

ETUDE RÉTROSPECTIVE DES LYMPHOMES DE L'ENFANT

A propos de 27 cas traités dans une même institution

C. KEMPENEERS (1), P. FORGET (2), M.F. DRESSE (2), O. GUIDI (3), V. SCHMITZ (2), P. JAMBLIN (4),
H. BOSTEM (4), M.T. CLOSON (5), M. DEMARCHE (6), P. ERPICUM (6), C. HOYOUX (2)

RÉSUMÉ : Dans cet article, nous relatons l'expérience clinique dans les lymphomes de l'enfant du secteur universitaire d'hé-mato-oncologie pédiatrique de Liège (CHR Citadelle - CHU Sart Tilman) au cours des 12 dernières années (1992-2004).

INTRODUCTION

Les lymphomes représentent le 3ème cancer par ordre de fréquence chez les enfants et les adolescents dans les pays développés (après les leucémies aiguës et les tumeurs cérébrales), soit 10 à 15 % des cancers pédiatriques.

Les lymphomes constituent un ensemble hétérogène de pathologies, classé en maladies de Hodgkin (HK) et lymphomes non hodgkiniens (LNH), ceux-ci constituant approximativement 60 % des cas (1).

MALADIE DE HODGKIN

La maladie de Hodgkin (HK), représente environ 40 % des lymphomes de l'enfant. Dans la population pédiatrique, elle atteint plus volontiers les pré-adolescents et est exceptionnelle avant l'âge de 3 ans. La prédominance masculine est plus manifeste en pédiatrie (sex-ratio de 1,5 à 3 selon les études) que dans les séries adultes (2). A ce jour, il n'y a ni cause ni facteur favorisant de la maladie de HK clairement identifiés; cependant elle est plus fréquente chez les sujets immunodéprimés et des HK «secondaires» survenant après guérison d'une leucémie ou après traitement immunosuppresseur sont rapportés (3,4).

La maladie de HK est caractérisée, histologiquement, par la cellule de Sternberg, cellule maligne, vraisemblablement d'origine B, incapable de synthétiser des immunoglobulines et proliférant sur un mode monoclonal (2). Beaucoup d'hypothèses sont actuellement suggérées dans les mécanismes de transformation cellulaire aboutissant à cette cellule de Sternberg : anomalies cytogénétiques, activation d'un proto-oncogène, infection par le virus EBV; en effet, dans un pourcentage non négligeable de HK -30

SUCCESSFUL TREATMENT OF CHILDHOOD LYMPHOMAS.

THE EXPERIENCE IN A SINGLE INSTITUTION ABOUT 27 CHILDREN
SUMMARY : Childhood lymphomas represent a heterogeneous group of disorders that are quite different from adult lymphomas. Over the past three decades, empirical chemotherapeutic management has transformed survival figures, and more recently greater understanding of the biology is offering hope for improved management of resistant disease.

We present here the experience of a single institution in the management of 27 childhood lymphomas; epidemiological and clinical characteristics are described as well as survival rates.

The median follow up of the patients is 4 years 7 months.

The five-year overall survival for the entire group is more than 95 %; the 5-year disease free survival is 91,6 % for Hodgkin's lymphomas, 92,8% for non Hodgkin's lymphomas and 100% for Burkitt diseases.

Two relapses have occurred and all of them appeared within the 18 months of the diagnosis.

No toxic death has been reported.

KEYWORDS : Oncology - Child - Lymphoma - Treatment - CHR Citadelle

% selon certaines études-, le virus EBV peut être détecté dans les cellules tumorales (1).

Quatre sous-types histologiques sont décrits : prédominance lymphocytaire, scléronodulaire, cellularité mixte et déplétion lymphoïde; mais l'influence de cette classification sur le pronostic a beaucoup diminué depuis l'introduction des nouveaux protocoles thérapeutiques (5,6).

Le signe clinique le plus fréquemment observé chez les enfants souffrant de HK est l'apparition parfois lente et fluctuante (ce qui retarde le diagnostic) d'adénopathies cervicales douloureuses. Une atteinte cervicale est présente au diagnostic chez 80 % des patients. Un envahissement médiastinal touche 60 % des sujets. Les lésions sous diaphragmatiques sont plus rares, sans être plus péjoratives.

Le pronostic dépend non seulement du degré d'extension de la maladie établi selon la classification de Ann Harbor - stades I à IV -, en tenant compte des particularités liées à la localisation (par exemple du volume de la masse médiastinale, exprimé en terme de rapport médiastin/thorax), mais également de la présence (B) ou non (A) de signes généraux d'évolutivité (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes). Certaines anomalies biologiques (vitesse de sédimentation élevée, anémie..) sont également des éléments péjoratifs, intervenant dans la stratification des malades selon certains protocoles (5).

(1) Etudiante 3^{ème} doctorat- ULg,

(2) Pédiatre, Hémato-Oncologie pédiatrique, CHR Citadelle-ULg,

(3) Pédiatre, Gastro-Entérologie pédiatrique, CHR Citadelle-ULg,

(4) Radiologue pédiatrique, CHR Citadelle,

(5) Radiothérapeute, CHR Citadelle, ULg,

(6) Chirurgien pédiatrique, CHR Citadelle.

LYMPHOMES NON HODGKINIENS

On regroupe sous le terme de LNH, les proliférations tumorales malignes d'origine lymphoïde.

Ils se différencient de ceux de l'adulte par plusieurs aspects (7 et tableau I) :

- implication des cellules B ou T peu matures sur le plan immunologique (sauf cas exceptionnels);

- cinétique de croissance tumorale très rapide avec dissémination précoce à distance (moelle osseuse, système nerveux central);

- histologie moins complexe avec quasi exclusivement des lymphomes de haut grade de malignité;

- fréquence accrue des localisations extra ganglionnaires primitives;

- chimiosensibilité plus importante associée à un très bon pronostic.

Les LNH pédiatriques sont rares avant l'âge de deux ans, et leur pic d'incidence apparaît aux alentours de 7 ans.

Ils sont plus fréquents chez les garçons.

Il semble actuellement admis que les LNH résultent de modifications génétiques parfois influencées par des facteurs environnementaux. Certaines anomalies chromosomiques ou instabilités génétiques (p.ex. ataxie télangiectasie) prédisposent aux proliférations malignes du système lymphoïde. Les patients souffrant de déficits immunitaires, congénitaux ou acquis, sont également à risque accru de développer un lymphome. L'Epstein-Barr Virus (EBV) est le facteur environnemental le plus souvent associé aux LNH de type Burkitt, et ceci est particulièrement vrai dans les cas de Burkitt survenant en Afrique tropicale (Burkitt endémique) alors qu'en Europe ou aux USA (Burkitt sporadique), cette association n'est vérifiée que dans 10 à 20 % des cas (8).

Des translocations chromosomiques sont très fréquemment mises en évidence au sein des cellules lymphomateuses. Ces translocations ont pour résultat d'activer de façon inappropriée des proto-oncogènes, en les plaçant à proximité de gènes «régulateurs» immunologiques. Par exemple, dans les LNH B, la translocation réciproque : t(8;14), mise en évidence chez 85% des patients positionne l'oncogène *c-myc* à côté de gènes récepteurs d'immunoglobulines, entraînant ainsi une prolifération cellulaire inadéquate. De même, dans les lymphomes T, la translocation chromosomique active le proto-oncogène en le juxtaposant au gène récepteur de l'antigène des cellules T (TCR). Ces réarrange-

TABLEAU I : RÉPARTITION DES LNH SELON L'ÂGE.

| | <i>Enfant de moins de 15 ans</i> | <i>Adulte</i> |
|--|----------------------------------|---------------|
| Nb de nouveaux cas par an pour 100.000 personnes | 1 | > 15 |
| Répartition (en %) | | |
| L. de Burkitt | 50 | 4 |
| L. Lymphoblastiques | 35 | 2 |
| L. a grandes cellules | 15 | 40 |
| autres lymphomes | <1 | 55 |

(Institut Gustave Roussy-Paris- 2004)

ments TCR modifient les gènes *TAL1*, impliqués dans les processus de prolifération habituellement inopérants dans les cellules T (7).

Les LNH de l'enfant ont un potentiel de croissance très élevé, imposant une prise en charge urgente et un diagnostic rapide.

Les modes de révélation de la maladie et les modalités diagnostiques sont conditionnés par la localisation initiale : abdominale (40%), thoracique (25%), ORL (15%), ganglionnaire (10%) ou autre (10%), avec éventuellement envahissement méningé ou de la moelle osseuse.

Le diagnostic est établi par l'examen du tissu tumoral qui doit comprendre non seulement une analyse morphologique et immunologique, mais également cytogénétique et par biologie moléculaire.

Des progrès spectaculaires ont été réalisés ces 10 dernières années dans la compréhension de la maladie d'un point de vue biologique, autorisant ainsi une classification plus aisée de ces pathologies.

Les lymphomes non hodgkiniens de l'enfant sont classés en 4 sous-types histologiques et immunologiques (1,7):

- les lymphomes de Burkitt, représentent 50 à 60 % des LNH dans nos pays et 95 % des lymphomes en Afrique. Les cellules tumorales sont dérivées des lymphocytes B matures (porteurs d'immunoglobulines de surface). D'un point de vue cytogénétique, les anomalies les plus fréquemment rencontrées sont les translocations t(8; 14), t(2; 8) ou encore t(8; 22). Les lymphomes de Burkitt africains se localisent préférentiellement au niveau de la face, tandis que les lymphomes de Burkitt européens se situent initialement au niveau abdominal dans plus de 90 % des cas.

- les lymphomes lymphoblastiques (25 à 30 % des lymphomes pédiatriques) se développent majoritairement dans le médiastin antérieur. Ils

dérivent des précurseurs des lymphocytes T originaires de la moelle osseuse et en voie de différenciation dans le thymus. Ces cellules sont morphologiquement et immunophénotypiquement identiques aux lymphoblastes des leucémies lymphoblastiques aiguës.

- les lymphomes anaplasiques à grandes cellules représentent une entité récemment décrite. Ils sont constitués de larges cellules anaplasiques pléomorphes, exprimant le CD 30 (Ki) et souvent porteurs d'une translocation, t (2; 5), à l'origine de l'expression inappropriée de la tyrosine kinase ALK. Ils s'accompagnent de certaines particularités cliniques : fréquence de la fièvre, importance des signes cutanés, quasi constance de l'atteinte ganglionnaire périphérique qui est parfois, et de façon caractéristique, inflammatoire et douloureuse (9).

- Les lymphomes B à grandes cellules, plus fréquents chez l'adulte et dont l'incidence augmente à partir de l'âge de 15 ans, constituent un groupe hétérogène de tumeurs. Ils sont essentiellement localisés au médiastin, aux os, au tube digestif, et aux ganglions (2).

Le tableau II résume les principales caractéristiques de ces différents LNH.

D'un point de vue extension clinique, la classification d'Ann Arbor utilisée chez l'adulte n'est pas adaptée à l'enfant en raison de la pré-

dominance des formes extra-ganglionnaires. Aussi la classification la plus utilisée est la classification du «St Jude Hospital», encore appelée classification de Murphy (2).

Les stades étendus (III et IV) sont les plus fréquents, représentant environ 75 % des LNH.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Le traitement des lymphomes a considérablement évolué depuis 30-40 ans. Jusqu'à la fin des années 70, le traitement consistait en une association de chirurgie et de radiothérapie agressives. Le but de la thérapie était la rémission, malheureusement trop souvent transitoire. La mortalité était toujours importante, et les séquelles généralement lourdes (en particulier défaut de croissance des organes situés dans le champ de radiothérapie).

Aujourd'hui, la chimiothérapie a démontré sa supériorité et les places de la chirurgie et de la radiothérapie sont réduites. La survie a augmenté de manière remarquable, supérieure globalement à 80 % à 5 ans. Les recherches actuelles tendent essentiellement à diminuer les effets secondaires et les séquelles à court et à long terme.

Nous entrons ainsi dans un processus de désescalade thérapeutique, portant sur la radiothérapie et la chimiothérapie, avec pour objectif

TABLEAU II : PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES LYMPHOMES DE L'ENFANT.

| | Hodgkin | Lymphomes non hodgkiniens | | | |
|--|---|---|--|---------------------------------------|---|
| Incidence | 40 % | 60 % des lymphomes pédiatriques | | | |
| Type histologique | Scléro-nodulaire (60%) Cellularité mixte (30%) Prédominance lymphocytaire (10%) Déplétion lymphocytaire (rare) | Burkitt | Lymphomes Lymphoblastiques | Lymphomes diffus à grandes cellules B | Lymphomes anaplasiques à grandes cellules |
| Fréquence Cellules impliquées | Cellule de Sternberg | 50-60 % B matures | 25-35 % Précurseurs T (précurseurs B) | < 10 % B matures | < 10 % T ou nulles (CD30) |
| Cytogénétique et biologie moléculaire | | Tr. impliquant les chromos. 8 (gène C-myc) | Tr. impliquant les chromos. 7 ou 14 (gènes des récepteurs T) | Tr. impliquant les chromos. 8 ou 3 | Tr. impliquant les chromos 5 et 2 |
| Clinique/ localisation | Cou (80%) Médiastin (60%) | Majoritairement abdominal (cervical en Afrique) | Thoracique (60%) (T) Osseux/sous cutané (B) | Médiastinal, abdominal, osseux | Ganglionnaire, cutané |
| Survie globale à 5 ans | > 90 % | 89-95 % | 70-80 % | ± 90 % | 75-80 % |
| Délai d'apparition des rechutes | | Pendant la première année | Au cours des 3 années suivant le traitement | Exceptionnelles après 5 ans de suivi | Possibles 5 ans après le traitement initial |

Légende du tableau II : Tr = translocation, Chromos. = chromosome

de réduire les risques liés au traitement, sans diminuer la qualité des résultats thérapeutiques.

**Maladie de Hodgkin*

Jusqu'à la fin des années 70, les enfants sont considérés comme de petits adultes et traités par radiothérapie seule à la dose de 40 grays sur de grands champs.

Les protocoles thérapeutiques actuels s'orientent vers une chimiothérapie prépondérante et sur mesure - adaptée à l'extension de la maladie et à l'existence ou non de signes généraux - associée à une radiothérapie réservée aux masses ganglionnaires et dont la dose (20 ou 40 grays) et le champ sont fonction de la réponse thérapeutique initiale, afin d'en réduire les séquelles au maximum (10-13).

Avec une telle stratégie, la survie globale (SG) obtenue, est de 90 à 97 % à 5 ans en fonction du stade.

**Lymphomes non hodgkiniens*

La chirurgie n'a quasi plus d'indication dans le traitement des lymphomes.

Sa place est limitée :

- A l'exérèse complète de rares petites tumeurs abdominales, sans extension dans le mésentère ni les ganglions, qui permet de réduire le traitement chimiothérapeutique complémentaire;

- A l'exérèse d'une masse résiduelle lors d'un bilan de rémission, pour faire distinction entre une tumeur nécrosée et un résidu tumoral viable;

- Au traitement d'une complication chirurgicale abdominale.

- Pour les tumeurs abdominales étendues, la chirurgie d'exérèse n'est pas à envisager, car elle est inévitablement délabrante, de toute façon inutile, et les suites opératoires retardent la mise en route de la chimiothérapie qui reste le seul traitement curatif.

Bien que les lymphomes soient radiosensibles et même radiocurables, la radiothérapie seule ne permettrait de guérir qu'un très petit nombre de lymphomes localisés, et ce, au prix d'une toxicité non négligeable. Depuis l'avènement des protocoles de polychimiothérapie, la radiothérapie dans le traitement des LNH est quasi abandonnée. Elle retrouvera peut-être quelques indications dans la prise en charge des masses résiduelles des lymphomes médiastinaux.

La chimiothérapie est le mot clé du traitement des lymphomes non hodgkiniens de l'enfant (7).

Les protocoles sont adaptés au type immunohistologique de l'affection.

Les lymphomes lymphoblastiques de type T bénéficient d'un traitement continu et prolongé (2 ans), calqué sur les protocoles des leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA) (14-16). La distinction entre les LNH T et les LLA T est relativement arbitraire, basée uniquement sur des caractéristiques cliniques, et notamment sur le degré d'envahissement médullaire - inférieur à 25% dans les LNH.

Le pronostic de ces lymphomes se situe entre 70 et 80 % de survie à 5 ans, selon les études.

Les rechutes, lorsqu'elles surviennent, apparaissent au cours des 3 années suivant l'arrêt du traitement.

Le traitement des lymphomes B est intensif, discontinu, en cures courtes. La durée et l'intensité de la thérapie sont fonction du degré d'extension de la maladie et de la réponse thérapeutique : de 2 mois dans les stades localisés à 6-7 mois maximum dans les formes étendues (17,18).

La survie sans récurrence est de 89 à 95 % selon l'extension initiale. Les rechutes (rares) surviennent pendant la première année.

Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules sont traités de manière intensive et assez courte avec un schéma proche de celui des Burkitt (19, 20).

Le taux de survie est de 75 à 80 % même si le taux de rechute est de 30 à 50 %. Celles-ci peuvent survenir 5 ans après le traitement initial.

Les lymphomes à grandes cellules B sont traités comme les lymphomes de Burkitt, avec une efficacité comparable (21). Les rechutes sont exceptionnelles après 5 ans de suivi.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Ce travail consiste en une étude rétrospective portant sur 27 enfants atteints de lymphomes.

Tous les patients de moins de 15 ans ayant un lymphome (prouvé histologiquement) dans le service pédiatrique universitaire de Liège (C.H.U. Sart Tilman-C.H.R. Citadelle) entre 1991 et 2004. Aucun n'a été exclu ni perdu au follow-up.

Dans ce travail, nous comparons les caractéristiques cliniques et épidémiologiques des différents types de lymphomes pédiatriques ainsi que la survie de ces patients. Cette dernière est exprimée en termes de survie sans événement (SSE), calculée à partir de la date du diagnostic (Dx) jusqu'au jour de la 1ère rechute (R) (survie sans rechute : SSR) ou du décès (DC) éventuel en rémission complète (RC) ou de la date du dernier suivi.

La survie globale (SG) est calculée à partir du moment du diagnostic jusqu'au décès éventuel, quelle qu'en soit la cause (toxique, accidentelle, de maladie,...).

Les calculs statistiques ne sont réalisés que dans les groupes de HK et de Burkitt, en raison du faible nombre (nb) de patients recrutés dans les autres types de lymphomes.

Tous les patients ont été traités selon les protocoles internationaux en vigueur au moment du Dx : protocole de la Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP) pour les HK (13), protocole européen LMB pour les lymphomes B (17,18), protocole EORTC (European Organization of Research and Treatment of Cancer) pour les lymphomes lymphoblastiques T (16) et protocole européen (ALCL 99) pour les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (20).

RÉSULTATS

Vingt sept dossiers ont été analysés. Le follow up moyen des enfants est de 4 ans et 7 mois (de 3 mois à 13 ans). La majorité d'entre eux (24 parmi 27) ont été diagnostiqués après 1995.

Les antécédents personnels des patients sont sans particularité à l'exception de 2 enfants : un garçon âgé de 8 ans présentant un syndrome de Waldenbourg (association vraisemblablement fortuite) et un adolescent atteint d'un déficit connu en immunoglobulines (Ig) IgG2 et porteur de bronchectasies secondaires à des infections respiratoires récidivantes. Ce dernier patient a une histoire familiale chargée d'un point de vue oncologique (une jeune sœur décédée en Grèce d'un lymphome cervical et un père décédé d'un «cancer» digestif). Il présente un lymphome B inhabituel, car porteur d'IgA de surface et non d'IgG ou d'IgM, observation plus fréquente.

L'arbre généalogique des différentes familles montre que 5 enfants parmi les 27 (soit 18,5 %)

ont un parent du premier ou du 2ème degré, décédé d'un cancer avant l'âge de 35 ans : 6 cancers ont été diagnostiqués chez ces collatéraux proches : une tumeur cérébrale, un lymphome cervical, un «cancer» digestif, deux cancers pulmonaires et un cancer de l'ovaire.

Tous les enfants sont belges, à l'exception de 7 patients (26 %) d'origine méditerranéenne : 25 % parmi les HK et 36 % parmi les lymphomes B. Aucun lymphome n'a été diagnostiqué chez des patients africains.

Quarante cinq pour-cent (12 sur 27) des lymphomes observés chez ces enfants sont des lymphomes de Hodgkin (HK). Au sein de ce groupe, 10 enfants présentent une forme scléro-nodulaire, tandis que seuls 2 d'entre eux ont un HK à «cellularité mixte».

Parmi les lymphomes non hodgkiniens (LNH) (n=15), les plus fréquents sont les lymphomes de type B (n=11) et principalement les lymphomes de Burkitt (n=9) qui représentent un tiers des malades dans notre série (fig 1).

Les analyses cytogénétiques et/ou par biologie moléculaire du tissu tumoral sont disponibles chez 20 enfants dont 14 LNH. Dix de ces 14 examens - soit 72% - ont mis en évidence des anomalies génétiques spécifiques du type lymphomateux (T, Burkitt, B à grandes cellules ou lymphome anaplasique à grandes cellules), permettant ainsi de confirmer et/ou de préciser le diagnostic afin de mieux adapter l'approche thérapeutique.

Le lymphome touche préférentiellement les garçons, qui représentent presque 2/3 de notre population (17/27). Cette prépondérance masculine est particulièrement évidente dans les LNH (12 garçons parmi 15 enfants) (fig. 2).

Tous les enfants sont âgés de plus de 5 ans au diagnostic (Dx), à l'exception d'un garçon dont la maladie de Burkitt a débuté à l'âge de 3 1/2 ans (fig 3).

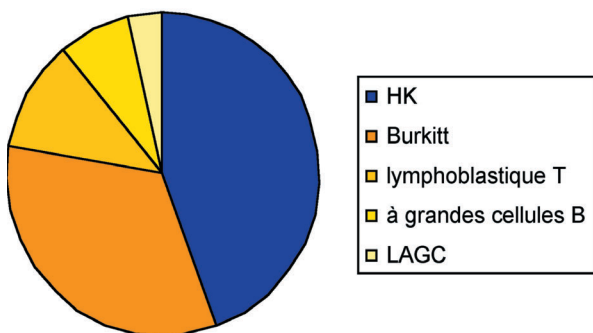


Fig. 1 : Types de lymphomes (n=27)

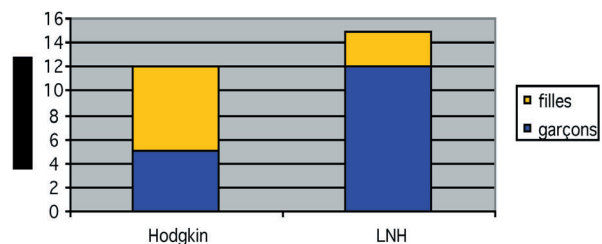


Fig. 2 : Types de lymphomes en fonction du sexe (n=27)

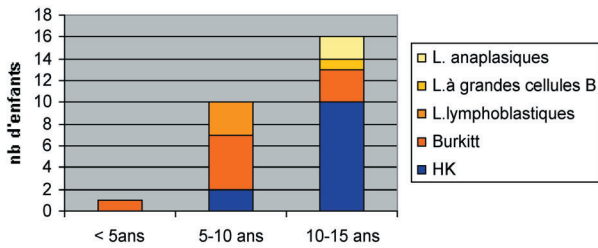


Fig. 3 : Nombre de lymphomes selon l'âge et le groupe histologique

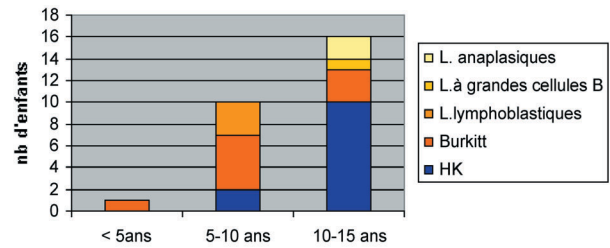


Fig. 4 : Durée des symptômes avant le Dx (n= 26)

L'âge moyen des HK au Dx est de 12 1/2 ans. Les 2 patients présentant des formes à cellularité mixte sont les plus jeunes, âgés respectivement de 9 et 9 1/2 ans.

Les LNH touchent des enfants globalement plus jeunes (âge moyen : 9,8 ans). Cependant les patients porteurs d'un lymphome B à grandes cellules, ou d'un lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) sont tous âgés de plus de 12 ans au Dx.

Les LNH se développent plus rapidement, sur un mode plus aigu, que les Hodgkin qui sont généralement plus indolents, plus lents dans leur évolution. En effet, dans plus de 2/3 des LNH, les signes cliniques d'appel de la maladie sont apparus dans le mois précédant le Dx. Au contraire, chez plus de 50% des enfants atteints de HK, les adénopathies pathologiques étaient présentes plus de 6 mois avant le Dx (fig 4).

Les signes généraux d'altération de l'état clinique (EG) (fièvre, perte de poids, asthénie ...) sont plus souvent observés au diagnostic chez les patients souffrant de LNH (fig 5).

Les localisations primitives sont différentes selon le type de lymphome. Tous les HK souffrent au Dx d'une atteinte cervicale et/ou médiastinale. Les Burkitt sont majoritairement à point de départ abdominal, tandis que les lymphomes lymphoblastiques T présentent dans tous les cas une masse médiastinale volumineuse (fig 6).

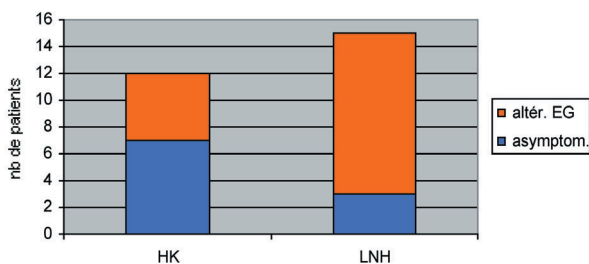


Fig. 5 : Signes généraux au diagnostic (n=27)

Les malades souffrant de HK présentent dans 2/3 des cas un stade localisé de l'affection ; tandis que tous les patients, à l'exception d'un, atteints de LNH présentent une maladie d'emblée étendue (fig 7). Cinq patients sont porteurs d'atteintes extraganglionnaires au Dx : nodules pulmonaires (1 HK), atteinte osseuse (1 HK et 1 lymphome B à grandes cellules) et envahissement de la moelle osseuse (1 Burkitt et 1 lymphome B à grandes cellules).

D'un point de vue biologique, ce caractère prolifératif de l'affection se traduit par des taux de LDH plus fréquemment pathologiques (> 2 fois la normale) dans les LNH (67%) que dans les HK (8%).

La survie sans événement à 10 ans est de 91,9 % tous lymphomes confondus (n=27); on observe 91,6 % de SSE pour les HK (n=12) et 92,8 % de SSE pour les LNH (n=15). Au sein des LNH, les Burkitt (n=9) ont une SSE de 100%, tandis que les LNH non Burkitt (n=6) ont une SSE un peu inférieure, à 80 % (fig.8).

Deux enfants parmi les 27 (7,4%) ont rechuté : un HK médiastinal -stade IB-, actuellement en 2ème rémission complète depuis 10 ans et un lymphome lymphoblastique T, décédé de progression tumorale en phase leucémique. Ces 2 rechutes sont survenues respectivement à 14 et 8 mois du diagnostic.

La survie globale (SG) de notre groupe de patients est donc supérieure à 95 % .

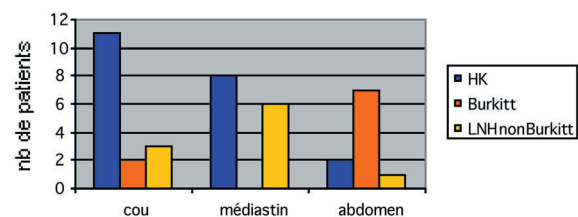


Fig. 6 : Localisations primitives (n=27)

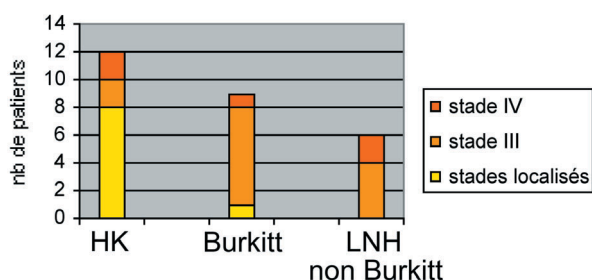


Fig. 7 : Stades en fonction du type de lymphome (n=27)

Nous n'avons observé aucun décès toxique.

Tous les patients sont encore actuellement suivis, soit dans notre service de pédiatrie soit dans un service de médecine interne. Aucune toxicité spécifique, ni aucune séquelle significative n'a été mise en évidence dans notre population.

DISCUSSION

Les résultats thérapeutiques obtenus dans notre groupe de malades sont excellents, voisins de ceux observés dans la littérature (2, 7, 10, 13,17): survie globale supérieure à 95 %, avec une SSE de 92 % dans les HK et de 100 % dans les Burkitt.

Les «plateaux» des courbes de survie sont atteints dès la 2ème année après le Dx, puisque toutes les récurrences sont apparues endéans les 18 mois du diagnostic.

Les caractéristiques cliniques et épidémiologiques de nos patients sont comparables à celles décrites dans les diverses publications (2, 3, 7, 13,15), ce qui confirme la validité de nos résultats.

L'incidence élevée (18,5%) de cancers survenus avant l'âge de 35 ans, dans la famille proche (1er et 2ème degrés) de nos enfants souffrant d'un lymphome, est surprenante et appelle à de plus amples investigations.

CONCLUSIONS

Guérir 90 % des enfants souffrant de lymphomes était un challenge que l'on ne pouvait espérer gagner dans les années 70. Sera-t-il possible d'encore améliorer les taux de guérison dans les prochaines années ?

Les perspectives futures sont de mieux déterminer les facteurs de mauvais pronostic, imposant une thérapeutique plus agressive, et de soulager le traitement des patients présentant un lymphome de bon pronostic, privilégiant ainsi la qualité de vie à court et à long terme.

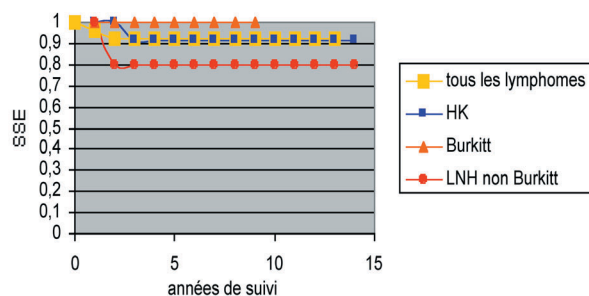


Fig. 8 : Survie sans événements (n=27)

Concrètement, les protocoles «à venir» s'orientent dans trois directions :

a) une meilleure stratification des patients grâce aux nouvelles techniques couplant simultanément scanner radiologique et scanner par émission de positons.

b) Une suppression de la radiothérapie dans certains HK de très bon pronostic et une diminution drastique des champs d'irradiation dans les autres cas, privilégiant le traitement ganglion par ganglion plutôt que l'irradiation de l'aire ganglionnaire atteinte.

c) L'intérêt des anticorps monoclonaux dans le traitement des lymphomes (anticorps anti-CD 20 dans certains lymphomes B, par exemple) est actuellement en cours d'investigation.

RÉFÉRENCES

- Eden Ob.— Lymphomas. In : Lilleyman J, Hann I, Blanchette V. Ed., *Pediatric Hematology*, 2nd ed., Churchill Livingstone, London, 2001, 565-582.
- Hudson MM, Donaldson SS.— Hodgkin's Disease. In : Pizzo PA, Poplack DG. Ed., *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4th ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002, 637-660.
- Oberlin O.— Hodgkin's disease. In : Voute PA, Kalifa C, Barrett A. Ed., *Cancer in Children*, 4th ed. Oxford, 1998, 137-153.
- Hudson MM, Donaldson SS.— Hodgkin's disease. *Pediatr Clin North Am*, 1997, **44**, 891-906
- Smith RS, Chen Q, Hudson MM, et al.— Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. *J Clin Oncol*, 2003, **15**, 2026-33
- Leventhal BG, Donaldson SS.— Hodgkin's Disease. In : Pizzo PA, Poplack DG. Eds., *Principle and practice of Pediatric Oncology*, 1st ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1989, 457-476.
- Magrath I.— Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children. In : Pizzo PA, Poplack DG. Ed., *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4th ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002, 661-705.
- Büyükpamukçu M.— Non-Hodgkin's Lymphomas. In : Voute PA, Kalifa C, Barrett A. Eds., *Cancer in Children*. 4th ed., Oxford, 1998, 119-136.

9. Alessandri AJ, Pritchard SL, Schultz KR, et al.— A population-based study of pediatric anaplastic large cell lymphoma. *Cancer*, 2002, **15**, 1830-5
10. Schellong G, Potter R, et al.— High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: The German-Austrian Multicenter Trial DAL-HD-90. *J Clin Oncol*, 1999, **17**, 3736.
11. Hutchinson RJ, Fryer CJH, et al.— MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: results of the CCG phase III trial. *J Clin Oncol*, 1998, **16**, 897.
12. Baruchel A, Coze C, Edan C, et al.— *MDH 3 Recommandations thérapeutiques pour le traitement de la Maladie de Hodgkin de l'enfant et de l'adolescent*. 06/05/03. <http://www.lasfop.com>.
13. Landman-Parker J, Pacquement H, et al.— Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy before low dose radiation therapy—results of the French Society of Pediatric Oncology study MDH 90. *J Clin Oncol*, 2000, **18**, 1500.
14. Anderson JR, Jenkin DT, et al.— Long term follow up of patients treated with COMP or LSA2L2 therapy for childhood non-Hodgkin's lymphoma: a report of the CCG-551 from the CCGroup. *J Clin Oncol*, 1993, **11**, 1024-1032.
15. Reiter A, Schrappe M, et al.— Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90 % event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood*, 2000, **95**, 416-21.
16. Vilmer E, Otten J.— *A randomised phase III study (58951) in acute lymphoblastic leukaemia and lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma of childhood*. EORTC Children's Leukemia Group. March 95-September 2002. <http://www.lasfop.com>.
17. Patte C, Auperin A, et al.— The LMB 89 protocol: highly effective multi-agent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood*, 2001, **97**, 3370-79.
18. Cairo MS, Patte C, Gerrard M.— *Treatment of mature B-cell lymphoma/leukemia. -FAB LMB96- A SFOP LMB96 / CCG 5961 / UKCCSG NHL 9600 cooperative study*. September 98. <http://www.lasfop.com>.
19. Seidmann K, Tiemann M et al.— Short-pulse B-non-Hodgkin's lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*, 2001, **97**, 3699-3706.
20. Brugières L, et al.— *International protocol for the treatment of childhood anaplastic large cell lymphoma*. ALCL99. November 99. <http://www.lasfop.com>.
21. Aisenberg A.— Primary large cell lymphoma of the mediastinum. *Semin Oncol*, 1999, **26**, 251-258.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. C. Hoyoux, Service de Pédiatrie, CHR Citadelle, 4000 Liège