

Janvier 2004
Institut Gustave-Roussy

LES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS

Dr Anne d'Andon
Pr Gilles Vassal
Dr Olivier Hartmann
Dr Dominique Couanet
Dr Catherine Patte

Sommaire

1 Résumé	Page 1
2 Définition	Page 2
3 Epidémiologie	Page 2
4 Diagnostic selon la localisation anatomique du LNH	Page 2
4.1 Lymphomes abdominaux	
4.2 Lymphomes thoraciques	
4.3 Lymphomes O.R.L.	
4.4 Lymphomes ganglionnaires périphériques	
4.5 Autres localisations	
4.6 Localisations multiples et extensions tumorales	
5 Classification cellulaire des LMNH	Page 4
5.1 Lymphomes de burkitt endémiques ou sporadiques	
5.2 Lymphomes lymphoblastiques	
5.3 Lymphomes anaplasiques à grandes cellules	
5.4 Lymphomes B diffus à grandes cellules	
6 Diagnostic par les examens complémentaires	Page 5
6.1 Diagnostic cytologique	
6.2 Diagnostic radiologique	
6.3 Bilan initial d'extension	
6.4 Examens optionnels selon le contexte	
6.5 Bilan général et métabolique	
7 Prise en charge thérapeutique	Page 6
7.1 Chimiothérapie	
7.2 Chirurgie	
7.3 Radiothérapie	
8 Guérison et suivi	Page 7
► Annexes	Page 8

1 Résumé

Les lymphomes malins, dits «non-Hodgkiniens» (LNH), sont un groupe hétérogène de tumeurs liées à une multiplication anormale et maligne des cellules lymphoïdes¹. Il s'agit de cellules assurant la défense contre les agressions externes : bactériennes, virales, ... Les LNH, sont classés selon le type cellulaire impliqué. Ces maladies sont rares. Elles représentent 7% des tumeurs de l'enfant. Les LNH touchent tous les âges de l'enfance mais sont exceptionnels avant 2 ans. Ils touchent préférentiellement les garçons. Le traitement repose sur une chimiothérapie adaptée au type cellulaire du lymphome. Quatre types cellulaires sont à considérer. Il s'agit des lymphomes :

- de Burkitt ;
- lymphoblastiques ;
- anaplasiques à grande cellule ;
- B diffus à grandes cellules.

Le pronostic des lymphomes malins non-Hodgkiniens est bon avec une survie globale à 5 ans supérieure à 70%. Ces tumeurs sont très sensibles à la chimiothérapie, ainsi est-elle l'outil thérapeutique majeur alors que la chirurgie n'a plus sa place. La radiothérapie ne répond qu'à des indications exceptionnelles.

2 DEFINITION

Les lymphomes malins, réunis sous la terminologie négative «non-Hodgkiniens» (LNH), sont un groupe hétérogène de tumeurs liées à une multiplication anormale et maligne des cellules lymphoïdes¹. Ces cellules comprennent les lymphocytes B, T et NK. Il s'agit de cellules assurant la défense contre les agressions bactériennes, virales,...

Les LNH se distinguent des leucémies de l'enfant par leur origine tumorale tissulaire, les leucémies étant liées à la multiplication excessive de cellules de la moelle osseuse. Par définition, dans les LNH, la moelle osseuse comprend moins de 25% de cellules tumorales. Au-delà on parle de leucémie.

Seuls certains types de lymphomes non-Hodgkiniens se voient chez l'enfant, se distinguant ainsi de ceux de l'adulte par :

- ▶ leur origine tissulaire ;
- ▶ des signes d'atteinte essentiellement hors des ganglions ;
- ▶ une croissance tumorale rapide et une dissémination précoce, en particulier dans la moelle osseuse et dans le système nerveux central.

Ces formes plus particulières à l'enfant (lymphoblastiques, Burkitt) peuvent néanmoins se voir chez l'adulte.

Il existe une association entre le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le lymphome de Burkitt. Ceci est particulièrement vrai dans les cas de Burkitt survenant en Afrique tropicale alors qu'en Europe ou aux USA, cette association n'est vérifiée que dans 10 à 20% des cas.

3 EPIDEMIOLOGIE

Les lymphomes non Hodgkiniens représentent 7% des cancers de l'enfant de moins de 20 ans. Le nombre annuel de nouveaux cas est en moyenne de 10 par million mais varie selon les zones géographiques. Les LNH touchent tous les âges de l'enfance mais sont exceptionnels avant 2 ans. Ils concernent préférentiellement les garçons. Comme pour la diminution des défenses immunitaires, acquise ou génétiquement transmise, favorise, sans en être la cause, la survenue de LNH.

▶ Voir
Annexe 1:
«Epidémiologie
des LNH»

4 DIAGNOSTIC SELON LA LOCALISATION ANATOMIQUE DU LNH

Le diagnostic se fait, en moyenne, à l'âge de 7 ou 8 ans. Les garçons sont plus souvent touchés que les filles, en particulier dans les lymphomes de Burkitt, (2,5 à 3 garçons pour une fille). Les premières atteintes

¹ **Cellule lymphoïde** : Cellule ou globule blanc fabriqué par la moelle osseuse, les ganglions ou le thymus, dont le rôle est de protéger l'organisme contre les infections.

sont habituellement hors des ganglions et touchent soit l'abdomen soit le thorax. Les signes physiques révélant le LNH dépendent de sa localisation initiale.

Répartition de la localisation initiale (en %) des différents LNH de l'enfant.

▼ Localisation anatomique	▼ %
Abdomen	40
Thorax	25
O.R.L.	15
Ganglions périphériques	10
Autres localisations	10

4.1 Lymphomes abdominaux

Les lymphomes abdominaux sont, le plus souvent, révélés par une fatigue, des douleurs abdominales vagues, des nausées, des vomissements ou des troubles de la digestion. Une augmentation de volume de l'abdomen peut attirer l'attention.

A l'examen physique on palpe une ou plusieurs masses abdominales.

L'échographie montre une ou plusieurs masses situées sur différentes parties du péritoine², associées éventuellement à une ascite³ et à d'autres localisations : foie, ovaires, reins, pancréas, ganglions le long de l'aorte.

Très rarement la tumeur est révélée précocement par un repli de l'intestin sur lui-même (ou invagination intestinale) aiguë et impossible à repositionner à la normale. A l'intervention, on découvre une tumeur de petite taille, que l'on peut retirer sans sacrifice intestinal important.

En dehors de ce contexte d'urgence chirurgicale, l'ouverture chirurgicale de l'abdomen doit être évitée. Elle est inutile, voire dangereuse.

Le diagnostic cytologique⁴ et/ou histologique⁵ se fait à partir des cellules d'un liquide d'ascite ou prélevé entre les deux feuillets de la plèvre⁶ ou par prélèvement de moelle osseuse, sur la biopsie d'une autre masse tumorale superficielle ou sur une biopsie de la tumeur abdominale réalisée grâce à une aiguille fine.

Ces lymphomes sont toujours à cellules B, habituellement de Burkitt, parfois à grandes cellules B.

Ils prennent naissance le plus souvent au niveau de la jonction entre l'intestin grêle et le colon, soit au

²**Péritoine** : Tissu à deux feuillets de l'abdomen, qui isole le système digestif et du reste des organes : foie, reins, aorte, rate, ...

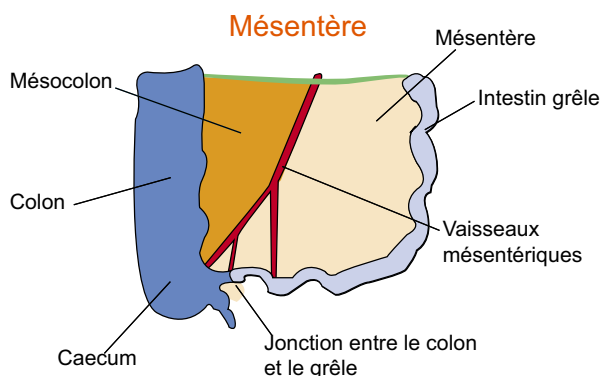
³**Ascite** : Accumulation de liquide entre les deux feuillets du péritoine.

⁴**Diagnostic cytologique** : Diagnostic réalisé par l'examen microscopique des cellules.

⁵**Diagnostic histologique** : Diagnostic réalisé par l'examen microscopique de fragments de tissu.

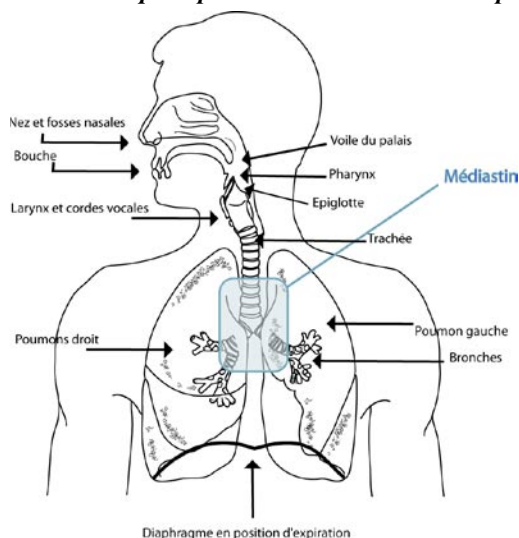
⁶**Plèvre** : Double feuillet entourant les poumons.

des cellules immunitaires situées au sein tube digestif, soit au niveau des ganglions du mésentère¹.



4.2 Lymphomes thoraciques

Les lymphomes thoraciques sont révélés par des signes de compression du médiastin² : difficultés à respirer, toux, signes de compression de veines du thorax, ou par des ganglions du cou ou situés sous les aisselles. Ils peuvent parfois se révéler d'emblée par une grande difficulté à respirer, survenant brutalement. Dans ce cas, le risque vital est réel, en particulier lors des changements de position ou lors d'une anesthésie générale. *C'est pourquoi celle-ci est contre-indiquée.*



Le diagnostic doit donc être fait très rapidement. La radiographie du thorax montre une masse en haut de la partie antérieure du médiastin entraînant souvent un rétrécissement de la trachée et pouvant s'accompagner de ganglions dans le médiastin, de liquide dans la plèvre ou dans le péricarde³. Le diagnostic est le plus souvent fait grâce à l'examen microscopique des

¹**Mésentère** : Du grec Mesenteron : Mesos = au milieu ; Enteron = entrailles, le mésentère est l'organe de soutien de l'intestin grêle formé de l'accolement de deux feuilletts du péritoine. Il est composé d'un tissu de soutien qui contient des vaisseaux artériels, veineux et lymphatiques ainsi que des nerfs.

²**Médiastin** : Région médiane du thorax juste en arrière du sternum. Elle comprend l'œsophage, la trachée et les bronches, le cœur, les grosses artères et veines du thorax, des nerfs et des ganglions.

³**Péricarde** : Double feuillet entourant le cœur.

cellules issues du liquide contenu dans la plèvre⁴, d'un prélèvement de moelle réalisé au niveau d'un os plat ou d'un ganglion accessible. Il est aussi possible d'effectuer la biopsie d'un ganglion de voisinage. Il est par contre plus difficile d'effectuer une biopsie de la tumeur elle-même à travers la peau à l'aiguille fine ou par médiastinoscopie⁵. La chirurgie du thorax doit être évitée.

Ces lymphomes prennent habituellement naissance dans le thymus⁶ et sont de type lymphoblastique à cellules T. Très rarement des lymphomes à cellules B ont été rencontrés dans le thorax. Il s'agit dans ce cas, soit d'un lymphome de Burkitt, plus volontiers situés hors du thymus, soit d'un lymphome diffus à grandes cellules B.

4.3 Lymphomes O.R.L.

Les lymphomes O.R.L. prennent habituellement naissance au niveau de l'anneau de Waldeyer (cavum⁷, amygdales), plus rarement en France, au niveau des os des mâchoires.

Les signes révélateurs sont des signes :

- ▶ directs : saignements de nez, obstruction des narines ou de la gorge, tuméfaction ;
- ▶ indirects : apparition d'un ganglion du cou. L'atteinte des mâchoires peut-être supérieure ou inférieure, uni ou bilatérale.

Bien qu'il s'agisse plus volontiers de lymphomes de Burkitt, tous les types de lymphome peuvent se voir, nécessitant un diagnostic sur une biopsie initiale de bonne qualité.

4.4 Lymphomes ganglionnaires périphériques

Lorsque le lymphome touche les ganglions en périphérie, il faut savoir que tous les ganglions peuvent être atteints et que tous les types de lymphomes peuvent être vus. Ceci est à considérer pour le diagnostic du type de lymphome (qui permet de définir le traitement) et pour l'étude de sa localisation et de son extension.

4.5 Autres localisations

Elles sont rares, mais variées et de présentation trompeuse.

- ▶ Les lymphomes osseux sont habituellement révélés par des douleurs osseuses et peuvent être localisés, ou, au contraire, situés en plusieurs sites différents ou même diffus. Tous les types de lymphomes peuvent se voir. Les lymphomes diffus s'accompagnent parfois d'une augmentation du calcium sanguin.

⁴**Plèvre** : Double feuillet entourant les poumons.

⁵**Médiastinoscopie** : Exploration du médiastin par un tube optique transmettant les images à un écran.

⁶**Thymus** : Organe situé derrière le sternum et descendant dans le médiastin. Il est responsable de la synthèse de lymphocytes T pendant l'enfance. Il réduit de volume et se transforme en amas graisseux et fibreux à partir de l'âge de 2 ans pour perdre ses fonctions à l'adolescence.

⁷**Cavum** : Partie de la gorge située en arrière des narines.

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

► L'atteinte lymphomateuse du rein peut être trompeuse et faire croire à un néphroblastome (lien avec l'article néphroblastome) en cas de masse tumorale isolée. Le diagnostic est alors rectifié lors de l'analyse de la biopsie. L'atteinte peut être bilatérale, plus volontiers diffuse et s'accompagne alors d'un certain degré d'insuffisance rénale, ce qui est inhabituel dans un néphroblastome. Il y a cependant souvent un autre signe de lymphome, permettant de faire la différence avec le néphroblastome.

D'autres localisations ont été observées au niveau d'un sein, d'une paupière, d'une orbite, de la thyroïde, d'une paroi, de l'espace situé autour de la moelle épinière ou du cerveau. Là encore, tous les types de lymphomes peuvent se voir.

4.5 Localisations multiples et extensions tumorales

L'extension du lymphome est locale, et se fait par les vaisseaux lymphatiques ou sanguins. Mais elle semble parfois n'obéir à aucune règle, faisant parfois penser que plusieurs tumeurs se sont développées en même temps, dans des localisations différentes.

Il faut, chez le garçon, rechercher systématiquement une localisation testiculaire, habituellement secondaire.

L'extension au niveau de la moelle osseuse peut exister au diagnostic. C'est aussi un mode fréquent de rechute. Cet envahissement médullaire peut être suspecté sur des douleurs osseuses, mais il est souvent découvert lors d'un examen systématique.

L'extension au niveau des méninges ou du cerveau peut être identifiée dès le diagnostic, soit sur la présence de lymphoblastes¹ dans le liquide céphalo-rachidien recueilli lors d'une ponction lombaire, soit en raison de l'atteinte d'un ou plusieurs nerfs innervant la tête ou le haut du corps ou lors de signes d'une compression de la moelle épinière. Ces symptômes peuvent être diversement associés.

5 CLASSIFICATION CELLULAIRE DES LMNH

Chez les enfants, les LNH ont un développement plus rapide que chez l'adulte tout en étant plus sensibles aux thérapies. On classe les LNH en 4 groupes distincts, selon leurs aspects histologiques, définissant ainsi des groupes thérapeutiques et pronostiques.

¹ **Lymphoblastes** : Cellule fabriquée par la moelle osseuse, les ganglions ou le thymus, ayant une forme encore primitive.

La situation est différente voir inverse en Afrique ou en Europe du Nord.

Classification cellulaire des LNH

▼ Groupe de LNH	▼ Fréquence	▼ Cellules immunitaires impliquées	▼ Présentation clinique
Lymphomes de Burkitt	50-60% des cas	B matures issues d'une seule cellule	
Lymphomes lymphoblastiques	25-35% des cas	Précurseur T	Médiastinal
		Précurseur B	Sous-cutané, osseux
Lymphomes diffus à grandes cellules B	≤ 10% des cas	B matures	Abdominal, médiastinal, osseux
Lymphomes anaplasiques à grandes cellules	≤ 10% des cas	T ou « nulles » (pas de marqueur T ou B retrouvé)	Ganglionnaire, cutané

Les fréquences indiquées dans le tableau pour la répartition de ces groupes sont celles retrouvées en France.

5.1 Lymphomes de Burkitt endémiques ou sporadiques

Dans les années 1960, D. Burkitt a décrit une forme particulière de tumeur de la face survenant chez l'enfant africain. Il s'agissait d'un lymphome dont les cellules contenaient des particules virales, le Virus d'Epstein Barr (EBV).

Les lymphomes de Burkitt représentent 50 à 60% des cas de LNH en France. En Afrique, ces lymphomes représentent 95% des cas.

Selon leur localisation géographique, on définit les lymphomes de Burkitt endémiques² et les non endémiques. Ils présentent des similarités et des différences.

Similarités et différences des lymphomes de Burkitt endémiques et non endémiques.

▼ Caractéristiques	▼ Endémique	▼ Non Endémique
Géographie	Afrique	Europe - Amérique
Identification de l'EBV (% des tumeurs)	90	15
Clinique	Atteinte préférentielle de la face Atteinte neurologique : paralysie des membres inférieurs sans envahissement du liquide Céphalo-Rachidien	Atteinte préférentielle de l'abdomen (90% des cas non endémiques)

² **Endémie** : Persistance d'une maladie, dans une région, frappant une grande partie de la population.

Le génome de l'Epstein Barr Virus (EBV) est présent dans les cellules tumorales, dans 90% des cas endémiques africains. Dans les cas non endémiques, l'EBV n'est présent que 15% des cas.

Les lymphomes de Burkitt, qu'ils soient typiques ou pas, sont traités de la même manière. Les rechutes des lymphomes de Burkitt, lorsqu'elles ont lieu, surviennent essentiellement pendant la première année. En conséquence, on considère guéri un enfant porteur d'un lymphome de Burkitt sans rechute à 1 an.

5.2 Lymphomes lymphoblastiques

Les lymphomes lymphoblastiques se développent majoritairement dans le thymus. Près de 75% des patients ont une masse dans la partie avant du médiastin et se présentent avec une difficulté à respirer, une difficulté à avaler. La survenue de liquide dans la plèvre, de ganglions au-dessus du diaphragme¹ peuvent être les signes physiques prédominants. La maladie peut atteindre l'os, la peau, la moelle osseuse, le système nerveux central, le foie, la rate et les ganglions. Les autres atteintes (testicules, tissu lymphoïde du cavum et des amygdales) sont rares. Les rechutes des lymphomes lymphoblastiques, s'ils rechutent, surviennent au cours des 3 années suivant le début du traitement.

5.3 Lymphomes anaplasiques à grandes cellules

Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules présentent certaines particularités physiques :

- ▶ fréquence de la fièvre,
- ▶ quasi constance de l'atteinte ganglionnaire, qui est parfois, et de façon caractéristique, inflammatoire et douloureuse ;
- ▶ fréquence des signes sur la peau, sous la forme de lésions rouges, arrondies uniques ou multiples ou sous forme de plaques inflammatoires en regard de ganglions tumoraux.

Bien que très exceptionnelles, les rechutes des lymphomes anaplasiques à grandes cellules sont possibles jusqu'à 5 ans après le traitement initial. C'est pourquoi la surveillance s'étendra pendant une période plus longue.

5.4 Lymphomes B diffus à grandes cellules

Les lymphomes B à grandes cellules sont plus fréquents chez l'adulte. Chez l'enfant, le nombre de nouveaux cas augmente à partir de 15 ans pour rejoindre les chiffres rencontrés chez les adultes.

Ces lymphomes sont essentiellement localisés aux os, au tube digestif, au médiastin et aux ganglions. Les rechutes, lorsqu'elles surviennent, sont exceptionnelles après 5 ans de suivi.

6 DIAGNOSTIC PAR LES LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Les lymphomes non hodgkiniens de l'enfant ont une croissance tumorale et une dissémination rapides. Leur prise en charge diagnostique et thérapeutique doit se faire dans un contexte d'urgence.

Il faut rapidement affirmer le diagnostic et préciser le type du lymphome ; déterminer le stade par le bilan initial d'extension ; faire le bilan général et prendre en charge les complications immédiates éventuelles.

6.1 Diagnostic cytologique

L'analyse des cellules prélevées sur un épanchement, sur un envahissement médullaire ou sur une biopsie est nécessaire. Elle permet, dans la plupart des cas, de déterminer le type de LNH rencontré. Elle est réalisée soit chirurgicalement, soit par une ponction à l'aide d'une aiguille fine.

6.2 Diagnostic radiologique

L'échographie est un examen indispensable pour le diagnostic initial et pour le suivi. Elle permet de localiser et de mesurer un lymphome abdominal, de visualiser l'existence de liquide dans l'abdomen, de préciser l'extension aux ganglions proches du foie, de la rate, du rein, des ovaires, des testicules ou de la thyroïde.

La radiographie de thorax permet de voir une masse dans le médiastin, la présence de liquide dans la plèvre ou le péricarde.

Le scanner n'est pas indispensable dans la phase initiale du diagnostic des lymphomes étendus. Dans ce cas, l'échographie abdominale et la radiographie de thorax suffisent pour préciser l'extension régionale du lymphome. Le scanner est donc utilisé pour le bilan local d'un lymphome de la sphère O.R.L., pour le bilan d'un lymphome de stade I ou de stade II abdominal pour confirmation du stade localisé ou pour repérage avant biopsie à l'aiguille.

Dans le cadre du suivi, le scanner est aussi pratiqué, surtout pour les lymphomes O.R.L. et médiastinaux et pour confirmer ou infirmer la présence d'une masse abdominale persistante.

¹**Diaphragme** : Muscle puissant qui sépare la cage thoracique de l'abdomen et qui joue un rôle majeur dans la respiration.

6.3 Bilan initial d'extension

Les examens complémentaires nécessaires sont peu nombreux et doivent être faits rapidement. Ils comprennent :

- ▶ Une radiographie du thorax et du cavum ;
- ▶ Une échographie abdominale. Cet examen est essentiel pour le bilan initial et pour la surveillance, mais doit être réalisé par un échographiste entraîné ;
- ▶ Un prélèvement de moelle osseuse. Cet examen des cellules de la moelle osseuse sera fait de préférence sur 2 secteurs, car il est possible de voir des résultats discordants. Elle est suffisante pour les lymphomes de Burkitt et les lymphomes lymphoblastiques ;
- ▶ Une biopsie médullaire n'a d'intérêt que dans le cas d'un lymphome à grandes cellules, et en particulier s'il est anaplasique à grandes cellules ;
- ▶ Une ponction lombaire. L'étude cytologique¹ du Liquide Céphalo-Rachidien est essentielle ;
- ▶ Un bilan biologique incluant une Numération, Formule Sanguine, le dosage des LDH², un dosage de la concentration des ions du sang et de dosage de l'acide urique dans le sang. Ceci permettra de diagnostiquer et de suivre l'évolution du syndrome de lyse³ tumorale. Le syndrome de lyse tumorale associe plusieurs anomalies du métabolisme qui peuvent survenir spontanément au diagnostic, qui sont provoquée par la destruction rapide d'un nombre important de cellule dès la mise en route de la chimiothérapie. Les mesures de prévention de ce syndrome de lyse tumorale doivent être mises en place rapidement après le diagnostic de lymphome.

6.4 Examens optionnels selon le contexte

Selon la localisation initiale et le contexte clinique, d'autres examens seront réalisés comme un scanner de la tête et du cou ou une scintigraphie osseuse. La Tomographie par Emission de Positron (ou PET scan) aura sans doute une place importante pour l'étude des masses qui persistent, mais en 2003, sa valeur reste encore à démontrer chez l'enfant.

Selon les résultats des examens ainsi réalisés, une classification du LNH va pouvoir être effectuée. La classification d'Ann Arbor utilisée chez l'adulte n'est pas adaptée à l'enfant en raison de la prédominance des formes extra-ganglionnaires. La classification la plus utilisée est la classification du St Jude Hospital, encore appelée classification de Murphy. Les stades étendus, stades III et IV de Murphy, sont les plus fréquents, représentant plus de 75% des cas.

¹Etude cytologique : Examen des cellules au microscope

²LDH : La LacticoDésHydrogénase est une enzyme dont la concentration peut augmenter dans le sang lors de destruction cellulaire. Elle est élevée dans bon nombre de situations tumorales : leucémies, lymphomes en particulier, mais aussi lors d'infarctus du myocarde.

³Lyse : Destruction brutale et massive de grandes quantités de cellules tumorales sous l'effet du traitement.

6.5 Bilan général et métabolique

A l'arrivée dans le centre de soins et pendant les premiers jours du traitement, un enfant porteur d'un lymphome est exposé à des problèmes nombreux, complexes et intriqués qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Il est essentiel de les repérer, de les évaluer et de les prendre en charge de façon adaptée, dans un centre spécialisé.

7 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Le pronostic actuel des LNH est bien meilleur que dans les années 70, grâce à l'utilisation rationnelle des agents de chimiothérapie.

7.1 Chimiothérapie

La chimiothérapie est le mot clé du traitement du LNH de l'enfant. C'est une tumeur tout à fait chimio-sensible. Les stratégies thérapeutiques sont différentes selon la classification cellulaire du LNH.

▶ Lymphomes de Burkitt ou lymphomes similaires

Le traitement des lymphomes de Burkitt localisés est court, durant quelques mois, et intensif. On associe deux cures de COPAD. C'est seulement dans le cas de ces formes localisées qu'il n'est pas nécessaire de réaliser une prophylaxie neuroméningée⁴.

Dans les formes avec extension locale et régionale, on renforce la chimiothérapie elle-même et surtout la prévention de l'atteinte du système nerveux central par le méthotrexate à haute dose.

Dans les formes diffuses, on instaure une chimiothérapie en 3 phases : induction, consolidation et réinduction.

Ces associations thérapeutiques ont démontré leur efficacité et seront adaptées au volume tumoral, à l'extension tumorale, à l'atteinte de la moelle osseuse et neuro-méningée. La prophylaxie neuro-méningée est donc administrée à tous les patients sauf dans le cas des très exceptionnelles formes localisées et totalement retirées.

▶ Lymphomes lymphoblastiques

La chimiothérapie des lymphomes lymphoblastiques comprend un grand nombre de drogues différentes et commence par un traitement intensif au début qui se prolonge (1,5 à 2 ans). La prophylaxie neuro-méningée est systématique.

⁴La prophylaxie neuro-méningée vise à prévenir le développement de cellules tumorales dans le LCR. Elle consiste à administrer, des médicaments ayant une bonne pénétration dans le système nerveux central ou du Méthotrexate directement dans la cavité qui contient le LCR.

► Lymphomes à grandes cellules B

Les lymphomes à grandes cellules B seront traités comme les lymphomes de Burkitt, avec une efficacité comparable Voir Annexe 3 schéma 5

► Lymphomes anaplasiques à grandes cellules

Les lymphomes anaplasiques seront traités de manière intensive et assez courte avec des schémas proches de celui du traitement des lymphomes de Burkitt. La guérison est actuellement de 70 à 80%, même si le taux de rechute est de 30 à 50%.

► Lymphomes récidivants

Compte tenu des taux de guérison actuellement élevés, il n'y a pas d'indication à faire des chimiothérapies lourdes suivies d'une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques, chez des patients en première rémission. Les indications sont devenues très rares et limitées aux premières rémissions partielles et aux rechutes ayant répondu à un traitement de deuxième ligne.

7.2 Chirurgie

La chirurgie n'a plus d'indication dans le traitement des lymphomes. Sa place est limitée :

- à la biopsie permettant en même temps l'ablation complète d'une tumeur très localisée qui bénéficiera ultérieurement d'un traitement peu intensif ;
- à l'ablation éventuelle d'une masse résiduelle lors d'un bilan de rémission, pour faire la part entre une tumeur nécrosée¹ et un reste de cellules tumorales actives ;
- au traitement d'une complication chirurgicale abdominale.

7.3 Radiothérapie

Les lymphomes, surtout les lymphomes non Burkitt, sont des tumeurs radio-sensibles. Cependant la radiothérapie n'a plus sa place dans leur traitement. Il s'agit d'une thérapeutique locale dans une maladie potentiellement ou effectivement générale, qui ajoute au traitement une toxicité immédiate et à long terme. Il reste de très rares indications de la radiothérapie : irradiation d'une masse persistante dans le médiastin², irradiation du système nerveux central en cas d'atteinte méningée initiale.

8 GUERISON ET SUIVI

Les progrès thérapeutiques des lymphomes non-Hodgkiniens de l'enfant ont été considérables pendant

les dernières années puisque le taux de guérison est actuellement de 70 à 90%, alors qu'avant 1970, ce taux était de 5 à 30%. Ces progrès ont été faits sans l'utilisation de nouveaux produits, puisque tous ceux actuellement utilisés étaient connus dans les années 1970. La prise en charge plus précoce des enfants, la meilleure connaissance et la prise en charge des complications, l'utilisation plus rationnelle des produits expliquent ces progrès spectaculaires. Parallèlement à ces progrès thérapeutiques, l'intensité et/ou la longueur des traitements ont été diminuées pour réduire leurs complications lointaines possibles.

¹**Nécrose** : Tissu comportant un grand nombre de cellules mortes

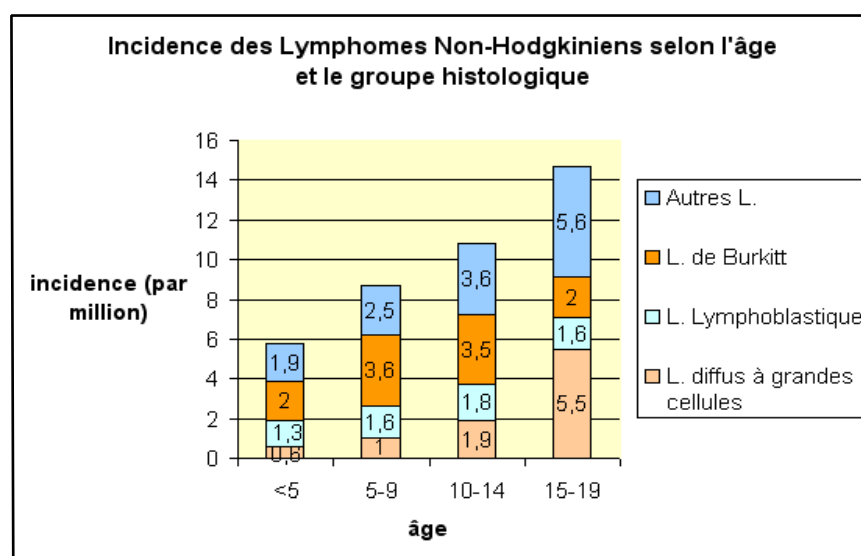
²**Médiastin** : Région médiane du thorax juste en arrière du sternum. Elle comprend l'œsophage, la trachée et les bronches, le cœur, les grosses artères et veines du thorax, des nerfs et des ganglions.

► Annexes

Sommaire

Annexe 1 Epidémiologie des lymphomes non-hodgkiniens	Page 9
Annexe 2 Classification de l'extension des lymphomes non-hodgkiniens de l'enfant	Page 9
Annexe 3 Traitements des lymphomes non-hodgkiniens <i>Schémas 1 à 5</i>	Page 10

Annexe 1 Epidémiologie des lymphomes non-hodgkiniens



Le nombre de nouveaux cas de lymphomes non-hodgkiniens varie selon l'âge et le groupe histologique

Répartition des lymphomes non-hodgkiniens selon l'âge

	Enfant	Adolescent	Adulte	
	<15 ans	15-19 ans	20-40ans	>40 ans
► Nombre de nouveaux cas par an pour 100000 personnes	1	1,5	2-10	>15
► Répartition (en %)				
Lymphoblastique	35	20	2	
A grandes cellules	15	40	40	
Autres	<1	5	55	

Le nombre de nouveaux cas augmente, quel que soit l'âge, du Nord vers le Sud et de l'Est vers l'Ouest.
 Pour le gradient Nord-Sud : le nombre de nouveaux cas par an pour 100 000 habitants est de 5.3 en Amérique du sud et de 12.6 au Canada, de 7.5 en Espagne et de 8.1 en Norvège.
 Pour le gradient Est-Ouest : le nombre de nouveaux cas par an pour 100 000 habitants est de 3.9 en Chine, de 11.8 en France et de 13.0 aux USA.

Annexe 2

Classification de l'extension des lymphomes non-hodgkiniens de l'enfant

Classification du St Jude Hospital ou classification de Murphy

▼ Stades (fréquence en %)	▼ Extension du lymphome non hodgkinien
I (5%)	Une localisation unique, ganglionnaire ou extra-ganglionnaire, en dehors de l'abdomen ou du médiastin.
II (13%)	Une localisation digestive unique (le plus souvent de la région iléo-caecale) sans ou avec atteinte du 1 ^{er} relais ganglionnaire mésentérique, extirpable de façon segmentaire ou Deux (ou plus) localisations ganglionnaires et/ou extra-ganglionnaires du même côté du diaphragme
III (53%)	Localisations ganglionnaires et/ou extra-ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme, ou tumeur primitive intra-thoracique, ou localisation abdominale étendue, ou tumeur para-spinale ou épidurale.

La fréquence selon les stades est celle observée parmi les 433 malades traités à l'Institut Gustave-roussey, de 1974 à 1987

Annexe 3 Traitements des lymphomes non-hodgkiniens

Schéma 1

Traitement du Lymphome de Burkitt localisé : chimiothérapie courte			
Evaluation initiale	COPAD1	COPAD2	Bilan final
	S1	Dès que possible après COPAD1	

Schéma 2

Traitement du Lymphome de Burkitt d'extension loco-régionale : renforcement de la prévention de l'atteinte du système nerveux central par le méthotrexate à haute dose										
Evaluation initiale	COP	Bilan	COPADMI	Bilan	COPADM2	Bilan	CYMI	Bilan	CYM2	Bilan final
	S1		S4		S7		S10		S13	

Schéma 3

Traitement du lymphomes de Burkitt diffus : Succession de chimiothérapie de type induction, consolidation, réductions															
Evaluation initiale	COP	Bilan	COPADMI	Bilan	COPADM2	Bilan	CYVE1	Bilan	CYVE2	Bilan	Seq1	Seq2	Seq3	Seq4	Bilan final
	S1		S4		S7		S10		S13		S18	S23	S28	S33	

Schéma 4

Traitement du Lymphome lymphoblastique : chimiothérapie comprenant un grand nombre de drogues différentes, intensive au début et prolongée (1,5 à 2 ans)										
Evaluation initiale	INDUCTION	Bilan	MACAO	Bilan	INTERPHASE	Bilan	INTENSIFICATION	Bilan	REINDUCTION	Bilan final
	(réparti sur 5 semaines)		2 fois (réparti sur 8 semaines)		2 fois (réparti sur 4 semaines)		(réparti sur 6 semaines)		REINDUCTION REINDUCTION REINDUCTION REINDUCTION REINDUCTION REINDUCTION	
ENTRETIEN (Pendant 6 à 12 mois)										

Schéma 5

Traitement du Lymphome anaplasique :						
Evaluation initiale	MINI CURE INITIALE	Bilan au 5 ^e jour	CURE 1 :	Alternance des cures 1 et 2 à 3 reprises pendant 16 semaines	CURE 2 :	Bilan final
	Dexaméthasone (J1 à J5) Endoxan (J1 & J2) Intra-Théquale (J1) J1 à J5		Dexaméthasone Cytarabine Holoخان HD Methotrexate VP 16 Intra-Théquale S1 à S3		Dexaméthasone Endoxan HD Methotrexate Adriamycine Intra-Théquale S4 à S6	
Dans certains cas : Velbé heb domadaire S16 à S22						