

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION - DISCIPLINE - TRAVAIL

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UFR DES SCIENCES MEDICALES

MEMOIRE

Année : 2005-2006

N°.....

En vue de l'obtention du

CERTIFICAT D'ETUDES SPECIALES
D'HEMATOLOGIE CLINIQUE

EVALUATION DES PROTOCOLES CMA ET CMA
RENFORCE DANS LE TRAITEMENT DES LYMPHOMES DE
BURKITT DANS LE SERVICE D'HEMATOLOGIE CLINIQUE
DU CHU DE YOPOUGON

Présenté par

FATOU SAMBA DIAGONDIAYE

Responsable du C.E.S

Professeur SANGARE AMADOU

Directeur du Mémoire

Professeur KOFFI K. Gustave



SOMMAIRE

| | |
|------------------------------------------------|----|
| INTRODUCTION | 3 |
| I- GENERALITES | 6 |
| I-1 Historique..... | 7 |
| I-2 Epidémiologie..... | 7 |
| I-3 Etiopathogénie..... | 8 |
| I-4 Aspects cliniques..... | 10 |
| I-5 Diagnostic..... | 13 |
| I-6 Bilans et classification..... | 15 |
| I-7 Pronostic et évolution..... | 16 |
| I-8 Traitement..... | 18 |
| II- MATERIEL ET METHODES | 25 |
| II-1 Matériel d'étude..... | 26 |
| II-2 Méthodes d'étude..... | 26 |
| II-3 Caractéristiques liées au traitement..... | 27 |
| II-4 Analyse des éléments pronostiques..... | 28 |
| III- RESULTATS | 31 |
| III-1 Aspects épidémiologiques..... | 32 |
| III-2 Aspects cliniques et paracliniques..... | 33 |
| III-3 Aspects thérapeutiques..... | 35 |
| III-4 Etude de la survie..... | 37 |
| III-5 Etude analytique..... | 39 |
| III-6 Etude analytique de la survie..... | 42 |
| IV- DISCUSSION | 45 |
| IV-1-Donnees descriptives..... | 46 |
| IV-2 Données analytiques..... | 48 |
| IV-3 Etude de la survie..... | 50 |
| CONCLUSION | 51 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 54 |
| ANNEXE | 57 |

INTRODUCTION

La maladie de BURKITT est une affection maligne développée aux dépens du tissu lymphoïde, caractérisée par la prolifération lymphoblastique des cellules B particulières appelées cellules de BURKITT. Au plan nosologique, le lymphome de BURKITT est classé dans le groupe des lymphomes malins non hodgkiniens.

Classiquement, on lui reconnaît quatre caractéristiques essentielles :

- ❖ Sa distribution géographique préférentielle dans les pays tropicaux ;
- ❖ Son tableau clinique dominé par les localisations maxillo-faciales et abdominales ;
- ❖ sa fréquente association au virus d'EPSTEIN BARR (EBV) ;
- ❖ Son extrême sensibilité à la chimiothérapie.

C'est une affection grave et fréquente, dont le taux d'incidence atteint en Afrique un cas pour dix mille (10000) habitants. De ce fait elle mériterait d'être considérée comme un réel problème de santé publique. Il est certain qu'une meilleure connaissance de ces aspects épidémiologique et clinique permettrait de définir une politique globale de prise en charge des patients.

Classiquement la maladie de BURKITT touche essentiellement, les enfants entre 2 et 12 ans issus généralement des milieux socio-économiques défavorisés.

Elle se présente classiquement sous forme de tumeur maxillo-faciale dans plus de 40% des cas ou encore sous forme de tumeur abdominale dans environ 40 % des cas. Les autres localisations représentent environ 20 % et parmi elles, les localisations neuroméningées et médullaires sont les plus fréquentes compte tenu du neurotropisme de ces cellules de BURKITT.

Il existe une dualité nosologique :

- forme sporadique :
 - présente dans les pays occidentaux
 - forme agressive et de haut grade de malignité
- forme endémique : maladie de burkitt spécifique a la race noire africaine
 - distribution géographique particulière (critere de hadow)
 - présentation clinique particulière

Il existe une dualité thérapeutique :

- La polychimiothérapie intensive est très agressive dans le lymphome sporadique et nécessite d'une réanimation hématologique (protocole COPAD, COPADM)
- monochimiothérapie ou polychimiothérapie allégée dans la maladie de Burkitt (protocole N'krumah et protocole CM)

Les protocoles de chimiothérapie intensive calqués sur l'Occident sont à l'origine d'une mortalité élevée.

Les protocoles allégés, quand à eux sont associés à des risques de rechute élevée

Depuis 1994 le service d'Hématologie Clinique a élaboré sous la direction du professeur SANGARE Amadou, un protocole de chimiothérapie de type *C.M.A* : protocole mi-lourd mi-léger qui a permis d'enregistrer les premiers cas de guérison depuis l'ouverture du service

Les objectifs de notre étude sont d'évaluer les protocoles CMA et CMA renforcés dans le traitement des lymphomes de Burkitt diagnostiqués au service d'Hématologie Clinique du CHU de YOPOUGON.

Les objectifs spécifiques de notre étude sont de :

- préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives
- d'évaluer l'impact pronostique sur la survie par rapport au type de protocole thérapeutique utilisé
- évaluer la survie selon le type de protocole utilisé

I - GENERALITES

I-1 HISTORIQUE

L'histoire de la maladie de Burkitt débute en 1958 lorsque **Denis BURKITT**, chirurgien à Kampala, publie une série d'observations de tumeurs maxillo-faciales particulières à l'enfant africain ; l'existence de ces tumeurs était connue depuis longtemps en Afrique intertropicale [6].

A partir de cette publication, **Denis BURKITT** entreprend des voyages d'étude de la maladie à travers l'Ouganda et l'Afrique de l'Est qu'il dénomma "The Long Safari Tumor".

Il établit ainsi la répartition géographique, envisage le rôle des conditions climatiques et évoque la responsabilité d'un agent infectieux transmissible par un arthropode vecteur (le moustique) [6,7].

Les aspects histopathologiques seront établis en 1960 par **O'CONOR** et **DAVIES**, puis en 1961 par **O'CONOR** et **BURKITT** qui décrivent des cellules lymphoïdes immatures avec des histiocytes donnant l'aspect en "ciel étoilé" [6].

En 1963, **WRIGHT** fait la distinction entre la cellule observée dans la tumeur de Burkitt et les cellules des autres lymphosarcomes.

La même année (1963), à Paris, les membres participants au symposium sur les tumeurs lymphoréticulaires en Afrique recommandent la dénomination de maladie de Burkitt [3,4,6].

En 1964, **EPSTEIN** et **BARR** isolent un virus du groupe herpes dans une lignée établie à partir des cellules d'un lymphome de Burkitt africain, le virus d'Epstein Barr [6, 7, 8].

En 1967, un groupe de pathologistes fixe les critères cytologiques et histologiques. Il s'agit d'un lymphome malin indifférencié [8]. Sur le plan immuno-cytologique, c'est une prolifération monoclonale de cellules B.

Au cours des années 1970, après la période des découvertes, l'étude des cas de lymphome de Burkitt africain rapporte des connaissances sur les manifestations cliniques immunocytogénétiques et thérapeutiques.

En effet, en 1972, **MANOLOV** et **MANOLOVA** démontrent l'existence d'anomalies chromosomiques communes à types d'allongement du bras long du chromosome 14 (14q+), de translocation t(8,14) ; t(8,12).

En Côte d'Ivoire, cette tumeur des maxillaires était décrite en 1952 par **VILASCO J.** [26] sous la dénomination de lymphosarcome lymphoblastique.

I-2 EPIDEMIOLOGIE

I-2-1 Distribution géographique

Le lymphome de Burkitt est une maladie ubiquitaire inégalement répartie d'un continent à un autre et même à l'intérieur d'une même région géographique [26].

Sous sa forme classique, celle décrite par Burkitt, le lymphome de Burkitt s'observe en Afrique dans une zone appelée "la ceinture transafricaine de la maladie de Burkitt". Cette zone est située de part et d'autre de l'équateur entre les 15° de latitude Nord et sud, large d'environ 20.000 km. Elle est ainsi limitée au Nord par une ligne joignant Dakar à Djibouti et au sud, une ligne joignant l'Angola à la Rhodésie (actuel Zimbabwe). Cette ceinture correspond à une région répondant à des critères géographiques et climatologiques décrits par **HADDOW** :

- une pluviométrie élevée et qui reste supérieure à 500 mm par an,
- une température minimale qui ne descend point au-dessous de 15°C,
- une altitude inférieure à 1500 m (5000 pieds selon **Denis BURKITT**) au niveau de l'équateur et à 900 m (3000 pieds selon **Denis BURKITT**) vers l'Afrique du Sud.

Au-dessus de 1500 m, l'incidence de la maladie devient nulle. Depuis la description princeps de **Denis BURKITT**, de multiples travaux ont été faits à travers le monde montrant

l'étendue de l'affection. Cependant l'Afrique et en particulier l'Afrique intertropicale en reste le lieu de prédilection [17, 18, 21].

I-2-2 Fréquence et incidence

Sa prévalence est de 1,6 à 5 cas pour 100.000 habitants et son incidence tend vers un nouveau cas pour 10.000 habitants par an.

En Côte d'Ivoire, le lymphome de Burkitt représente la tumeur de l'enfant la plus fréquente avec environ 43 % des cas.

C'est la première hémopathie maligne avec 62 % des cas.

Ainsi cette incidence en zone de forêt est en moyenne de 4,95 cas pour 100.000 habitants contre 0,78 cas en zone de savane. Elle est beaucoup plus forte dans la région d'Agboville (15,11) et plus faible dans la région de Séguéla (0,63) [26].

L'affection bien que très fréquente en Afrique noire, reste cependant une maladie ubiquitaire dont l'incidence est plus élevée dans les pays intertropicaux que dans les pays tempérés où des cas sporadiques se rencontrent : en Amérique du Nord, en Turquie, en Europe, en Australie, au Japon

En Afrique du Nord, la fréquence de la maladie est beaucoup plus faible que dans les régions endémiques d'Afrique noire, mais néanmoins plus élevée qu'en Europe [12].

I-2-3 Age

Le lymphome de Burkitt est avant tout une maladie de l'enfant touchant préférentiellement les tranches d'âge de 2 à 14 ans. Il est exceptionnel avant 1 an et après 25 ans [3, 4, 6, 7, 10].

I-2-4 Sexe

La tumeur semble toucher préférentiellement les garçons que les filles avec un sexe ratio de 2,6 en Côte d'Ivoire [25, 26].

I-2-5 Niveau socio-économique

Les facteurs socio-économiques concourant à un état de malnutrition ou de dénutrition, d'hygiène sanitaire précaire sont favorables à la survenue du lymphome de Burkitt, du fait même de la dépression immunitaire qu'ils induisent ou du développement d'agents parasitaires ou infectieux dont le rôle n'est pas négligeable dans l'étiopathogénie.

I-3 ETIOPATHOGENIE

I-3-1 Facteurs étiologiques

I-3-1-1 Le virus d'Epstein Barr (EBV)

C'est le principal facteur étiologique. Son rôle a été soupçonné sur trois arguments :

- l'existence d'un titre d'anticorps anti-VCA particulièrement élevé dans le sérum des enfants atteints de la maladie de Burkitt
- la présence dans les cellules tumorales d'antigènes nucléaires viraux (EBNA ou « Epstein Barr nuclear antigen ») et de génomes du virus intégrés dans l'ADN de ces cellules (de 1 à 30 copies par cellule)

Cependant il faut noter que l'infestation par l'EBV n'est ni suffisante ni nécessaire pour faire la maladie. En effet le lymphome de Burkitt, associé au virus dans 96 % des cas dans les zones endémiques d'Afrique, ne l'est pas chez 15 % environ des sujets d'Europe ou d'Amérique du Nord [7] d'une part, et d'autre part la maladie peut apparaître, mais avec une fréquence 50 fois plus faible en l'absence du virus.

I-3-1-2 Le paludisme endémique

Il est évoqué comme cofacteur favorisant l'action oncogène du virus d'Epstein Barr [4,6,7].

En effet il existe une corrélation entre la fréquence de la maladie de Burkitt et celle du paludisme, très intense dans les zones où la fréquence de la maladie de Burkitt est élevée, alors que dans les zones où le lymphome de Burkitt est moins fréquent, le paludisme est moins répandu et moins grave [6, 7, 17, 18].

C'est le seul facteur qui permet d'expliquer de façon satisfaisante la répartition géographique du Burkitt de type africain.

I-3-1-3 Les dysfonctionnements immunitaires

C'est l'association d'une infection par EBV et du déficit immunitaire qui constitue le facteur de risque majeur de la maladie. En Afrique noire, ce déficit immunitaire est causé par la malaria, et en Afrique du Nord peut être par la malnutrition. Dans les pays industrialisés, la baisse des défenses immunologiques dans les lymphomes liés à l'EBV est due à d'autres causes telle la transplantation d'organes [23].

En dehors de quelques observations décrites dans le déficit immunitaire lié au chromosome X, les lymphomes de Burkitt sont exceptionnels après déficits immunitaires congénitaux ou iatrogènes [7, 12].

I-3-1-4 Les anomalies cytogénétiques

Des anomalies cytogénétiques sont toujours retrouvées dans les deux types de lymphome de Burkitt. Il s'agit de translocations réciproques mettant en jeu le chromosome 8 et un autre chromosome tel le chromosome 14 ou le chromosome 22 : t (8q-14q+) et t (8q-22q+). Ces anomalies ont pour effet d'activer les oncogènes C-myc et B-lym.

L'étude de ces différents facteurs étiologiques a fait émettre l'hypothèse qu'en l'absence d'un agent véritablement spécifique, la maladie de Burkitt peut n'être qu'une réaction particulière d'un organisme soumis à des agressions diverses.

I-3-2 Schéma de la pathogénie

Deux scénarios de lymphomagénèse ont été élaborés.

I-3-2-1 Le schéma de KLEIN

Il comporte trois étapes successives :

- L'étape d'initiation

Elle conduit à l'immortalisation des cellules B. Elle n'est bien connue que pour les lymphomes de Burkitt africains.

Il s'agit de la primo-infection par EBV qui est transmis à l'hôte par la salive et infecte les cellules des glandes salivaires et du naso-pharynx.

La propagation de l'infection aux lymphocytes B se ferait en dentition mixte généralement, à l'occasion de la perte des prémolaires primaires, quand apparaissent sur la muqueuse gingivale des zones d'effraction.

L'infection des lymphocytes B est suivie de l'apparition d'un antigène nucléaire viral, de mitose et de production polyclonale puis monoclonale d'immunoglobulines dirigées contre plusieurs antigènes du virus. Il y a alors possibilité d'un cycle lytique (destruction de lymphocytes B par le virus) ou divisions successives de lymphocytes B infectés donnant naissance à des cellules immortalisées.

Dans la majorité des cas le virus restera latent dans le génome des cellules B lymphoblastoïdes sous le contrôle T spécifique anti-EBV.

- L'étape de prolifération

Elle correspond à l'expansion polyclonale de cellules B EBV positives. Elle fait suite soit à un défaut du contrôle immunitaire, soit à une réactivation secondaire (suite par exemple à un déficit immunitaire acquis), soit à d'autres facteurs tels le paludisme ou la malnutrition en Afrique. Cette absence de T contrôle, va conduire à une prolifération polyclonale de lymphocytes B. C'est un état prélymphomateux.

- L'étape de promotion

Elle résulte de la translocation d'un oncogène activé : le C-myc. Ceci modifie le système de régulation de la transcription des gènes, transformant une cellule lymphoïde en une cellule lymphomateuse, à l'origine du lymphome monoclonal.

La coopération avec un autre gène transformant le B-lym, est nécessaire à cette étape.

I-3-2-2 Le schéma de LENOIR et BORNKAMM

Il comporte également trois étapes : l'expansion polyclonale des cellules B, consécutive par exemple au paludisme en zone endémique ou à l'infection VIH, survenue d'une translocation chromosomique et dérégulation du C-myc, puis immortalisation des cellules B transloquées par l'EBV.

Dans ce scénario, la translocation myc-Ig et l'infection EBV restent les étapes fondamentales, mais la séquence des événements cellulaires est inversée : l'EBV infecte une cellule ayant déjà la translocation.

I-4 ASPECTS CLINIQUES

Lymphome diffus par définition, sa symptomatologie est marquée par la diversité des localisations tumorales, expliquant d'ailleurs la multiplicité des manifestations cliniques. Certaines manifestations cliniques cependant semblent plus fréquentes, ce sont les localisations maxillo-faciales et abdominales, qui caractérisent respectivement :

- le type africain
- le type européen ou sporadique.

I-4-1 Les localisations maxillo-faciales

Elles représenteraient jusqu'à ces dernières années la localisation la plus fréquente et la plus caractéristique de la maladie en zone endémique. Les tumeurs maxillo-faciales peuvent s'observer isolément mais le plus souvent, elles sont associées à d'autres localisations notamment abdominales. Au cours de la localisation maxillo-faciale de la maladie, elle intéresse par ordre de fréquence décroissante : le maxillaire supérieur, la mandibule, l'œil et l'orbite.

La symptomatologie fonctionnelle diffère selon le siège maxillaire ou orbitaire, mais l'expression clinique demeure la même : c'est la tumeur.

I-4-1-1 Les atteintes des maxillaires

Dominées par l'atteinte des maxillaires supérieurs, elles comportent deux phases :

a- Phase de début

Cette phase est caractérisée par une symptomatologie polymorphe parfois banale, justifiant le plus souvent le retard à la consultation. C'est l'interrogatoire des parents qui permet de retrouver les signes de début :

- Les douleurs dentaires : fréquentes, elles constituent le plus souvent le premier signe de la maladie.

Elles sont sourdes, d'intensité modérée, résistant aux antalgiques et pouvant occasionner des extractions dentaires malencontreuses

- Le déchaussement et la chute spontanée des dents : c'est le signe évocateur de la maladie. Il survient sans cause apparente et intéresse le plus souvent les molaires et les prémolaires. Il doit attirer l'attention surtout quand il survient chez l'enfant. A partir du point de chute de la dent, va apparaître une tuméfaction qui va augmenter rapidement de volume pour atteindre une taille monstrueuse à la phase d'état
- Les hémorragies sont en général :
 - o Une gingivorragie spontanée ou provoquée sans lésions de stomatite
 - o Une épistaxis de petite abondance
 - o Une rhinorrhée striée de sang.

Dans certains cas, aucun signe ne précède l'apparition de la tumeur.

b- Phase d'état ou phase tumorale

C'est à cette phase que les malades sont vus.

Le plus souvent, elle est caractérisée par des tumeurs entraînant une déformation monstrueuse de la face. Ces tumeurs sont en général indolentes, la peau en regard distendue et luisante, très souvent parcourue par des lacis veineux.

- Au niveau des maxillaires supérieurs, la tumeur se développe en avant, envahissant les parties molles, comblant le sillon naso-génien et distendant la joue. L'orifice nasinaire correspondant est aplati et peut être obstrué par un bourgeon tumoral très hémorragique. La lèvre inférieure est envahie et la bouche est déformée.

La tumeur bombe fréquemment dans la cavité buccale et comble le vestibule.

Elle est rose ou blanche, grisâtre, sale et saigne au moindre contact. Elle peut être bourgeonnante ou ulcéro-bourgeonnante et intéresse la voûte, le palais et le plateau alvéolo-dentaire en provoquant une anarchie dentaire.

L'extension de la tumeur se fait en arrière vers le voile, les piliers, le pharynx entraînant des troubles respiratoires souvent graves.

- Au niveau de la mandibule, la tumeur occupe une partie ou la totalité de la mandibule.

Elle peut également être associée à une tumeur des maxillaires supérieurs. Ces tumeurs mandibulaires bombent aussi dans la cavité buccale, intéressant le plateau alvéolo-dentaire et perturbant l'articulée dentaire normal. Elles s'étendent souvent vers le plancher buccal sous forme d'une masse oblongue, d'aspect blanc-grisâtre et sale. Elles peuvent également revêtir la forme d'une tumeur ulcéro-bourgeonnante, rarement nécrotique.

Ces volumineuses tumeurs maxillaires maintiennent la bouche ouverte et empêchent l'alimentation, conduisant inexorablement à une altération de l'état général et à une mort rapide.

I-4-1-2 Les atteintes oculo-orbitaires

Les tumeurs orbitaires s'observent, selon Denis BURKITT, dans 18 % des cas des localisations faciales, ce sont le plus souvent des tumeurs maxillaires extériorisées dans l'orbite ; elles entraînent un chémosis puis une exophtalmie qui peut devenir considérable, refoulant le globe oculaire en avant, et compromettant l'avenir de l'œil. L'inocclusion palpébrale peut provoquer une ulcération de la cornée puis une perforation et une panophtalmie.

I-4-2 Les localisations abdomino-pelviennes

Elles constituaient la deuxième circonstance de découverte de la maladie dans les pays de la “ceinture transafricaine de Burkitt” où elles représentent environ 30 % des cas. Leur fréquence est actuellement en nette progression.

En Côte d’Ivoire, les localisations abdominales sont plus fréquentes, mais très souvent associées à des localisations maxillo-faciales [9, 10, 11, 25, 26] ou autres localisations [3,11].

En dehors de l’Afrique, elles constituent la première circonstance de découverte. Les atteintes les plus fréquentes au cours de cette localisation sont digestives, ovariennes et retro-péritonéales.

I-4-2-1 Les atteintes digestives

a- Les atteintes intestinales

Elles sont fréquentes et peuvent se manifester par :

- des douleurs abdominales
- l’occlusion intestinale entraînant un tableau d’urgence chirurgicale
- la découverte d’une tumeur à l’examen de l’abdomen

Actuellement l’endoscopie et l’échographie peuvent aider au diagnostic, permettant ainsi de faire l’économie de la laparotomie.

Les atteintes intestinales sont le plus souvent associées à une atteinte des ganglions mésentériques.

b- Les atteintes gastriques

Elles seraient rares, faites de nodules tumoraux développées aux dépens de la séreuse. Leur découverte est généralement faite à l’endoscopie.

c- Les atteintes hépatiques

Elles sont rarement isolées et couramment contemporaines d’une atteinte retro-péritonéale.

Sur le plan clinique, il s’agit d’une hépatomégalie d’importance variable, ferme, à surface irrégulière ou bosselée, s’accompagnant souvent d’un ictère.

I-4-2-2 Les atteintes ovariennes

Elles représentent l’un des traits caractéristiques de la maladie ; Elles sont habituellement bilatérales.

Selon la plupart des auteurs, l’atteinte ovarienne se rencontre dans environ 20 % des petites filles atteintes de la maladie. C’est la plus fréquente des néoplasmes au Nigeria. L’atteinte ovarienne est toujours secondaire.

I-4-2-3 Les atteintes rétro-péritonéales

Elles sont fréquentes et représentent l’une des localisations habituelles de la maladie et sont dues le plus souvent à l’envahissement des reins.

En dehors de la tumeur rétro-péritonéale, l’attention peut être attirée sur le plan clinique par :

- une insuffisance rénale
- un syndrome néphrotique

Il s’agit de grosses tumeurs intéressant les reins et les surrénales et souvent associées à des ganglions latéro-aortiques.

1-4-3 Les localisations neuro-méningées

Elles représentent la troisième localisation de la maladie en Afrique après les localisations maxillo-faciales et abdominales. Leur fréquence serait d'environ 20 %.

Cliniquement, on peut avoir une paralysie (paraplégie), une atteinte cérébro-méningée, une atteinte des nerfs crâniens.

1-4-3-1 La paraplégie

Elle est la plus fréquente des manifestations neurologiques du lymphome de Burkitt.

Son installation est très rapide. Il s'agit d'une paralysie flasque d'emblée avec ou sans troubles sensitifs. Elle est due à une compression médullaire.

1-4-3-2 L'atteinte cérébro-méningée

Elle serait plus rare et se manifesterait par :

- des signes d'hypertension intracrânienne
- un syndrome méningé
- une altération de la conscience

1-4-3-3 L'atteinte des nerfs crâniens

Toutes les paires crâniennes peuvent être touchées. Mais selon N'KRUMAH et OLWENY [31.33], l'atteinte porte particulièrement sur :

- le moteur oculaire commun (III)
- le pathétique (IV)
- le moteur oculaire externe (VI)
- le facial (VII)
- rarement le pneumogastrique (X)

Ces atteintes du système nerveux central seraient rares au début de la maladie mais s'observeraient le plus souvent au cours de l'évolution. Le risque d'extension méningée est d'autant plus grand qu'il existe une localisation maxillaire ou orbitaire.

Une infiltration méningée est beaucoup plus fréquente lors des rechutes. La découverte de ces atteintes se fait surtout à l'examen systématique du liquide céphalo-rachidien.

1-4-4 Les autres localisations

Toutes les autres localisations peuvent se voir : splénoganglionnaires, osseuses, atteintes des parties molles, atteintes thoraciques, atteintes testiculaires, atteintes mammaires, atteintes cutanées et sous-cutanées etc.

I-5 DIAGNOSTIC

1-5-1 Diagnostic positif

Le diagnostic de la maladie de Burkitt doit être évoqué par le clinicien devant :

- une tumeur maxillaire (tuméfaction de la gencive avec comblement du sillon nasogénien et chute inappropriée des dents)
- une tumeur orbitaire
- une tumeur abdominale
- et même une paraplégie,

en tenant compte du caractère plurifocal de la tumeur et des arguments épidémiologiques.

Ainsi le diagnostic est en règle générale évident en présence d'une localisation maxillaire (isolée ou non), sur des arguments cliniques (la rapidité d'évolution, l'aspect de la tumeur) et les données épidémiologiques (âge, résidence habituelle en zone d'endémie). Par

ailleurs, les images radiologiques imposent immédiatement le diagnostic de tumeur maligne. La plupart des clichés montrent l'envahissement des parties molles avec rupture de la corticale. L'ostéolyse réalise tantôt des aspects pseudokystiques, aboutissant à une destruction importante des structures faciales.

Ailleurs, le processus refoule ces structures. Des images de construction anarchique se superposent aux images de lyse. Les clichés retro-orbitaires dans les zones dentaires sont caractéristiques : les dents paraissent littéralement suspendues dans le vide.

Le diagnostic est par contre plus délicat dans les tumeurs abdominales dont la symptomatologie peut être qualifiée de capricieuse. Le diagnostic est donc volontiers tardif, du fait aussi de la latence clinique. Dans cette forme abdominale, l'échographie, voir le scanner trouve leur importance pour l'affirmation de cette localisation.

Dans tous les cas, le diagnostic de certitude repose sur l'histologie : une biopsie pour examen anatomo-pathologique de la tumeur, ou même un examen cytologique après cytoponction d'une masse tumorale suffit pour confirmer le diagnostic.

Le diagnostic cytologique repose sur la découverte de la cellule de Burkitt. Il s'agit de cellules lymphoïdes jeunes de 10 à 20 µm de diamètre, dont le noyau arrondi ou ovalaire, parfois encoché, à chromatine finement granuleuse abritent 2 à 5 nucléoles proéminents. Les mitoses sont fréquentes. Le cytoplasme réduit autour du noyau, est toujours basophile et, fait important, renferme de nombreuses vacuoles lipidiques dans 90 % des cas, tandis que les granulations PAS positives sont rares (1 à 5 % des cellules). Son abondance en acide ribonucléique (ARN), le rend très pyroninophile [21, 22, 23].

L'examen histologique retrouve un aspect monomorphe fait de cellules de Burkitt basophiles, entre lesquelles s'intercalent des cellules macrophagiques de grande taille, à cytoplasme vacuolaire contenant des débris nucléaires phagocytés : ce sont des cellules claires uniformément réparties au sein de la masse sombre des cellules rondes qui ont fait évoquer l'aspect en "ciel étoilé".

Cet aspect en "ciel étoilé" ne serait cependant pathognomonique de lymphome de Burkitt.

La preuve biologique formelle peut être difficile à faire dans certains cas comme les localisations méningées, quand le LCR est pauvre en cellules, toujours un peu altérées, et dont la classification cytologique est incertaine. Il semble alors que le dosage des anticorps anti-capside du virus d'Epstein Barr (anticorps anti-VCA) puisse être d'un appoint précieux : lorsque le titre d'anticorps est supérieur à 1/640, il existe une très forte présomption diagnostique en faveur de la maladie de Burkitt.

1-5-2 Diagnostic différentiel

Il peut être envisagé en fonction des différentes localisations.

1-5-2-1 Devant une localisation maxillo-faciale

a- Devant une tumeur faciale

- **Fébrile**

Le diagnostic se discute avec :

- une cellulite
- un phlegmon
- un ostéophlegmon,

pour lesquels, l'absence de masse dans la cavité buccale et d'hyperleucocytose à l'hémogramme constitue un élément d'élimination. La biopsie avec examen anatomo-pathologique viendra confirmer le diagnostic de lymphome de Burkitt.

- **Non fébrile**

On discutera :

- Le sarcome d'EWING

C'est un hématosarcome à localisation osseuse qui s'observe essentiellement chez l'enfant et chez l'adolescent mais rare avant 5 ans et après 25 ans. La radiographie montre une image caractéristique en "bulbes d'oignon".

A un stade avancé, seul l'examen histologique peut aider à faire la différence.

- Le sarcome à myéloblastes
- Le sarcome ostéogénique
- La dysplasie fibreuse ou ostéite fibreuse

b- En présence d'une tumeur orbitaire

Seule la cellulite peut entraîner une exophtalmie aussi rapidement évolutive que les tumeurs réticulaires de l'enfance. A un stade avancé, elle donnerait un rétinoblastome.

I-5-2-2 Devant une localisation abdominale

a- Dans les deux sexes

Le néphroblastome ou tumeur de WILMS ou dénocarcinome embryonnaire du rein

- Le sympathoblastome abdominal

b- Chez la petite fille

Le diagnostic se discute en cas de localisation ovarienne avec :

- Les tumeurs de la granulosa
- Une néoplasie ovarienne

L'histologie est indispensable au diagnostic.

I-6 BILANS ET CLASSIFICATION

I-6-1 Bilan d'extension

Il consiste à rechercher toutes les localisations de la maladie. Ce bilan est bien sûr d'abord clinique, par la recherche méthodique des signes d'appel et des éléments du syndrome tumoral ; mais aussi paraclinique, comprenant :

- une radiographie pulmonaire et/ou des tomographies thoraciques et/ou un examen tomodensitométrique à la recherche d'adénopathie ou de tumeur médiastinale, d'atteintes pleuro-pulmonaires, cardiaques
- une échographie abdominale ou une lymphographie ou un examen tomodensitométrique abdominal à la recherche de toutes les localisations abdominales.
- des clichés radiologiques du squelette selon les signes d'appel
- la recherche systématique d'une atteinte du SNC par une cytologie du LCR après ponction lombaire, en s'aidant si nécessaire de la glycorachie et de la protéinorachie
- un envahissement médullaire par un myélogramme ou mieux une biopsie ostéomédullaire une cytoponction de masses ou d'organes suspects (tuméfactions, nodules mammaires ...)

I-6-2 Classifications

- Le bilan d'extension permet de définir le stade de gravité de la maladie selon la *classification de MURPHY*

❖ *Classification de MURPHY*

- Stade I : Une tumeur extra-ganglionnaire ou un seul territoire ganglionnaire, à l'exclusion du médiastin ou de l'abdomen
- Stade II :
 - Deux atteintes ganglionnaires et/ou extra-ganglionnaires du même côté du diaphragme

- Tumeur localisée au tube digestif avec ou sans atteinte des ganglions mésentériques satellites
- Stade III :
 - Plusieurs atteintes ganglionnaires et/ou extra-ganglionnaires des deux côtés du diaphragme
 - Toute tumeur primitive intra-thoracique
 - Toute tumeur primitive abdominale dépassant le tube digestif et les ganglions mésentériques
- Stade IV : Atteintes neuro-méningées et/ou médullaire initiale, quelles que soient les autres localisations.

I-7 PRONOSTIC ET EVOLUTION

I-7-1 Pronostic

Le lymphome de Burkitt fait partie des lymphomes de haut grade de malignité dans la classification internationale. C'est donc théoriquement un lymphome de mauvais pronostic. Cependant, la forme africaine est très chimiosensible, mais caractérisée par la survenue relativement précoce de rechutes. Son pronostic a favorablement évolué ces dernières années avec des taux de rémission chez l'enfant à :

- 90 % pour le stade I
- 75 % pour le stade II
- 70 % pour le stade III et IV de la classification de ZIEGLER.
- Ces résultats sont moins bons chez l'adulte d'après **NEDELLEC G.J. et Coll.**

I-7-1-1 Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques essentiels sont :

- L'atteinte méningée initiale qui est défavorable contrairement à l'atteinte médullaire
- L'atteinte ou l'envahissement testiculaire est un facteur de mauvais pronostic
- Le stade clinique initial corrélé à la classification de ZIEGLER
- La réponse initiale au traitement et en particulier l'obtention d'une rémission complète à l'issue de la première cure est un excellent facteur
- L'âge serait un facteur pronostique très important : les résultats étant meilleurs chez l'enfant.

Le taux de LDH reflète la masse tumorale dont l'importance est prédictive de la survenue de complications métaboliques dans les 48 heures suivant le début de la chimiothérapie.

Une insuffisance rénale chez ces patients viendra précipiter ce syndrome aigu de lyse tumorale, ainsi qu'un taux important d'acide urique dans le sang.

- L'augmentation du taux de bêta2 microglobuline est un mauvais pronostic ainsi que l'association SIDA-lymphome de Burkitt
- Enfin un taux très important d'anticorps anti-VCA (> 640 UI/l) est un mauvais pronostic.

I-7-1-2 Groupes pronostiques

❖ **Groupe de bon pronostic**

- Réponse initiale au traitement avec obtention d'une rémission complète à la première cure
- Survenu du lymphome de Burkitt chez l'enfant
- Les stades I et II de la classification de ZIEGLER
- Absence de localisation testiculaire ou neuro-méningée initiale

❖ **Groupe de mauvais pronostic**

- L'atteinte méningée initiale
- La présence de localisation testiculaire
- Les stades III et IV de la classification de ZIEGLER
- La survenue du lymphome de Burkitt chez l'adulte
- Le taux de LDH élevé (> 1000 UI/l)
- Le taux de bêta 2 microglobuline > 3 mg/l
- La survenue d'une insuffisance rénale

❖ **Groupe de pronostic intermédiaire**

Ce sont les patients qui ne répondent pas totalement à tous les critères d'un des groupes sus-cités.

I-7-2 Evolution

I-7-2-1 Evolution spontanée

Non traitée, le lymphome de Burkitt est fatal en 4 à 6 mois. Ceci du fait du génie évolutif particulier du lymphome de Burkitt dont le temps de développement est de 12 à 15 jours.

Cette évolution est émaillée de plusieurs complications parmi lesquelles :

- les hémorragies intra-tumorales ou extériorisées avec nécrose septique ou aseptique
- les surinfections bactériennes
- les infections de la sphère ORL et/ou stomatologique
- les méningo-encéphalites néoplasiques
- les troubles de la compression locale ou loco-régionale (cécité, obstruction aéro-digestive, occlusion intestinale, paraplégie).

I-7-2-2 Evolution sous traitement

La rapidité de l'évolution du lymphome de Burkitt permet aussi de juger rapidement de l'efficacité thérapeutique à tel point qu'en absence de rechute en un an, le malade peut être considéré comme guéri

Les décès sont souvent liés aux conséquences hématologiques de la phase d'induction et aux rechutes.

Les résistances thérapeutiques sont rares. Certaines complications peuvent être observées au cours du traitement du fait de la cytotoxicité des produits utilisés :

- toxicité médullaire entraînant une leucopénie voire une aplasie médullaire avec état infectieux, anémique et hémorragique
- lyse tumorale importante qui induit des perturbations hydro-électrolytiques et métaboliques importantes. Il s'agit du syndrome de lyse avec hyperkaliémie, hyperphosphorémie, hypocalcémie, hyperuricémie.

I-8 TRAITEMENT

I-8-1 Buts

Le traitement vise à :

- Détruire les cellules tumorales
- Prévenir et/ou traiter les complications
- Obtenir des guérisons.

I-8-2 Bilan préthérapeutique

I-8-2-1 Bilan de la maladie

a- Bilan d'extension

Il est d'abord clinique par l'examen minutieux de tous les appareils de l'organisme à la recherche des différentes localisations. Il est ensuite paraclinique basé sur :

- une échographie abdomino-pelvienne à la recherche de localisation abdominale, rénale, surrénalienne, splénique, hépatique, ovarienne et testiculaire
- une radiographie pulmonaire à la recherche de localisation pleuro-pulmonaire et médiastinale
- un myélogramme permettant la recherche d'un envahissement médullaire
- une ponction lombaire avec étude cytologique du LCR en vue de dépister les localisations neuro-méningées
- un cliché panoramique dentaire
- un scanner thoracique, cérébral et abdominal.

b- Bilan d'évolutivité

❖ Evolutivité clinique

Les signes cliniques d'évolutivité sont :

- Fièvre > 38° évoluant depuis plus de 8 jours sans cause infectieuse
- Amaigrissement > 10 % du poids corporel
- Sueurs nocturnes et profuses.

❖ Evolutivité biologique

Deux paramètres biologiques sont le reflet d'une masse tumorale importante :

- Le taux de bêta 2 microglobuline sérique > 3 mg/l
- Le taux de LDH > 1000 UI/l
- La NFS (leucocytose), la VS, le fer sérique et l'électrophorèse des protéides (alpha 2 et gamma globulines) sont les stigmates du syndrome inflammatoire.

I-8-2-2 Bilan du malade

Il permet de dépister d'éventuelles tares pouvant contre-indiquer le traitement.

Il comporte :

❖ L'hémogramme

Il apprécie l'état fonctionnel résiduel de la moelle, ce qui va conditionner l'intensité du traitement chimiothérapeutique et la réanimation hématologique.

❖ Le bilan biochimique

- l'azotémie
- l'uricémie, l'uricurie
- la créatininémie
- la glycémie
- la protidémie
- la calcémie

- les transaminases
- les bilirubines totale et conjuguée
- les tests de l'hémostase (TP, TCA, fibrinémie)
- la sérologie VIH
- l'ionogramme sanguin et urinaire

❖ Le bilan infectieux

- Examens bactériologiques, parasitologiques, mycologiques, viraux en cas de fièvre
- Radiographie pulmonaire à la recherche d'un foyer infectieux.

❖ Autres bilans

- Groupage sanguin ABO-rhésus
- Electrocardiogramme et échocardiographie au besoin.

I-8-3 Moyens thérapeutiques

I-8-3-1 Traitement non spécifique

Il consiste en une réanimation métabolique et hydro-électrolytique, hématologique et anti-infectieuse.

a- La réanimation métabolique et hydro-électrolytique

Il s'agit de :

- une hyperhydratation alcaline afin d'obtenir une diurèse de 100 à 150 ml/heure soit 2,5 litres/24heures
- un hypouricémiant type Allopurinol (ZYLORIC* 10 mg/kg/j chez l'adulte et 20 mg/kg/j chez l'enfant à débiter 24 heures avant le début du traitement
- une correction de tous les troubles métaboliques concernant la kaliémie, la phosphorémie et la natrémie.

b- La réanimation hématologique

Elle s'impose et est faite de :

- Transfusion du culot érythrocytaire en cas d'anémie sévère (taux d'hémoglobine inférieur à 5 ou 6 g/dl) ou en cas de signes d'intolérance
- Transfusion de culot plaquettaire en cas de thrombopénie avec risque imminent de saignement (taux de plaquettes $> 50.000 /mm^3$) sur la base de 1 unité internationale (UI) pour 10 kg de poids.

c- La réanimation anti-infectieuse

Consiste en :

- L'isolement en chambre individuelle en cas de neutropénie importante (polynucléaire neutrophile $< 1000 / mm^3$) et une antibiothérapie préventive à large spectre ou adaptée à l'antibiogramme au cours des épisodes fébriles
- L'utilisation d'antifongique systématique (FUNGIZONE* et potion de Saint-Louis pour les bains de bouche)
- Décontamination digestive par des antibiotiques non résorbables (COLIMYCINE*)
- Utilisation de facteurs de croissance (GCSF ou NEUPOGEN*) stimulant la maturation des cellules de la lignée granuleuse neutrophile, raccourcissant ainsi la durée de la neutropénie.

d- Les antiémétiques et antipyrétiques sont souvent nécessaires devant des vomissements et la fièvre.

I-8-3-2 La chimiothérapie

Est le traitement de choix et le moyen le plus efficace pour le lymphome de Burkitt. Les antimétabolites de base du lymphome de Burkitt (endémique ou non endémique) sont le cyclophosphamide (CPM), le méthotrexate (MTX), la vincristine (VCR), la cytosine-arabine (ARA-C). De nombreux protocoles ont été proposés. Citons :

Le protocole de BURKITT en Ouganda

D'après OLWENY CLM, KATONGOLE et Coll.

Cyclophosphamide ou ENDOXAN* : 1 à 2 doses de 30 à 40 mg/kg en IVD, à 2 à 3 semaines d'intervalle.

Le protocole classique

ENDOXAN* : 40 mg/kg ou 600 mg/m² en IVD

METHOTREXATE* : 1 mg/kg ou 15 mg/m² en IVD

+ METHOTREXATE* : 0,30 mg/kg ou 10 mg/m² en intrathécale pour la prophylaxie neuro-méningée. L'administration se fait en une cure tous les 8 à 10 jours.

Le traitement d'attaque comporte 6 cures en moyenne jusqu'à rémission complète.

Le traitement d'entretien : ENDOXAN* et METHOTREXATE* en IV une fois par mois.

Le protocole N'KRUMAH (Accra)

ONCOVIN* : 1,4 mg/m² IV à J1

ENDOXAN* : 750 mg/m² IV à J1

ARACYTINE* : 100 mg/m² IV ou sous-cutanée à 12 heures d'intervalle à J1, J2, J3

Administration : 3 cures à 2 à 3 semaines d'intervalle

+ METHOTREXATE* en intrarachidien : 0,3 mg/kg (15 mg/m²) tous les 2 jours en 6 injections au total.

Le protocole COPAD

Le COPAD de la société française d'oncologie pédiatrique (SFOP) a gagné pendant longtemps la faveur des thérapeutes. Il comporte :

Induction : 2 à 3 cures COPAD

Cyclophosphamide (ENDOXAN*) : 300 mg/m² de J1 à J4 en IV

Vincristine (ONCOVIN*) : 1,5 mg/m² à J1 et J8 en IV

Prednisone (CORTANCYL*) : 100 mg/m² de J1 à J15 décroissant jusqu'à J10, pers os ou IVD

Doxorubicine (ADRIPLASTINE*) : 60 mg/m² à J2 en IV

METHOTREXATE* : 15 mg/m² à J1 et J6 en intrathécale

Consolidation

radiation du crâne : 24 Grays et 35 Grays dans le stade IV

ARACYTINE* : 150 mg/m² à J2

Asparaginase : 1000 UI/kg/jour à J1 et J10

METHOTREXATE* : 15 mg/m² à J2, J6, J10 en intrathécale

➤ **Entretien**

Alternance mensuelle de :

- Vincristine : 1,5 mg/m² à J1
- Doxorubicine : 60 mg/m² à J1 et J8
- Vincristine : 1,5 mg/m² à J1
- Cyclophosphamide : 300 mg/m² à J1 et J7
- Aracytine : 150 mg/m² à J1 et J2
- Asparaginase : 1000 UI/kg à J1 et J7

La durée du traitement est de 1 an.

Les cures d'induction sont séparées par un intervalle de repos de deux semaines pendant lequel une réanimation hématologique est effectuée.

❖ Le protocole COPAD adapté (COPADM)

➤ Induction :

- Cyclophosphamide (ENDOXAN*) : 300 mg/m² de J1, J3, J5 et J7 en IV
- Vincristine (ONCOVIN*) : 1,5 mg/m² à J1 et J4 en IV
- Prednisone (CORTANCYL*) : 100 mg/m² de J1 à J15 décroissant jusqu'à J10, pers os ou IV
- Doxorubicine (ADRIBLASTINE*) : 60 mg/m² à J8 en IV
- METHOTREXATE* : 60 mg/m² à J2 et J6 en intrathécale

Administration : 2 à 3 cures à 2 semaines d'intervalle jusqu'à rémission complète.

➤ Entretien

Comporte 3 séquences mensuelles alternatives :

- Séquence I : Vincristine : 1,5 mg/m² IV J1
Cyclophosphamide : 300 mg/m² IV J1
- Séquence II : Cyclophosphamide : 300 mg/m² IV J1
Doxorubicine : 60 mg/m² IV J1
- Séquence III : Vincristine : 1,5 mg/m² IV J1
Cyclophosphamide : 300 mg/m² IV J1

Le traitement dure 6 mois.

❖ Le protocole VACM (BOIRON)

- Vincristine : 1,4 mg/m² en IVD
- Doxorubicine : 40 mg/m² en IVD
- Cyclophosphamide : 600 mg/m² en IVD
- Méthotrexate : 30 mg/m² en perfusion d'une heure dans 250cc de SGI 5%

Administration : Une cure toutes les deux semaines

Il correspond à un protocole intensifié responsable de toxicité digestive et hématologique importante.

❖ Le protocole CMA (SANGARE)

Institué au service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon (Côte d'Ivoire), il comporte :

- Cyclophosphamide : 40 mg/kg ou 600 mg/m² en IVD à J1
- Méthotrexate : 1mg/kg ou 15mg/m² en IVD à J1
- Aracytine* : 100 mg/m² en IV de J1 à J5, une semaine sur deux.

Une prophylaxie intrarachidienne hebdomadaire au cours du traitement d'attaque ou d'induction associant :

- Méthotrexate 10 mg/m²
- Aracytine* : 15 mg/m²
- Hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC) : 20 mg/m²

L'induction comporte 6 cures hebdomadaires, une fois sur deux avec l'Aracytine* (CMA) et une fois sur deux sans Aracytine* (CM) alternativement. Les cures de consolidation comprennent toujours de l'Aracytine* (CMA) administrées au rythme de :

- 3 cures mensuelles puis
- 3 cures trimestrielles puis
- 2 cures semestrielles et
- 1 cure annuelle

Au terme du traitement qui dure 3 ans, la guérison peut être affirmée en cas d'absence de rechute après obtention de la première rémission complète.

❖ Le protocole CMA RENFORCE (SANGARE) [25]

Il est indiqué dans les localisations maxillo-faciales et dans les échecs au CMA classique.

- Cyclophosphamide : 600 mg/m² en IVD à J1
- Méthotrexate 1g/m² en IVD à J1
- Aracytine® : 200 mg/m² en IVD de J1 à J15 une cure sur deux.

Déroulement de la cure

6 cures d'inductions comportant 3 cures CMA renforcées et 3 cures CM renforcées en alternance en une semaine d'intervalle

I-8-3-3 Les moyens adjuvants

❖ La corticothérapie

Elle est utilisée dans les formes où le phénomène inflammatoire est très marqué et dans les formes très évoluées de la maladie pour améliorer l'état général. Les substances les plus utilisées sont :

- la methyl-prednisolone
- la prednisone
- la dexaméthasone

❖ Lutte contre le virus Epstein Barr

Elle consiste en la prévention de l'infection par le virus Epstein Barr par des mesures d'hygiène alimentaire :

- abandon de l'habitude qui consiste à donner aux enfants de la
- nourriture préalablement mastiquée par la mère
- viande suffisamment cuite broyée ou pilée
- éviter de souiller la tétine, les assiettes, ou la cuillère de l'enfant par la salive adulte
- brosse à dents à usage personnel.

Mais surtout la vaccination précoce contre l'EBV très tôt après la naissance serait le meilleur moyen de prévention.

❖ Lutte contre le paludisme

I-8-3-4 Autres moyens

❖ La chirurgie

Les premières tentatives thérapeutiques furent chirurgicales ; mais elles ont été vite abandonnées car techniquement difficiles et peu efficaces.

En outre la moindre tentative chirurgicale peut être l'occasion d'une flambée suraiguë de la néoplasie.

❖ La radiothérapie

Elle est peu utilisée dans le traitement du lymphome de Burkitt malgré la sensibilité de la tumeur aux rayons X.

En Afrique, la radiothérapie conventionnelle utilisée est peu efficace car les cellules du lymphome de Burkitt ont une croissance particulièrement rapide et la tumeur a le temps de repousser entre deux séances de radiothérapie. Cette dernière peut provoquer en outre de violentes réactions cutanées d'ostéo-radionécrose.

1-8-4 Indications thérapeutiques

1-8-4-1 La chirurgie

La rapidité d'évolution et la plurifocalité possible réduisent les indications chirurgicales.

Elle reste cependant indiquée dans certaines circonstances telles que :

- une obstruction aéro-digestive haute imposant une trachéotomie d'urgence
- certains stades de compression médullaire
- ou dans un but diagnostique (biopsie) ou palliatif pour réduction de la réduction de la masse tumorale afin d'éviter le syndrome de lyse.

1-8-4-2 La radiothérapie

Elle est utilisée par certains auteurs sur les tumeurs isolées de diamètre > 3 cm.

1-8-4-3 La chimiothérapie

Classiquement, on admet que les indications sont fonction du degré d'extension de la maladie.

- Dans les stades I et II une monochimiothérapie à base de Cyclophosphamide est conseillée. En cas de résistance, il faut y associer le Méthotrexate et/ou la Vincristine.
- Dans les stades III, on prescrit d'emblée une polychimiothérapie associant la cyclophosphamide, le méthotrexate et la vincristine. En cas d'atteinte médullaire ou neuro-méningée, soit un stade IV, le méthotrexate en intrathécale sera associé à la polychimiothérapie.
- En cas de rechute, il faut instituer une nouvelle polychimiothérapie.
- De nos jours, ce schéma classique est dépassé. La tendance actuelle consiste à opter d'emblée pour une polychimiothérapie quel que soit le stade évolutif de la maladie ; le choix des différentes drogues sera alors conditionné par la chimiosensibilité de la tumeur.

1-8-5 Surveillance du traitement

Il s'agit d'une surveillance clinique et paraclinique afin d'apprécier :

- la tolérance des médicaments
- la toxicité des médicaments
- et leur efficacité.

1-8-5-1 Surveillance de la tolérance

Ce sont des incidents mineurs à type de :

- nausées et vomissements
- diarrhées
- lésions superficielles des muqueuses digestives (oesophagite, stomatite) qui peuvent survenir au cours du traitement mais très souvent bien contrôlés par les mesures non spécifiques.

I-8-5-2 Surveillance de la toxicité

Elle est essentiellement biologique du fait des complications hématologiques et des troubles hydro-électrolytiques que les drogues induisent.

On réalisera donc :

- un hémogramme avant et après le traitement pour rechercher une leucopénie
- voire même une aplasie médullaire
- un bilan rénal à la recherche d'une perturbation du fonctionnement rénal du fait de la lyse tumorale massive
- un ionogramme sanguin.

D'autres examens biologiques seront réalisés en fonction du tableau clinique. Ils s'inscrivent le plus souvent dans le cadre des complications infectieuses.

I-8-5-3 Surveillance de l'efficacité

L'efficacité du traitement correspond à l'obtention de la rémission complète. Elle est appréciée par l'examen clinique et un bilan paraclinique minutieux à la recherche de la disparition totale du syndrome tumoral. Il est à noter que la rémission peut être incomplète.

II. MATERIEL ET METHODES

II-1 MATERIEL D'ETUDE

II-1-1 Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée dans le service d'hématologie clinique du centre hospitalier et universitaire (CHU) de Yopougon à Abidjan, premier service d'hématologie clinique en Afrique de l'ouest francophone.

Ce service avec une capacité de 30 lits, permet la prise en charge des malades atteints de maladie du sang en général, et plus particulièrement d'hémopathie maligne. il constitue ainsi un cadre idéal pour les travaux de recherche concernant ces maladies.

II-1-2 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective (janvier 1991 à décembre 2005) et prospective (du 1er janvier 2006 15 septembre 2006), descriptive analytique et comparative réalisée dans le service d'hématologie clinique du chu de Yopougon (cote- d'ivoire).

II-1-3 Population étudiée

Cette étude a porte sur 61 dossiers de malades hospitalises pour lymphome malin de Burkitt.

Critères de sélection

Nous avons retenu comme faisant partir de l'étude les patients :

- atteints de la maladie de Burkitt dont la preuve histologique ou cytologique a pu être établie
- ayant bénéficié d'un bilan d'extension complet
- Malade ayant reçu une chimiothérapie de type CMA ou de type CMA renforcé
- Malade ayant un dossier médical complet comportant les données épidémiologiques et cliniques.

II-1-3 Méthode d'échantillonnage : elle est de type aléatoire systématique ou de type « ad hoc »

II-2- PROBLEMATIQUE

Nous nous sommes proposés d'évaluer les protocoles CMA et CMA renforcé dans le traitement du lymphome de Burkitt Africain après 15 ans d'utilisation.

L'expérimentation de ces deux protocoles thérapeutiques a été motivée par les constatations suivantes :

- les protocoles utilisés en Occident (COPAD , COPADM ...) sont à l'origine d'une mortalité très élevée dans notre pratique d'exercice du fait du manque d'infrastructures adéquates pour gérer les complications post-chimiothérapeutiques
- Le protocole CM (Cyclophosphamide + Methotrexate) donnait des taux de rémission très élevés aux alentours de 80% mais avec une rechute quasi constante.

Au vu de ces résultats peu satisfaisants , le service d'Hématologie Clinique du CHU de Yopougon avec à sa tête le professeur SANGARE A. a expérimenté plusieurs protocoles thérapeutiques dans le but d'améliorer la survie de ces patients atteints de lymphome de Burkitt.

- la première étude démarée en 1991 consistait à comparer le CM renforcé cette fois ci en augmentant les doses à un nouveau protocole :le CMA (CM+Aracytine).il s'est avéré que le CMA donnait de meilleurs résultats que le CM renforcé avec 94% de réponse globale dont 76% de rémission complète surtout dans les formes abdomino-pelviennes SANGARE A , SANOGO I, KOFFIG.[25] Cependant , dans les formes

maxillo-faciales la réponse thérapeutique était moins satisfaisante (rechute précoce , décès)

- la deuxième étude consista alors à comparer le COPAD antérieurement utilisé, efficace sur les localisations maxillo-faciales cependant très toxique, par rapport au protocole CMA que l'on renforce cette fois-ci (CMA-R) en augmentant les doses de methotrexate. Il est ressorti de cette étude que ce CMA-R donnait de meilleurs résultats par rapport au COPAD en terme de tolérance et de survie.

Notre travail se propose 15 années après, de faire la synthèse des résultats du CMA dans les localisations abdominales et du CMA-R dans les localisations maxillo-faciales.

II-3 METHODES D'ETUDE

Cette étude a été réalisée a partir d'une fiche d'enquête standardisée comportant les paramètres suivants.

II-3-1 Les paramètres épidémiologiques

Les paramètres suivants ont été recueillis à savoir l'âge, le sexe, le niveau socio-économique.

II-3-2 Les paramètres cliniques

II-3-2-1 Le délai de consultation

C'est la durée entre l'apparition du premier symptôme constate par le patient et sa prise en charge dans une structure susceptible de faire le diagnostic (CHU, CHR et polyclinique). Il a été évalué en jour.

II-3-2-2 Les signes fonctionnels

II-3-2-3 L'état général

II-3-2-4 Données cliniques

- un syndrome tumoral a localisation maxillo-faciale
- signes neurologiques et méningés
- signes pulmonaires et cardiaques

II-3-2-5 Le délai de diagnostic

C'est l'intervalle de temps qui sépare la première consultation dans un centre susceptible d'approcher le diagnostic et le moment ou le diagnostic est effectivement pose. Il a été relevé en jour.

II-3-3 Les méthodes diagnostiques

Le diagnostic biologique du lymphome de Burkitt repose soit sur l'examen cytologique de ponction de masses, de ganglions ou de prélèvement liquidiens, soit sur l'examen histologique après biopsie.

La cytoponction du ganglion ou de la moelle a permis de mettre en évidence des cellules de Burkitt.

II-3-4 le bilan d'extension

Il est clinique par la recherche méthodique des signes d'appel et des éléments du syndrome tumoral ; mais aussi paraclinique contenu dans les dossiers médicaux et comprenant :

- une radiographie et/ou scanner thoracique à la recherche d'adénopathies ou de tumeurs médiastinales, d'atteinte pleuro-pulmonaire et cardiaque ;
- une échographie et/ou un scanner abdomino-pelviens a la recherche de toutes les localisations abdomino-pelviennes ;

- des clichés radiologiques du squelette selon les signes d'appel ;
- la recherche systématique d'une atteinte du système nerveux central (SNC) par un cytologie du liquide céphalo-rachidien (LCR) après ponction lombaire, en s'aidant si nécessaire de la glycorachie et de la protéinorachie.
- taux de LDH
- taux de beta 2 microglobuline

II-3-5 La classification de Murphy

(Voir annexes)

II-4 CARACTERISTIQUES LIEES AU TRAITEMENT

II-4-1 délai d'institution du traitement

évalue en jour, il correspond au temps mis entre la confirmation du diagnostic et le début effectif du traitement spécifique.

II-4-2 protocole thérapeutique utilisé

Protocole CMA ou Protocole CMA-R

Bilan thérapeutique

Tous nos patients ont eu et ont bénéficié d'un examen clinique minutieux à la recherche des différentes localisations. la biologie recherchait une anémie devant un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/d :

- une hyperleucocytaire avec GB—10000/mm
- des signes d'activité tumorale devant un taux de lactate déshydrogénase supérieur à 250 ui/ml
- l'existence d'un envahissement médullaire avec mise en évidence de lymphoblastes vacuoles au myélogramme.
- l'échographie abdominale pelvienne et la tomographie ont permis la recherche de localisation abdominale, rénale, splénique, hépatique, ovarienne, testiculaire, cérébrale et thyroïdienne.

Au terme de ce bilan les malades ont été classés selon la classification de Ziegler.

Traitement

a- protocoles de chimiothérapie

Deux protocoles thérapeutiques ont été utilisés en vue d'apprécier l'efficacité de chacun d'eux

- le protocole CMA comportant :
 - Cyclophosphamide (Endoxan) à la dose de 40mg/kg en intra veineuse à jeun
 - Méthotrexate 1mg/kg en intra veineuse à jeun
 - Anacyline ou Cytarabine : 100mg/m² en intraveineuse de j1 à j2 : une cure sur deux
- le protocole CMA renforcé comportant :
 - Cyclophosphamide (Endoxan) 40mg/kg en intraveineuse
 - Méthotrexate : 1g/m² à jeun
 - Aracytine ou Cytarabine : 200mg/m² en intraveineuse de j1 à j5, une cure sur deux.

Une chimiothérapie intrathecale était faite a toutes les cures avec :

- aracytine 15mg/m²
- methotrexate 10mg/m²
- hermisuccinale d'hydropcarlisone(hshc) =20mg/m²

II-3-3-1 Réponse initiale au traitement

Trois situations possibles dont :

II-3-3-1-1 Rémission complète

C'est la disparition de toutes les localisations tumorales. Elle est confirmée par le bilan d'évaluation clinique et paraclinique. Puis, une normalisation de l'hémogramme en période post-thérapeutique et du myélogramme en cas d'envahissement médullaire initiale.

- le délai d'obtention de la rémission complète s'apprécie normalement après le traitement d'induction ou d'attaque. nous l'avons évalué en jours.
- la durée de la rémission complète : elle va du temps de la rémission complète jusqu'à la guérison ou la survenu d'une éventuelle rechute.

Elle a été évaluée en mois.

II-3-3-1-2 Rémission incomplète

C'est la régression partielle de la tumeur avec persistance d'un résidu tumoral après les cures d'induction. Elle serait le fait en général de tumeur maxillo-faciale ou de gîtes sanctuaires. Cela exige l'apport de cures supplémentaires ou l'augmentation des doses des drogues.

II-3-3-1-3 Echec ou absence de rémission

se définit soit par une absence totale de réponse au traitement par résistance du syndrome tumoral a la chimiothérapie, soit par une rechute en moins de 3 mois après le traitement.

Cela nécessite un nouveau protocole thérapeutique.

II-3-3-1-4 Guérison

a été déclaré guéri, tout malade en rémission complète persistance depuis au moins 2 ans.

II-3-3-1-5 Rechute

C'est la réapparition du syndrome tumoral, avant ou après 1 an de prise en charge thérapeutique ; donc précoce ou tardive.

II-3-3-1-6 Décès

Son observation au cours du traitement peut être liée aux complications hématologiques de la phase d'induction.

C'est le fait en général d'un aplasie médullaire chimio-induite, a l'origine d'anémie sévère, de syndrome hémorragique et infectieux graves.

D'ou la nécessité de conditions adéquates de réanimation hématologique et anti-infectieuse.

Il peut s'agit également en rapport avec la cytotoxicité, des produits utilisés, de troubles d'ordre hydroélectrique et métabolique, nécessitant la mise en place d'une réanimation métabolique.

C'est notamment le syndrome de lyse tumorale avec une hyper uricémie, une hyperphosphoremie, une hyperkaliemie et une insuffisance rénale parfois mortelle. En outre, il peut s'agir d'un décès lie a l'évolution naturelle du lymphome de Burkitt.

II-3-3-1-7 Vivant en rémission

Tout patient en rémission, poursuivant le traitement et non encore déclare guéri.

I-3-3-1-8 Perdu de vue

Patient qui pour une raison ou une autre a mis fin au suivi.

II-3-4 Compliance du traitement

Il s'agit d'apprécier la durée du traitement, qui peut être respectée ou allongée, de même que le respect des cycles de traitement.

II-3-6 Survie globale

Correspond à la durée de vie du patient depuis l'apparition des premiers signes de la maladie.

Elle a été évaluée en mois.

II-3-7 Cause de décès

Décès en rapport soit avec l'évolution naturelle de la maladie, soit avec la toxicité médicamenteuse.

II-4 ANALYSE DES ELEMENTS PRONOSTIQUES

Nous avons appréciée l'impact de la classification sur la réponse thérapeutique initiale (Rémission complète, échec) ; sur le devenir (décès, vivant en cure, guérison) et sur la survie.

Le test d'analyse utilise est le stata 5.

L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide du logiciel EPI-INFO version 6.0 au seuil de 5%.

Les résultats présents sous forme de tableaux et des graphiques, ont permis des commentaires, recommandations et suggestions.

III- RESULTATS

III-1 ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

III-1-1 Répartition selon l'âge

L'âge moyen de nos patients était estimé à 10,78 avec des extrêmes de 2 et 30 ans. La répartition par tranche d'âge montre que 90,2% de la population ont moins de 20 ans. 85,2% des cas (n = 52) avaient moins de 15 ans.

| Age | Nombre de cas | Pourcentage (%) |
|--------------|---------------|-----------------|
| < 15 | 49 | 80.3 |
| >15 | 12 | 19.7 |
| Total | 61 | 100 |

III-1-2 Répartition en fonction du sexe

Plus de 60% de la population sont de sexe masculin. Le sex-ratio est de 1,9.

| Sexe | Nombre de cas | Pourcentage (%) |
|--------------|---------------|-----------------|
| Masculin | 40 | 65.57 |
| Féminin | 21 | 34.43 |
| Total | 61 | 100 |

III-1-3 Répartition selon le niveau socio-économique

Le niveau socio-économique était bas 72,1% des cas. Ces malades n'avaient pas de couverture sanitaire dans 93,4% des cas (n=57).

III-1-4 Répartition en fonction du délai diagnostique

| DELAI DIAGNOSTIQUE | Nombre de cas | Pourcentage (%) |
|--------------------|---------------|-----------------|
| < 30 J | 31 | 50.8 |
| ≥ 30 J | 30 | 49.2 |
| Total | 61 | 100 |

Dans 50% des cas le diagnostic s'est posé avant 1mois

III-1-5 Répartition selon l'origine géographique

Ces malades étaient dans 82% des cas (n=50) originaires d'une zone forestière

III-2 ASPECTS CLINIQUES ET PARACLIQUES

III-2-1 Répartition selon l'OMS

| OMS | Fréquence | Pourcentage |
|-------|-----------|-------------|
| <=1 | 52 | 85,2 |
| >2 | 9 | 14,8 |
| TOTAL | 61 | 100 |

III-2-2 Répartition selon la localisation

L'état général du patient évalué à partir de l'OMS était bon dans 85% des cas

III-2-3 Répartition en fonction de la localisation clinique initiale

La localisation abdominale était de loin la plus fréquente dans 55,74% des cas

| LOCALISATION | Fréquence | Pourcentage |
|-------------------------------|-----------|-------------|
| Abdominale | 34 | 55,74 |
| Maxillo-faciale | 14 | 22,95 |
| Abdominale et maxillo-faciale | 5 | 8,20 |
| Autres | 8 | 13,12 |
| Total | 61 | 100 |

III-2-4 Répartition en fonction de la classification de MURPHY

| Classification de MURPHY | Nombre de cas | Pourcentage (%) |
|--------------------------|---------------|-----------------|
| I | 4 | 6.56 |
| II | 2 | 3.28 |
| III | 44 | 72.13 |
| IV | 11 | 18.03 |
| Total | 61 | 100 |

Les stades III et IV de MURPHY étaient les plus rencontrés dans plus de 90% des cas.

III-2-5 Répartition en fonction des signes paracliniques

III-2-5-1 Répartition en fonction du diagnostic cytologique

Le diagnostic de lymphome de Burkitt a été posé dans 95,1% (n=58) des cas par étude cytologique après cytoponction de masse tumorale, et dans 4,9% (n=3) des cas par examen anatomopathologique après biopsie de tumeur.

Le myélogramme quant à lui n'était envahi par les cellules de Burkitt que dans 9,8% des cas (n=6)

III-2-5-2 Répartition en fonction des signes biologiques

| TAUX D'HEMOGLOBINE (g/dl) | Nombre de cas | Pourcentage (%) |
|---------------------------|---------------|-----------------|
| < 10 | 11 | 18 |
| >=10 | 50 | 82 |
| Total | 61 | 100 |

L'anémie n'était retrouvée que dans 18% des cas

III-2-5-3 Répartition en fonction du taux de globules blancs

| Globules blancs | Fréquence | Pourcentage |
|-----------------|-----------|-------------|
| < 2000 | 20 | 32.79 |
| 2001 - 10000 | 21 | 34.43 |
| ≥ 10000 | 20 | 32.79 |
| Total | 61 | 100 |

Nous avons noté une leucopénie dans 32% des cas.

III-2-5-4 Répartition en fonction du taux de beta2 microglobuline

| Beta2 microglobuline | Fréquence | Pourcentage |
|----------------------|-----------|-------------|
| < 3.5 | 14 | 56.00 |
| ≥ 3.5 | 11 | 44.00 |
| Total | 25 | 100 |

Les béta2microglobulines étaient élevées dans 44% des cas.

III-2-5-5 Répartition en fonction du taux de LDH

| LDH | Fréquence | Pourcentage |
|-----------|-----------|-------------|
| < 250 | 2 | 3.64 |
| 250 - 500 | 24 | 43.64 |
| ≥ 500 | 29 | 52.73 |
| Total | 55 | 100 |

Nous avons noté une élévation des LDH supérieure à la normale dans plus de 95% des cas.

III-3 ASPECTS THERAPEUTIQUES

III-3-1 Répartition en fonction du traitement utilise

III-3-1-1 Répartition en fonction du protocole thérapeutique

| Protocole thérapeutique utilisé | Nombre de cas | Pourcentage (%) |
|----------------------------------------|----------------------|------------------------|
| CMA | 40 | 65.6 |
| CMA - R | 21 | 34.4 |
| Total | 61 | 100 |

Soixante cinq virgule six pourcent (n=40) des patients ont été sous protocole CMA contre 34.4% (n=21) qui étaient sous protocole CMA renforcé.

III-3-1-2 Répartition en fonction du nombre de cures d'induction

| Nombre de cures | Fréquence | Pourcentage |
|------------------------|------------------|--------------------|
| >= 6 | 32 | 52.46 |
| 5 - 3 | 14 | 22.95 |
| ≤ 2 | 15 | 24.59 |
| Total | 61 | 100 |

Nous notons que dans 52% des cas les patients avaient reçu 6 cures ou plus au moment de l'induction.

III-3-2 Répartition en fonction de la compliance

Elle était mauvaise dans 77% des cas

III-3-3 Répartition en fonction de la réponse thérapeutique globale

| Réponse thérapeutique | Nombre de cas | Pourcentage (%) |
|------------------------------|----------------------|------------------------|
| Rémission complète | 35 | 57,4 |
| Echec | 26 | 42,6 |
| Total | 61 | 100 |

La rémission complète était notée chez 57,4% des patients tout protocole confondu

III-3-3-1 Répartition en fonction du protocole thérapeutique

III-3-3-1 -1 Répartition de la réponse thérapeutique en fonction du protocole CMA

| Réponse thérapeutique | Nombre de cas | Pourcentage (%) |
|------------------------------|----------------------|------------------------|
| Rémission complète | 22 | 55 |
| Echec | 18 | 45 |
| Total | 40 | 100 |

La rémission complète était observée chez 55% patients sous protocole CMA

III-3-3-1-2 Répartition de la réponse thérapeutique en fonction du protocole CMA-R

| Réponse thérapeutique | Nombre de cas | Pourcentage (%) |
|-----------------------|---------------|-----------------|
| Rémission complète | 13 | 61 |
| Echec | 8 | 39 |
| Total | 21 | 100 |

Chez les patients ayant reçu le protocole CMA-R nous notons un taux de rémission complète de 61%

III-3-4 Répartition en fonction du devenir

| SURVIE | Fréquence | Pourcentage |
|--------------|-----------|-------------|
| Décédés | 20 | 32.79 |
| Vivant | 35 | 57.38 |
| Perdu de vue | 6 | 9.84 |
| Total | 61 | 100 |

Durant notre étude nous avons noté 57% de vivants, 32,7% de décès et 9,8% de perdus de vue.

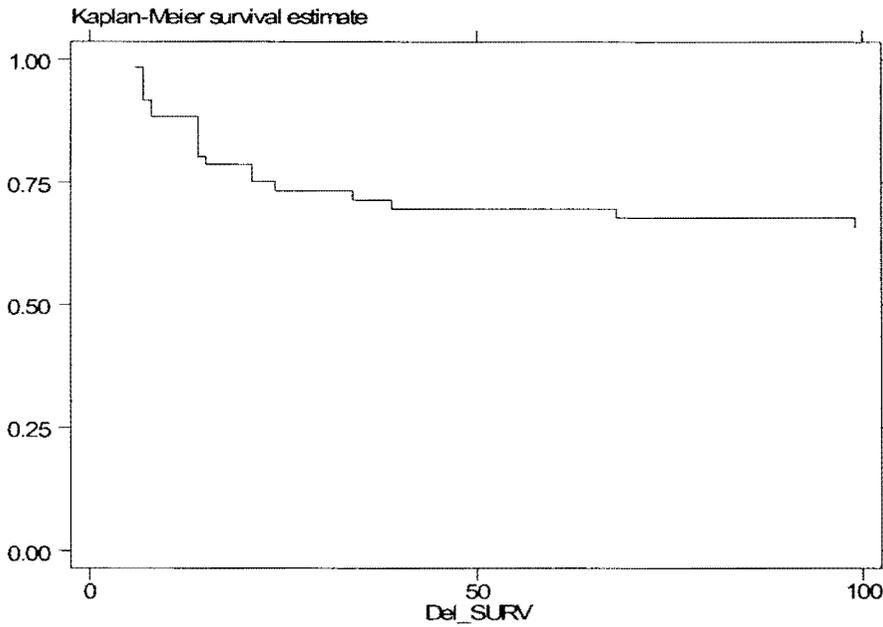
III-3-5 Répartition en fonction du statut

| STATUT | Fréquence | Pourcentage |
|--------------|-----------|-------------|
| Vivant | 35 | 63.64 |
| Décédés | 20 | 36.36 |
| Total | 55 | 100 |

L'étude du statut révèle qu'il y a eu 63,64% de vivants pour 36,36% de décès.

III-4 ETUDE DE LA SURVIE

III-4-1 Survie globale

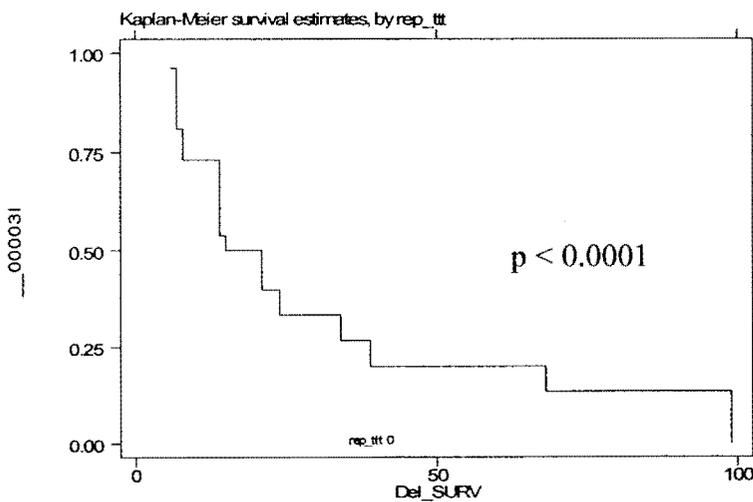


Probabilité de survie (IC à 95%) à :

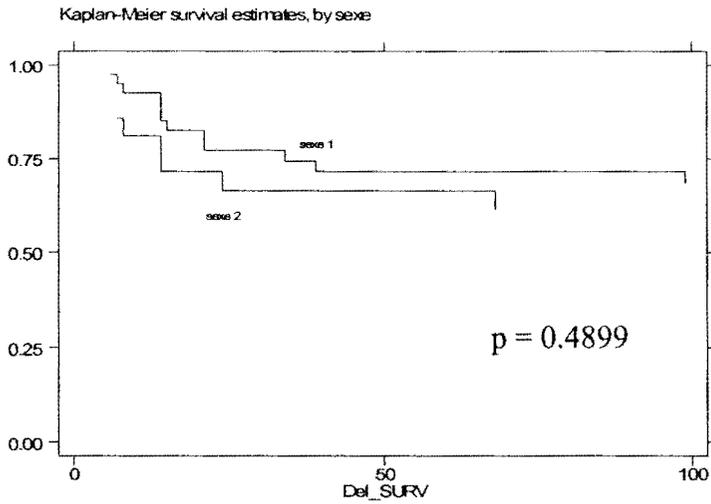
- 3 mois : 67.9 % (54.3-78.2)
- 6 mois : 65.9 % (52.2-76.6)
- 1 an : 65.9 % (52.2-76.6)
- 2 ans : 65.9 % (52.2-76.6)
- 3 ans : 65.9 % (52.2-76.6)

III-4-2 Survie en fonction de certains paramètres

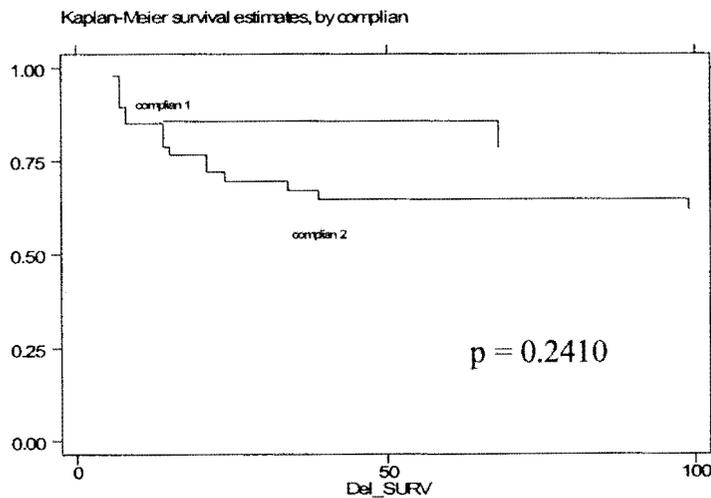
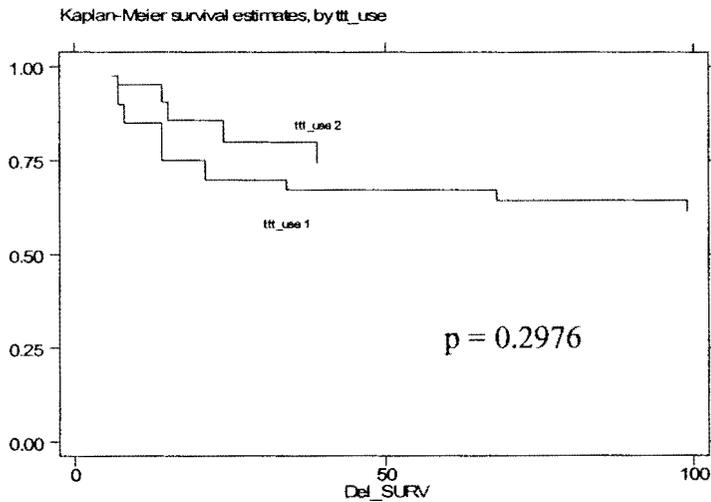
III-4-2-1 Réponse thérapeutique



III-4-2-2 Sexe



III-4-2-3 Protocole



III-5 ETUDE ANALYTIQUE

III-5-1 Influence du sexe sur la réponse thérapeutique

| Réponse thérapeutique | FEMININ | % | MASCULIN | % | TOTAL |
|-----------------------|---------|-------|----------|-------|-------|
| Rémission complète | 11 | 31,4 | 24 | 68,57 | 35 |
| Echec | 10 | 38,46 | 16 | 61,53 | 26 |
| TOTAL | 21 | 69,86 | 40 | 100 | 61 |

Le sexe masculin semble jouer un rôle important dans la survenue de la rémission complète (p=0,02)

III-5-2 Influence de l'âge sur la réponse thérapeutique

| Réponse thérapeutique | < 15 ans | % | >15 ans | % | TOTAL |
|-----------------------|----------|------|---------|------|-------|
| Rémission complète | 28 | 80 | 7 | 20 | 35 |
| Echec | 21 | 80,7 | 5 | 19,3 | 26 |

Un âge inférieur à 15 ans est un facteur de bon pronostic (p=0,01)

III-5-3 Influence du délai diagnostique sur la réponse thérapeutique

| Réponse thérapeutique | < 30 J | % | ≥ 30 j | % | TOTAL |
|-----------------------|--------|-------|--------|-------|-------|
| Rémission complète | 15 | 42,85 | 20 | 57,14 | 35 |
| Echec | 16 | 61,53 | 10 | 38,46 | 26 |
| TOTAL | 31 | 50,81 | 30 | 49,18 | 61 |

P=0,8

III-5-4 Influence du stade de MURPHY sur la réponse thérapeutique

| Réponse thérapeutique | STADE I II III | % | STADE IV | % | TOTAL |
|-----------------------|----------------|-------|----------|-------|-------|
| Rémission complète | 28 | 80 | 7 | 20 | 35 |
| Echec | 22 | 84,61 | 4 | 5 | 26 |
| TOTAL | 50 | 81,96 | 11 | 18,03 | 61 |

Il semble que les stades I, II, et III de MURPHY sont plus pourvoyeurs de rémission complète que les stades IV (p=0,04)

III-5-5 Influence de la localisation sur la réponse thérapeutique

| Réponse thérapeutique | Maxillo-faciale+ tumeur mixte | Tumeur abdominale + autres | TOTAL |
|-----------------------|-------------------------------|----------------------------|-------|
| Rémission complète | 10 28,5% | 25 71,5% | 35 |
| Echec | 9 34,6 | 17 65,4% | 26 |
| TOTAL | 19 31.14 | 42 68.85 | 61 |

Les localisations abdominales et autres sont de meilleur pronostic comparées à celles maxillo-faciales isolée et ou associée à d'autres tumeurs (p<0,0001).

III-5-6 Influence du taux de beta2microglobuline sur la réponse thérapeutique

| Réponse thérapeutique | beta2 <3,5 mg/L | % | béta2 >3,5 mg/L | % | TOTAL |
|-----------------------|-----------------|-------|-----------------|-------|-------|
| Rémission complète | 11 | 73.33 | 4 | 26.66 | 15 |
| Echec | 3 | 30 | 7 | 70 | 10 |
| TOTAL | 14 | 56 | 11 | 44 | 25 |

La RC était le plus souvent obtenue chez les patients ayant un taux de Beta2microglobuline normal (p=0,04)

III-5-7 Influence du taux de LDH sur la réponse thérapeutique

| Réponse thérapeutique | LDH < 500 UI/L | % | LDH ≥ 500 UL/L | % | TOTAL |
|-----------------------|----------------|-------|----------------|-------|-------|
| Rémission complète | 18 | 51.42 | 17 | 48.57 | 35 |
| Echec | 8 | 40 | 12 | 60 | 20 |
| TOTAL | 26 | 47.27 | 29 | 52.72 | 55 |

Il n'y avait pas de différence significative entre les patients ayant un taux de LDH < à500 et les autres (p=0,29)

III-5-8 Influence de l'OMS sur la réponse thérapeutique

| Réponse thérapeutique | OMS ≤ 1 | % | OMS >2 | % | TOTAL |
|-----------------------|---------|-------|--------|-------|-------|
| Rémission complète | 31 | 91.17 | 3 | 8.82 | 34 |
| Echec | 21 | 77.77 | 6 | 22.23 | 27 |
| TOTAL | 52 | 85.25 | 9 | 14.75 | 61 |

L'OMS se semble pas influencer la réponse thérapeutique (p=0,16)

III-5-9 Influence du type de protocole thérapeutique reçu sur la réponse au traitement

| Réponse | CMA | % | CMA-R | % | TOTAL |
|--------------|-----|-------|-------|-------|-------|
| Rémission | 22 | 2.85% | 13 | 37.14 | 35 |
| Décès | 18 | 69.3% | 8 | 30.7% | 26 |
| TOTAL | 40 | 65.57 | 21 | 34.42 | 61 |

P = 0,06

III-5-10 Influence du nombre de cure d'induction sur la reponse therapeutique

| Réponse | ≥ 6 | % | 5 – 3 | % | < 2 | % | TOTAL |
|-----------|-----|-------|-------|-------|-----|-------|-------|
| Rémission | 30 | 73.17 | 9 | 21.95 | 2 | 4.87 | 41 |
| Décès | 2 | 10 | 5 | 25 | 13 | 65 | 20 |
| Total | 32 | 52.45 | 14 | 22.95 | 15 | 24.59 | 61 |

La réponse thérapeutique est meilleure chez les patients ayant reçu 6cures ou plus à l'induction (p<0,0001).

III-5-11 Influence de la compliance sur la réponse thérapeutique

| Réponse thérapeutique | Bonne | % | Mauvaise | % | TOTAL |
|-----------------------|-------|-------|----------|-------|-------|
| Rémission complète | 12 | 34.3 | 23 | 65.7 | 35 |
| Echec | 2 | 7.7 | 24 | 92.3 | 26 |
| TOTAL | 14 | 22.95 | 47 | 77.05 | 61 |

L'analyse de ce tableau montre qu'une mauvaise compliance est corrélée à une mauvaise réponse thérapeutique avec un taux d'échec élevé (p=0,04)

III-6 ETUDE ANALYTIQUE DE LA SURVIE

III-6-1 Répartition de la survie en fonction du délai diagnostique

| SURVIE | DELAI DIAGNOSTIQUE | | | TOTAL |
|---------|--------------------|---------|--------|--------|
| | < 30 J | 30-90 j | > 90 j | |
| VIVANTS | 16 | 10 | 9 | 35 |
| | 29.09% | 18.18% | 16.36% | 63.64% |
| DECEDES | 12 | 5 | 3 | 20 |
| | 21.82% | 9.09% | 5.45% | 36.36% |
| TOTAL | 28 | 15 | 12 | 55 |
| | 50.91% | 27.27% | 21.82% | 100% |

(P = 0,5)

III-6-2 Répartition de la survie en fonction de la compliance

| SURVIE | COMPLIANCE | | TOTAL |
|---------|------------|-------|--------|
| | 1 | 2 | |
| VIVANTS | 11 | 24 | 35 |
| | 20.00 | 43.64 | 63.64 |
| DECEDES | 3 | 17 | 20 |
| | 5.45 | 30.91 | 36.36 |
| TOTAL | 14 | 41 | 55 |
| | 25.45 | 74.55 | 100.00 |

(P = 0,17)

III-6-3 Evaluation du devenir en fonction du taux de LDH

| LDH (UI/ml) | SURVIE | | | Total |
|--------------|--------|--------|-----------|-------|
| | Décès | Vivant | Rémission | |
| < 250 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| 251 - 1000 | 9 | 14 | 24 | 47 |
| 1001 - 1500 | 2 | 1 | 1 | 4 |
| ≥ 1501 | 1 | 2 | 5 | 8 |
| Total | 12 | 18 | 31 | 61 |

Une valeur attendue est < 5. Khi non valable.

Khi = 3.59

Degré de liberté = 6

P = 0.73220149

III-6-4 Répartition de la survie en fonction du sexe

| SURVIE | SEXE | | TOTAL |
|---------|-------|-------|--------|
| | 1 | 2 | |
| VIVANTS | 23 | 12 | 35 |
| | 41.82 | 21.82 | 63.64 |
| DECEDES | 12 | 8 | 20 |
| | 21.82 | 14.55 | 36.36 |
| TOTAL | 35 | 20 | 55 |
| | 63.64 | 36.36 | 100.00 |

III-6-5 Répartition de la survie en fonction du délai diagnostique

| SURVIE1 | OMS | | | | TOTAL |
|---------|-------|-------|-------|------|--------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| VIVANTS | 9 | 21 | 4 | 1 | 35 |
| | 16.67 | 38.89 | 7.41 | 1.85 | 64.81 |
| DECEDES | 7 | 8 | 4 | 0 | 19 |
| | 12.96 | 14.81 | 7.41 | 0.00 | 35.19 |
| TOTAL | 16 | 29 | 8 | 1 | 54 |
| | 29.63 | 53.70 | 14.81 | 1.85 | 100.00 |

III-6-6 Répartition de la survie en fonction de la localisation

| SURVIE1 | LOCALISATION | | | | Total |
|---------|--------------|-------|------|-------|--------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| VIVANTS | 17 | 9 | 2 | 7 | 35 |
| | 30.91 | 16.36 | 3.64 | 20 | 63.64 |
| DECEDES | 14 | 2 | 3 | 1 | 20 |
| | 25.45 | 3.64 | 5.45 | 5 | 36.36 |
| TOTAL | 31 | 11 | 5 | 8 | 55 |
| | 56.36 | 20.00 | 9.1 | 14.54 | 100.00 |

III-6-7 Répartition de la survie en fonction du stade de MURPHY

| SURVIE | MURPHY | | | | TOTAL |
|---------|--------|------|-------|-------|--------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| VIVANTS | 0 | 1 | 27 | 7 | 35 |
| | 0.00 | 1.82 | 49.09 | 12.73 | 63.64 |
| DECEDES | 2 | 1 | 13 | 4 | 20 |
| | 3.64 | 1.82 | 23.64 | 7.27 | 36.36 |
| TOTAL | 2 | 2 | 40 | 11 | 55 |
| | 3.64 | 3.64 | 72.73 | 20.00 | 100.00 |

P=0,2

IV. DISCUSSION

IV-1-DONNEES DESCRIPTIVES

IV-1-1 Concernant quelques caractéristiques épidémiologiques

IV-1-1-1 Age

Dans notre série, 85,2 des malades avaient moins de 15 ans avec un pic important dans la tranche d'âge de 0 à 9 ans soit 49,2%. L'âge moyen de nos patients était estimé à 10,78 ans avec des extrêmes de 2 et 30 ans. Nos résultats concordent avec ceux des études antérieures faites dans le service notamment celle de N'GUESSAN GUY MARC [16] et CISSE NAFI [15], de la littérature qui rapportent que l'affection est fréquente avant 20 ans.

IV-1-1-2 Sexe

Le sex-ratio observé dans notre série est de 1,9 en faveur du sexe masculin. Cette prédominance masculine même légère cadre bien avec les données de la littérature dans laquelle tous les auteurs sont unanimes sur la nette prédominance masculine. (SEGBENA et COLL [22, 24], J. D. RAIN, N'GUESSAN GUY MARC [16, 23] et CISSE NAFI [15])

IV-1-1-3 Niveau socio-économique

Sur le plan socio-économique, nous notons une prédominance des patients de bas niveau socio-économique soit 70%.

Cette prédominance des patients de basse classe socio-économique a été déjà rapportée par plusieurs auteurs. Cela pourrait s'expliquer par un facteur favorisant des phénomènes de dénutrition, de cachexie, de sollicitation immunitaire accrue avec pour conséquence la fragilisation du système immunitaire qui constitue un signal de promotion du lymphome de Burkitt comme le signalent C. MASCRES et COLL [24], M. TUBIANA et COLL [42], KOFFI K. G. et COLL [19], KLEIN G. et COLL [18], SEGBENA et COLL [40], CISSE NAFI [28] et N'GUESSAN G. M. [30].

IV-1-2 Concernant quelques caractéristiques cliniques

IV-1-2-1 Stade d'extension de MURPHY

Dans notre étude, le stade III est plus représenté avec 72% puis vient le stade IV 18%. Cette répartition du syndrome tumoral bat en brèche la tendance classique qui affirme que les localisations maxillo-faciales sont les plus fréquentes (J. D RAIN et COLL [23]). Cependant certains auteurs ont obtenu des résultats superposables au notre c'est-à-dire une prédominance de la localisation abdomino-pelvienne (CISSE NAFI [15] et N'GUESSAN GUY MARC [16]). Dans tous les cas les localisations abdomino-pelvienne et maxillo-faciales sont les plus représentatives.

IV-1-2-2-Localisation tumorale initiale

La répartition des malades selon la localisation tumorale montre une prédominance de la localisation abdomino-pelvienne isolée avec 55,74% des cas, suivie de la localisation maxillo faciale 22,95% des cas. Dans 8,2% des cas, les patients ont présenté les deux types de localisation c'est-à-dire maxillo-faciale et abdomino-pelvienne. Les autres types de localisations étaient neuro-méningées, ovariennes, testiculaire, thyroïdiennes et cutanée dans 14% des cas. Ce qui explique le polymorphisme clinique varié de ce lymphome. Nos résultats cadrent avec ceux de N'GUESSAN G. M [16], CISSE NAFI [15], PLO J. K. et COLL [22] et J. C. MOUDEN et COLL [14].

A l'opposé, certains auteurs signalent la fréquence des localisations maxillo-faciale. Selon J. D. RAIN et COLL [23], A. Y. SEGBENA et COLL [24] et J. VILASCO et COLL [26], la localisation la plus caractéristique de la maladie est la localisation maxillo-faciale. Dans tous les cas, la fréquence des localisations abdomino-pelvienne observée dans notre étude pourrait s'expliquer par l'amélioration des techniques d'imagerie médicale permettant de faire le diagnostic des tumeurs profondes.

D'autre part, le fait que les localisations maxillo-faciales fassent l'objet de consultations fréquentes en stomatologie, pourrait constituer un biais de recrutement de nos patients.

IV-1-3 Concernant les résultats thérapeutiques

IV-1-3-1 Le choix thérapeutique

La poly chimiothérapie de choix dans notre série est le CMA avec 65,6%. Le protocole classique CMA-R, dans 34,4%.

Dans la littérature, d'autres protocoles sont utilisés.

- ◆ En EUROPE, aux USA et dans les régions du lymphome de BURKITT non endémique, des régimes de polychimiothérapie intense de type COPAD est préféré.
- ◆ Le protocole BACT est utilisé dans l'étude réalisée par PHILIP et COLL [21].
- ◆ N'KRUMAH et COLL [17] au GHANA ont opté pour le protocole classique CM (cyclophosphamide et méthotrexate).

Dans tous les cas, force est de reconnaître qu'il n'existe pas de protocole universellement codifié. Les protocoles varient selon les écoles et s'établissent autour du protocole CM classique.

IV-1-3-2 La réponse thérapeutique

Dans notre étude nous avons obtenu 26,23% de rémission complète contre 73,77% d'échec. Ce taux de rémission complète est proche des données africaines. BACT utilisé dans l'étude réalisée par PHILIP et COLL [20] donne des résultats. Des études antérieures réalisées en CÔTE D'IVOIRE ont rapporté 76% de rémission complète avec le protocole CMA (N'GUESSAN GUY MARC [16] et CISSE NAFI [15]).

- ◆ BEN AYED et COLL [2] en TUNISIE rapporte 58% de rémission complète.
- ◆ N'KRUMAH [17] au GHANA a obtenu 75% de rémission complète avec l'association cyclophosphamide et méthotrexate.
- ◆ OLWENY et coll. [19] rapportent des taux de rémission complète entre 90% et 92%.

Certains auteurs ont utilisé le protocole COM (Cyclophosphamide Oncovin Methotrexate) avec un taux relativement bas (40% à 50%) par rapport à celui de notre étude (N'KRUMAH et COLL [17], VILASCO, [27]. Les résultats de rémissions complètes élevées obtenus par PHILIP et COLL [20] et OLEWENY et COLL [19] (90% à 92%) s'expliquent par le fait qu'ils utilisent des protocoles lourds étant donné leur disposition matérielle permettant une réanimation efficace en cas de complications iatrogènes. Mais ces protocoles s'accompagnent souvent d'un fort taux de décès toxiques. Toutes ces observations nous permettent de dire que la réponse thérapeutique dépend du choix des drogues antimétaboliques et donc du protocole thérapeutique utilisé.

IV-1-3-3 Evolution

L'analyse de l'évolution sous traitement permet de retenir que 32,79% des patients sont décédés, 57,38% des patients sont vivants, 9,84% sont perdus de vue et 57,1% de guérison. Ces résultats sont en réalité sous estimés, compte tenu des malades en rémission et perdus de vue. Toutefois, il serait intéressant de souligner les difficultés de suivi des hémopathies malignes en général et de la maladie de BURKITT en particulier en AFRIQUE. Ce qui rend difficile les statistiques concernant ces différentes affections. Notre étude est difficilement comparable aux données de la littérature. En effet, tous les auteurs nous

décrivent une évolution à court terme c'est-à-dire, sur au plus un an ; étant donné qu'une guérison ne s'apprécie qu'après une rémission complète d'au moins 3 ans.

N'GUESSAN GUY MARC [16], dans une étude préliminaire sur le lymphome de BURKITT a observé 12,8% de guérison. Ce taux de guérison est inférieur à celui de notre étude qui est de 57,1%. CISSE NAFI [15] a enregistré 5 cas de guérison. L'analyse de l'évolution sous traitement par rapport au nombre de décès permet de noter 32,79% de décès dans notre étude. CISSE NAFI [15] et N'GUESSAN GUY MARC [16] ont enregistré respectivement 36% et 34% de décès dans leur étude.

En AFRIQUE, ces décès sont généralement en rapport avec un retard de diagnostic, un pouvoir d'achat faible de la majorité des patients qui entraîne une difficulté en approvisionnement des produits avec pour corollaire, l'abandon du traitement en cours et une longue durée du traitement avec épuisement du pouvoir d'achat des malades.

Dans la littérature, BOSSON [5] et PHILIP et COLL [20] rapportent un taux de décès autour de 40%. Ces décès ont pour cause la toxicité iatrogène inhérente aux protocoles lourds de type COPADM ou BACT.

IV-2 DONNEES ANALYTIQUES

IV-2-1 Influence du sexe sur le statut évolution

Lorsqu'on s'intéresse au statut évolutif en fonction du sexe, on observe qu'il semble meilleur chez les sujets de sexe masculin que chez ceux de sexe féminin. En effet, 68,6% de vivants ont été observés chez les sujets de sexe masculin contre 31,4% chez les sujets de sexe féminin.

Il en est de même pour le taux de décès qui semble plus élevé chez les sujets de sexe féminin soit 61,54 % contre 38,46 % chez les sujets de sexe masculin. Nous pouvons être tentés de dire que le lymphome de BURKITT a un meilleur pronostic chez les sujets de sexe masculin que chez ceux de sexe féminin. Cette observation est en accord avec celle de CISSE NAFI [15] avec un p statistiquement significatif ($p=0,02$).

IV-2-2 Influence de l'age sur l'évolution

L'analyse du statut évolutif en fonction de l'age permet de noter qu'il y a beaucoup de rémission dans la tranche d'age de des moins de 15 ans soit 80 % avec un p statistiquement significatif ($p=0,01$). Nos résultats cadrent avec ceux de N'GUESSAN G. M [16] et CISSE NAFI [15] qui ont noté un meilleur pronostic chez l'adolescent et les adultes au-delà de 15 ans. Ailleurs, la plupart des auteurs sont unanimes du bon pronostic chez les patients de moins 10 ans PLO et COLL [22], J. D. RAIN [23]. En effet ces différents auteurs ont utilisé de grandes séries pédiatriques.

IV-2-4 Influence de la localisation initiale de la masse sur l'évolution

Dans notre série, la localisation abdomino-pelvienne a enregistré 71,5% de rémission complète contre 28,5% pour la localisation maxillo-faciale .Ces résultats étaient statistiquement significatifs ($p<0,0001$).

IV-2-6 Influence du stade de MURPHY sur l'évolution

Influence du stade de MURPHY sur la réponse thérapeutique

Il semble que les stades I, II, et III de MURPHY sont plus pourvoyeurs de rémission complète (80%) des cas que les stades IV ou nous avons eu que 20% de rémission complète.

Il faut noter que le stade III de MURPHY est meilleur en terme de pronostic (67,92% de vivant), ensuite viennent le stade I avec 57,14% de vivant, stade IV avec 25% de vivant et enfin le stade II avec aucun vivant. L'analyse statistique permet de noter une relation significative entre ces deux variantes ($p = 0,004$).

En comparant l'évolution en fonction des différents stades, nous avons noté que le meilleur pronostic a été obtenu chez les patients présentant une localisation abdomino-pelvienne uniquement. Nos résultats diffèrent de ceux rapportés par d'autres auteurs dans la littérature.

En effet FRANCK et PHILIP [20] pensent tous, que les résultats sont meilleurs aux stades I et II et moins bons aux stades III et IV. Le stade III ou la localisation abdomino-pelvienne est la plus fréquemment rencontré dans notre service. Ce stade III semble avoir un bon pronostic. Le stade II a enregistré 100% de décès mais, la taille réduite de l'échantillon ne nous permet pas de tirer de conclusions objectives.

IV-2-7 Influence du délai diagnostique sur l'évolution

Le délai diagnostique inférieur à 30 jours semble améliorer le pronostic. Dans notre série, 42,8% des patients vivants ont été diagnostiqués avant 30 jours.

Le lymphome de BURKITT est une tumeur à prolifération rapide et cela est en faveur de nombreuses disséminations. Un retard de diagnostic est souvent fatal. Par ailleurs, la longueur du délai de consultation pourrait s'expliquer par la survenue plus fréquemment de la maladie dans une catégorie de la population de bas niveau socio-économique rendant difficile l'accès au centre de santé de dépistage.

IV-2-8 Influence du protocole thérapeutique sur l'évolution

Nous avons noté 62,85% de vivants avec le protocole CMA contre 37,14% avec le CMA-R. Les analyses statistiques montrent qu'il existe une relation significative entre le protocole thérapeutique et le statut évolutif ($p= 0,05$). Ceci démontre de l'efficacité du protocole CMA dans notre série.

Si on étudie séparément la réponse thérapeutique par rapport au type de protocole utilisé, nous notons que la rémission complète est observée dans 55% des cas chez les patients ayant reçu du CMA ($n=22$). Chez les patients qui avaient reçu du CMA-R, le taux de rémission quand à lui était de 61% des cas.

La comparaison de nos résultats avec les données de la littérature est difficile. C'est au terme d'une longue période de surveillance et de traitement régulier que nous pouvons avoir de bons pronostiques. Les données de la littérature en notre possession nous donnent les résultats des premières cures. Il faut aussi remarquer que le problème majeur en AFRIQUE est celui de la surveillance médicale des malades atteints d'affections malignes du fait des problèmes socio-économiques et culturels.

IV-2-10 Influence de la compliance thérapeutique sur l'évolution

L'observation de la compliance thérapeutique par rapport au statut évolutif permet de noter 92,3% de décès étaient imputable à une mauvaise compliance. Ces chiffres sont statistiquement significatifs ($p = 0,04$).

Les mêmes résultats sont rapportés par d'autres auteurs [10, 19, 20, 25, 27] qui affirment que l'observance du traitement conditionne les bénéfices de l'évaluation d'un protocole thérapeutique. Ces mêmes auteurs affirment que la maladie chronique entraîne la lassitude psychologique. La longueur du traitement

constitue une période dépressive et par conséquent l'adage qui dit « moins bonne observance moins bon résultat ». Nous pouvons donc déduire que la compliance thérapeutique améliore le pronostic.

IV-3 ETUDE DE LA SURVIE

IV-3-1 Survie globale

La courbe de survie globale nous permet de noter 67,9% de survie à 3 mois, 65,9% de survie à 6 mois, 65,9% de survie à 12 mois et idem à 24 mois. Ceci veut dire que la réponse thérapeutique se maintient une fois qu'elle est obtenue. La médiane de survie est estimée à 6 mois. La comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature en notre

Possession permet de noter les données suivantes: CISSE NAFI [15] note une Survie globale des patients variant entre 6 mois et 5 ans avec une survie moyenne de 24 mois. Au GHANA, le taux de survie à 2 ans est de 44% et à 4 ans de 38%. VILASCO ET COLL [27] notent 21,51% de survie variant entre 4 mois et 5 ans.

Ces données nous amènent à conclure que la survie est meilleure dans notre étude avec un nombre potentiellement élevée de guérison, car une fois la rémission obtenue dès 6mois, elle se maintient .Ceci se traduit par l'aspect de la courbe qui garde une allure horizontale.

IV-3-2 Survie en fonction du sexe

La survie en fonction du sexe montre que les deux courbes (Sexe masculin et sexe féminin) évoluent parallèlement jusqu'au 7^{ème} mois avec de survie comprise entre 50 et 75%.

Cependant, les analyses statistiques ne montrent pas de relation significative ($p = 0,4$).

Nos résultats concordent avec certaines données de la littérature. En effet, CISSE NAFI [15] et N'GUESSAN G. M [16] ont noté une meilleure survie chez les sujets de sexe masculin que chez ceux du sexe féminin. Ces auteurs ont observé une survie moyenne élevée avec les sujets de sexe masculin. Ils ont aussi enregistré un nombre relativement élevé de guérisons chez les sujets de sexe masculin.

Par contre notre observation diffère de celle de BAKAYOKO [1] dans laquelle, la suivie semble meilleure chez les sujets de sexe féminin. Ceci pouvant s'expliquer par le fait d'une part de l'existence de sex-ratio trop important et d'autre part de la taille très réduite de l'échantillon.

IV-3-6 Survie en fonction du protocole thérapeutique

La courbe de survie du protocole CMA montre une survie de plus de 75% et elle est aux alentours de 50% pour les patients sous CMA-R. Les analyses statistiques ne sont pas cependant significatives ($p = 0,29$). Les données de la littérature ne sont pas superposables aux nôtres. BAKAYOKO [1] a trouvé une survie moyenne de 12 mois au cours du travail préliminaire sur le protocole CMA. Mais, il faut dire que le résultat est influencé par la taille de l'échantillon qui était très réduit. PHILLIP [20] utilisant le protocole BACT observe une survie à 12 mois dans plus de 35% des cas. MORENO [13] utilisant le protocole COPAD note une survie à 3 ans.

La comparaison de ces résultats avec les nôtres permet de noter que nos résultats sont meilleurs par rapport aux données africaines mais ils sont superposables aux données de la littérature occidentale. Cela témoigne encore une fois la chimiosensibilité de ce lymphome.

Nous pouvons donc retenir qu'en terme de survie, le protocole CMA donne des résultats satisfaisants comparables à ceux des protocoles plus lourds.

Il faut noter que le protocole CMA d'expérimentation récente donne de bons résultats en termes de survie par rapport à la variété des protocoles jadis utilisés dans les services comme le rapportent KOFFI et COLL [10].

CONCLUSION

Nous avons étudié sur une période de 15 ans, 61 patients ayant présenté un lymphome de BURKITT et suivis dans le service Hématologie clinique du CHU de Yopougon.

Cette étude avait pour but d'évaluer les protocoles CMA et CMA renforcé dans le traitement des lymphomes de BURKITT.

Au terme de cette étude, il ressort les conclusions suivantes :

Au plan épidémiologique

- L'âge moyen de nos patients est de 10,78 ans avec des extrêmes de 2 et 30 ans.
- Le sex-ratio observé dans notre série est 1,9 en faveur du sexe masculin.

Sur le plan socio-économique, nous notons une prédominance des patients ayant un niveau socio-économique bas dans 72% des cas.

Au plan clinique

La localisation tumorale initiale est dominée par celle abdomino-pelvienne avec 55,74% des cas.

Dans 22,95% des cas, les patients ont présenté une localisation maxillo-faciale. La forme mixte, c'est à dire abdomino-pelvienne et maxillo-faciale a été rarement observée dans seulement 8,20%. La répartition des malades selon le stade d'extension a permis de noter une nette prédominance du stade III de la classification de MURPHY avec 72,13% des cas.

Au plan thérapeutique

- En fonction de la localisation le choix thérapeutique a porté sur le protocole CMA dans 65,6% des cas contre 37,27% pour le protocole CMA renforcé.
- Nous avons observé 57,4% de rémission complète tout protocole confondu.
- En ce qui concerne l'observance du traitement, nous avons noté une prédominance de la mauvaise compliance dans 77% des cas.
- Dans l'évolution, nous avons enregistré 32,79% de décès, 57,38% de vivants, 9,84% de perdu de vue. Le pourcentage de guérison rapporté aux vivants est de 57,14 %.

Au plan pronostique

- Lorsqu'on s'intéresse au statut en fonction du sexe, on observe plus de décès chez les sujets de sexe féminin soit 38,46% des cas.
- Le résultat en terme de statut par rapport à l'âge semble meilleur dans la tranche d'âge > 15 ans. Nous avons enregistré 80% de rémission dans cette tranche d'âge
- Le niveau socio-économique évolue parallèlement avec le statut évolutif. Plus le niveau est élevé, plus le pronostic est bon, En effet, il y a eu beaucoup de décès chez les patients de niveau économique bas.
- La localisation abdomino-pelvienne constitue un facteur de meilleur pronostic. Dans notre série, 71,5% de guérison sont observés dans les localisations abdomino-pelviennes,
- Le pronostic est amélioré, avec le protocole CMA avec 62,85% de vivants ; le protocole CMA-R donne quant à lui 37,27% de rémission complète. Une rémission complète est en faveur de bon pronostic.
- L'observation du statut évolutif en fonction du stade d'extension selon la classification de MURPHY permet de noter 67,92% de vivants pour le stade III, 52,14% de vivants pour le stade I, 25% de vivants pour le stade IV et aucun vivant pour le stade II.

Etude de la survie

La courbe de survie globale nous permet de noter 67,9% de survie à 3 mois, 65,9% de survie à 6 mois, 65,9% de survie à 12 mois et idem à 24 mois. Ceci veut dire que la réponse thérapeutique se maintient une fois qu'elle est obtenue.

La courbe de survie du protocole CMA montre une survie de plus de 75% ;et elle est aux alentours de 50% pour les patients sous CMA-R.

Ces différentes observations nous permettent de suggérer les principaux facteurs prédictifs de survie prolongée :

- Le sexe masculin
- L'âge < 15 ans
- Le taux de LDH < 500 UI/L
- Délai diagnostic < ou = 30jours
- Stade III de MURPHY
- Choix du protocole thérapeutique : CMA
- Réponse au traitement : Rémission complète
- Observance du traitement : Bonne compliance.

Ces constatations suggèrent les conclusions suivantes :

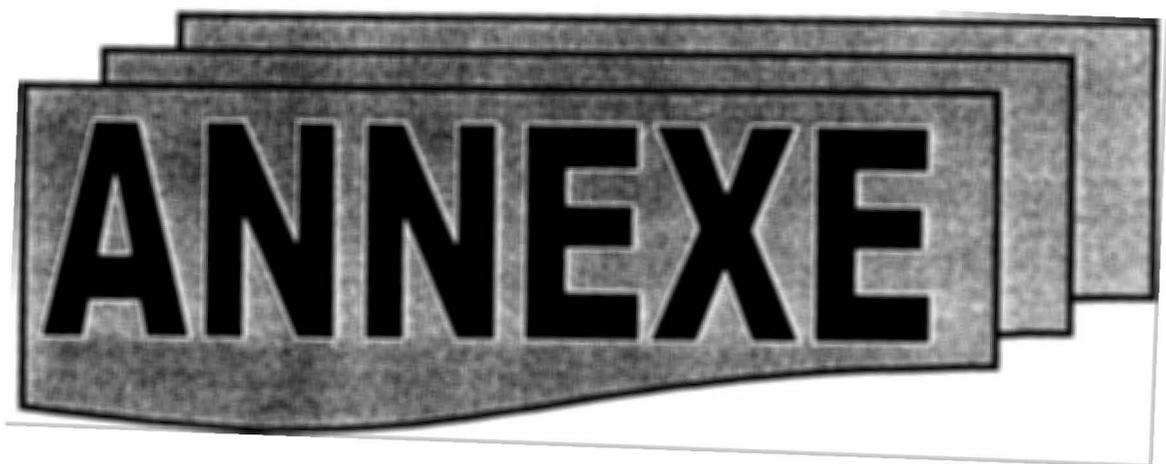
- 1- Il n'est pas nécessaire d'alourdir le traitement
- 2- La localisation abdominale est la plus fréquente des localisations contrairement à ce qui a été décrite dans la littérature.
- 3- Comme la cellule de Burkitt est une cellule à renouvellement rapide, et que la rémission complète une fois qu'elle est obtenue à 6 mois, la courbe de survie se maintient ; nous proposons : de raccourcir la durée du traitement à 7 mois c'est-à-dire après la deuxième cure trimestrielle.
- 4- Pour cela une nouvelle expérimentation thérapeutique s'impose. Nous proposons de faire une étude avec deux bras : un bras sous CMA ou CMA-R que l'on donnera à la durée habituelle c'est-à-dire 3 ans et un autre bras avec une durée réduite à 7 mois de traitement.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- **BAKAYOKO A.S** Evaluation d'un nouveau protocole CMA dans le traitement du LB africain.
Thèse med, Abidjan 1987 n°1993 , P 161.
- 2- **BEN AYED. F, BOUSSEN H et COLL** Le lymphome de BURKITT en Tunisie ;
A propos de 18 cas.
Tunisie Médical 1984 – Vol 62 P 73 – 77
- 3- **BERGERON.C, LE BERRE.C et COLL.** Rechute orbitaire et musculaire d'un Lymphome de Burkitt.
Arch Fr Pédiatrie 1991 : n°48 : P 415 –7.
- 4- **BOIRON M , BLAUDIN D.T , RAIN J.D , TEA N , BERGER R , BONHOMME**
J Colloque sur la maladie de BURKITT
Med Afrique noire 1981, n°28, P 8-9
- 5- **BOSSON M.** Traitement et pronostic du LB africain à propos de 39 cas.
P 101.
Thèse Med Abidjan 1996, 1804.
- 6- **BURKITT D.P, O'CONOR G.T** Malignant lymphome in African children cancer 1991 , 14. 258
- 7- **DIVINE M** Lymphome de BURKITT Encycl Med chir hématologie 1994 9P
- 8- **KLEIN G** Rapport's report In IARC sciences pub 1985, 60, 303 – 5
- 9- **KOFFI K.G. , SANOGO I, SANGARE A et COLL** Résultats du traitement du LB africain Expérience du service d'hématologie clinique de Yopougon (Abidjan) Med Afr noire 1997 , 44 (12)
- 10- **KOFFI K . G, SANOGO I, SANGARE A. et COLL** Réflexion sur le traitement du LB africain Ann Med Tome XXVI vol 1 1998 P
- 11- **KOFFI K.G, SANOGO I, SANGARE A. et COLL** localisation thyroïdienne et osseuse de la maladie de BURKITT
- 12- **MASCRES C ; KATONGOLE E et COLL.** Lymphome de BURKITT : Synthèse et mise à jour
Rev stomato chir maxillo-faciale 1988-89 P 348-356
- 13- **MORENO J.L ; N'SIE O.H et COLL.** Le lymphome de BURKITT au GABON
Ann pédiatr (PARIS) 1994 vol 41 n°24 P 253-256
- 14- **MOUDEN J.C ; DURAND J.P et COLL.** Lymphome de BURKITT au CAMEROUN : considération anatomo-clinique et épidémiologique sur 66 cas recensés de 1980-1986 Bull soc path Ex : 1988 ; 81 15-23

- 15- **NAFI CISSE** Place du protocole CMA dans le traitement du LB africain Thèse Med Abidjan 1999-2000, n° 2205
- 16- **N'GUESSAN G. M** Contribution à l'étude des facteurs pronostiques du lymphome de BURKITT africain.
Thèse Med n°2318 univ Abidjan 1999-2000 URF SC Med
- 17- **N'KRUMAH F.K, OLWENY J et COLL** Clinical feature of BURKITT's lymphoma :
The African experience IARC Scientific publication (Lyon)1985 n°60 p 87-95
- 18- **OLEWENY C. L.M, KATONGOLE et COLL** Long term experience with BURKITT's lymphoma in OUGANDA
Int J Cancer 1980 26 : 261-266
- 19- **OLEWENY C L M, N'KRUMAH F.K** Traitement of BURKITT's lymphoma :The africain experience
IARC Science publ 1985 n° 60 p 375-382
- 20- **PHILIP T, BIZON P et COLL** Chimiothérapie massive par BACT et autogreffe de moelle dans les lymphomes malins graves
Lyon Médical 1982 vol 248 n°20 P 287-394
- 21- **PHILIP T, LENOIR G.M et COLL** Lymphome de BURKITT
Encyclopédie des cancers 1986 n°9616 P437-445
- 22- **PLO J.K, OULA S.M, AKA K.F, et COLL** Résultats préliminaires d'une polychimiothérapie dans le traitement du LB de l'enfant à propos de 25 cas
Publications médicales africaines n°87
- 23- **RAIN J.D et TEA DAIGNEKPO N** L'expérience de l'école abidjanaise à propos de 250 cas de maladie de BURKITT observés en 12 ans
Ann univ Abidjan Série B (Médecine) Tome XV 1981
- 24- **SEGBENA A.Y, KUEVIAKOE M, VOVOR A TATAGAN- AGBI K et COLL** Lymphome de BURKITT au TOGO: Aspects épidémiologiques cliniques, thérapeutique et évolutif
Med Afr noire 1997, 44 (3)
- 25- **SANGARE A, SANOGO I ; KOFFI K G; TOURE A H; TOLO A; CISSE N; N'DATZ E; BAKAYOKO A; BOSSON M.** Le protocole CMA dans le traitement du lymphome de BURKITT. Carcinol Prat Afrique 2000 ; 3 : 7-9
- 26- **VILASCO J, GADEGBEKU S, BOUILLET D et COLL** La maladie de BURKITT en Côte d'Ivoire : Etude thérapeutique de 182 cas.
Rev Med Côte d'Ivoire n° 75, 5, 107-11
- 27- **VILASCO J, MANASSE K, GADEGBEKU S et COLL** La maladie de BURKITT : Considérations thérapeutiques et problèmes de survie
Chirurgie 1979, 105 ; 788-94.



ANNEXE

❖ *La classification de MURPHY*

➤ *Stade I*

- une tumeur extra-ganglionnaire ou un seul territoire ganglionnaire, à l'exclusion du médiastin ou de l'abdomen.

➤ *Stade II*

- deux atteintes ganglionnaires et/ou extra-ganglionnaires du même coté du diaphragme.

➤ *Stade III*

- plusieurs atteintes ganglionnaires et/ou extra-ganglionnaires des deux cotés du diaphragme ;
- toute tumeur primitive intra-thoracique ;
- toute tumeur primitive abdominale dépassant le tube digestif et les ganglions mésentériques.

➤ *Stade IV*

- atteintes neuro-méningées et/ou médullaire initiale, quelles que soient les autres localisations.