments de mauvais pronostic (72).

Le pourcentage de guérison au sein de ce groupe est extrêmement élevé puisque 6 enfants sur 7 sont considérés comme guéris (avec un recul sans rechute entre 2 et 11 ans selon les cas).

La toxicité des drogues utilisées est importante et nécessite une surveillance en unité spécialisée d'Oncologie Pédiatrique durant les phases d'induction.

En ce qui concerne la série étudiée, l'intolérance digestive est quasi constante, mais maîtrisée par un traitement anti-émétique systématique par voie parentérale.

L'alopécie est inévitable, mais réversible.

Le support transfusionnel en sang phénotypé, déleucocyté, CMV négatif et irradié est nécessaire afin d'éviter une réaction de greffon contre l'hôte possible et souvent mortelle en période d'aplasie profonde.

Un problème important reste celui de la fécondité des garçons. Elle ne pourra être évaluée qu'à l'âge pubère par des dosages sériques de FSH-LH ainsi que par l'étude des spermogrammes.

3EME CHAPITRE

LE LYMPHOME DE BURKITT

I - DEFINITION

Cette prolifération lymphoïde maligne est définie par les critères anatomo-pathologiques et immunologiques suivants :

A - Anatomopathologie (6, 33, 13)

Aspect histologique

Il s'agit de tumeurs molles, homogènes, aux limites nettes à la coupe, de consistance friable, de couleur blanc rosé et souvent mouchetées de petites taches hémorragiques ou nécrotiques.

Ce lymphome, d'architecture diffuse, est une prolifération monomorphe constituée de cellules de tailles intermédiaires (15 à 20 μ), au cytoplasme intensément basophile et au noyau régulier. Les mitoses sont très nombreuses. Les cellules sont séparées de place en place par des macrophages normaux, de grande taille, dont le cytoplasme clair contient parfois des débris cellulaires. L'aspect clair de ce cytoplasme tranche sur le caractère basophile de la coupe et lui donne son aspect en "ciel étoilé" caractéristique, mais inconstant et non pathognomonique.

Aspect cytologique

L'examen cytologique est pratiqué sur frottis ou empreintes de tumeurs ganglionnaires ou extra-ganglionnaires, sur frottis médullaires, de liquide pleural, péritonéal, céphalorachidien et plus rarement, à partir de prélèvements sanguins.

L'aspect cytologique tout à fait particulier et spécifique permet habituellement d'affirmer le diagnostic.

Ce lymphome est caractérisé par des cellules de type lymphoblastique, arrondies, de taille moyenne (entre 15 et 20 μ de diamètre), avec un cytoplasme peu abondant, entièrement basophile, contenant de nombreuses vacuoles de 1 à 2 μ de diamètre. Le noyau, le plus souvent arrondi, présente une chromatine irrégulière avec un à cinq nucléoles bien délimités.

B - Immunologie

D'une manière générale, l'étude immunologique permet de préciser la nature de la cellule tumorale et le caractère monoclonal de la prolifération.

Les connaissances actuelles dans ce domaine permettent de distinguer chaque lignée lymphocytaire (B, T, ou non B non T) et de définir précisément leur stade de différenciation ou de maturation.

Le lymphome de Burkitt correspond à une prolifération monoclonale de cellules lymphoblastiques de type B (11). Le typage immunologique est utile, mais non indispensable au diagnostic.

1 - les principaux marqueurs cellulaires des lymphocytes B normaux (27)

- les immunoglobulines de surface (s Ig)

Ce sont les marqueurs spécifiques des cellules B au stade de lymphocyte mature.

Elles sont mises en évidence par des techniques d'immunofluorescence directe de membrane ou d'immunoperoxydase.

- les immunoglobulines intracytoplasmiques (cIg)

Elles sont retrouvées

. au stade de cellule pré-B sous la forme d'une chaîne lourde d'immunoglobuline : μ .

. au stade de plasmocyte sous la forme d'une immunoglobuline entière.

Elles sont elles aussi détectées par des méthodes d'immunofluorescence directe ou d'immunopyroxydase et sont spécifiques des cellules B.

- le déterminant Ia ou antigène du système HLA de classe II (HLA DR).

Cet antigène est retrouvé sur un nombre restreint de cellules : les lymphocytes B, les monocytes, les macrophages, les cellules épithéliales thymiques et les lymphocytes T activés.

Il est mis en évidence par des techniques d'immuno fluorescence indirecte avec un anticorps anti DR monomorphe.

- les antigènes membranaires

La découverte des anticorps monoclonaux a permis de dénombrer un grand nombre de marqueurs antigéniques au niveau des lymphocytes B normaux (cf. tableau n° 2) (48).

Ces anticorps monoclonaux sont regroupés en classe (CD : "cluster déterminants") réunissant les anticorps qui réagissent avec la même molécule de surface.

Parmi tous ces antigènes, seulement 3 sont spécifiques de la lignée B (CD19, CD20, CD21). Un quatrième, le CD72 vient d'être découvert récemment.

Ainsi malgré l'absence de spécificité de certains de ces marqueurs cellulaires, leur expression va être corrélée à un stade de différenciation des lymphocytes B normaux.

2 - Etapas de différenciation des lymphocytes B normaux

Chaque étape de différenciation des cellules B peut être caractérisée par la variation de l'expression des marqueurs membranaires et par un réarrangement au sein des gènes des chaînes d'immunoglobulines.

Cf. tableau n° 3 (28).

MARQUEURS ANTIGENIQUES DES LYMPHOCYTES B

Tableau n° 2 :

selon la nomenclature de la 4ème WORKSHOP internationale de Vienne (1989)

CD	ANTICORPS MONOCLONAUX	PRINCIPALES CELLULES DETECTEES	MARQUEURS MEMBRANAIRES
CD1a	NA1/34;T6;VIT6;Leu6	Thy,DC,B subset	gp49
CD1b	WM-25;4A76;NUT2	Thy,DC,B subset	gp45
CD1c	L161;M241;7C6;PHM3	Thy,DC,B subset	gp43
CD5	T1;UCHT2;T101;HH9;AMG4;Sc1	T,B subset	gp67
CD6	T12;T411;TU33	T,B subset	gp100
CD9	CLB-thromb/8;PHN200;FMC56	Pre-B,M,Plt	p24
CD10	J5;VILA1;BA-3;ANTI-CALLA	Lymph.Prog,Germ Ctr.B,G	gp10
CD11c	B-LY6;L29;BL-4H4	M,G,NK,B subset	gp150/95
CD14	Mo2,UCHM1,VIM13,MoP15,MY4	M,G,LHC,B subset	gp55
CD19	B4;HD37;Leu12	B	gp95
CD20	B1;1F5;Leu16	B	p37/32
CD21	B2;HB5	B subset	C3D/EBV-Rec(CR2)
CD22	HD39;S-HCL1;To15	cyto.B-surface B subset	gp135
CD23	BLAST-2;MHM6	B subset,act.M,Eo	Fc R,gp45-50
CD24	VIBE3;BA-1	B,G	gp41/38?
CD25	TAC;7G7/B6;2A3	activated T,B,M	gp55,IL-2R βchain
CD30	Ki-1;Ber-H2;HSR4	activated T,B,Reed-Ster	gp120,Ki-1
CD31	SG134;TM3;HEC-75;ES12F11	Plt,M,G,B,T	gp140,Plt,gplla
CDw32	CIKM5;41H16;IV3	M,G,B	Fc R,gp40
CD35	T05;CB04;J3D3	G,M,B	CR1
CD36	5F1;CLMeg1;ESIVC7	M,Plt,B	gp90
CD37	HD28;HH1;G28-1	B,T,M	gp40-52
CD39	AC2,G28-2	B subset,M	gp70-100
CD40	G28-5	B,carcinomas	gp50
CD45RA	G1-15;F8-11-13;73.5	T subset,B,G,M	restricted T200,gp220
CD45RB	PT17/26/16	T subset,B,G,M	restricted T200
CD45RO	UCHL1	T subset,B,G,M	restricted T200,gp180
CDw49d	B5G10;HP2/1;HP1/3	M,T,B,LHC,Thy	VLA-α4 chain,gp150
CD57	Leu7;L183;L186	NK,T,B subset, brain	gp110
CD63	RVV-SP2.28;CLB-gran/12	Plt activ.,M,G,T,B	gp53
CD69	MLR3;L78;BL-Ac/p26;FN50	activated B,T	gp32/28
CDw70	Ki-24;HNE51;HNC142	activated B,T,Reed Ster	Ki-24
CD72	S-HCL2;J3-109;BU-40;BU-41	B	gp43/39
CD73	1E9.28.1;7G2.2.11;AD2	B subset,T subset	ecto-5'-nucleotidase
CD74	LN2;BU-43;BU-45	B,M	gp41/35/33
CDw75	LN1;HH2;EBV.141	mature B,T subset	p53?
CD76	HD66;CRIS-4	mature B,T subset	gp85/67
CD77	38.13(BLA);424/4A11;424/3D9	resting B	Gb3
CDw78	ANTI Ba;LO-panB-a;1588	B,M	?

LEGENDE : Thy:thymocytes; DC:cellules dendritiques; B:cellules B; T:cellules T; G:granulocytes; Plt:plaquettes; Prog:progenitor cells; Germ Ctr B:cellules B des centres germinatifs; NK:cellules NK; M:macrophages; cyto:cytoplasme; LHC:cellules de Langerhans; Reed-Ster:cellules de Strenberg; Lymph:lymphocytes.

MARQUEURS	LYMPHOCYTES pré-B	LYMPHOCYTES B IMMATURES	LYMPHOCYTES B INTERMÉDIAIRES	LYMPHOCYTES B MATURES	IMMUNOCYTES B	PLASMOCYTES B
cIg	μ → IgM	-	-	+/-	+/- → IgM	IgM
sIg	-	IgM	IgM et IgD	IgM ou IgG ou Iga	IgM ↓	IgM
Secrétion d'Ig	? -	-	-	-	- → +	++
Récepteurs Fc	- → +	+	+	+	+ → -	-
Récepteurs C	- → +	+	+	+	+ → -	-
Récepteurs EBV	- → +	+	+	+	+ → -	-
CALLA	+	-	-	+	-	-
TdT	+ → -	-	-	-	-	-
CD19	+	+	+	+	+	-
CD20	- → +	+	+	+	+	-
Réarrangement des gènes d'Ig lourdes	+/- → +	+	+	+	+	+
Réarrangement des gènes d'Ig légères	- → +	+	+	+	+	+

Légende : cIg = immunoglobulines intracytoplasmiques - sig = immunoglobulines de surface - μ = chaînes lourdes μ -
 C = complément - Fc = fragment Fc des IgG - CALLA = common acute lymphoblastic antigen -
 EBV = Virus d'Epstein Barr - TdT = terminal deoxynucleotidyl transferase.

Tableau n° 3 : Représentation schématique de l'évolution de l'expression des marqueurs cellulaires durant la différenciation, puis la maturation des lymphocytes B normaux (88, 28)

3 - Différenciation des cellules du lymphome de Burkitt (88, 5)

L'analyse immunologique des proliférations lymphoïdes malignes a montré qu'il s'agissait de proliférations monoclonales de cellules arrêtées à un stade donné de la différenciation au sein d'une des grandes lignées lymphoïdes. Ainsi peut-on définir une prolifération lymphoïde maligne par le phénotype des cellules qui la composent, c'est-à-dire par l'ensemble des marqueurs immunologiques et biochimiques qui témoignent de la lignée de différenciation dans laquelle les cellules sont engagées et du niveau de différenciation auquel elles sont arrêtées.

Toutefois, l'étude des lignées cellulaires provenant de patients porteurs d'un lymphome de Burkitt a montré l'hétérogénéité du phénotype des lymphoblastes de type B rencontrés : l'éventail des phénotypes inclut aussi bien celui de cellules pré-B, que celui de cellules B à un stade plus avancé exprimant à la fois une IgM et une IgD de surface.

Dans tous les cas, les immunoglobulines de surface (sIg) retrouvées sur les cellules des lymphomes de Burkitt sont monoclonales avec un seul type de chaînes légères lambda ou kappa. Ces sIg sont le plus souvent des IgM et sont rarement associées à une IgD de surface. On peut observer dans de rares cas, à la place des IgM de surface, des IgA monoclonales ou des IgG monoclonales. La chaîne légère la plus fréquemment retrouvée est la chaîne lambda. Par ailleurs, les cellules de lymphome de Burkitt expriment toujours l'antigène CD20, souvent le déterminant Ia et rarement CALLA. Elles sont toutes TdT négatif et CD21 négatif.

Certains marqueurs diffèrent selon l'origine géographique de la maladie. Ainsi, dans les lymphomes de Burkitt sporadiques, les cellules ne présenteraient ni récepteur pour le fragment Fc des IgG, ni récepteur pour le complément, ni récepteur pour le virus d'Epstein Barr (contrairement aux cellules des lymphomes de Burkitt endémiques) ; par contre, elle auraient un pouvoir sécrétant d'immunoglobulines monoclonales plus marqué : en conséquence, on peut retrouver des taux d'immunoglobulines monoclonales élevés (IgM ou chaînes légères lambda ou Kappa) dans le sérum ou les urines de ces enfants. Certains émettent l'hypothèse que les cellules des lymphomes de Burkitt endémiques seraient arrêtées à un stade moins différencié que celui des cellules des lymphomes de Burkitt non endémiques...

II - PLACE DU LYMPHOME DE BURKITT AU SEIN DES LYMPHOMES MALINS NON
HODGKINIENS DE L'ENFANT

A - Evolution des classifications anatomopathologiques des lymphomes
malins non hodgkiniens

La notion de cancer du tissu lymphoïde apparaît en 1832 avec Thomas Hodgkin qui décrit des tumeurs primitives des ganglions (42).

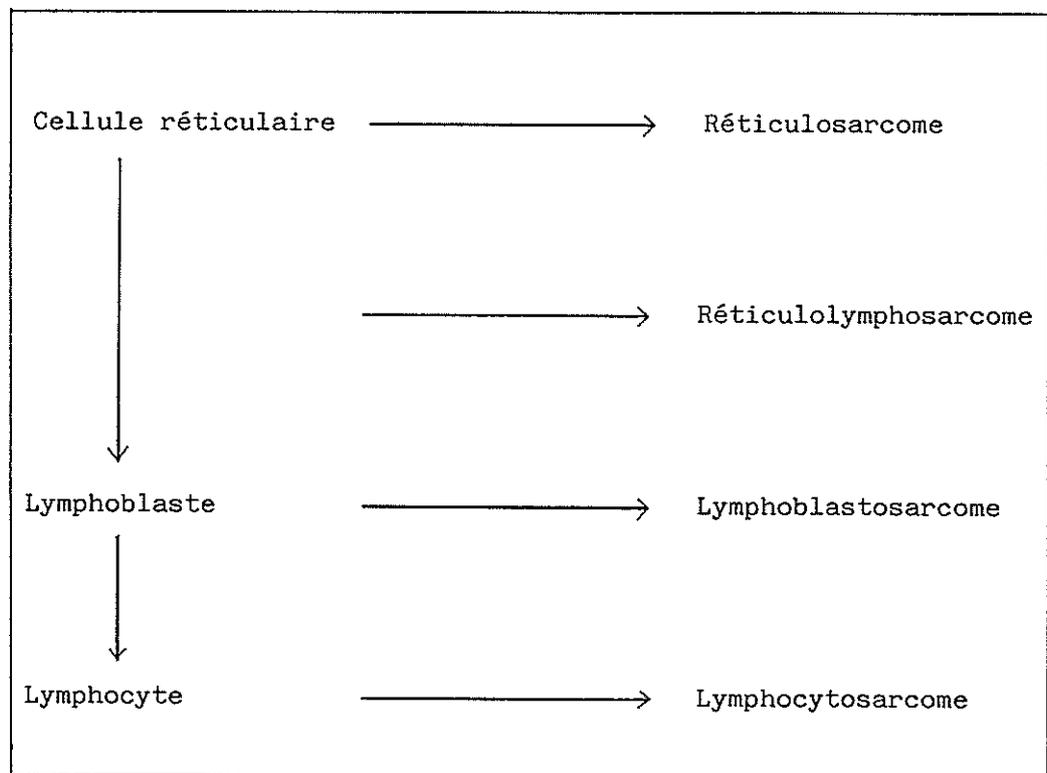
Le terme de "lymphome malin" fut proposé pour la première fois par Virchow en 1863. Les anatomopathologistes regroupaient sous ce terme plusieurs entités dont la classification était basée sur la description d'une cellule souche, pluripotente : la cellule réticulaire susceptible d'évoluer entre autre, vers la série lymphoïde (lymphoblastes puis lymphocytes). On individualisait ainsi vers 1925, au sein des lymphomes malins, outre la maladie de Hodgkin, des réticulo-sarcomes (tumeurs des cellules réticulo-endothéliales), des lymphosarcomes, et un lymphome giganto-folliculaire décrit par Brill et Symmers (81, 12). Cf. tableau n° 4.

Ce n'est qu'en 1966 qu'apparaît le terme de lymphome malin non hogkinien (LMNH). Dès cette époque, les classifications de ces lymphomes ne cessèrent de se multiplier. Dans un premier temps, on se basait sur des notions purement morphologiques, sans connaître le rôle fonctionnel des cellules tumorales, puis, on tint compte des différentes découvertes cyto-histo-immunologiques. Toutefois, la diversité de ces classifications rendait si difficile la communication

entre anatomopathologistes et compliquait si souvent la tâche des cliniciens, que l'on abandonna progressivement les classifications accessoires, pour n'utiliser que les principales telles que celles de Rappaport, de Lukes et de Lennert...

Récemment, un effort d'unification a permis d'aboutir à une nouvelle formulation admise par tous (34).

Tableau n° 4 : concept classique des lymphomes malins en 1925 (81)



1 - Classification de Rappaport

Décrite initialement en 1956 puis rectifiée en 1966, cette classification fut établie à une époque où la physiologie des lymphomes n'était pas encore connue. Elle était basée sur l'aspect morphologique des cellules et sur la topographie de la prolifération (nodulaire ou diffuse) (89, 34). Cf. tableau n° 5. Son intérêt était de distinguer les lymphomes nodulaires des lymphomes diffus et d'établir la première corrélation anatomo-pronostique (les formes nodulaires étaient relativement de meilleur pronostic).

Cette classification fut longtemps la référence la plus employée dans le monde, cependant, on admet actuellement qu'elle comporte plusieurs erreurs terminologiques liées à la méconnaissance de la physiologie cellulaire (81).

Sur la base des progrès immunologiques effectués dans les années 1970, on assiste à l'apparition de nouvelles classifications.

2 - classification de Lukes (1974)

Cette classification est fondée sur des notions générales d'immunologie cellulaire au niveau du ganglion, en particulier sur la répartition entre les zones lymphocytaires B (follicules lymphoïdes) et les zones lymphocytaires T (régions interfolliculaires et paracorticales) et sur la notion de transformation cellulaire à l'intérieur des follicules ganglionnaires en réponse à un stimulus antigénique (57, 34).

Lukes sépare ainsi les lymphomes B et les lymphomes T. Cf. tableau n° 6.

3 - classification de Lennert (dite de Kiel)

Elle fut initialement exposée par Lennert en 1973, puis modifiée en 1978 (30, 53).

Outre le fait qu'elle introduit des lymphomes récemment individualisés, son intérêt pour le clinicien est la séparation claire entre les lymphomes de bon et de mauvais pronostic (34).

Cf. tableau n° 7.

4 - Formulation internationale à usage clinique

Les travaux effectués par le National Cancer Institute durant ces dernières années ont abouti à une nouvelle classification qui tient compte de tous les types de LMNH rencontrés et introduit des notions de physiologie ganglionnaire.

Son intérêt pour le clinicien est de séparer les LMNH en 3 groupes de pronostic statistiquement différent (66, 13).

Cf. tableau n° 8.

Tableau n° 5 : classification de Rappaport - 1966 (81)

LYMPHOCYTAIRE	BIEN DIFFERENCIE PEU DIFFERENCIE	ARCHITECTURE
MIXTE	HISTIOCYTAIRE ET LYMPHOIDE	NODULAIRE
HISTIOCYTAIRE	BIEN DIFFERENCIE PEU DIFFERENCIE	ET/OU
INDIFFERENCIE	BURKITT NON BURKITT	DIFFUSE

Tableau n° 6 : classification de Lukes - 1974 (57)

I	Type U (undefined)
II	Type T 1 - Mycosis fungoïde et syndrome de Sezary 2 - A noyaux convolutés 3 - Sarcomes immunoblastiques T.
III	Type B 1 - Lymphoïdes à petites cellules 2 - Lymphoplasmocytoïdes 3 - Tumeurs des cellules centrofolliculaires a - à noyaux encochés . petites cellules . grandes cellules b - à noyaux non encochés . petites cellules . grandes cellules 4 - Sarcomes immunoblastiques B
IV	Réticulohistiocytaires ? histiocytaires
V	Inclassables

Tableau n° 7 : Classification de Lennert (Kiel) 1978

LM de faible malignité	
LM lymphocytaire	
1. LLC-B	
2. LLC-T	
3. Leucémie à tricholeucocytes	
4. Mycosis fongoïde - syndrome de Sézary	
5. LM des zones T	
LM lymphoplasmocytaire (immunocytome)	
1. Lymphoplasmocytaire	
2. Lymphoplasmocytoïde	
3. Polymorphe	
LM plasmocytaire (plasmocytome)	
LM centrocytique	
1. Petites cellules	< 6,5 µ
2. Grandes cellules	> 6,5 µ
LM centroblastique centrocytique (folliculaire, folliculaire et diffus, diffus)	
1. Petites cellules	< 8 µ
2. Grandes cellules	> 8 µ
LM de grande malignité	
LM centroblastique	
Primitif :	1. Monomorphe
	2. Polymorphe
Secondaire :	1. Variété purement centroblastique
	2. Variété immunoblastique
	3. Variété à grands centrocytes anaplasiques
LM lymphoblastique	
De type B :	1. Type Burkitt
	2. Autres que type Burkitt
De type T :	1. A noyau convoluté
	2. Sans noyau convoluté
Non classé :	y compris lymphoblastique nul
LM immunoblastique	
1. Avec différenciation plasmoblastique ou plasmocytique (type B)	
2. Sans différenciation plasmoblastique ou plasmocytique (type B ou T)	

Tableau n° 8 : Formulation Internationale à usage clinique - 1980 (66)

<p>I</p> <p>Faible malignité</p>	<p>1 - A petits lymphocytes . type LLC . plasmocytoïdes</p> <p>2 - folliculaires à prédominance de petites cellules clivées</p> <p>3 - folliculaires mixtes, à petites cellules clivées et à grandes cellules</p>
<p>II</p> <p>Malignité inter- médiaire</p>	<p>4 - folliculaire à prédominance de grandes cellules</p> <p>5 - diffus, à petites cellules clivées</p> <p>6 - diffus mixtes, à petites cellules clivées et à grandes cellules</p> <p>7 - diffus à grandes cellules : clivées et non clivées</p>
<p>III</p> <p>Haute malignité</p>	<p>8 - grandes cellules immunoblastiques : . plasmocytoïdes . à cellules claires . polymorphes . à cellules épithélioïdes</p> <p>9 - lymphoblastiques : . à cellules convolutées . à cellules non convolutées</p> <p>10 - A petites cellules non clivées : Burkitt et Burkitt-like.</p>
<p>Variés</p>	<p>- composites</p> <p>- histiocytaires</p> <p>- plasmocytomes extra-médullaires</p> <p>- inclassables</p> <p>- autres</p>

B - Le lymphome de Burkitt au sein des lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant

. Les LMNH de l'enfant représentent une grande variété clinique, immunologique et histiopathologique. Bien qu'ils ne soient pas toujours individualisés dans la littérature, ils se différencient de ceux de l'adulte par de nombreux points :

- leur cadre histologique est plus restreint puisqu'ils ne sont composés que de lymphomes diffus de haut grade de malignité.

- leur représentation clinique est caractérisée par la fréquence des tumeurs extra-ganglionnaires.

- leur croissance est très rapide avec une dissémination précoce, non contiguë, en particulier dans la moelle osseuse et dans le système nerveux central.

- sur le plan immunologique, ils constituent une prolifération monoclonale de cellules lymphoïdes peu matures (74).

. Le lymphome de Burkitt, initialement désigné dans la classification de Rappaport comme un lymphome malin indifférencié, est défini actuellement comme un lymphome malin de type B de haut grade de malignité à petites cellules non clivées. On distingue dans ce groupe le lymphome de Burkitt et le lymphome de Burkitt-like. La différence entre ces deux entités repose essentiellement sur des critères étiopathogéniques, géographiques et cliniques : le lymphome de Burkitt est rencontré de manière endémique en Afrique Equatoriale alors que le lymphome de Burkitt-like s'étend au reste du monde de manière sporadique.

III - EPIDEMIOLOGIE (74, 82, 94, 4)

Le lymphome de Burkitt touche essentiellement mais non exclusivement, l'enfant de 2 à 15 ans. Toutefois, le pic d'incidence en France se situe entre 6 et 9 ans.

La prédominance masculine est nette : la valeur moyenne du sexe ratio est de 4 (soit 4 garçons pour 1 fille).

Il n'y a pas de particularité raciale, que ce soit aux USA, en Europe ou en Afrique. (Ainsi, la maladie atteint aussi bien les enfants noirs, Indiens, Maghrébins, Européens vivant en Afrique...).

L'aire de haute incidence reste l'Afrique Equatoriale. Dans cette région endémique, l'incidence est, pour l'enfant de moins de 15 ans, de 10 pour 100 000 par an alors que hors d'Afrique elle est estimée à 0,2 cas pour 100 000 par an.

En France, le lymphome de Burkitt représente entre 35 et 45 p.cent des lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant soit 3 p. cent des cancers de l'enfant.

IV - ETIOPATHOGENIE

Si le lymphome de Burkitt est actuellement caractérisé par une abérration chromosomique spécifique, la translocation impliquant d'une part le chromosome 8 et d'autre part le chromosome 14 ou 22 ou 2, un herpéto-virus, le virus d'Epstein Barr, fut très tôt incriminé dans son déterminisme.

A - L'hypothèse virale

Lors de ses travaux en Ouganda, Denis Burkitt, eut le mérite d'attirer l'attention sur des caractères épidémiologiques permettant de suspecter l'intervention d'un agent infectieux dans le développement de ce lymphome (15, 16). L'obtention de lignées lymphoïdes continues à partir de biopsies de lymphomes de Burkitt africains dans lesquelles on a isolé le virus d'Epstein Barr, permit de soupçonner son rôle dans l'étiologie de la maladie (25, 40). La mise en évidence d'une association quasi-constante du virus avec cette tumeur en Afrique semblait confirmer cette hypothèse. En effet, le génome du virus d'Epstein Barr était retrouvé au sein des noyaux des cellules lymphoïdes dans 97 p. cent des lymphomes de Burkitt africains, d'autre part le titre d'anticorps anti-virus d'Epstein Barr sériques était significativement plus élevé chez les enfants africains porteurs de la tumeur par rapport à ceux séropositifs ne présentant pas de lymphome de Burkitt (71, 22, 86).

Toutefois, les études ultérieures de la maladie en zones non endémiques révélèrent que cette association était rare dans les pays industrialisés (le génome viral n'y était retrouvé que dans 15 à 20 p. cent des cas) (71, 1, 86, 46, 55, 94, 54). De plus, l'étude des sérologies virales à l'échelle mondiale objectivait le caractère ubiquitaire du virus et son rôle en tant que vecteur de la mononucléose infectieuse. La symptomatologie de cette affection varie avec l'âge de la primo-infection, lui-même dépendant des conditions socio-économiques :

- dans les pays industrialisés, la plupart des individus font une séroconversion au moment de l'adolescence. Si, au point de vue clinique, la primo-infection est toujours inapparente chez le petit enfant, elle s'accompagne d'une mononucléose infectieuse chez l'adolescent (93, 94).

- Dans les pays à niveau de vie peu élevé, tous les jeunes enfants sont au contact du virus du fait du surpeuplement et de l'hygiène précaire : dans certaines régions d'Afrique, les mères alimentent leurs nourrissons en leur faisant ingérer des aliments qu'elles ont longtemps mastiqués pour faire une bouillie. Le virus étant présent dans la salive, ce mode d'alimentation favorise une contamination massive et précoce (94). L'évidence du rôle du virus d'Epstein Barr dans le déclenchement de la prolifération maligne en Afrique a été prouvé par l'enquête épidémiologique en De The, réalisée sur 42 000 enfants d'Ouganda âgés de 0 à 8 ans, dont 16 ont développé secondairement un lymphome de Burkitt. Il a pu montrer que le taux d'anticorps anti-VCA est significativement plus élevé chez les enfants qui vont développer la maladie (ce qui sous entend que ces enfants ont eu une infestation initiale plus importante). Il a démontré, par

ailleurs, que cette séro-conversion s'effectuait au moins 2 ans avant l'apparition de la maladie et que le taux d'anticorps n'augmentait pas lors du développement de la tumeur. Ainsi, l'intervention du virus d'Epstein Barr paraît très antérieure au stade ultime de la cancérogénèse (23).

Toutefois, quelque soit le rôle de ce virus dans le déterminisme de la maladie, son association avec le lymphome de Burkitt n'est pas obligatoirement en rapport avec l'incidence de la maladie (86). On distingue en effet trois formes géographiques de la tumeur.

- En Afrique Equatoriale, où la tumeur est fréquente (80 p. cent des tumeurs de l'enfant) et pratiquement toujours associée au virus d'Epstein Barr (97 p. cent des cas) (71).

- En Afrique du Nord, zone intermédiaire, où la maladie est peu fréquente (15 p. cent des tumeurs de l'enfant) mais associée dans 88 p. cent des cas au virus (86, 49).

- dans les pays industrialisés, où la maladie est rare (3 p. cent des tumeurs de l'enfant) et associée au virus dans seulement 15 p. cent des cas (86).

La pathogénie des lymphomes de Burkitt d'origine virale est expliquée en partie par le pouvoir immortalisant du virus (24, 94) :

L'infection des lymphocytes B, in vitro ou in vivo, par le virus d'Epstein Barr peut provoquer une prolifération continue des cellules mises en culture. Cependant ces lignées dites "lymphoblastoïdes" ne sont pas véritablement malignes car elles sont d'une part polyclonales et d'autre part, elles n'induisent pas de tumeur après injection à l'animal contrairement aux cellules du lymphome

de Burkitt. Enfin, elles ne possèdent pas la translocation chromosomique spécifique des cellules de Burkitt.

Le virus d'Epstein Barr n'apparaît donc pas comme un agent oncogène direct mais comme un activateur de la prolifération.

Des remaniements génétiques sont nécessaires à la transformation maligne et paraissent totalement dissociés du caractère positif ou négatif de la sérologie virale.

En pratique, devant tout lymphome de Burkitt en France, il paraît intéressant de rechercher une éventuelle association au virus d'Epstein Barr, même si l'on sait qu'elle n'est retrouvée que dans 15 p. cent de cas.

En première intention, il est possible d'effectuer une sérologie virale.

Elle détecte les trois anticorps suivants (24) :

- l'**anti VCA**, dirigé contre les protéines de structure des virions.

- l'**anti EA**, dirigé contre les antigènes précoces, qui témoignent d'un cycle lytique du virus. Ces anticorps peuvent être de 2 types :

. anti EA (D) dirigé contre l'antigène précoce diffus qui est le premier à apparaître

. anti EA (R) dirigé contre l'antigène précoce restreint (limité au cytoplasme).

- l'**anti EBNA**, dirigé contre l'antigène nucléaire présent au sein de toutes les cellules infectées par l'EBV.

Une sérologie virale sera évocatrice d'une implication du virus dans l'étiologie du lymphome de Burkitt si les taux d'IgG anti-VCA et d'anti-EA (R) sont très élevés.

Tableau récapitulatif (91)

	ANTI-VCA	ANTI-EA	ANTI-EBNA
	taux négatif 10 ou 0	taux moyen de la population	taux moyen de la population
	taux moyen de la population	0 à 20	0 à 160
	10 à 160	taux élevé 40	taux élevé
	taux élevé 640	taux très élevé 160	à partir de 320
MNI début	++ (IgM)	-	-
MNI phase active	++ (IgM)	+ (D)	-
MNI Convalescence (3ème) mois	++ (IgG)	-	+
Population normale infectée	+ (IgG)	-	+
Carcinome du nasopharynx	++ (IgG et IgA)	+ (IgG et IgA)	++
lymphome de Burkitt	++ (IgG)	+ (R)	+
Maladie de Hodgkin	+	?	?
Polyarthrite rhumatoïde			+

Seule la mise en évidence du virus au sein des cellules tumorales permet d'affirmer l'association à la maladie. Cette détection est déterminée soit par technique d'immunofluorescence indirecte et recherche de l'antigène EBNA sur frottis, soit par technique d'hybridation moléculaire et recherche du génom viral au sein du noyau cellulaire.

B - Génétique et oncogénèse

Cette prolifération maligne de cellules B s'accompagne virtuellement, dans 100 p. cent des cas, d'une translocation chromosomique réciproque t (8,14) ou t (8,22) ou t (2,8) (45, 67, 59). Cf. figure n° 1.

Quel que soit le type de translocation, elle implique invariablement le chromosome 8 dont le point de cassure se situe toujours au niveau de la bande n° 4 de la région 2 du bras long (q) désignée q24.

. Dans 75 p. cent des cas, la translocation s'effectue entre le chromosome 8 et la zone 32 du bras long du chromosome 14 : t (8,14) (q24,q32). Cette région 14q32 code pour les chaînes lourdes d'immunoglobuline μ . Cf. figure n° 2.

. Les deux autres translocations, dites variantes, sont plus rares (96, 36, 8) :

- la première, retrouvée dans 20 p. cent des cas, implique le bras long du chromosome 22 : t(8,22) (q24,q11) où la zone 22q11 code pour les chaînes légères lambda d'immunoglobulines.

- la seconde, retrouvée dans 5 p. cent des cas, implique le bras court du chromosome 2 : t(2,8) (p13,q24) où la zone p13 du chromosome 2 code pour les chaînes légères Kappa d'immunoglobuline.

Figure n° 1 : les différentes translocations chromosomiques du lymphome de Burkitt

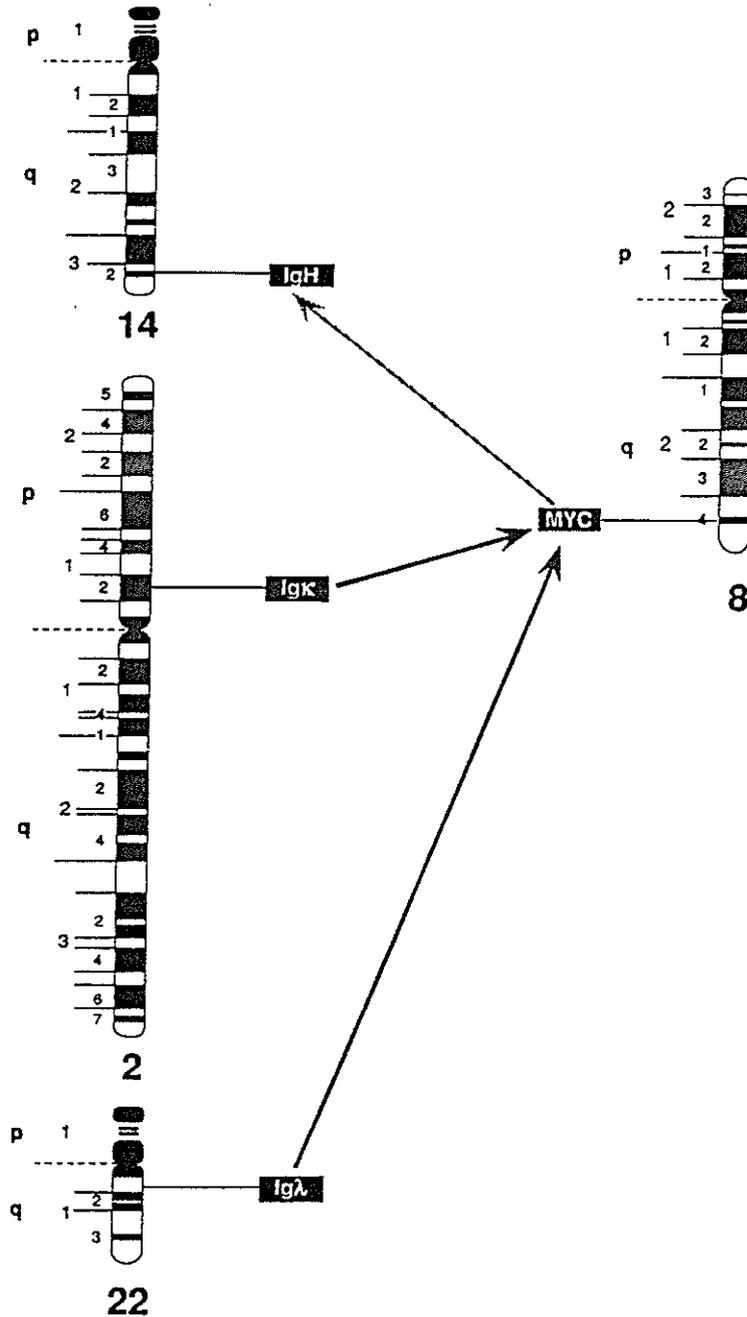


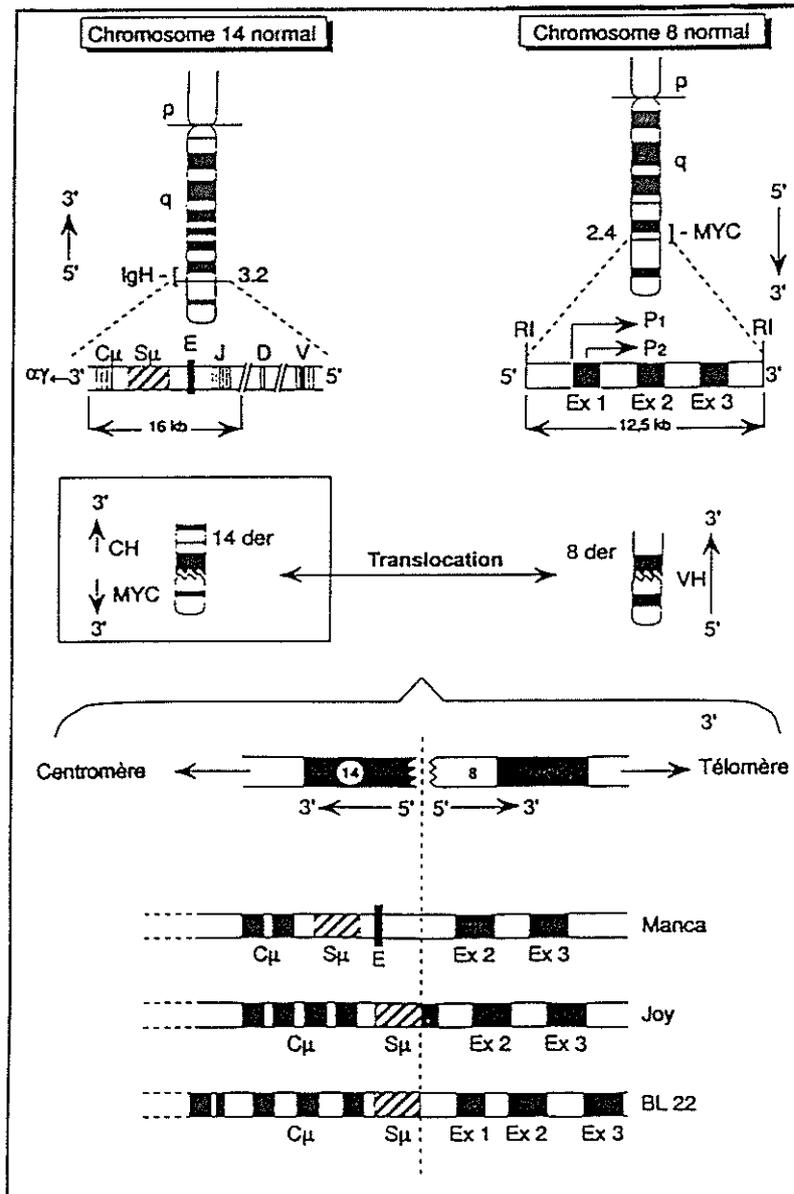
Figure n° 2 : Translocations t(8,14) du lymphome de Burkitt (45).

La translocation transporte le gène c-myc en 5' d'un gène d'immunoglobuline (C μ).

. En haut et à gauche : organisation du chromosome 14 intact et des gènes d'immunoglobulines non réarrangés. E = enhancer
S = switch

. encadré : juxtaposition de c-myc et de la région C μ après translocation.

. en bas : illustration de la fusion entre c-myc et C μ .
Noter l'orientation opposée des 2 gènes et la variabilité des points de cassure par rapport au premier exon de c-myc.



Ces différents remaniements sont spécifiques du lymphome de Burkitt et doivent être distingués des réarrangements aléatoires observés dans certaines lignées cancéreuses.

Ainsi, le meilleur marqueur cytogénétique de la cellule de Burkitt correspond à ces translocations impliquant la zone q24 du chromosome 8 actuellement identifiée comme étant le site d'un proto-oncogène naturel : le c-myc (21, 60).

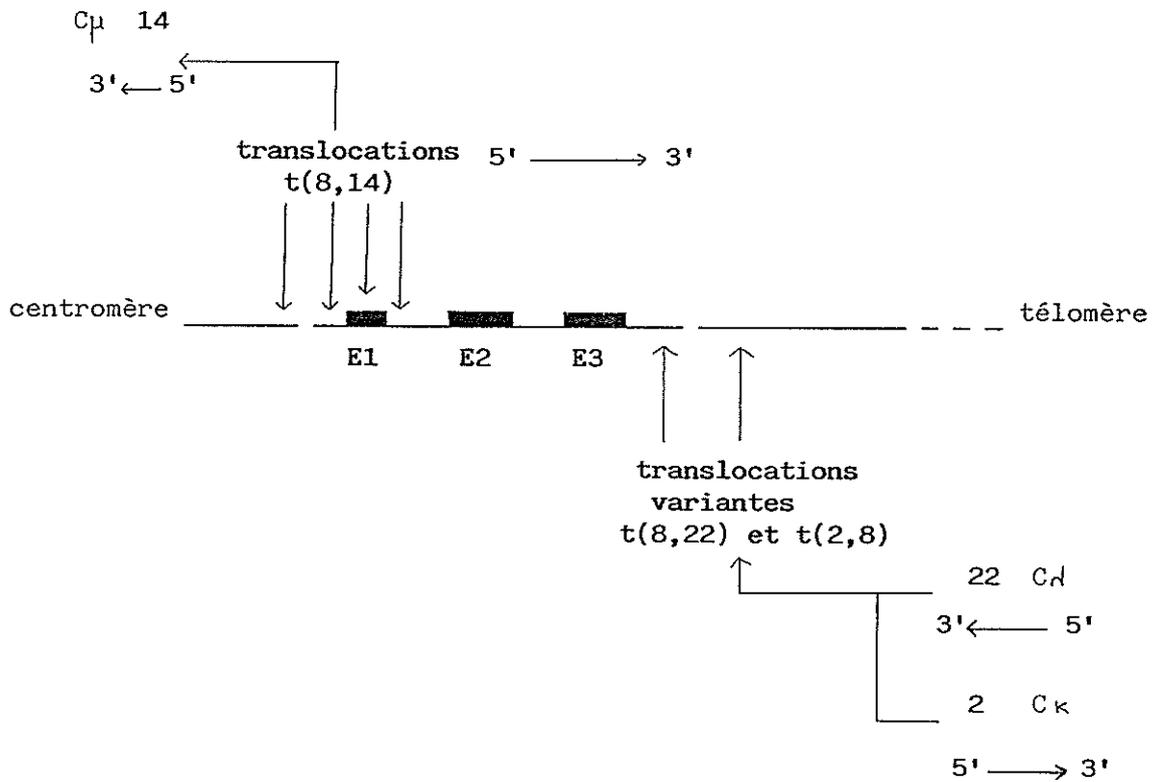
Ce proto-oncogène code normalement pour une protéine nucléaire dont la fonction est de réguler les divisions cellulaires. Il ne s'exprime habituellement que dans une fenêtre étroite du cycle cellulaire (entre G_0 et G_1) (47). Dans la translocation équilibrée t(8,14), le locus c-myc est transféré sur le chromosome 14 où il est juxtaposé en 5' des gènes de la région constante C des chaînes lourdes d'immunoglobuline (le plus souvent C_{μ}) (67).

Dans les translocations variantes t(2,8) et t(8,22) le locus de c-myc n'est pas transféré. Ce sont les segments des chromosomes 2 ou 22 codant pour une partie des chaînes légères kappa ou lambda qui viennent se juxtaposer en 3' du gène du c-myc sur le chromosome 8 à une distance variable de celui-ci. Cf. figure n° 3.

La cause de la translocation est sans doute une erreur de recombinaison mitotique au cours des réarrangements des gènes d'immunoglobulines.

Figure n° 3 : Récapitulatif des différents points de cassure dans les différentes translocations chromosomiques du lymphome de Burkitt (45).

Dans tous les cas la translocation place un gène c-myc intact ou tronqué en 5' d'un gène C d'immunoglobuline.



Les cellules du lymphome de Burkitt expriment à leur surface des immunoglobulines monoclonales dont la chaîne légère est d'un seul type.

On a démontré la corrélation entre les translocations variantes et le type de ces chaînes légères exprimées (56). Elles sont :

- toujours kappa en cas de translocation t(2,8)
- toujours lambda en cas de translocation t(8,22)
- soit lambda, soit kappa, en cas de translocation t(8, 14).

Bien qu'il soit largement admis que ces translocations créent un dérèglement de l'expression du c-myc, et que ce soit l'évènement majeur de la transformation maligne, les mécanismes par lesquels l'expression du gène est activée en permanence sont actuellement mal connus (26). La diversité des points de cassures observés au niveau du chromosome 8 (cf. figures n° 2 et n° 3) permet d'évoquer l'intervention de plusieurs mécanismes (45) :

- soit une lésion grossière telle que la décapitation du premier exon, qui semble jouer habituellement un rôle essentiel dans la régulation de l'expression du gène c-myc par son propre produit (auto inhibition).

- soit un effet de cis-activation par le rapprochement d'un "enhancer" E (séquence de stimulation) de la région du "switch" S des gènes des chaînes lourdes d'immunoglobulines (cf. figure n° 2).

- soit des mutations ponctuelles siégeant autour ou dans le premier exon, qui désensibiliserait le premier exon de ses mécanismes de régulations habituelles.

Le gène du c-myc est donc considéré comme un gène immortalisant mais il semblerait qu'il ne soit pas le seul oncogène impliqué dans la transformation maligne de la cellule (intervention possible des oncogènes B-lym et N-ras).

Il a été décrit récemment une différence dans la topographie des points de cassure du chromosome 8 dans les formes endémiques et les formes sporadiques :

Les lymphomes sporadiques présentent une cassure dans la partie initiale ou immédiatement en aval du premier exon du c-myc, alors que la majorité des tumeurs endémiques ont une cassure en amont du premier exon, associée le plus souvent, à une mutation au sein de celui-ci. Ces constatations permettent d'évoquer un mécanisme différent du dérèglement du c-myc pour les deux formes géographiques, ce qui serait cohérent avec les différences cliniques et biologiques déjà constatées dans cette étude (cf. tableau n° 9). Ces découvertes n'excluent pas le rôle pathogène possible de l'EBV dans la majorité des cas de lymphomes de Burkitt endémiques (4).

Tableau n° 9 : Différences entre lymphome de Burkitt endémique et sporadique (eBL et sBL) (4)

	eBL	sBL
Incidence chez enfants - 15 ans	10/100 000	0,2/100 000
Facteurs étiopathogéniques	dépendance climatique	sans dépendance climatique
Points de cassure sur chromosome 8	en amont du c-myc	dans le c-myc
Caractéristiques immunologiques	récepteurs EBV (+) récepteurs Fc IgG (+) récepteurs C (+)	récepteurs EBV (-) récepteurs Fc IgG (-) récepteurs C (-)
Sites tumoraux les plus communs	joue abdomen orbite paraspinal	abdomen moelle osseuse naso-pharynx ganglions
Envahissement neuro-méningé initial	n'aggrave pas le pronostic	aggrave le pronostic

Les différents évènements impliqués dans la pathogénie du lymphome de Burkitt ne sont pas totalement connus et l'hypothèse la plus satisfaisante à l'heure actuelle reste celle formulée par Klein G. en 1979 (45, 17).

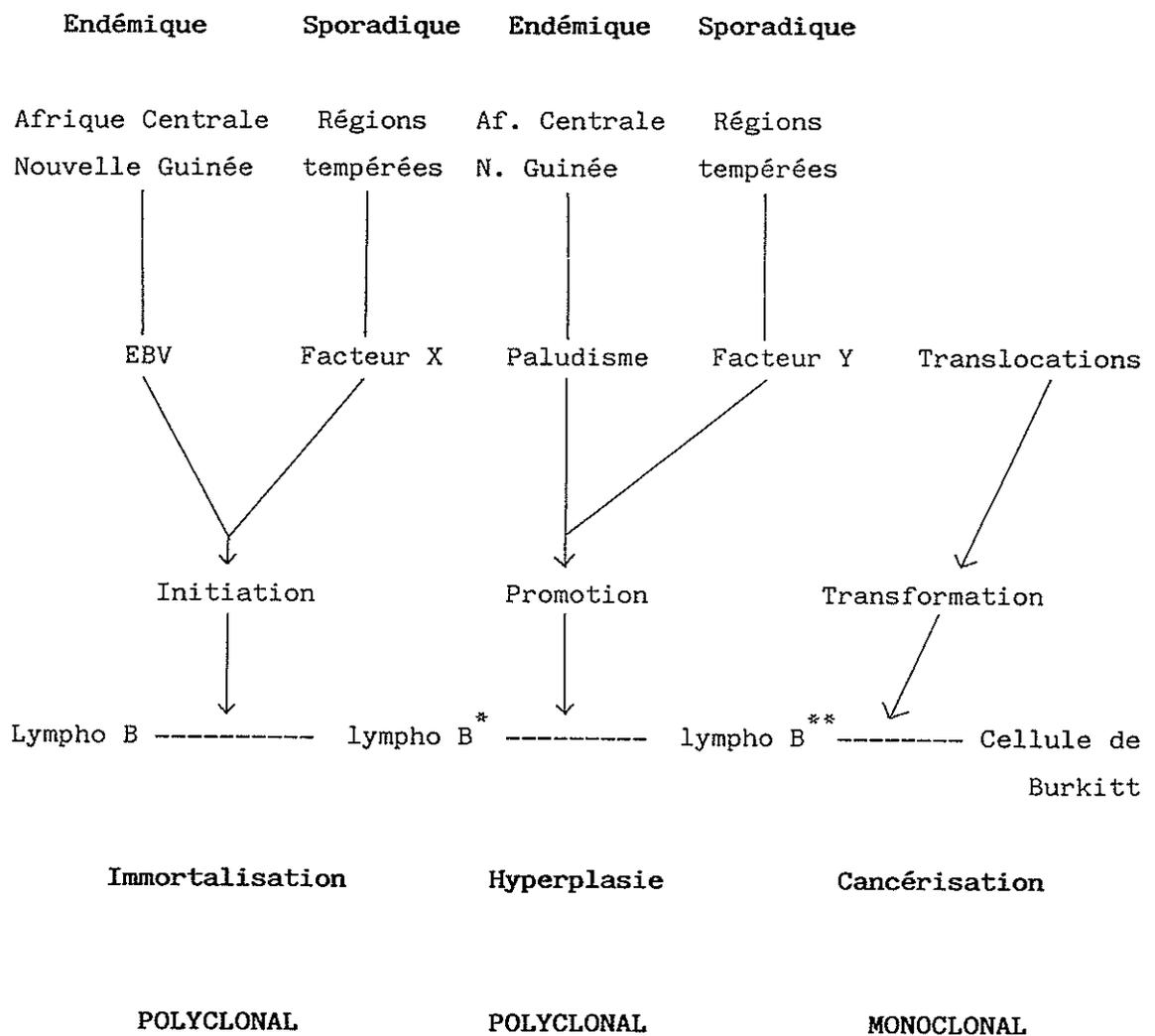
Cette hypothèse décrit 3 étapes schématisées sur la figure n° 4.

- le premier évènement, polyclonal, correspond à l'immortalisation d'un certain nombre de lymphocytes B. Le virus d'Epstein Barr pourrait être un de ces agents "initiateurs" dans les zones endémiques. Le facteur X impliqué dans nos régions n'étant pas encore connu.

- le deuxième évènement serait la prolifération, également polyclonale, de ces lymphocytes qui échapperait au contrôle des lymphocytes T. En zone endémique, l'immunodépression acquise lors du paludisme constituerait cet agent "promoteur". En Afrique du Nord, ce pourrait être la malnutrition. En Europe ou aux Etats Unis, l'immunodépression pourrait être induite dans de rares cas par le virus HIV (44).

- un troisième évènement, monoclonal, serait la translocation chromosomique provoquée par une recombinaison accidentelle entre c-myc et des gènes d'immunoglobulines.

Figure n° 4 : Schéma hypothétique de la séquence des évènements susceptibles d'aboutir au lymphome de Burkitt.



V - ETUDE CLINIQUE

A - Localisations primitives (73, 74, 51, 85)

Le développement du lymphome de Burkitt peut se produire à partir de structures riches en tissu lymphoïde (comme l'anneau de Waldeyer, les plaques de Peyer du tube digestif ou les ganglions lymphatiques) ou à partir de n'importe quel point de l'organisme où le tissu lymphoïde n'est pas prédominant (tel que les maxillaires, le tube digestif, les ovaires, les testicules...).

Le mode de révélation de la maladie et la sémiologie clinique sont variables selon la localisation initiale de la prolifération.

1 - Localisations abdominales

Elles prédominent largement dans les zones non endémiques telles que la France, et représentent environ 70 à 80 p. cent des cas (86).

Elles peuvent se développer à partir des plaques de Peyer, de l'appendice, des ganglions mésentériques ou plus rarement à partir des ovaires, de la rate, du foie, du pancréas et des reins.

La symptomatologie initiale semble tout à fait aspécifique : l'enfant est asthénique et se plaint de nausées, vomissements, de

douleurs abdominales diffuses ; on observe de façon rarissime des épisodes de maelena ou d'hématémèse.

C'est l'augmentation rapide du volume de l'abdomen qui attire secondairement l'attention. On découvre alors à l'examen, une ou plusieurs masse(s) dure(s), irrégulière(s), parfois très volumineuse(s) et palpable(s) au toucher rectal. Une ascite est fréquemment associée.

Il arrive cependant que la tumeur soit révélée précocément par un tableau chirurgical évoquant une appendicite, une invagination intestinale aiguë, une péritonite (secondaire à la perforation d'un appendice tumoral) ou une torsion de l'ovaire. On découvre alors des tumeurs uniques ou multiples, de taille variable, pouvant atteindre l'iléon, le colon droit, la région iléo-caecale ou envahir les annexes.

Ces localisations abdominales ne représentent en Afrique Equatoriale que 50 p. cent des lymphomes de Burkitt et se développent plus fréquemment aux dépens des ovaires (80 p. cent des autopsies).

2 - Localisations ORL et maxillo-faciales

2.1. Localisations ORL

Elles prennent naissance au niveau de l'anneau de Waldeyer et représentent 10 à 15 p. cent des formes non-endémiques.

Les signes cliniques révélateurs sont en rapport avec ces localisations. Toutefois, c'est l'apparition d'une adénopathie cervicale satellite qui inquiète le plus souvent. Ainsi, une tumeur du cavum peut rester longtemps méconnue malgré une obstruction nasale chronique, des épisodes d'épistaxis ou une hypoacousie (provoquée par

l'obstruction uni ou bilatérale de l'orifice tubaire) et être diagnostiquée à l'occasion d'une atteinte visuelle (exemple : cécité par compression du chiasma) ou à l'occasion de l'atteinte d'une paire crânienne (par lyse de la base du crâne).

En raison de l'extension régionale rapide de ce lymphome, des signes d'asphyxie peuvent apparaître, nécessitant une trachéotomie d'urgence.

2.2. Formes maxillaires et faciales

Les localisations sont rares en zones non endémiques et ne représentent que 5 à 8 p. cent des cas, cependant, elles sont cliniquement identiques aux formes décrites en Afrique Equatoriale où elles représentent plus de la moitié des cas.

Ces tumeurs, souvent monstrueuses, contrastent avec une relative conservation de l'état général. Elles peuvent intéresser les maxillaires, les mastoïdes, les parotides ou les cavités sinusiennes. Il est parfois difficile d'apprécier leur point de départ lors de l'examen clinique initial (os ou tissu mou ?).

L'atteinte des maxillaires peut être simultanément supérieure ou/et inférieure, et uni ou bilatérale. Au niveau du maxillaire supérieur, elle entraîne une déformation de la joue avec refoulement du globe oculaire vers le haut. La tuméfaction de la mandibule s'accompagne d'un aspect caractéristique de déchaussement des dents. Ces tumeurs se compliquent parfois d'hémorragies, de dysarthrie ou de dysphagie. Denis Burkitt a montré que cette forme tumorale pouvait s'ulcérer à la suite de traumatismes locaux et créer alors une infection pouvant s'extérioriser sous forme de plaques de nécroses superficielles ou de fistules.

Les tumeurs à localisation orbitaire primitive sont révélées par un chémosis et une diminution de la motilité oculaire. L'évolution ultérieure se fait rapidement vers l'exophtalmie et la destruction du globe oculaire.

Sur le plan radiologique, l'atteinte peut paraître pluri-focale, siégeant dans la région médullaire de l'os et entraînant une destruction géodique de la trame osseuse en de multiples points. Ces géodes confluent ensuite en de larges zones d'ostéolyses progressant vers la corticale et la détruisant.

3 - Localisations ganglionnaires initiales

Elles sont rares (5 p. cent des cas) et peuvent toucher n'importe quel territoire, mais concernent avant tout les ganglions mésentériques et cervicaux. Les adénopathies cervicales sont irrégulières, dures et augmentent rapidement de volume. Il faut noter que leur sensibilité à la corticothérapie peut retarder le diagnostic.

4 - Autres localisations primitives

Elles sont rares et trompeuses.

- L'atteinte rénale peut faire évoquer un néphroblastome lorsqu'elle est unilatérale. Le diagnostic est alors redressé lors de l'intervention.

- Localisations cutanées : elles ne représentent que 5 à 10 p. cent des cas et sont surtout décrites en Afrique.

Elles apparaissent sous la forme de nodules sous cutanés au niveau du cuir chevelu, du tronc et des membres.

B - Extension tumorale

L'extension peut s'effectuer par voie lymphatique ou hémotogène. Elle est extrêmement rapide. Il est fréquent d'observer, lors de l'examen clinique initial, plusieurs lésions développées en des localisations très différentes.

1 - L'envahissement médullaire

L'envahissement de la moelle osseuse existe au diagnostic dans 15 à 20 p. cent des cas.

Il peut être révélé par des douleurs osseuses mais est le plus souvent une découverte d'examen systématique et est rarement à l'origine d'une pancytopenie périphérique.

Lorsque l'envahissement médullaire est important la distinction entre lymphome et leucémie aiguë lymphoblastique à cellules de type Burkitt (LAL₃) peut être difficile à évaluer (10).

2 - L'envahissement neuro-méningé

Il existe au diagnostic dans 10 p. cent des cas en zone non endémique et dans environ 35 p. cent des cas dans les séries africaines (51).

Il peut être asymptomatique et être diagnostiqué par l'étude systématique du liquide céphalo-rachidien.

L'atteinte neuro-méningée peut se traduire parfois par une paraplégie due à l'envahissement des espaces péri-médullaires (exemple : extension régionale d'une tumeur abdominale) et plus fréquemment par une paralysie des paires crâniennes entraînant une paralysie faciale, une surdité ou une paralysie oculomotrice.

Nous devons noter qu'une méningite lymphoblastique provoque rarement un syndrome méningé clinique mais qu'elle s'accompagne le plus souvent d'une atteinte des paires crâniennes. De plus, l'atteinte méningée ne peut être exclue en cas de normalité du liquide céphalo-rachidien, s'il existe une atteinte radiculaire clinique (41).

3 - Autres formes d'extension

3.1. Les localisations intrascrotales

Il s'agit habituellement d'infiltrations testiculaires et parfois de tumeurs paratesticulaires. Quelques localisations intrascrotales primitives ont été décrites.

3.2. D'une manière générale, il n'existe pas de forme médiastinale primitive du lymphome de Burkitt. L'envahissement est

secondaire, sous la forme d'adénopathies hilaires ou paratrachéales, au même titre que les épanchements pleuraux et des infiltrations pulmonaires (68).

3.3. Quel que soit la localisation initiale des adénopathies satellites ou à distance peuvent être retrouvées.

L'hépatosplénomégalie quant à elle est plus rare, même en zone endémique où elle témoigne plutôt d'une parasitose associée ou d'une forme leucémique.

C - Formes cliniques

Elles sont très variées du fait de la diversité des tumeurs initiales et de la coexistence fréquente de plusieurs localisations au moment du diagnostic.

On peut ainsi observer :

- une tumeur abdominale avec une ascite et un épanchement pleural.
- une tumeur ORL avec atteinte osseuse de la base du crâne et une adénopathie cervicale.
- une localisation ORL associée à une atteinte testiculaire.
- plus fréquemment en Afrique Equatoriale, une tumeur des fosses nasales ou du maxillaire associée à un lymphome digestif et à un envahissement neuroméningé.

VI - BILAN PARACLINIQUE

En raison de la vitesse de croissance extrêmement importante et de la dissémination très rapide de la tumeur, le lymphome de Burkitt doit être considéré comme une urgence diagnostique et thérapeutique.

A - Bilan diagnostique

Le diagnostic est effectué soit sur la biopsie d'une masse tumorale, soit sur la cytologie d'un épanchement pleural ou ascitique ou d'un frottis médullaire.

Dans tous les cas, on essaie d'effectuer un phénotypage immunologique sur la tumeur non fixée, ainsi qu'une étude cytogénétique.

B - Bilan d'extension (72, 73)

Il comprend obligatoirement :

- un examen clinique complet, ainsi qu'un examen ORL spécialisé,
- une radiographie pulmonaire (face + profil),
- une radiographie du crâne (cavum),
- une numération formule sanguine,
- deux myélogrammes (effectués en des territoires différents),
- une ponction lombaire,

- une ponction pleurale ou d'ascite en cas d'épanchements correspondants,
- une échographie abdominale,
- une scintigraphie osseuse :
 - . dans les formes ORL
 - . en cas de doute sur une atteinte osseuse.

L'échographie abdominale représente un examen essentiel du bilan initial. Elle permet non seulement de localiser la lésion mais aussi d'en établir les mensurations et de préciser l'extension péritonéale, ganglionnaire (mésentérique, rétropéritonéale) et viscérale (splénique, hépatique, rénale, pancréatique, ovarienne). L'aspect caractéristique de la tumeur est une image en "sandwich" ou en "cocarde" traduisant l'épaississement d'une anse intestinale.

Selon la localisation du lymphome ou l'extension apparente on ajoutera :

- un scanner de la face en cas d'atteinte ORL.
- un scanner abdominal si l'échographie abdominale est techniquement de mauvaise qualité ou en cas de doute entre les stades II et III abdominaux (95).
- un scanner cérébral et une myélographie (ou une imagerie par résonance magnétique nucléaire cérébrale et médullaire) en cas d'atteinte neuro-méningée.
- une urographie intra-veineuse en cas d'atteinte rénale.

C - Bilan biologique

Il comporte en plus des examens déjà cités :

- le dosage de l'albumine sérique.
- un ionogramme sanguin, une créatininémie, une calcémie, une phosphorémie et une uricémie.
- un bilan hépatique avec un dosage de la LDH.
- l'étude de la diurèse des 24 H. ,un ionogramme urinaire.
- les sérologies virales telles que sérologies EBV, varicelle, rougeole, CMV, hépatite B...

D - Bilan métabolique et état général

Avant d'entreprendre le traitement, il faudra apprécier rapidement l'état général de l'enfant notamment son état respiratoire, digestif, nutritionnel, infectieux, métabolique.

Certaines situations aiguës liées à la localisation tumorale peuvent mettre en jeu le pronostic vital et nécessitent des gestes immédiats et adaptés (asphyxie aiguë lors d'une localisation ORL nécessitant une trachéotomie, insuffisance rénale aiguë par compression des voies excrétrices ou infiltration tumorale nécessitant une hémodialyse...).

Enfin, un syndrome de lyse est toujours à craindre : la croissance rapide de la tumeur induit une destruction cellulaire très élevée qui risque de provoquer des troubles métaboliques associant hyperuricémie, hyperazotémie, hyperkaliémie, hyperphosphorémie puis hypocalcémie. Cette complication doit être prévenue dès la prise en charge de l'enfant par des mesures thérapeutiques décrites plus loin.

VII - CLASSIFICATION DE MURPHY

La majorité des auteurs utilise actuellement la classification de Murphy afin de définir les stades cliniques de la maladie (64, 65).

Stade I :

Une tumeur extra-ganglionnaire ou un seul territoire ganglionnaire à l'exclusion de toute atteinte médiastinale ou abdominale.

Stade II :

Plus d'une tumeur extra-ganglionnaire et/ou plus d'un territoire ganglionnaire du même côté du diaphragme.

Stade III :

Atteinte ganglionnaire et/ou extra-ganglionnaire des 2 côtés du diaphragme.

Tumeur intra-thoracique ; tumeur abdominale étendue.

Stade IV :

Atteinte médullaire et/ou neuro-méningée quelles que soient les autres localisations.

Cette classification permet de codifier le traitement en répartissant les enfants dans trois groupes thérapeutiques différents (72) :

- Le groupe A, composé des stades I réséqués et des stades II abdominaux (il représente environ 5 à 10 p. cent des cas).

- Le groupe B, comprenant :

- . les stades II non abdominaux,
- . les stades III
- . les stades IV sans atteinte neuroméningée.

- Le groupe C, incluant les stades IV avec atteinte neuroméningée initiale.

Thierry Philip a proposé une sous classification pour les formes à localisation abdominale qui a une valeur pronostique puisque les formes B sont de moins bon pronostic que les formes A correspondantes (87).

STADE III A : tumeur(s) abdominale(s) localisée(s) au tube digestif ou au mésentère, mais pouvant s'accompagner d'ascite.

STADE III B : tumeur(s) abdominale(s) avec diffusion intrapéritonéale extra-digestive (foie, rate, adhérence à la vessie ou aux ovaires) et/ou diffusion extra-abdominale (rétropéritonéale, thoracique, ganglionnaires superficielles).

STADE IV A : correspondant au stade III A avec envahissement médullaire et/ou neuroméningé.

STADE IV B : correspondant au stade III B avec envahissement médullaire et/ou neuroméningé.

Dans certains cas cependant, le stade de la maladie reste difficile à évaluer (72) :

- On inclut dans le stade III, les tumeurs para-vertébrales sans atteinte du liquide céphalo-rachidien et sans signe neurologique.

- Par contre, les lymphomes s'accompagnant d'un tableau neurologique médullaire, sans tumeur en regard, sont considérés comme des stades IV neuroméningés, même si l'analyse du liquide céphalo-rachidien ne montre pas de cellule lymphoblastique.

- les lymphomes ORL, avec extension endocrânienne en regard, ne sont pas considérés comme des stades IV, sauf s'il existe une atteinte des paires crâniennes non explicable par une compression nerveuse périphérique.

- la distinction entre un lymphome de Burkitt stade IV (médullaire) et une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules de Burkitt peut être difficile.

. Le diagnostic de lymphome de Burkitt stade IV médullaire est posé chez tout enfant présentant une tumeur intra-

péritonéale ou de l'anneau de Waldeyer révélatrice même si elle s'accompagne d'un envahissement médullaire massif et de lymphoblastes circulants.

. Le diagnostic de leucémie sera retenu chez les enfants présentant

obligatoirement

- aucune masse tumorale révélatrice (abdominale ou de l'anneau de Waldeyer)

- un envahissement médullaire massif (supérieur à 90 p. cent) par des lymphoblastes de type L3.

éventuellement

- des signes d'envahissement médullaire (douleurs osseuses, cytopénie, signes hémorragiques).

- des lymphoblastes circulants

- une infiltration spécifique (rénale, hépatique, splénique, ganglionnaire diffuse, gingivale, osseuse ou testiculaire).

4EME CHAPITRE

TRAITEMENT

Les concepts thérapeutiques concernant les lymphomes de Burkitt de l'enfant ont considérablement évolué au cours des ces deux dernières décennies.

Cette évolution, essentiellement liée à l'utilisation de protocoles de chimiothérapie agressifs mais de mieux en mieux adaptés au stade initial de la maladie, a eu pour conséquence de limiter les indications de la chirurgie et d'obtenir une amélioration remarquable du pronostic de la maladie.

I - EVOLUTION DES METHODES THERAPEUTIQUES ET LEURS RESULTATS (72, 74)

On peut distinguer chronologiquement trois époques en ce qui concerne les grandes orientations thérapeutiques (cf. tableau n° 10).

- Une première période, antérieure à 1971

- Une deuxième période couvrant les années 1970, correspondant à l'utilisation des premiers protocoles de polychimiothérapie intensive initiale.

- Les années 1980, où l'on adapte précisément le protocole de chimiothérapie au stade de la tumeur et à son type immunologique (B ou non B)

Tableau n° 10 : Schéma de l'évolution des traitements et de leurs résultats à l'Institut Gustave Roussy au cours de 3 périodes successives (73)

PERIODE	PRINCIPE DU TRAITEMENT	NOMBRE DE PATIENTS	SURVIE SANS ECHEC		
			TOUS LYMPHO	LYMPHO B	LYMPHO T
1950-1971	- chirurgie - RTH (locale + chimiothérapie	172 (stade IV exclus)	27 %		
1974-1980	- Protocole COPAD - RTH crâne + MTX IT	204	44 %	52 %	17 %
1981-1987	- Polychimio- thérapie adaptée au type immunologique - MTX HD + MTX IT	229	78 %	81 %	75 %

RTH = radiothérapie

MTX = méthotrexate

HD = à haute dose

IT = intra-thécale

A - La période antérieure à 1971

La radiothérapie et la chirurgie représentaient les deux principaux moyens de traitement des LMNH de l'enfant. La part de la chimiothérapie était des plus réduite.

L'évolution était catastrophique avec une survie globale d'environ 25 p.cent dans les différentes séries publiées. Toutes les formes disséminées initiales (stade III et IV) étaient mortelles.

B - La période de 1971 à 1980

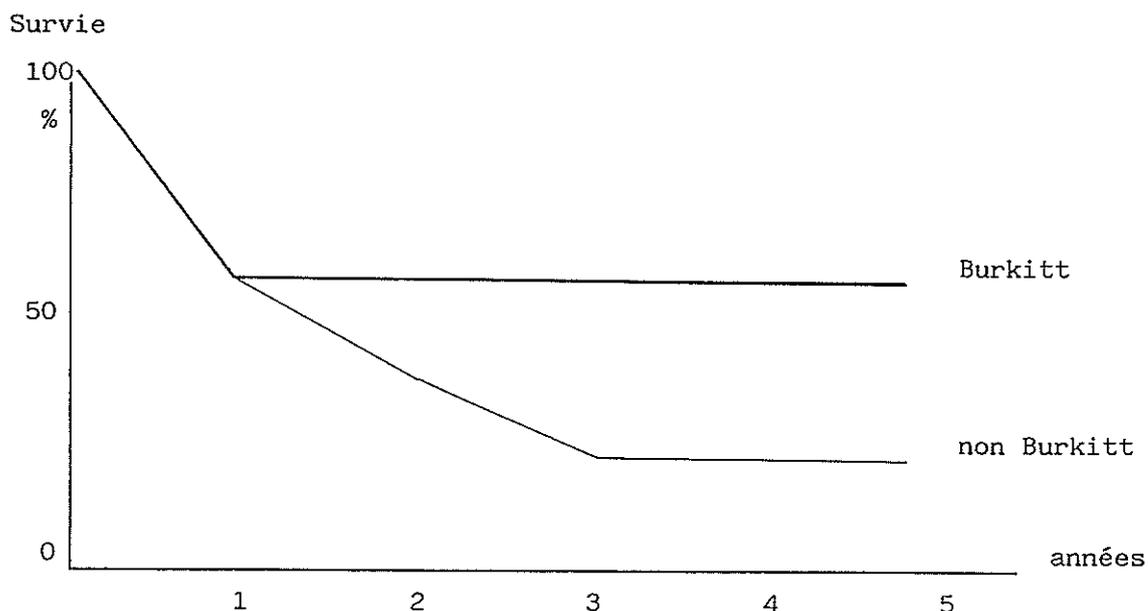
La stratégie thérapeutique des lymphomes malins non hodgkingiens a considérablement évolué grâce à la polychimiothérapie. L'objectif était d'obtenir une éradication systématique de tous les foyers lymphomateux cliniques et infra-cliniques tenus responsables des échecs dans les séries antérieurement publiées. L'accent était mis sur une polychimiothérapie intensive initiale et une prophylaxie neuroméningée basée, comme pour les leucémies, sur des injections intrarachidiennes de méthotrèxate, le plus souvent associées à une irradiation du crâne. La radiothérapie locale, bien que faisant partie de nombreux protocoles dans le monde était abandonnée en France.

Le schéma du traitement était identique pour tous les lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant quels que soient les localisations et les aspects histologiques.

Sur une série de 204 enfants traités entre 1974 et 1980 par le protocole COPAD à l'Institut Gustave Roussy (IGR) (cf. tableau n°11), on observait une rémission dans 90 p. cent des cas. Cependant, le taux de guérison n'atteignait que 44 p. cent des cas (celui des stades I et II était élevé : 78 p. cent, alors que celui des stades étendus III et IV restait médiocre entre 36 p. cent et 17 p. cent). Malgré une prophylaxie neuroméningée associant l'irradiation du crâne et le méthotrexate intra-rachidien, les rechutes neuroméningées étaient fréquentes (15 p. cent des cas) (80, 32).

Les progrès histologiques et immunologiques de l'époque permirent secondairement d'isoler parmi ces enfants ceux qui présentaient un lymphome de Burkitt : on découvrit alors que ce groupe d'enfant présentait un taux de survie sans échec meilleur, de l'ordre de 52 p. cent des cas (cf. figure ci-dessous).

Figure n° 5 : Courbes de survie des lymphomes traités par le protocole COPAD à l'IGR de 1974 à 1980 selon qu'ils sont de type Burkitt ou non (80)



Chaque stade (I, II, III, IV) présentait respectivement un taux de survie de 100 p. cent, 82 p. cent, 41 p. cent, 32 p. cent (cf. figure ci-dessous).

Figure n° 6 : Courbe de survie des lymphomes de Burkitt selon leur stade initial traité par le protocole COPAD à L'IGR de 1974 à 1980 (80)

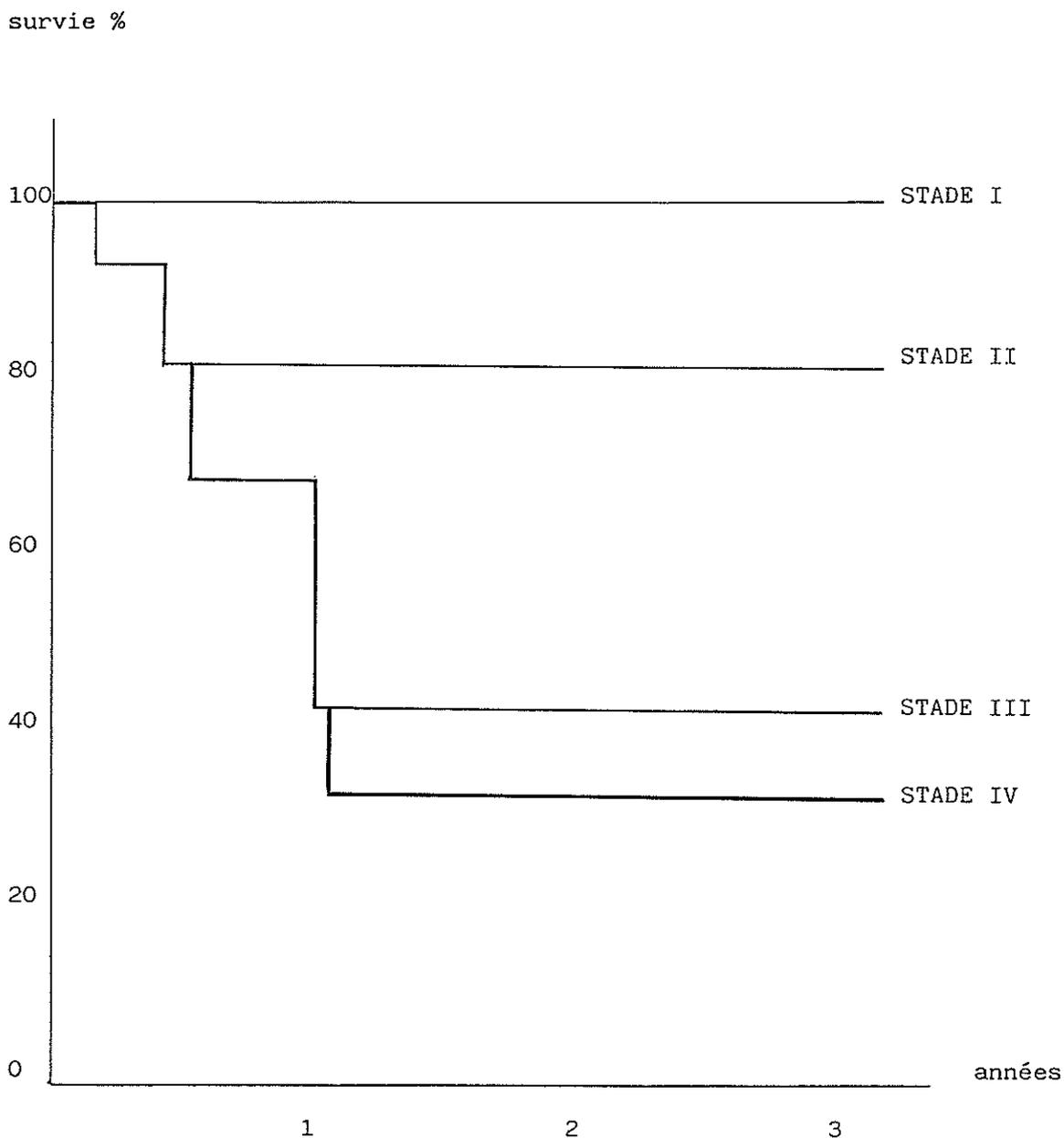


Tableau n° 11 : Protocole COPAD (IGR)

INDUCTION : COPAD

CYCLOPHOSPHAMIDE	IV : 12 à 15 mg/kg	J1 J2 J3 J4
VINCRIStINE	IV : 1,5 mg/m2	J1 J8
PREDNISOLONE	IV : 100 mg/m2	J1 J2 J3 J4 puis dégressif
puis	PO	jusqu'à J8
ADRIAMYCINE	IV : 60 mg/m2	J1
MTX + HCHC	IR : 15 mg/m2	J1 J8

CONSOLIDATION

-	CYTARABINE	IV : 150 mg/m2	J8 J9
	ASPARAGINASE	Perf. : 1000 U/kg	J8 --> J17
	MTX + HCHC	IR : 15 mg/m2	J2 J6 J10 J14

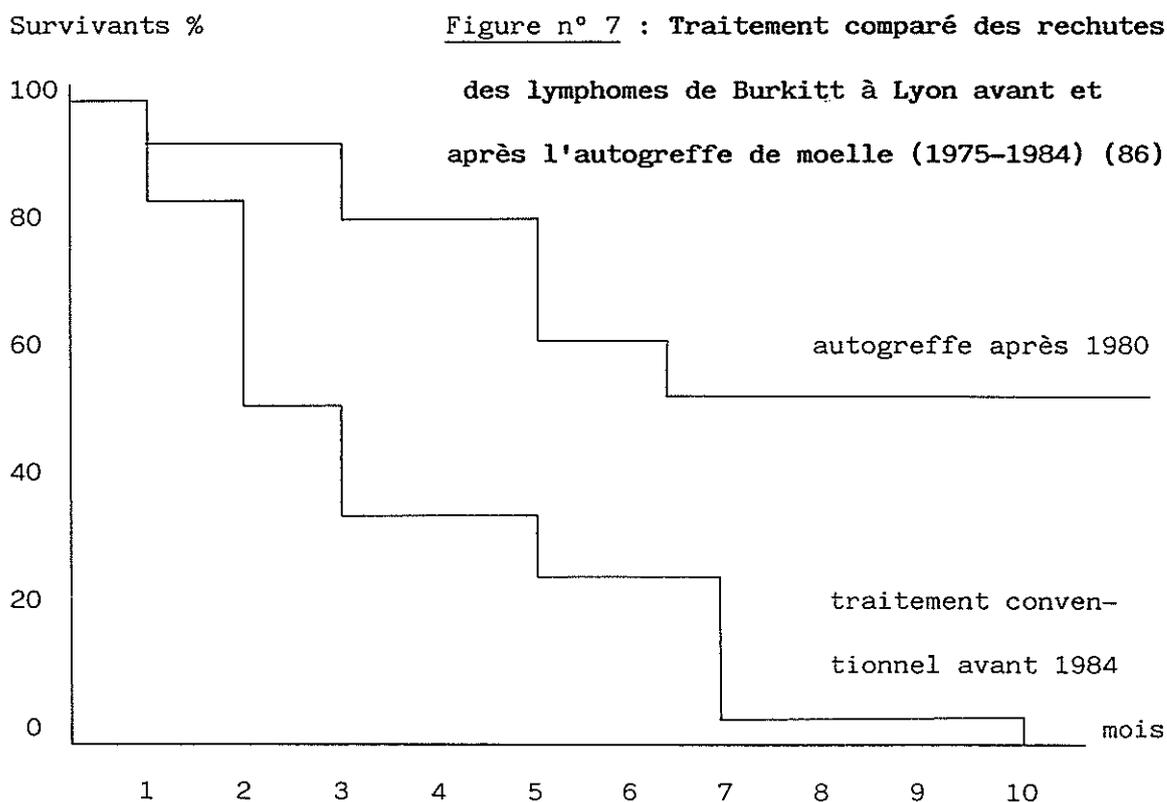
- IRRADIATION DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL
à partir de J1 de la consolidation

ENTRETIEN

-	VINCRIStINE	IV : 1,5 mg/m2	J1
	ADRIAMYCINE	IV : 60 mg/m2	J1
-	3 semaines de repos		
-	VINCRIStINE	IV : 1,5 mg/m2	J1 J8
	CYCLOPHOSPHAMIDE	IV : 15 mg/kg	J1 --> J7
-	3 semaines de repos		
-	CYTARABINE	IV : 150 mg/m2	J1 J2
	ASPARAGINASE	IM : 1000 U/kg	J1 --> J7
-	3 semaines de repos		
-	VINCRIStINE	IV : 1,5 mg/m2	J1
	ADRIAMYCINE	IV : 60 mg/m2	J1

Durant cette même période, les tentatives de traitement des rechutes ont été décisives dans la recherche des drogues efficaces permettant d'intensifier et d'améliorer les protocoles pour les formes étendues. Ainsi, on a montré l'efficacité du Methotrexate haute dose intra-veineux sur les localisations neuroméningées permettant d'envisager la suppression de l'irradiation du crâne à titre prophylactique dans les protocoles suivants (76, 74). Parallèlement, l'efficacité de la Cytarabine en perfusion intra-veineuse a été démontrée sur les localisations neuroméningées initiales (75).

Les chimiothérapies lourdes avec autogreffe de moelle osseuse se sont développées à la fin des années 1970 et ont permis d'obtenir une guérison des rechutes neuroméningées dans 50 p. cent des cas (84, 83, 35) (cf. figure n° 7) (86).



C - Les années 1980

Au cours de cette décennie, les Pédiatres Oncologues cherchent à définir le traitement "optimum" de ces lymphomes en fonction des résultats déjà obtenus lors des protocoles précédents et des nouvelles connaissances acquises.

Les protocoles de polychimiothérapie sont devenus différents selon le type immunologique (B et non B) et sont adaptés aux stades de la maladie de façon à ne pas surtraiter les formes localisées.

1 - Traitement des lymphomes localisés (72, 73))

Les lymphomes localisés (stades I et stades II abdominaux) ont bénéficié habituellement du protocole COPAD 84 composé de deux cures d'induction COPAD suivies d'un traitement d'entretien comportant deux cures alternées de Cytarabine-Doxorubicine et Vincristine-Cyclophosphamide sans prophylaxie neuroméningée.

Le taux de survie a été proche de 100 p. cent.

(cf. tableau n° 12).

Tableau n° 12 : Protocole français COPAD 84 pour les lymphomes B localisés (stade I et abdominaux II) (73)

Induction : 2 cures de COPAD à 2-3 semaines d'intervalle

Cyclophosphamide	IV : 15 mg/kg en 2 inj/j	J1 J2 J3 J4
Vincristine	IV : 1,5 mg/m ²	J1 J8
Prednisone	PO : 2 mg/kg	J1 à J5
Doxorubicine	IV : 60 mg/m ²	J1

Entretien : 2 cycles de

Cytarabine	IV : 150 mg/m ²	J1 J2
Doxorubicine	IV : 60 mg/m ²	J3
Vincristine	IV : 1,5 mg/m ²	J21, J28
Cyclophosphamide	PO : 15 mg/kg	J21 à J27

Repos 3 semaines

2 - Traitement des formes étendues

Dans le cadre d'études multicentriques de la Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP) plusieurs protocoles se sont succédés s'adressant aux lymphomes B de mauvais pronostic. (stades II ORL, stades III et stades IV).

2.1. L'étude LMB 01 81

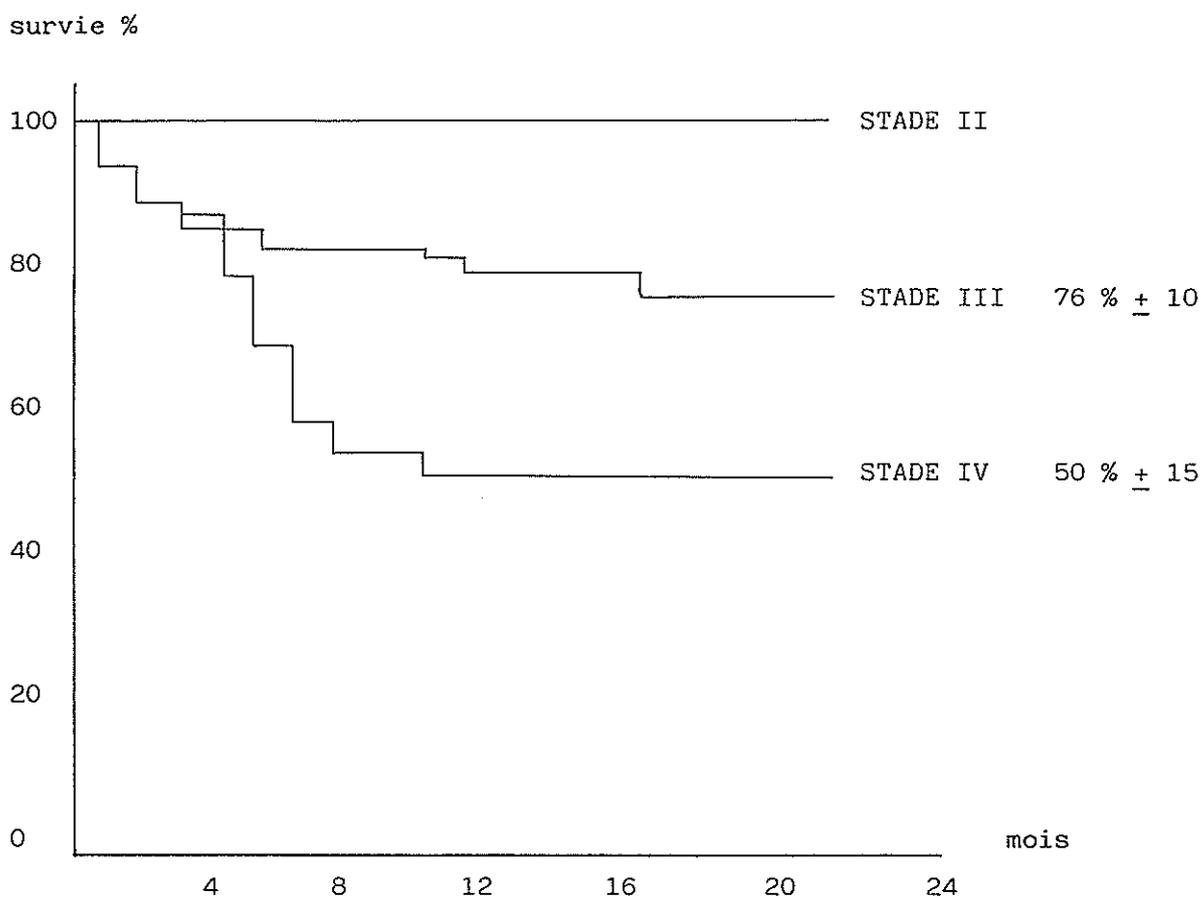
Elle fut appliquée de février 1981 à novembre 1981. Le protocole LMB 01 81 d'une durée totale d'un an est schématisé sur le tableau n° 13. Quoique très efficace, il dut être allégé du fait de sa haute toxicité (10 p. cent de mortalité iatrogène) et être remplacé rapidement par le protocole LMB 02 81 dans lequel les doses de Cyclophosphamide sont diminuées et où l'Adriamycine est retirée du CAMAD.

2.2. L'étude LMB 02 81

Appliqué de 1981 à 1984 sur 153 enfants (77), le protocole LMB 02 81 (cf. tableau n° 14) a permis d'obtenir :

- une amélioration franche du taux de survie des lymphomes B avec 70 p. cent de survie quel que soit le stade (environ 76 p. cent pour les stades III et 50 p.cent pour les stades IV) (cf. figure n°8).
- un taux de rechute neuroméningée très faibles (10 % des cas) avec l'utilisation du méthotrexate haute dose (MTX HD).
- une mortalité iatrogène encore importante, proche de 10 p. cent des cas.

Figure n° 8 : Courbes de survie par stades des 153 lymphomes B traités selon le protocole LMB 81 de la SFOP de février 1981 à mars 1984.



Grâce à une étude rétrospective de ce protocole on a pu établir deux groupes de plus mauvais pronostic :

. les non rémissions après la 3ème cure de chimiothérapie (CAM)

. les atteintes neuro-méningées initiales (la courbe ci-dessous met en évidence le caractère péjoratif de cette atteinte neuro-méningée).

Courbe de survie des stades IV selon qu'il existe ou non une atteinte neuro-méningée initiale (NM).

Survie %

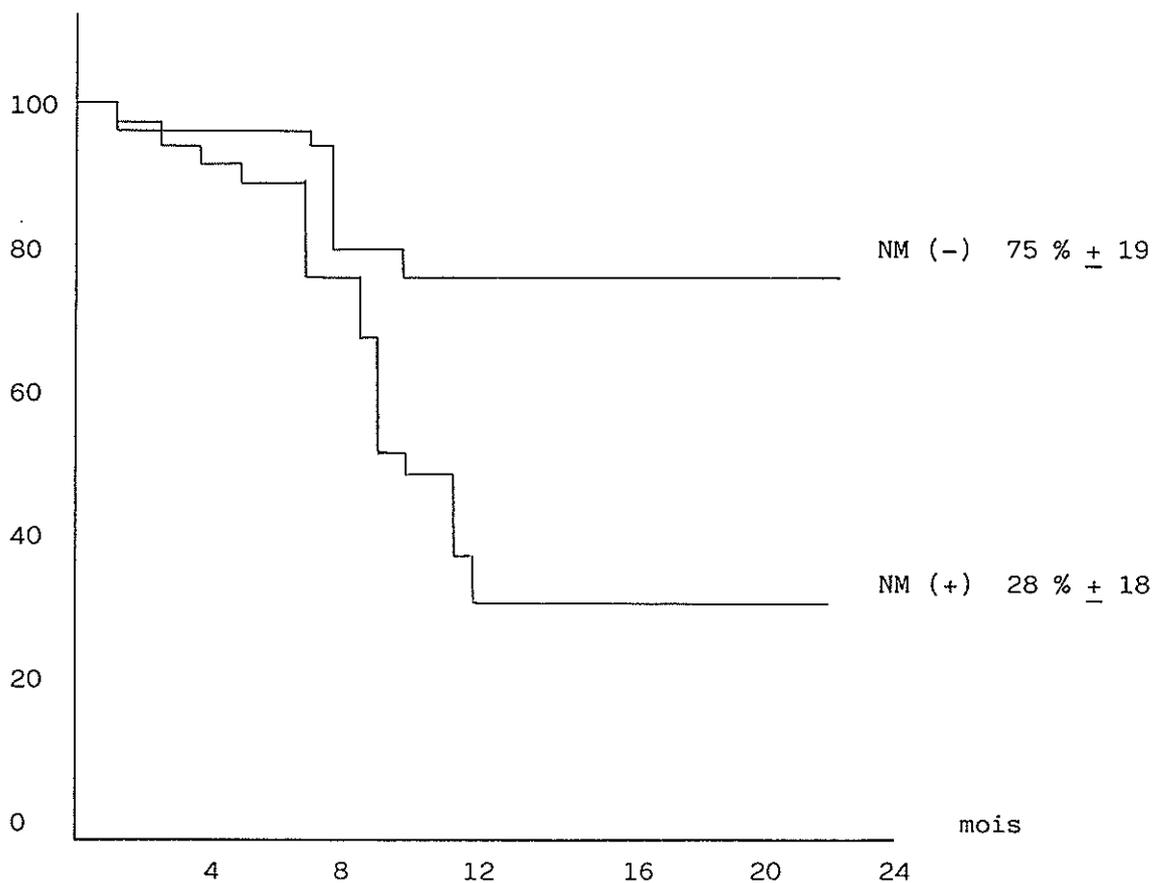


Tableau n° 13 : Protocole LMB 01 81

INDUCTION

COP

Cyclophosphamide	0,5 g/m ²	J1
Vincristine	2 mg/m ²	J1
Prednisolone	2 mg/kg	J1 à J6
MTX IT + HSHC IT	15 mg/m ²	J1
5 à 8 jours de repos		

COPADM 1

Vincristine	2 mg/m ²	J1 et J6
MTX IV	3 g/m ²	J1
MTX IT + HSHC IT	15 mg/m ²	J2 et J6
Adriamycine	60 mg/m ²	J2
Cyclophosphamide	1 g/m ²	J2 à J4
Prednisolone	2 mg/kg	J1 à J6
2 à 3 semaines de repos		

COPADM 2

Idem au COPADM 1
2 à 3 semaines de repos

CAMAD

MTX IV	3 g/m ²	J1
MTX IT + HSHC IT	15 mg/m ²	J1
CYT Perf.	100 mg/m ²	J2 à J6
L-Asparaginase	1000 U/kg	J3 à J7
Adriamycine	45 mg/m ²	J6 et J7
2 à 3 semaines de repos		

MINI-BACT

CCNU PO	60 mg/m ²	J1
CYT Perf.	100 mg/m ²	J1 à J5
6-Thioguanine PO	150 mg/m ²	J1 à J5
Cyclophosphamide	0,5 g/m ²	J2 à J4
2 à 3 semaines de repos		

ENTRETIEN

Cures alternées tous les 2 mois de :

SEQUENCE 1

MTX IV	3 g/m ²	J1
Cyclophosphamide	0,5 g/m ²	J1 J2
Prednisolone	2 mg/kg	J2
Vincristine	2 mg/m ²	J2
MTX IT + HSHC IT	15 mg/m ²	J2
3 à 4 semaines de repos		

SEQUENCE 2

CCNU	60 mg/m ²	J1
CYT SC	100 mg/m ²	J1 à J4
CYT IT + HSHC IT	30 mg/m ²	J1
6-Thioguanine	150 mg/m ²	J1 à J4
L-Asparaginase	1000 U/kg	J2 à J5

Tableau n° 14 : Protocole LMB 02 81

INDUCTION

COP

Cyclophosphamide	0,3 g/m ²	J1
Vincristine	1 mg/m ²	J1
Prednisolone	2 mg/kg	J1 à J6
MTX IT + HSHC IT	15 mg/m ²	J1

5 à 8 jours de repos

COPADM 1

Vincristine	2 mg/m ²	J1 et J6
MTX IV	3 g/m ²	J1
MTX IT + HSHC IT	15 mg/m ²	J2 et J6
Adriamycine	60 mg/m ²	J2
Cyclophosphamide	0,5 g/m ²	J2 à J4
Prednisolone	2 mg/kg	J1 à J6

2 à 3 semaines de repos

COPADM 2

Idem au COPADM 1 (Cyclophosphamide : 3 g/m²)
2 à 3 semaines de repos

CAM

MTX IV	3 g/m ²	J1
MTX IT + HSHC IT	15 mg/m ²	J1
CYT Perf.	100 mg/m ²	J2 à J6
L-Asparaginase	1000 U/kg	J3 à J7

2 à 3 semaines de repos

MINI-BACT

CCNU PO	60 mg/m ²	J1
CYT Perf.	100 mg/m ²	J1 à J5
6-Thioguanine PO	150 mg/m ²	J1 à J5
Cyclophosphamide	0,5 g/m ²	J2 à J4

2 à 3 semaines de repos

ENTRETIEN

Cures alternées tous les 2 mois de :

SEQUENCE 1

MTX IV	3 g/m ²	J1
Cyclophosphamide	0,5 g/m ²	J1 J2
Prednisolone	2 mg/kg	J2
Vincristine	2 mg/m ²	J2
MTX IT + HSHC IT	15 mg/m ²	J2

3 à 4 semaines de repos

SEQUENCE 2

CCNU	60 mg/m ²	J1
CYT SC	100 mg/m ²	J1 à J4
CYT IT + HSHC IT	30 mg/m ²	J1
6-Thioguanine	150 mg/m ²	J1 à J4
L-Asparaginase	1000 U/kg	J2 à J5

2.3. L'étude LMB 84

L'étude randomisée LMB 84 s'est adressée aux stades II ORL non amygdaliens, aux stades III et aux stades IV sans atteinte neuroméningée ayant été mis en rémission après les 3 premières cures (COPADM 1 et 2, CYM 1). Elle a comparé deux longueurs de traitement complémentaire (cf. tableau n° 15).

- Un bras long : composé d'une cure de MINI-BACT puis de 2 cycles d'entretien pour une durée totale de 8 mois.

- Un bras court, composé d'un deuxième CYM et d'une SEQUENCE 1 pour une durée totale de 4 à 5 mois.

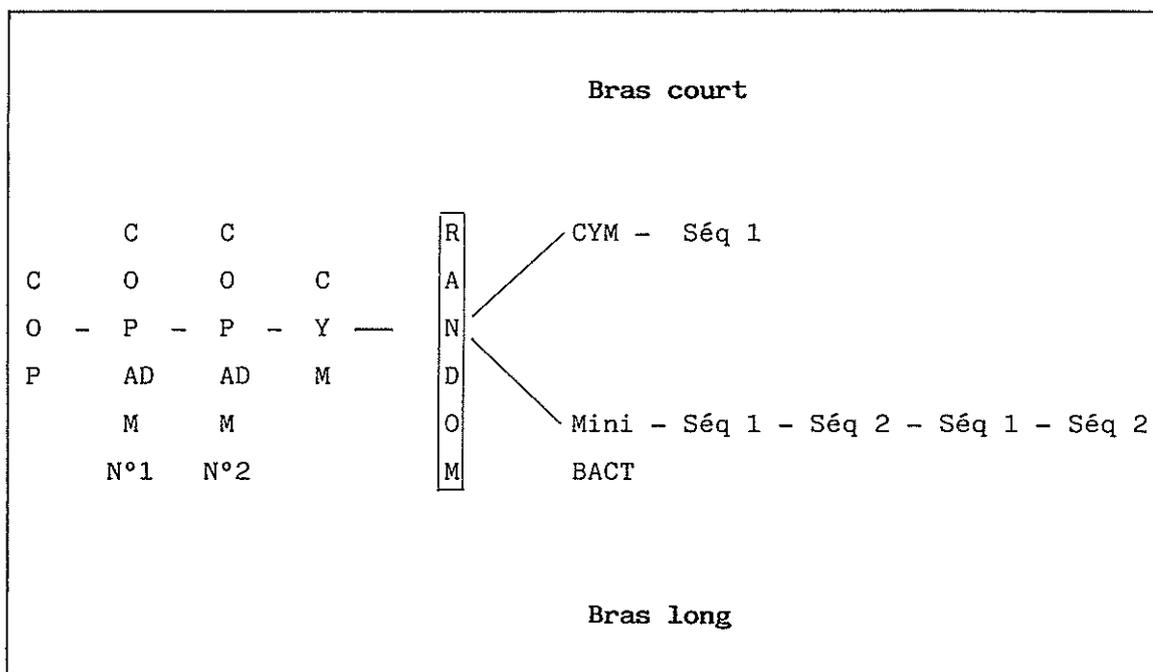
Les premiers résultats (72, 98) obtenus en février 89, sur une série de 216 enfants traités d'avril 84 à décembre 87 montrent :

. Un taux de survie sans échec de 76 p. cent environ pour l'ensemble des enfants.

. Une équivalence d'efficacité des deux longueurs de bras avec un taux de survie sans échec de 85 p. cent pour les 166 enfants randomisés.

. Une mortalité iatrogène globale limitée à 5 p. cent (elle était de 10 p. cent dans l'étude LMB 02 81).

Tableau n° 15 : Schéma du protocole **LMB 84** de la SFOP



Légende : 4 cures ont été modifiées par rapport à celles du protocole LMB 02 81 :

- COPADM 2 : où l'on rajoute une deuxième injection de Vincristine à J6
- CYM : qui est identique au CAM sans L-Asparaginase
- Séq 1 : qui est identique à la SEQUENCE 1 avec une injection d'Adriamycine de 60 mg/m² à J3
- Séq 2 : qui est identique à la SEQUENCE 2 sans L-Asparaginase

2.4. L'étude LMB 86 (72, 78)

Cette étude, commencée en novembre 1985, s'adresse aux lymphomes présentant une atteinte neuro-méningée initiale et aux leucémies B. Les premiers résultats obtenus en février 1989 sur une série de 35 enfants montraient un taux de survie de 65 p. cent. Les résultats obtenus chez des enfants ayant reçu le bras avec greffe de moelle osseuse et le bras sans greffe étaient identiques.

Tableau n° 16 : Schéma du protocole LMB 86 de la SFOP

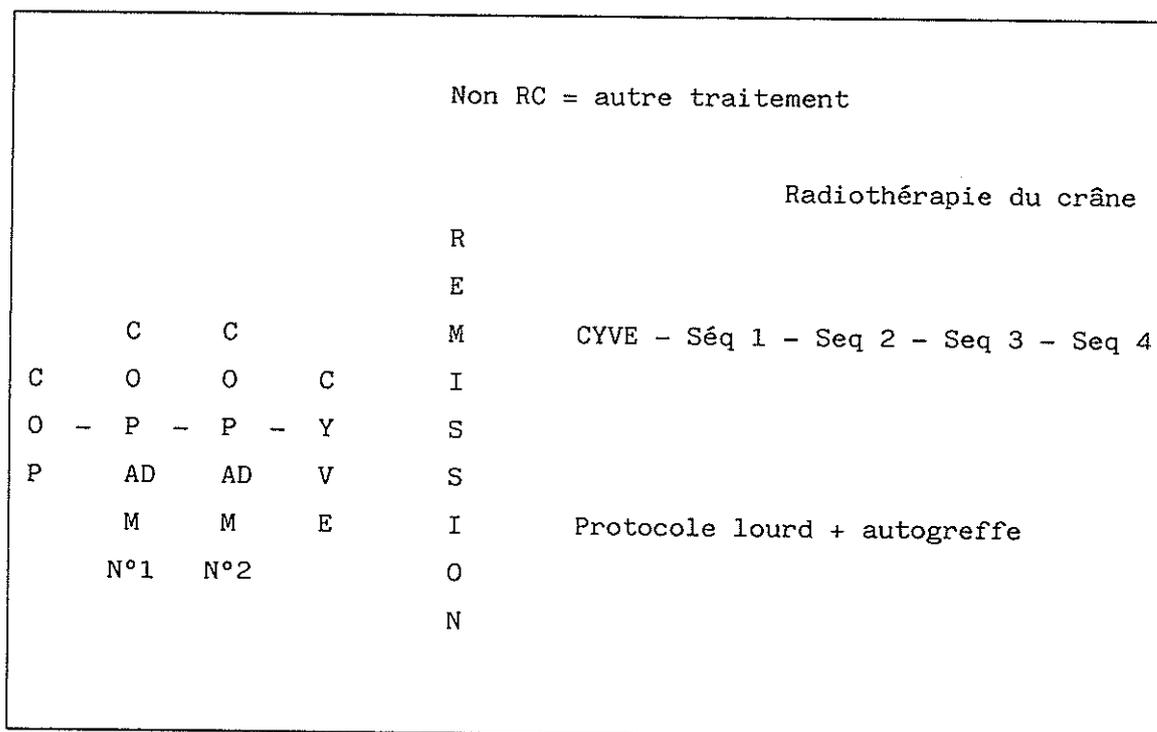


Tableau n° 16 (suite) : schéma du protocole LMB 86

COP		
Cyclophosphamide	0,3 g/m ²	J1
Vincristine	1 mg/m ²	J1
Prednisolone	2 mg/kg	J1 à J6
MTX + HC + CYT IT		J1 J3 J5
COPADM 1		
Vincristine	2 mg/m ²	J1
MTX IV	8 g/m ²	J1
MTX + HC + CYT IT		J1 J3 J5
Adriamycine	60 mg/m ²	J2
Cyclophosphamide	0,5 g/m ²	J2 à J4
Prednisolone	2 mg/kg	J1 à J6
COPADM 2		
Idem au COPADM 1 mais		
Vincristine : 2ème injection à J6		
Cyclophosphamide :	1 g/m ²	
CYVE		
CYT Perf.	100 mg/m ²	J2 à J6
CYT IV	3 g/m ²	J2 à J5
VP 16	200 mg/m ²	J2 à J5
SEQUENCE 1		
MTX IV	8 g/m ²	J1
Cyclophosphamide	0,5 g/m ²	J2 J3
Prednisolone	2 mg/kg	J1 à J6
Vincristine	2 mg/m ²	J2
MTX + HC + ARA IT		J2 J4
Adriamycine	60 mg/m ²	J3
RADIOTHERAPIE DU CRANE (24 Grays)		
SEQUENCE 2		
CYT SC	100 mg/m ²	J1 à J5
VP 16 IV	150 mg/m ²	J1 à J3
MTX + HC + CYT IT		J1
SEQUENCE 3		
Idem à SEQUENCE 1 sans MTX IV		
SEQUENCE 4		
Idem SEQUENCE 2		

II - TRAITEMENT ACTUEL

A - Polychimiothérapie

Le lymphome de Burkitt doit être considéré (quel que soit son stade) comme une maladie générale et justifie à ce titre l'utilisation d'une polychimiothérapie.

Dans l'étude LMB 89, les patients sont classés en 3 sous-groupes qui reçoivent des thérapeutiques d'intensité croissante adaptées au risque tumoral de chacun d'eux. (Cf tableau n° 17).

1 - PROTOCOLE THERAPEUTIQUE DU GROUPE A

Il s'agit du traitement des formes très localisées telles que :

- les lymphomes stade I réséqués
- les lymphomes abdominaux stade II.

Le but est de guérir ces enfants grâce à une chimiothérapie minimale et non stérilisante.

Ce traitement comporte actuellement uniquement 2 cures de COPAD (72).

CYCLOPHOSPHAMIDE	500 mg/m ² /j	IV	J1 J2 J3
VINCRISTINE	1,5 mg/m ² /j	IV	J1
PREDNISOLONE	2 mg/kg/j	IV	J1 à J5
ADRIAMYCINE	60 mg/m ² /j	IV	J1

2 - PROTOCOLE THERAPEUTIQUE DU GROUPE B

Il s'agit des enfants présentant des lymphomes étendus sans atteinte neuro-méningée, c'est-à-dire :

- les stades II non abdominaux auxquels on adjoint les exceptionnels stades I non réséqués,
- les stades III
- les stades IV avec uniquement atteinte médullaire.

Le schéma du traitement est celui du **bras court** du protocole LMB 84 (cf. tableau n° 15).

La prophylaxie neuro-méningée

Comme pour les leucémies, la possibilité d'une rechute neuro-méningée est un des problèmes essentiel du traitement des lymphomes de Burkitt.

Cette prophylaxie est assurée par deux types de thérapeutiques :

. la chimiothérapie préventive intrathécale

La principale drogue utilisée est le Méthotrexate. On l'associe fréquemment à l'Hemisuccinate d'Hydrocortisone (HC).

Les doses recommandées varient actuellement avec l'âge de l'enfant (72).

	MTX	HC
<1 an	8 mg	8 mg
1 an	10 mg	10 mg
2 ans	12 mg	12 mg
≥3 ans	15 mg	15 mg

. Le Methotrexate haute-dose intra-veineux

Il est administré dans ce cas à la dose de 3 g/m² en perfusion IV courte de 3 heures, ce qui permet d'assurer un passage de la drogue dans le liquide céphalo-rachidien.

Mais, du fait de sa toxicité importante, il est nécessaire :

. de maintenir une hyperhydratation alcaline avant le début du MTX et durant 48 heures qui suivent son administration.

. d'administrer de l'acide folinique, 24 heures après le début du traitement par MTX à une dose de 15 mg/m²/prise per os toutes les 6 heures (avec 12 prises au total).

La prophylaxie neuro-méningée permet actuellement de limiter les taux de rechutes neuro-méningées isolées à moins de 3 p. cent des cas.

3 - PROTOCOLE THERAPEUTIQUE DU GROUPE C

Ce groupe est constitué de l'ensemble des enfants présentant un lymphome avec atteinte neuro-méningée initiale ou une leucémie B (72).

Ce traitement correspond au protocole LMB 86 (cf. tableau n° 16 sans chimiothérapie lourde et greffe de moelle osseuse).

Outre l'emploi de la radiothérapie cérébrale, le traitement curatif de l'atteinte neuro-méningée est basé sur l'emploi du Methotrexate et de l'Aracytine à forte dose (respectivement 8 g/m² et 3 /m²) permettant d'obtenir des taux élevés et durables de ces 2 drogues dans le liquide céphalorachidien. Le VP 16, quant à lui, présente une synergie d'action avec l'Aracytine mais diffuse moins au niveau du liquide céphalorachidien (1/100 des taux sanguins).

4 - CHIMIOThERAPIE MASSIVE ET GREFFE DE MOELLE OSSEUSE

Le succès des chimiothérapies intensives repose sur la greffe de moelle qui constitue une véritable réanimation hématologique et qui permet de multiplier les doses des antimétabolites par 4 ou 5.

les indications d'une chimiothérapie massive suivie d'une greffe de moelle se sont progressivement affinées au fur et à mesure des progrès thérapeutiques et ne concernent actuellement que 20 p.cent des enfants atteints d'un lymphome B (29, 84) :

- en cas de "non réponse" au COP ou lorsque l'on observe un "effet accordéon" du processus tumoral durant l'induction.
- en cas de rémission partielle après la 3ème cure d'induction.
- en cas de rechute.

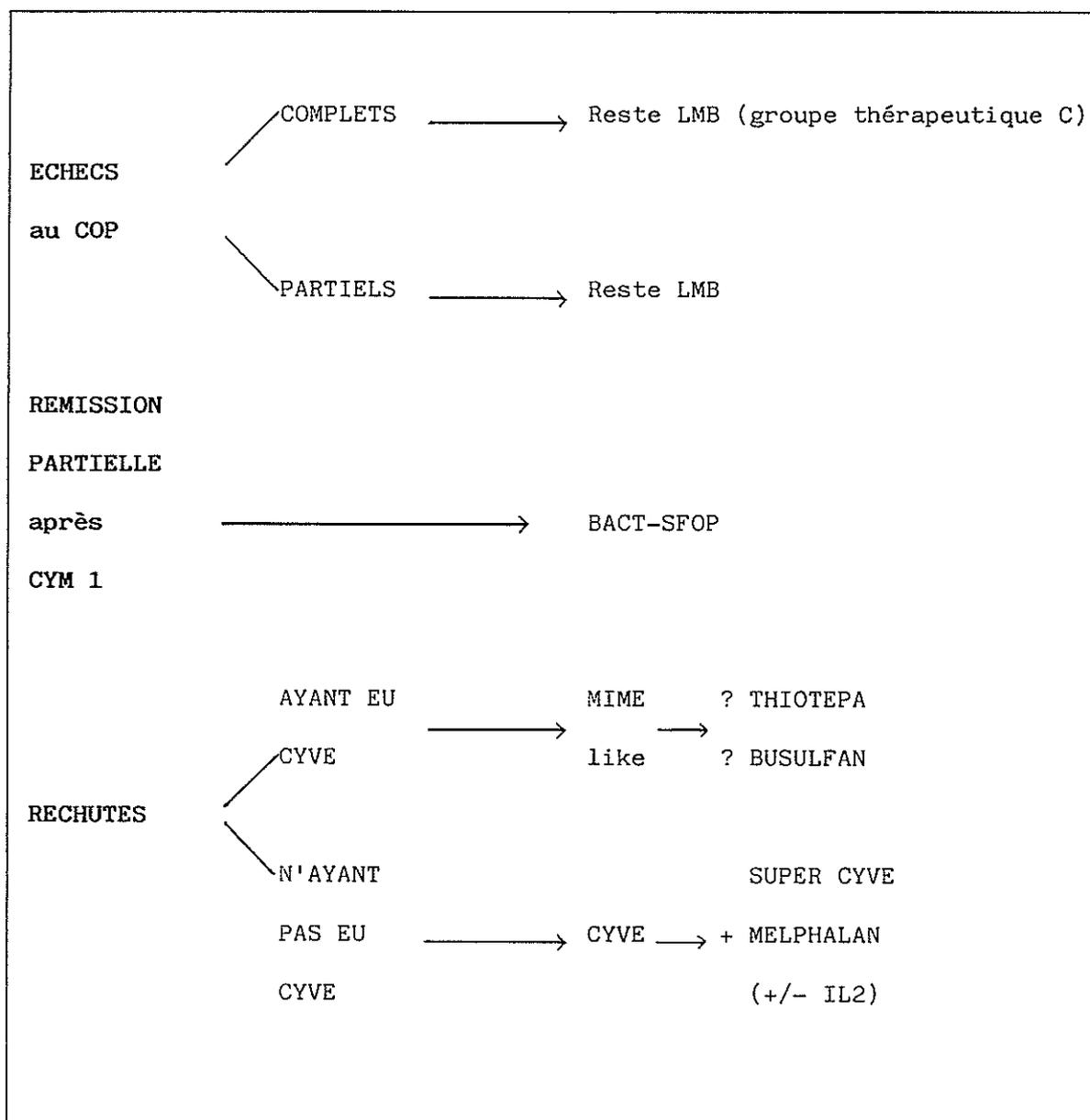
Le conditionnement thérapeutique le plus utilisé dans le lymphome de Burkitt est le BACT. Initialement décrit par Appelbaum (2), puis modifié par l'IGR, on utilise actuellement le BACT-SFOP.

PROTOCOLE BACT-SFOP

Jours	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
BICNU 100 mg/m ² /j IV	X	X	X				
ARACYTINE 200 mg/M ² /j Perf.		X	X	X	X		
CYCLOPHOSPHAMIDE 1,6 g/m ² /j IV		X	X	X	X		
THIOGUANINE 200 mg/m ² /j IV		X	X	X	X		
GREFFE							X

Toutefois, plusieurs protocoles de conditionnement sont envisagés à l'heure actuelle en fonction des indications :

Schéma général pour le lymphome de Burkitt (en discussion)



Légende : CYVE (cf. tableau n° 18) - MIMELIKE (cf. tableau n° 19)

Super CYVE + MELPHALAN (cf. tableau n° 20)

Lorsque l'on utilise l'autogreffe de moelle, les problèmes immunologiques liés à la compatibilité n'existent pas. Par contre, la présence éventuelle de cellules malignes dans le prélèvement nécessite une purge médullaire avant cryoconservation.

L'attitude actuelle consiste à purger la moelle prélevée de tous les enfants ayant ou ayant eu, à un quelconque moment de leur évolution, un envahissement médullaire et/ou neuroméningé. Cette purge est effectuée soit par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux et du complément soit par le biais d'une chimiothérapie (telle que l'ASTA-Z). Le choix de la date du prélèvement paraît important et doit être programmé à un moment où le risque de contamination est minime.

La toxicité hématologique étant supprimée grâce à la greffe de moelle, de nombreux autres problèmes se posent : ils sont dominés par la toxicité non hématologique des drogues sur tous les organes qui partagent avec la moelle osseuse un renouvellement rapide (à savoir la peau, les cheveux, le tractus gastro-intestinal), mais aussi sur les organes à taux de prolifération lent (comme le coeur, le poumon, le foie, les reins et le cerveau).

Il en résulte de nombreuses complications qu'il faut savoir reconnaître car la seule chance de les guérir est en général d'en faire un diagnostic rapide.

Les complications les plus fréquentes sont :

- la myocardopathie au Cyclophosphamide,
- les pneumopathies toxiques (BCNU, CCNU, Melphalan),
- l'hépatotoxicité dont la forme majeure est la maladie veino-occlusive (BCNU, Cyclophosphamide, CCNU),

- la toxicité rénale et urinaire (Cyclophosphamide et Melphalan).
- les complications neurologiques où dominent la leucoencéphalopathie (BCNU, CCNU) et les convulsions (Melphalan, BCNU).
- la toxicité gastro-intestinale avec nausées, vomissements, stomatites et diarrhées (Cyclophosphamide, Melphalan, BCNU, CCNU).

Pour réduire cette toxicité extra-médullaire on doit essayer de proposer ces traitements le plus tôt possible dans le cours de la maladie car la dose de chimiothérapie reçue par le malade avant le traitement intensif est en relation directe avec le nombre et la fréquence des complications (84).

Tableau n° 17 : SCHEMA GLOBAL DES PROTOCOLES DE L'ETUDE LMB 89

GRUPE A (stades I et abdominal II)

COPAD _____ COPAD

GRUPE B (autres stades II, stades III, stades IV sans atteinte neuro-méningée)

COP _____ COPADM _____ COPADM _____ CYM _____ CYM _____ Seq 1
 N°1 N°2 N°1 N°2

↑ si rémission partielle : (CYVE) + BACT + autogreffe de moelle

GRUPE C (stades IV avec atteinte neuro-méningée)

COP _____ COPADM _____ COPADM _____ CYVE _____ CYVE _____ Seq 1 _____ Seq 2 _____ Seq 3 _____ Seq 4
 N°1 N°2 N°1 N°2

↑ Radiothérapie du crâne

B - Place de la chirurgie

La chirurgie n'intervient plus dans le traitement des lymphomes de Burkitt sauf dans des cas très particuliers.

De rares tumeurs abdominales localisées et de petite taille (sans extension au mésentère ou aux ganglions de drainage) peuvent bénéficier d'une exérèse complète. Toutefois du fait de la possibilité d'une dissémination infra-clinique de la maladie, elles nécessitent un traitement complémentaire basé sur une polychimiothérapie peu intensive.

La chirurgie d'exérèse n'est plus envisagée sur les tumeurs abdominales étendues car elle est inévitablement délabrante et inutile. De plus, les suites opératoires retardent la mise en route de la chimiothérapie qui est le seul traitement curatif.

Une intervention de deuxième look peut être envisagée lors du bilan de rémission ou en cas de masse résiduelle. On pratique soit une ponction biopsie, soit une exérèse chirurgicale. Ces techniques permettent de distinguer les tissus nécrosés des tumeurs résiduelles et d'affirmer la rémission complète éventuelle.

Les complications chirurgicales abdominales (invaginations intestinales chroniques, occlusions, perforations) sont rares au cours du traitement des lymphomes abdominaux. Si l'intervention est indispensable, il faut éviter d'opérer en période d'aplasie où le taux de mortalité est très élevé.

C - Place de la radiothérapie locale (74)

Le lymphome de Burkitt est une tumeur radio-sensible et radio-curable, toutefois, une irradiation seule ne permet de guérir qu'un petit nombre de lymphomes très localisés et n'est pas dénuée d'effets secondaires.

Ainsi, depuis l'avènement de la polychimiothérapie, la radiothérapie locale ne trouve plus d'indication dans le traitement de ce lymphome.

D - Place de la radiothérapie crânio-encéphalique

La radiothérapie cérébrale n'a plus d'indication dans la prophylaxie neuro-méningée. Par contre, elle prend place dans les protocoles de traitement des lymphome B stade IV avec envahissement neuro-méningé initial (LMB 86).

Elle est pratiquée lors de la phase de consolidation et délivre une dose de 24 Grays en 12 fractionnements. Le volume irradié comprend l'encéphale (selon deux champs latéraux et opposés), les espaces rétro-orbitaires et les deux premières vertèbres cervicales.

III - RECHUTES (79, 90)

Les rechutes dont l'incidence est variable selon les stades initiaux de la maladie constituent encore un facteur de mauvais pronostic.

Elles surviennent pratiquement toujours dans les 8 mois qui suivent la mise en rémission (la médiane des rechutes étant à 4 mois).

Leur modalité d'apparition est variable, on peut observer :

- un envahissement neuroméningé isolé
- une récurrence locale avec envahissement médullaire secondaire
- l'apparition d'un autre site tumoral
- une forme généralisée d'emblée.

Quelle que soit cette modalité, la rechute nécessite une intensification du traitement : Une première étape consiste en une tentative de mise en rémission complète ou partielle du patient. Une deuxième étape vise à consolider cette rémission par une chimiothérapie lourde avec autogreffe de moelle osseuse. Cette dernière thérapeutique a transformé le pronostic des rechutes puisque celles-ci sont devenues curables dans 50 p. cent des cas lorsque les patients n'ont pas reçu une chimiothérapie adaptée et dans 25 p. cent des cas lors de rechutes des protocoles LMB.

5EME CHAPITRE

COMPLICATIONS ET SEQUELLES

I - EFFETS SECONDAIRES IMMEDIATS

A - Toxicité spécifique des drogues

- LA CYCLOPHOSPHAMIDE (ou ENDOXAN^R) entraîne une dépression des lignées sanguines, des vomissements, une alopecie, une amenorrhée et azoospermie, parfois des réactions allergiques, exceptionnellement une asystolie aiguë mortelle. La classique cystite hémorragique peut être prévenue par une hyperhydratation intense (3 l/m²/jour).

- LA VINCRISTINE (ou ONCOVIN^R) exerce principalement une toxicité neurologique : elle peut provoquer une neuropathie périphérique (avec aréflexie ostéo-tendineuse, paresthésies des extrémités, amyotrophies) une paralysie des nerfs crâniens, des troubles neuro-végétatifs entraînant une constipation ou un iléus, des convulsions et parfois un syndrome de sécrétion inapproprié d'ADH.

La Vincristine induit également des troubles hématologiques, des vomissements et une alopecie réversible.

- L'ADRIAMYCINE (ou ADRIBLASTINE^R) : son risque majeur est sa cardiotoxicité : on peut observer des troubles du rythme, une péricardite précoce, une asystolie aiguë tardive souvent mortelle. La surveillance s'effectue par l'échocardiographie. La dose cumulée maximale permettant d'éviter ces effets secondaires est de 500 mg/m². Cette dose totale sera diminuée d'un tiers en cas d'altération hépatique.

L'Adriamycine entraîne par ailleurs une alopecie constante des troubles hématologiques, des troubles digestifs et des nécroses

cutanées au point d'injection. Ces dernières sont actuellement prévenues par l'injection systématique des drogues par voie veineuse centrale (cathéter centraux).

- LA CYTARABINE (ou ARACYTINE^R) possède une toxicité hématologique marquée et digestive modérée.

L'injection intrathécale peut provoquer des arachnoïdites voire des encéphalopathies.

- LE VP 16 ou EPOSIDE (ou VEPESIDE^R) entraîne une dépression des lignées sanguines, des vomissements et une alopecie régressive.

- LE METHOTREXATE (MTX) : sa toxicité peut être hématologique, digestive (ulcération), hépatique, rénale, pulmonaire, gonadique (azoospermie), cutanée et neurologique en cas d'injection intra-thécale ou d'administration intra-veineuse supérieur à 3 g/m²/j.

Ceci explique l'emploi systématique de son antidote lors des protocoles contenant du Méthotrexate à haute dose (3 g à 8 g/m²/j).

Les effets neurologiques induits par les administrations intra-thécales de Méthotrexate (92) peuvent être :

- Une arachnoïdite aiguë

C'est la complication la plus fréquente et la moins grave. Elle serait due à l'association de phénomènes mécaniques dus à la répétition des injections et à la toxicité de la drogue. L'arachnoïdite aiguë est caractérisée par un syndrome méningé, une hyperthermie, une pléiocytose faite de polynucléaires et parfois d'une protéinorachie. Elle survient 12 heures après l'injection. Son apparition nécessite un

espacement des injections ou une diminution des doses injectées.

- Une poliomyéломalacie ascendante

Elle peut apparaitre dans les 12 heures et entraînent une paralysie flasque sans trouble sensitif. Elle est rare mais grave ; son évolution peut se faire vers la mort par tétraplégie et troubles ventilatoires.

- Une myélopathie nécrotique avec paraplégie flasque et perte de la sensibilité pouvant survenir quelques jours ou quelques semaines après l'injection, entraînant le décès.

- Une dégénérescence subaiguë combinée de la moelle avec paraplégie spastique et troubles de la sensibilité profonde.

- Une leucoencéphalopathie progressive.

B - Toxicité générale des protocoles

Les effets secondaires graves les plus fréquents interviennent lors de la première phase d'induction (COPADM₁) et se compliquent parfois du décès de l'enfant.

1 - Complications métaboliques et nutritionnelles

a - La principale complication métabolique est le développement d'un syndrome de lyse tumorale : la polychimiothérapie d'induction va provoquer une fonte rapide, en 24 heures à 48 heures, de la masse tumorale et engendrer des troubles métaboliques profonds associant hyperuricémie, hyperkaliémie, hyperphosphorémie, hypocalcémie. Ce syndrome de lyse peut préexister au traitement, ce qui ne fait qu'accroître les effets secondaires. Dans ce contexte, l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë n'est pas rare et peut être la conséquence soit de l'infiltration rénale par la tumeur soit de l'hyperphosphorémie ... (9, 58).

La prévention du syndrome de lyse paraît donc essentielle à la survie de l'enfant. Elle doit être débutée avant la mise en route de la chimiothérapie et poursuivie tant que la masse tumorale diminue de volume.

Elle comprend :

- une hyperdiurèse par hyperhydratation (3 l/m²/j)
- une alcalinisation des urines par un soluté bicarbonaté IV ou per os.

- un traitement uricolytique par Allopurinol (Zyloric^R : 10 mg/kg/j) ou Urate Oxydase (Uricozyme^R : 1 ampoule/20 kg).
- une supplémentation éventuelle en calcium.

Il sera nécessaire parfois de reculer la date de la première cure d'induction et d'effectuer un deuxième COP afin d'éviter l'accumulation des désordres métaboliques.

b - Les troubles nutritionnels et digestifs sont fréquents chez les enfants initialement en mauvais état général. La toxicité digestive des drogues peut être à l'origine de mucites, de stomatites, et de diarrhées le plus souvent sévères. Si les nausées et vomissements peuvent être atténués par l'emploi d'antiémétiques puissants, les troubles métaboliques ne peuvent être jugulés que par la mise en oeuvre d'une alimentation parentérale et d'une réanimation hydroélectrolytique délivrée par voie veineuse centrale.

2 - Complications hématologiques et infectieuses

La polychimiothérapie induit une aplasie médullaire dont l'intensité et la durée dépendent du protocole utilisé.

Si la cure de COP est peu aplasiente, la cure d'induction par COPADM altère préférentiellement la lignée granulocytaire. Ces périodes de neutropénie s'accompagnent dans 90 p. cent des cas d'une hyperthermie.

Une antibiothérapie intra-veineuse à large spectre s'impose dès que la fièvre persiste au delà de 24 heures, même en l'absence de foyer infectieux patent. Ces complications infectieuses sont fréquentes, d'origine bactériennes, virales (varicelle, zona, herpès, CMV...), parasitaires (toxoplasmose, pneumocystose) ou mycologiques.

L'éventail des thérapeutiques actuel permet de juguler la plupart de ces infections autrefois mortelles.

Durant la chimiothérapie, les produits transfusés à ces enfants devront être irradiés afin d'éviter une réaction de greffon contre l'hôte.

Ces effets secondaires imposent une hospitalisation en secteur spécialisé d'Oncologie Pédiatrique durant toute la période d'induction (environ 2 mois).

Le traitement d'entretien pourra par contre être effectué en hospitalisation de jour et permettra un rythme de vie sub-normal autorisant la poursuite de la scolarité.

II - SEQUELLES

A - Conséquences tardives de la chimiothérapie

1 - Toxicité gonadique

La toxicité gonadique de polychimiothérapie chez l'enfant reste encore très mal connue. Les rares études effectuées à ce sujet chez les garçons ont porté sur un nombre de cas trop limité.

Chez les enfants pré-pubères au diagnostic, le recours à une cryoconservation du sperme est impossible et compte tenu du taux de guérison croissant observé chez ces patients, le problème de leur fertilité à l'âge adulte devient crucial.

La toxicité des agents alkylants sur l'épithélium germinale est bien établie, particulièrement pour le Cyclophosphamide et le Busulfan. Chez les garçons, la toxicité ne semble pas toucher la fonction endocrine testiculaire (la puberté serait normale) mais induit presque constamment une azoospermie.

D'autres agents, tels que la Cytarabine, sont aussi connus pour causer une stérilité. Par contre, certaines drogues comme la Vincristine n'affectent pas la spermatogénèse, même à forte dose (3).

Les effets secondaires de drogues plus récentes comme le Methotrexate haute dose n'ont pas été étudiés.

Les résultats suivants sont basés sur l'analyse des dosages sériques de FSH-LH et sur l'étude des spermogrammes effectués chez des enfants pubères ayant bénéficié d'une polychimiothérapie pour lymphome

malin non hodgkinien. Les taux élevés de FSH (particulièrement en association avec des petits testicules) indiquent toujours une azoospermie, toutefois en présence d'une azoospermie, le taux de FSH peut être normal.

Aubier en 1989 étudie la toxicité du Cyclophosphamide à des doses supérieures à 9 g/m² et constate une azoospermie chez 11 enfants sur 13 (3).

Les enfants traités par le protocole LMB 81 (dose de Cyclophosphamide supérieure à 9 g/m²) ont tous présenté un taux de FSH élevé et sont tous considérés comme stériles.

Par ailleurs, l'étude de 4 enfants ayant reçu le bras long du protocole LMB 84 (CCNU : 180 mg/m², Cyclophosphamide : 8,3 g/m², Cytarabine : 1,8 mg/m² en dose totale) révèle que 3 d'entre eux présentent une élévation du taux de FSH. Ici, la toxicité gonadique semble s'expliquer par la toxicité cumulée des drogues. Par contre, l'étude de 5 enfants traités par le bras court du protocole LMB 84 (Cyclophosphamide : 5,8 g/m²) mettait en évidence une azoospermie chez 3 enfants sur 5.

Ces résultats sont cohérents avec les séries publiées qui définissent une dose seuil pour la Cyclophosphamide entre 5 et 11 g/m² (3), mais ne permettent pas de conclure.

L'âge au moment du traitement ne semble pas intervenir dans la survenue d'une stérilité. Toutefois, il est probable qu'il existe un certain degré de sensibilité individuelle : Aubier cite le cas d'un garçon de 13 ans débutant sa puberté au diagnostic dont la biopsie testiculaire est normale malgré une dose totale de 16 g/m² de Cyclophosphamide.

2 - Risque cancérogène

L'emploi prolongé de drogues à forte dose telles que les agents alkylants ou les antracyclines induisent expérimentalement une immunodépression faisant courir le risque du développement ultérieur d'une tumeur maligne.

Ce risque est faible au décours du traitement des lymphomes de Burkitt, toutefois des cancers secondaires ont été observés (mais aucune publication n'a été faite à ce jour). On rapporte ainsi la notion d'un sarcome osseux, d'un néphroblastome, d'une leucémie aiguë myéloïde, et d'un deuxième lymphome de Burkitt abdominal 10 ans après la première tumeur).

B - Conséquences tardives de la radiothérapie cérébrale

1 - Séquelles endocriniennes

Les séquelles dues à la radiothérapie cérébrale sont rares au décours du traitement des lymphomes de Burkitt. En effet, ses indications sont limitées et la dose totale délivrée ne dépasse pas 24 Grays.

Toutefois, les données de la littérature nous apprennent qu'au dessus d'une dose seuil de 18 Grays délivrée en 3 semaines, on peut constater un déficit partiel ou total en hormone de croissance (52, 62).

Ce déficit peut être latent pendant de nombreuses années et n'intervenir que tardivement sur la croissance.

Ces connaissances imposent une surveillance semestrielle de la croissance ainsi qu'une étude de sécrétion de la GH (Growth Hormone) dès que le développement de ces enfants paraît insuffisant. Ils peuvent en effet bénéficier d'un traitement substitutif par l'hormone de croissance.

2 - Séquelles neuropsychologiques

Une étude de 1984 (50) révèle que, quel que soit le mode de prophylaxie neuroméningée (chimiothérapie intra-thécale seule ou associée à l'irradiation cérébrale) effectué à un âge précoce, on observe dans la population étudiée, une diminution nette des performances lors de la détermination du quotient intellectuel. Il existe une atteinte plus marquée dans les secteurs de la compréhension et de l'arithmétique. De plus, si les deux traitements ont été associés, on constate une diminution des acquisitions dans 6 des 7 domaines d'enseignement considérés et ce, en comparaison aux capacités de chaque enfant dans l'année précédent le traitement.

Plus récemment en 1988 (20) une équipe a travaillé sur une population d'enfants divisés en 5 catégories :

. ceux récemment traités soit par chimiothérapie intra-veineuse (IV) sans prophylaxie neuro-méningée, soit par chimiothérapie IV et intra-thécale.

. ceux en rémission à long terme ayant reçu soit une chimiothérapie intra-veineuse (IV) sans prophylaxie neuro-méningée, soit une chimiothérapie IV et intra-thécale, soit une chimiothérapie IV et intra-thécale associée à une irradiation cérébrale.

Les critères d'évaluation correspondaient à une batterie de tests neuropsychologiques basés sur les principes du développement psychomoteurs de l'enfant regroupés en 7 domaines de connaissance.

Le suivi de ces 5 groupes affirme les moins bons résultats des performances neuro-psychologiques des enfants ayant bénéficié de l'association du traitement intra-thécal et de la radiothérapie cérébrale par rapport à chacun des 4 autres groupes.

Ces études confirment l'existence de conséquences neuro-psychologiques à long terme de l'irradiation cérébrale et à un moindre degré de la chimiothérapie intrathécale.

On peut se réjouir de l'abandon de la radiothérapie cérébrale en tant que prophylaxie neuro-méningée lors du traitement du lymphome de Burkitt et espérer sa disparition dans le cadre des traitements des atteintes neuroméningées initiales dans les années à venir.

Nous regrettons qu'aucune étude du devenir socio-professionnel de ces patients n'ait été effectuée à ce jour.

6EME CHAPITRE

RESULTATS

. Les traitements actuels permettent d'obtenir pour les lymphomes stades I et II abdominaux un taux de guérison proche de 100 p. cent.

. Pour les formes étendues, nous tenons compte des résultats de l'étude randomisée de la SFOP effectuée d'avril 1984 à décembre 1987 sur 301 enfants traités dans 29 centres différents et présentant un lymphome B étendu sans atteinte neuroméningée initiale.

Parmi ces 301 enfants, 7 p. cent présentaient un stade II ORL, 77 p. cent présentaient un stade III et 16 p. cent un stade IV (90

Le taux de survie sans échec est évalué à 78 p. cent quel que soit le stade initial de la maladie avec un taux de :

74 p. cent pour les stades II

82 p. cent pour les stades III

70 p. cent pour les stades IV.

Le taux de survie sans échec des 166 enfants randomisés est évalué à 89 p. cent des cas pour le bras court et 87 p. cent pour le bras long (équivalence des 2 bras).

La mortalité iatrogène est évaluée à 5 p. cent des cas. Elle affecte les enfants en mauvais état général initial et survient dans la moitié des cas, lors du COPADM1.

Les rechutes représentent environ 12,5 p. cent des cas de cette étude. La survie des enfants ayant rechuté est médiocre (seulement 15 p. cent des enfants ayant rechuté) et seuls les patients ayant reçu une chimiothérapie lourde avec autogreffe de moelle osseuse ont été guéris (sur les 26 enfants ayant rechuté, 15 ont bénéficié de ce traitement et seulement 4 d'entre eux sont guéris).

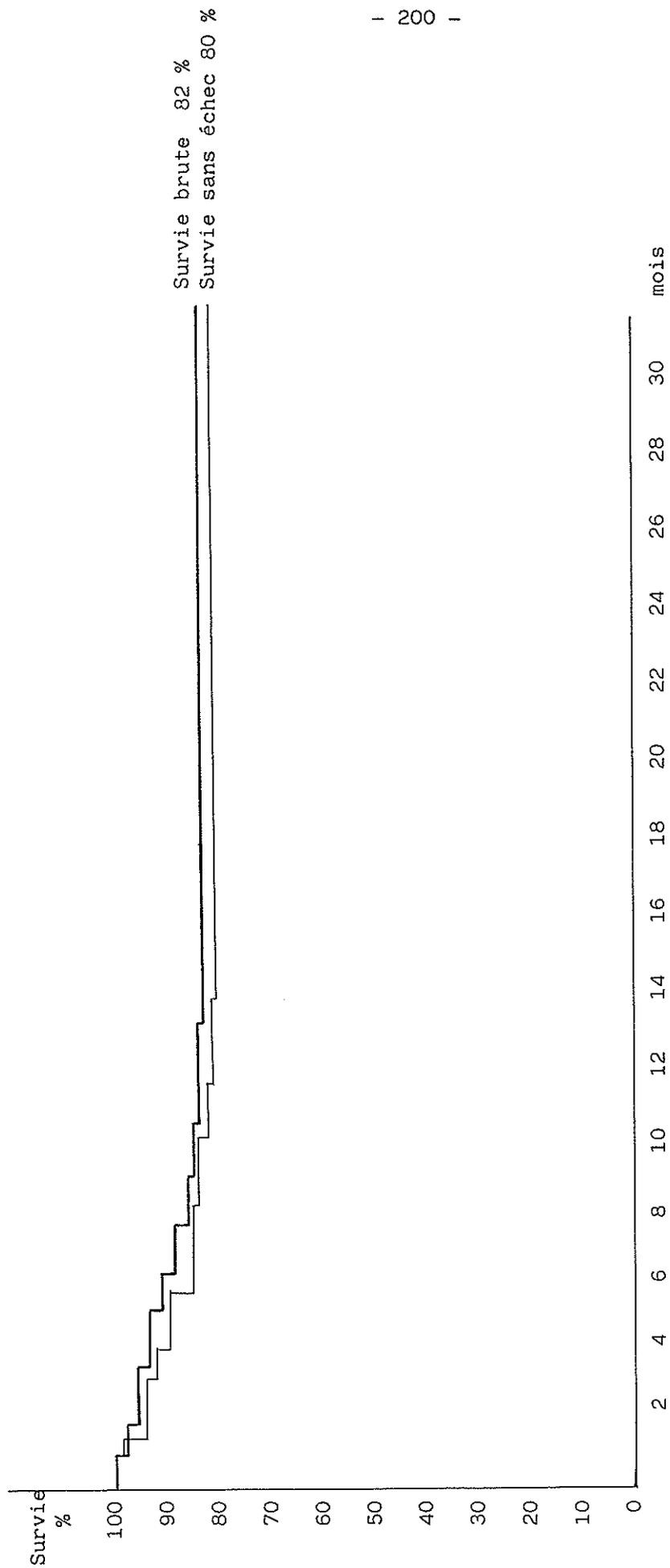
Le taux de rechute neuro-méningée isolée est évalué à 3 p. cent (le taux obtenu lors d'une étude LMB 02 81 était de 1 p. cent).

. Les enfants atteints d'un lymphome B avec envahissement neuro-méningé initial ou d'une leucémie B présentaient un taux de survie sans rechute de 19 p. cent avec le protocole LMB 02 81.

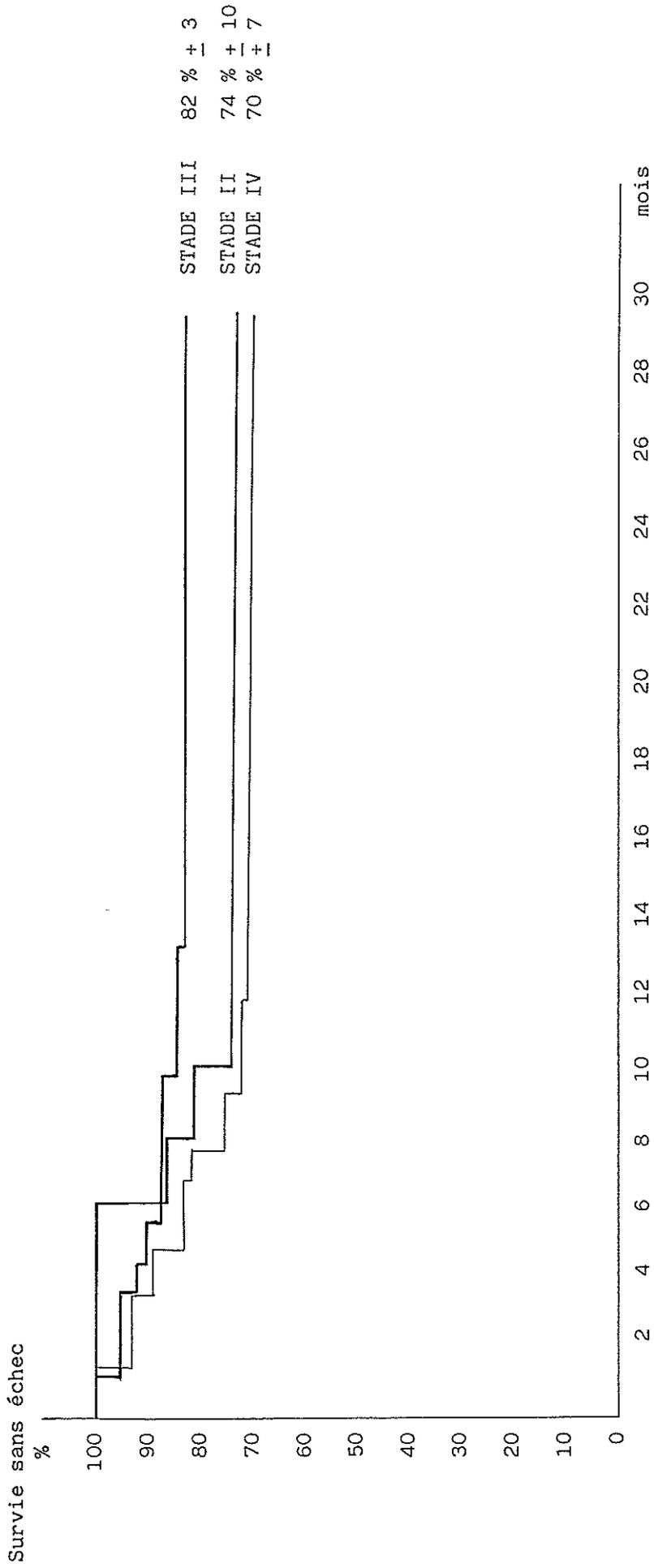
Depuis 1986, la SFOP étudie l'intérêt du protocole LMB 86. Les résultats obtenus en mars 1990 sur l'étude de 35 enfants montreraient un taux de survie global de 77 p. cent des cas (75 p. cent des cas présentant une atteinte neuro-méningée initiale et 82 p. cent des cas présentant une leucémie sans atteinte neuro-méningée initiale).

Toutefois, le recul semble encore insuffisant pour conclure.

PROTOCOLE LMB 84
(01.03.90)

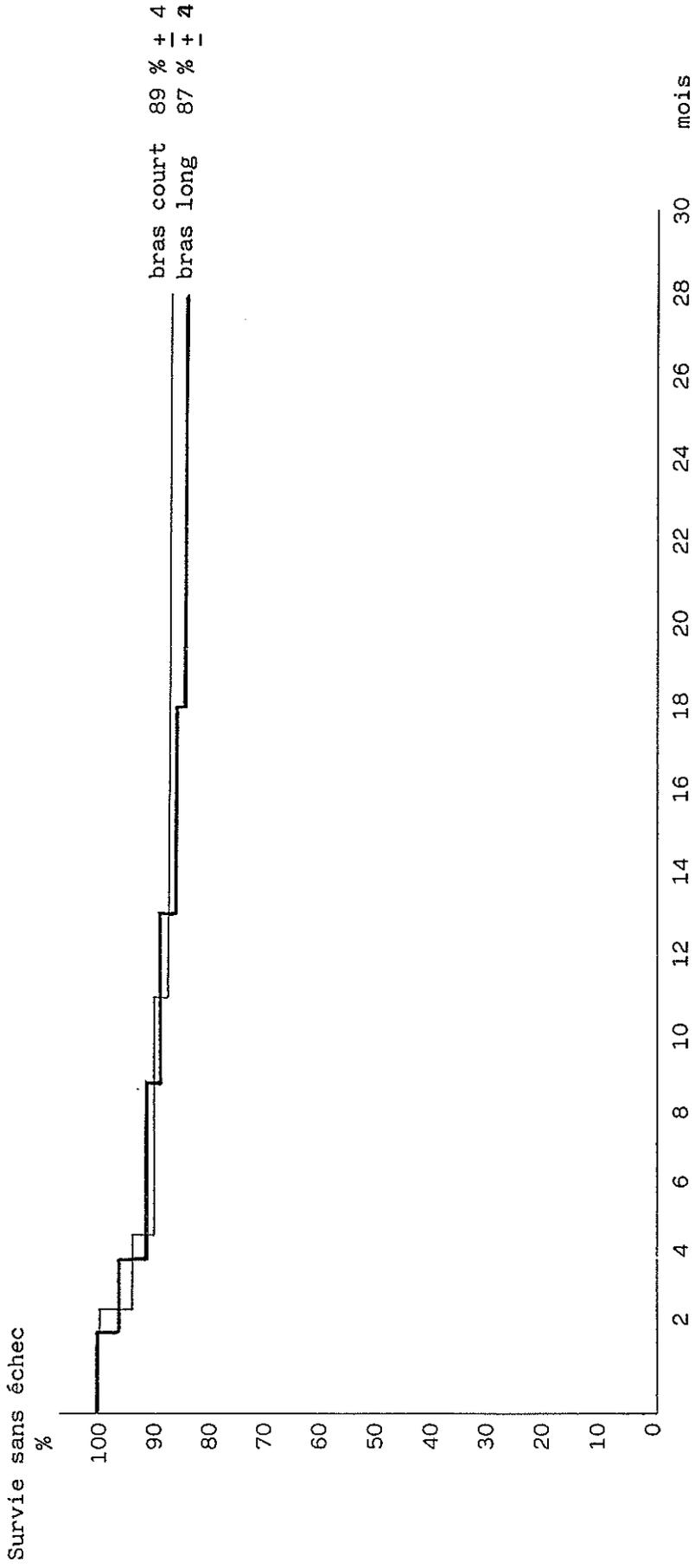


PROTOCOLE LMB 84
(01.03.90)



Survie sans échec en fonction des stades de la maladie

LMB ESSAI RANDOMISE 84
(01.03.90)



Survie sans échec des 166 enfants randomisés (90)

CONCLUSION

Nous sommes loin de la description africaine originelle du lymphome de Burkitt puisque cette maladie se révèle aujourd'hui comme la forme la plus fréquente des lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant dans le monde.

Ainsi, nous devons garder à l'esprit ce diagnostic devant toute tumeur abdominale ou de la face chez l'enfant.

L'étiopathogénie, encore mal élucidée, implique toujours une translocation chromosomique spécifique et n'est pas liée sous nos climats au virus d'Epstein Barr.

Le diagnostic de cette prolifération lymphoblastique de type B est cytologique.

Du fait de la rapidité du développement de la tumeur, le bilan d'extension de la maladie ne doit pas retarder la mise en route du traitement basé sur la polychimiothérapie.

Les formidables progrès thérapeutiques obtenus depuis 10 ans ont permis d'améliorer considérablement le pronostic des stades les plus graves, ceci, en maîtrisant au mieux le risque iatrogène.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ANDERSON M., KLEIN G. ZIEGLER J.L., HENLE W.
Association of Epstein-Barr viral genomes with american
Burkitt's lymphoma.
Nature, 1976 ; 260 : 357-359.

- 2 - APPELBAUM F., ALBERT B., DEISSEROTH A.B. and al.
Prolonged complete remission following high-dose chemotherapy
of Burkitt's lymphoma in relapse.
Cancer, 1978 ; 41 : 1059-1063.

- 3 - AUBIER F., FLAMANT F., BRAUNER R. and al.
Male gonadal function after chemotherapy for solid tumors in
childhood.
J. Clin. Oncol., 1989 ; 7, 3 : 304-309.

- 4 - BARRIGA F., KIWANUKA J., ALVAREZ-MON M. and al.
Significance of chromosome 8 breakpoint location in Burkitt's
lymphoma : Correlation with geographical origin and association with
Epstein-Barr virus.
Curr. Top. Microbiol. Immunol., 1988 ; 141 : 128-137.

- 5 - BENJAMIN D., BAZAR L.S., JACOBSON R.J.
Identification of stages of maturation arrest in Burkitt's lymphoma
and induction of differentiation with teleocidin : Implications for
the origin of Burkitt's lymphoma and a new classification.
Blood, 1985 ; 56 : 185 (abstr.).

- 6 - BERARD C., O'CONOR G.T., THOMAS L.B. and al.
Histopathological definition of Burkitt's tumor.
Bull. W. H. O., 1969 ; 40 : 601.

- 7 - BERGER R., BERNHEIM A., FLANDRIN G. et al.
Translocation t(8,14) dans la leucémie lymphoblastique de type
Burkitt.
Nouv. Presse Méd., 1979 ; 8, 3 : 181-183.

- 8 - BERGER R., BERNHEIM A., BERTRAND S. and al.
Variant chromosomal t(8,22) translocation in four french cases
with Burkitt lymphoma-leukemia.
Nouv. Rev. Fr. Hematol., 1981 ; 23 : 39-41.

- 9 - BERNACER M., ARACIL J., CONTRA T., GIL C. and al.
Sindrome de lisis tumoral agudo (SLTA) durante el tratamiento de
induccin en el linfoma de Burkitt : Estudio en 26 pacientes.
An. Esp. Pediatr., 1988 ; 29, Suppl. 34 : 109-112.

- 10 - BERNARD A., BOUMSELL L., PATTE C. and al.
Leukemia versus lymphoma in children. A worthless question ?
Med. Pediatr. Oncol., 1986 ; 14 : 148-157.

- 11 - BERNARD A., BOUMSELL L., RICHARD Y. and al.
Analyse immunologique des lymphomes malins de type Burkitt chez
l'enfant Européen.
Adv. Cancer. Res., 1982 ; 37 : 51-55.

- 12 - BRILL N.E., BAEHR F., ROSENTHAL N.
Generalized giant lymph. follicle hyperplasia of lymph nodes and
spleen. A hitherto undescribed type.
JAMA, 1925 ; 84 : 668-671.

- 13 - BROUSSE N., DHERMY D., SOLAL-CELIGNY P.
Dans LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS :
Intérêts d'une classification anatomoclinique
Edité par le Laboratoire ROGER-BELLON, 1982.

- 14 - BURKITT D.
A sarcoma involving the jaws in african children.
Brit. J. Surg., 1958 ; 46 : 218-223.

- 15 - BURKITT D.
A children's cancer dependant on climatic factors.
Nature, 1962 ; 194 : 232-234.

- 16 - BURKITT D.
Etiology of Burkitt's lymphoma. An alternative to a vectored virus.
J. Natl. Cancer Inst., 1969 ; 42 : 19-28.
- 17 - CALANDER A., BILLAUD M., LENOIR G.M.
Cooperation between cellular and Epstein-Barr virus genes in the
genesis of Burkitt's lymphoma.
I.A.R.C. Sci. Publ., 1988 ; 92 : 159-164.
- 18 - CAPPONI M.
Note sur le cancer au Cameroun.
Bull. Soc. Pathol. Exot., 1953 ; 46 : 601-605.
- 19 - COOK A.
J. Trop. Med. Hyg., 1901 ; 4 : 175.
- 20 - COPELAND D.R., DOWELL R.E., FLETCHER J.M. and al.
Neuropsychological effects of childhood cancer treatment.
J. Child. Neurol., 1988 ; 3 : 53-62.
- 21 - DALLA FAVERA R., BREGNI M., ERIKSON J. and al.
Assignment of the human c-myc onc-gene to the region of
chromosome 8 wich is translocated in Burkitt lymphoma cells.
Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1982 ; 79 : 7824-7827.
- 22 - DE THE G.
The epidemiology of Burkitt's lymphoma : Evidence for a causal
association with Epstein-Barr virus.
Am. J. Epidemiol., 1979 ; 1 : 32-54.
- 23 - DE THE G., GESER A., DAY N.E. and al.
Epidemiological evidence for a causal relationship between
Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma from Uganda prospective
study.
Nature, 1978 ; 274 : 756-761.

- 24 - ELKHARRAT D.
Le virus Epstein-Barr.
Nouv. Presse Med, 1979 ; 8, 49 : 4015-4016.
- 25 - EPSTEIN M.A., ACHONG B.G., BARR Y.N.
Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma
Lancet, 1964 ; 1 : 702-703.
- 26 - ERIKSON J., Ar-RUSHDI A., DRWINGA H.L. and al.
Transcriptional activation of the c-myc oncogene in Burkitt
lymphoma.
Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1983 ; 80 : 820-824.
- 27 - FARCET J.P., REYES F.
"Lymphocytes" dans HEMATOLOGIE de Dreyfus B.
Flammarion, Paris, 1984 : 95-120.
- 28 - FOON K.A., TOOD R.F.
Immunologic classification of leukemia and lymphoma.
Blood, 1986 ; 68, 1 : 1-31.
- 29 - FRAPPAZ D., PHILIP T.
Protocoles de greffe dans les lymphomes de type B.
Communication pour la SFOP, mars 1990.
- 30 - GERARD-MARCHANT R., HAMLIN I., LENNERT K. and al.
Classification of non-Hodgkin's lymphomas.
Lancet, 1974 ; 2 : 406-408.
- 31 - GORIN N.C.
Le lymphome de Burkitt.
Concours Med., 1974 ; 95, 16 : 2498-2514.
- 32 - GOUT-LEMERLE M., RODARY C.H., SARRAZIN D.
Le traitement des lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant.
Arch. Fr., Pediatr., 1976 ; 33 : 537-553.

- 33 - GROGAN T.M., WARNKE R.A., KAPLAN H.S.
A comparative study of Burkitt's and non Burkitt's
"undifferentiated" malignant lymphoma : Immunologic, cytochemical,
ultrastructural, cytologic, histopathologic, clinical and cell
culture features.
Cancer, 1982 ; 49 : 1817-1828.
- 34 - HAROUSSEAU J.L.
Le point rapide aujourd'hui sur la classification des lymphomes.
Presse Med., 1984 ; 13, 39 : 2353-2356.
- 35 - HARTMANN O., PEIN F., BEAUJEAN F. and al.
The effects high-dose polychemiotherapy with autologous bone
marrow transplantation in 18 children with relapsed lymphoma.
J. Clin. Oncol., 1984 ; 2, 9 : 979-985.
- 36 - HENGLEIN B., LIPP M., HARTL P. and al.
Burkitt's lymphoma variant translocation : Distribution of
chromosomal break-points and perturbed regulation of a mutated
c-myc gene.
Curr. Top. Microbiol. Immunol., 1988 ; 141 : 165-171.
- 37 - HENLE G., HENLE W.
Immunofluorescence in cells derived from Burkitt's lymphoma.
J. Bacteriol., 1966 ; 91, 3 : 1248-1256.
- 38 - HENLE G., HENLE W., CLIFFORD P. and al.
Antibodies to Epstein-Barr virus in Burkitt's lymphoma and
control group.
J. Natl. Cancer Inst., 1969 ; 43 : 1147-1157.
- 39 - HENLE G., HENLE W., DIEHL V.
Relation of Burkitt's tumor associated herpes type virus to
infections mononucleosis.
Prac. Natl. Acad. Sci. USA, 1968 ; 59 : 94-101.

- 40 - HENLE G., HENLE W., LENNETTE E.
Le virus d'Epstein-Barr.
Sci. Am. (Traduction Française : "Pour la Science"), 1979 : 30-40.
- 41 - HERMAN T.S., HAMMOND N., JONES S.E. and al.
Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's lymphoma
Cancer, 1979 ; 43 : 390-397.
- 42 - HODGKIN T.
On some morbid appearances of the absorbant glands and spleen.
Trans. Med. Chir. Soc. Lond., 1832 ; 17 : 68-114.
- 43 - JANET A., ENGLUND M.D.
The many faces of Epstein-Barr virus.
Postgrad. Med., 1988 ; 83, 2 : 167-180.
- 44 - KAMANI N., KENNEDY J., BRANDSMA J.
Burkitt lymphoma in a child with human immunodeficiency virus
infection.
J. Pediatr., 1988 ; 112, 2 : 241-244.
- 45 - KAPLAN J.C., DELPECH M.
dans "Biologie moléculaire et médecine"
Flammarion, Paris, 1989 : 367-372.
- 46 - KEARNS D.B., SMITH R.J.H., PITCOCK J.K.
Burkitt's lymphoma.
Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol., 1986 ; 12 : 73-84.
- 47 - KELLY K., SIEBENLIST U.
The role of c-myc in the proliferation of normal and neoplastic
cells.
J. Clin. Immunol., 1985 ; 5, 2 : 65-77.
- 48 - KNAPP W., RIEBER P., DORKEN B. and al.
Toward a better definition of human leucocyte surface molecules.
Immunology Today, 1989 ; 10, 8 : 253-258.

- 49 - LADJADJ Y., PHILIP T., LENOIR G.M. and al.
Abdominal Burkitt-type lymphomas in Algeria (a report of 49 cas).
Br. J. Cancer, 1984 ; 49 : 503-512.
- 50 - LANSKY S.B., CAIRNS G.F., CAIRNS N.U. and al.
Central nervous system prophylaxis. Studies showing impairment in
verbal skills and academic achievement.
Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol., 1984 ; 6, 2 : 183-190.
- 51 - LAURIER J.
Le lymphome de Burkitt chez l'enfant : à propos de 9 cas traités
à Angers.
Thèse Médecine, 1986, Angers.
- 52 - LE GALL E., BRAU S., EDAN C. and al.
Croissance des enfants traités pour leucémie ou lymphome malin.
Influence de la radiothérapie crânienne.
Arch. Fr. Pediatr., 1988 ; 45 : 85-89.
- 53 - LENNERT K., MOHRI W., STEIN H. and al.
Malignant lymphomas other than hodgkin's disease.
Berlin, Springer Verlag ; New York, Heidelberg, 1978.
- 54 - LENOIR G.M., PHILIP T.
Lymphome de Burkitt et virus Epstein-Barr.
Nouv. Presse Méd., 1979 ; 8, 49 : 4017.
- 55 - LENOIR G.M., PHILIP T., BORNKAMM G.W. et al.
Lymphome de Burkitt associé au virus Epstein-Barr chez un
enfant français.
Nouv. Presse Méd., 1979 ; 8, 49 : 4031-4034.
- 56 - LENOIR G.M., PREUD'HOMME J.L., BERNHEIM A. and al.
Correlation between immunoglobulin light chain expression and
variant translocation in Burkitt lymphoma.
Nature, 1982 ; 298 : 474-476.

- 57 - LUKES R.J., COLLINS R.D.
Immunologic characterization malignant lymphomas.
Cancer, 1974 ; 34 : 1488.
- 58 - MACHER M.A., LOIRAT C., PILLION G., MAISIN A.
Insuffisance rénale aiguë par hyperphosphorémie au cours des
lyses tumorales.
Arch. Fr. Pédiatr., 1988 ; 45 : 271-274.
- 59 - MAGRATH I., BARRIGA F., Mc MANAWAY M.
The molecular analysis of chromosomal translocations as a
diagnostic, epidemiological and potentially pronostic tool
in lymphoïd neoplasia.
J. Virol. Methods, 1988 ; 21 : 275-289.
- 60 - MAHUL D.M., BERNHEIM A., BERGER R. and al.
Remaniement du proto-oncogène c-myc dans les cellules fraîches
d'une leucémie de Burkitt (L3).
Nouv. Rev. Fr. Hematol., 1985 ; 27 : 157-161.
- 61 - MANOLOV G., MANOLOVA Y.
Marker band in one chromosome 14 from Burkitt lymphomas.
Nature, 1972 ; 237 : 33-34.
- 62 - MAURAS N., SABIO H., ROGOL A.D.
Neuroendocrine function in survivors of childhood acute lymphotic
leukemia and non-hodgkin's lymphoma : a study of pulsatile growth
hormone and gonadotropin secretions.
Am. J. Pédiatr. Hematol. Oncol., 1988 ; 10, 1 : 9-17
- 63 - MILLER D.R.
Conséquences tardives des cancers chez l'enfant.
Am. J. Dis. Child., 1988 ; 142 : 1147.
- 64 - MURPHY S.B.
Management of childhood non hodgkin's lymphoma.
Cancer Treat. Rep., 1977 ; 61 : 1161-1173.

- 65 - MURPHY S.B.
Classification, staging and end results of treatment of childhood non hodgkin's lymphomas : dissimilarities from lymphomas in adults.
Semin. Oncol., 1980 ; 7 : 332-339.
- 66 - NATIONAL CANCER INSTITUTE
N.C.I. sponsored study of classifications of non hodgkin's lymphomas : Summary and description of a working formulation for clinical usage.
Cancer, 1982 ; 49 : 2112-2135.
- 67 - NOWELL P.C., ERIKSON J., FINAN J. and al.
Chromosomal translocations, immunoglobulin genes, and oncogenes in human B-cell tumors.
Prog. Clin. Biol. Res., 1985 ; 184 : 457-468.
- 68 - NZEH D.A.
Atypical intrathoracic manifestations of Burkitt's lymphoma.
Pediatr. Radiol., 1988 ; 18 : 411-412.
- 69 - O'CONOR G.T., BURKITT D.
Malignant lymphoma in African children. A clinical syndrome ; a pathological entity.
Cancer, 1961 : 258-280.
- 70 - O'CONOR G.T., RAPPAPORT H., SMITH E.
Childhood lymphoma resembling Burkitt's tumor in the United States.
Cancer, 1965 ; 18 : 411.
- 71 - OLWENY C.L.M., ATINE I., KADDU-MUKASA M. and al.
Epstein-Barr virus genome studies in Burkitt's and non Burkitt's lymphomas in Uganda.
J. Natl. Cancer Inst., 1977 ; 58 : 1191-1196.

- 72 - PATTE C.
Protocoles pour les lymphomes et leucémies à cellules B de l'enfant. Etude LMB 89.
Correspondance de la SFOP. Février 1989.
- 73 - PATTE C., BERNARD A., BAYLE C.
Lymphomes malins non hodgkiniens.
Med. Infantile, 1988 ; 95, 8 : 817-834.
- 74 - PATTE C., BERNARD A., CAILLAUD J.M. and al.
Lymphomes malins non hodgkiniens.
Cancers de l'enfant, 1989 ; 18 : 288-313.
- 75 - PATTE C., BERNARD A., HARTMANN O. and al.
High dose methotrexate and continuous infusion ARA-C in children's non hodgkin's lymphoma.
Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol., 1986 ; 3 : 11-18.
- 76 - PATTE C., BERNARD A., KALIFA C. and al.
High dose methotrexate in childhood non hodgkin's lymphomas : its efficacy for CNS prophylaxis.
Am. Soc. Clin. Oncol., 1988 : 921 (abstr.).
- 77 - PATTE C., PHILIP T., RODARY C. and al.
Improved survival rate in children with stage III et IV B-cell non hodgkin's lymphoma and leukemia using a multiagent chemotherapy : results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society.
J. Clin. Oncol., 1986 ; 4 : 1219-1229.
- 78 - PATTE C., PHILIP T., ZUCKER J.M. and al.
Results of the LMB 86 protocol of the French Pediatric Oncology Society (SFOP) for B-cell non hodgkin's lymphoma with CNS involvement and B-ALL.
Proc. A.S.C.O. Annu. Meet. ; San Francisco, 1989, (abstr.).

- 79 - PATTE C., RODARY C., PHILIP T., ZUCKER J.M. and al.
High survival rate in advanced stage B-cell (Burkitt's and Sig +) lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy. Results of a randomized trial for 216 children from the French Pediatric Oncology Society.
Correspondance de la SFOP, 1989.
- 80 - PATTE C., RODARY C., SARRAZIN D. et al.
Résultat du traitement de 178 lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant de 1973 à 1978.
Arch. Fr. Pediatr., 1981 ; 38 : 321-327.
- 81 - PHILIP T.
Essai d'individualisation du lymphome de Burkitt parmi les lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant.
Thèse Médecine, 1980 : Lyon.
- 82 - PHILIP T.
Le lymphome de Burkitt chez l'enfant.
Med. Infantile, 1984 ; 91, 8 : 707-719.
- 83 - PHILIP T., BIRON P., HERVE P.
Massive BACT therapy with autologous bone marrow transplantation in 17 cases of non hodgkin's lymphomas with a very bad pronosis.
Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1983 ; 19 : 1379-1383.
- 84 - PHILIP T., BOUFFET E., BIRON P. et al.
Chimiothérapie massive et autogreffe de moelle dans les tumeurs solides et les lymphomes non leucémiques en Pédiatrie.
Sem. Hop. PARIS, 1985 ; 61, 20 : 1457-1464.
- 85 - PHILIP T., LENOIR G.M.
Le lymphome de Burkitt en France.
Concours Med., 1982 ; 104, 10 : 1507-1513.

- 86 - PHILIP T., LENOIR G.M., FAVROT M., PHILIP I. et al.
Le lymphome de Burkitt en 1985.
Pediatrie, 1985 ; 40, 2 : 137-160.
- 87 - PHILIP T., PINKERTON R., BIRON P. and al.
Effective multiagent chemotherapy in children with advanced B-cell
lymphoma. Who remains the high risk patient.
Br. J. Haematol., 1987 ; 65 : 159-164.
- 88 - PRUD'HOMME J.L., DELLAGI K., GUGLIELMI P., VOGLER L.B. and al.
Immunologic markers of Burkitt's lymphoma cells.
IARC Sci. Publ., 1985 ; 60 : 47-64.
- 89 - RAPPAPORT H.
Tumors of the hematopoietic system.
in "Armed Forces Institute of Pathology"
Ed. Atlas of tumor Pathology, WASHINGTON, DC, 1966 ; Sect.3, Fasc.8
- 90 - RODARY C., PATTE C., DUPOUY N., SIMON C.
Lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant. Protocole LMB 03 84.
Essai thérapeutique contrôle BRAS LONG versus BRAS COURT.
Correspondance de la SFOP, Mars 1990.
- 91 - SEIGNEURIN J.M., LENOIR G.M.
Pratique et interprétation de la sérologie virale Epstein-Barr.
Nouv. Presse Med., 1982 ; 11 : 2633-2629.
- 92 - SELLIER N., LALANDE G., GUERIN I., BENNET J.
Complications neurologiques inhabituelles chez les enfants traités
pour leucémie et lymphome.
Ann. Radiol., 1986 ; 29, 3-4 :339-344.
- 93 - SUMAKA C.V.
Epstein-Barr virus infection : the expanded spectrum.
Adv. Pediatr., 1986 ; 1 : 75-97.

- 94 - TUBIANA M., TURSZ T.
La maladie de Burkitt.
Ann. Pediatr., 1987 ; 34, 4 : 267-271.
- 95 - VADE A., BLANE C.E.
Imaging of Burkitt lymphoma in pediatric patients.
Pediatr. Radiol., 1985 ; 15 : 123-126.
- 96 - VAN DEN BERGHE H., PALOIR C., GOSSEYE S. and al.
Variant translocation in Burkitt lymphoma.
Cancer Genet. Cytogenet., 1979 ; 1 : 9-14.
- 97 - ZECH L., HAGLUND U., NILSSON K., KLEIN G.
Characteristic chromosomal abnormalities in biopsies and lymphoid
cell lines from patients with Burkitt and non Burkitt lymphomas.
Int. J. Cancer, 1976 ; 17 : 45-56.
- 98 - ZUCKER J.M., PATTE C., PHILIP J. et al.
Updated results of the protocols LMB of the French Pediatric
Oncology Society for B-cell advanced stage non hodgkin's lymphoma.
Proc. Third Int. Conf. malignant lymphoma , LUGANO, 1987 : 41.

TABLE DES MATIERES

LE LYMPHOME DE BURKITT CHEZ L'ENFANT
A propos de 7 cas traités à Limoges

	Pages
PLAN	10
INTRODUCTION	14
1er CHAPITRE : HISTORIQUE	16
2ème CHAPITRE : OBSERVATIONS	21
I - Présentation des 7 observations	22
Observation n° 1	22
Observation n° 2	30
Observation n° 3	40
Observation n° 4	51
Observation n° 5	65
Observation n° 6	76
Observation n° 7	86
II - Synthèse	94
III - Discussion	101

3ème CHAPITRE : LE LYMPHOME DE BURKITT	105
I - Définition	106
A - Anatomopathologie	106
B - Immunologie	107
1 - Les principaux marqueurs cellulaires des lymphocytes B normaux	108
2 - Etapes de différenciation des lymphocytes B normaux	109
3 - Différenciation des cellules du lymphome de Burkitt	112
II - Place du lymphome de Burkitt au sein des lymphomes malins non hodgkiniens	114
A - Evolution des classifications anatomopathologiques des lymphomes malins non hodgkiniens	114
1 - Classification de Rappaport	116
2 - Classification de Lukes	116
3 - Classification de Lennert	117
4 - Formulation internationale à usage clinique	117
B - Le Lymphome de Burkitt au sein des lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant	122
III - Epidémiologie	123
IV - Etiopathogénie	124
A - Hypothèse virale	124
B - Génétique et oncogènes	129
V - Etude clinique	139
A - Localisations primitives	139
1 - Localisations abdominales	139
2 - Localisations ORL et maxillo-faciales.....	140
2.1. Localisations ORL	140
2.2. Formes maxillaires et faciales.	141
3 - Localisations ganglionnaires initiales	142
4 - Autres localisations primitives.....	142

B - Extension tumorale	143
1 - Envahissement médullaire	143
2 - Envahissement neuro-méningé	144
3 - Autres formes d'extension	144
C - Formes cliniques	145
VI - Bilan paraclinique	146
A - Bilan diagnostique	146
B - Bilan d'extension	146
C - Bilan biologique	148
D - Bilan métabolique et état général	148
VII - Classification de Murphy	149
4ème CHAPITRE : TRAITEMENT	153
I - Evolution des méthodes thérapeutiques	
et leurs résultats	154
A - Période antérieure à 1971	156
B - Période de 1971 à 1980	156
C - Les années 1980	161
1 - Traitement des formes localisées	161
2 - Traitement des formes étendues	163
2.1. L'étude LMB 01 81	163
2.2. L'étude LMB 02 81	163
2.3. L'étude LMB 84	168
2.4. L'étude LMB 86	170
II - Traitement actuel	172
A - Polychimiothérapie	172
1 - Protocole thérapeutique du groupe A ...	172
2 - Protocole thérapeutique du groupe B ...	173
3 - Protocole thérapeutique du groupe C ...	175
4 - Chimiothérapie massive et	
greffe de moelle osseuse	176
B - Place de la chirurgie	182
C - Place de la radiothérapie locale	183
D - Place de la radiothérapie crânio-	
encéphalique	183
III - Rechutes	184

5ème CHAPITRE : COMPLICATIONS ET SEQUELLES	185
I - Effets secondaires immédiats	186
A - Toxicité spécifique des drogues	186
B - Toxicité générale des protocoles	189
1 - Complications métaboliques et nutritionnelles	189
2 - Complications hématologiques et infectieuses	190
II - Séquelles	192
A - Conséquences tardives de la chimiothérapie..	192
1 - Toxicité gonadique	192
2 - Risque cancérogène	194
B - Conséquences tardives de la radiothérapie cérébrale	194
1 - Séquelles endocriniennes	194
2 - Séquelles neuro-psychologiques	195
 6ème CHAPITRE : RESULTATS	 197
 CONCLUSION	 203
 BIBLIOGRAPHIE	 205
 TABLEAUX ET COURBES DE SURVIE	
Synthèse des 7 observations	100
Protocole COPAD	159
Protocole LMB 01 81	166
Protocole LMB 02 81	167
Protocole LMB 84	169
Protocole LMB 86	170
Schéma global des protocoles de l'étude LMB 89	181
Courbes de survie de l'étude LMB 84	200

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire, ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.