

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE : 2021

N°180

THESE  
PRESENTEE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention : DES de Pédiatrie

PAR

**PEUGNET Anne-Laure**

**Née le 03/04/1990 à SECLIN (59)**

TITRE DE LA THESE

**Lymphomes B matures abdominaux pédiatriques avec prise en charge chirurgicale initiale :  
état des lieux des pratiques en France dans le protocole LMB2001 de 2001 à 2013.**

Président de thèse : Professeur François BECMEUR

Directrice de thèse : Docteur Alexandra SPIEGEL-BOUHADID



1  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
(U.F.R. des Sciences Médicales)

Edition OCTOBRE 2020  
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)**

**Directeur général :**  
M. GALY Michaël

- **Président de l'Université** : M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** : M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** : M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) : M. DORNER Marc
- (1983-1989) : M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) : M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) : M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) : M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** : M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** : M. BITSCH Samuel



**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
DOLLFUS Héléne Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01	Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
ARNAUD Laurent P0196	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01	Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02	Chirurgie générale
BAHRAM Séiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03	Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01	Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Remy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre.	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre.	54.02	Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles P0213	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéocarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02	Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre.	48.02	Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01	Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04	<b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ;</b> Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / PO216	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0016	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01	Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoisson - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nabli P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0026	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0046	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DEBRY Christian P0049	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0186	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02	Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01	Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02	Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRPô CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01	<b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Mane-Eve P0189	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	<b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAUHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC.	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0085	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	42.01	<b>Anatomie</b>
LESSINGER Jean-Marc P0	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre	82.00	Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02	<b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	<b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute pierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	48.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRPô NCS	• Pôle d'imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 <b>Cancérologie ; Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0216	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie ; Radiothérapie</b> Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie ; Radiothérapie</b> Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute pierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation ;</b> <b>Médecine d'urgence (option clinique)</b>
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute pierre	48.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	48.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCIO Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRPô NCS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	- Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPô CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRPô CS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILLA Jean P0146	NRPô NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil - Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	45.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô CS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	- Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	- Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) CSpI : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable -> 31.08.2017

(5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) -> 31.08.2017

(6) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) -> 31.08.2017

---

**A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES**


---

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP5 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	48.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépatodigestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.D1 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

---

<b>MO135</b>	<b>B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)</b>
--------------	---

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Amaud M0001		- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre - Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		- Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		- Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03	<b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0052		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		- Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne M0124		- Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	48.02	Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		- Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		- Pôle d'Imagerie - UF0237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		- Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	48.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	48.01	Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02	Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		- Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	48.03	Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025	CS	- Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		- Institut de Physiologie / Faculté de Médecine - Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		- Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	<b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GRILLON Antoine M0133		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
GUERIN Enc M0032		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0115		- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
KASTNER Philippe M0089		- Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04	Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0116		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0052		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0211		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0054		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0059		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0055		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0056		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de HautePierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> : hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de HautePierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0033		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital HautePierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de HautePierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / FTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de HautePierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	-------	---	---

## B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nijs		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7367 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr ZIMMER Alexis		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques

---

## C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

### C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

---

### C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

---

### C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Annie	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

---

## D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

### D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

---

## E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie</li> <li>- Service d'Oncologie Médicale / IGANS</li> </ul>
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Pharmacie-pharmacologie</li> <li>- Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gériatrie</li> <li>- Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau</li> </ul>
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation</li> <li>- Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)</li> </ul>
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO)</li> <li>- Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim</li> </ul>
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gériatrie</li> <li>- Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau</li> </ul>
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Santé Publique et Santé au travail</li> <li>- Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO)</li> <li>- UCSEA</li> </ul>
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique</li> <li>- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO</li> </ul>
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO</li> <li>- «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Locomax</li> <li>- Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique</li> <li>- Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO</li> </ul>
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation</li> <li>- SAMU</li> </ul>

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*  
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)  
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*  
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)  
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*  
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*  
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)  
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)  
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)  
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*  
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)  
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)  
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)  
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc      CNU-31      IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Prs RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(\* 4 années au maximum)

---

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marie (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.18	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.18
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.18
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claudé (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.98	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSTEIN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.18	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.18	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.08
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.08	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
JACQUIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.18
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.08	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KREMER Michel / 01.05.98	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.98
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.98

## Légende des adresses :

FAC - Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.85.35.20 - Fax : 03.88.85.35.18 ou 03.88.85.34.67

## HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 89 55 07 08
- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- *Hôpital de l'Elsau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. - Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°38 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU  
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ  
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

## **Serment d'Hippocrate**

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.*

*Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

## **Remerciements**

**A Monsieur le Professeur François BECMEUR**, vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie vivement. Merci également pour vos enseignements, votre disponibilité et votre bonne humeur.

**A Monsieur le Professeur Vincent LAUGEL**, merci d'avoir accepté de participer au jury pour la soutenance de cette thèse. Merci également pour ces années de collaboration entre coordinateur de DES et représentante des internes de Pédiatrie

**A Madame le Professeur Catherine PAILLARD**, merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. C'est au sein de votre service que j'ai eu envie de me diriger vers l'onco-hématologie pédiatrique.

**A Madame le Professeur Véronique MINARD-COLIN**, merci d'avoir accepté de participer au jury de soutenance de cette thèse. Merci pour votre disponibilité. Merci également de m'avoir permis de recueillir les informations du protocole LMB2001 à Villejuif. Enfin merci pour vos précieux conseils dans la réalisation de cette thèse.

**A Madame le Docteur SPIEGEL-BOUHADID**, merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse et merci pour les innombrables relectures de cette thèse. Merci également d'être le médecin que tu es, qui m'a donné envie de faire de l'onco-hématologie pédiatrique. Merci pour la transmission de ton sens clinique, de ta rigueur dans le travail et pour tes précieux enseignements. Tu ne comptes pas tes heures et j'espère être à la hauteur de la passion que tu transmets dans ton travail.

**Au Docteur Laurence DILLESEGER, au Docteur Claire LANGLET, au Docteur Audrey MARCHAL, au Docteur Oscar MONROY, au Docteur Lucie PETIT-DEMANGE, au Docteur Julie REBEUH, au Docteur Ombeline ROIGNOT, au Docteur Dimitar TCHOMAKOV** et à tous les médecins dont la présence a jalonné mon cursus médical, merci pour votre enseignement, vos conseils avisés et de m'avoir aidée à acquérir l'autonomie nécessaire à ce parcours.

**A toute l'équipe médicale et paramédicale de réanimation médico-chirurgicale pédiatrique**, un énorme merci pour ce dernier semestre d'internat enflammé. Merci pour la transmission de vos connaissances, merci pour les nombreux gestes réalisés à vos côtés. Merci pour votre bonne humeur même dans les moments difficiles, merci pour tous ces fous rires et merci pour cette dernière garde d'interne que je n'oublierai jamais.

**A toute l'équipe médicale et paramédicale de l'IHOpe à Lyon**, un énorme merci pour votre accueil et votre enseignement au cours de mon inter-CHU et au cours de ma période de FFA. A travers les heures dans les services, les cours et les RCP, merci à tous de partager votre savoir au quotidien.

**A Estelle et Anne-Louise**, mes 2 amies dès le 1<sup>er</sup> semestre, sans qui cet internat n'aurait pas eu la même saveur. Merci pour les nombreuses heures passées ensemble, pour les fous rires, pour le soutien dans les longs moments d'attente en HDJ, pour les goûters d'avant-garde et pour tous les autres moments ensemble.

**A Aurélie et Charlotte**, merci pour avoir partagé ces cours de DIU à mes côtés, pour ces trajets en train à travers la France, pour ces matins pas très réveillées, pour les petits déjeuneurs partagés et pour tous les bons moments passés ensemble.

**A mes co-internes au fil des semestres, Marie, Julie, Jeanne, Gabrielle, Valentin, Pauline, Joanna, Sarah, Antoine, Gauthier, Guilhem, Marion, Coline, Laure**, merci pour tout ce temps passé ensemble dans les bons comme dans les mauvais moments.

**A mes co-chefs de l'IHOPE, Laura, Séverine, Sarah, Anamaria, Timothée et Antony**, merci pour ces moments de partage au quotidien, merci aussi de supporter mes plannings carrés et mon bureau pas très rangé.

**A mes parents**, mon premier soutien, merci pour TOUT. Merci pour votre patience, votre écoute dans les moments de doute et vos encouragements au quotidien. Merci de m'avoir soutenue durant toutes ces années. Ça y est mes études touchent pratiquement à leur fin, enfin presque (et oui il reste le Master 2...) ! Et merci particulièrement à Moune pour nos appels rituels de sortie de garde et cette complicité qui perdure.

**A mon frère, Piou**, merci d'avoir été là, sans toujours comprendre pourquoi je faisais des études aussi longues. Merci pour ce merveilleux souvenir de choix d'ECN en Australie en plein milieu de nulle part et le sabrage de champagne qui a suivi.

**A mes grands-parents**, que j'aurais aimé avoir à mes côtés pour ce jour important. J'espère que de là où vous êtes, vous êtes fiers de moi.

**A Julie, Pauline et Pauline**, mes amies depuis le lycée, merci de m'avoir soutenue depuis toutes ces années, d'avoir toujours été présentes malgré mes nombreuses absences. Merci pour tous ces moments de bonheur à vos côtés et votre écoute attentive dans les moments de doute. Toutes ces années après, notre amitié est toujours la même et je vous remercie pour tout ça.

**A Alexandre**, mon ami depuis la P2. Merci pour le soutien durant toutes ces heures de révisions passées ensemble, les sous-colles et les conf°. Et merci pour cette amitié qui dure malgré la distance. Promis, je viendrai à Amiens.

**A Marion, Dorine, Laurine et Loïc, mes amis animateurs,** merci pour tous ces étés passés ensemble et cette amitié qui dure malgré la distance. Merci pour les animations, les activités manuelles, les potins, les soirées, les chants avec une très jolie voix, les danses, le ski et tous ces moments passés ensemble.

**A Maïja, ma filleule.** Je suis tellement fière d'être ta marraine et de te voir grandir chaque jour. Je serai toujours à tes côtés.

**A Matthieu enfin, mon futur mari,** l'homme qui me rend heureuse chaque jour. Merci de toujours me donner le sourire. Merci de m'encourager, de me soutenir au quotidien et de croire en moi bien plus que moi. Merci de tolérer mon caractère pas toujours facile et mes moments de folie. On a toute la vie devant nous et j'ai tellement hâte de la poursuivre à tes côtés.

## Table des matières

ABREVIATIONS .....	21
I. INTRODUCTION .....	22
1. Généralités lymphomes .....	22
2. Lymphome de Burkitt .....	22
3. Lymphomes B diffus à grandes cellules .....	24
4. Tumeurs abdominales .....	25
5. Diagnostic .....	25
6. Prise en charge thérapeutique.....	27
a. Traitement chimiothérapique.....	27
b. Place de la chirurgie.....	30
7. Objectif principal .....	31
II. MATERIEL et METHODE.....	32
1. Méthodologie d'étude .....	32
2. Population de l'étude.....	32
3. Recueil des données .....	33
4. Définitions.....	34
5. Analyse statistique – Interprétation des résultats.....	36
III. RESULTATS.....	37
1. Description des caractéristiques cliniques et biologiques des patients avant la chirurgie .....	37
2. Analyse descriptive de la voie d'abord chirurgicale et du type de chirurgie.....	38
3. Analyse des caractéristiques lymphomateuses et des territoires atteints. ....	41
4. Analyse descriptive du traitement adjuvant post-chirurgical : type de chimiothérapie, délai d'instauration et adaptation des chimiothérapies .....	42
5. Analyse descriptive des complications liées à la chirurgie et des potentielles majorations de toxicités chimiothérapiques ultérieures .....	47
6. Rémission clinique et paraclinique .....	50
7. Progression lymphomateuse en cours de traitement .....	50
8. Rechute lymphomateuse .....	52
9. Analyse de la durée de suivi post-traitement et des complications.....	54
10. Analyse des EFS et OS .....	55
a. De façon globale .....	55
b. Selon le groupe de traitement du lymphome .....	55
c. Selon l'âge.....	56
d. Selon la voie d'abord chirurgicale (cœlioscopie ou laparotomie).....	57
e. Selon le type de chirurgie initiale .....	57

f.	Selon la date de chirurgie .....	58
g.	Selon le taux de LDH au diagnostic .....	59
h.	Selon le délai d'instauration de la chimiothérapie.....	60
IV.	DISCUSSION.....	61
V.	CONCLUSIONS .....	69
VI.	ANNEXE : détails des chimiothérapies .....	72
VII.	BIBLIOGRAPHIE.....	78

### **Table des tableaux et figures**

Tableau 1.	Caractéristiques démographiques, circonstances diagnostiques et critères biologiques des patients. ....	38
Figure 1.	Distribution des patients selon l'âge et le sexe .....	38
Tableau 2.	Caractéristiques des interventions chirurgicales réalisées.....	39
Figure 2.	Répartition des patients ayant une IIA au diagnostic en fonction de l'âge.....	40
Tableau 3.	Reprise chirurgicale.....	40
Figure 3.	Distribution des lymphomes B matures selon leur stade pronostique .....	42
Figure 4.	Distribution des patients selon leur groupe de traitement initial. ....	43
Tableau 4.	Modifications de chimiothérapie dans le groupe A .....	44
Tableau 5.	Modifications de chimiothérapie dans le groupe B .....	45
Tableau 6.	Modification des chimiothérapies dans le groupe C .....	46
Tableau 7.	Modification des chimiothérapies des patients du groupe B présentant une progression tumorale .....	46
Tableau 8.	Patients ayant eu une aplasie fébrile après les cures de chimiothérapie.....	47
Figure 5.	OS et EFS globales à 5 ans .....	55
Figure 6.	EFS à 5 ans selon le groupe de traitement. ....	56
Figure 7.	EFS à 5 ans selon l'âge au diagnostic .....	56
Figure 8.	EFS à 5 ans selon la voie d'abord chirurgicale.....	57
Figure 9.	EFS à 5 ans selon le type de chirurgie .....	58
Figure 10.	EFS à 5 ans selon la date de chirurgie. ....	59
Figure 11.	Répartition des gestes chirurgicaux selon les années de prise en charge .....	59
Figure 12.	EFS à 5 ans selon le taux de LDH au diagnostic .....	60
Figure 13.	EFS à 5 ans selon le délai d'instauration de la chimiothérapie.....	60

## ABREVIATIONS

AJA : Adolescents - jeunes adultes  
 ARN : Acide ribonucléique  
 BL : Burkitt lymphoma - lymphomes de Burkitt  
 CTC : Corticoïdes  
 DLBCL : Diffuse large B cell lymphoma - lymphomes B diffus à grandes cellules  
 DS : Déviation standard  
 EBER : EBV encoded RNA  
 EBV : Epstein Barr virus  
 EDX : Endoxan  
 EFS : Event free survival - survie sans événement  
 FAB : French-American-British  
 FISH: Fluorescence in-situ hybridization  
 HD: Haute dose  
 HL : Hodgkin lymphoma - lymphomes hodgkiniens  
 Ig : Immunoglobuline  
 IIA : Invagination intestinale aiguë  
 IPNHLSS : International paediatric NHL staging system  
 IRM : Imagerie par résonance magnétique  
 IT : Intra-thécale  
 LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique  
 LCR : Liquide céphalo-rachidien  
 LDH : Lactate déshydrogénase  
 LMB: Protocole lymphomes B malins  
 MTX : Méthotrexate  
 NFS: Numération formule sanguine  
 NHL : Non-hodgkin lymphoma - lymphomes non hodgkiniens  
 OS : Overall survival - survie globale  
 PET-TDM : Tomographie par Emission de Positons  
 PMBCL : Primary mediastinal large B cell lymphoma - lymphomes primitifs du médiastin  
 RC : Rémission clinique  
 SAL : Sérum anti-lymphocytaire  
 SFCE : Société française de lutte contre les cancers et les leucémies de l'enfant et l'adolescent  
 SFOP : Société française d'oncologie pédiatrique  
 SNC : Système nerveux central  
 TBI : Total body irradiation - irradiation corporelle totale  
 TDM : Tomodensitométrie  
 VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

## I. INTRODUCTION

### 1. Généralités lymphomes

Les lymphomes sont des tumeurs malignes du système lymphatique avec prolifération anormale de cellules lymphoïdes. Ils se divisent en 2 grandes catégories : les lymphomes hodgkiniens (HL) et les lymphomes non-hodgkiniens (NHL).

Les lymphomes non-hodgkiniens représentent environ 50 % des lymphomes (1). Les lymphomes B matures représentent quant à eux 60% des lymphomes non-hodgkiniens chez les enfants et adolescents (2,3). On dénombre environ 60 à 80 cas par an en France. Ils sont considérés comme des lymphomes de haut grade.

Ce sont des lymphomes agressifs, de localisation préférentiellement extra-ganglionnaire, de croissance et de dissémination rapide notamment dans la moelle osseuse et le système nerveux central.

Les lymphomes de Burkitt (Burkitt lymphoma - BL) et les lymphomes B diffus à grandes cellules (Diffuse large B cell lymphoma - DLBCL) sont les 2 principales entités des lymphomes B matures chez l'enfant et l'adolescent, la troisième entité étant les lymphomes primitifs du médiastin (PMBCL) (3).

### 2. Lymphome de Burkitt

Les lymphomes de Burkitt représentent 80% des lymphomes B non-hodgkiniens chez l'enfant (2). Les BL sont des tumeurs agressives, connues pour leur prolifération très rapide, le nombre de cellules double en 24 à 48h (4). Ils sont principalement observés chez l'enfant et très peu chez l'adulte où ils représentent moins de 5% des NHL (5).

Il existe 3 sous-types de lymphomes de Burkitt : sporadique, endémique et associé à une immunodéficience. (6)

Le BL sporadique est surtout observé en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord (6). Il est fréquemment associé à l'Epstein Barr Virus (EBV). Sa localisation principale est digestive.

Le BL endémique est principalement rencontré en Afrique équatoriale et en Nouvelle Guinée, représentant 50% des cancers de l'enfant avec une incidence de 3 à 6 cas/100 000 enfants/an.

La localisation principale est faciale et quasiment tous les cas sont associés à l'EBV (3).

Le BL associé à une immunodéficience est quant à lui surtout observé chez les patients atteints du VIH mais également chez les patients allogreffés et ceux présentant une immunodéficience congénitale. L'EBV est fortement positif chez les patients VIH dont le nombre de CD4 est supérieur à 200 cellules/ $\mu$ l. Les principaux sites sont les ganglions, la moelle osseuse et le système nerveux central (6).

Le lymphome de Burkitt sporadique survient préférentiellement chez les garçons de 3 à 12 ans avec une médiane à 6-8 ans (4,7). L'incidence est variable selon les études, elle est comprise entre 0,2 et 0,5/100 000 enfants/an (2,4).

Une atteinte médullaire et/ou une dissémination neuro-méningée est retrouvée dans 20% des BL pédiatriques (2,4). La dissémination neuro-méningée est une complication fréquente, elle est associée à un pronostic péjoratif (6). Elle peut apparaître sous la forme d'une masse ou d'un épaissement leptoméningé visibles sur une imagerie cérébrale ou sous la forme d'une atteinte du LCR mise en évidence via la ponction lombaire (6). Une prophylaxie neuro-méningée est systématiquement mise en place, car sans celle-ci, 30 à 50% des enfants développent une rechute méningée contre 6 à 11% avec prophylaxie (6).

L'atteinte médullaire est associée à un stade avancé de la maladie et à un pronostic péjoratif.

Elle peut se voir en imagerie mais cette atteinte sera confirmée par une ponction médullaire (6).

Au niveau histologique, il s'agit d'une infiltration diffuse des tissus avec un aspect en ciel étoilé.

Les cellules sont monomorphes, de taille moyenne, à cytoplasme basophile ; les mitoses sont nombreuses. Les analyses immunohistochimiques caractéristiques de ce type de lymphome sont

la positivité des marqueurs CD20, CD10, CD19, CD79a, Bcl6 et la négativité du CD5 et du Bcl2 (8). L'index de prolifération Ki67 est quasiment à 100% (4). L'ARN d'EBV peut être identifié par FISH (Fluorescence In-Situ Hybridization) avec la sonde EBER (EBV encoded RNA) (4,9).

L'oncogène c-myc régule la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire et l'apoptose. Le BL est caractérisé par un niveau élevé inapproprié de c-myc qui survient le plus souvent à cause d'une translocation t(8;14) (5,6). On retrouve le loci de l'immunoglobuline H sur le chromosome 14, la translocation peut également concerner les gènes des chaînes kappa ou delta situés sur les chromosomes 2 et 22 (5).

### ***3. Lymphomes B diffus à grandes cellules***

Les DLBCL représentent 35 à 40% des NHL de l'adulte, mais sont bien moins fréquents chez l'enfant et représentent environ 8% des NHL et 14% des lymphomes B matures (3,5,10). Ils sont néanmoins l'entité la plus fréquemment retrouvée chez les AJA (adolescents jeunes adultes) parmi les NHL (11).

Les enfants présentent souvent une maladie ganglionnaire avec atteinte périphérique et une localisation préférentiellement abdominale et médiastinale. La dissémination neuro-méningée et l'atteinte médullaire sont bien moins fréquentes que dans les lymphomes de Burkitt (2,12).

Les DLBCL se caractérisent par une infiltration de grands lymphocytes B exprimant les marqueurs CD19, CD20, CD22 et CD79a, BCL2, BCL6 (dans 60 à 90% des cas), myc (dans 20 à 40% des cas), et le marqueur de prolifération MIB1 (dans 40 à 90% des cas) (8,13). Ils se divisent en 2 sous-types moléculaires dépendant de leur origine cellulaire : cellules B des centres germinaux ou cellules B activées (5).

Il existe une grande hétérogénéité clinico-biologique. Concernant les DLBCL de l'enfant et de l'adolescent, on retrouve plus fréquemment le sous-type centre germinal (80% des cas). On

observe également une grande incidence de l'expression de c-myc et un index de prolifération élevé. En général, une seule anomalie cytogénétique est observée chez les moins de 20 ans (3,5,11). La translocation IgH/IRF4 est trouvée plus fréquemment chez les patients jeunes alors que la translocation t(14;18) semble rare voire absente chez les enfants (3). Les patients avec le sous-type centre germinal ont en général un meilleur pronostic qu'avec le sous-type cellules B activées (13).

Les lymphomes primitifs du médiastin (PMBCL), 3<sup>ème</sup> entité des lymphomes B matures de l'enfant, sont un sous-type de DLBCL localisé au niveau thoracique. Les caractéristiques cliniques, moléculaires et le traitement sont différents des BL et des DLBCL avec une moins bonne EFS (event free survival – survie sans événement) (3).

#### ***4. Tumeurs abdominales***

Les tumeurs malignes gastro-intestinales sont pour la plupart des lymphomes non hodgkiniens, les plus fréquentes étant les lymphomes de Burkitt. Dans la plupart des cas, la tumeur est localisée dans l'iléon ou le caecum. Les localisations gastriques sont rares (14).

Les signes révélateurs sont des douleurs abdominales, des nausées/vomissements, une constipation, l'augmentation du volume de l'abdomen, la palpation d'une masse.

Une masse située au niveau de la partie distale de l'iléon cause un rétrécissement au sein du tractus gastro-intestinal et est généralement associé à des symptômes d'obstruction. Ces lésions agressives mènent à de l'ascite, des lésions intrapéritonéales, des invaginations voire des perforations intestinales.

#### ***5. Diagnostic***

Le diagnostic de lymphome est histologique et se fait par biopsie. L'approche recommandée est l'analyse du tissu malade le plus facilement accessible. En histologie, ce sont des tumeurs à

petites cellules rondes. Un myélogramme et une ponction lombaire sont également réalisés afin d'évaluer respectivement l'atteinte de la moelle osseuse et du système nerveux central (4). Au niveau biologique, une numération-formule sanguine, un ionogramme, une fonction rénale, un bilan hépatique, des LDH, une uricémie et une sérologie EBV sont réalisés (4). Les LDH (>2N) sont un facteur pronostique péjoratif mis en évidence dans le LMB89 (15).

Concernant l'imagerie complémentaire, elle dépend de la localisation et de la faisabilité : une échographie abdominale est généralement réalisée en 1<sup>ère</sup> intention, le scanner abdomino-pelvien est réalisé pour le bilan d'extension (4,6). Il faut également rechercher une atteinte ORL et thoracique (radiographie de thorax) (4).

Le PET-TDM peut être réalisé lui aussi, seulement s'il ne retarde pas la prise en charge thérapeutique car son rôle dans la stratégie diagnostique des NHL pédiatriques n'est pas encore clairement établi. Son impact dans la stratification thérapeutique n'a pas encore été évalué (8).

La classification des NHL, se base sur celle de St Jude révisée pour les enfants alors que celle des adultes se fait selon la classification d'Ann Arbor (3). La classification de St Jude (Murphy) est utilisée depuis les années 1980 pour les NHL pédiatriques (16). Cette classification a été longuement utilisée mais elle présente actuellement des limites avec notamment l'absence des nouvelles entités, des localisations spécifiques et d'utilisation de méthodes sensibles pour détecter l'atteinte de la moelle osseuse et du système nerveux central. C'est pourquoi l'IPNHLSS (International Paediatric NHL Staging System) a été développé au cours du symposium international sur les NHL en 2009 (17). Cette classification inclut une description plus rigoureuse des sites, des diagnostics moléculaires et de l'imagerie fonctionnelle (2,18). Elle est basée entre autres sur une description plus précise des sites envahis, les résultats d'une éventuelle résection chirurgicale initiale et l'envahissement du système nerveux central et notamment du liquide céphalo-rachidien ainsi que l'infiltration médullaire.

## **6. *Prise en charge thérapeutique***

### **a. *Traitement chimiothérapique***

Les lymphomes B matures sont une urgence thérapeutique. Les BL et les DLBCL sont traités de façon similaire chez l'enfant (5) car aucune différence de survie n'a été montrée en fonction de l'histologie en dehors des PMBCL (2,19). Le traitement repose sur une polychimiothérapie intensive et une prophylaxie neuro-méningée du fait de la dissémination rapide au système nerveux central. Les drogues utilisées actuellement sont les corticoïdes, la Vincristine, le Cyclophosphamide ou l'Ifosfamide, le Méthotrexate haute dose (MTX HD), la Cytarabine, la Doxorubicine, l'Etoposide et des chimiothérapies intrathécales triples (MTX, Cytarabine et corticoïdes). Le risque de syndrome de lyse (responsable d'une insuffisance rénale aiguë) est plus élevé à l'initiation du traitement mais l'utilisation d'agents urolytiques (rasburicase) et de soins de support ont permis une nette réduction de ce problème.

L'importance du Cyclophosphamide, de la Vincristine et du MTX a été mise en évidence très tôt dans les premières études sur les BL en Afrique. L'optimisation du traitement a été réalisée dans de grandes études cliniques par le FAB (French-American-British) LMB (lymphomes B malins) et le NHL-BFM groupe (German-Swiss-Austrian-Czech).

Sur le plan historique, la première étude mise en place par la SFOP (Société Française d'Oncologie Pédiatrique) en France est l'étude LMB0181 puis LMB0281 avec un traitement intensif pendant 1 an. Les facteurs de mauvais pronostic identifiés sont la non rémission après 3 cures et l'atteinte neuro-méningée. Il existe également une part non négligeable de décès toxique (10%) (20).

L'étude LMB 84 est une étude randomisée qui compare 2 durées de traitements. Cette étude a permis la réduction du nombre de cures à 5 chez les enfants sans atteinte du système nerveux

central. Dans cette étude, la non-réponse au COP (cure de préphase avec Cyclophosphamide, Vincristine et corticoïdes) est aussi identifiée comme facteur de mauvais pronostic (21).

Dans le protocole LMB 89, 3 groupes de traitement sont mis en place à partir du statut tumoral (stade et résection chirurgicale) et des facteurs pronostiques (atteinte neuro-méningée, absence de réponse au COP et absence de rémission clinique après la 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> cure). L'intensité du traitement est croissante avec le groupe. L'OS (overall survival – survie globale) à 5 ans est de 92,5% et l'EFS (event free survival – survie sans événement) à 5 ans est de 91,1% (15). Les patients ayant un DLBCL, excepté les PMBCL, ont les mêmes taux de survie que les BL (LMB89) (8).

Le protocole international FAB/LMB96 pose quant à lui la question d'une désescalade thérapeutique. Pour le groupe A, il n'y a pas de désescalade et une confirmation des résultats du LMB89 avec OS à 4 ans de 99,2% et EFS de 98,3% (22). Pour le groupe B, l'étude ne montre pas de différence significative d'EFS et d'OS avec une réduction de dose de Cyclophosphamide dans le 2<sup>ème</sup> COPADM et l'arrêt du traitement de maintenance (23). On note également dans cette étude une diminution significative de l'EFS chez les patients ayant une atteinte neuro-méningée et médullaire associées et chez les patients ayant une mauvaise réponse au COP (24). Les études LMB ont donc démontré que l'intensité du traitement peut être basée sur la résection de la tumeur initiale, le stade tumoral et la réponse précoce au traitement. Une dose-intensité précoce est indispensable : on retrouve une différence d'EFS de 10% dans le groupe de risque intermédiaire du FAB/LMB96 si la 2<sup>ème</sup> cure d'induction est débutée après 21 jours (8). Les différentes conclusions des études LMB ont aussi permis de monter l'intérêt des MTX haute-dose dans la prophylaxie neuro-méningée. Une réduction des doses est possible pour le Cyclophosphamide et la Doxorubicine chez plus de 70% des patients permettant ainsi de réduire les toxicités associées.

Le taux de survie est de 90% depuis le LMB 89. L'objectif des études ultérieures a été de réduire les toxicités en maintenant des taux de guérison élevés. La survie globale (OS) actuelle à 2 ans est aux alentours de 90% (25,26).

Les premières études allemandes (BFM) datent de 1981. Les conclusions principales des études BFM ont permis elles de montrer l'intérêt du MTX HD : l'EFS passe de 50 à 80% (BFM86 et 90). L'étude BFM90 permet de réduire le nombre de cycles de 6 à 4. L'effet anti-tumoral et la toxicité du MTX HD dépendent de la durée d'exposition. Une perfusion courte de MTX est moins toxique mais est également moins efficace dans les groupes à haut risque (BFM 95) (6). L'introduction des cures d'Aracytine HD et d'Etoposide dans les groupes de haut risque améliore les résultats (2,8,27).

Le protocole LMB 2001 correspond à des recommandations thérapeutiques éditées par la SFCE (Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et l'adolescent) dans l'attente des résultats du protocole LMB 96. Les patients sont traités selon les bras standards B1 et C1 du LMB96. Le groupe de patients identifié comme de plus mauvais pronostic dans le protocole LMB89 est traité avec des cures de COPADM modifiées (MTX HD sur 24h et adriamycine en 1h). Cette étude permet notamment un enregistrement des données afin de mieux décrire et définir les lymphomes B matures, de poursuivre les études biologiques, de déterminer si l'âge supérieur à 15 ans est un facteur pronostic et d'enregistrer les données concernant les masses résiduelles. Les recommandations sont modifiées en octobre 2003 après résultats de l'analyse finale du groupe B du protocole LMB96. Les résultats étant identiques dans les 4 groupes, il est donc décidé que les patients du groupe B ayant répondu au COP et en rémission complète après le CYM 1 sont traités selon le bras B4 (2 COPADM – 2 CYM).

Le protocole Inter B NHL 2010 évalue l'ajout du Rituximab au traitement FAB-LMB pour les lymphomes B matures de groupe III et IV.

Le Rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20, antigène exprimé dans 100% des cas de BL et 98% des cas de DLBCL pédiatriques (28). La randomisation du protocole Inter B NHL 2010 a été arrêtée à l'analyse intermédiaire devant les très bons résultats avec l'ajout du Rituximab.

La place de la chirurgie dans le traitement des lymphomes B matures abdominaux a quant à elle largement diminuée. La chimiothérapie est maintenant le traitement de référence, notamment afin d'éviter les séquelles à long terme de la chirurgie (14).

#### ***b. Place de la chirurgie***

Historiquement, le traitement des lymphomes B matures gastro-intestinaux métastatiques associe une chirurgie, une chimiothérapie adjuvante et une radiothérapie. Deux écoles s'opposent concernant la place de la chirurgie dans le traitement des lymphomes B matures.

Dans les années 70-80, Magrath et al. prône le *debulking* et montre une amélioration de la survie quand celui-ci dépasse 90% de la tumeur (29). Il en est de même pour Kemeny et al. avec un net gain de survie en cas de résection complète (30).

A l'opposé, Kaufman et al. suggère dès 1987, qu'une meilleure approche du BL abdominal comprend une biopsie chirurgicale urgente suivie d'une chimiothérapie standardisée plutôt qu'une résection complète ou un *debulking* car ces tumeurs sont très chimiosensibles (31).

Fleming et al. suggère quant à lui qu'une chirurgie est indiquée dans les formes localisées seulement quand une résection complète est réalisable (32).

Dans la prise en charge actuelle des lymphomes B matures abdominaux, une chimiothérapie est réalisée après biopsie radiologique ou chirurgicale quand une résection complète n'est pas possible.

Néanmoins, le diagnostic n'est pas toujours aisé et ce type de lymphome peut avoir une présentation clinique moins évidente avec perforation digestive initiale (33), ou compression des voies urinaires responsable d'une insuffisance rénale aigue obstructive (34) par exemple. Il peut être ainsi source d'errance diagnostique dans certains cas, aboutissant à une chirurgie d'exérèse initiale pas toujours indiquée et parfois même mutilante. A l'inverse, dans d'autres cas, un geste chirurgical de sauvetage est nécessaire devant l'urgence vitale du tableau clinique, notamment lors d'une perforation digestive.

La gestion post-opératoire d'une résection chirurgicale lymphomateuse n'est jamais évidente, en raison de l'indication urgente d'une chimiothérapie post-opératoire source d'une immunodépression profonde et rapide. Le risque de complications infectieuses est majeur dans ce cas (35) aboutissant à des décalages de cures de chimiothérapies afin de limiter la toxicité mais avec un potentiel risque de rechute (8,23). Le type de chirurgie et les suites opératoires immédiates semblent avoir leur importance quant à la gestion des soins de support et la gestion de la chimiothérapie adjuvante.

Etant donnée la chimio-sensibilité de ces lymphomes B matures, il est légitime de réfléchir à la place de la chirurgie initiale, ainsi qu'à ses indications et ses modalités, en fonction du tableau clinique et radiologique.

### ***7. Objectif principal***

L'objectif de notre étude est de faire un état des lieux des pratiques nationales de la prise en charge des enfants atteints d'un lymphome B mature abdominal ayant eu une chirurgie de 2001 à 2013.

## II. MATERIEL et METHODE

### 1. Méthodologie d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique nationale et rétrospective.

### 2. Population de l'étude

Les patients inclus dans l'étude sont :

- Tous les patients âgés de moins de 18 ans pris en charge dans les centres SFCE métropolitains
- Pour un lymphome B mature abdominal
- De Stade II abdominal, stade III ou IV selon la classification de Murphy
- Avec prise en charge chirurgicale initiale hors simple biopsie diagnostique
- Puis dans le protocole LMB 2001 entre 2001 et 2013.

Sur les 35 centres SFCE français, 30 centres sont concernés : Amiens, Angers, Besançon, Bordeaux, Brest, Centre Léon Bérard Lyon, Clermont-Ferrand, Curie Paris, Dijon, Grenoble, Institut Gustave Roussy Paris, Lille, Limoges, Lyon Debrousse, Marseille, Marseille hématologie, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Reims, Rennes, Robert Debré Paris, Rouen, Saint Louis Paris, Saint Etienne, Strasbourg, Toulouse, Tours, Trousseau Paris.

Sont exclus de cette étude :

- Les patients majeurs
- Les patients traités dans les centres SFCE d'Amsterdam et de Bruxelles
- Les patients avec biopsie diagnostique isolée
- Les stades I et II selon la classification de Murphy hormis les stades II abdominaux.

### 3. *Recueil des données*

Pour chaque patient, sont recueillis :

- Les caractéristiques démographiques : l'âge, le sexe,
- Les circonstances de découverte : la douleur, la fièvre, la palpation d'une masse, l'altération de l'état général, les troubles du transit, les vomissements, la perte de poids, l'atteinte neurologique,
- La prise en charge chirurgicale : la voie d'abord, le type de geste chirurgical, le compte-rendu opératoire, les pièces opératoires prélevées, les biopsies réalisées, le matériel mis en place,
- Les caractéristiques diagnostiques lymphomateuses : la date de diagnostic, le type de lymphome B mature, la localisation tumorale, la nature du prélèvement, les caractéristiques immunohistochimiques des prélèvements, la cytogénétique (caryotype ou FISH),
- Les résultats d'examens complémentaires : le myélogramme, la ponction lombaire, les examens d'imagerie (radiographie, échographie, TDM, IRM, PET-TDM), les LDH,
- La prise en charge post-opératoire : le délai entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie, le groupe de traitement, le premier jour de chaque cure, les modifications de doses, les décalages de chimiothérapie, les cures d'attente,
- Les types de complications : chirurgicales, infectieuses, muqueuses, cutanées, neurologiques, cardiaques, autres,
- L'évaluation de la réponse au traitement et la date de rémission
- Le suivi : les complications à long terme, la survie, la rechute, le décès, la date des dernières nouvelles, pour pouvoir avoir une notion de l'OS et de l'EFS.

#### *4. Définitions*

##### **Classification de Murphy**

**Stade I :** Une seule tumeur extra-nodale ou une seule aire anatomique ganglionnaire à l'exception du médiastin et de l'abdomen.

**Stade II :** Une seule tumeur extra-ganglionnaire avec atteinte d'un ganglion,

2 (ou plus) aires ganglionnaires du même côté du diaphragme,

2 tumeurs extra-ganglionnaires avec ou sans atteinte des ganglions régionaux du même côté du diaphragme,

Une tumeur primitive gastro-intestinale, habituellement de la région iléo-caecale, avec ou sans atteinte des ganglions mésentériques et complètement réséquée.

**Stade III :** 2 tumeurs extra-ganglionnaires de chaque côté du diaphragme,

2 (ou plus) territoires ganglionnaires au-dessus ou au-dessous du diaphragme,

Toutes les tumeurs primitives intrathoraciques (médiastin, plèvre, thymus),

Toutes les tumeurs intra-abdominales étendues,

Toutes les tumeurs paraspinales et épidurales quelques soient les autres sites.

**Stade IV :** Quelques soient les sites quand il existe une atteinte initiale du système nerveux central et/ou de la moelle osseuse.

##### **Groupes de traitement du protocole LMB2001 :**

**Groupe A :** stade I complètement réséqué, stade II abdominal complètement réséqué

**Groupe B :** ni A, ni C

**Groupe C :** atteinte neuro-méningée ou atteinte médullaire > 25%

Est considérée comme atteinte neuro-méningée :

- présence de blastes de type L3 dans le LCR,
- atteinte d'une ou plusieurs paires crâniennes non expliquée par une tumeur extra-crânienne,
- des signes cliniques de compression médullaire,
- une masse isolée intra-cérébrale,
- une extension paraméningée intracrânienne et/ou intrarachidienne.

### **Protocoles de chimiothérapie :**

**Groupe A :** COPAD -COPAD

**Groupe B :** COP- COPADM n°1- COPADM n°2 – CYM n°1 – CYM n°2

**Groupe C1 (SNC-):** COP – COPADM n°1 – COPADM n°2 – CYVE n°1 – CYVE n°2 – SEQUENCE 1 – SEQUENCE 2 – SEQUENCE 3 – SEQUENCE 4

**Groupe C3 (SNC+):** COP – COPADM n°1 – COPADM n°2 – CYVE n°1 – CYVE n°2 – SEQUENCE 1 – SEQUENCE 2 – SEQUENCE 3 – SEQUENCE 4.

COPAD : Vincristine - Prednisolone – Endoxan – Adriamycine

COP : Vincristine – Prednisolone – Endoxan – intra-thécale (IT)

COPADM : Vincristine – Prednisolone – Endoxan – Adriamycine – Méthotrexate HD – IT

CYM : Cytarabine – Méthotrexate HD – IT

CYVE : Cytarabine continue – Cytarabine HD – VP16

Séquence 1 : Vincristine – Prednisolone – Endoxan – Adriamycine – Méthotrexate HD – IT

Séquence 2 : Cytarabine – VP16

Séquence 3 : Vincristine – Prednisolone – Endoxan – Adriamycine

Séquence 4 : Cytarabine – VP16

Le détail des chimiothérapies et des posologies se trouve dans l'annexe 1.

**Surveillance tumorale protocolaire :**

Avant le début du 1<sup>er</sup> COPADM, à J7 du COP pour évaluer la réponse tumorale.

Après le 1<sup>er</sup> CYM ou après le 2<sup>nd</sup> CYVE pour évaluer la rémission complète. En cas de masse résiduelle, un examen histologique est nécessaire.

**Suivi post-thérapeutique :**

La surveillance recommandée par le protocole LMB2001 est mensuelle pendant 1 an avec examen clinique et examens complémentaires selon symptômes et localisation tumorale initiale.

Le suivi proposé par la suite est tous les 3 mois pendant 6 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 3 ans de recul après la fin du traitement puis surveillance annuelle.

**Définition de la survie :**

La courbe OS (overall survival) est une courbe de survie globale. Les patients sont vivants ou décédés.

La courbe EFS (event free survival) est une courbe de survie sans évènement. Les évènements sont : la progression, la rechute, le décès.

***5. Analyse statistique – Interprétation des résultats.***

Les variables quantitatives sont décrites sous forme de médianes/espaces interquartiles et/ou moyennes/déviation standards. Les variables qualitatives sont décrites en valeurs absolues et pourcentages. Les analyses de survie (EFS et OS) sont réalisées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et les comparaisons de courbes de survie sont faites par un test du Log-rank. La *p value* est retenue comme significative si  $\leq 0,05$ .

### III. RESULTATS

#### *1. Description des caractéristiques cliniques et biologiques des patients avant la chirurgie*

Parmi les plus de 800 patients du protocole LMB 2001, 101 patients ont une prise en charge chirurgicale initiale et sont donc inclus dans cette étude. Ils sont traités dans les centres SFCE suivants : Amiens, Angers, Besançon, Bordeaux, Brest, Centre Léon Bérard Lyon, Clermont-Ferrand, Dijon, Grenoble, Institut Curie Paris Institut Gustave Roussy Paris, Lille, Limoges, Lyon Debrousse, Marseille, Marseille hématologie, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Reims, Rennes, Robert Debré Paris, Rouen, Saint Louis Paris, Saint Etienne, Strasbourg, Toulouse, Tours, Trousseau Paris.

Les caractéristiques démographiques, les circonstances de diagnostic et les caractéristiques biologiques au moment de la chirurgie sont décrites dans le tableau 1.

Les patients sont en majorité des garçons, 86,1% (n=87). L'âge médian au diagnostic est de 9,4 ans [6,3 – 12,0]. La distribution des patients en fonction de l'âge et du sexe est quant à elle représentée dans la figure 1.

Concernant les circonstances diagnostiques, le motif très nettement majoritaire est la douleur abdominale (97,2%, n=71).

Les LDH au diagnostic sont <2N selon les normes de chaque laboratoire pour 75,8% des patients (n=75).

<u>Critères démographiques</u>			
<b>Sexe : M/F (%)</b>	87 (86%)		14 (14%)
<b>Age (médiane, ans)</b>		9.4	
<u>Circonstances diagnostiques</u>			
	Oui	Non	Donnée manquante
<b>Douleur</b>	71	2	28
<b>Fièvre</b>	12	61	28
<b>Masse</b>	14	59	28
<b>Altération de l'état général</b>	14	59	28
<b>Troubles du transit</b>	24	49	28
<b>Vomissements</b>	26	47	28
<b>Anorexie/perte de poids</b>	10	63	28
<b>Atteinte neurologique</b>	4	97	0
<u>Critères biologiques</u>			
	<2N	>2N	Donnée manquante
<b>LDH</b>	75	24	2

Tableau 1. Caractéristiques démographiques, circonstances diagnostiques et critères biologiques des patients.

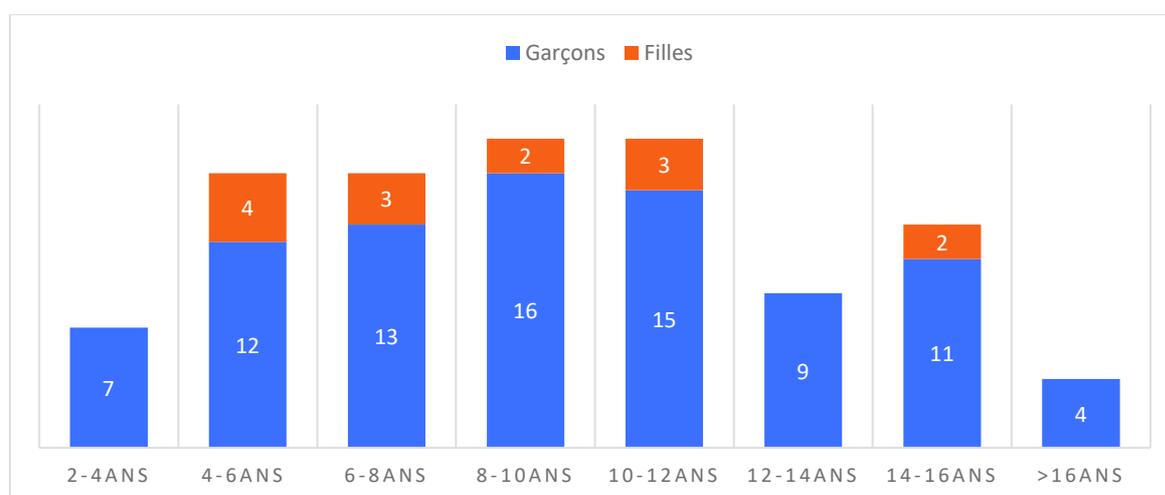


Figure 1. Distribution des patients selon l'âge et le sexe

## 2. Analyse descriptive de la voie d'abord chirurgicale et du type de chirurgie

Des données sur le type d'intervention chirurgicale sont recueillies pour 98 des 101 patients de notre cohorte et sur la voie d'abord chirurgicale pour 62 des 101 patients. La voie d'abord privilégiée est la laparotomie d'emblée dans 75,8% des cas (n=47). Une désinvagination

chirurgicale devant un tableau d'invagination intestinale aiguë a lieu dans 57,1% des cas (n=56). La résection digestive par la suite est différente selon la localisation de l'invagination et de la tumeur, la résection digestive la plus fréquente étant une résection iléo-caecale (23,4%, n=23). Un drain ou une lame sont mis en place dans 13,2% des cas (n=13) et une stomie est réalisée pour 2 patients. La première est refermée à distance de la chimiothérapie. La deuxième nécessite une reprise chirurgicale au cours du COP pour prolapsus au niveau de la stomie avec souffrance ischémique de la muqueuse.

Les 4 autres prises en charges chirurgicales sont une néphrostomie bilatérale, une cure d'hydrocèle, une pose de sondes double J bilatérales et une laparotomie pour une splénectomie initialement (non réalisée devant la taille et l'aspect de la rate) avec retrait de 2 nodules abdominaux. Les résultats concernant la chirurgie sont détaillés dans le tableau 2.

<b><u>Voie d'abord chirurgicale</u></b>	<b>n=62</b>
Cœlioscopie seule	5
Cœlioscopie convertie en laparotomie	10
Laparotomie d'emblée	47
<b><u>Type de chirurgie</u></b>	<b>n=98</b>
Désinvagination	56
Résection digestive	83
- Résection jéjunale	3
- Résection jéjuno-iléale	1
- Résection iléale	17
- Résection iléo-caecale	23
- Résection iléo-colique	9
- Résection colique	9
- Résection grêlique sans précision	21
- Appendicectomie associée au geste	64
Appendicectomie seule	11
Mise en place de drain/lame	13
Stomie	2
Autres	4

Tableau 2. Caractéristiques des interventions chirurgicales réalisées

Concernant les IIA au diagnostic, la répartition des patients selon l'âge se situe dans la figure 2. 89,3% des patients ont plus de 5 ans au diagnostic. Seulement 6 patients (10,7%) ont moins de 5 ans au diagnostic.

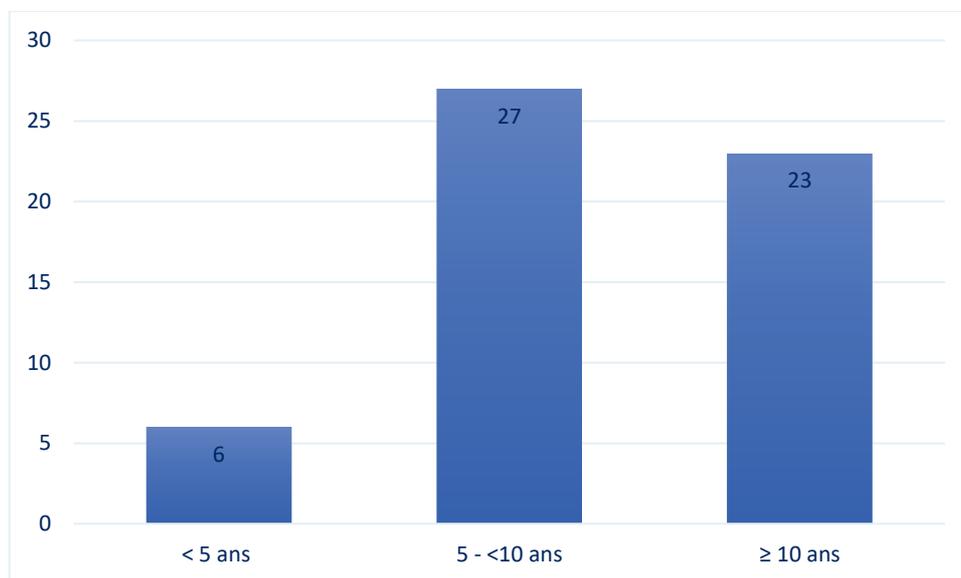


Figure 2. Répartition des patients ayant une IIA au diagnostic en fonction de l'âge

16 patients nécessitent une reprise chirurgicale. Les motifs sont détaillés dans le tableau 3.

<b>Appendicectomie puis résection digestive</b>	<b>4</b>
<b>Appendicectomie puis biopsie</b>	<b>2</b>
<b>Biopsie puis résection digestive</b>	<b>3</b>
<b>Résection digestive puis résection digestive élargie</b>	<b>2</b>
<b>Autres</b>	<b>5</b>

Tableau 3. Reprise chirurgicale

Parmi les autres reprises chirurgicales, un patient a une néphrostomie puis des biopsies par laparotomie de la masse pelvienne refoulant la vessie, un patient a un drainage d'abcès puis une résection digestive, un patient a une résection digestive puis un second examen avec appendicectomie et cholécystectomie. Enfin 2 patients ont plusieurs reprises chirurgicales. Le premier patient a une résection digestive puis une reprise chirurgicale pour péritonite. Ensuite, il bénéficie d'une intervention pour jéjunostomie puis à nouveau de 2 interventions, une pour

drainage d'une collection de paroi et l'autre pour un drainage de collection profonde. Le 2<sup>ème</sup> patient a une résection digestive suivie d'une résection digestive élargie avec iléostomie. La 3<sup>ème</sup> intervention a lieu pour reprise de la stomie devant un prolapsus avec souffrance ischémique de la muqueuse.

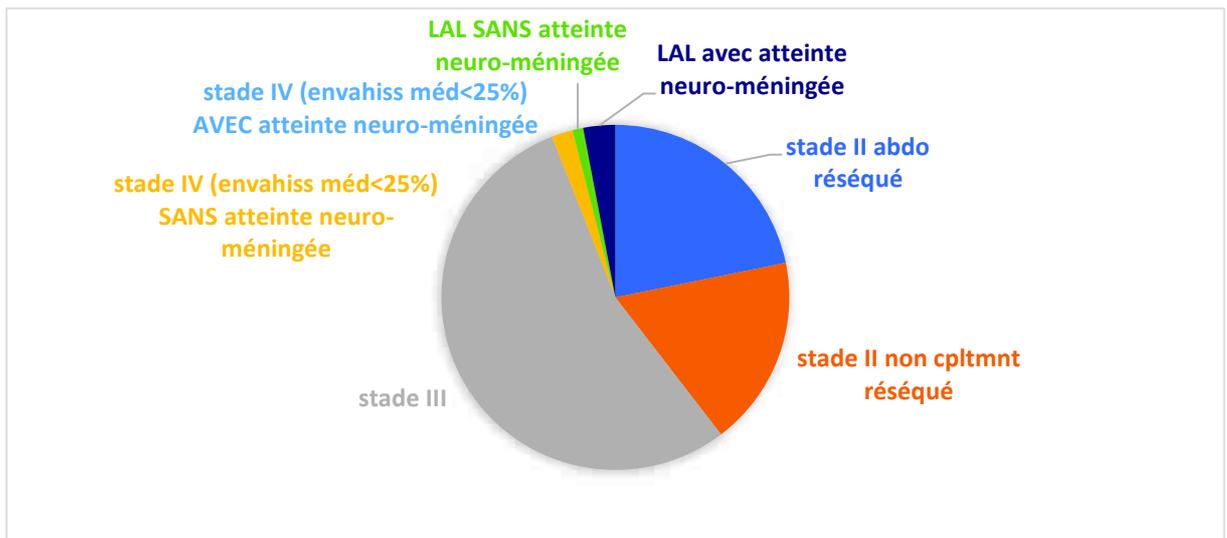
### ***3. Analyse des caractéristiques lymphomateuses et des territoires atteints.***

Après analyse des résultats anatomopathologiques, il s'avère que la majorité des patients présente un lymphome de Burkitt (83,1%, n=84). Il s'agit d'un lymphome B diffus à grandes cellules dans seulement 8,9% des cas (n=9) parmi lesquels on retrouve 4 IIA iléo-caecales. Nous retrouvons un lymphome B diffus sans précision dans 7,9% des cas (n=8).

Au sujet des analyses cytogénétiques, 31 patients ont eu la réalisation d'un caryotype sur la pièce chirurgicale (30,7%). 24 patients présentent un lymphome de Burkitt, 6 un lymphome B diffus sans précision et 1 un lymphome B diffus à grandes cellules. Parmi eux, on retrouve 14 patients avec une translocation t(8;14), 1 patient avec une t(8;22) et 1 avec une t(7;8). On retrouve un c-myc positif en FISH chez 26 patients. Parmi eux, un caryotype est réalisé chez 13 patients dont 7 avec une translocation identifiée.

L'infiltration médullaire, est présente dans 5,9% des cas (n=6). Une leucémie de Burkitt, c'est-à-dire avec une atteinte médullaire supérieure à 25%, est retrouvée chez 4 de ces patients soit 4,0% des cas.

Une atteinte neuro-méningée est retrouvée chez 3 patients (3,0%). Un enfant présente une infiltration lymphomateuse du LCR mise en évidence sur l'analyse du cyospin après réalisation d'une ponction lombaire associée à une paralysie faciale. Les deux autres ont tous deux une anesthésie de la houppie du menton. Ces 3 patients présentent une infiltration médullaire associée.



Les lymphomes B matures abdominaux sont classés selon leur stade pronostique (classification de Murphy), dans le LMB 2001. On retrouve une grande majorité de stade III (54%) comprenant notamment toutes les tumeurs intra-abdominales étendues. Parmi les patients, il existe également 2 stades IV (avec atteinte médullaire <25%) sans atteinte neuro-méningée associée et 4 LAL (3 avec atteinte neuro-méningée et 1 sans). Dans notre cohorte, il n'y a pas de stade IV avec atteinte neuro-méningée.

Figure 3. Distribution des lymphomes B matures selon leur stade pronostique

#### ***4. Analyse descriptive du traitement adjuvant post-chirurgical : type de chimiothérapie, délai d'instauration et adaptation des chimiothérapies***

A l'aide des stades pronostiques, les patients sont ensuite classés dans leur groupe de traitement. Les stades II abdominaux complètement réséqués sont traités dans le groupe A du LMB2001. Les stades II non complètement réséqués, les stades III et les stades IV sans atteinte neuroméningée sont traités dans le groupe B. Les stades IV avec atteinte neuro-méningée et les LAL avec ou sans atteinte neuro-méningée sont traités dans le groupe C (C1 pour les SNC- et C3 pour les SNC+). De ce fait, 21,7% des patients sont traités dans le groupe A (n=22), 74,2% des patients dans le groupe B (n=75) et 4,0% dans le groupe C (n=4) avec 1 patient dans le groupe C1 et 3 patients dans le groupe C3.

La répartition des patients selon leur groupe de traitement est représentée dans la figure 4.

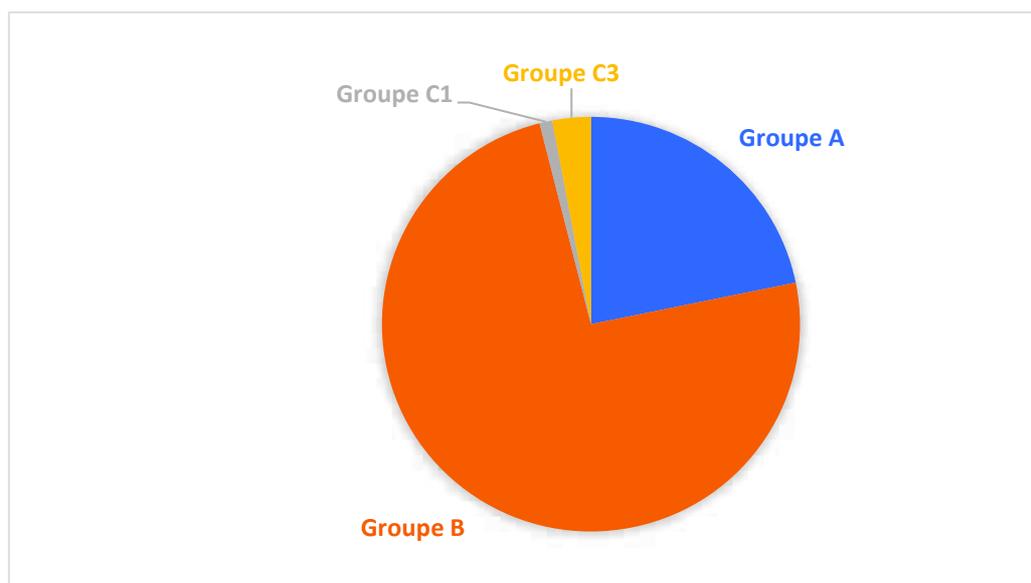


Figure 4. Distribution des patients selon leur groupe de traitement initial.

La médiane du délai d'instauration de la chimiothérapie (COPAD ou COP selon le groupe de traitement) après chirurgie est de 9 jours [5 ;13] et la moyenne est de 9,4 jours (DS 6,5 jours). Le délai minimal est de 0 jour (instauration de la chimiothérapie le jour de la chirurgie) et le délai maximal de 36 jours.

75 patients parmi les 101 patients inclus reçoivent 2 COPADM, nous disposons d'informations concernant les délais entre chimiothérapies pour 42 patients. Le délai médian entre les 2 premiers jours de la cure de COPADM est de 19,5 jours [18 ; 21]. Le délai minimal est de 15 jours et le délai maximal est de 28 jours.

19 patients nécessitent des modifications de chimiothérapie post-opératoire notamment pour favoriser la cicatrisation chirurgicale ou pour diminuer la toxicité des chimiothérapies.

7 patients bénéficient d'un 2<sup>ème</sup> COP effectué entre J6 et J12 du 1<sup>er</sup> COP en raison d'un retard de cicatrisation cutanée et/ou digestive ou de complications infectieuses post-opératoires ne permettant pas la poursuite des chimiothérapies prévues initialement.

Les modifications de chimiothérapie des 19 patients sont détaillées dans les tableaux 4 à 7.

Patient	Nombre de chirurgies	Geste chirurgical	Cure de COP	Informations	Cure COPAD1	Délai après COP	Cure COPAD2	Délai après COPAD1	Modifications des doses de chimiothérapie	Détails des modifications
1	2	1) Résection de la masse et résection intestinale sur tableau d'occlusion à l'étranger 2) appendicectomie et cholécystectomie	non		oui		oui	J23	oui	COPADn°2 : 2/3 de dose pour toxicité de VCR
2	1	Résection-anastomose digestive pour invagination + volvulus avec présence de lésions nécrotiques. Appendicectomie.	oui	COP d'attente	oui	J8	oui	J21	non	
3	1	Résection-anastomose iléale pour IIA irréductible. Appendicectomie	non		oui		non		oui	pas de COPAD2 devant pancréatite post-COPAD1

Tableau 4. Modifications de chimiothérapie dans le groupe A (VCR : Vincristine, IIA : invagination intestinale aiguë)

Patient	Nombre de chirurgies	Geste chirurgical	Cure de COP	Informations sur COP	Cure COP2	Délai après cure COP	Informations sur COP2	Cure COPADM1	Délai après cure précédente et détails	Cure COPADM2	Délai après cure précédente	Cure CYM1	Délai après cure précédente	Cure CYM2	Délai après cure précédente
4	1	Ilectomie et colectomie partielle et mise en place d'une lame	oui	CTC qu'à J1 afin d'éviter une fistule	oui	J12	plaie abdominale (orifice de lame)	oui	J7	oui	J21	oui	J21	oui	J24 puis séquence 1
5	2	1) Résection-anastomose iléo-iléale pour IIA et nécrose intestinale 2) Résection-anastomose iléo-iléale, résection épiploïque, appendicectomie et 2 lames	oui		oui	J7	à cause de l'état digestif, 3ème épisode d'occlusion après 2ème COP	non	2 MTXHD (3g/m <sup>2</sup> à J12 puis 8g/m <sup>2</sup> à J10 puis COPAD à J13 (décalé à cause d'une TVP)	oui	J20	oui	J22	oui	J21
6	1	Résection-anastomose iléo-caecale englobant la masse tumorale	oui		non			oui	J8 VCR retardée de 24h devant ralentissement du transit	oui	J18	oui	J39 décalage pour syndrome infectieux d'allure virale	oui	J21
7	1	Résection-anastomose iléo-colique avec tumorectomie et résection du grand épiploon et volumineuses ADP	oui	sans VCR pour éviter les complications digestives	non			oui	X	oui	X	oui	X	oui	X
8	2	1) Cure d'hydrocèle 2) Biopsie ganglionnaire et prélèvement du liquide d'ascite	oui		non			oui	J7	oui	J22 injection du MTX à J15 du COPADM2	oui	X	oui	X
9	1	Laparotomie pour splénectomie. Devant aspect de la rate, prélèvement de plusieurs nodules sans splénectomie	oui		non			oui	J7	oui	J23	oui	J21 puis demi CYM à J25 avec 2j d'Aracytine	oui	J20
10	1	Résection iléo-caecale sur tumeur caecale et retrait ADP	oui		oui		pour permettre cicatrisation	oui	X	oui	X	oui	X	oui	X
11	2	1) Laparotomie exploratrice et biopsies 2) Résection-anastomose digestive sur péritonite stercorale. Lavage de la cavité péritonéale, mise en place de lames	oui	décalé pour état septique et absence de transit, sans VCR pour problèmes de cicatrisation	oui	J6		oui	J6	oui	J21 VCR de J1 décalé à J6 devant troubles digestifs	oui	J17	oui	J26
12	2	1) Coloscopie : très grosse lésion polyploïde aux dépens de la valvule de Bauhin. Biopsie 2) Hémicolectomie droite	non	pas de COP devant absence de masse résiduelle				oui	X	oui	J19	oui	J20	oui	J29
13	1	Résection de l'appendice, de granulations péritonéales et de l'épiploon	oui	CTC J1, IT J2, VCR/EDX J3	oui	J8	sans IT car sous héparine curatif	oui	J8	oui	J19	oui	J20	oui	J26
14	5	1) Résection anastomose du grêle 2) Reprise pour péritonite cloisonnée avec mise en place de 2 lames. 3) Fistule intestinale secondaire, mise en place d'une jéjunostomie et de lames 4) Drainage abcès de paroi 5) Drainage de collection profonde abdominale : lavage, lame et drain	oui		oui	J7	état infectieux digestif non contrôlé	oui	J7 puis 3 cures de Ritux-EDX-Adriamycine sans CTC et VCR	non	X	non	X	non	X

Tableau 5. Modifications de chimiothérapie dans le groupe B (CTC : corticoïdes, IIA : invagination intestinale aiguë, TVP : thrombose veineuse profonde, VCR : Vincristine, ADP : adénopathies, MTX : Méthotrexate, HD : haute dose, IT : intra-thécale, EDX : Endoxan, Ritux : Rituximab)

Patient	Nombre de chirurgies	Geste chirurgical	Cure COP	Informations sur COP	Cure COP2	Délai après cure COP	Informations sur COP2	Cure COPADM1	Délai après cure précédente et détails	Cure COPADM2	Délai après cure précédente	Cure CYVE1	Délai après cure précédente	cure MTX HD	Délai après cure précédente	Cure CYVE2	Délai après cure précédente
15	1	Résection-anastomose iléo-colique pour IIA et masse caecale	oui	EDX à J1, IT à J2, 2ème IT à J4, CTC à J4, syndrome de lyse	non			oui	J10	oui	J19	oui	J23	non		non	progression tumorale
16	1	Résection intestinale sur double IIA, appendicectomie, lame et drain	oui		oui	J6	non-cicatrisation de la cicatrice de laparotomie	oui	J8 MTX 3g/m <sup>2</sup> dans COPADM1 puis MTX d'attente à 8g/m <sup>2</sup> à J20	oui	J8	oui	J24	oui	J21	oui	J10 puis séquences 1 à 4

Tableau 6. Modification des chimiothérapies dans le groupe C. (IIA : invagination intestinale aiguë, EDX : Endoxan, IT : intra-thécale, CTC : corticoïdes, MTX : Méthotrexate)

Patient	Nombres de chirurgie	Geste chirurgical	Cure COP	Informations sur COP	Intensification	Cure COPADM1	Délai après COP	Cure COPADM2	Délai après cure précédente et détails	Cure CYM1	Délai après cure précédente	Intensification	Cure CYVE1	Délai après cure précédente	Cure CYVE2	Délai après cure précédente	Séquences 1 à 4
17	2	1) Appendicectomie 2) Biopsies tumorales + lavage cavité péritonéale	oui	impression de progression tumorale à J4 puis bonne réponse à J7	non	oui MTX HD à J1 du COPADM non réalisé (prise de Bactrim)		oui selon C3 devant progression tumorale		non		non	oui	J20	oui	X	oui
18	1	Appendicectomie, omentectomie partielle, mise en place d'un redon	oui	progression sur évaluation du COP	oui (passage à C3)	oui	J8	oui	J18	non		non	oui	J20	oui	J22	oui
19	1	Cytoscopie, pose de sondes JJ bilatérales et biopsie chirurgicale	oui		non	oui	J9	oui	MTX HD du COPADM2 à J23, COPAD2 à J8, interrompue à J2 pour récurrence de colite à <i>Clostridium difficile</i> , COPM de rattrapage à J21	oui	J27	oui (progression après CYM1)	oui avec Rituximab	J33	oui avec Rituximab	J22	non

Tableau 7. Modification des chimiothérapies des patients du groupe B présentant une progression tumorale. (MTX HD : Méthotrexate haute dose)

**5. Analyse descriptive des complications liées à la chirurgie et des potentielles majorations de toxicités chimiothérapeutiques ultérieures**

Il existe des données sur les complications chirurgicales et les toxicités des chimiothérapies uniquement pour 55 des patients (sur 101) : 10 patients du groupe A, 41 patients du groupe B et les 4 patients du groupe C.

Parmi les complications infectieuses, 10 patients sur 55 (18,2%) ont une aplasie fébrile, 14 patients (25,5%) ont 2 épisodes d'aplasie fébrile, 13 patients (23,6%) ont 3 épisodes ou plus d'aplasie fébrile. 2 patients (3,6%) présentent un état de choc septique, l'un présente un choc septique sur péritonite stercorale avant l'initiation de la chimiothérapie, l'autre présente un choc septique avec séjour en réanimation durant 6 jours à l'initiation du COP.

Les épisodes d'aplasie fébrile ont surtout lieu après les 2 cures de COPADM comme détaillé dans le tableau 8.

Aplasia fébrile	Nombre de patients
Fièvre avant chimiothérapie	2
Après COP	2
Après COPAD1	4
Après COPAD2	2
Après COPADM1	28
Après COPADM2	24
Après CYM1	3
Après CYM2	4
Après CYVE1	2
Après CYVE2	1
Après autre cure	3

Tableau 8. Patients ayant eu une aplasie fébrile après les cures de chimiothérapie

Les patients présentent également de nombreuses complications cutanéomuqueuses. On relève sur les différentes cures de ces patients : 19 épisodes de mucite grade 3, 7 épisodes de mucite grade 4 et 15 épisodes de mucite sans précision du grade.

Au sujet des complications cutanées, 4 patients ont des troubles de cicatrisation au niveau de la paroi abdominale nécessitant la réalisation d'un deuxième COP. 1 patient présente une surinfection de plaie abdominale. 1 patient présente un rash après chimiothérapie par Méthotrexate.

Sur le plan du transit, 3 patients (5,5%) ont des diarrhées, 2 patients (3,6%) une constipation, 1 patient (1,8%) un iléus post-chirurgie et 4 patients une occlusion digestive (7,3%).

A propos des complications digestives, 5 patients (9,0%) ont une inflammation du tube digestif (1 entérite diffuse post-COPADM1, 3 colites post-COPADM1 et 1 iléite post-COPADM2). Un patient présente une pancréatite après la cure COPAD1 et n'a donc pas eu de cure COPAD2. 1 patient présente une perforation du tube digestif sur abcès de l'intestin grêle après la cure de COPADM1 et un autre patient une collection intrapariétale caecale post-COPADM1.

2 patients présentent une péritonite avant toute chimiothérapie. Le premier patient a une péritonite stercorale 2 jours après une laparotomie exploratrice avec réalisation de biopsies. Il a alors une reprise chirurgicale avec résection tumorale et digestive, lavage péritonéal et mise en place de lames. L'initiation du COP doit être décalée à cause de l'état septique et l'absence de reprise d'un transit. L'autre patient est pris en charge initialement pour une suspicion d'appendicite. Lors de la chirurgie, un diverticule de Meckel est mis en évidence compliqué d'une fistulisation imminente dans la vessie et d'une occlusion digestive partielle. Une résection-anastomose du grêle est alors réalisée. Il présente ensuite une péritonite cloisonnée sur hémopéritoine secondairement infecté à 11 jours de la première prise en charge chirurgicale. La cure de COP débute 2 jours après. Une nouvelle reprise chirurgicale est nécessaire à J7 du

COP devant l'apparition d'une fistulisation du tube digestif dans le péritoine et mise en place de stomie. Le patient bénéficie par la suite de 2 autres interventions chirurgicales : un drainage d'abcès de paroi et un drainage de collection profonde. Ces complications chirurgicales importantes nécessitent l'arrêt du traitement dans le LMB.

On note également en post-chirurgie : 1 sonde de néphrostomie bouchée, 1 globe urinaire et 1 patient avec douleurs post-opératoire nécessitant une mise en aspiration digestive.

Concernant les complications neurologiques, 3 patients présentent des céphalées (2 pendant le COPADM1 et 1 pendant une cure CYVE), 2 patients présentent des convulsions (crise convulsive sur thrombophlébite cérébrale post-COPADM1, crise tonico-clonique généralisée sur leucoencéphalopathie au MTX), 1 patient présente des douleurs neuropathiques importantes à la Vincristine associées à un syndrome occlusif après sa première cure de COPAD. La cure COPAD suivante est réalisée avec 2/3 de dose de Vincristine. 1 patient présente une leucoencéphalopathie au MTX post-COPADM1 et un autre présente une encephalomyélite démyélinisante toxique après une cure R-ICE n°2 (Rituximab, Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide).

2 patients présentent un syndrome de lyse majeur dont 1 avec hémofiltration au cours du 1<sup>er</sup> COP.

3 patients présentent des épisodes thrombo-emboliques : 1 thrombose veineuse profonde (après 2 COP et 2 MTX HD), 1 thrombophlébite cérébrale après COPADM1 et 1 embolie pulmonaire sur thrombus flottant dans la veine cave inférieure à J7 du COP.

1 seul patient présente une toxicité cardiaque après la cure CYVE2 avec une fraction de raccourcissement ventriculaire à 22% entraînant l'arrêt des anthracyclines malgré un contrôle 1 semaine après montrant une fraction de raccourcissement à 30%.

### ***6. Rémission clinique et paraclinique***

La rémission est obtenue en cours de traitement pour 98 des 101 patients. Pour 2 patients, la rémission est obtenue après passage à un autre protocole thérapeutique (1 patient pour progression et 1 patient pour toxicité). La rémission n'est jamais obtenue pour 1 seul patient.

La rémission est systématiquement obtenue après chirurgie première pour les patients du groupe A puisque celle-ci est incluse dans la définition (stade II abdominal complètement réséqué). Pour les 75 patients du groupe B, la rémission est surtout obtenue après CYM1 (évaluation protocolaire) avec 39 patients en rémission (52%). Concernant les 4 patients du groupe C, un patient est en rémission clinique (RC) après COPADM1, le 2<sup>ème</sup> après COPADM2, le 3<sup>ème</sup> après CYVE1 et le 4<sup>ème</sup> n'est pas en rémission au cours du protocole.

Une masse résiduelle est retrouvée chez 9 patients au moment de l'évaluation post-CYM1. La taille de la masse résiduelle la plus grande varie de 12 mm à 106 mm. 7 des 9 patients ont une biopsie diagnostique. 6 présentent une nécrose complète au sein de la masse résiduelle et 1 patient présente une tumeur résiduelle.

### ***7. Progression lymphomateuse en cours de traitement***

Nous avons mis en évidence 4 progressions lymphomateuses en cours de traitement.

Le premier présente un lymphome de Burkitt stade III avec atteinte abdominale et ganglionnaire ORL. Il bénéficie initialement d'une appendicectomie puis de biopsies ganglionnaires. Une préphase par COP est ensuite débutée. Une impression clinique de nouvelle progression tumorale est mise en évidence à J4 du COP mais finalement une bonne réponse au COP est

obtenue à l'évaluation de J7 avec régression de la masse évaluée à 40%. Sur un scanner réalisé à J2 du COPADM1, une majoration de la taille de la lésion pelvienne est présente. La suite du traitement est alors réalisée selon le groupe C3. La rémission est obtenue après le CYVE2. Les dernières nouvelles remontent à 4 ans après la fin du traitement avec une rémission persistante.

Le deuxième patient présente un lymphome de Burkitt stade III. Il bénéficie initialement d'une cœlioscopie convertie en laparotomie exploratrice devant une lésion semblant abcédée au niveau du flanc droit. Il s'agit en fait d'un syndrome tumoral. Une appendicectomie et une omentectomie partielle sont alors réalisées et un redon est mis en place. L'évaluation à J7 du COP montre une progression tumorale avec augmentation de la taille de la masse pelvienne et apparition d'une image ganglionnaire hépatique. Le patient est ensuite traité dans le groupe C3 et la rémission est obtenue après CYVE 2. Il est toujours en rémission 7 ans après le diagnostic.

Le troisième patient présente un lymphome de Burkitt abdominal stade III avec carcinose péritonéale et atteinte médiastinale. Au diagnostic il présente une compression tumorale avec hydronéphrose bilatérale. Devant l'échec de biopsie per-cutanée, une biopsie chirurgicale, une cystoscopie et la pose de sondes double J bilatérales sont réalisées. Après une colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile* post-COPADM1, seul le MTX HD du COPADM2 est réalisé. Il bénéficie ensuite d'un COPAD, interrompu à J2 pour récurrence de la colite à *Clostridium*. Il reçoit alors un COPM de rattrapage (cure sans anthracyclines). La cure suivante est une cure CYM1 comme prévue initialement. Cependant il présente une progression intravésicale post-CYM1. Une intensification par le traitement du groupe C associé au Rituximab est alors mise en place (R-CYVE 1 et R-CYVE2). Une réponse partielle est obtenue. Le patient reçoit ensuite 2 cures d'ICE (Ifosfamide, Carboplatine et Etoposide) associé au Rituximab. Il bénéficie par la suite d'une intensification thérapeutique par Thiotepa HD et réinjection de

cellules souches périphériques autologues. Devant une stabilité des cibles ganglionnaires après ce traitement, une exérèse de plusieurs adénopathies a lieu. Celle-ci retrouve quelques cellules viables persistantes. Le patient reçoit alors une deuxième intensification thérapeutique avec une cure de BAM (Busulfan, Aracytine, Melphalan) et une nouvelle réinjection de cellules souches périphériques autologues. Les dernières nouvelles datent de 2018, il est toujours en rémission.

Le quatrième patient présente quant à lui une LAL avec atteinte neuro-méningée au diagnostic. La prise en charge initiale est réalisée à la suite d'une laparotomie exploratrice. Une invagination iléo-caecale et une masse caecale sont mise en évidence. Il bénéficie alors d'une résection iléo-caecale et d'une anastomose iléo-colique. Il reçoit ensuite un COP aménagé à cause d'un syndrome de lyse (EDX à J1, IT à J2 et J4, CTC débuté à J4). La suite du traitement se déroule avec les complications habituelles des chimiothérapies (mucite et aplasie fébrile). Après la cure CYVE1, le traitement est intensifié avec 2 cures d'ICE associées à du Rituximab devant une progression tumorale. Après le 2<sup>ème</sup> R-ICE il présente une complication de type encéphalomyélite. Suite au traitement de cette complication, il présente une amélioration puis une nouvelle aggravation clinique avec nouvelle progression tumorale qui entraîne alors son décès.

### ***8. Rechute lymphomateuse***

4 patients parmi les 101 présentent une rechute lymphomateuse.

Le diagnostic du premier patient est un lymphome de Burkitt abdominal stade II complètement réséqué, révélé par une invagination intestinale aiguë. Le patient reçoit alors 1 seule cure de COPAD car il présente une pancréatite aiguë après le 1<sup>er</sup> COPAD. Il présente alors 6 ans après, une rechute de type Burkitt stade IV neuroméningé et médullaire avec un traitement dans le groupe C3 du LMB2001. 5 ans après, il est toujours en RC2.

La 2<sup>ème</sup> patiente présente elle un lymphome de Burkitt stade III au diagnostic. Elle bénéficie alors de 2 cures de COP pour permettre une cicatrisation de la chirurgie initiale. Elle reçoit ensuite le schéma thérapeutique prévu dans le groupe B. Après le CYM1, l'évaluation tumorale retrouve un résidu ganglionnaire infracentimétrique au niveau du site d'une masse pré-rénale droite. Le PET-TDM réalisé ne retrouve pas de fixation pathologique. Elle est donc considérée en RC sans exploration histologique complémentaire. Elle reçoit ensuite la cure CYM2. La patiente présente alors, un mois après la fin du traitement, une rechute abdominale multifocale. Dans ce contexte, la chimiothérapie est reprise avec une cure de CYVE du groupe C3 associée à du Rituximab. L'évaluation tumorale par la suite est discordante avec une diminution de certaines localisations et l'apparition de nouvelles localisations confirmées par la biopsie. La patiente bénéficie alors d'une cure de rattrapage par ICE associé au Rituximab. Elle présente des toxicités importantes après cette cure (encéphalopathie à l'Ifosfamide, insuffisance rénale aiguë et pneumopathie alvéolo-interstitielle compliquée d'un abcès) avec à nouveau une évolution discordante des lésions au moment de l'évaluation. Il est alors décidé une intensification thérapeutique par Thiotepa HD et réinjection de cellules souches périphériques autologues. Après ce traitement, la patiente présente une nouvelle progression du lymphome abdominal. Devant les complications pulmonaires et le lymphome réfractaire, des soins palliatifs sont mis en place. La patiente est finalement décédée.

Le 3<sup>ème</sup> patient présente lui un lymphome B diffus à grandes cellules de stade III traité dans le groupe B. Une exérèse de la masse tumorale et de l'amas ganglionnaire est réalisée ainsi qu'une résection-anastomose du grêle. Il reçoit par la suite la chimiothérapie prévue dans son groupe de traitement. Il présente alors une rechute très précoce à l'évaluation de fin de traitement (15 jours après). Les lésions sont hépatique, rénale, cérébrale et extracrânienne développée aux

dépend du muscle temporal. Le traitement proposé est 2 cures de R-CYVE. Il est ensuite considéré en rémission malgré la présence d'une masse résiduelle. 5 ans après il était toujours en RC2.

Le dernier patient présente un lymphome de Burkitt abdominal stade III avec tumeur caecale découverte sur une IIA iléo-caecale. Une résection iléo-caecale avec mise en place d'une lame est réalisée. Il bénéficie ensuite d'une chimiothérapie du groupe B du protocole LMB01. Il présente une première rechute avec localisation pleurale, médiastinale, péritonéale et testiculaire à 2 mois de la fin du traitement pour laquelle il reçoit un COP associé au Rituximab, 2 CYVE associé à du Rituximab puis une intensification thérapeutique par EPOCH (Etoposide, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine) avec Rituximab puis BEAM (Carmustine, Etoposide, Aracytine, Melphalan) et réinjection de cellules souches périphériques autologues. Il présente une 2<sup>ème</sup> rechute 2 mois après l'autogreffe pour laquelle il est d'abord traité par une chimiothérapie puis une irradiation sur la plèvre et la 9<sup>ème</sup> côte gauche qui restent positives puis par allogreffe phénoïdétique 10/10<sup>ème</sup> après conditionnement par TBI-Endoxan et SAL. Il est actuellement en RC3.

### ***9. Analyse de la durée de suivi post-traitement et des complications***

La durée médiane de suivi des 101 patients inclus est de 6,3 ans [4,1 – 9,2].

Les troubles digestifs post-thérapeutiques sont nombreux. On retrouve surtout des douleurs abdominales avec ou sans substrat organique, souvent associées à des troubles du transit (diarrhées très fréquentes, constipation), parfois même allant jusqu'à la colopathie fonctionnelle. On note également la présence d'occlusion sur bride, de nausées, de selles sanglantes. Il existe également quelques retentissements pondéraux avec perte de poids ou excès pondéral.

Nous ne disposons d'informations sur le suivi cardiaque que pour 20 patients et il ne semble pas y avoir de cardiotoxicité particulière.

Un patient présente, 14 ans après un lymphome de Burkitt stade III avec IIA et résection de la partie terminale du grêle, un lymphome B diffus à grandes cellules pelvien stade IV avec atteinte pleurale et péritonéale. Un autre patient présente une leucémie myéloïde chronique 16 ans après un lymphome de Burkitt stade III opéré à 2 reprises pour résection du grêle sur IIA.

## 10. Analyse des EFS et OS

### a. De façon globale

L'OS à 5 ans de notre cohorte est de 98%. Les 2 décès ont lieu durant la première année de suivi. L'EFS à 5 ans de notre cohorte est quant à elle de 93% avec la survenue de tous les événements durant la première année de suivi.

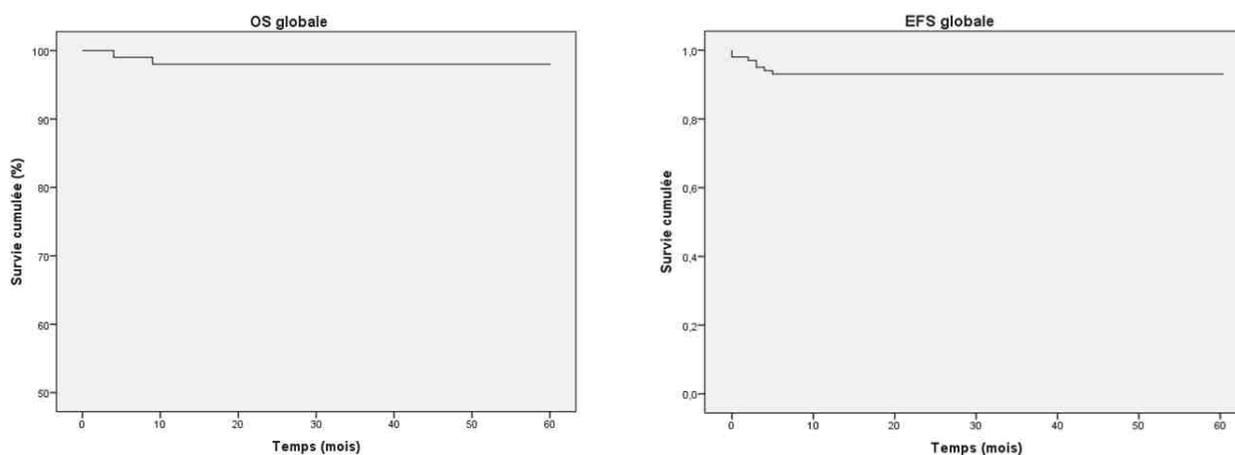


Figure 5. OS et EFS globales à 5 ans

### b. Selon le groupe de traitement du lymphome

Nous réalisons une courbe d'EFS selon le groupe de traitement. L'EFS à 5 ans du groupe A est de 100%, celle du groupe B est de 92% et l'EFS du groupe C est de 75%.

La *p value* est de 0.131, non significative.

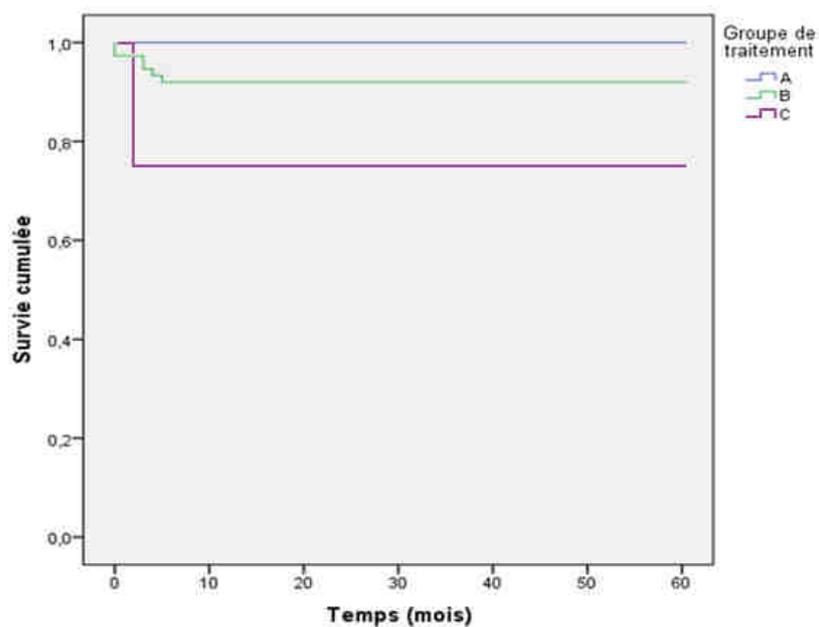


Figure 6. EFS à 5 ans selon le groupe de traitement.

### c. Selon l'âge

De façon générale, l'âge médian de survenue des lymphomes B matures est 6-8 ans. Nous réalisons donc une EFS selon l'âge en distinguant 3 groupes : <6ans, 6-8ans, >8ans. L'EFS à 5 ans des moins de 6 ans est de 87%, des 6-8 ans de 100% et des plus de 8ans de 94%. La *p value* est de 0.293, non significative.

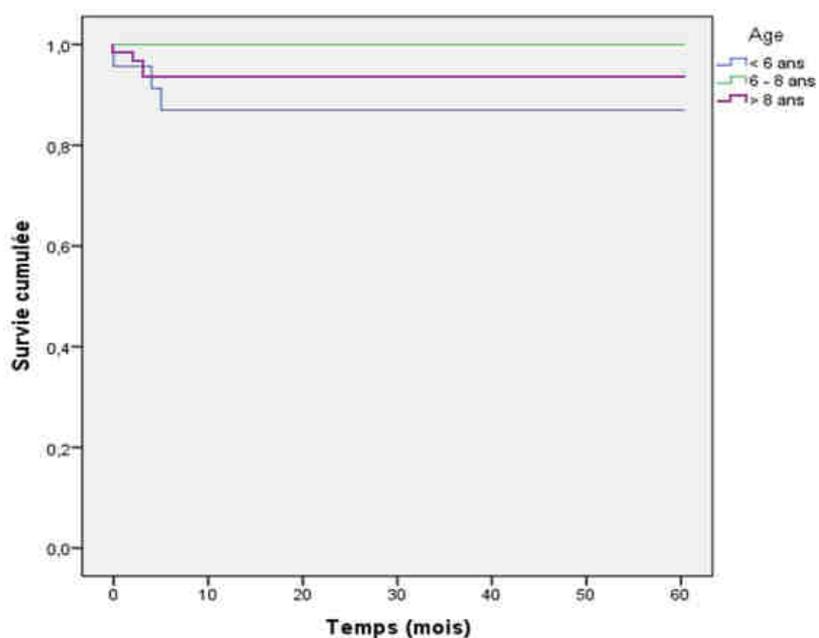


Figure 7. EFS à 5 ans selon l'âge au diagnostic

**d. Selon la voie d'abord chirurgicale (cœlioscopie ou laparotomie)**

L'EFS à 5 ans selon le type de chirurgie est de 100% pour la cœlioscopie et de 94 % pour la laparotomie avec un p non significatif à 0.499.

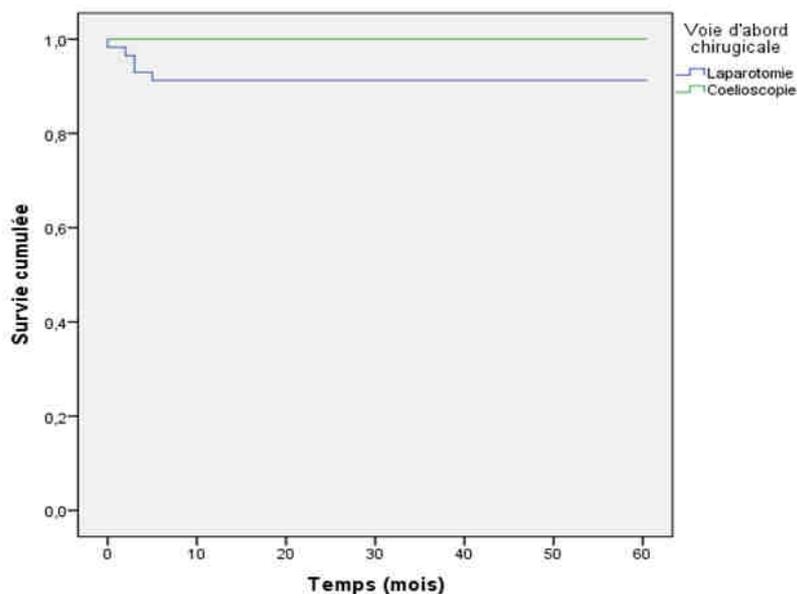


Figure 8. EFS à 5 ans selon la voie d'abord chirurgicale

**e. Selon le type de chirurgie initiale**

Nous comparons l'EFS à 5 ans des patients ayant eu une résection digestive au diagnostic et celle des patients ayant eu un autre type de chirurgie.

L'EFS à 5 ans des patients ayant eu une résection digestive est de 94%. L'EFS à 5 ans des patients ayant eu une autre chirurgie est de 93%. Il n'y a pas de différence significative entre ces 2 EFS, la *p value* est de 0.763.

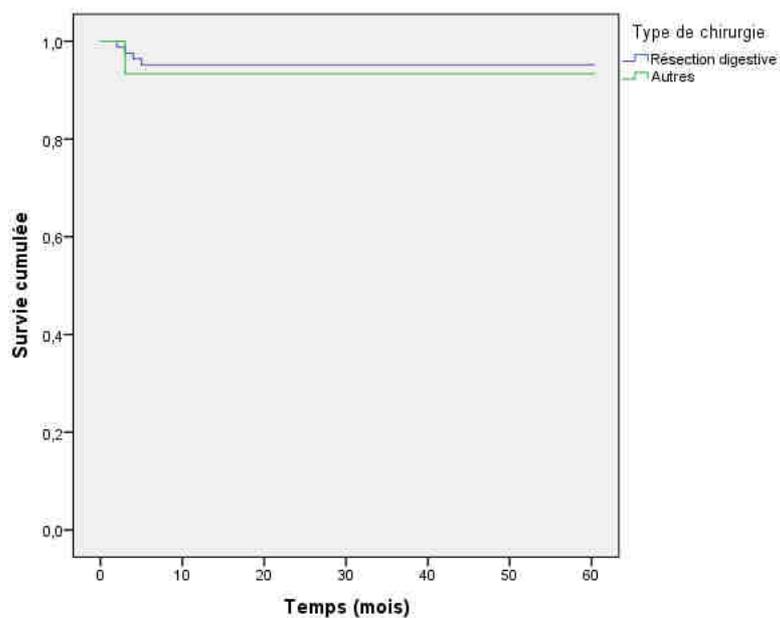


Figure 9. EFS à 5 ans selon le type de chirurgie

#### *f. Selon la date de chirurgie*

Afin d'évaluer si le temps a une incidence sur l'EFS, nous réalisons une comparaison des EFS entre les enfants opérés entre 2001 et 2007 et les enfants opérés entre 2008 et 2013. Nous ne retrouvons pas de différence significative.

La répartition des gestes chirurgicaux selon les années nous montre une part plus importante de chirurgies en 2002, 2003, 2004 et 2008.

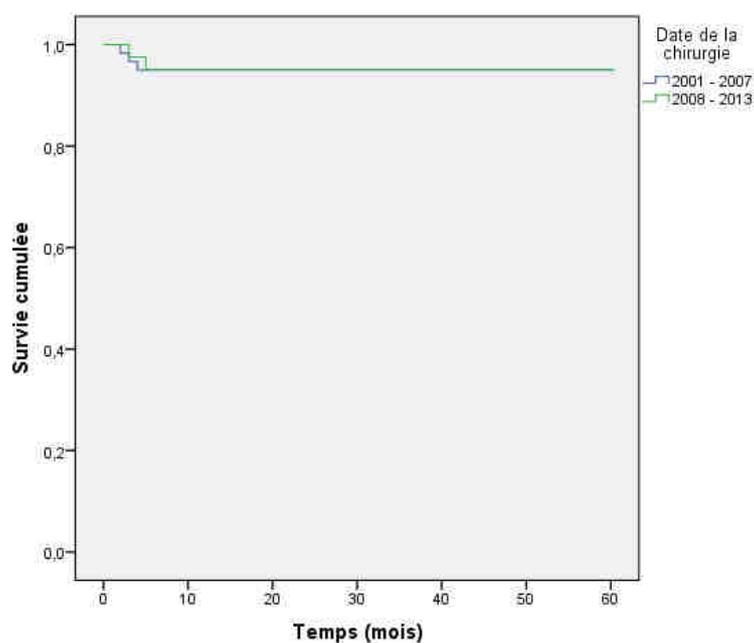


Figure 10. EFS à 5 ans selon la date de chirurgie.

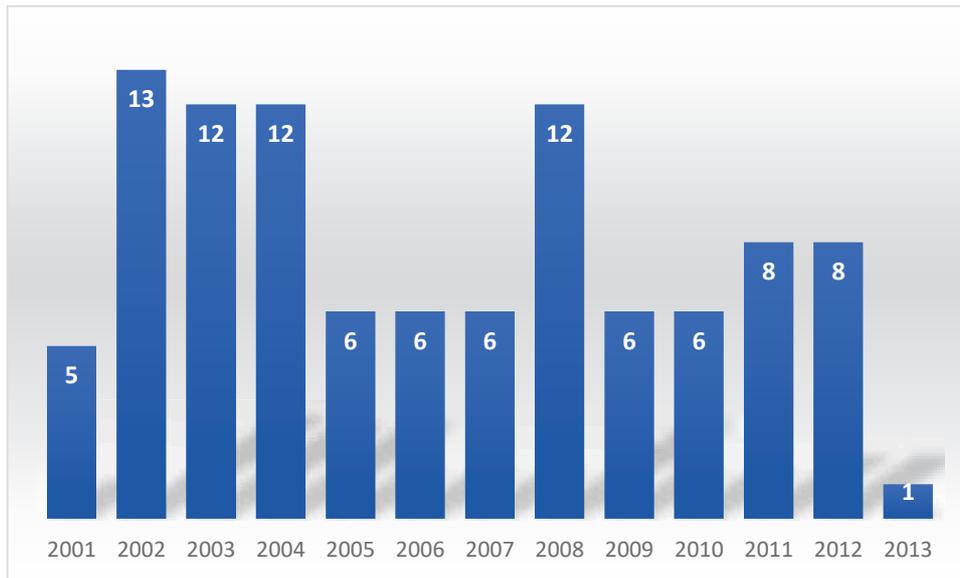


Figure 11. Répartition des gestes chirurgicaux selon les années de prise en charge

#### *g. Selon le taux de LDH au diagnostic*

La différence entre les EFS à 5 ans selon le taux de LDH (<2N ou >2N), facteur pronostic déjà connu dans les lymphomes B matures, sans tenir compte de la chirurgie, est une valeur significative dans notre étude ( $p=0,002$ ) pour des valeurs >2N. L'EFS à 5ans pour les patients présentant un taux de LDH<2N est de 97% tandis que pour ceux présentant un taux de LDH>2N, elle est de 79%.

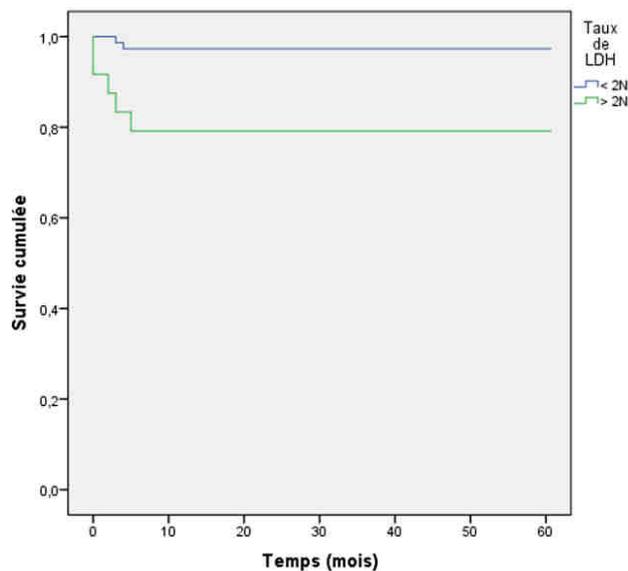


Figure 12. EFS à 5 ans selon le taux de LDH au diagnostic

### *h. Selon le délai d'instauration de la chimiothérapie*

Dans le protocole LMB 2001, il est noté que la prise en charge chirurgicale ne doit pas retarder le début de la chimiothérapie de plus de 48h. Nous réalisons donc l'EFS à 5 ans selon ce délai de 48h.

L'EFS à 5ans pour un délai d'instauration de la chimiothérapie <48h est de 92% et de 93% pour les délais >48h. La *p value* est de 0.896, non significative.

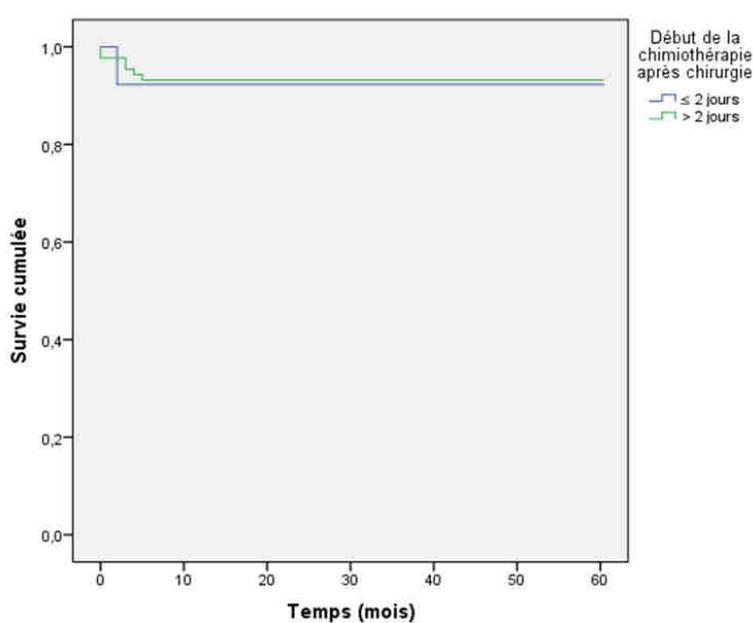


Figure 13. EFS à 5 ans selon le délai d'instauration de la chimiothérapie

#### IV. DISCUSSION

Cette étude multicentrique et rétrospective décrit l'ensemble des patients ayant eu une prise en charge chirurgicale d'emblée pour un lymphome B mature abdominal et secondairement traités dans le protocole LMB2001.

Dans notre cohorte, les patients sont majoritairement des garçons (86,1%), ce qui est concordant avec la littérature (15,20,21,36) même si le sexe ratio est plus élevé dans notre analyse. L'âge médian dans notre étude est de 9,4 ans [6,3 – 12,0], ce qui est également proche de celui trouvé dans les protocoles LMB81 et LMB89 (15,20). La douleur abdominale, mise en avant dans plusieurs articles (4,33,37,38) est également prépondérante dans notre étude (97,2%). On retrouve cette mise au premier plan de la douleur abdominale dans l'analyse des invaginations intestinales aiguës dans les lymphomes de Burkitt abdominaux avec Gupta et al. (39).

Nous nous intéressons exclusivement aux lymphomes B matures abdomino-pelviens. Parmi eux, le lymphome de Burkitt est histologiquement nettement prédominant (83,1%, n=84), ceci concorde également avec la littérature (15,20,21,36).

Nous retrouvons, selon la classification de Murphy, une majorité de stades III abdominaux, comme dans les protocoles antérieurs (15,20,21). Cependant la répartition des autres stades est différente avec notamment une part moins importante de stades IV dans notre étude. Ceci peut s'expliquer par une symptomatologie différente au diagnostic et moins centrée sur l'abdomen avec des douleurs diffuses ou une symptomatologie neurologique plus marquée.

La laparotomie, voie d'abord principale dans notre cohorte (75,8%), est également la voie d'abord privilégiée dans la littérature (40–42). Concernant les EFS à 5ans, il semble exister une différence de survie entre les patients ayant eu recours à une laparotomie (EFS de 94%) et ceux qui ont eu une cœlioscopie (EFS de 100%) même si celle-ci n'est pas significative.

Nous retrouvons également dans notre étude de nombreuses résections digestives : 83 sur 98 patients. La résection digestive la plus fréquente est une résection iléo-caecale (23,4%), ce qui correspond au site le plus fréquent d'IIA dans les BL (38,43).

Dans notre analyse, il n'existe pas de différence significative entre les EFS à 5 ans selon le type de chirurgie. Nous ne retrouvons pas non plus de différence significative entre les EFS à 5 ans selon la date de chirurgie (entre 2001-2007 et 2008-2013). Néanmoins nous remarquons une diminution du nombre de prises en charge chirurgicales au fur et à mesure du protocole avec un nombre de chirurgies plus important dans les premières années du protocole LMB2001, notamment de 2002 à 2004. 15 patients sur 55 ont présenté des complications digestives avec notamment 2 péritonites avant toute chimiothérapie et des adaptations de chimiothérapie nécessaires.

D'un point de vue chirurgical, la prise en charge des lymphomes B matures a évolué et l'indication chirurgicale initiale n'est plus au premier plan. Dans les années 70-80, Magrath et Kemeny prônent le *debulking* avec la présence d'un gain de survie en cas de chirurgie mais cela nécessite l'exérèse d'au moins 90% de la tumeur, ce qui peut être délabrant en cas d'envahissement abdominal majeur (29,30). D'autres comme Kaufman et Fleming dans les années 80-90, prônent une prise en charge chirurgicale raisonnée avec biopsie chirurgicale diagnostique et exérèse chirurgicale seulement si une résection complète est réalisable devant la très bonne chimiosensibilité des lymphomes de Burkitt et les complications liées à la chirurgie (31,32). Concernant les chirurgies larges, de nombreuses complications sont rapportées et notamment une insuffisance rénale aigue avec un syndrome de lyse majeur (44). Récemment, Aguiar et al. montre que même si la chirurgie permet une meilleure confirmation diagnostique, elle est également plus source de complications à type de douleur, occlusion et perforation intestinale (40). Nous retrouvons également dans notre étude, des complications digestives à type de troubles digestifs (n=6), occlusion digestive (n=4), inflammation du tube

digestif (n=5), perforation digestive (n=1) et péritonite (n=2) mais cette iatrogénie n'est finalement pas majeure dans notre cohorte.

En 2008, le Comité Lymphome de la SFCE émet des recommandations au sujet de la prise en charge chirurgicale des NHL de l'enfant lors d'un tableau abdominal révélateur. Le lymphome doit être évoqué systématiquement devant une IIA chez l'enfant de plus de 3 ans ou devant un syndrome appendiculaire atypique. Une résection digestive localisée (iléale ou iléo-cæcale) n'est réalisée que si le geste est techniquement simple, permettant une exérèse complète sans dissection extensive ni risque majeur de complication. Toute exérèse difficile, risquée ou incomplète est à proscrire, et seul un prélèvement à visée diagnostique doit être pratiqué (liquide péritonéal et/ou biopsie)(45).

En 2019, Bussel et al, expose aussi ses préconisations sur l'exérèse tumorale. Si une origine lymphomateuse est suspectée au cours de la chirurgie, une exérèse tumorale est possible si et seulement si s'il s'agit d'une exérèse complète. Si c'est une chirurgie étendue ou mutilante, il insiste sur la nécessité de ne pas retarder la mise en place de la chimiothérapie (43).

Nous observons donc dans la littérature une indication chirurgicale première de plus en plus limitée, ce qui concorde avec les résultats de notre étude avec une diminution des prises en charge chirurgicales avec les années et notamment depuis 2008 avec la diffusion des recommandations du Comité Lymphome de la SFCE.

Dans notre cohorte, une désinvagination chirurgicale associée à une résection digestive a lieu chez 56 enfants (soit 57,1% des cas), ce qui représente une part importante des interventions chirurgicales. 89,3% des patients ont plus de 5 ans au diagnostic. Le lien entre NHL abdominal et IIA est décrit dès les années 70 par Wayne (46). On retrouve ce lien par la suite dans plusieurs études (47–49) avec des suggestions sur la prise en charge chirurgicale notamment en limitant les résections aux cas d'invagination irréductible ou de complications (47). La proportion

actuelle d'IIA au diagnostic dans les NHL abdominaux est comprise entre 17 à 25% parmi les BL abdominaux (39,43,50). Après 5 ans, l'IIA est secondaire dans la majorité des cas (51,52) et il s'agit d'un mode de révélation fréquent des NHL abdominaux (45). Dans l'étude d'Aguiar et al. (40), l'IIA est également l'élément dominant des interventions chirurgicales. Nous ne disposons pas des éléments pour comprendre pourquoi il existe autant de gestes chirurgicaux sur les IIA alors que l'association entre NHL et IIA est bien décrite.

Concernant la chimiothérapie, 21,7% des patients sont traités dans le groupe A (n=22), 74,2% des patients dans le groupe B (n=75) et 4,0% dans le groupe C (n=4). Cette distribution des patients dans les groupes de traitements est différente du protocole LM89 et FAB-LMB96 (15,36). On note comme dans les 2 protocoles précédents (LMB89 et FAB-LMB96), une prépondérance du groupe B. Cependant concernant le groupe A et C, la répartition est différente, avec plus de patients dans le groupe A et moins de patients dans le groupe C dans notre étude. Ceci peut s'expliquer par notre axe d'étude, en nous intéressant aux prises en charge chirurgicales, nous avons une inclusion systématique des patients du groupe A avec lymphome abdominal complètement réséqué, ce qui engendre une plus grande part dans la répartition totale.

Dans notre cohorte, le délai d'instauration médian de la chimiothérapie après chirurgie est de 9 jours [5 ;13]. Ce délai est long par rapport aux recommandations émises dans les protocoles de traitement selon lesquelles un geste chirurgical peut être réalisé s'il ne retarde pas la chimiothérapie de plus de 48h. On sait que ce type de lymphome a un pouvoir prolifératif important avec un doublement du nombre de cellules en 24 à 48h. Il faut donc pouvoir instaurer rapidement une chimiothérapie. Dans l'étude d'Aguiar et al. (40), le délai entre la confirmation diagnostique et le début de la chimiothérapie varie lui de 0 à 26 jours. Il montre également qu'il existe une association significative entre procédure diagnostique et initiation de la

chimiothérapie ( $p < 0,001$ ). Le délai d'instauration de la chimiothérapie est plus court chez les patients ayant un diagnostic sans chirurgie que chez les patients ayant une intervention chirurgicale non urgente ( $p < 0,005$ ) ou une chirurgie urgente ( $p < 0,001$ ). On retrouve cette différence significative de retard à l'initiation de la chimiothérapie chez Miron et al. avec un délai de 9 jours après laparotomie et un délai de 3 jours chez les patients non opérés (53). Un lymphome B mature abdominal est donc une urgence thérapeutique. Après discussion entre oncologues, chirurgiens et anatomopathologistes, une analyse rapide de la pièce opératoire peut permettre une mise en place de la chimiothérapie dans un délai court.

Le délai médian entre les 2 premiers jours de chaque cure de COPADM est de 19,5 jours [18 ;21]. Dans le protocole FAB/LMB96, une différence d'EFS de 10% a été démontré pour le groupe de risque intermédiaire (groupe B) avec un délai inférieur à 21 jours entre ces 2 cures d'induction (8). On voit donc qu'avec les prises en charge chirurgicales initiales, l'allongement du délai se situe surtout au moment de l'initiation du traitement mais finalement pas dans la suite du protocole avec une poursuite de la chimiothérapie dans les délais attendus.

S'il n'existe pas de différence dans les délais entre cures de chimiothérapie, nous mettons néanmoins en évidence des adaptations nécessaires des chimiothérapies. 19 patients en ont bénéficié dans notre cohorte: 7 patients ont nécessité une 2<sup>ème</sup> cure de préphase de type COP en raison d'un retard de cicatrisation cutanée et/ou digestive ou de complications infectieuses post-opératoires ne permettant pas la poursuite des chimiothérapies prévues initialement. Dans le protocole LMB2001, il est noté qu'il peut arriver qu'un patient soit dans une situation clinique trop critique pour pouvoir recevoir une cure de COPADM (insuffisance rénale, clairance à la créatinine  $< 60$  ml/mn, septicémie ou infection documentée, toxicité viscérale grade 3 ou 4). Une 2ème cure de COP peut alors être envisagée.

Dans notre cohorte, les autres modifications de chimiothérapie sont surtout dues au retard de cicatrisation cutané et à l'état digestif du patient (infectieux ou occlusif).

La rémission est obtenue en cours de traitement pour 98 patients. 4 patients présentent une progression en cours de protocole et 4 patients présentent une rechute. La durée médiane de suivi est de 6,3 ans [4,1 – 9,2]. Celle-ci est plus élevée que dans les protocoles précédents avec une durée médiane de suivi à 4,5ans dans le LMB 96 (36), de 64 mois soit 5,3 ans dans le LMB89 (15) et de 41 mois soit 3,4 ans dans le LMB84 (21).

Dans notre cohorte, l'OS à 5 ans est donc de 98% et l'EFS de 95%. Nous retrouvons une meilleure EFS et OS que dans les protocoles précédents (15,20,21,36) alors que notre cohorte ne contient que des enfants opérés d'emblée. Sur les 2 courbes d'OS et d'EFS à 5 ans de notre étude, tous les événements ont lieu durant la première année de suivi comme la majeure partie des événements retrouvés dans la littérature (8,15,36).

Nous ne mettons donc pas en évidence de diminution plus importante d'EFS et d'OS chez les patients opérés d'emblée avec un suivi à long terme important également, possiblement en lien avec de meilleurs soins de support et une chimiothérapie adaptée à chaque situation. Le nombre de rechutes n'est pas majoré et celles-ci ont lieu également durant la première année de suivi.

Concernant les groupes de traitement, l'EFS du groupe A est de 100%, celle du groupe B de 95% et celle du groupe C de 75%. Nous ne montrons pas de différence significative dans notre cohorte, probablement par manque de puissance. Les différentes courbes sont néanmoins dans l'ordre attendu avec une meilleure EFS pour le groupe A puis le groupe B et enfin le groupe C comme mis en évidence dans les études précédentes (15,23,24,36).

Au sujet des LDH, on retrouve une différence significative entre les patients ayant une valeur  $>2N$  et ceux  $<2N$  au diagnostic. Ce facteur pronostic, connu depuis le protocole LMB89 (15) est à nouveau mis en avant dans notre analyse.

Dans notre étude, la population incluse est exhaustive : chaque dossier enregistré dans le protocole LMB2001 a été consulté individuellement, soit plus de 800 dossiers, afin d'identifier tous les patients avec prise en charge chirurgicale initiale. Chaque centre a ensuite été interrogé afin de recueillir des données supplémentaires notamment concernant la prise en charge chirurgicale initiale. Nous avons donc une grande population d'étude avec 101 patients inclus. Les études qui s'intéressent aux lymphomes B matures abdominaux et IIA (39,43,46,47,49,54) ou lymphomes B matures et prise en charge chirurgicale (40–42,44) se font généralement sur une longue période (entre 10 et 43 ans) mais souvent dans 1 seul centre avec un nombre limité de patients. Notre étude nationale et multicentrique inclut des patients sur 12 ans avec une durée médiane de suivi de 6,3 ans, avec un seul protocole de traitement.

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif. Néanmoins d'un point de vue éthique et au vu de la littérature (40,43), il n'est pas envisageable de proposer une étude prospective randomisée comparant lymphomes B matures avec et sans chirurgie initiale.

Une autre limite de notre étude est l'existence de données manquantes. Les informations du protocole LMB2001 ont été une base solide de travail avec des informations concernant le diagnostic, les complications et le suivi. Néanmoins des données ont dû être recueillies dans chaque centre et notamment les données concernant la prise en charge chirurgicale et les complications durant le traitement (sans précision sur la temporalité). Nous avons été confrontés à l'absence de réponse de certains centres SFCE et l'impossibilité parfois de trouver des informations dans les dossiers.

Dans cette étude, nous n'aborderons pas la partie radiologique de cette prise en charge. Ceci pourrait peut-être nous aider à mieux comprendre les indications chirurgicales premières.

Enfin, il s'agit d'une étude observationnelle descriptive, il n'y a donc pas de groupe contrôle permettant une comparaison.

Les indications de prise en charge chirurgicale initiale des lymphomes B matures abdominaux ont progressivement diminué du fait de leur forte chimiosensibilité. Néanmoins, il se peut qu'une chirurgie soit réalisée en premier lieu notamment en contexte d'urgence. Notre étude ne met pas en évidence d'augmentation majeure de la iatrogénie, de difficultés importantes dans la gestion de la chimiothérapie ni d'augmentation du nombre de rechutes. Néanmoins, les pratiques actuelles s'orientent plutôt vers l'absence de chirurgie ou vers une chirurgie mini-invasive afin de débiter au plus vite la chimiothérapie, élément central du traitement des lymphomes B matures.

## V. CONCLUSIONS

Les lymphomes B matures représentent 60% des lymphomes non-hodgkiniens chez les enfants et adolescents. Ce sont des lymphomes agressifs, de croissance et de dissémination rapide. Ils constituent une urgence thérapeutique dont le traitement repose sur une polychimiothérapie intensive et une prophylaxie neuro-méningée. Néanmoins, le diagnostic n'est pas toujours évident et peut ainsi être source d'errance diagnostique dans certains cas, aboutissant à une chirurgie d'exérèse initiale peu souvent indiquée et potentiellement mutilante. A l'inverse, dans d'autres cas, un geste chirurgical de sauvetage est nécessaire devant l'urgence vitale du tableau clinique. Etant donnée la chimio-sensibilité de ces lymphomes B matures, la place de la chirurgie initiale est à discuter : quelles sont ses indications et ses modalités, en fonction du tableau clinique et radiologique ? L'objectif de notre étude est de faire un état des lieux des pratiques en France de la prise en charge des enfants avec un lymphome B mature abdominal traités par chirurgie initialement.

Les patients concernés par l'étude sont tous les enfants âgés de 0 à 18 ans pris en charge dans les centres SFCE métropolitains pour un lymphome B mature abdominal de stade II, III ou IV selon la classification de Murphy avec prise en charge chirurgicale initiale (hors biopsie diagnostique isolée) puis traités dans le protocole LMB 2001 entre 2001 et 2013.

Les données recueillies de façon rétrospective sont : les caractéristiques démographiques, les circonstances diagnostiques cliniques et paracliniques, le type de prise en charge chirurgicale, les complications post-opératoires et leur impact sur la chimiothérapie ainsi que le devenir des patients.

Parmi les plus de 800 patients traités dans le protocole LMB2001, 101 patients sont inclus dans notre étude. Les patients sont majoritairement des garçons (86%) et l'âge médian au diagnostic

est de 9,4 ans [6,3 – 12]. Une désinvagination chirurgicale a lieu chez 57,1% des patients, et une résection digestive chez 84,7% d'entre eux. Sur le plan histologique, la majorité des patients présente un lymphome de Burkitt (83,1%), le reste étant des lymphomes B diffus à grandes cellules (8,9%) et des lymphomes B diffus sans précision (7,9%). Une infiltration médullaire est présente dans 6% des cas et une atteinte neuro-méningée dans 3% des cas.

74,2% des patients sont traités dans le groupe B. Le délai médian d'instauration de la chimiothérapie après chirurgie est de 9 jours [5-13]. 19 patients nécessitent des modifications de chimiothérapie au cours de leur traitement. Parmi eux, 7 ont besoin d'une deuxième cure de préphase de type COP en raison d'un retard de cicatrisation cutanée et/ou digestive ou de complications infectieuses post-opératoires ne permettant pas la poursuite des chimiothérapies prévues initialement.

La rémission est obtenue au cours du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne pour 98 patients. 4 patients présentent une progression tumorale en cours de traitement et 4 patients présentent une rechute. Des complications notamment digestives à type d'occlusion ou d'infections digestives sont observées chez plusieurs patients.

La durée médiane de suivi après traitement est de 6,3 ans. On retrouve à distance des traitements, chez une partie des patients, des troubles digestifs parfois invalidants (douleurs abdominales, troubles du transit).

La survie globale (OS) dans notre cohorte est de 98% à 5 ans et la survie sans évènement (EFS) est de 93% à 5 ans. Sur les 5 premières années, tous les évènements notables ont eu lieu au cours de la première année suivant le diagnostic. Cependant 3 évènements ont eu lieu après 5 ans de surveillance : une rechute à 6 ans, un second cancer à 14 ans et à 16 ans.

Les indications de prise en charge chirurgicale initiale des lymphomes B matures abdominaux ont progressivement diminué du fait de leur forte chimiosensibilité. Néanmoins, il se peut

qu'une chirurgie soit réalisée en premier lieu en contexte d'urgence ou par manque de concertation pluridisciplinaire. Notre étude souligne qu'il est nécessaire de rééditer des recommandations chirurgicales de première ligne en cas de suspicion de lymphome afin de limiter les errances diagnostiques, le retard de prise en charge, la iatrogénie et les séquelles à long terme.

VU

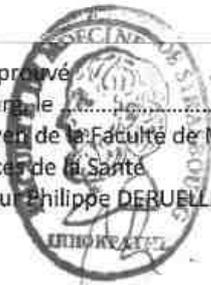
Strasbourg, le 22/08/2021

Le président du jury de thèse

Professeur *Becmeur*

**Professeur François BECMEUR**  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG  
Hôpital de Hautepierre  
Service de Chirurgie Pédiatrique  
Tél 03 88 12 73 13 - Fax 03 88 12 72 95  
Email : francois.becmeur@chru-strasbourg.fr  
N° ADELI : 67 40 5580 4 - N° RPPS : 1000242654 1

Vu et approuvé  
Strasbourg, le 30/08/2021  
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique  
et Sciences de la Santé  
Professeur Philippe DERUELLE



*Signature of Philippe Deruelle*

## VI. ANNEXE : détails des chimiothérapies

### Groupe A - COPAD

Chimiothérapie	Posologie	Voie	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8
Vincristine	2mg/m <sup>2</sup>	IV	x					x		
Endoxan	500mg/m <sup>2</sup> /jour	IV	o	o	o					
Adriamycine	60mg/m <sup>2</sup>	IV	x							
Prednisolone	60mg/m <sup>2</sup> /j	IV ou PO	o	o	o	o	o			(puis arrêt sur 3 jours)

### Groupe B - COP

Chimiothérapie	Posologie	Voie	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Endoxan	300mg/m <sup>2</sup>	IV	x						
Vincristine	1mg/m <sup>2</sup>	IV	o						
Prednisolone	60mg/m <sup>2</sup> /j	IV ou PO	x	x	x	x	x	x	x
Méthotrexate	15 mg	IT	o*						
Hydrocortisone	15 mg	IT	x*						

### Groupe B – COPADM1 et 2

Chimiothérapie	Posologie	Voie	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8
Vincristine	2mg/m <sup>2</sup>	IV	x							
Prednisolone	60mg/m <sup>2</sup> /j	IV ou PO	o	o	o	o	o			(puis arrêt en 3 jours)
Méthotrexate HD	<b>3g/m<sup>2</sup></b>	<b>IV sur 3h</b>	x							
Acide folinique	15mg/m <sup>2</sup> /6h	PO		o (à commencer 24 h après le début de la perfusion de MTX HD. Total de 12 doses ou adaptation à la MTXémie)						
Endoxan	500mg/m <sup>2</sup> /j	IV		x	x	x				
Adriamycine	60mg/m <sup>2</sup>	IV		o						
Méthotrexate	15mg	IT		x*					x*	
Hydrocortisone	15mg	IT		o*					o*	

**Groupe B – CYM1 et 2**

Chimiothérapie	Posologie	Voie	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Méthotrexate HD	3g/m <sup>2</sup>	IV sur 3h	x						
Acide folinique	15mg/m <sup>2</sup> /6h	PO							o (à commencer 24 h après le début de la perfusion de MTX HD. Total de 12 doses ou adaptation à la MTXémie)
Cytarabine	100mg/m <sup>2</sup> /j	IV sur 24h		x	x	x	x	x	
Méthotrexate	15mg	IT		o*					
Hydrocortisone	15 mg	IT		x*					x*
Cytarabine	30 mg	IT							o*

**Groupe C1 et C3 – COP**

Chimiothérapie	Posologie	Voie	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Endoxan	300mg/m <sup>2</sup>	IV	x						
Vincristine	1mg/m <sup>2</sup>	IV	o						
Prednisolone	60mg/m <sup>2</sup> /j	IV ou PO	x	x	x	x	x	x	x
Méthotrexate	15 mg	IT	o*		o*		o*		
Hydrocortisone	15mg	IT	x*		x*		x*		
Cytarabine	30mg	IT	o*		o*		o*		
Acide folinique	30mg/m <sup>2</sup> /j	PO		x		x			

MTX+ hydrocortisone+cytarabine IT = PL triple

**Groupe C 1 – COPADM1 et COPADM2**

Chimiothérapie	Posologie	Voie	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8
Vincristine	2mg/m <sup>2</sup>	IV	x							
Prednisolone	60mg/m <sup>2</sup> /j	IV ou PO	o	o	o	o	o	(puis arrêt en 3 jours)		
Méthotrexate HD	<b>8g/m<sup>2</sup></b>	<b>IV sur 3h</b>	x							
Acide folinique	15mg/m <sup>2</sup> /6h	PO		o (à commencer 24 h après le début de la perfusion de MTX HD. Total de 12 doses ou adaptation à la MTXémie)						
Endoxan	500mg/m <sup>2</sup> /j	IV		x	x	x				
Adriamycine	60mg/m <sup>2</sup>	IV		o						
IR triple	(cf COP)	IT		x*		x*		x*		

**Groupe C1 – CYVE1 et CYVE2**

Chimiothérapie	Posologie	Voie	J1	J2	J3	J4	J5
Cytarabine continue	50mg/m <sup>2</sup>	IV sur 12h	x	x	x	x	x
Cytarabine HD	3g/m <sup>2</sup>	IV sur 12h		o	o	o	o
VP16	200mg/m <sup>2</sup>	IV sur 12h		x	x	x	x

**Groupe C1 – Séquence 1**

Chimiothérapie	Posologie	Voie	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8
Vincristine	2mg/m <sup>2</sup>	IV	x							
Prednisolone	60mg/m <sup>2</sup>	IV ou PO	o	o	o	o	o	Arrêt sur 3 jours		
Endoxan	500mg/m <sup>2</sup> /j	IV		x	x					
Méthotrexate HD	<b>8g/m<sup>2</sup></b>	<b>IV sur 3h</b>	o							
Acide folinique	15mg/m <sup>2</sup> /6h	PO		x (à commencer 24 h après le début de la perfusion de MTX HD. Total de 12 doses ou adaptation à la MTXémie)						
Adriamycine	60mg/m <sup>2</sup>	IV		o						
IR triples	cf COP	IT		x*						

**Groupe C1 – Séquence 2**

Chimiothérapie	Posologie	Voie	J1	J2	J3	J4	J5
Cytarabine	100mg/m <sup>2</sup> /j	SC	x	x	x	x	x
VP16	150mg/m <sup>2</sup> /j	IV	o	o	o		

**Groupe C1 – Séquence 3**

Chimiothérapie	Posologie	Voie	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8
Vincristine	2mg/m <sup>2</sup>	IV	x							
Prednisolone	60mg/m <sup>2</sup> /j	IV ou PO	o	o	o	o	o	Arrêt sur 3 jours		
Endoxan	500mg/m <sup>2</sup> /j	IV	x	x						
Adriamycine	60mg/m <sup>2</sup>	IV	o							

**Groupe C1 – Séquence 4**

Chimiothérapie	Posologie	Voie	J1	J2	J3	J4	J5
Cytarabine	100mg/m <sup>2</sup> /j	SC	x	x	x	x	x
VP16	150mg/m <sup>2</sup> /j	IV	o	o	o		

**Groupe C3 – COP**

Chimiothérapie	Posologie	Voie	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Endoxan	300mg/m <sup>2</sup>	IV	x						
Vincristine	1mg/m <sup>2</sup>	IV	o						
Prednisolone	60mg/m <sup>2</sup> /j	IV ou PO	x	x	x	x	x	x	x
Méthotrexate	15 mg	IT	o*		o*		o*		
Hydrocortisone	15mg	IT	x*		x*		x*		
Cytarabine	30mg	IT	o*		o*		o*		
Acide folinique	30mg/m <sup>2</sup> /j	PO		x		x			

**Groupe C3 – COPADM1 et 2**

Chimiothérapie	Posologie	Voie	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8
Vincristine	2mg/m <sup>2</sup>	IV	x							
Prednisolone	60mg/m <sup>2</sup> /j	IV ou PO	o	o	o	o	o	(puis arrêt en 3 jours)		
Méthotrexate HD	<b>8g/m<sup>2</sup></b>	<b>IV sur 24h</b>	x							
Acide folinique	15mg/m <sup>2</sup> /6h	PO		o (à commencer <b>36 h</b> après le début de la perfusion de MTX HD. Total de 12 doses ou adaptation à la MTXémie)						
Endoxan	500mg/m <sup>2</sup> /j	IV		x	x	x				
Adriamycine	60mg/m <sup>2</sup>	IV sur 1h		o						
IR triple	(cf COP)	IT		x*		x*		x*		

**Groupe C3 – CYVE 1 + MTX HD et CYVE 2 (sans MTX HD)**

Chimiothérapie	Posologie	Voie	J1	J2	J3	J4	J5	J18	J19	J20	J21
MTX + HC	15mg + 15mg	IT	x								
Cytarabine continue	50mg/m <sup>2</sup>	IV sur 12h	o	o	o	o	o				
Cytarabine HD	3g/m <sup>2</sup>	IV sur 3h		x	x	x	x				
VP16	200mg/m <sup>2</sup>	IV		o	o	o	o				
Méthotrexate HD	<b>8g/m<sup>2</sup></b>	<b>IV sur 24h</b>						x			
IR triple	cf COP	IT							o*		
Acide folinique	15mg/m <sup>2</sup> /6h	PO								x <sup>2</sup>	

<sup>2</sup> : à commencer 24 h après le début de la perfusion de MTX HD. Total de 12 doses ou adaptation à la MTXémie

**Groupe C3 – Séquence 1**

Chimiothérapie	Posologie	Voie	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8
Vincristine	2mg/m <sup>2</sup>	IV	x							
Prednisolone	60mg/m <sup>2</sup>	IV ou PO	o	o	o	o	o	Arrêt sur 3 jours		
Endoxan	500mg/m <sup>2</sup> /j	IV		x	x					
Méthotrexate HD	<b>8g/m<sup>2</sup></b>	<b>IV sur 24h</b>	o							
Acide folinique	15mg/m <sup>2</sup> /6h	PO		x (à commencer <b>36 h</b> après le début de la perfusion de MTX HD. Total de 12 doses ou adaptation à la MTXémie)						
Adriamycine	60mg/m <sup>2</sup>	IV		o						
IR triples	cf COP	IT		x*						

**Groupe C3 – Séquence 2 à 4** : identiques à celles du groupe C1

**Adaptation des doses de chimiothérapies intrathécales pour les enfants de moins de 3 ans**

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

## VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Naz E, Mirza T, Aziz S, Danish F, Siddiqui ST, Ali A. Frequency and clinicopathologic correlation of different types of non Hodgkin's lymphoma according to WHO classification. *J Pak Med Assoc.* mars 2011;61(3):260-3.
2. Egan G, Goldman S, Alexander S. Mature B-NHL in children, adolescents and young adults: current therapeutic approach and emerging treatment strategies. *Br J Haematol.* juin 2019;185(6):1071-85.
3. Lange J, Lenz G, Burkhardt B. Mature aggressive B-cell lymphoma across age groups - molecular advances and therapeutic implications. *Expert Rev Hematol.* févr 2017;10(2):123-35.
4. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, Newton R, Jackson G, Menon G, et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet.* 31 mars 2012;379(9822):1234-44.
5. Dunleavy K, Gross TG. Management of aggressive B-cell NHLs in the AYA population: an adult vs pediatric perspective. *Blood.* 26 2018;132(4):369-75.
6. Kalisz K, Alessandrino F, Beck R, Smith D, Kikano E, Ramaiya NH, et al. An update on Burkitt lymphoma: a review of pathogenesis and multimodality imaging assessment of disease presentation, treatment response, and recurrence. *Insights Imaging.* 21 mai 2019;10(1):56.
7. Castellano I, Hernández MT, Gómez-Martino JR, Covarsí A, Bergua J, González MA. Acute renal failure as presentation of a Burkitt's lymphoma. *Am J Kidney Dis.* déc 2000;36(6):E32.
8. Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, Cairo MS, Gross TG, Woessmann W, et al. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J Clin Oncol.* 20 sept 2015;33(27):2963-74.
9. Huang H, Liu Z-L, Zeng H, Zhang S-H, Huang C-S, Xu H-Y, et al. Clinicopathological study of sporadic Burkitt lymphoma in children. *Chin Med J.* 20 févr 2015;128(4):510-4.
10. Poirel HA, Cairo MS, Heerema NA, Swansbury J, Aupérin A, Launay E, et al. Specific cytogenetic abnormalities are associated with a significantly inferior outcome in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. *Leukemia.* févr 2009;23(2):323-31.
11. Hochberg J, Flower A, Brugieres L, Cairo MS. NHL in adolescents and young adults: A unique population. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(8):e27073.
12. Reiter A, Klapper W. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children. *Br J Haematol.* juill 2008;142(3):329-47.
13. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology.* janv 2018;50(1):74-87.

14. Kesik V, Safali M, Citak EC, Kismet E, Koseoglu V. Primary gastric Burkitt lymphoma: a rare cause of intraabdominal mass in childhood. *Pediatr Surg Int.* sept 2010;26(9):927-9.
15. Patte C, Auperin A, Michon J, Behrendt H, Leverger G, Frappaz D, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood.* 1 juin 2001;97(11):3370-9.
16. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol.* sept 1980;7(3):332-9.
17. Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, Guillerman RP, Sandlund JT, Patte C, et al. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *J Clin Oncol.* 20 juin 2015;33(18):2112-8.
18. Carraro E, Mussolin L, Onofrillo D, Massano D, Pascale S, Pizzi M, et al. The revised International Paediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System (IPNHLSS): a test of applicability. *Br J Haematol.* 2019;186(6):e201-3.
19. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, Zimmermann M, Burkhardt B, Oschlies I, et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood.* 1 févr 2005;105(3):948-58.
20. Patte C, Philip T, Rodary C, Bernard A, Zucker JM, Bernard JL, et al. Improved survival rate in children with stage III and IV B cell non-Hodgkin's lymphoma and leukemia using multi-agent chemotherapy: results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. *J Clin Oncol.* août 1986;4(8):1219-26.
21. Patte C, Philip T, Rodary C, Zucker JM, Behrendt H, Gentet JC, et al. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol.* janv 1991;9(1):123-32.
22. Gerrard M, Cairo MS, Weston C, Auperin A, Pinkerton R, Lambilliotte A, et al. Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. *Br J Haematol.* juin 2008;141(6):840-7.
23. Patte C, Auperin A, Gerrard M, Michon J, Pinkerton R, Sposto R, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood.* 1 avr 2007;109(7):2773-80.
24. Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, Auperin A, Pinkerton CR, Michon J, et al. Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood.* 1 avr 2007;109(7):2736-43.
25. Cairo MS, Beishuizen A. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: current perspectives. *Br J Haematol.* juin 2019;185(6):1021-42.

26. Cairo MS, Pinkerton R. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: state of the science. *Br J Haematol.* 2016;173(4):507-30.
27. Reiter A. Diagnosis and treatment of childhood non-hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007;285-96.
28. Perkins SL, Lones MA, Davenport V, Cairo MS. B-Cell non-Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: surface antigen expression and clinical implications for future targeted bioimmune therapy: a children's cancer group report. *Clin Adv Hematol Oncol.* mai 2003;1(5):314-7.
29. Magrath IT, Lwanga S, Carswell W, Harrison N. Surgical reduction of tumour bulk in management of abdominal Burkitt's lymphoma. *Br Med J.* 11 mai 1974;2(5914):308-12.
30. Kemeny MM, Magrath IT, Brennan MF. The role of surgery in the management of American Burkitt's lymphoma and its treatment. *Ann Surg.* juill 1982;196(1):82-6.
31. Kaufman BH, Burgert EO, Banks PM. Abdominal Burkitt's lymphoma: role of early aggressive surgery. *J Pediatr Surg.* juill 1987;22(7):671-4.
32. Fleming ID, Turk PS, Murphy SB, Crist WM, Santana VM, Rao BN. Surgical implications of primary gastrointestinal lymphoma of childhood. *Arch Surg.* févr 1990;125(2):252-6.
33. Nayak SR, Rao GB, Yerraguntla SS, Bodepudi S. Jejunal Perforation: A Rare Presentation of Burkitt's Lymphoma-Successful Management. *Case Rep Oncol Med.* 2014;2014:538359.
34. Mantadakis E, Aquino VM, Strand WR, Quigley R. Acute renal failure due to obstruction in Burkitt lymphoma. *Pediatr Nephrol.* avr 1999;13(3):237-40.
35. Ahmed G, ElShafiey M, Abdelrahman H, Semary S, Elkinaai N, Romeih M, et al. Surgery in perforated pediatric intestinal lymphoma. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(2):279-83.
36. Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, Auperin A, Goldman SC, Harrison L, et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age ( $\geq 15$  years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB LMB 96 study. *J Clin Oncol.* 1 févr 2012;30(4):387-93.
37. Derinkuyu BE, Boyunağa Ö, Öztunalı Ç, Tekkeşin F, Damar Ç, Alımlı AG, et al. Imaging features of Burkitt lymphoma in pediatric patients. *Diagn Interv Radiol.* févr 2016;22(1):95-100.
38. Kassira N, Pedroso FE, Cheung MC, Koniaris LG, Sola JE. Primary gastrointestinal tract lymphoma in the pediatric patient: review of 265 patients from the SEER registry. *J Pediatr Surg.* oct 2011;46(10):1956-64.
39. Gupta H, Davidoff AM, Pui C-H, Shochat SJ, Sandlund JT. Clinical implications and surgical management of intussusception in pediatric patients with Burkitt lymphoma. *J Pediatr Surg.* juin 2007;42(6):998-1001; discussion 1001.

40. Aguiar AA, Lima LC, Araújo CC de, Gallindo RM. Pediatric abdominal non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis through surgical and non-surgical procedures. *J Pediatr (Rio J)*. févr 2019;95(1):54-60.
41. Attarbaschi A, Mann G, Dworzak M, Trebo M, Mühlegger N, Reiter A, et al. The role of surgery in the treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Pediatr Surg*. oct 2002;37(10):1470-5.
42. Vural S, Baskin D, Dogan O, Polat N, Caliskan C, Urganci N, et al. Diagnosis in childhood abdominal Burkitt's lymphoma. *Ann Surg Oncol*. sept 2010;17(9):2476-9.
43. Bussell HR, Kroiss S, Tharakan SJ, Meuli M, Moehrlen U. Intussusception in children: lessons learned from intestinal lymphoma as a rare lead-point. *Pediatr Surg Int*. août 2019;35(8):879-85.
44. Shamberger RC, Weinstein HJ. The role of surgery in abdominal Burkitt's lymphoma. *J Pediatr Surg*. févr 1992;27(2):236-40.
45. Delarue A, Bergeron C, Mechinaud-Lacroix F, Coze C, Raphael M, Patte C, et al. [Pediatric non-Hodgkin's lymphoma: primary surgical management of patients presenting with abdominal symptoms. Recommendations of the Lymphoma Committee of the French Society to Combat Pediatric Cancers (SFCE)]. *J Chir (Paris)*. oct 2008;145(5):454-8.
46. Wayne ER, Campbell JB, Kosloske AM, Burrington JD. Intussusception in the older child- suspect lymphosarcoma. *J Pediatr Surg*. oct 1976;11(5):789-94.
47. Piolat C, Courtot H, Plantaz D, Nugues F, Durand C, Jacquier C, et al. [Surgical aspects of intussusception due to lymphoma in children]. *Arch Pediatr*. janv 2004;11(1):40-3.
48. Ein SH, Stephens CA, Shandling B, Filler RM. Intussusception due to lymphoma. *J Pediatr Surg*. sept 1986;21(9):786-8.
49. Brichon P, Bertrand Y, Plantaz D. [Burkitt's lymphoma revealed by acute intussusception in children]. *Ann Chir*. sept 2001;126(7):649-53.
50. LaQuaglia MP, Stolar CJ, Krailo M, Exelby P, Siegel S, Meadows A, et al. The role of surgery in abdominal non-Hodgkin's lymphoma: experience from the Childrens Cancer Study Group. *J Pediatr Surg*. févr 1992;27(2):230-5.
51. Blakelock RT, Beasley SW. The clinical implications of non-idiopathic intussusception. *Pediatr Surg Int*. déc 1998;14(3):163-7.
52. Banapour P, Sydorak RM, Shaul D. Surgical approach to intussusception in older children: influence of lead points. *J Pediatr Surg*. avr 2015;50(4):647-50.
53. Miron I, Frappaz D, Brunat-Mentigny M, Combaret V, Buclon M, Bouffet E, et al. Initial management of advanced Burkitt lymphoma in children: is there still a place for surgery? *Pediatr Hematol Oncol*. déc 1997;14(6):555-61.
54. England RJ, Pillay K, Davidson A, Numanoglu A, Millar AJW. Intussusception as a presenting feature of Burkitt lymphoma: implications for management and outcome. *Pediatr Surg Int*. mars 2012;28(3):267-70.



### DECLARATION SUR L'HONNEUR

**Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : PEUGNET

Prénom : Anne - laura

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main** : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète*

**Signature originale :**

A Lujan, le 12/07/2021

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**

## Résumé

**Introduction :** Les lymphomes B matures constituent une urgence thérapeutique qui repose sur une polychimiothérapie intensive et une prophylaxie neuro-méningée. Néanmoins, le diagnostic n'est pas toujours évident et peut être ainsi source d'errance diagnostique dans certains cas, aboutissant à une chirurgie d'exérèse initiale pas toujours indiquée et parfois mutilante. A l'inverse, dans d'autres cas, un geste chirurgical de sauvetage est nécessaire devant l'urgence vitale du tableau clinique. Etant donnée la chimio-sensibilité de ces lymphomes B matures, nous nous sommes interrogés sur la place de la chirurgie initiale. L'objectif de notre étude est de faire un état des lieux des pratiques en France concernant la prise en charge chirurgicale initiale des lymphomes B matures abdominaux dans le protocole LMB2001.

**Matériels et méthodes :** étude observationnelle, multicentrique nationale et rétrospective des enfants traités pour un lymphome B mature abdominal dans le protocole LMB2001 avec prise en charge chirurgicale initiale entre 2001 et 2013.

**Résultats :** Parmi les plus de 800 patients du LMB2001, 101 patients sont inclus dans l'étude. L'âge médian au diagnostic est de 9,4 ans [6,3 – 12]. Une désinvagination chirurgicale a lieu dans 57,1% des cas et une résection digestive chez 84,7% des patients. Sur le plan histologique, la majorité des patients présente un lymphome de Burkitt (83,1%). Une infiltration médullaire est présente dans 6% des cas et une atteinte neuro-méningée dans 3% des cas. Le délai médian d'instauration de la chimiothérapie après chirurgie est de 9 jours [5 ;13]. 19 patients nécessitent des modifications de chimiothérapie au cours de leur traitement. 98 patients sont en rémission après le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne. 4 patients présentent une progression tumorale en cours de traitement et 4 patients présentent une rechute. La survie globale (OS) dans notre étude est de 98% à 5 ans et la survie sans évènement (EFS) est de 93% à 5ans.

**Conclusion :** Les indications de prise en charge chirurgicale initiale des lymphomes B matures abdominaux ont progressivement diminué du fait de leur forte chimiosensibilité. Les pratiques actuelles s'orientent vers l'absence de chirurgie ou une chirurgie mini-invasive afin de débiter au plus vite la chimiothérapie.

---

Rubrique de classement : Pédiatrie

---

Mots clés : Lymphome, Burkitt, Chirurgie

---

Président : Professeur François BECMEUR

Assesseurs : Professeur Vincent LAUGEL  
Professeur Catherine PAILLARD  
Professeur Véronique MINARD-COLIN  
Docteur Alexandra SPIEGEL-BOUHADID

---

Adresse de l'auteur :  
PEUGNET Anne-Laure  
47 avenue Paul Santy 69008 Lyon