



HAL
open science

Suivi à Long Terme des survivants d'un lymphome à cellules B matures pédiatrique traités dans les études LMB (LTFU-LMB study)

Emmanuelle Queste

► To cite this version:

Emmanuelle Queste. Suivi à Long Terme des survivants d'un lymphome à cellules B matures pédiatrique traités dans les études LMB (LTFU-LMB study). Médecine humaine et pathologie. 2023. <dumas-05078817>

HAL Id: dumas-05078817

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-05078817v1>

Submitted on 22 May 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

ANNÉE 2023

THÈSE

N°23SORUZ173

PRESENTÉE POUR LE DIPLÔME DE
DOCTEUR EN MEDECINE
Diplôme d'État

SPÉCIALITÉ : PÉDIATRIE

Par Emmanuelle QUESTE

NÉE LE 10 AOUT 1992 à HOUILLES

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17 OCTOBRE 2023

**Suivi à Long Terme des survivants d'un lymphome à cellules B
matures pédiatrique traités dans les études LMB**

(LTFU-LMB study)

DIRECTEUR DE THÈSE : Dr Brice FRESNEAU

PRÉSIDENTE DU JURY : Pr Véronique MINARD-COLIN (PU-PH)

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Pr Judith LANDMAN-PARKER (PU-PH)

Pr Thierry LEBLANC

Liste des PU PH – ARRETE OCTOBRE 2022

ACAR Christophe Pitié-Salpêtrière Chirurgie thoracique et cardio vasculaire
AIT OUFELLA Hafid Saint Antoine Médecine intensive et réanimation
ALAMOWITCH Sonia Pitié-Salpêtrière Chirurgie thoracique et cardio vasculaire
ALLENBACH Yves Pitié-Salpêtrière Médecine interne - Gériatrie
AMARENCO Gérard Tenon Médecine physique et réadaptation
AMOURA Zahir Pitié-Salpêtrière Médecine interne - Gériatrie
AMSELEM Serge Armand- Trousseau Génétique médicale
ANDRE Thierry Saint Antoine Cancérologie - Radiothérapie
ANDREELLI Fabrizio Pitié-Salpêtrière Endocrinologie
APARTIS Emmanuelle Saint Antoine Physiologie
ARNULF Isabelle Pitié-Salpêtrière Neurologie
ARON WISNIEWSKY Judith Pitié-Salpêtrière Endocrinologie
ARRIVE Lionel Saint Antoine Radiologie et imagerie médicale
ASSOUAD Jalal Tenon Chirurgie thoracique et cardio vasculaire
ASTAGNEAU Pascal Pitié-Salpêtrière Epidémiologie
ATLAN Michaël Tenon Chirurgie plastique reconstructrice
AUBART COHEN Fleur Pitié-Salpêtrière Médecine interne - Gériatrie
AUBRY Alexandra Pitié-Salpêtrière Bactériologie-Virologie-Hygiène
AUDO Isabelle 15/20 Ophtalmologie
AUDRY Georges Armand- Trousseau Chirurgie infantile
BACHELOT Anne Pitié-Salpêtrière Endocrinologie
BACHET Jean Baptiste Pitié-Salpêtrière Gastro enterologie - Hépatologie
BAGNIS Corinne Pitié-Salpêtrière Néphrologie
BALLADUR Pierre Saint Antoine Chirurgie viscérale et digestive
BARBAUD Annick Tenon Dermatologie
BARROU Benoit Pitié-Salpêtrière Urologie
BAUJAT Bertrand Tenon ORL
BAYEN Eléonore Pitié-Salpêtrière Médecine physique et réadaptation
BAZOT Marc Tenon Radiologie et imagerie médicale
BEAUGERIE Laurent Saint Antoine Gastro enterologie - Hépatologie
BELMIN Joël Charle Foix Médecine interne - Gériatrie
BENDIFALLAH Sofiane Tenon Gynécologie obstétrique, gynécologie médicale
BENVENISTE Olivier Pitié-Salpêtrière Médecine interne - Gériatrie
BERENBAUM Francis Saint Antoine Rhumatologie
BERTOLUS Chloé Pitié-Salpêtrière Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
BIELLE Franck Saint Antoine Anatomie pathologique
BILLETTE DE VILLEMEUR Thierry Armand- Trousseau Pédiatrie
BLONDIAUX Eléonore Tenon Radiologie et imagerie médicale
BOCCARA Franck Saint Antoine Cardiologie
BODAGHI Bahram Pitié-Salpêtrière Ophtalmologie
BODDAERT Jacques Pitié-Salpêtrière Médecine interne - Gériatrie

BOELLE Pierre Yves Saint Antoine Biostatistiques, informatique médicale
BOFFA J-Jacques Tenon Néphrologie
BONNET Marie-Pierre Armand- Trousseau Anesthésiologie - Réanimation et médicale
BORDERIE Vincent 15/20 Ophtalmologie
BOUHERAOUA Nacim Pitié-Salpêtrière Ophtalmologie
BRICE Alexis Pitié-Salpêtrière Génétique médicale
BROCHERIOU Isabelle Pitié-Salpêtrière Anatomie pathologique
BRUNETEAU Gaëlle Pitié-Salpêtrière Neurologie
BUOB David Tenon Anatomie pathologique
CACOUB Patrice Pitié-Salpêtrière Médecine interne - Gériatrie
CADRANEL Jacques Tenon Pneumologie
CALVEZ Vincent Pitié-Salpêtrière Bactériologie-Virologie-Hygiène
CAMUS DUBOC Marine Saint Antoine Gastro enterologie - Hépatologie
CANLORBE Geoffroy Pitié-Salpêtrière Gynécologie obstétrique, gynécologie médicale
CARBAJAL Diomedes Armand- Trousseau Pédiatrie
CARPENTIER Alexandre Pitié-Salpêtrière Neurochirurgie
CARRAT Fabrice Saint Antoine Biostatistiques, informatique médicale
CARRIE Alain Pitié-Salpêtrière Biochimie et biologie moléculaire
CATALA Martin Pitié-Salpêtrière Histologie embryo et cytogénétique
CAUMES Eric Pitié-Salpêtrière Maladies infectieuses
CHABBERT BUFFET Nathalie Tenon Endocrinologie
CHARRON Philippe Pitié-Salpêtrière Génétique médicale
CHARTIER KASTLER Emmanuel Pitié-Salpêtrière Urologie
CHAZOILLERES Olivier Saint Antoine
CHICHE Laurent Pitié-Salpêtrière Chirurgie vasculaire
CHRISTIN-MAITRE Sophie Saint Antoine Endocrinologie
CLARENCON Frédéric Pitié-Salpêtrière Radiologie et imagerie médicale
CLEMENT LAUSCH Karine Pitié-Salpêtrière Nutrition
CLUZEL Philippe Pitié-Salpêtrière Radiologie cardiovasculaire et interventionnelle
COHEN David Pitié-Salpêtrière Psychiatrie
COHEN Laurent Pitié-Salpêtrière Neurologie
COHEN Aron Saint Antoine Cardiologie
COLLET J- Philippe Pitié-Salpêtrière Oncologie médicale
COMBES Alain Pitié-Salpêtrière Médecine intensive et réanimation
CONSTANT Isabelle Armand- Trousseau Anesthésiologie - Réanimation et médicale
CONSTANTIN Jean-Michel Pitié-Salpêtrière Anesthésiologie - Réanimation et médicale
CONTI-MOLLO Filomena Pitié-Salpêtrière Biologie cellulaire
COPPO Paul Saint Antoine Hématologie clinique
CORVOL Henriette Armand- Trousseau Pédiatrie
CORVOL Jean-Christophe Pitié-Salpêtrière Neurologie
COULOMB Aurore Armand- Trousseau Anatomie pathologique
DARAI Emile Tenon Gynécologie obstétrique, gynécologie médicale
DAVI Frédéric Pitié-Salpêtrière Hématologie biologique
DECHARTRES Agnès Pitié-Salpêtrière Epidémiologie

DEGOS Vincent Pitié-Salpêtrière Anesthésiologie - Réanimation et médicale
DELHOMMEAU François Saint Antoine Hématologie biologique
DEMOULE Alexandre Pitié-Salpêtrière Médecine intensive et réanimation
DOMMARGUES Marc Pitié-Salpêtrière Gynécologie obstétrique, gynécologie médicale
DORMONT Didier Pitié-Salpêtrière Radiologie et imagerie médicale
DRAY Xavier Saint Antoine Gastro enterologie - Hépatologie
DUBERN Béatrice Armand- Trousseau Pédiatrie
DUCOU LE POINTE Hubert Armand- Trousseau Radiologie et imagerie médicale
DUPONT DUFRESNE Sophie Pitié-Salpêtrière Anatomie/ SSR
DURR Alexandra Pitié-Salpêtrière Génétique médicale
DUSSAULE Jean-Claude Saint Antoine Physiologie
DUVAL Alex Saint Antoine Biochimie et biologie moléculaire
ELALAMY Moulay Tenon Hématologie immunologie
FAIN Olivier Saint Antoine Médecine interne - Gériatrie
FARTOUKH Muriel Tenon Médecine intensive-réanimation/ Pneumologie
FAUTREL Bruno Pitié-Salpêtrière Rhumatologie
FERRERI Florian Saint Antoine Psychiatrie
FEVE Bruno Saint Antoine Endocrinologie
FITOUSSI Frank Armand- Trousseau Chirurgie infantile
FLAMAND ROZE Emmanuel Pitié-Salpêtrière Neurologie
FOIX L'HELIAS Laurence Armand- Trousseau Pédiatrie
FONTAINE Bertrand Pitié-Salpêtrière Neurologie
FOSSATI Philippe Pitié-Salpêtrière Psychiatrie
FRANCOIS-PRADIER Hélène Tenon Néphrologie
FRERE Corinne Pitié-Salpêtrière Biologie médicale
FREUND Yonathan Pitié-Salpêtrière Médecine d'urgence
FUNCK-BRENTANO Christian Pitié-Salpêtrière Pharmacologie clinique
GALANAUD Damien Pitié-Salpêtrière Radiologie et imagerie médicale
GANDJBAKHCH Estelle Pitié-Salpêtrière Cardiologie
GAUJOUX Christophe Pitié-Salpêtrière Chirurgie viscérale et digestive
GEORGIN-LAVIALLE Sophie Tenon Médecine interne - Gériatrie
GIRERD Xavier Pitié-Salpêtrière Thérapeutique / endocrinologie
GLIGOROV Joseph Tenon Cancérologie - Radiothérapie
GONZALEZ Jésus Pitié-Salpêtrière Pneumologie
GOROCHOV Guy Pitié-Salpêtrière Immunologie
GOSSEC Laure Pitié-Salpêtrière Rhumatologie
GRABLI David Pitié-Salpêtrière Neurologie
GRIMPREL Emmanuel Armand- Trousseau Pédiatrie
GUIDET Bertrand Saint Antoine Médecine intensive et réanimation
HAMMOUDI Nadjib Pitié-Salpêtrière Cardiologie
HAROCHE Julien Pitié-Salpêtrière Médecine interne - Gériatrie
HARTEMANN Agnès Pitié-Salpêtrière Endocrinologie
HATEM Stéphane Pitié-Salpêtrière Physiologie/Cardio
HAUSFATER Pierre Pitié-Salpêtrière Médecine d'urgence

HAYMANN Jean Philippe Tenon Physiologie
HELFT Gérard Pitié-Salpêtrière Cardiologie
HENNEQUIN Christophe Pitié-Salpêtrière Parasitologie
HOANG XUAN Khê Pitié-Salpêtrière Neurologie
HOUSSET Chantal Saint Antoine Biologie cellulaire
HUGUET Florence Tenon Cancérologie - Radiothérapie
IDBAIH Ahmed Pitié-Salpêtrière Neurologie
IRTAN Sabine Armand- Trousseau Chirurgie infantile
ISNARD Richard Pitié-Salpêtrière Cardiologie
JOUANNIC Jean Marie Armand- Trousseau Gynécologie obstétrique, gynécologie médicale
KALAMARIDES Michel Pitié-Salpêtrière Neurochirurgie
KARACHI Carine Pitié-Salpêtrière Neurochirurgie
KAS Aurélie Pitié-Salpêtrière Biophysique et médecine nucléaire
KATLAMA Christine Pitié-Salpêtrière Maladies infectieuses
KAYEM Gilles Armand- Trousseau Gynécologie obstétrique, gynécologie
KINUGAWA BOURRON Kiyoka Pitié-Salpêtrière Médecine interne - Gériatrie
KLATZMANN David Pitié-Salpêtrière Immunologie
LACOMBE Karine Saint Antoine Maladies infectieuses
LACORTE Jean Marc Pitié-Salpêtrière Biophysique et médecine nucléaire
LAMAS Georges Pitié-Salpêtrière ORL
LANDMAN-PARKER Judith Armand- Trousseau Pédiatrie
LAPILLONNE Hélène Armand- Trousseau Hématologie biologique
LAVENEZIANA Pierantonio Pitié-Salpêtrière Physiologie
LAZENNEC Jean Yves Pitié-Salpêtrière Anatomie/Chirurgie orthopédique
LE FEUVRE Claude Pitié-Salpêtrière Cardiologie
LE GUERN Eric Pitié-Salpêtrière Génétique médicale
LEBRETON Guillaume Pitié-Salpêtrière Chirurgie cardiaque et thoracique
LEENHARDT Laurence Pitié-Salpêtrière Endocrinologie / médecine nucléaire
LEFEVRE Jérémie Saint Antoine Chirurgie viscérale et digestive
LEGER Pierre Louis Armand- Trousseau Pédiatrie
LEGRAND Ollivier Saint Antoine Hématologie clinique
LEHERICY Stéphane Pitié-Salpêtrière Radiologie et imagerie médicale
LEMOINE François Pitié-Salpêtrière Immunologie
LEPRINCE Pascal Pitié-Salpêtrière Chirurgie thoracique et cardio vasculaire
LETAVERNIER Emmanuel Tenon Physiologie
LEVERGER Guy Armand- Trousseau Pédiatrie
LEVY Rachel Pitié-Salpêtrière Neurologie
LEVY Richard Pitié-Salpêtrière Neurologie
LORROT Mathie Armand- Trousseau Pédiatrie
LOTZ Jean-Pierre Tenon Cancérologie - Radiothérapie
LUBETZKI Catherine Pitié-Salpêtrière Neurologie
LUCIDARME Olivier Pitié-Salpêtrière Radiologie et imagerie médicale
LUSSEY Charlotte Pitié-Salpêtrière Biophysique et médecine nucléaire
LUYT Edouard Pitié-Salpêtrière Médecine intensive et réanimation

MAINGON Philippe Pitié-Salpêtrière Cancérologie - Radiothérapie
MALARD Florent Saint Antoine Hématologie
MANESSE-CONSOLI Angèle Pitié-Salpêtrière Pédo psychiatrie
MARCELIN Anne-Geneviève Pitié-Salpêtrière Bactériologie-Virologie-Hygiène
MARIN Benoit Armand- Trousseau Santé Publique
MARTEAU Philippe Tenon Gastro enterologie - Hépatologie
MAURY Eric Saint Antoine Médecine intensive et réanimation
MEKINIAN Arsène Saint Antoine Médecine interne - Gériatrie
MENEGAUX Fabrice Pitié-Salpêtrière Chirurgie viscérale et digestive
MESNARD Laurent Tenon Neurologie
MILLET Bruno Pitié-Salpêtrière Psychiatrie adultes
MIYARA Makoto Pitié-Salpêtrière Médecine interne
MOCHEL Fanny Pitié-Salpêtrière Génétique médicale
MOHTY Mohamad Saint Antoine Hématologie clinique
MONSEL Antoine Pitié-Salpêtrière Anesthésiologie - Réanimation et médicale
MONTALESCOT Gilles Pitié-Salpêtrière Cardiologie
MONTRAVERS Françoise Tenon Biophysique et médecine nucléaire
MORAND Laurence Saint Antoine Bactériologie-Virologie-Hygiène
MORELOT PANZINI Capucine Pitié-Salpêtrière Pneumologie
MOZER Pierre Pitié-Salpêtrière Urologie
NACCACHE Lionel Pitié-Salpêtrière Physiologie/Neurologie
NATHAN MOULIN Nadia Armand- Trousseau Pédiatrie
NAVARRO Vincent Pitié-Salpêtrière Neurologie
NETCHINE Irène Armand- Trousseau Physiologie
NGUYEN Yann Pitié-Salpêtrière ORL
NGUYEN KHAC Florence Pitié-Salpêtrière Hématologie biologique
NGUYEN QUOC Stéphanie Pitié-Salpêtrière Hématologie clinique
NIZARD Jacky Pitié-Salpêtrière Gynécologie obstétrique, gynécologie médicale
OPPERT Jean Michel Pitié-Salpêtrière Nutrition
PÂQUES Michel 15/20 Ophtalmologie
PARC Yann Saint Antoine Chirurgie viscérale et digestive
PASCAL MOUSSELLARD Hugues Pitié-Salpêtrière Chirurgie orthopédique et traumatologie
PATERON Dominique Saint Antoine Médecine d'urgence
PAUTAS Eric Charle Foix Médecine interne - Gériatrie
PAYE François Saint Antoine Chirurgie viscérale et digestive
PERETTI Charles-Siegrid Saint Antoine Psychiatrie
PETIT Arnaud Armand- Trousseau Pédiatrie
PHE Véronique Pitié-Salpêtrière Urologie
PIALOUX Gilles Tenon Maladies infectieuses
PIARROUX Renaud Pitié-Salpêtrière Parasitologie
POIROT Catherine Saint Louis Histologie embryo et cytogénétique
POITOU BERNERT Christine Pitié-Salpêtrière Nutrition
POURCHER Valérie Pitié-Salpêtrière Maladies infectieuses
PUYBASSET Louis Pitié-Salpêtrière Anesthésiologie - Réanimation et médicale

QUESNEL Christophe Tenon Anesthésiologie - Réanimation et médicale
RATIU Vlad Pitié-Salpêtrière Gastro enterologie - Hépatologie
RAUX Mathieu Pitié-Salpêtrière Anesthésiologie - Réanimation et médicale
REDHEUIL Alban Pitié-Salpêtrière Radiologie et imagerie médicale
RENARD PENNA Raphaële Pitié-Salpêtrière Radiologie et imagerie médicale
RIOU Bruno Pitié-Salpêtrière Médecine d'urgence
ROBAIN Gilberte RTH Médecine physique et réadaptation
ROBERT Jérôme Pitié-Salpêtrière Bactériologie-Virologie-Hygiène
RODRIGUEZ Diana Armand- Trousseau Pédiatrie
ROSMORDUC Olivier Pitié-Salpêtrière Gastro enterologie - Hépatologie
ROSSO Charlotte Pitié-Salpêtrière Neurologie
ROTGE Jean-Yves Tenon Psychiatrie
ROUPRET Morgan Pitié-Salpêtrière Urologie
SAADOUN David Pitié-Salpêtrière Médecine interne - Gériatrie
SALEM Joe Elie Pitié-Salpêtrière Pharmacologie médicale
SANSON Marc Pitié-Salpêtrière Histologie embryo et cytogénétique
SARI ALI El Hadi Pitié-Salpêtrière Chirurgie orthopédique et traumatologie
SAUTET Alain Saint Antoine Chirurgie orthopédique et traumatologie
SCATTON Olivier Pitié-Salpêtrière Chirurgie viscérale et digestive
SCHMIDT Mathieu Pitié-Salpêtrière Médecine intensive et réanimation
SCHOUMAN Thomas Pitié-Salpêtrière Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
SEILHEAN Danielle Pitié-Salpêtrière Anatomie pathologique / neurologie
SEKSIK Philippe Saint Antoine Gastro enterologie - Hépatologie
SELLAM Jérémie Saint Antoine Rhumatologie
SEROUSSI FREDEAU Brigitte Tenon Biostatistiques, informatique médicale
SIFROI Jean-Pierre Armand- Trousseau Histologie embryo et cytogénétique
SILVAIN Johanne Pitié-Salpêtrière Cardiologie
SIMILOWSKI Thomas Pitié-Salpêtrière Pneumologie
SIMON Tabassome Saint Antoine Pharmacologie biologique
SOKOL Harry Saint Antoine Gastro enterologie - Hépatologie
SORIA Angèle Tenon Dermatologie
SPANO J-Philippe Pitié-Salpêtrière Cancérologie - Radiothérapie
STANKOFF Bruno Saint Antoine Neurologie
STEICHEN Olivier Tenon Médecine interne - Gériatrie
STRAUS Christian Pitié-Salpêtrière Physiologie
SVRECK Magali Saint Antoine Anatomie pathologique
TANKERE Frédéric Pitié-Salpêtrière ORL
THABUT Dominique Pitié-Salpêtrière Gastro enterologie - Hépatologie
THOMASSIN-NAGGARA Isabelle Tenon Radiologie et imagerie médicale
THOUMIE Philippe RTH Médecine physique et réadaptation
TOUBOUL Cyril Tenon Gynécologie obstétrique, gynécologie médicale
TOUITOU Valérie Pitié-Salpêtrière Ophtalmologie
TOUNIAN Patrick Armand- Trousseau Pédiatrie
TOURAINÉ Philippe Pitié-Salpêtrière Endocrinologie

TOURRET-ARNAUD Jérôme Pitié-Salpêtrière Néphrologie
TRAXER Olivier Tenon Urologie
TUBACH Florence Pitié-Salpêtrière Epidémiologie
ULINSKI Tim Armand- Trousseau Pédiatrie
UZAN Catherine Pitié-Salpêtrière Gynécologie obstétrique, gynécologie médicale
VAILLANT J-Christophe Pitié-Salpêtrière Chirurgie thoracique et cardio vasculaire
VERNY Marc Pitié-Salpêtrière Médecine interne - Gériatrie
VEZIRIS Nicolas Saint Antoine Bactériologie-Virologie-Hygiène
VIALLE Raphaël Armand- Trousseau Chirurgie infantile
VIDAILHET Marie-José Pitié-Salpêtrière Neurologie
VIGOUROUX Corinne Saint Antoine Biologie cellulaire
WAGNER Mathilde Pitié-Salpêtrière Radiologie et imagerie médicale
WEISS Nicolas Pitié-Salpêtrière Thérapeutique / Neurologie
WENDUM Dominique Saint Antoine Anatomie pathologique
YORDANOV Youri Saint Antoine Médecine d'urgence

Liste des MCU PH - ARRETE OCTOBRE 2022

ALLAIRE Manon Pitié-Salpêtrière Gastro entérologie - Hépatologie
AMOUYAL GALAND Chloé Pitié-Salpêtrière Endocrinologie, diabète et métabolisme
BACHY Manon Armand- Trousseau Chirurgie orthopédique et traumatologie
BARRAL Matthias Tenon Radiologie et imagerie médicale
BASSEZ Guillaume Pitié-Salpêtrière Histologie embryo et cytogénétique
BELLANNE CHANTELOT Christine Pitié-Salpêtrière Génétique médicale
BELLOCQ Agnès Pitié-Salpêtrière Pneumologie
BENOLIEL Jean Jacques Pitié-Salpêtrière Biochimie et biologie moléculaire
BENUSIGLIO Patrick Pitié-Salpêtrière Génétique médicale
BODINI Benedetta Pitié-Salpêtrière Neurologie
BOISSAN Mathieu Saint Antoine Biologie cellulaire
BOUGLE Adrien Pitié-Salpêtrière Anesthésiologie - Réanimation et médicale
BOURRON Olivier Pitié-Salpêtrière Endocrinologie
BOUTOLLEAU David Pitié-Salpêtrière Bactériologie-Virologie-Hygiène
BRIOUDE Frédéric Armand- Trousseau Physiologie
BRISOT Eolia Saint Antoine Hématologie - Option maladie du sang
BUFFET Camille Pitié-Salpêtrière Endocrinologie et métabolisme
CAMBON Adeline Saint Antoine Chirurgie orthopédique et traumatologie
CERVERA Pascale Saint Antoine Anatomie et cytologie pathologiques
CHAPIRO Elise Pitié-Salpêtrière Biologie médicale - Hématologie biologique
CHARLOTTE Frédéric Pitié-Salpêtrière Anatomie pathologique
CHASSET François Tenon Dermatologie
CHOLLAT Clément Armand- Trousseau Pédiatrie
COHEN Romain Saint Antoine Cancérologie - Radiothérapie
COULET Florence Pitié-Salpêtrière Génétique médicale
COURTIES Alice Saint Antoine Rhumatologie
COUVERT Philippe Pitié-Salpêtrière Biochimie et biologie moléculaire
CRISTOFARI Sarra Tenon Chirurgie plastique reconstructrice
DANZIGER Nicolas Pitié-Salpêtrière Physiologie
DAVAINE Jean Michel Pitié-Salpêtrière Chirurgie vasculaire
DECAVELE Maxens Pitié-Salpêtrière Médecine intensive et réanimation
DECRE Dominique Saint Antoine Bactériologie-Virologie-Hygiène
DELORME Pierre Armand- Trousseau Gynécologie obstétrique, gynécologie médicale
DEMONDION Pierre Pitié-Salpêtrière Chirurgie thoracique et cardio vasculaire
DENIS Jérôme Pitié-Salpêtrière Biologie cellulaire
DHOMBRES Ferdinand Armand- Trousseau Gynécologie obstétrique, gynécologie médicale
DOIZI Steeve Tenon Urologie
DRES Martin Pitié-Salpêtrière Médecine intensive et réanimation
DROUIN Sarah Pitié-Salpêtrière Chirurgie générale - Urologie
DUPONT Charlotte Tenon Biologie de la reproduction
ECKERT Catherine Saint Antoine Bactériologie-Virologie-Hygiène

EGUETHER Thibaut Saint Antoine Biochimie et biologie moléculaire
EL KHATTABI Laïla Armand- Trousseau Génétique médicale
FAJAC-CALVET Anne Tenon Pneumologie - Anatomie et cytologie pathologiques
FEKKAR Arnaud Pitié-Salpêtrière Parasitologie et mycologie
FOY Jean-Philippe Pitié-Salpêtrière Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GALICHON Pierre Pitié-Salpêtrière Néphrologie
GALLO Antonio Pitié-Salpêtrière Endocrinologie et métabolisme
GARDERET Laurent Pitié-Salpêtrière Hématologie clinique
GARNIER Marc Saint Antoine Anesthésiologie - Réanimation et médicale
GAURA SCHMIDT Véronique Saint Antoine Médecine nucléaire
GAY Frédéric Pitié-Salpêtrière Parasitologie et mycologie
GAYMARD Bertrand Pitié-Salpêtrière Neurophysiologie
GENSER Laurent Pitié-Salpêtrière Chirurgie viscérale et digestive
GEROTZIAFAS Grigoris Tenon Hématologie
GIABICANI Eloïse Armand- Trousseau Physiologie-Explorations fonctionnelles pédiatriques
GIURGEA Irina Armand- Trousseau Génétique médicale
GOUMARD Claire Pitié-Salpêtrière Chirurgie viscérale et digestive
GOZLAN Joël Saint Antoine Virologie - Biologie médicale
GRABAR Sophie Saint Antoine Santé publique - Biostatistiques et informatique médicale
GUEDJ Romain Armand- Trousseau Pédiatrie
GUIHOT Amélie Pitié-Salpêtrière Pneumologie
GUILBAUD Lucie Armand- Trousseau Gynécologie obstétrique, gynécologie médicale
GUITARD Juliette Saint Antoine Parasitologie
HABERT Marie Odile Pitié-Salpêtrière Médecine nucléaire
HAJAGE Damien David Pitié-Salpêtrière Santé Publique et médecine sociale
HERITIER Sébastien Armand- Trousseau Pédiatrie
HIRSCH Pierre Saint Antoine Hématologie biologique
JARY Aude Pitié-Salpêtrière Virologie
JERU Isabelle Pitié-Salpêtrière Génétique médicale
JOFFRE Jérémie Saint Antoine Médecine intensive et réanimation
KIRCHGESNER Julien Saint Antoine Gastro enterologie - Hépatologie
LAFUENTE-LAFUENTE Carmelo Charle Foix Médecine interne - Gériatrie
LAHLOU Ghizlène Pitié-Salpêtrière ORL
LAMAZIERE Antonin Saint Antoine Biochimie et biologie moléculaire
LAMBERT-NICLOT Sidonie Saint Antoine Virologie
LAMBRECQ Virginie Pitié-Salpêtrière Neurologie
LAPIDUS Nathanael Saint Antoine Biostatistiques, informatique médicale
LAURENT-LEVINSON Claudine Pitié-Salpêtrière Psychiatrie
LE BIHAN Mme Johanne Pitié-Salpêtrière Biochimie endocrinienne et oncologie
LEMOINNE Sara Saint Antoine Gastro entérologie - Hépatologie
LOUAPRE Céline Pitié-Salpêtrière Neurologie
LUQUE Yosu Tenon Néphrologie
MAKSUD Philippe Pitié-Salpêtrière Biophysique et médecine nucléaire
MARIANI Louise-Laure Pitié-Salpêtrière Neurologie

MATHON Bertrand Pitié-Salpêtrière Neurochirurgie
MORENO-SABATER Alicia Tenon Dermatologie
NABET Cécile Pitié-Salpêtrière Parasitologie
PATOUT Maxime Pitié-Salpêtrière Pneumologie
PEYRE Matthieu Pitié-Salpêtrière Neurochirurgie
PHILIPPON Anne-Laure Pitié-Salpêtrière Médecine d'urgence
PLU Isabelle Pitié-Salpêtrière Santé Publique -Neurophatologie
RAMBAUD Jérôme Armand- Trousseau Pédiatrie
RENAUD Florence Pitié-Salpêtrière Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIN DEL CAMPO Eléonor Tenon Oncologie option radiothérapie
ROHAUT Benjamin Pitié-Salpêtrière Neurologie
ROOS WEIL Damien Pitié-Salpêtrière Hématologie clinique
ROSENZWAJG Michelle Pitié-Salpêtrière Biologie médicale - Biothérapies
SCHNURIGER Aurélie Armand- Trousseau Virologie- Bactériologie-Hygiène
SEISEN Thomas Pitié-Salpêtrière Urologie
SOUSSAN Patrick Tenon Bactériologie-Virologie-Hygiène
STERLIN Delphine Pitié-Salpêtrière Immunologie
SURGERS Laure Saint Antoine Maladies infectieuses - Maladies tropicales
TANKOVIC Jacques Saint Antoine Bactériologie-Virologie-Hygiène
TEZENAS DU MONTCEL Sophie Pitié-Salpêtrière Santé Publique
THELLIER Marc Pitié-Salpêtrière Parasitologie et mycologie
TOUAT Madhi Pitié-Salpêtrière Neurologue
TOUHAMI Sarah Pitié-Salpêtrière Ophtalmologie
VALLET Hélène Saint Antoine Gériatrie
VATIER Camille Saint Antoine Endocrinologie
VERDONK Franck Saint Antoine Anesthésiologie - Réanimation et médicale
VILLAIN Nicolas Pitié-Salpêtrière ORL
VIMONT BILLARANT Sophie Saint Antoine Bactériologie-Virologie-Hygiène
VOIRIOT Guillaume Tenon Médecine intensive et réanimation
VORON Thibault Saint Antoine Chirurgie viscérale et digestive
VULSER Hélène Pitié-Salpêtrière Psychiatrie
WORBE Youlia Saint Antoine Neurologie
ZEITOUNI Michel Pitié-Salpêtrière Cardiologie et maladies vasculaires
ZERAH Lorène Pitié-Salpêtrière Médecine interne - Gériatrie

Remerciements

Aux membres du jury

A madame le Pr Véronique MINARD-COLIN, vous me faites l'honneur de présider mon jury. Je vous remercie pour votre bienveillance et l'enseignement dont j'ai bénéficié grâce à vous au cours de mon stage d'internat.

A madame le Pr Judith LANDMAN-PARKER vous me faites l'honneur de siéger parmi les membres de mon jury. Je vous remercie de m'avoir aidée et soutenue dans mes choix. Merci d'avoir contribué à mon épanouissement professionnel.

A monsieur le Pr Thierry LEBLANC vous me faites l'honneur de siéger parmi les membres de mon jury. Je vous remercie pour toute l'aide que vous avez pu m'apporter tout au long de ce projet.

A monsieur le Dr Brice FRESNEAU, je te remercie de m'avoir fait confiance pour ce projet. Je te remercie pour ta disponibilité, ta bienveillance et ta pédagogie.

A mes collègues

A Monsieur Florent de VATHAIRE, Rodrigue, Amel, Giao, Vincent, Isao, Daniel merci pour votre accueil dans l'équipe au sein de l'Inserm. J'exprime ma gratitude pour toute l'aide que vous m'avez apportée dans la conduite de ce projet.

A messieurs les Pr Albert FAYE et Ulrich MEINZER, et les Docteurs Isabelle MELKI et Cécile DUMAINE j'adresse mes remerciements pour la transmission du savoir et la confiance témoignée. Je suis honorée de rejoindre votre équipe pour mon clinicat.

A Glory, je te remercie pour ton soutien. Tu m'as permis de prendre confiance en moi et en mes projets. Merci de me guider depuis toutes ces années. A toutes nos futures collaborations.

A Deborah, Sophie, Roxane et Jessica, je vous remercie pour votre confiance, pour ce que j'apprends à travers notre collaboration au cabinet, de la clinique à la comptabilité. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre bonne humeur.

Aux infirmières, aides-soignantes, A.S.H. et secrétaires que j'ai rencontrées au long de mon parcours, je témoigne toute ma reconnaissance pour leur contribution à la bonne marche de l'Hôpital et au bien-être des patients. Votre aide et votre soutien indéfectible de jour comme de nuit ont ensoleillé mes journées et spécifiquement mes gardes.

A mes amis

A Sidonie, ma première amie de P2, ma première co-interne et future co-cheffe ! De l'hôpital aux festivals c'est toujours un bonheur d'être avec toi.

A Clémence, des sous colles aux bancs de l'internat, je te remercie de faire partie de ma vie. Ta force et ta joie de vivre sont un modèle pour moi.

A Elodie, Perrine, Charlotte, Jeanne, Mathilde, Florian, Louise, Karim, Julie et Marion mes co internes/cheffes devenus bien plus que ça, mes amis. Je vous remercie d'avoir rendu ma vie à l'hôpital facile et légère. Merci pour nos fous rires et votre soutien dans les moments les plus difficiles.

A Raphaëlle, Caroline, Léonor et Lucie je vous remercie pour votre présence à mes côtés depuis tant d'années. Merci pour votre folie et nos Week end légendaires.

A Noa et Louis, merci d'avoir partagé cette année de master2. Je vous remercie pour votre soutien et votre bonne humeur au quotidien.

A mes colocataires : Maelys, David, Adrien, Sophie, Jean, Marie, Pierre, Florent, Matthieu et Zlatan merci d'avoir partagé ma vie 5 années durant. Tous nos moments resteront à jamais gravés dans ma mémoire.

Je remercie le konklave et plus particulièrement Matthias et Antoine pour les comptoirs, match en tout genre ainsi que pour tous les moments de bonheur passés ensemble. Je remercie Lucas pour nos moments et son soutien.

A Aki, Elliott, Gabrielle, Gael, Alexandre, Philippe, Wandrille, Valentine, Solenne, des hauts plateaux du Jura en passant par le Mexique, je vous remercie pour tous ces moments fous et votre soutien indéfectible quelle que soit la situation, surtout montagnaise. 10 ans d'amitié et plus encore. A tous nos futurs moments.

A Tiffany, merci d'être là au quotidien. Mon binôme de vie, de folies, d'aventures et de shopping, merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse, ton soutien. Je te remercie pour tous nos souvenirs de Paris à Tahiti. A toutes nos aventures communes à venir.

A ma famille

A mes grands-parents, où que vous soyez aujourd'hui, merci d'être l'étoile qui veille sur moi depuis ma naissance.

A mes sœurs, Cassandra et Victoire, merci pour tous nos fous rires, les experts, les gouters et nos galères. Merci de toujours croire en moi. Je suis fière d'être votre sœur. Avec tout mon amour.

A mes parents, merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir poussée à croire en mes projets personnels, professionnels, et en mes rêves. Merci de m'épauler depuis 30 ans et d'avoir supporté 2 P1, l'ECN, un master 2 et une thèse de médecine. Sans vous je ne serais jamais allée aussi loin. Avec tout mon amour.

A Guillaume, merci de faire partie de ma vie. Je te remercie pour tout le bonheur que tu m'apportes et ton soutien. Merci d'être mon allié de chaque jour et de demain.

Table des matières

1	Introduction.....	18
1.1	Le lymphome.....	18
1.2	Lymphome à cellules B matures	18
1.2.1	Le lymphome de Burkitt	18
1.2.2	Lymphome B diffus à grandes cellules	19
1.2.3	Stadification et pronostic des LMB.....	19
1.3	Evolution des traitements	20
1.3.1	Protocole LMB84-86.....	21
1.3.2	Protocole LMB89.....	21
1.3.3	Protocole LMB96.....	22
1.3.4	Protocole LMB2001	22
1.3.5	Inter B NHL	22
1.4	Effets à long terme des chimiothérapies et de la radiothérapie	23
2	Objectif du travail	26
3	Patients et méthodes.....	26
3.1	Population de l'étude	26
3.2	Données de suivi à long terme.....	26
3.3	Collecte des données	27
3.4	Analyses statistiques.....	29
4	Résultats.....	30
4.1	Caractéristiques de la population.....	30
4.2	Données de survie.....	33
4.3	Données de morbidité à long terme	35
4.3.1	Coûts des soins de santé	35
4.3.2	Effets secondaires à long terme : généralités	36
4.3.3	Secondes tumeurs	37
4.3.4	Pathologies cardiaques	40
4.3.5	Pathologies cardio-vasculaires et cérébro vasculaires	41
4.3.6	Pathologies pulmonaires	41
4.3.7	Toxicité rénale.....	41
4.3.8	Pathologies endocriniennes	42
4.3.9	Statut nutritionnel.....	45
4.3.10	Données sur la fertilité	47

4.3.11	Pathologies immunitaires et infectieuses	48
4.3.12	Pathologies auditives et visuelles	49
4.3.13	Pathologies neurologiques.....	49
4.3.14	Pathologies psychiatriques	51
4.3.15	Données socio-économiques	52
4.3.16	Autres effets secondaires à long terme.....	53
5	Discussion	54
6	Conclusion	57
7	Bibliographie.....	58
8	Annexes.....	63
8.1	Annexe 1 : Schémas des protocoles et doses cumulées de chimiothérapie et radiothérapie par protocole	63
8.2	Annexe 2 : questionnaires de fatigue et de qualité de vie	68

Table des matières : figures

Figure 1 : Design de l'étude.....	28
Figure 2 : Flow chart description de la cohorte.....	30
Figure 3 : Courbes de survie sans événement à 1 an des survivants de lymphomes à cellules B matures traités dans les études LMB-84, 89, 96 et 2001 en région parisienne	34
Figure 4 : flow chart de l'étude nutritionnelle des patients.....	45
Figure 5: Diagramme de Sankey : évolution de statut nutritionnel des patients (indice de Waterloo au diagnostic, IMC aux dernières nouvelles)	46

Tables des matières : tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de la cohorte	31
Tableau 2 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de l'excès annuel de dépenses de santé en euros sur la période 2011-2018 (n=156)	35
Tableau 3 : Morbidité à long terme (total évènements)	36
Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et données relatives au traitement du cancer chez les patients présentant des événements tumoraux.....	38
Tableau 5 : Caractéristiques cliniques et données sur le traitement du cancer des patients présentant une pathologie cardiaque	40
Tableau 6 : Caractéristiques cliniques et données sur le traitement du cancer des patients présentant une pathologie rénale	42
Tableau 7 : Caractéristiques cliniques et données sur le traitement du cancer chez les patients présentant une pathologie endocrinienne.....	44
Tableau 8 : Analyse multivariée des facteurs influençant l'IMC des patients aux dernières nouvelles (n=293)	46
Tableau 9 : Caractéristiques cliniques et données sur le traitement du cancer chez les patients présentant une anomalie hormonale en lien avec la fertilité	48
Tableau 10 : Caractéristiques cliniques et données sur le traitement du cancer chez les patients présentant une pathologie neurologique.....	50
Tableau 11 : Description des patients ayant répondu aux questionnaires	52

Abréviations

LMB : lymphome à cellules B matures

LNH : lymphome non hodgkinien

EBV : Epstein Barr Virus

VIH : Virus Immunodéficience Humaine

COP : Cyclophosphamide-Vincristine-Prednisone

COPAD/M : Cyclophosphamide-Vincristine-Prednisone-Doxorubicine/ Méthotrexate

IT : intra thécale

CYM : Cytarabine-Méthotrexate

CYVE : Cytarabine-Vincristine-Etoposide

SNC : système nerveux central

RT : radiothérapie

EFS : survie sans évènement

FCCSS: French childhood cancer survivor study

IMC : indice de masse corporelle

SNDS : Système National des Données de Santé

SNIIRAM : système national d'information inter régime de l'assurance maladie

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

LTFU: long term follow up / suivi à long terme

IL-10 : interleukine -10

Auto HSCT : auto greffe de cellules souches hématopoïétiques

RC : rémission complète

SMN : second malin néoplasme

FR : fraction de raccourcissement

FEVG : fraction éjection du ventricule gauche

HTA : hypertension artérielle

DS : déviation standard

Réf : référence

IOP : insuffisance ovarienne prématurée/primaire

1 INTRODUCTION

Le cancer de l'enfant touche chaque année 2200 patients en France. On estime qu'un cancer sera diagnostiqué chaque année chez 440 enfants. Grâce aux avancées scientifiques, le taux de survie ne cesse de s'améliorer atteignant plus de 80% tous types de cancer confondus. (1,2) Ces enfants guéris représentent une population grandissante à l'âge adulte. On considère actuellement que 50.000 adultes ont été traités pour un cancer dans l'enfance. Compte-tenu du risque aggravé qui pèse sur leur santé, leur prise en charge sur le long terme constitue un enjeu majeur de santé publique.(3)

1.1 Le lymphome

Le lymphome est une pathologie maligne du système lymphatique. Il représente 10% des cancers de l'enfant et 27% des cas de cancers chez les adolescents.(2)

Les lymphomes comptent deux catégories, le lymphome de Hodgkin qui touche préférentiellement les adolescents et les lymphomes non hodgkinien (LNH) qui atteignent principalement les jeunes enfants. Les lymphomes non hodgkiniens sont eux-mêmes divisés en plusieurs groupes : le lymphome de Burkitt (cellules B), le lymphome B diffus à grandes cellules, le lymphome lymphoblastique et le lymphome anaplasique à grandes cellules. Les lymphomes de Burkitt et B diffus à grandes cellules (lymphome à cellules B matures, LMB) représentent la majorité des LNH de l'enfant.

1.2 Lymphome à cellules B matures

1.2.1 Le lymphome de Burkitt

Il représente 80% des LMB.

Histoire du lymphome de Burkitt

Le lymphome de Burkitt a été décrit pour la première fois par un chirurgien irlandais, le Dr Burkitt (1911-1993) travaillant en Ouganda de 1946 à 1966. En 1957, alors qu'il consulte à l'hôpital de Kampala, il est confronté pour la première fois à 2 cas de lésions de la face envahissant la mâchoire et défigurant les enfants. Intrigué par cette tumeur qu'il ne connaît pas, il décide alors d'entreprendre un vaste travail de recherche en compilant les données d'archives de 1897 à 1956. C'est alors qu'il s'aperçoit que des données similaires aux siennes avaient déjà été décrites précédemment avec un développement rapide et un envahissement des autres organes. Il constate de même que le nombre de cas était invariant au fil des ans, émettant l'hypothèse d'un facteur externe responsable du développement de cette pathologie.

A l'occasion de la présentation de son travail à un congrès à Londres en 1961, il fait la connaissance d'Anthony Epstein et son assistante Yvonne Barr. Une collaboration naît de cette rencontre avec pour intention de mettre au jour la présence éventuelle d'un pathogène infectieux responsable de ces tumeurs. C'est finalement en 1964 que le virus Epstein Barr (EBV) est fortuitement identifié. En effet, suite à un retard d'acheminement les prélèvements de biopsie tumorale arrivent décongelés au laboratoire d'Anthony Epstein. Il constate alors la présence d'un surnageant trouble dans les échantillons. Il décide de les analyser et découvre qu'il s'agit de particules virales proches des herpes virus. C'est ainsi qu'a été découvert l'EBV. En 1964 Denis Burkitt publiera les premiers cas de guérison de patients grâce à l'utilisation d'une chimiothérapie, le cyclophosphamide, ouvrant ainsi la voie à de potentiels traitements pour ces tumeurs très agressives.(4)

Différents types de lymphome de Burkitt

On décrit classiquement 3 formes de lymphome de Burkitt : la forme endémique, la forme sporadique et celle liée à un déficit immunitaire.

La forme endémique est principalement retrouvée en Afrique, secondaire à la prolifération EBV. Elle se manifeste classiquement par des tuméfactions des maxillaires. La forme non sporadique qui se manifeste préférentiellement sous la forme de masse abdominale est la forme la plus fréquente en dehors de l'Afrique. Enfin, la forme associée à un déficit immunitaire survient généralement chez les personnes atteintes de pathologie comme le virus d'immunodéficience humaine (VIH). (5)

1.2.2 Lymphome B diffus à grandes cellules

Le lymphome B diffus à grandes cellules représente 10% des lymphomes à cellules B matures. Il touche majoritairement les adolescents. La prise en charge est identique à celle du lymphome de Burkitt.(6) Un réarrangement C myc est fréquemment retrouvé.

1.2.3 Stadification et pronostic des LMB

Le stade initial de la maladie est défini selon les critères st Jude. (7) Les stades 1 et 2 sont considérés comme les moins sévères avec une maladie localisée. En revanche le stade 3 concerne la maladie avec une atteinte diffuse. Le stade 4 est le stade le plus grave et se caractérise par une atteinte blastique ou du système nerveux central.

Stade	Critères d'extension de la maladie
I	Une seule tumeur extranodale ou une seule aire anatomique ganglionnaire à l'exclusion du médiastin et de l'abdomen
II	Une seule tumeur extraganglionnaire avec atteinte d'un ganglion régional. Deux, ou plus, aires ganglionnaires du même côté du diaphragme. Deux 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 de ganglions mésentériques, complètement réséqués (mais voir note 1).
III	Deux tumeurs extraganglionnaires de chaque côté du diaphragme Deux, ou plus, territoires ganglionnaires au dessus ou au dessous du diaphragme. Toutes les tumeurs primitives intra-thoraciques (médiastin, plèvre, thymus). Toutes les tumeurs intra-abdominales étendues. Toutes les tumeurs paraspinales ou épidurales quelques soient les autres sites (voir note 2)
IV	Quelques soient les sites ci-dessus quand il existe une atteinte initiale du système nerveux central et/ou de la moelle osseuse.

Classification St Jude (8)

Le pronostic de la maladie dépend de plusieurs facteurs : le stade initial de la maladie (atteinte médullaire ou du système nerveux central), réarrangement génétique (c-myc). Pour le lymphome de Burkitt, la réponse au traitement notamment à la pré-phase a été identifiée au cours des protocoles comme un facteur pronostic important tout comme le taux de LDH au diagnostic.(9)

1.3 Evolution des traitements

Malgré les découvertes de Denis Burkitt, les chances de survie restaient très faibles au début des années 80 notamment en cas d'invasion médullaire ou méningé avec un taux de décès toxique très important en rapport avec des traitements intensifs. La stratégie thérapeutique développée dans les protocoles LMB reste similaire dans toutes les études, avec une phase préliminaire (COP), une phase d'induction (COPAD/M), une phase de consolidation (miniBACT, CYM, CYVE) et un traitement d'entretien avec les mêmes médicaments principaux (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Méthotrexate, Vincristine, Etoposide, Cytarabine). Depuis les années 80, les études se succèdent avec des évolutions majeures et des taux de succès toujours plus importants. (10) Nous décrivons ces modifications dans la suite du manuscrit.

1.3.1 Protocole LMB84-86

Les premières modifications thérapeutiques sont apparues en 1984 avec le protocole LMB84 (07/1984-09/1987). Les patients ne présentant pas d'atteinte du système nerveux central ou médullaire étaient randomisés en 2 bras de traitement, le bras long (7 mois) et le bras court (4 mois). La survie sans évènement de 78% était identique dans les 2 groupes amenant à réduire la durée de traitement. De plus, l'abandon de l'utilisation de la Lomustine et de la Thioguanine s'est traduit par une diminution significative de la mortalité liée au traitement sans perte d'efficacité. Dans cet essai, La réponse à la pré-phase a été identifiée comme un facteur pronostique important. (11)

S'agissant des patients présentant une atteinte du système nerveux central (SNC) ou des formes leucémiques, l'administration de fortes doses de Méthotrexate et de Cytarabine ainsi qu'une irradiation (RT) cérébrale et des injections intra thécales ont été introduites pour prévenir les rechutes au niveau du système nerveux central grâce au protocole LMB-86 (10/1985-06/1989). Le recours à cette chimiothérapie intensive permet d'atteindre un taux de survie sans évènement (EFS) de 75 à 82%. Comparés aux chances mineures de survie affichées pour ces formes graves précédemment, ces résultats étaient extrêmement encourageants.

1.3.2 Protocole LMB89

Fort de tous ces résultats, un nouveau protocole a vu le jour, le LMB89 (07/1989-05/1996). Pour la première fois une stratification en fonction du risque a été définie afin d'adapter le traitement. (12)

* Dans le groupe A, les patients atteints de maladies localisées et complètement réséquées ont été traités avec (seulement) 2 cures de Cyclophosphamide-Vincristine-Prednisone-Doxorubicine (COPAD) sans pré-phase et aucune injection intrathécale (IT).

* Dans le groupe B, les patients atteints d'un lymphome incomplètement réséqué et sans atteinte du SNC ont été traités par 5 cures de chimiothérapie associant Cyclophosphamide-Vincristine-Prednisone-Doxorubicine-Méthotrexate (COPADM) et Cytarabine-Méthotrexate (CYM) associée à des injections intra thécales. Les patients reçoivent des doses réduites de Cyclophosphamide et pas de traitement par Etoposide. La cure d'entretien reste inchangée.

* Dans le groupe C, les patients présentant une atteinte du SNC ou des formes leucémiques (70 % de blastes dans la moelle osseuse) ont été traités par 8 cures de chimiothérapie avec une dose plus élevée de méthotrexate, des injections IT triples (Méthotrexate, Cytarabine, hydrocortisone) et une consolidation plus intensive avec de la Cytarabine et de l'Etoposide à haute dose (CYVE). L'irradiation crânienne 24 Gray a été administrée uniquement aux patients présentant des blastes dans le LCR ou des anomalies des paires crâniennes.

Tous ces progrès ont porté le taux de survie sans évènement des patients à 91% pour les groupes A et B et à 81-87% pour les patients du groupe C.

1.3.3 Protocole LMB96

En 1996, une collaboration internationale met au point un essai thérapeutique randomisé, LMB96 (05/1996-06/2001), ayant pour objectifs une diminution des doses cumulées de chimiothérapie et une réduction du nombre de cycles. (9) (13) (14,15)

Dans cet essai, les très bons résultats du traitement utilisé dans le groupe A de l'étude LMB89 ont été confirmés. Les patients traités dans le groupe B ont été randomisés pour tester la possibilité de diminuer les doses cumulées de Cyclophosphamide et de Doxorubicine ainsi que la réduction du nombre total de cycles de chimiothérapie à 4, avec finalement des résultats similaires en terme de taux de survie avec ces modifications. Pour les patients traités dans le groupe C, l'objectif était de réduire les doses de cytarabine et d'Etoposide avec l'arrêt de l'irradiation cérébrale totale en cas d'atteinte du SNC remplacée par une IT additive et une inter-cure supplémentaire de Méthotrexate. La randomisation dans le groupe avec des doses réduites de chimiothérapie a finalement été arrêtée en raison du nombre accru de rechutes. L'irradiation de l'ensemble du cerveau a été complètement abandonnée depuis lors.

La survie sans évènement associée à ces modifications a été rapportée à 88-98% en fonction du stade.

1.3.4 Protocole LMB2001

Dans l'étude LMB2001, les traitements ayant obtenu les meilleurs résultats dans chaque groupe de l'étude LMB-96 ont été utilisés. Des doses réduites de Cyclophosphamide et de Doxorubicine ont pu être introduites dans le groupe B. Les patients du groupe C reçoivent dans ce protocole une perfusion de méthotrexate supplémentaire pendant la phase de consolidation et des intrathécales additionnelles en cas d'atteinte du SNC.(8)

1.3.5 Inter B NHL

En 2011, un nouveau protocole a vu le jour : inter B NHL. Il s'agissait d'ajouter une immunothérapie anti lymphocyte B à la chimiothérapie standard. L'ajout du rituximab à la thérapie standard du LMB a permis d'améliorer les taux de survie des enfants/adolescents atteints de lymphomes à cellules B matures à haut risque, conduisant à une EFS à 1 an de 94% (contre 81% avec chimiothérapie seule). (16)

1.4 Effets à long terme des chimiothérapies et de la radiothérapie

Si ces avancées ont permis une réduction de la mortalité et de la toxicité immédiate des traitements, qu'en est-il des conséquences à long terme pour ces patients, alors que les principales molécules utilisées dans ces protocoles et le recours antérieur à la radiothérapie cérébrale (16)(17) présentent certains risques. Les effets secondaires tardifs des chimiothérapies sont résumés dans le tableau ci-dessous. L'emploi de ces chimiothérapies nécessite une surveillance à long terme conformément aux recommandations françaises et internationales. (17) (18)

Des études épidémiologiques portant sur de grandes cohortes de survivants de cancers infantiles suggèrent que les patients traités pour un lymphome non hodgkinien présentent un risque plus élevé d'effets tardifs comparativement à la population générale (fonction cardiaque, fertilité, second cancer...). (19,20) Toutefois, ces patients semblent manifester moins de complications que ceux traités pour un autre type de cancer. Peu de données spécifiques à long terme sont disponibles au sujet du devenir à longue échéance des patients traités pendant l'enfance pour un lymphome à cellules B matures. Une étude récente américaine a comparé le devenir à long terme de patient traités pour un lymphome B pris en charge dans les études LMB, non LMB et les apparentés sains. Les patients traités dans les études LMB pour un lymphome B mature présentaient un taux de complications neurologiques (épilepsie, trouble de l'équilibre, migraine, tremblements, faiblesse des jambes, dorsalgies) à distance supérieur aux patients traités dans les autres protocoles ou en comparaison à la population générale. (21)

Notre travail s'appuie sur l'ensemble de ces connaissances. Il permettra d'évaluer la morbi mortalité des patients pris en charge dans les études LMB et de constituer un socle pour l'étude des effets secondaires imputables au rituximab dans le dernier protocole.

Points clés :

- Lymphome de Burkitt : 80% des LMB chez l'enfant
- Amélioration de la survie au cours des protocoles : LMB84 78% LMB86 75-82%, LMB89 : 91%, LMB96 88-98%
- Diminution de la toxicité immédiate liée au traitement (arrêt de la radiothérapie, réduction des doses de chimiothérapie)
- Effets à long terme des chimiothérapies et de la radiothérapie : 2^e cancer, cardiaque, rénal, fertilité, neurologique et neuro cognitif, psycho-social
- Inter B NHL : nouveaux effets à long terme avec l'introduction du Rituximab ?

Chimiothérapie	Effets long terme	Bibliographie
Générale	Psychologiques Second cancer	Adverse mental health outcomes in a population-based cohort of survivors of childhood cancer. (22) Prevalence and predictors of posttraumatic stress disorder in adult survivor (23) Secondary malignant neoplasms after childhood cancer (24)
Doxorubicine <i>Antibiotique</i>	Cardiomyopathie Dysfonction ventriculaire gauche	Doxorubicin-induced cardiomyopathy in children. (25) Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood (26)
Methotrexate <i>antimetabolite</i>	Ostéoporose Troubles neurocognitifs	Late effects of high-dose methotrexate treatment in childhood cancer survivors-a systematic review(27) Neurocognitive late effects of chemotherapy in survivors of acute lymphoblastic leukemia : focus on methotrexate (28)
Cyclophosphamide <i>Alkylant</i>	Troubles de la fertilité Anomalies tractus urinaire	Gonadal function and parenthood 20 years after treatment for childhood lymphoma : cross sectional study (29) Gonadal status in male survivors of childhood cancer. (30) Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. A review of 100 patients (31) Bladder and Kidney Cancer Following Cyclophosphamide Therapy for Non-Hodgkin's Lymphoma (32)
Vincristine <i>Vinca alcaloïde</i>	Neuropathie périphérique	Vincristine induced peripheral neuropathy in children with cancer: a systematic review (33)
Etoposide <i>Epipodophylotoxines</i>	Leucémie aigüe	Acute Leukemia as a Secondary Malignancy in Children and Adolescents Current Findings and Issues (34)
Cytarabine <i>Antimétabolite</i>	Troubles neurocognitifs	Neurocognitive functioning in adult survivors of childhood non-central nervous system cancers (35)
Lomustine, Carmustine <i>Alkylant</i>	Fibrose pulmonaire Troubles de la fertilité	Pulmonary Function after Treatment for Childhood Cancer A Report from the St. Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE) (36) Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study (37)

Melphalan <i>Alkylant</i>	Troubles de la fertilité Leucémie aigüe	Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study (37) Acute leukemia after chemotherapy (melphalan)(38)
Busulfan <i>Alkylant</i>	Troubles de la fertilité Fibrose pulmonaire	Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study (37) Pulmonary Complications of Childhood Cancer Treatment (39)
Radiothérapie Cérébrale ou corps entier	Seconde tumeur, alopecie, neurocognitif, Vasculaire, endocrinienne, oculaire, ototoxicité, TSH, fibrose pulmonaire, cardiaque, métabolique, infertilité réno -vésicale, diminution masse osseuse	Impact of late radiation effects on cancer survivor children: an integrative review (40) Long term effects of radiation exposure among adult survivor of childhood cancer (41)

2 OBJECTIF DU TRAVAIL

Les protocoles thérapeutiques des lymphomes à cellules B matures ont permis une amélioration progressive des taux de survie qui sont maintenant supérieurs à 90% avec des modifications régulières des protocoles (réduction des doses de chimiothérapie et restriction de la radiothérapie) afin de réduire les effets tardifs. Nous avons étudié l'état de santé médico-psychosocial à très long terme des patients traités pour un lymphome à cellules B inclus dans les protocoles LMB 84, 86, 89, 96 et 2001 en Ile-de-France et toujours en vie à un an du diagnostic.

3 PATIENTS ET METHODES

3.1 Population de l'étude

Nous avons inclus dans cette analyse tous les patients traités pour un lymphome à cellules B matures, inclus dans les études LMB (LMB-84, 86, 89, 96 et 2001), vivants un an après le diagnostic, âgés de moins de 21 ans au moment du diagnostic, et traités dans l'un des 4 centres d'oncologie pédiatrique situés en Ile-de-France (Gustave Roussy, Curie, Trousseau, Robert Debré). Les patients traités avant 2001 ont été inclus dans l'étude française sur les survivants des cancers de l'enfant (FCCSS).

3.2 Données de suivi à long terme

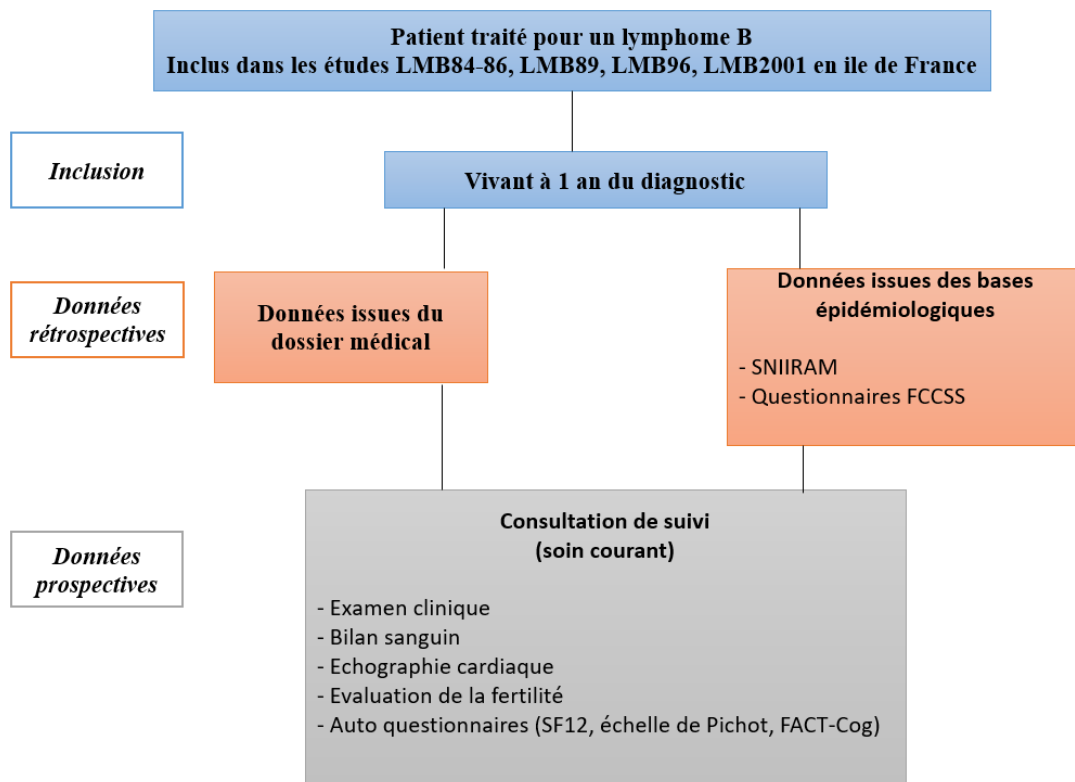
Les données médicales, notamment la mortalité, les seconds cancers, les fonctions cardiaques (échographie cardiaque), rénales (analyses sanguines et urinaires), gonadiques (âge de la puberté, état final de la puberté, régularité du cycle menstruel, traitements hormonaux, grossesses, naissances vivantes et, pour les hommes, FSH, LH, testostérone), hépatiques (ASAT, ALAT) et thyroïdiennes (T4, TSH, échographie) ont été recueillies de manière rétrospective et prospective. L'état nutritionnel a été évalué selon les recommandations de l'OMS en utilisant l'indice de masse corporelle (IMC) initial, le pourcentage de perte de poids pendant le traitement, la nécessité d'un soutien nutritionnel pendant le traitement (alimentation entérale), l'indice de Waterloo au diagnostic (poids pour la taille) et l'IMC aux dernières nouvelles. Les maladies chroniques ont été classées selon les critères de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, v5.0). (43) La date initiale d'apparition des événements indésirables a été enregistrée comme celle du premier examen anormal.

3.3 Collecte des données

Nous avons réalisé une collecte de données rétrospectives en utilisant toutes les sources de données disponibles, y compris les fichiers de données médicales et les données épidémiologiques extraites de la base de données du FCCSS pour les survivants de 5 ans traités avant 2001. Les données épidémiologiques ont été obtenues par questionnaires auto-administrés (de 01/2005 à 12/2016), par couplage de cohortes avec le CépiDc et le Système National des Données de Santé (SNDS, couverture 2006-2016). Le SNDS est la base de données des demandes de soins de santé de l'assurance maladie française qui couvre environ 98% de la population française (SNIIRAM : système national d'information inter régime de l'assurance maladie). (44) Il contient des informations médicales exhaustives ainsi que des données relatives aux coûts par bénéficiaire(s) (les consultations hospitalières et ambulatoires, y compris les médicaments et les paiements liés à la maladie et à l'invalidité. (45))

Les adultes ayant survécu et ayant été traités à l'Institut Gustave Roussy ont été contactés prospectivement dans le cadre de cette étude pour répondre à des questionnaires standardisés auto-administrés portant sur la qualité de vie, la fatigue et les évaluations neuropsychologiques (SF-12, échelle de Pichot et FACT-Cog) et pour une visite de suivi à long terme (LTFU) à la clinique LTFU de Gustave Roussy. Lors de la visite de suivi à long terme, une évaluation médicale générale et une évaluation psychologique semi-directive ont été réalisées. Cette étude intitulée « LTFU-LMB » a reçu un avis favorable du comité de protection des personnes (CPP) NORD OUEST III le 16 mai 2020. Un consentement signé spécifique a été recueilli pour chaque participant à la partie prospective avec auto questionnaires de l'étude. L'utilisation des données collectées dans le cadre des études LMB et au décours a été réalisée conformément aux exigences nationales en matière d'éthique de la recherche avec le consentement à la collecte des données obtenu de la part des patients et, pour les mineurs, des parents ou des tuteurs, au moment de l'inclusion dans les études LMB.

Figure 1 : Design de l'étude



3.4 Analyses statistiques

Nous avons effectué une analyse descriptive des caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques des survivants des études LMB à un an du diagnostic. Les analyses de survie comprenaient la survie sans événement (EFS) définie comme le délai entre le diagnostic et la progression/récidive, le SMN ou le décès, quelle qu'en soit la cause, selon la première éventualité, et la survie globale (OS) comme le délai entre le diagnostic et le décès toutes causes confondues. Les courbes de survie ont été estimées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier²⁰ et les intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) ont été calculés à l'aide de la méthode Rothman²¹. Les données de morbidité ont été décrites pour l'ensemble de la population et selon les études du LMB.

Nous avons effectué une sous-analyse des dépenses de santé des survivants du LMB comme indicateur de l'état de santé à long terme de ces derniers en faisant appel aux données du SNDS. Nous avons inclus dans cette analyse les patients pour lesquels les données du SNDS étaient disponibles (n=156). Nous avons pris en compte tous les remboursements effectués par l'assurance maladie française entre janvier 2011 et décembre 2018 ou la date du décès et nous les avons additionnés pour estimer la moyenne annuelle individuelle. Nous avons ensuite calculé l'excédent annuel de dépenses de santé comme la différence entre les dépenses du patient et les dépenses médianes d'un groupe témoin d'individus du même âge, du même sexe et de la même région (zone administrative) de résidence qui a été sélectionné de manière aléatoire parmi les bénéficiaires du SNDS. Nous avons utilisé des modèles linéaires à mesures répétées pour évaluer l'association entre les dépenses de santé excédentaires et les caractéristiques du patient. Les modèles ont été ajustés en fonction du sexe, de l'indice de privation français (un indice multidimensionnel basé sur la région qui mesure les différences socio-économiques), (46) de l'âge au moment du diagnostic du cancer et de l'étude LMB dans laquelle le patient a été inclus.

4 RESULTATS

4.1 Caractéristiques de la population

Entre 1984 et 2011, 558 enfants ont été traités pour un lymphome à cellules B matures et ont été inclus dans les études LMB. Parmi eux, 446 patients (sex-ratio Homme/Femme=3, âge médian au moment du diagnostic =8ans, intervalle=0,5-18, âge médian aux dernières nouvelles=19ans, intervalle =5-47) étaient en vie 1 an après le diagnostic et ont été inclus dans cette analyse (**Figure-2**). Quatre patients avaient développé un lymphome à cellules B dans un contexte de déficit immunitaire (post-transplantation hépatique n=2, déficit en IL-10 récepteur n=1, infection par le VIH n=1). Soixante-dix-neuf patients ont été inclus dans le LMB84-86 (18%), 118 dans le LMB 89 (26%), 77 dans le LMB96 (17%) et 172 dans le LMB 2001 (39%). Onze patients ont été traités par radiothérapie et neufs patients ont reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (auto-HSCT). Sur les 446 patients, 440 ont été considérés comme étant en première rémission complète un an après le diagnostic, 2 en deuxième rémission complète et 4 en progression. Les caractéristiques démographiques, thérapeutiques et de suivi de la population analysée sont détaillées dans le tableau 1. Les schémas de chimiothérapie utilisés dans chaque étude LMB, y compris les doses cumulées de chimiothérapie et les doses et champs de radiothérapie, sont décrites en **annexe-1**.

Figure 2 : Flow chart description de la cohorte

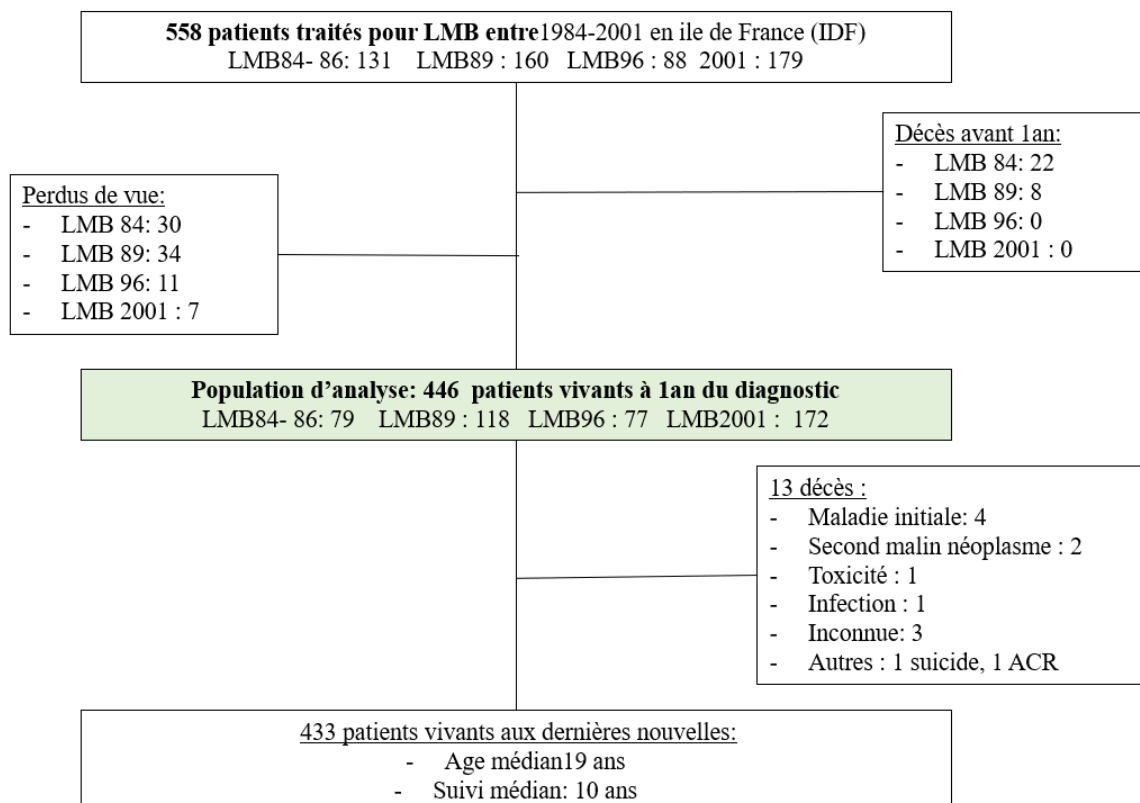


Tableau 1: Caractéristiques de la cohorte

Caractéristiques des patients	Nombre de patients	Fréquence (%)
Sexe		
- Homme	335	75
- Femme	111	25
Âge au diagnostic, médiane années		
	8	(6M-18A)
[0-5[années	101	22
[5-10[années	178	40
[10-15[années	126	28
[15-18[années	41	10
Centre		
Gustave ROUSSY	233	52
Institut CURIE	125	28
TROUSSEAU	60	13
Robert DEBRE	28	8
Chimiothérapie		
LMB 84	79	18
Bras long	27	34
Bras court	42	53
NA (non inclus)	10	13
LMB 89	118	26
STADE 1	3	2
STADE 2	16	14
STADE 3	71	60
STADE 4/5	27	23
NA	1	1
LMB96	77	17
GROUPE A	3	4
GROUPE B	55	71
GROUPE C SNC-	9	12
GROUPE C SNC+	10	13
LMB2001	172	39
GROUPE A	10	6
GROUPE B	126	73
GROUPE C SNC-	14	8
GROUPE C SNC+	20	12
Mixe (B-C)	2	1
Radiothérapie (Crane/ TBI)	11	2.4
LMB 84	1	0.2
LMB 89	9	2
LMB 96	1	0.2
LMB2001	0	0
Haute dose chimiothérapie pour auto HSCT		
	9	2
LMB 84	7	1.6
LMB 89	1	0.2
LMB 96	1	0.2

LMB2001	0	0
Doses cumulées chimiothérapie		
LMB84 : dose cumulée mg/m2 (intervalle)		
Doxorubicine	180-240	
Méthotrexate	15000	
Cyclophosphamide	5800-8300	
Etoposide	0	
Cytarabine	1000-1950	
Vincristine	9-11	
LMB89 : dose cumulée mg/m2 (intervalle)		
Doxorubicine	120-240	
Méthotrexate	0-24000	
Cyclophosphamide	3000-6800	
Etoposide	0-2500	
Cytarabine	0-25500	
Vincristine	8-11	
LMB96 : dose cumulée mg/m2 (intervalle)		
Doxorubicine	120-240	
Méthotrexate	0-32000	
Cyclophosphamide	3000-6800	
Etoposide	0-2500	
Cytarabine	0-25500	
Vincristine	5-9	
LMB2001 : dose cumulée mg/m2 (intervalle)		
Doxorubicine	120-240	
Méthotrexate	0-32000	
Cyclophosphamide	3000-6800	
Etoposide	0-2500	
Cytarabine	0-25500	
Vincristine	5-9	
LMB statut à 1an du diagnostic (entrée dans l'étude)		
- 1 st RC	440	98.6
- Rechute dans l'année (LMB 84/89/96/2001)	6 (5/1/0/0)	1.4
○ 2 nd RC	2	
○ Progression	4	
Inclus FCCSS	188	42
LMB 84	55	
LMB 89	81	
LMB 96	52	
LMB2001	0	
Inclus dans l'analyse des couts de santé	156	82

**Médiane de suivi
(année)(intervalle)** 10.3 (1-34)

Evènement (>1an du diagnostic)	26
- LMB rechute (LMB 84/89/96/2001)	2 (2/0/0/0)
- SMN	18 (4/6/4/4)
- Décès	6 (4/2/0/0)

15-year EFS

LMB 84	86,6% (95% IC=78-95)
LMB 89	94,4% (95%IC=89-100)
LMB 96	95,2% (95%IC=89-100)
LMB2001	92,9% (95%IC =82-100)

Décès	13	2.9
- Progression/ rechute (LMB 84/89/96/2001)	4 (3/1/0/0)	
- SMN	2(0/1/1/0)	
- Autres causes*	3 (2/1/0/0)	
- Indisponibles	4	

15-year OS

LMB 84	92.6% (95%CI=86-99)
LMB 89	99.1% (95%CI=97-100)
LMB 96	97.6% (95%CI=93-100)
LMB2001	100%

* Maladie infectieuse (n=1), pathologie pulmonaire (secondaire traitement LMB n=1), Suicide (n=1)

Abréviations : LMB= lymphome à cellules B matures, NA= non applicable, RC= rémission complète, auto HSCT = auto greffe de cellules souches hématopoïétiques, OS=over all Survivor, EFS = survie sans évènement, SMN = second malin néoplasme, FCCSS= french childhood cancer Survivor study, TBI = total body irradiation, IC : intervalle de confiance

4.2 Données de survie

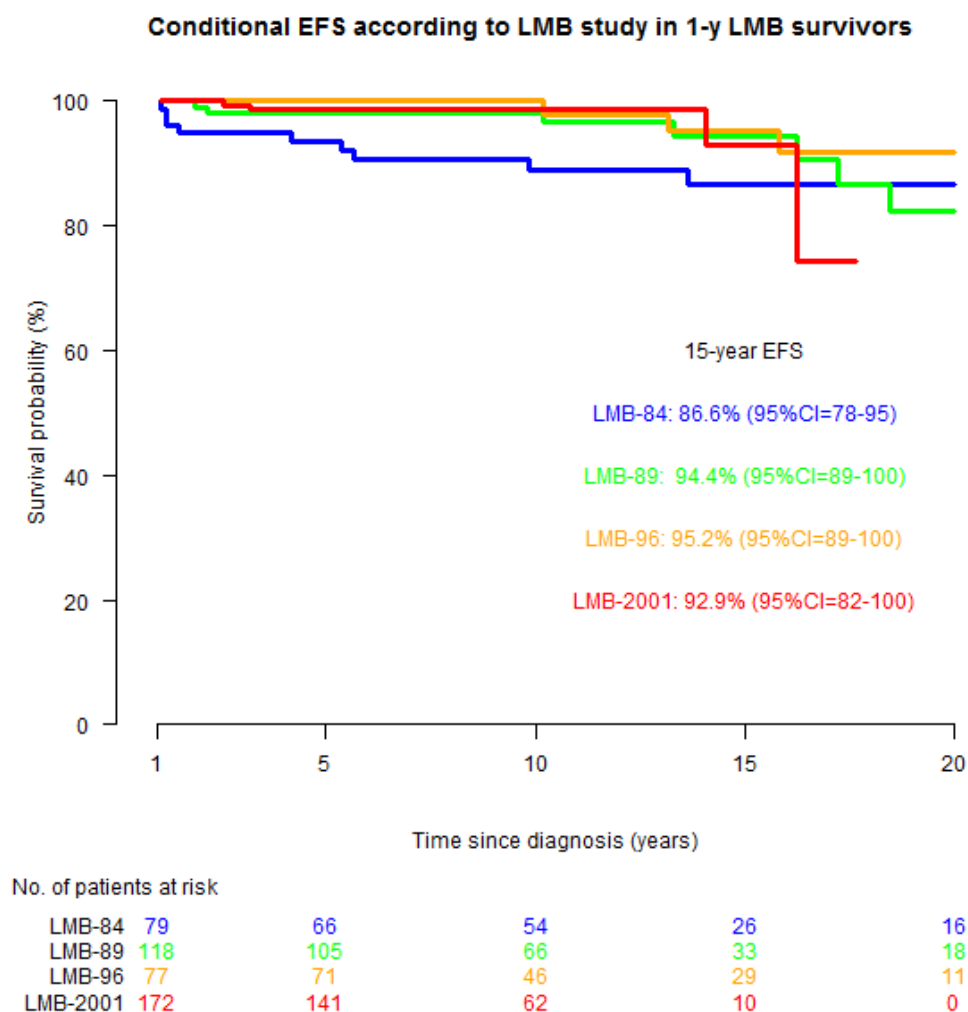
Avec un suivi médian de 10,3 ans (intervalle=1-34), nous avons observé 26 événements et 13 décès conduisant à une EFS conditionnelle à 15 ans et une OS des survivants LMB à 1 an de 93,3% (95%CI=90-97) et 97,7% (95%CI=96-100), respectivement. Selon les essais LMB, nous avons observé une EFS et une OS à 15 ans de 86,6% (95% IC=78-95) et 92.6% (95%CI=86-99) dans le LMB84, 94,4% (95%IC=89-100) et 99.1% (95%CI=97-100) dans le LMB89, 95,2% (95%IC=89-100) et 97.6% (95%CI=93-100) dans le LMB96, et 92,9% (95%IC =82-100) et 100% dans le LMB2001. Les données sont disponibles dans la **figure-3**.

Parmi les 26 événements, nous notons 2 rechutes, 18 second néoplasme malin (SMN) et 6 décès comme premiers événements. En ce qui concerne les 2 rechutes, elles concernaient des patients traités dans l'étude LMB84 (bras court) et sont survenues à 1,1 et 1,2 an après le diagnostic. Ces

2 patients sont décédés de la maladie malgré l'intensification du traitement. Parmi les 6 décès survenus en tant que premier évènement, 2 étaient liés à la progression de la maladie en dépit d'une auto-HSCT. Ces deux patients étaient inclus dans les études LMB84 et LMB89 et sont décédés 1,2 et 2,1 ans après le diagnostic. Les autres décès comprenaient un suicide, un décès secondaire à une infection EBV sévère probablement dans le cadre d'un déficit immunitaire, un décès secondaire à une toxicité pulmonaire liée au Busulfan (13 ans après l'auto HSCT) et un décès de cause inconnue.

Au total, 13 décès ont été enregistrés, dont 4 liés à la maladie initiale, 2 dus à un second cancer (second lymphome de Burkitt et adénocarcinome colique), 1 secondaire à la toxicité du traitement (toxicité pulmonaire liée au Busulfan), 1 suite à un suicide, 1 en raison d'une infection probablement dans le cadre d'un déficit immunitaire, et 4 de cause inconnue.

Figure 3 : Courbes de survie sans événement à 1 an des survivants de lymphomes à cellules B matures traités dans les études LMB-84, 89, 96 et 2001 en région parisienne



4.3 Données de morbidité à long terme

Les données relatives au suivi à long terme ont été extraites des rapports de visites médicales régulières (n=446), des auto questionnaires (n=70) et du couplage SNDS (n=156) pour les patients inclus dans la cohorte FCCSS (n=188), et de la clinique LTFU de Gustave Roussy. Parmi les 224 patients traités à Gustave Roussy et vivants au moment de l'ouverture de la clinique LTFU, 60 patients (27% ; LMB 84 n=9, LMB89 n=8, LMB96 n=19, LMB2001 n=24) ont bénéficié d'une consultation à un âge médian de 28,3 ans (18-44) et un délai médian post diagnostic de 18,6 ans (6-34).

4.3.1 Coûts des soins de santé

Dans l'analyse des coûts des soins de santé, nous avons inclus 156 patients appariés aux témoins de l'échantillon général des bénéficiaires (EGC) du SNDS en fonction de l'âge, du sexe et de la zone géographique. Les patients traités pour un LMB dans le cadre des études LMB présentaient des coûts de soins de santé plus élevés que la population générale ($p < 0,05$). Dans l'analyse multivariée, le sexe, la zone géographique et l'âge au moment du diagnostic ne semblent pas jouer un rôle dans l'augmentation des coûts des soins de santé pour les survivants du LMB. Une comparaison par protocole a montré une tendance à des coûts de soins de santé plus importants chez les patients traités dans le cadre du protocole LMB84, comparativement au protocole LMB96 (**Tableau-2**).

Tableau 2 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de l'excédent (s) annuel de dépenses de santé en euros sur la période 2011-2018 (n=156)

	Estimate (95%CI)	p-value
Intercept	-1548 (-12685 ;9589)	0.78
Temps (années)	111 (14 ; 208)	0.02 ***
Femme (réf: Homme)	214 (-1436 ; 1864)	0.8
Indice de privation français (réf: 1 st Quintile)		
- 2 nd Quintile	1144 (-809 ; 3098)	0.25
- 3 rd Quintile	1827 (-945 ; 4600)	0.19
- 4 th Quintile	1006 (-1107 ; 3118)	0.35
- 5 th Quintile	1576 (-948 ; 4101)	0.22
Age au diagnostic du cancer (réf: 0-1 années)		
- 2-4 ans	106 (-10981 ; 11193)	0.98
- 5-9 ans	527 (-10494 ; 11548)	0.92
- 10-14 ans	1381 (-9617 ; 12379)	0.8
- ≥15 ans	2870 (-8272 ; 14012)	0.61
LMB protocole (réf: LMB96)		
- LMB 84	1745 (-253 ; 3743)	0.09
- LMB 89	413 (-1422 ; 2247)	0.66
*** p<0.05		

Abréviations : LMB : lymphome à cellules B matures, réf : référence

4.3.2 Effets secondaires à long terme : généralités

À un âge médian de 19,3 ans (intervalle=5-47) lors du dernier suivi et un suivi médian de 10,2 ans (1-34) post diagnostic, 83 patients (19%) (LMB84=14, LMB89=28, LMB96=16, LMB2001=25) ont développé au moins un événement de santé grave (c'est-à-dire un grade CTACE ≥ 3). Le nombre médian de seconds événements graves était de 1 (intervalle = 1-5) : 64 patients ont développé 1 événement, 13 patients 2 événements, 3 patients 3 événements, 1 patients 4 événements et 2 patients 5 événements. Les données concernant tous les évènements survenus sont disponibles dans le **tableau-3**.

Tableau 3 : morbidité à long terme (total évènements)

Suivi général	Nombre de patients	Fréquence (%)
Médiane de suivi post-diagnostic (années) (intervalle)	10.3 (1-34)	
Médiane d'âge aux dernières nouvelles (années) (intervalle)	19.3 (5-47)	
SMN	18	4
Fonction rénale		
Nombre de patients avec créatinine disponible	212/446	47
Médiane intervalle entre diagnostic et la dernière créatinine (années) [intervalle]	9.3 (1-34)	
Médiane âge à la dernières créatinine (années) (intervalle)	18.8 (4-43)	
Médiane créatinine ($\mu\text{mol/l}$)	67 (18-150)	
Médiane clairance de la créatinine (ml/min/1,73m^2)	128 (73-259)	
Nombre de patients avec clairance de la créatinine <90 ml/min/1,73m^2	3	
Autres évènements rénaux	1	
Fonction cardiaque		
Nombre de patients avec échographie cardiaque disponible	271/446	60
Médiane intervalle entre diagnostic et dernière échographie cardiaque (années) (intervalle)	8.6 (1-36)	
Médiane d'âge à la dernières échographie cardiaque (années) (intervalle)	17.8 (5-43)	
Médiane fraction de raccourcissement (FR, %)	36 (22-51)	
Médiane fonction ventriculaire gauche (FEVG, %)	66 (45-82)	
Nombre de patients avec dysfonction ventriculaire gauche	3	
Autres évènements cardiaques	3	
Autres		
Évènements vasculaires	8	1.8
- Cardio-vasculaires	7	1.6
- Cerebro-vasculaires	1	0.2
Évènements pulmonaires	6	1.3
Pathologies neurologiques	10	2.2
Pathologies psychiatriques	16	3.6
Pathologies thyroïdiennes	4	0.9
Pathologies endocriniennes	11	2.5
Pathologies digestives	8	1.8
Déficits visuels	5	1.1
Déficits auditifs	4	0.9
Anomalies du développement dentaire	1	0.2
Alopécie persistante	5	1.1

Abréviations : SMN : second malin néoplasme, FEVG : fraction éjection du ventricule gauche, FR : fraction de raccourcissement

4.3.3 Secondes tumeurs

Dix-huit patients (4%) ont développé un second cancer à un âge médian de 23,3 ans (intervalle=8-34) et un délai médian post diagnostic de 11,7 ans. L'incidence cumulée estimée de SMN est de 9,8 % 20 ans après le diagnostic. Cinq patients ont développé un second lymphome à cellules B matures, dont 4 lymphomes de Burkitt à un âge médian de 12,5 ans (8-18) et un délai médian après le diagnostic de 6,7 ans (3-10), et 1 lymphome diffus à grandes cellules B à 29 ans. Un patient a développé un LNH rectal à l'âge de 24ans. Six patients ont présenté un carcinome (sein, colon, thyroïde, utérus) à un âge médian de 31,2 ans (23-34), dont un après irradiation thoracique (carcinome du sein). Deux patients ont été traités secondairement pour un sarcome d'Ewing 5 ans après leur premier cancer, à l'âge de 16 et 10 ans. Ils ont tous 2 été traités dans le cadre de l'étude LMB84. Quatre patients souffraient d'autres types de SMN (néphroblastome, tumeur germinale, leucémie myéloïde chronique et autre).

Un patient traité dans l'étude LMB89 a développé un troisième cancer (adénocarcinome du colon) après un second lymphome de Burkitt 5 ans plus tôt (pas d'analyse génétique disponible). Un seul syndrome génétique de prédisposition au cancer a été rapporté : Syndrome de Lynch chez un patient traité pour un adénocarcinome colique secondaire

De plus, trois patients ont présenté une tumeur bénigne à la suite d'un traitement initial pour un lymphome à cellules B matures : 1 méningiome (LMB84), 1 cystadénome papillaire de la parotide (LMB84) et 1 tumeur à cellules de Leydig (LMB89). Aucun d'entre eux n'avait reçu de radiothérapie.

Les données sont disponibles dans le **tableau-4**.

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et données relatives au traitement du cancer chez les patients présentant des événements tumoraux

Patient	Sexe	LMB	Stade	RT	Age au diagnostic (années)	Type et site du SMN	Age au SMN (années)	Autres SMN	Suivi après premier cancer (Années)	Statut vital aux dernières nouvelles
Rechute										
Patient n°1	H	84	3		4	Rechute précoce	5.2	-	1.2	Décès de la maladie
Patient n°2	H	84	3		10	Rechute précoce	11.1	-	1.1	Décès de la maladie
SMN										
Patient n°1	H	84	4	Non	10.2	Sarcome Ewing iliopubien	15.9	-	33.6	0
Patient n°2	H	84	3	Non	4.6	Sarcome Ewing cote	9.9	-	28.8	0
Patient n°3	H	84	3	Non	8.9	Néphroblastome	13.1	-	29.5	Décès (Cause inconnue)
Patient n°4	H	89	2	Non	10.2	Tumeur germinale Non séminomateuse testiculaire	27.4	-	26.3	0
Patient n°5	H	89	2 /4	Non	8.1	Lymphome de Burkitt	18,3	Adénocarcinome du colon à l'âge de 23ans	22,6	Décès SMN
Patient n°6	F	89	2	Non	5.8	Adénocarcinome du colon	34.1	-	29.1	0
Patient n°7	H	96	B	Non	2.8	Adénocarcinome du colon	29.2	-	26.5	0
Patient n°8	H	96	B	Non	6.2	Lymphome de Burkitt	16.4	-	11	Décès SMN
Patient n°9	F	89	2/4	Non	9.2	Adénocarcinome oncocytique de la thyroïde	22.5	-	18.7	0

Patient n°10	F	96	2	Oui Thorax	17.5	Carcinome canalaire in situ du sein	33.3	-	20,9	0
Patient n°11	H	96	B	Non	15.1	Carcinome papillaire multifocal thyroïde	28.3	-	15.3	0
Patient n°12	F	2001	B	Non	14.8	Lymphome B diffus grandes cellules	28.8	-	14.5	0
Patient n°13	H	2001	B	Non	15.4	Leucémie myéloïde chronique	31.6	-	16.6	0
Patient n°14	H	2001	C SNC-	Non	4.4	Lymphome de Burkitt	7.6	-	13.2	0
Patient n°15	F	89	2	Non	9.5	Autre	11.4	-	4.4	0
Patient n°16	F	89	2	Non	17.4	Carcinome in situ (utérin)	33.6	-	16.2	0
Patient n°17	F	84	2	Non	14.3	LNH rectal	24.1	-	9.9	0
Patient n°18	H	2001	B	Non	5.9	Lymphome de Burkitt	8.5	-	14.2	0

Bénin

Patient n°1	H	84	3	Non	8.9	Méningiome intra ventriculaire	14.2	-	29.5	Décès (Cause inconnue)
Patient n°2	H	89	2	Non	5.2	Tumeur cellules de Leydig	23.4	-	23.6	0
Patient n°3	H	84	3	Non	6.1	Cystadénome papillaire de la parotide	11.3	-	32.7	Décès (Cause inconnue)

Abréviations : H : homme, F : femme, LMB : lymphome à cellules B matures, RT : radiothérapie, SMN : second malin néoplasme, SNC : système nerveux central, LNH : lymphome non hodgkinien

4.3.4 Pathologies cardiaques

Un événement cardiaque a été enregistré chez 3 patients : 2 patients ont développé une péricardite récidivante à l'âge de 22 et 36 ans, et 1 patient a présenté un trouble du rythme de type fibrillation auriculaire nécessitant un traitement radio-ablatif. Ils ont tous été traités dans le groupe B du LBM89 et ont reçu une dose cumulée de Doxorubicine de 180mg/m² sans RT thoracique. Les données sont disponibles dans le **tableau-5**.

Un dépistage par échographie cardiaque systématique a été réalisé chez 271 patients à un âge médian de 17,8 ans (intervalle=5-43) et un délai médian post diagnostic de 8,6 ans (1-36). Trois d'entre eux souffraient d'un dysfonctionnement asymptomatique de la fonction cardiaque avec une fraction de raccourcissement (FR) variant entre 22% et 29% et une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) entre 45 et 50%. Deux ont été traités dans l'étude LMB84 et un dans le groupe B1 du LMB96, et ont été exposés à des doses cumulées de Doxorubicine entre 180 et 240 mg/m². Le diagnostic de dysfonction cardiaque asymptomatique a été effectué à l'âge de 22-27 ans, 15-16 ans après le diagnostic.

Tableau-5 : Caractéristiques cliniques et données sur le traitement du cancer des patients présentant une pathologie cardiaque

Pathologies cardiaques	Patient n°1	Patient n°2	Patient n°3
Type	Péricardite récidivante	Péricardite récidivante	Troubles du rythme
Malformation	Non	Non	Non
Irradiation thoracique	Non	Non	Non
Autres facteurs de risque	HTA	Non	HTA
Protocole	LMB89 groupe B	LMB89 groupe B	LMB 89 groupe B
Doxorubicine dose cumulée (mg/m ²)	180	180	180
CTCAE classification	Grade 3	Grade 3	Grade 3
Médiane délai entre diagnostic et pathologie cardiaque (années)	25	10	28
Age à la pathologie cardiaque (années)	36	22	41

Abréviations LMB= lymphome à cellules B matures, CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events, HTA : hypertension

4.3.5 Pathologies cardio-vasculaires et cérébro vasculaires

Huit patients (1,8%) souffraient de maladies cardiovasculaires (n=7) ou cérébro vasculaires (n=1). Sept patients (LMB84 : n=2 dont 1 avec un régime de chimiothérapie intensifié ; LMB89 : n=3 ; LMB96, n=2) ont développé une hypertension artérielle nécessitant un traitement médicamenteux à un âge médian de 32 ans (intervalle=15-41) avec un délai médian après le diagnostic de 21 ans (3-27). Un patient traité dans l'étude LMB89 par irradiation crânienne a développé de multiples cavernomes cérébraux, identifiés plusieurs années après le diagnostic.

4.3.6 Pathologies pulmonaires

Un dysfonctionnement pulmonaire a été observé chez 6/446 patients (1,3%). Un patient a développé une fibrose pulmonaire liée à une chimiothérapie à haute dose (Busulfan) et est décédé 13 ans après l'auto-HSCT, à l'âge de 18 ans, dans l'attente d'une transplantation pulmonaire. Un patient traité dans le LMB2001 a développé une dilatation des bronches sans antécédents d'infections respiratoires récurrentes. Les autres événements pulmonaires observés étaient un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (n=3, dont 2 souffrant d'obésité) et une paralysie diaphragmatique gauche postopératoire (n=1).

4.3.7 Toxicité rénale

Une évaluation de la fonction rénale avec mesure de la créatinine sanguine était disponible pour 212/446 (47%) patients à un âge médian de 18,8 ans (intervalle=4-43) et un délai médian post diagnostic de 9,3 ans (1-34). Trois patients souffraient d'un dysfonctionnement rénal léger avec des clairances de la créatinine à 73, 77 et 83 ml/min/1,73m² (CTCAE grade-1). Deux d'entre eux ont été traités dans le groupe B du LMB96 et un dans le groupe B du LMB2001, avec une dose cumulative de Cyclophosphamide comprise entre 3300 et 5800 mg/m². Une échographie abdominale a été réalisée chez 221 patients et n'a révélé aucune anomalie du parenchyme rénal. Les données sont résumées dans le **tableau-6**.

Parmi les 433 patients vivants aux dernières nouvelles, un a développé un syndrome de Barter dans l'année suivant le traitement et inclusion dans le protocole LMB89.

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques et données sur le traitement du cancer des patients présentant une pathologie rénale

Pathologies rénales	Patient n°1	Patient n°2	Patient n°3
Malformation	Non	Non	Non
Irradiation abdominale	Non	Non	Non
Autres facteurs de risque	Non	Non	Non
Protocole	LMB96 groupe B	LMB2001 groupe B	LMB96 groupe B
Cyclophosphamide dose cumulée (mg/m ²)	3300-5800	3300	4300
CTCAE classification	Grade 1	Grade 1	Grade 1
Médiane délais entre diagnostic et pathologie rénale (années)	19	17	12
Age à la pathologie rénale (années)	29	33	15

Abréviations LMB: lymphome à cellules B matures, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

4.3.8 Pathologies endocriniennes

Des troubles endocriniens (thyroïdiens, gonadiques et métaboliques) ont été observés chez 15 patients (3,3%).

Quatre patients ont été traités pour des maladies thyroïdiennes (0,9%). Un patient a développé un carcinome thyroïdien sur une thyroïdite nécessitant une chirurgie 13 ans après le diagnostic du lymphome en dehors de tout contexte d'irradiation. Une patiente a présenté un goitre multinodulaire nécessitant une thyroïdectomie 25 ans après une auto-HSCT pour un lymphome. Deux patients souffraient de dysfonctionnement thyroïdien, hyperthyroïdie (n=1) ou thyroïdite (n=1). Des examens systématiques de la thyroïde ont été réalisés chez 75 patients, dont 72 par un bilan sanguin et 53 par une échographie (48 patients ont eu les deux examens). Un seul patient (1,4 %) présentait un dysfonctionnement thyroïdien (thyroïdite de Hashimoto déjà connue et traitée) et 14 patients (26,4 %) avaient des nodules thyroïdiens, dont un patient seulement présentait un nodule supra centimétrique TIRADS 3, bénin à la cytologie.

Une pathologie gonadique a été identifiée chez six patients : deux patients ont développé une puberté précoce (1 LMB89 avec irradiation crânienne 24Gy, 1 LMB 2001 groupe C sans atteinte du système nerveux central ni irradiation crânienne), deux hommes ont présenté un retard pubertaire (1 LMB 89 et 1 LMB2001 groupe C sans atteinte du système nerveux central ni irradiation crânienne ; l'un d'entre eux a nécessité une injection de testostérone), une insuffisance ovarienne prématurée/ primaire a été observée chez deux femmes dans le contexte

d'une ovariectomie bilatérale initiale pour l'une et post auto-HSCT pour l'autre. Les données sont disponibles dans le **tableau-7**.

Par ailleurs, un patient a présenté une gynécomastie nécessitant un traitement médical.

Concernant les troubles métaboliques, un patient traité dans le protocole LMB89 a développé un diabète de type 2 (associé à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'hypertension, l'obésité modérée et le syndrome d'apnée du sommeil) et trois patients ont affiché une dyslipidémie (associée à une obésité modérée, et pour 2 d'entre eux à l'hypertension et au syndrome d'apnée du sommeil). Aucun d'entre eux n'a été traité par radiothérapie.

Tableau 7 : Caractéristiques cliniques et données sur le traitement du cancer chez les patients présentant une pathologie endocrinienne

Pathologie endocrinienne	Patient n°1	Patient n°2	Patient n°3	Patient n°4	Patient n°5	Patient n°6
Sexe	H	H	F	F	F	F
Type	Retard pubertaire	Retard pubertaire	IOP	IOP	Puberté précoce	Puberté précoce
Facteurs de risque	Non	Non	Ovariectomie bilatérale	Ovariectomie unilatérale	Non	Non
Protocole	LMB89 groupe B	LMB2001 groupe C SNC-	LMB84 court	LMB84 court	LMB89 groupe C	LMB 2001 groupe C SNC-
Cyclophosphamide dose cumulée (mg/m ²)	5800	5300	5800	5800	6800	5300
Irradiation cérébrale	Non	Non	Non	Non	Oui	Non
Auto HSCT	Non	Non	Non	Oui	Non	Non

Abréviations : LMB= lymphome à cellules B matures, auto HSCT = auto greffe de cellules souches hématopoïétiques, IOP : insuffisance ovarienne prématurée, SNC : système nerveux central

4.3.9 Statut nutritionnel

Au total, 293/443 patients (66%, 221 hommes, 72 femmes ; LMB84, n=45 ; LMB89, n= 66 ; LMB96, n=51 ; LMB2001, n=131) ont été inclus dans l'analyse de l'état nutritionnel (**Figure-4**). Au moment du diagnostic, l'IMC médian était de 16,1 (intervalle= 11-30) avec un indice de Waterloo médian de 96,9 % (68-150). Deux patients présentaient une dénutrition sévère (Waterloo <70%), 10 une dénutrition modérée (Waterloo 70-80%), 59 une dénutrition mineure (Waterloo 80-90%) et 222 un état nutritionnel normal (Waterloo >90%) au diagnostic. Pendant la chimiothérapie, le pourcentage médian de perte de poids était de 10% (0-25) et 25/293 patients (8,5%) affichaient une perte de poids >20%. Trente patients (10,2%) ont eu besoin d'une sonde nasogastrique pour l'alimentation entérale, dont 8 avaient un indice de Waterloo <90% au moment du diagnostic et 3 subissaient une perte de poids >20% pendant la chimiothérapie. Aux dernières nouvelles, l'IMC médian était de 21,4 (14-37) et le Z-score IMC médian correspondant était de +0,2 (-2,9-+3,72), avec 10 patients souffrant de dénutrition (Z entre -3,-2) et 29 de surpoids (Z>+2). Parmi les 10 patients dénutris aux dernières nouvelles, 9 avaient un indice de Waterloo au diagnostic <90% (**Figure-5**).

L'analyse multivariée révèle que le sexe, l'âge au moment du diagnostic, le protocole LMB, l'utilisation d'une sonde nasogastrique et la perte de poids pendant la chimiothérapie ne sont pas associés au Z score de l'IMC lors de la dernière consultation. Seul l'indice de Waterloo au moment du diagnostic était positivement corrélé avec le Z score IMC à la dernière visite ($p<0,001$, **Tableau-8**). En effet, un indice de Waterloo faible au moment du diagnostic était associé à un risque plus élevé de Z score d'IMC faible aux dernières nouvelles.

Figure 4 : flow chart de l'étude nutritionnelle des patients

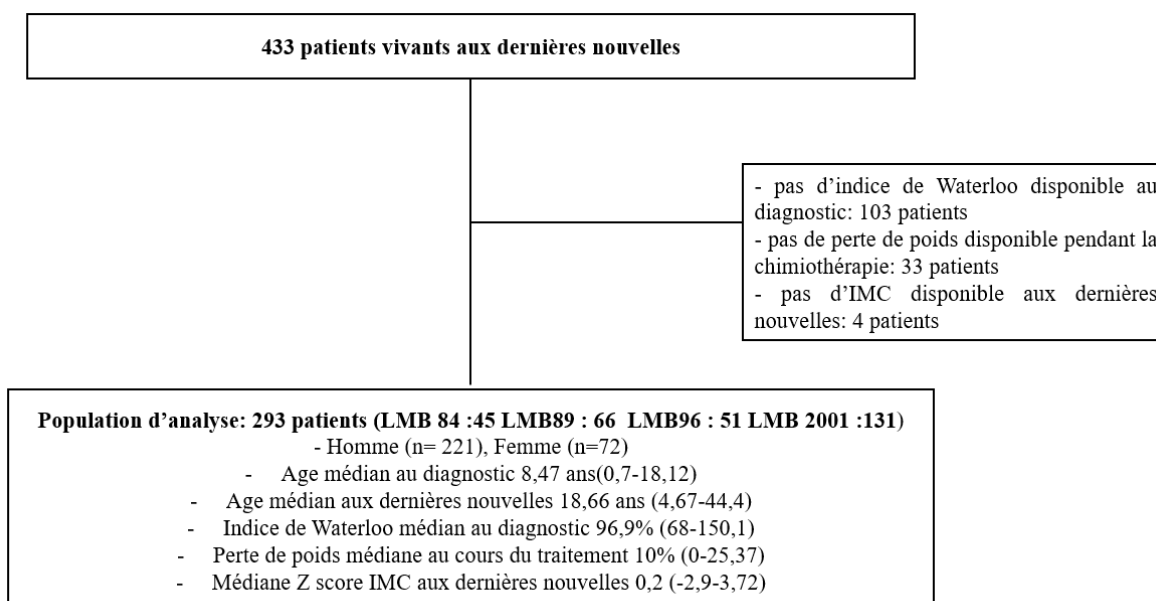


Figure 5: Diagramme de Sankey : évolution de statut nutritionnel des patients (indice de Waterloo au diagnostic, IMC aux dernières nouvelles)

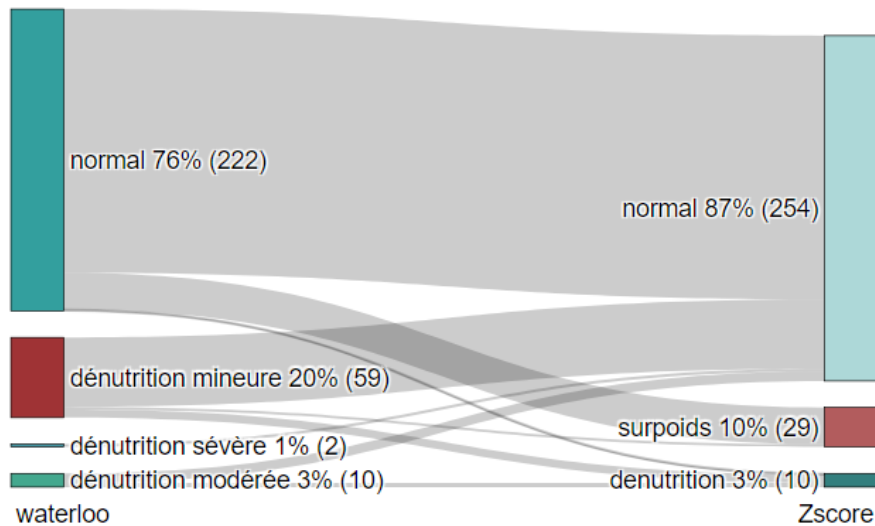


Tableau 8 : Analyse multivariée des facteurs influençant l'IMC des patients aux dernières nouvelles (n=293)

Paramètre	Estimate	Standard error	P-value
Intercept	0.25	0.25	0.32
Sexe (réf : Homme)	0.073	0.16	0.64
Age au diagnostic (années)	-0.047	0.018	0.0094
Age à la consultation (années)	0.029	0.012	0.019
LMB protocole (réf : LMB01)			
- LMB84	0.090	0.21	0.66
- LMB89	0.18	0.18	0.31
-LMB96	0.32	0.20	0.11
Waterlow index au diagnostic (réf: ≥90%)	1,19	0.16	<0,0001
Perte de poids pendant le traitement (%)	-0.0037	0.012	0.75
SNG pendant le traitement (réf : Non)	0.32	0.23	0.16

Abréviations :LMB : lymphomes à cellules B matures, SNG : sonde nasogastrique, réf : référence

4.3.10 Données sur la fertilité

Concernant la fonction gonadique féminine (n=111), parmi les 72/87 non pubères au moment du diagnostic (statut gonadique avant traitement non disponible pour 24 patientes), une seule n'a pas développé de puberté spontanée à l'âge de 19 ans sans aucun contexte de radiothérapie ou de chimiothérapie à haute dose (données non disponibles pour 15 patientes). 28 grossesses ont été rapportées chez 15 femmes dont 4 grossesses obtenues dans le cadre d'un programme de procréation médicalement assistée pour une patiente présentant une insuffisance ovarienne primaire avérée.

Chez les hommes, la fonction biologique gonadique a été évaluée chez 121 patients, 10,8 ans (intervalle=1-33) après le diagnostic avec des mesures des niveaux de FSH (n=121), LH (n=119) et testostérone (n=85). Un taux élevé de FSH a été rapporté chez 16 patients (13%) : 3 traités dans l'étude LMB84, 5 dans l'étude LMB89, 3 dans l'étude LMB96 et 5 dans l'étude LMB2001. Un faible taux de FSH a été mesuré chez 6 patients : 1 dans le LMB84, 2 dans le LMB89, 2 dans le LMB96 et 1 dans le LMB2001. Des anomalies du taux de LH ont été signalées chez 14 patients (LH faible 10 patients, LH élevé 4 patients) (12 %) : 2 dans le LMB84, 2 dans le LMB89, 5 dans le LMB96 et 5 dans le LMB2001. Un taux élevé de FSH n'était pas associé à des anomalies de la LH.

Un faible taux de testostérone a été mesuré chez 6 patients (7%) : 2 dans le LMB96 et 4 dans le LMB2001. Une altération de ces trois paramètres (taux bas) a été observée chez seulement un patient traité dans le groupe C SNC- du LMB2001, nécessitant une supplémentation en testostérone pour un retard pubertaire à l'âge de 14 ans. Les données sont résumées dans le **tableau-9**.

Une analyse du spermogramme était disponible pour 16 patients à un âge médian de 21 ans (intervalle=17-40), 15 ans (3-33) après le diagnostic. 11 patients présentaient une altération des paramètres spermatiques (oligoasthénospermie), dont 7 patients sans anomalie des taux de FSH/LH/Testostérone (données non disponibles pour 2 patients).

Tableau 9 : Caractéristiques cliniques et données sur le traitement du cancer chez les patients présentant une anomalie hormonale en lien avec la fertilité

Fertilité	FSH	LH	Testostérone	Anomalies FSH, LH, testostérone	
Patients (n)		121	119	85	1
Âge médian au bilan (années, intervalle)		20 (12.6-38.5)	20.26 (8.58-39.57)	19.9 (13.9-34.46)	14.52
Délai médian post diagnostic (années, intervalle)		10.6 (1-28.3)	11.18 (2.18-32.98)	9.38 (2.8-18.43)	8
Anomalies	Elevé	Bas	Anomalies	Bas	
Patients (n)	16	6	14	6	1
Radiothérapie	2/16	Non	Non	Non	Non
Protocole					
LMB84	3	1	2	0	0
LMB89	5	2	2	0	0
LMB96	3	2	5	2	0
LMB2001	5	1	5	4	1 (SNC-)
Nombre de grossesses	1	0	3	0	0
Traitements	Non	1	Non	Non	Testostérone injection

Abréviations LMB= lymphome à cellules B matures, SNC : système nerveux central

4.3.11 Pathologies immunitaires et infectieuses

Parmi les 446 patients inclus, 4 patients ont développé un LMB dans un contexte de déficit immunitaire connu (2 patients transplantés hépatiques pour atresie des voies biliaires dans la première année de vie, 1 VIH et 1 patient suivi pour un déficit en IL-10 récepteur greffé secondairement après la prise en charge pour le LMB). De plus, au cours du suivi 1 patient est décédé d'une infection grave à EBV probablement dans le cadre d'un déficit immunitaire associé.

2 patients ont développé une hépatite B chronique et un patient une hépatite C dans un contexte post-transfusionnel. Parmi l'ensemble des données disponibles (SNDS, données FCCSS, dossiers médicaux), aucun patient n'a été identifié comme ayant un déficit immunitaire ou nécessitant un traitement par immunoglobulines IV.

Parmi les 433 patients vivants aux dernières nouvelles, 3 patients souffrent d'une maladie chronique (maladie de Behçet, maladie de Crohn, hyper éosinophilie idiopathique).

4.3.12 Pathologies auditives et visuelles

Une surdité unilatérale ou bilatérale a été diagnostiquée chez 4/446 patients (0,9%) (1 traité dans le groupe C du LMB89 avec RT crânienne, 1 dans le LMB84 bras long et 2 dans le groupe B du LMB96 sans RT). Une cataracte a été décelée chez 2/446 patients (1 dans le LMB89 avec RT crânienne et 1 dans le LMB84 bras long sans RT) et une cécité unilatérale ou bilatérale est survenue chez 3 patients (1 dans le protocole LMB84 bras long avec atrophie du nerf optique, 1 dans le LMB01 groupe C avec atteinte du système nerveux central et 1 dans le LMB89 avec RT crânienne).

4.3.13 Pathologies neurologiques

Des symptômes neurologiques ont été observés chez 10/446 patients (2,2%). Sept patients (1,6%) ont développé une épilepsie dans les 2 à 5 ans suivant le diagnostic, dont 4 étaient encore sous traitement lors du dernier suivi. Deux d'entre eux avaient été traités dans l'étude LMB84 (l'un d'entre eux présentait des troubles psychiatriques associés de type comportemental), 2 dans l'étude LMB89, 1 dans le groupe B de l'étude LMB96 et 2 dans l'étude LMB01, tous sans radiothérapie crânienne, mais l'un d'entre eux présentait une atteinte du système nerveux central. Les données sont disponibles dans le **tableau-10**.

Les autres événements neurologiques étaient des séquelles de la maladie initiale (paralysie spastique, hypoesthésie de la cuisse gauche, énurésie).

Tableau 10 : Caractéristiques cliniques et données sur le traitement du cancer chez les patients présentant une pathologie neurologique

Pathologie neurologique	Patient n°1	Patient n°2	Patient n°3	Patient n°4	Patient n°5	Patient n°6	Patient n°7
Type	Epilepsie	Epilepsie	Epilepsie	Epilepsie	Epilepsie	Epilepsie	Epilepsie
Irradiation cérébrale	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Autres facteurs de risque	Troubles du comportement	Méningiome intra-ventriculaire	Non	Non	Non	Non	Non
Protocole	LMB84 long	LMB84 long	LMB89 Groupe A	LMB89 Groupe B	LMB96 Groupe B	LMB2001 Groupe C SNC+	LMB2001 Groupe B
Méthotrexate Dose cumulée (mg/m2)	15000	15000	0	15000	12000-15000	32000	12000
Cytarabine Dose cumulée (mg/m2)	1950	1950	0	1000	1000	25500	1000
IT (nombre)	10	10	0	10	7-8	13	9
Délai médian entre le diagnostic et la pathologie (<i>années</i>)	2	NS	5	NS	NS	4	3
Age à la pathologie neurologique (<i>années</i>)	6	NS	19	NS	NS	18	15
Traitement aux dernières nouvelles	Oui	Décédé	Oui	NS	Non	Oui	Oui

Abréviations : LMB= lymphome à cellules B matures, IT : intra thécale, SNC : système nerveux central

4.3.14 Pathologies psychiatriques

16/446 événements psychiatriques selon la classification DMS-5 ont été décrits (3,6%) (troubles anxieux =3 ; troubles dépressifs n=1 ; troubles du comportement n=4 ; troubles alimentaires de type anorexie n=2 ; troubles addictifs aux cannabinoïdes n=1, délires paranoïaques n=1 ; narcolepsie cataplexie n=1 ; syndrome d'hyperactivité n=2, troubles neurocognitifs n=1). Tous ces patients ont reçu du méthotrexate IV à une dose cumulée de 12-24g/m², combiné pour 4 d'entre eux à une perfusion de cytarabine à haute dose. Ils ont tous reçu une chimiothérapie intra thécale.

Des questionnaires sur la fatigue (PICHOT) et la qualité de vie (SF-12, FACT-Cog) ont été complétés par 74 patients (LMB84=15, LMB89=24, LMB 96= 16, LMB2001 =19) lors d'une consultation de suivi à long terme. Parmi eux, 11 patients ont été pris en charge à l'Institut Curie et 63 à l'Institut Gustave Roussy. L'âge médian à l'administration du questionnaire était de 34,5 ans (intervalle=19,4-49,2) avec un délai médian post-diagnostic de 26 ans (9,15-36,5). Les questionnaires sont disponibles en **annexe 2**.

Le score de fatigue PICHOT a été considéré comme anormal si le résultat était supérieur à 22. 2/74 patients affichaient un score anormal de 23 et 32. L'un d'entre eux avait été traité initialement dans le protocole LMB2001 et suivi secondairement pour un second cancer (lymphome B diffus à grandes cellules). Le second patient avait été traité dans le protocole LMB 89 et pris en charge pour des troubles anxieux majeurs nécessitant un traitement par Seroplex et Xanax.

Le questionnaire SF-12 a été évalué conformément aux recommandations. (47) Il est divisé en 2 sous-échelles, le score de poids physique et le score de poids mental, les résultats étant exprimés en moyenne et en déviation standard. Plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie. Tous les patients ont complété le questionnaire. Le score moyen de poids physique était de 52(8,2) et le score moyen de poids mental de 43.7(10,6). 3 patients (LMB84=1, LMB89=1, LMB2001 =1) avaient un faible score de poids physique (intervalle=25,9-32). Parmi ces 3 patients, un a été pris en charge pour un second cancer (lymphome B diffus à grandes cellules) et un pour de multiples complications post-greffe de cellules souches (IOP, alopecie, lombalgie, ostéopénie, goitre multinodulaire). 8 patients (LMB89=3, LMB 96=3, LMB2001=2) avaient un score de poids mental faible (23,4-29). Parmi eux, un patient a été traité pour un second cancer (lymphome B diffus à grandes cellules) et un autre pour une anxiété majeure nécessitant un traitement médicamenteux.

Le questionnaire FACT-Cog a été scoré selon les recommandations (48). Il est divisé en 4 sous-catégories (PCI= déficiences cognitives perçues, other = commentaires d'autres personnes, PCA= capacités cognitives perçues, QOL= impact des déficiences perçues sur la qualité de vie). Chaque score est exprimé sous la forme d'une moyenne et d'une déviation standard. Plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie. Le total moyen est de 111(20). 4 patients (LMB89=1, LMB 96= 1, LMB2001 =2) ont présenté un score de qualité de vie faible (intervalle=53-66). Parmi eux, un patient est pris en charge pour une hypertension, un syndrome

d'apnée du sommeil, une dyslipidémie et est traité pour une anxiété majeure, et un autre patient a été traité pour un second cancer (lymphome B diffus à grandes cellules). Les résultats sont disponibles dans le **tableau-11**.

Tableau 11 : description des patients ayant répondu aux questionnaires

	Patients	%
Médiane de suivi (années, intervalle)	26 (9.15-36.5)	
Age médian aux dernières nouvelles (années, intervalle)	34.5 (19.4-49.2)	
Protocole Chimiothérapie	74	
LMB84	15	20
LMB89	24	32
LMB96	16	22
LMB2001	19	26
PICHOT	N=74	
Score Pichot anormal (>22)	2	2,7
SF-12	N=74	
Physique (moyenne, DS)	52 (8.2)	
Mental (moyenne, DS)	43.7 (10.6)	
FACT-Cog	N=68	
Total : (max 132)		
Moyenne, DS	111 (20)	
Médiane, range	119 (53-132)	
PCI (moyenne, DS) (0-72)	61.5 (10.7)	
Other (moyenne, DS) (0-16)	14.8 (2.1)	
PCA (moyenne, DS) (0-28)	21.7 (5.2)	
QOL (moyenne, DS) (0-16)	13.2 (4)	

Abréviations : LMB : lymphome à cellules B matures, DS : déviation standard, PCI : déficiences cognitives perçues, PCA : capacités cognitives perçues, QOL : impact des déficiences perçues sur la qualité de vie

4.3.15 Données socio-économiques

Parmi les 282 patients âgés de plus de 18 ans aux dernières nouvelles, des données socio-économiques étaient disponibles pour 228 d'entre eux. Dans leur grande majorité ils étaient actifs professionnellement (n=109, 48%) ou étudiants (n=111, 49%). Un seul patient était en invalidité. Le niveau d'éducation était disponible pour 184 patients : 88 (48%) avaient obtenu un diplôme universitaire de haut niveau et 60 (32%) un niveau secondaire.

4.3.16 Autres effets secondaires à long terme

Un patient a développé une thrombose portale se compliquant d'une hypertension portale avec des varices œsophagiennes et d'un cavernome portal dans l'année suivant la prise en charge. Ce patient avait été traité dans le protocole LMB 2001 groupe B sans irradiation ni intensification thérapeutique par auto HSCT. D'autres pathologies digestives ont été rapportées chez 8 patients incluant 3 occlusions digestive sur bride secondaire à une chirurgie abdomino pelvienne et 5 patients présentant des diarrhées dans un contexte de colectomie.

Une alopecie persistante a été observée chez 5 patients : 3 traités dans le LMB89 avec radiothérapie cérébrale et 2 traités dans le protocole LMB84 avec auto HSCT.

Une anomalie de développement dentaire (anomalie de l'émail dentaire et une perte spontanée des dents) a été observé chez 1/446 patients sans irradiation cérébrale ou chimiothérapie à haute dose.

Une patiente a été traitée pour une pathologie rhumatologique (lombalgies chroniques) nécessitant un traitement antalgique morphinique dans un contexte d'ostéopénie post traitement par auto HSCT.

5 DISCUSSION

Le but de notre travail était d'étudier la mortalité et la morbidité à long terme des patients traités en Ile de France pour un lymphome à cellules B matures et inclus dans les protocoles LMB 84-86, LMB89, LMB96, et LMB2001 survivants à 1an du diagnostic. Dans notre cohorte, nous avons rapporté une excellente survie sans événement et OS à 10 ans.

En termes de morbidité à long terme, 83 patients (19%) de notre échantillon ont développé au moins un événement CTACE ≥ 3 , avec une médiane d'un événement par patient, principalement chez les patients traités dans les protocoles LMB89 et LMB2001. En comparaison aux autres patients pris en charge pour un cancer dans l'enfance. (42), notre cohorte présente moins d'effets secondaires tardifs que les autres cohortes de patients. Néanmoins, par rapport à la population générale de même âge, de même sexe et de même région l'analyse des couts de santé (hospitalisation, consommation de soins, consommation de médicaments) pointe un surcoût chez nos patients. Ces données sont compatibles avec un sur risque de pathologies à distance dans notre cohorte en comparaison à la population générale. Nos données sont en accord avec celles de Bejarano-Quisoboni et al qui signalait un risque de surcout de santé pour les patients pris en charge pour un second cancer notamment en cas de tumeur cérébrale.(43). Cependant, l'analyse des couts de santé révèle aussi une diminution des couts en fonction des protocoles, probable reflet de l'évolution bénéfique des protocoles (décroissance des doses cumulées de chimiothérapie, abandon de la radiothérapie).

Les principaux événements concernaient la survenue de second cancer, de pathologies cardiovasculaires, endocriniennes, neurologiques et psychiatriques.

Un second cancer, y compris une récurrence à distance du lymphome B a été observé dans 4 % de notre cohorte. C'est l'effet à long terme le plus fréquemment observé dans notre étude. Il s'agissait principalement de récurrences à distance de lymphome de Burkitt ou lymphome B diffus à grandes cellules ainsi que de carcinomes. Compte-tenu de ces récurrences se pose la question d'une pathologie immunitaire sous-jacente. En effet, le lymphome de Burkitt survient volontiers chez les patients immunodéprimés tout comme le VIH (44) mais aussi dans le cadre de transplantation d'organe solide.(45) Une association entre la survenue de lymphome de Burkitt et un déficit immunitaire commun variable a aussi été rapportée.(46) Dans notre cohorte, 4 patients présentaient une immunodépression connue au diagnostic (1patient VIH, 2 patients transplantés hépatiques, 1 déficit en IL-10 récepteur) et 1 patient est décédé secondairement à une infection grave à EBV probablement dans le cadre d'un déficit immunitaire. Ces patients n'ont pas présenté de récurrence à distance de lymphome B. De plus, aucun de nos patients autres que ceux cités n'a été identifié dans les bases nationales comme ayant été traités pour un déficit immunitaire ou ayant nécessité une perfusion d'immunoglobulines. Cette hypothèse semble donc peu probable. L'hypothèse principale reste celle d'une anomalie génétique prédisposante. Un syndrome de prédisposition génétique a été identifié chez un seul patient porteur d'une mutation responsable du syndrome de Lynch, mais l'analyse génétique systématique de ces patients reste en attente. Du matériel (salivaire et sanguin) est accessible pour 3 de nos patients pour un travail ultérieur.

En ce qui concerne les effets secondaires neurologiques, 1,6% de nos patients ont développé une épilepsie dans les 2 à 5 ans après le traitement. La prévalence de l'épilepsie en France chez les 15-54ans est de 4-6 pour 1000.(47) Notre population semble donc avoir un sur risque d'épilepsie à distance. Nos données rejoignent celles observées par l'équipe de Ehrhardt et al qui retrouvent un sur risque d'évènements neurologiques notamment d'épilepsie, en particulier chez les patients avec atteinte du système nerveux central initial ou les formes leucémiques. (21). Les protocoles LMB inclus une chimiothérapie par Méthotrexate et Cytarabine à haute dose dans les cas les plus sévères ainsi qu'une radiothérapie cérébrale dans de très rares cas. Ces 3 traitements qui ont permis d'allonger la survie des patients sont bien connus comme présentant un potentiel effet neurotoxique, et ce principalement par des effets neurocognitifs à distance.(48–50) Dans notre cohorte, 6 patients sur 7 ont reçu du méthotrexate à une dose > 12g/m² et seulement un patient de la cytarabine à haute dose. Aucun patient n'a été traité initialement par radiothérapie cérébrale à 24GY. Compte tenu de ces observations nous pourrions nous interroger sur la toxicité à long terme de la chimiothérapie intra thécale car 6 patients sur 7 de notre cohorte ont reçu de la chimiothérapie intra thécale. Des études sont nécessaires pour évaluer ce risque à distance.

Dans notre cohorte, 3,6% des patients ont développé une pathologie psychiatrique à distance de la prise en charge. Le principal trouble observé est celui de la dépression/ anxiété. En effet, 4 patients ont présenté un trouble anxieux majeur ou un épisode dépressif caractérisé soit 8,9 pour 1000. En population générale, on estime que les pathologies psychiques et psychiatriques touchent 1 adulte sur 5 au cours d'une vie, majoritairement dominées par les épisodes dépressifs caractérisés (1 adulte sur 10). (51). Le rapport INSEE sur la santé mentale en France nous indique que 6,7 pour 1000 personnes ont nécessité en 2014 une prise en charge psychiatrique pour un trouble anxieux.(52) En comparaison à ces données, notre population semble avoir un sur risque de troubles anxio dépressifs à distance. Nos données sont en accord avec celles publiées par Berger et al qui comparaient l'état de santé mental de patients pris en charge pour un cancer dans l'enfance à ceux de la population générale. Cette étude mettait en lumière un sur risque de pathologies anxio dépressives ainsi que de troubles de l'humeur ou de pathologies addictives chez les patients pris en charge pour un cancer dans l'enfance.(53).

Concernant l'état des lieux sur la santé mentale de nos patients, des données issues de questionnaires étaient disponibles pour 74 d'entre eux. L'analyse du questionnaire FACT-Cog qui s'intéresse à la qualité de vie des patients en fonction de leurs plaintes cognitives permet d'établir un score moyen de 111 similaire à celui de la population générale (110,7). (54) En revanche, si on s'intéresse au SF-12 qui se divise en 2 sous échelles l'une permettant d'évaluer l'impact du « poids physique » (douleurs, limitation dans les activités du quotidien, impact sur la vie sociale) et du « poids mental » (manque d'énergie, sentiment de tristesse, limitation dans les activités quotidiennes, retentissement sur la vie sociale) sur la qualité de vie, on retrouve un score de poids physique à 52(8,2) et un score de poids mental à 43,7(10,6) dans notre population. En comparaison à la population française de même âge, le score de retentissement physique n'indique pas de franche différence (52,9(6)). En revanche, il existe un écart quant au score de poids mental plus faible que dans la population française de même âge 48,4(9,5) indiquant une qualité de vie altérée chez nos patients secondaire à une détérioration de leur santé mentale.(55)

Toutes ces données sur l'état psychologique et psychiatrique de nos patients semblent indiquer un sur risque de pathologies psychiatriques à distance de la prise en charge notamment des troubles anxieux ainsi que d'une altération de la qualité de vie secondaire à un mal-être psychique. L'ensemble de ces observations doivent nous amener à ne pas minimiser ce risque du fait d'un protocole de chimiothérapie court. En effet, il s'agit dans tous les cas d'un événement intense et brutal. L'amélioration de nos pratiques a permis d'améliorer la morbi mortalité avec une santé physique à distance excellente mais le traumatisme pour ces patients reste intense et doit retenir notre attention même à distance de la guérison.

Malgré ces observations sur une probable altération de l'état de santé mentale de notre population, le niveau d'éducation ne semble pas impacté défavorablement. En effet, le niveau d'étude de nos patients semble être plus élevé que celui de la population générale. 48% de nos patients ont atteint un niveau d'étude supérieur complet alors qu'il est de 44% dans la population générale.(56)

Une pathologie cardiaque a été détectée chez seulement 3 patients (péricardites récidivantes, anomalie du rythme cardiaque) et une anomalie échographique transitoire chez 3 sujets. Ces individus ont reçu une dose cumulée de Doxorubicine de 180-240mg/m². Ces résultats sont encourageants et soulignent l'impact des stratégies de protection cardiaque mises en place tout au long de l'évolution des protocoles (réduction de dose, augmentation de la durée des perfusions). La cardiotoxicité liée à la Doxorubicine pour sa part, apparaît plutôt tardivement.(57) La phase de suivi de nos patients est de 10 ans, ce qui est peut-être trop court pour voir apparaître une toxicité et représente une limite de notre travail. Nos patients nécessitent donc une surveillance régulière afin de déceler les premiers signes de défaillance sans délai.

Des anomalies métaboliques (dyslipidémie, diabète) ont été décelées chez 4 patients jeunes (28-33ans), en association avec d'autres facteurs de risques cardio-vasculaires et de syndrome métabolique (obésité, hypertension, syndrome d'apnée du sommeil). Parmi ces 4 patients des données concernant l'IMC au diagnostic étaient disponibles pour un seul patient qui présentait un surpoids au diagnostic Aucun d'entre eux n'a été exposé à la radiothérapie, mais tous ont reçu des corticostéroïdes à chaque cure (60 mg/m²). En population générale il est largement reconnu que l'exposition à de fortes doses de corticoïdes peut être responsable d'insulino résistance, de diabète et de dysfonction métabolique. Selon la littérature, il existe un risque accru de syndrome métabolique et de diabète chez les patients traités pour un cancer dans l'enfance, notamment en cas de traitement pour une leucémie aigüe lymphoblastique, principalement secondaires à une radiothérapie corps entier dans le conditionnement pré greffe. (58) En France, la prévalence du syndrome métabolique chez les patients de 30-64 ans est de 11-16% en fonction du sexe. La littérature et nos données semblent indiquer que l'utilisation des corticoïdes pourrait jouer un rôle dans la survenue d'une pathologie métabolique à long terme notamment en cas de surpoids ou d'obésité au diagnostic mais il est discutable et est à confronter à d'autres travaux.(59)

Pour terminer, l'étude de l'état nutritionnel de notre cohorte a mis en évidence une relation entre un indice de Waterloo bas (dénutrition) au moment du diagnostic et un IMC bas lors de la dernière visite médicale. Par ailleurs, la perte de poids au cours de la chimiothérapie et l'ajout

d'une sonde nasogastrique pendant le traitement n'étaient pas corrélés à un regain d'IMC à distance. Ces observations pourraient nous permettre de modifier nos pratiques concernant la mise en place de la sonde nasogastrique, en fonction du stade nutritionnel initial et non selon la perte de poids lors de la chimiothérapie.

En dépit de toutes ces données, notre travail comporte quelques limites, celles relatives au suivi des patients car le recul de notre travail n'est que de 10ans mais aussi celles du recrutement des patients revus en consultation de suivi à long terme ayant été principalement inclus dans les protocoles les plus récents.

6 CONCLUSION

Pour conclure, notre travail nous a permis de constituer la plus grande cohorte multicentrique francilienne de patients pris en charge pour un lymphome à cellules B matures, avec des données de suivi rétrospectives et prospectives ainsi que de l'utilisation de plusieurs sources de données (SNDS, FCCSS, dossiers médicaux, consultation de suivi à long terme). Par ailleurs, notre travail se base sur des données objectives de santé ce qui représente une force.

L'analyse de notre large cohorte de survivants à 1 an après le traitement dans les études LMB a révélé une excellente survie des patients associée à peu d'événements cardiaques, rénaux et endocriniens. En revanche, nos patients présentent un risque neurologique accru à long terme, notamment d'épilepsie ainsi qu'un sur risque de pathologies psychologiques et psychiatriques. Notre étude a aussi permis l'évaluation du statut nutritionnel d'une grande cohorte de patients avec des données de suivi. Ceci a permis la remise en question des pratiques de pose de sonde nasogastrique pour renutrition au moment de la prise en charge de la maladie.

A la lumière de nos résultats, nous recommandons un suivi régulier des survivants du LMB avec des explorations cardiologiques, rénale tous les 5 ans. Une attention particulière doit être portée sur le suivi neurologique et psychologique de ces patients. Nos explorations et conclusions serviront de base à l'étude du suivi à long terme des patients traités dans l'inter B-NHL et plus particulièrement au suivi des effets à long terme du rituximab.

7 BIBLIOGRAPHIE

1. L'Institut national du cancer publie son deuxième rapport sur la lutte contre les cancers pédiatriques en France [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <http://pediatrie.e-cancer.fr/actualites/l-institut-national-du-cancer-publie-son-deuxieme-rapport-sur-la-lutte-contre-les-cancers-pediatriques-en-france>
2. SPF. Incidence des cancers de l'enfant en France : données des registres pédiatriques nationaux, 2000-2004 [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/incidence-des-cancers-de-l-enfant-en-france-donnees-des-registres-pediatriques-nationaux-2000-2004>
3. (PDF) Objectifs et organisation de la surveillance à long terme après un cancer dans l'enfance [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/277561971_Objectifs_et_organisation_de_la_surveillance_a_long_terme_apres_un_cancer_dans_l%27enfance
4. Berche P, Lefrère JJ. La quête du docteur Denis Burkitt. *Hématologie*. 1 janv 2010;16(1):24-8.
5. Afanas N, Carvalho M, Almeida M, Costa V, Silva I, Oliva T. [Burkitt's lymphoma]. *Acta Med Port*. 2011;24(5):735-8.
6. 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.
7. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2015;33(27):2963-74.
8. studylibfr.com [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Protocole LMB 2001. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/555046/protocole-lmb-2001>
9. Cairo MS, Spoto R, Gerrard M, Auperin A, Goldman SC, Harrison L, et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥ 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 févr 2012;30(4):387-93.
10. Progrès thérapeutiques dans les leucémies aiguës lymphoblastiques et les lymphomes stade IV de type Burkitt chez l'enfant – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/progres-therapeutiques-dans-les-leucemies-aigues-lymphoblastiques-et-les-lymphomes-stade-iv-de-type-burkitt-chez-lenfant/>
11. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. janv 1991;9(1):123-32.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. 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 - PubMed [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17138821/>
16. Minard-Colin V, Auperin A, Pillon M, Burke A, Anderson JR, Barkauskas DA, et al. Results of the randomized Intergroup trial Inter-B-NHL Ritux 2010 for children and adolescents with high-risk B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and mature acute leukemia (B-AL): Evaluation of rituximab (R) efficacy in addition to standard LMB chemotherapy (CT) regimen. *J Clin Oncol*. 20 mai 2016;34(15_suppl):10507-10507.
17. COG_LTFU_Guidelines_v5.pdf [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG_LTFU_Guidelines_v5.pdf
18. Folio M. Les types de complications [Internet]. SFCE - Société Française Cancers Enfant. 2020 [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: https://sf-cancers-enfant.com/apres_le_cancer/sante-physique-2/sante-physique-types-de-complications/
19. Ng AK, LaCasce A, Travis LB. Long-term complications of lymphoma and its treatment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mai 2011;29(14):1885-92.
20. Mittal N, Kent P, Mittal N, Kent P. Long-Term Survivors of Childhood Cancer: The Late Effects of Therapy. In: *Pediatric Cancer Survivors* [Internet]. IntechOpen; 2017 [cité 3 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/55168>
21. Ehrhardt MJ, Chen Y, Sandlund JT, Bluhm EC, Hayashi RJ, Beckett K, et al. Late Health Outcomes After Contemporary Lymphome Malin de Burkitt Therapy for Mature B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2019;37(28):2556-70.
22. Nathan PC, Nachman A, Sutradhar R, Kurdyak P, Pole JD, Lau C, et al. Adverse mental health outcomes in a population-based cohort of survivors of childhood cancer. *Cancer*. 1 mai 2018;124(9):2045-57.
23. Stuber ML, Meeske KA, Krull KR, Leisenring W, Stratton K, Kazak AE, et al. Prevalence and predictors of posttraumatic stress disorder in adult survivors of childhood cancer. *Pediatrics*. mai 2010;125(5):e1124-1134.
24. Secondary malignant neoplasms after childhood cancer - PubMed [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21413830/>

25. Mancilla TR, Iskra B, Aune GJ. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Children. *Compr Physiol.* 12 juin 2019;9(3):905-31.
26. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med.* 21 mars 1991;324(12):808-15.
27. Daetwyler E, Bargetzi M, Otth M, Scheinemann K. Late effects of high-dose methotrexate treatment in childhood cancer survivors—a systematic review. *BMC Cancer.* 14 mars 2022;22:267.
28. van der Plas E, Nieman BJ, Butcher DT, Hitzler JK, Weksberg R, Ito S, et al. Neurocognitive Late Effects of Chemotherapy in Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia: Focus on Methotrexate. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry J Acad Can Psychiatr Enfant Adolesc.* 2015;24(1):25-32.
29. Hamre H, Kiserud CE, Ruud E, Thorsby PM, Fosså SD. Gonadal function and parenthood 20 years after treatment for childhood lymphoma: A cross-sectional study. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(2):271-7.
30. Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, Nervo A, Biasin E, Ciccone G, et al. Gonadal status in long-term male survivors of childhood cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* mai 2016;142(5):1127-32.
31. Stillwell TJ, Benson RC. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. A review of 100 patients. *Cancer.* 1 févr 1988;61(3):451-7.
32. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, et al. Bladder and Kidney Cancer Following Cyclophosphamide Therapy for Non-Hodgkin's Lymphoma. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 5 avr 1995;87(7):524-31.
33. van de Velde ME, Kaspers GL, Abbink FCH, Wilhelm AJ, Ket JCF, van den Berg MH. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* juin 2017;114:114-30.
34. Hijjiya N, Ness KK, Ribeiro RC, Hudson MM. Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: Current findings and issues. *Cancer.* 2009;115(1):23-35.
35. Kadan-Lottick NS, Zeltzer LK, Liu Q, Yasui Y, Ellenberg L, Gioia G, et al. Neurocognitive Functioning in Adult Survivors of Childhood Non-Central Nervous System Cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 16 juin 2010;102(12):881-93.
36. Green DM, Zhu L, Wang M, Ness KK, Krasin MJ, Bhakta NH, et al. Pulmonary Function after Treatment for Childhood Cancer. A Report from the St. Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Ann Am Thorac Soc.* sept 2016;13(9):1575-85.
37. Green DM, Liu W, Kutteh WH, Ke RW, Shelton KC, Sklar CA, et al. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol.* oct 2014;15(11):1215-23.
38. Einhorn N. pulmonarypulmonary. *Cancer.* févr 1978;41(2):444-7.
39. Versluys AB, Bresters D. Pulmonary Complications of Childhood Cancer Treatment. *Paediatr Respir Rev.* janv 2016;17:63-70.

40. Coura CF, Modesto PC. Impact of late radiation effects on cancer survivor children: an integrative review. *Einstein*. 2016;14(1):71-6.
41. Armstrong GT, Stovall M, Robison LL. Long-Term Effects of Radiation Exposure among Adult Survivors of Childhood Cancer: Results from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiat Res*. déc 2010;174(6):840-50.
42. Suh E, Stratton KL, Leisenring WM, Nathan PC, Ford JS, Freyer DR, et al. Late mortality and chronic health conditions in long-term survivors of early-adolescent and young adult cancers: a retrospective cohort analysis from the Childhood Cancer Survivor Study. *Lancet Oncol*. mars 2020;21(3):421-35.
43. Bejarano-Quisoboni D, Pelletier-Fleury N, Allodji RS, Lacour B, GrosClaude P, Pacquement H, et al. Health care expenditures among long-term survivors of pediatric solid tumors: Results from the French Childhood Cancer Survivor Study (FCCSS) and the French network of cancer registries (FRANCIM). *PLoS ONE*. 26 mai 2022;17(5):e0267317.
44. Tazi I, Lahlimi FZ. [Human immunodeficiency virus and lymphoma]. *Bull Cancer (Paris)*. oct 2021;108(10):953-62.
45. Dembowska-Bagińska B, Wakulińska A, Daniluk I, Teisseyre J, Jankowska I, Czubkowski P, et al. Non-Hodgkin lymphoma after liver and kidney transplantation in children. Experience from one center. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ*. févr 2020;29(2):197-202.
46. Ho HE, Cunningham-Rundles C. Non-infectious Complications of Common Variable Immunodeficiency: Updated Clinical Spectrum, Sequelae, and Insights to Pathogenesis. *Front Immunol*. 2020;11:149.
47. Nathalie P. *Parcours Épilepsie*. 2022;
48. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, Khan RB, Panetta JC, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mars 2014;32(9):949-59.
49. Duffner PK, Armstrong FD, Chen L, Helton KJ, Brecher ML, Bell B, et al. Neurocognitive and neuroradiologic central nervous system late effects in children treated on Pediatric Oncology Group (POG) P9605 (standard risk) and P9201 (lesser risk) acute lymphoblastic leukemia protocols (ACCL0131): a methotrexate consequence? A report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Hematol Oncol*. janv 2014;36(1):8-15.
50. Alexander TC, Krull KR. Effects of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia on cognitive function in animal models of contemporary protocols: A systematic literature review. *Neurosci Biobehav Rev*. oct 2021;129:206-17.
51. *Synthèse du bilan de la feuille de route — Santé mentale et psychiatrie*. 2023;
52. Dépression et anxiété [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/sante-mentale/depression-et-anxiete>
53. Abadie A, Massoubre C, Casagrande L, Protière A, Buisson-Papet G, Trombert-Paviot B, et al. Prevalence of Psychiatric Complications in Young Adults After Childhood Cancer Treatment:

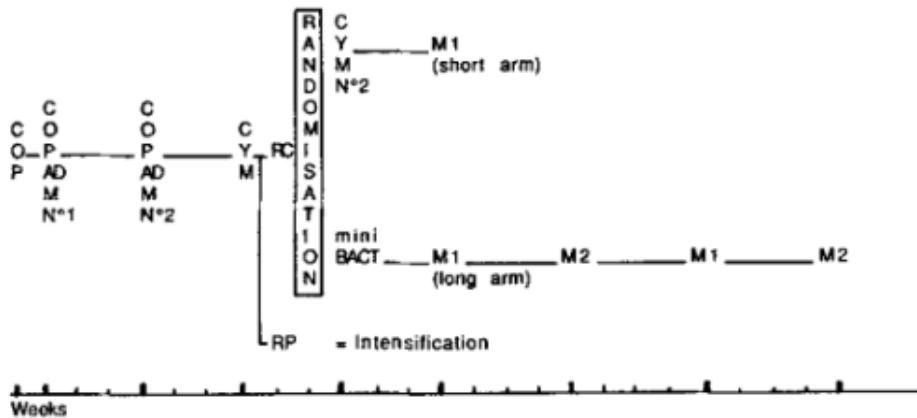
Results of the Long-Term Follow-Up Studies in Oncology. *J Adolesc Young Adult Oncol.* avr 2020;9(2):247-55.

54. Lange M, Heutte N, Morel N, Eustache F, Joly F, Giffard B. Cognitive complaints in cancer: The French version of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog), normative data from a healthy population. *Neuropsychol Rehabil.* 2016;26(3):392-409.
55. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol.* nov 1998;51(11):1171-8.
56. Poulet-Coulibando P, Testas A. le niveau d'études de la population et des jeunes. *L'état Enseign Supér Rech En Fr N°10 - Avril 2017* [Internet]. 7 avr 2017 [cité 11 sept 2023];(10). Disponible sur: https://publication.enseignementsup-recherche.gouv.fr/eesr/10/EESR10_ES_20-le_niveau_d_etudes_de_la_population_et_des_jeunes.php
57. Armenian SH, Gelehrter SK, Chow EJ. Strategies to Prevent Anthracycline-Related Congestive Heart Failure in Survivors of Childhood Cancer. *Cardiol Res Pract.* 2012;2012:713294.
58. van Waas M, Neggers SJCMM, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Components of the metabolic syndrome in 500 adult long-term survivors of childhood cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mai 2010;21(5):1121-6.
59. Friedman DN, Tonorezos ES, Cohen P. Diabetes and Metabolic Syndrome in Survivors of Childhood Cancer. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(2):118-27.

8 ANNEXES

8.1 Annexe 1 : Schémas des protocoles et doses cumulées de chimiothérapie et radiothérapie par protocole

Protocole LMB84 (11)



Protocole LMB89 (12)

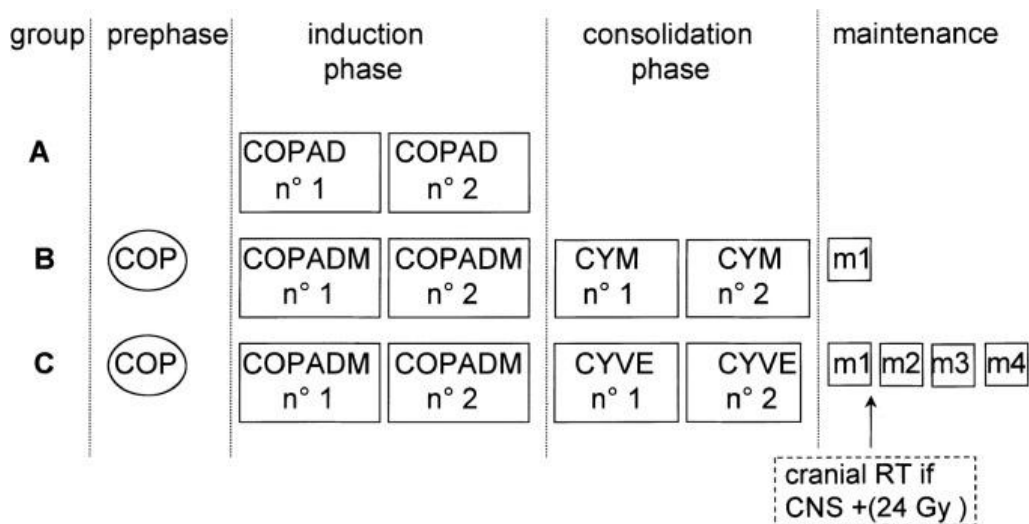


Figure 1 : GROUPE A : stades I réséqués et stades II abdominaux

COPAD-----COPAD

Figure 2 GROUPE B : stades I et II non réséqués, stades III et IV (SNC-, M0 < 25 %)

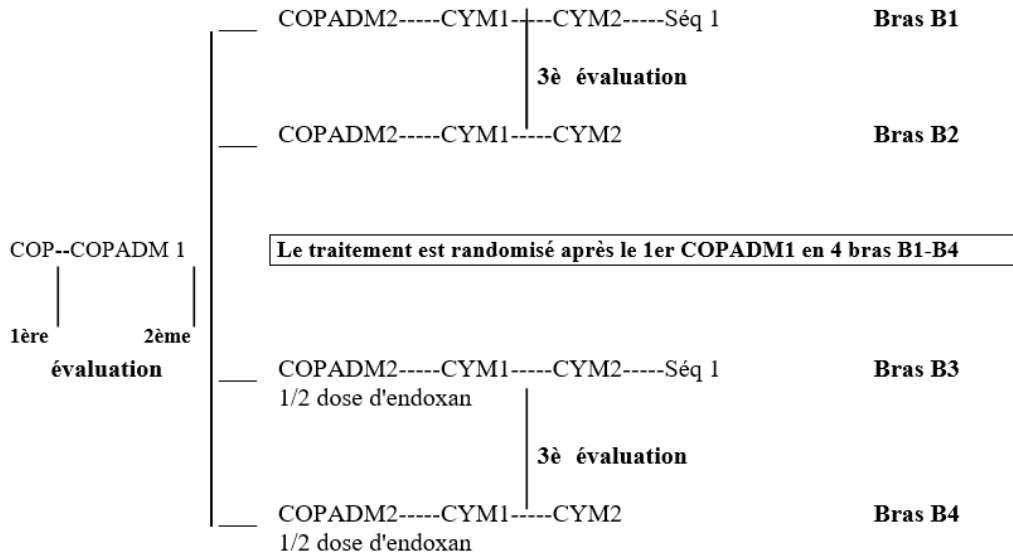
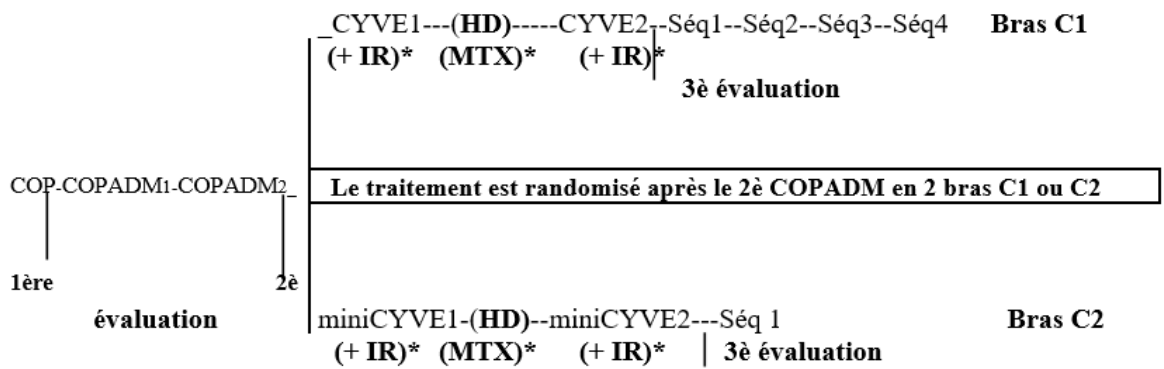


Figure 3 GROUPE C : atteinte médullaire ≥ 25% ou/et neuro-méningée



()* en cas d'atteinte neuroméningée (SNC+)

GROUPE A : stades I réséqués et stades II abdominaux

COPAD-----COPAD

GROUPE B : stades I et II non réséqués, stades III et IV (SNC-, M0 < 25 %) = Bras B4

COP---COPADM n°1 ---COPADM n°2----CYM n°1----CYM n°2-----
| |
1^{ère} évaluation 2^e évaluation

- 1 Si absence de réponse au COP à J7: traitement selon le bras C3 du groupe C
- 2 En cas de tumeur viable persistante après le 1er CYM, continuer le traitement selon le bras C3 du groupe C en commençant au 1er CYVE.

GROUPE C : atteinte médullaire \geq 25% et/ou atteinte neuro-méningée

Sans atteinte neuro-méningée = Bras C1

COP--COPADM1--COPADM2--CYVE n°1--CYVE n°2---Séq1--séq2--séq3--séq4
| |
1^{ère} évaluation 2^e évaluation

Avec atteinte neuro-méningée = Bras C3

COP-COPADM1(24)-COPADM2(24)-CYVE1+*IR-MTXHD*-CYVE2+*IR*-séq1-séq2-séq3-séq4
| |
1^{ère} évaluation 2^e évaluation

Les patients du groupe C qui ne sont pas en RC à la fin du CYVE2 sont considérés comme des échecs du protocole.

Doses cumulées de chimiothérapie et radiothérapie par protocole

Doses cumulées (mg/m ²)	LMB 84 court	LMB 84 long	LMB86 Chimiot hérapie	LMB 86 Greffe	LMB89 A	LMB89 B	LMB89 C	LMB2001 A	LMB2001 B	LMB2001 C1	LMB2001 C3
Vincristine	9	11	11	7	8	9	11	8	5	9	9
Cyclophosphamide	5800	8300	6800	4800	3000	5800	6800	3000	3300	5300	6800
Méthotrexate	15000	15000	24000	16000	0	15000	24000	0	12000	24000	32000
Doxorubicine	180	240	240	120	120	180	240	120	120	240	240
Etoposide	0	0	2500	1600	0	0	2500	0	0	2500	2500
Cytarabine	1000	1950	25500	25500	0	1000	25500	0	1000	25500	25500
Thioguanine	0	1950	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lomustine	0	180	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Melphalan	0	0	0	140	0	0	0	0	0	0	0
Carmustine	0	0	0	300	0	0	0	0	0	0	0
IT (nombre)	9	10	14	9	0	10	11	0	9	10	13
RT	0		Cérébrale +/- testicule 24GY	TBI 36GY	0	0	Cérébrale 24GY	0	0	0	0

Doses cumulées de chimiothérapie et radiothérapie par protocole

Dose cumulée (mg/m2)	LMB96 A	LMB96 B1	LMB96 B2	LMB96 B3	LMB96 B4	LMB96 C1 CNS-	LMB96 C1 SNC+	LMB96 C2 SNC-	LMB96 C2 SNC+
Vincristine	8	7	5	7	5	9	9	7	7
Cyclophosphamide	3000	5800	4800	4300	3300	6800	6800	5800	5800
Méthotrexate	0	150000	12000	15000	12000	24000	32000	24000	32000
Doxorubicine	120	180	120	180	120	240	240	180	180
Etoposide	0	0	0	0	0	2500	2500	800	800
Cytarabine	0	1000	1000	1000	1000	25500	25500	16500	16500
IT (nombre)	0	8	7	8	7	10	12	10	12
RT	0	0	0	0	0	0	0	0	0

8.2 Annexe 2 : questionnaires de fatigue et de qualité de vie

Échelle de fatigue de Pichot (pour l'évaluation de la Fatigue)

(Ref. « Echelles et outils d'évaluation en médecine générale » J. Gardenas et Coll. -Le Généraliste- Supplément du N° 2187; Mars 2002).

La fatigue est une sensation d'affaiblissement physique ou psychique qui survient normalement à la suite d'un effort soutenu, et qui impose la mise au repos.

On parle de fatigue pathologique lorsque la personne se sent handicapée par rapport à son niveau de forme habituel pour effectuer ses activités quotidiennes.

L'échelle subjective de Pichot a été proposée pour mesurer l'importance de ce handicap.

Prénom :	Nom :	Date de naissance:.....
Date du test :	Traitement en cours	

Parmi les huit propositions suivantes, déterminez celles qui correspondent le mieux à votre état en affectant chaque item d'une note entre 0 et 4:

(0 = pas du tout; 1= un peu, 2 = moyennement, 3= beaucoup, 4 = extrêmement)

- Je manque d'énergie..... 0 1 2 3 4

- Tout demande un effort..... 0 1 2 3 4

- Je me sens faible à certains endroits du corps..... 0 1 2 3 4

- J'ai les bras ou les jambes lourdes 0 1 2 3 4

- Je me sens fatigué sans raison..... 0 1 2 3 4

- J'ai envie de m'allonger pour me reposer..... 0 1 2 3 4

- J'ai du mal à me concentrer 0 1 2 3 4

- Je me sens fatigué, lourd et raide 0 1 2 3 4

Total (sur 32) :

Un total supérieur à 22 est en faveur d'une fatigue excessive, vous souffrez peut être d'un sommeil inefficace.

NB. Ce questionnaire aide à mesurer votre niveau général de Fatigue et n'établit pas de diagnostic.

Apportez le à votre médecin pour discuter des causes et des conséquences de cette fatigue dans votre vie.

Questionnaire de la qualité de vie (forme abrégée) SF-12

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est : sf36_1

- 1 Excellente 2 Très bonne 3 Bonne 4 Médiocre 5 Mauvaise

2. En raison de votre état de santé actuel, êtes-vous limité pour :

- des efforts physiques modérés (déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules)? sf36_3_2

- 1 Oui, beaucoup limité 2 Oui, un peu limité 3 Non, pas du tout limité

- monter plusieurs étages par l'escalier ? sf36_3_4

- 1 Oui, beaucoup limité 2 Oui, un peu limité 3 Non, pas du tout limité

3. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique :

- avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ? sf36_4_2

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

- avez-vous été limité pour faire certaines choses ? sf36_4_3

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux ou déprimé) :

- avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ? sf36_5_2

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

- avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ? sf36_5_3

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

5. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont -elles limité dans votre travail ou vos activités domestiques ? sf36_6

- 1 Pas du tout 2 Un petit peu 3 Moyennement 4 Beaucoup 5 Enormément

6. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, indiquez la réponse qui vous semble la plus appropriée.

- y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti calme et détendu ? sf36_9_4

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

- y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti débordant d'énergie ? sf36_9_5

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

- y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti triste et abattu ? sf36_9_6

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé physique ou émotionnel vous a gêné dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ? sf36_10

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

FACT-Fonction Cognitive (version 3)

Vous trouverez ci-dessous une liste de commentaires que d'autres personnes ayant votre problème de santé spécifique ont jugés importants. **Veillez indiquer votre réponse en entourant un seul chiffre par ligne et en tenant compte des 7 derniers jours.**

<u>DÉFICIENCES COGNITIVES PERCUES</u> <u>PAR LE (L'A) PATIENT(E)</u>		Jamais	Environ une fois par semaine	Deux à trois fois par semaine	Presque tous les jours	Plusieurs fois par jour
CogA1	J'ai eu du mal à construire mes pensées.....	0	1	2	3	4
CogA3	Ma pensée a été lente	0	1	2	3	4
CogC7	J'ai eu du mal à me concentrer.....	0	1	2	3	4
CogM9	J'ai eu du mal à trouver mon chemin pour me rendre dans un endroit familier	0	1	2	3	4
CogM10	J'ai eu du mal à me souvenir de l'endroit où j'avais mis des choses, comme mes clés ou mon portefeuille	0	1	2	3	4
CogM12	J'ai eu du mal à me souvenir d'informations nouvelles, comme des numéros de téléphone ou des instructions simples	0	1	2	3	4
CogV13	J'ai eu du mal à me rappeler du nom d'un objet alors que j'étais en train de parler à quelqu'un	0	1	2	3	4
CogV15	J'ai eu du mal à trouver le(s) mot(s) juste(s) pour m'exprimer.....	0	1	2	3	4
CogV16	J'ai utilisé un mauvais mot pour désigner un objet.....	0	1	2	3	4
CogV17b	J'ai eu du mal à exprimer ce que je voulais dire dans mes conversations avec d'autres personnes...	0	1	2	3	4
CogF19	Je suis entré(e) dans une pièce et j'ai oublié ce que j'avais l'intention d'y prendre ou d'y faire	0	1	2	3	4
CogF23	J'ai dû faire de gros efforts pour être attentif(-ve), sinon je faisais des erreurs	0	1	2	3	4
CogF24	J'ai oublié le nom de personnes peu de temps après qu'on me les ait présentées	0	1	2	3	4

FACT-Fonction Cognitive (version 3)

Veillez indiquer votre réponse en entourant un seul chiffre par ligne et en tenant compte des 7 derniers jours.

		Jamais	Environ une fois par semaine	Deux à trois fois par semaine	Presque tous les jours	Plusieurs fois par jour
CogF25	Mes réactions dans des situations de la vie de tous les jours ont été lentes.....	0	1	2	3	4
CogC11	J'ai dû faire plus d'efforts que d'habitude pour garder le fil de ce que je faisais.....	0	1	2	3	4
CogC12	Ma pensée a été plus lente que d'habitude.....	0	1	2	3	4
CogC13a	J'ai dû faire plus d'efforts que d'habitude pour m'exprimer clairement.....	0	1	2	3	4
CogC13b	J'ai dû avoir recours à des listes écrites plus souvent que d'habitude pour ne pas oublier des choses.....	0	1	2	3	4
CogMT1	J'ai du mal à garder le fil de ce que je fais si on m'interrompt.....	0	1	2	3	4
CogMT2	J'ai du mal à faire des allers-retours entre différentes activités qui demandent de la réflexion.....	0	1	2	3	4

Veillez indiquer votre réponse en entourant un seul chiffre par ligne et en tenant compte des 7 derniers jours.

		Jamais	Environ une fois par semaine	Deux à trois fois par semaine	Presque tous les jours	Plusieurs fois par jour
COMMENTAIRES D'AUTRES PERSONNES						
Cog01	Des personnes m'ont dit que je semblais avoir du mal à me <u>souvenir d'informations</u>	0	1	2	3	4
Cog02	Des personnes m'ont dit que je semblais avoir du mal à <u>parler clairement</u>	0	1	2	3	4
Cog03	Des personnes m'ont dit que je semblais avoir du mal à <u>penser clairement</u>	0	1	2	3	4
Cog04	Des personnes m'ont dit que je semblais <u>avoir l'esprit confus</u>	0	1	2	3	4

FACT-Fonction Cognitive (version 3)

Veillez indiquer votre réponse en entourant un seul chiffre par ligne et en tenant compte des 7 derniers jours.

<u>APTITUDES COGNITIVES PERCUES PAR LE (LA) PATIENT(E)</u>		Pas du tout	Un peu	Moyen-nement	Beau-coup	Énormément
CogPC1	J'ai été capable de me concentrer	0	1	2	3	4
CogPV1	J'ai été capable de trouver les mots que je voulais utiliser en parlant à quelqu'un	0	1	2	3	4
CogPM1	J'ai été capable de me souvenir de choses, comme de l'endroit où j'avais laissé mes clés ou mon portefeuille..	0	1	2	3	4
CogPM2	J'ai été capable de me souvenir de faire des choses, comme prendre mes médicaments ou acheter ce dont j'avais besoin	0	1	2	3	4
CogPV1	Je suis capable d'être attentif(-ive) et de garder le fil de ce que je suis en train de faire sans effort supplémentaire	0	1	2	3	4
CogPC11	Mon esprit est aussi vif qu'il l'a toujours été	0	1	2	3	4
CogPC12	Ma mémoire est aussi bonne qu'elle l'a toujours été	0	1	2	3	4
CogPM11	Je suis capable de faire des allers-retours entre deux activités qui demandent de la réflexion	0	1	2	3	4
CogPM12	Je suis capable de garder le fil de ce que je suis en train de faire, même si on m'interrompt	0	1	2	3	4

Veillez indiquer votre réponse en entourant un seul chiffre par ligne et en tenant compte des 7 derniers jours.

<u>IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE</u>		Pas du tout	Un peu	Moyen-nement	Beau-coup	Énormément
CogQ35	Ces problèmes m'ont contrarié(e)	0	1	2	3	4
CogQ37	Ces problèmes ont perturbé ma capacité à travailler	0	1	2	3	4
CogQ38	Ces problèmes ont perturbé ma capacité à faire des choses que j'aime	0	1	2	3	4
CogQ41	Ces problèmes ont perturbé ma qualité de vie	0	1	2	3	4

Résumé

OBJECTIF :

Les protocoles thérapeutiques des lymphomes B matures ont permis une augmentation progressive des taux de survie qui sont maintenant supérieurs à 90% avec des modifications régulières des protocoles (réduction des doses de chimiothérapie et restriction de la radiothérapie) afin de réduire les effets tardifs. Nous avons étudié l'état de santé médico-psycho-social à très long terme des patients traités pour un lymphome à cellules B inclus dans les protocoles LMB 84, 86, 89, 96 et 2001 en Ile-de-France et toujours en vie à un an du diagnostic.

PATIENTS ET MÉTHODES :

Entre 1984 et 2011, 558 enfants ont été traités pour un lymphome à cellules B et inclus dans les études du LMB en Île-de-France, parmi lesquels 446 étaient en vie à 1 an. Les données de santé à long terme incluant la survie, les événements tumoraux et les fonctions cardiaques/rénales/gonadiques ont été collectées rétrospectivement à partir des dossiers médicaux et mises à jour grâce au programme LTFU Gustave Roussy et à l'étude française sur les survivants des cancers de l'enfant (FCCSS, questionnaires et lien avec le système national de données de santé et le registre des décès).

RÉSULTATS :

Avec un suivi médian de 10,2 ans (1-34,3), deux rechutes précoces, dix-huit seconds néoplasmes malins et six décès sont survenus. La survie globale était de 97,7% (95%CI=96-100), et la survie sans évènement de 93,3% (95%CI=90-97) 113 événements de santé graves sont survenus, principalement en raison de SMN (n=18), de troubles neurologiques (n=10 épilepsie 7/10) et de troubles psychiatriques (n=16). Le SMN est survenu en moyenne 11,7 ans après le LMB et comprenait principalement un carcinome (n=6), un second LMB (n=5), LNH (n=1). Il n'y a pas eu d'augmentation du risque d'autres effets à long terme notamment cardiaques et rénaux ni d'impact socio-économique.

CONCLUSION :

Avec l'amélioration des protocoles, le lymphome à cellules B matures est devenu une maladie avec un taux de survie élevé et une faible morbidité, à l'exception des seconds cancers et des effets neurologiques et psychiatriques.

Mots clés :

Lymphome à cellules B matures, études LMB, suivi à long terme, second cancer, effets neurologiques.