

Rta dont l'expression déclenche la réactivation virale. Les transcrits non codants sont essentiellement représentés par les EBERs (EBV-encoded small RNA), les ARN BARTs et les micro-ARN mi-BART et mi-BHRF. Ces produits viraux assurent l'établissement de la latence et la réplication du génome viral dans les lymphocytes B mais peuvent avoir un effet oncogénique direct, favorisant l'émergence d'un clone tumoral. Ils peuvent en effet, contribuer à maintenir un signal de prolifération, acquérir une résistance à l'apoptose, échapper au système immunitaire tout en favorisant un microenvironnement tumoral et une instabilité génétique propice à la tumorigenèse (21,22). Dans le CG où dérivent les cellules de LB, les cellules EBV+ expriment les protéines LMP1, LMP2, EBNA1 et les transcrits non-codant EBERs (Latence II). LMP1 peut induire une expression aberrante du gène AICDA favorisant une instabilité génomique (23) et augmentant le risque de survenue de translocation. LMP1, LMP2, EBNA1 et les transcrits non-codant EBERs exercent également un effet anti-apoptotique sur les cellules infectées (24-27), permettant d'échapper à l'apoptose induite par la surexpression de MYC, conséquence de la translocation chromosomique. A l'état normal, ces cellules vont éteindre l'expression des protéines LMP1 et 2, sortir du CG et se différencier en cellules mémoires qui expriment occasionnellement la protéine EBNA1 au cours du cycle cellulaire ou en plasmocytes aboutissant à un cycle lytique. En revanche, en cas de translocation, la prolifération induite par la surexpression de MYC maintient les cellules en cycle à la sortie du CG, d'où l'expression isolée d'EBNA1 dans les LB (figure 1B). EBV peut également induire par des mécanismes épigénétiques, une dérégulation de l'expression de nombreux gènes contribuant à l'oncogenèse (28-30).

Endehors de la surexpression d'AID induite par les protéines EBNA3C (31) et LMP1 (23) ou des dommages oxydatives d'ADN induits par EBNA1 (32), il existe très peu de données sur l'existence d'un rôle plus direct joué par le virus EBV dans les mécanismes de formation de la translocation chromosomique au cours du LB. Trois conditions sont nécessaires pour qu'une translocation entre deux chromosomes se produise : i) une cassure doubles-brins d'ADN sur les deux chromosomes; ii) une réparation non homologue de ces cassures ; et iii) une proximité spatiale des partenaires de translocation (33). Les cellules eucaryotes sont caractérisées par une organisation hiérarchique de l'architecture nucléaire, les chromosomes et les gènes occupant des positions radiales préférentielles, variables d'un type cellulaire à un autre (34-36). Ces positions peuvent cependant varier au cours de processus physiologiques (différenciation, réplication, réparation de l'ADN...) ou pathologiques (cancers, infections virales...). Dans le noyau des lymphocytes B, MYC et IGH

occupent des compartiments différents, séparés par au moins 40% de l'espace nucléaire (37,38). Ainsi la survenue de la translocation t(8 ;14) du LB entre MYC et IGH dans les lymphocytes B requiert un remodelage de leur architecture nucléaire qui pourrait secondairement induire cette proximité entre MYC et IGH. Nous avons récemment mis en évidence, pour la première fois, un rôle important du cycle lytique d'EBV dans la survenue de cet événement. Nous avons montré que, *in vitro*, la réactivation du virus EBV dans les lymphocytes B infectés de façon latente, augmentait significativement la proximité entre les loci MYC et IGH. En développant un modèle cellulaire expérimental basé sur la technologie d'ingénierie génique CRISPR/Cas9 et dans lequel nous pouvons induire la translocation t(8 ;14) à un niveau détectable par qPCR, nous avons prouvé que la proximité MYC-IGH induite par la réactivation d'EBV augmentait significativement le taux de translocation en cas de cassures doubles brins simultanées sur les deux loci (22). Ces résultats apportent une nouvelle approche de la pathogenèse du LBe (figure 1B). En effet, dans la forme endémique du LB, EBV est associé à différents cofacteurs (*Plasmodium falciparum*, *Euphorbia tirucalli*, et potentiellement Aflatoxine B1) qui partagent tous la capacité de pouvoir réactiver le virus *in vitro* et *in vivo* (voir paragraphes suivants).

### Rôle du *Plasmodium falciparum*

Plusieurs études ont confirmé l'hypothèse d'un lien entre le *Plasmodium falciparum* et le LBe (39-42). Une sensibilité accrue au développement de lymphome a été observée chez les souris exposées de façon chronique au *Plasmodium* (43). Sur le plan épidémiologique, une nette diminution de l'incidence du LBe a été notée parallèlement à l'application des mesures de lutte contre le paludisme (42,44). Le risque de développer un LBe augmenterait également avec le nombre de traitement antérieur anti-palustre et donc avec le nombre d'épisode antérieur de paludisme (40). Des études plus récentes réalisées en Uganda et au Malawi ont montré un risque de développer un LBe 5 à 12 fois plus élevé chez les sujets présentant un taux élevé d'anticorps dirigés contre des extraits de schizontes de *Plasmodium falciparum* (40,42,45).

Dans la pathogenèse du LBe, *P. falciparum* agirait en potentialisant l'effet du virus EBV. En effet, le LBe est 13 fois plus fréquent chez les enfants co-infectés par EBV et *P. falciparum* (42,46,47). En plus d'une stimulation polyclonale des lymphocytes B, *Plasmodium falciparum*, via une interaction du domaine CIDR1 $\alpha$  (Cysteine-rich interdomain region 1  $\alpha$ ) de sa protéine PfEMP1 (*Plasmodium falciparum* erythrocyte membran protein 1) exprimé par les érythrocytes infectés avec les lymphocytes B infectés, favoriserait la réactivation du virus EBV (48,49). Des études sérologiques ont confirmé que les enfants co-infectés par EBV et *Plasmodium falciparum* font

plus d'épisodes de réactivation avec des taux d'IgG anti VCA, anti-EA-D et anti-Zebra plus élevés comparés aux enfants non infectés par *Plasmodium falciparum* (40,50). De plus, une infection aigüe à *Plasmodium falciparum* est associée à des charges virales EBV élevées (Nije 2009, Donati 2006 de Roch 2015). L'augmentation du pool de cellules B infectées par EBV, en conséquence de la réactivation virale, est associée à une diminution de la réponse immunitaire T cytotoxique anti-EBV, également induite par le parasite (51,52). Parallèlement à son rôle de cofacteur du virus EBV, *Plasmodium falciparum* pourrait avoir un effet direct sur la formation de la translocation *MYC-IGH* en induisant une expression aberrante d'AID via une signalisation dépendante du TLR9 (53–55). Ainsi, *Plasmodium falciparum* réactive le virus EBV, favorisant la proximité entre *MYC-IGH* tout en induisant une surexpression d'AID qui introduit des cassures doubles brins d'ADN sur *IGH*. La proximité de *MYC* avec *IGH* augmente le risque d'être simultanément ciblé par AID et donc le risque de translocation (figure 1B).

### Rôle de la plante *Euphorbia tirucalli*

*Euphorbia tirucalli* est une plante très répandue en Afrique, avec une répartition géographique superposable à la ceinture du lymphome. Elle y est utilisée à visée ornementale, médicinale ou parfois les enfants peuvent jouer avec son latex (56). Elle a été plus fréquemment retrouvée dans les maisons des enfants atteints de LBe que dans celles des enfants sains (57–59). Le latex d' *Euphorbia tirucalli* contient une substance, le 4-deoxyphorbol ester (58,60), très proche du promoteur de tumeur TPA, un phorbol ester isolé de l'huile de croton, elle-même extraite à partir d'une autre plante de la famille des *Euphorbiaceae* (61). Ces substances potentialisent le pouvoir transformant d'EBV (62) et induisent la réactivation d'EBV dans les cellules B infectées (59,61,63). Elles sont également capables de moduler l'immunité cellulaire T spécifique anti-EBV (62,64) et même d'induire des réarrangements chromosomiques *in vitro* et *in vivo* (64–66). Ces réarrangements chromosomiques impliquent assez souvent le chromosome 8 avec activation de l'oncogène *MYC* (63,66). *Euphorbia tirucalli* apparaît ainsi comme un cofacteur du virus EBV dans la pathogenèse du LBe essentiellement en induisant la réactivation du virus.

### Un rôle de l'aflatoxine B1 (AFB1) ?

AFB1 est produit par des champignons du genre *Aspergillus* qui sont très répandus en Afrique subsaharienne (67). Il contamine une grande variété de produits agricoles mal conservés tels que le blé, l'arachide, le maïs, le riz... qui sont souvent la base du régime alimentaire dans ces zones géographiques. De plus, une exposition très précoce à l'AFB1, dès la période in utéro est rapportée (68–71). AFB1 est surtout connu pour

son association avec le cancer primitif du foie (72). Son rôle dans l'apparition d'autres cancers (poumon, tube digestif, sein, vésicule biliaire, peau...) a également fait l'objet de diverses études (73), mais il n'existe pas encore de preuves formelles de son implication dans les hémopathies malignes en général et dans le LBe en particulier. Des données expérimentales intéressantes encouragent cependant à approfondir la thèse d'un rôle de l'AFB1 dans le LBe, en collaboration avec le virus EBV. Une étude a démontré *in vitro* et sur des modèles animaux l'aptitude de l'AFB1 à réactiver le cycle lytique d'EBV et la coopération entre AFB1 et EBV dans la transformation des lymphocytes B (74). Des motifs spécifiques de méthylation de l'ADN identifiés dans des lignées cellulaires de LBe EBV-positives ont également été retrouvés dans l'ADN extrait du sang de nourrissons gambiens avec une forte exposition in utero à l'AFB1 (70). Ces données supportent la possibilité de l'implication de l'AFB1 dans le développement du LBe en tant que cofacteur du virus EBV, au même titre que *Plasmodium falciparum* et *Euphorbia tirucalli*. L'AFB1 peut fortement induire une recombinaison mitotique dans des lignées cellulaires lymphomateuses murines (75) et lymphoblastoïdes humaines (76). Ces recombinaisons mitotiques pourraient favoriser la formation de translocations chromosomiques. L'AFB1 peut exercer des effets génotoxiques, mutagéniques et immunosuppresseurs (73,75,77,78), essentiellement par l'intermédiaire des adduits qu'elle forme avec l'ADN (78). Ainsi, un effet direct de l'AFB1 sur les cellules B, indépendamment du virus EBV n'est pas à écarter.

### Conclusion

Le LBe est une pathologie multifactorielle dont les mécanismes de développement sont complexes et étroitement liés à des facteurs infectieux et environnementaux propres à l'Afrique subsaharienne. Certains facteurs émergents comme l'AFB1, nécessitent des études plus poussées en particulier épidémiologiques pour mieux asseoir le lien avec le LBe. Des projets de recherche fondamentale sont également requis pour mieux caractériser les mécanismes d'oncogenèse induits par ces facteurs sur les lymphocytes B des enfants africains. Une meilleure connaissance de ces mécanismes participerait à l'élaboration de stratégies préventives et thérapeutiques. Dans ce sens, la récente mise en place à Dakar d'un centre de référence pour le diagnostic des cancers de l'enfant pourrait beaucoup faciliter la réalisation de ces projets de recherche. En effet, il s'agit d'un projet soutenu par le programme « My Child Matters » de la Fondation Sanofi Espoir et l'Alliance Mondiale Contre le Cancer, en collaboration avec l'Université Cheikh Anta Diop et les hôpitaux universitaires Aristide Le Dantec et Dalal Jamm à Dakar, avec un volet important axé sur la formation et la recherche. ■

**Fatimata Bintou Sall**, Médecin Hématologue au Centre Hospitalier Universitaire Aristide Le Dantec. PhD en Biologie cellulaire et moléculaire (Université Paris Saclay) et Biologie et Pathologies Humaines (Université Cheikh Anta Diop de Dakar). Domaine d'intérêt de recherche : Cancers hématologiques de l'enfant, particulièrement le lymphome de Burkitt et les mécanismes d'oncogènes induits par le virus EBV dans le développement de cette pathologie.

**Diego Germini**, PhD en virologie et oncologie. Chercheur à l'UMR9018 du CNRS, à l'Institut Gustave Roussy. Domaine d'intérêt de recherche : Leucémies et Lymphomes, particulièrement le lymphome de Burkitt et les mécanismes d'oncogènes induits par le virus EBV et VIH.

## Références

- Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in african children. *British Journal of Surgery*. 1958;46(197):218-23.
- Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, Newton R, Jackson G, Menon G, et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 31 mars 2012;379(9822):1234-44.
- Rochford R, Moormann AM. Burkitt's Lymphoma. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;390(Pt 1):267-85.
- Atallah-Yunes SA, Murphy DJ, Noy A. HIV-associated Burkitt lymphoma. *Lancet Haematol*. août 2020;7(8):e594-600.
- Hämmerl L, Colombet M, Rochford R, Ogwang DM, Parkin DM. The burden of Burkitt lymphoma in Africa. *Infect Agent Cancer*. 2019;14:17.
- Ishizawa K. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: II. Lymphoma-6. Burkitt lymphoma (BL). *Int J Hematol*. sept 2019;110(3):265-71.
- Hecht JL, Aster JC. Molecular biology of Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1 nov 2000;18(21):3707-21.
- Ramiro AR, Jankovic M, Eisenreich T, Difilippantonio S, Chen-Kiang S, Muramatsu M, et al. AID is required for c-myc/IgH chromosome translocations in vivo. *Cell*. 2004;118(4):431-8.
- Robbiani DF, Bothmer A, Callen E, Reina-San-Martin B, Dorsett Y, Difilippantonio S, et al. AID is required for the chromosomal breaks in c-myc that lead to c-myc/IgH translocations. *Cell*. 2008;135(6):1028-38.
- Adhikary S, Eilers M. Transcriptional regulation and transformation by Myc proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol*. août 2005;6(8):635-45.
- Lindström MS, Wiman KG. Role of genetic and epigenetic changes in Burkitt lymphoma. *Semin Cancer Biol*. oct 2002;12(5):381-7.
- Eischen CM, Weber JD, Roussel MF, Sherr CJ, Cleveland JL. Disruption of the ARF-Mdm2-p53 tumor suppressor pathway in Myc-induced lymphomagenesis. *Genes Dev*. 15 oct 1999;13(20):2658-69.
- Kelly GL, Rickinson AB. Burkitt lymphoma: revisiting the pathogenesis of a virus-associated malignancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;277-84.
- Hemann MT, Bric A, Teruya-Feldstein J, Herbst A, Nilsson JA, Cordon-Cardo C, et al. Evasion of the p53 tumour surveillance network by tumour-derived MYC mutants. *Nature*. 11 août 2005;436(7052):807-11.
- Ferry JA. Burkitt's Lymphoma: Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. *The Oncologist*. avr 2006;11(4):375-83.
- Rochford R. Epstein-Barr virus infection of infants: implications of early age of infection on viral control and risk for Burkitt lymphoma. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. janv 2016;73(1):41-6.
- Henle W, Henle G. The sero-epidemiology of Epstein-Barr virus. *Adv Pathobiol*. 1976;5(5):5-17.
- Joncas J, Boucher J, Granger-Julien M, Filion C. Epstein-Barr virus infection in the neonatal period and in childhood. *Can Med Assoc J*. 5 janv 1974;110(1):33-7.
- Hjalgrim H, Friberg J, Melbye M. The epidemiology of EBV and its association with malignant disease. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al., éditeurs. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2007 [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47424/>
- Thorley-Lawson DA. EBV the prototypical human tumor virus--just how bad is it? *J Allergy Clin Immunol*. août 2005;116(2):251-61; quiz 262.
- Germini D, Sall FB, Shmakova A, Wiels J, Dokudovskaya S, Drouet E, et al. Oncogenic Properties of the EBV ZEBRA Protein. *Cancers (Basel)*. 5 juin 2020;12(6).
- Sall FB. Rôle des virus EBV et VIH dans la formation de la translocation chromosomique t(8;14) du Lymphome de Burkitt [Thèse de Doctorat]. [France-Sénégal]: Universités Paris-Saclay et Cheikh Anta Diop; 2021.
- Kim JH, Kim WS, Park C. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 increases genomic instability through Egr-1-mediated up-regulation of activation-induced cytidine deaminase in B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. sept 2013;54(9):2035-40.
- Lu J, Murakami M, Verma SC, Cai Q, Haldar S, Kaul R, et al. Epstein-Barr Virus nuclear antigen 1 (EBNA1) confers resistance to apoptosis in EBV-positive B-lymphoma cells through up-regulation of survivin. *Virology*. 5 févr 2011;410(1):64-75.
- Wang R, Wang J, Zhang N, Wan Y, Liu Y, Zhang L, et al. The interaction between Vav1 and EBNA1 promotes survival of Burkitt's lymphoma cells by down-regulating the expression of Bim. *Biochem Biophys Res Commun*. 16 avr 2019;511(4):787-93.
- Zeng M, Chen Y, Jia X, Liu Y. The Anti-Apoptotic Role of EBV-LMP1 in Lymphoma Cells. *Cancer Manag Res*. 2020;12:8801-11.
- Portis T, Longnecker R. Epstein-Barr virus (EBV) LMP2A mediates B-lymphocyte survival through constitutive activation of the Ras/P13K/Akt pathway. *Oncogene*. 11 nov 2004;23(53):8619-28.
- Hernandez-Vargas H, Gruffat H, Cros MP, Diederichs A, Sirand C, Vargas-Ayala RC, et al. Viral driven epigenetic events alter the expression of cancer-related genes in Epstein-Barr-virus naturally infected Burkitt lymphoma cell lines. *Scientific Reports*. 2017;7(1).
- Niller HH, Banati F, Salamon D, Minarovits J. Epigenetic Alterations in Epstein-Barr Virus-Associated Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2016;879:39-69.
- Takacs M, Segesdi J, Banati F, Koroknai A, Wolf H, Niller HH, et al. The importance of epigenetic alterations in the development of Epstein-Barr virus-related lymphomas. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 15 nov 2009;1(2):e2009012.
- Kalchschmidt JS, Bashford-Rogers R, Paschos K, Gillman ACT, Styles CT, Kellam P, et al. Epstein-Barr virus nuclear protein EBNA3C directly induces expression of AID and somatic mutations in B cells. *The Journal of Experimental Medicine*. 2016;jem.20160120.
- Gruhne B, Sompallae R, Marescotti D, Kamranvar S, Gastaldello S, Masucci M. The Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 promotes genomic instability via induction of reactive oxygen species. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(7):2313-8.
- Roix JJ, McQueen PG, Munson PJ, Parada LA, Misteli T. Spatial proximity of translocation-prone gene loci in human lymphomas. *Nat Genet*. juill 2003;34(3):287-91.
- Bonev B, Cavalli G. Organization and function of the 3D genome. *Nature Reviews Genetics*. 2016;17(12):772-772.
- Misteli T. Chromosome territories: The arrangement of chromosomes in the nucleus. *Nature Education*. 2008;1(1):167.
- Parada LA, McQueen PG, Misteli T. Tissue-specific spatial organization of genomes. 2004;5(7).
- Skylyar I, Iarovaia OV, Gavrilov AA, Pichugin A, Germini D, Tsfasman T, et al. Distinct Patterns of Colocalization of the CCND1 and CMYC Genes With Their Potential Translocation Partner IGH at Successive Stages of B-Cell Differentiation. *J Cell Biochem*. 2016;117(7):1506-10.
- Sall FB, Germini D, Kovina AP, Ribrag V, Wiels J, Toure AO, et al. Effect of Environmental Factors on Nuclear Organization and Transformation of Human B Lymphocytes. *Biochemistry (Mosc)*. avr 2018;83(4):402-10.
- Bouvard V, Baan RA, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of malaria and of some polyomaviruses. *Lancet Oncol*. avr 2012;13(4):339-40.
- Carpenter LM, Newton R, Casabonne D, Ziegler J, Mbulaiteye S, Mbidde E, et al. Antibodies against malaria and Epstein-Barr virus in childhood Burkitt lymphoma: A case-control study in Uganda. *International Journal of Cancer*. 2008;122(6):1319-23.
- Emmanuel B, Kawira E, Ogwang MD, Wabinga H, Magatti J, Nkrumah F, et al. African Burkitt lymphoma: age-specific risk and correlations with malaria biomarkers. *Am J Trop Med Hyg*. mars 2011;84(3):397-401.
- Mutalima N, Molyneux E, Jaffe H, Kamiza S, Borgstein E, Mkandawire N, et al. Associations between Burkitt lymphoma among children in Malawi and infection with HIV, EBV and malaria: Results from a case-control study. *PLoS ONE*. 2008;3(6).
- Kafuko GW, Burkitt DP. Burkitt's lymphoma and malaria. *Int J Cancer*. 15 juill 1970;6(1):1-9.
- Guech-Ongey M, Yagi M, Palacpac NMQ, Emmanuel B, Talisuna AO, Bhatia K, et al. Antibodies reactive to Plasmodium falciparum serine repeat antigen in children with Burkitt lymphoma from Ghana. *Int J Cancer*. 15 avr 2012;130(8):1908-14.
- Aka P, Vila MC, Jariwala A, Nkrumah F, Emmanuel B, Yagi M, et al. Endemic Burkitt lymphoma is associated with strength and diversity of Plasmodium falciparum malaria stage-specific antigen antibody response. *Blood*. 1 août 2013;122(5):629-35.

46. Rochford R, Cannon MJ, Moormann AM. Endemic Burkitt's lymphoma: a polymicrobial disease? *Nat Rev Microbiol.* févr 2005;3(2):182-7.
47. Chêne A, Donati D, Orem J, Mbidde ER, Kironde F, Wahlgren M, et al. Endemic Burkitt's lymphoma as a polymicrobial disease: new insights on the interaction between *Plasmodium falciparum* and Epstein-Barr virus. *Semin Cancer Biol.* déc 2009;19(6):411-20.
48. Chêne A, Donati D, Guerreiro-Cacais AO, Levitsky V, Chen Q, Falk KI, et al. A molecular link between malaria and Epstein-Barr virus reactivation. *PLoS Pathogens.* 2007;3(6):0826-34.
49. Donati D, Zhang LP, Chêne A, Chen Q, Flick K, Nyström M, et al. Identification of a polyclonal B-cell activator in *Plasmodium falciparum*. *Infect Immun.* sept 2004;72(9):5412-8.
50. Piriou E, Kimmel R, Chelimo K, Middeldorp JM, Odada PS, Ploutz-Snyder R, et al. Serological evidence for long-term Epstein-Barr virus reactivation in children living in a holoendemic malaria region of Kenya. *J Med Virol.* juin 2009;81(6):1088-93.
51. Chattopadhyay PK, Chelimo K, Embury PB, Mulama DH, Sumba PO, Gostick E, et al. Holoendemic Malaria Exposure Is Associated with Altered Epstein-Barr Virus-Specific CD8+ T-Cell Differentiation. *Journal of Virology.* 2013;87(3):1779-88.
52. Snider CJ, Cole SR, Chelimo K, Sumba PO, Macdonald PDM, John CC, et al. Recurrent *Plasmodium falciparum* malaria infections in Kenyan children diminish T-cell immunity to Epstein Barr virus lytic but not latent antigens. *PLoS One.* 2012;7(3):e31753.
53. Parroche P, Lauw FN, Goutagny N, Latz E, Monks BG, Visintin A, et al. Malaria hemozoin is immunologically inert but radically enhances innate responses by presenting malaria DNA to Toll-like receptor 9. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 6 févr 2007;104(6):1919-24.
54. Capolunghi F, Cascioli S, Giorda E, Rosado MM, Plebani A, Auriti C, et al. CpG drives human transitional B cells to terminal differentiation and production of natural antibodies. *J Immunol.* 15 janv 2008;180(2):800-8.
55. Potup P, Kumsiri R, Kano S, Kalambaheti T, Looareesuwan S, Troye-Blomberg M, et al. Blood stage *Plasmodium falciparum* antigens induce immunoglobulin class switching in human enriched B cell culture. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* juill 2009;40(4):651-64.
56. MacNeil A, Sumba OP, Lutzke ML, Moormann A, Rochford R. Activation of the Epstein-Barr virus lytic cycle by the latex of the plant *Euphorbia tirucalli*. *Br J Cancer.* 19 mai 2003;88(10):1566-9.
57. van den Bosch C, Griffin BE, Kazembe P, Dziweni C, Kadzamina L. Are plant factors a missing link in the evolution of endemic Burkitt's lymphoma? *British journal of cancer.* 1993;68(6):1232-5.
58. Osato T, Mizuno F, Imai S, Aya T, Koizumi S, Kinoshita T, et al. African Burkitt's lymphoma and an Epstein-Barr virus-enhancing plant *Euphorbia tirucalli*. *Lancet.* 30 mai 1987;1(8544):1257-8.
59. Mizuno F, Osato T, Imai S, Koizumi S, Aya T, Kinoshita T, et al. Epstein-Barr virus-enhancing plant promoters in east Africa. *AIDS Res.* déc 1986;2 Suppl 1:S151-155.
60. Osato T, Imai S, Kinoshita T, Aya T, Sugiura M, Koizumi S, et al. Epstein-Barr virus, Burkitt's lymphoma, and an African tumor promoter. *Adv Exp Med Biol.* 1990;278:147-50.
61. Ito Y, Kawanishi M, Harayama T, Takabayashi S. Combined effect of the extracts from *Croton tiglium*, *Euphorbia lathyris* or *Euphorbia tirucalli* and n-butyrate on Epstein-Barr virus expression in human lymphoblastoid P3HR-1 and Raji cells. *Cancer Lett.* avr 1981;12(3):175-80.
62. Mizuno F, Koizumi S, Osato T, Kokwaro JO, Ito Y. Chinese and African Euphorbiaceae plant extracts: Markedly enhancing effect on Epstein-Barr virus-induced transformation. *Cancer Letters.* 1983;19(2):199-205.
63. Mannucci S, Luzzi A, Carugi A, Gozzetti A, Lazzi S, Malagnino V, et al. EBV reactivation and chromosomal polysomies: *Euphorbia tirucalli* as a possible cofactor in endemic Burkitt lymphoma. *Advances in Hematology.* 2012;
64. Imai S, Sugiura M, Mizuno F, Ohigashi H, Koshimizu K, Chiba S, et al. African Burkitt's lymphoma: a plant, *Euphorbia tirucalli*, reduces Epstein-Barr virus-specific cellular immunity. *Anticancer Res.* juin 1994;14(3A):933-6.
65. Steel CM, Morten JE, Foster E. The cytogenetics of human B lymphoid malignancy: studies in Burkitt's lymphoma and Epstein-Barr virus-transformed lymphoblastoid cell lines. *IARC Sci Publ.* 1985;(60):265-92.
66. Aya T, Kinoshita T, Imai S, Koizumi S, Mizuno F, Osato T, et al. Chromosome translocation and c-MYC activation by Epstein-Barr virus and *Euphorbia tirucalli* in B lymphocytes. *Lancet.* 1991;337(8751):1190.
67. Xu Y, Gong YY, Routledge MN. Aflatoxin exposure assessed by aflatoxin albumin adduct biomarker in populations from six African countries. Vol. 11. 2018. 411-419 p.
68. Passarelli S, Bromage S, Darling AM, Wang J-S, Aboud S, Mugusi F, et al. Aflatoxin exposure in utero and birth and growth outcomes in Tanzania. *Matern Child Nutr.* avr 2020;16(2):e12917.
69. Turner PC, Collinson AC, Cheung YB, Gong Y, Hall AJ, Prentice AM, et al. Aflatoxin exposure in utero causes growth faltering in Gambian infants. *Int J Epidemiol.* oct 2007;36(5):1119-25.
70. Hernandez-Vargas H, Castelino J, Silver MJ, Dominguez-Salas P, Cros MP, Durand G, et al. Exposure to aflatoxin B1 in Utero is associated with DNA methylation in white blood cells of infants in The Gambia. *International Journal of Epidemiology.* 2015;44(4):1238-48.
71. Lauer JM, Duggan CP, Ausman LM, Griffiths JK, Webb P, Wang J-S, et al. Maternal aflatoxin exposure during pregnancy and adverse birth outcomes in Uganda. *Matern Child Nutr.* avr 2019;15(2):e12701.
72. IARC IA for R on C. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. In: The Monographs [Internet]. 2002. p. 171-300. Disponible sur: <http://monographs.iarc.fr>
73. Marchese S, Polo A, Ariano A, Velotto S, Costantini S, Severino L. Aflatoxin B1 and M1: Biological properties and their involvement in cancer development. Vol. 10. 2018.
74. Accardi R, Gruffat H, Sirand C, Fusil F, Gheit T, Hernandez-Vargas H, et al. The mycotoxin aflatoxin B1 stimulates Epstein-Barr virus-induced B-cell transformation in vitro and in vivo experimental models. *Carcinogenesis.* nov 2015;36(11):1440-51.
75. Preisler V. Aflatoxin B1-induced mitotic recombination in L5178Y mouse lymphoma cells. *Mutagenesis.* 2000;15(1):91-7.
76. International Agency for Research on Cancer. Aflatoxins IARC Monographs. *International agency for Research on Cancer.* 2012;100F:225-48.
77. Rushing BR, Selim MI. Aflatoxin B1: A review on metabolism, toxicity, occurrence in food, occupational exposure, and detoxification methods. Vol. 124. 2019. 81-100 p.
78. Engin AB, Engin A. DNA damage checkpoint response to aflatoxin B1. Vol. 65. 2019. 90-96 p.

# Évaluation nutritionnelle et prévalence de la malnutrition chez l'enfant âgé de 0 à 59 mois atteint de cancer

**ABDOUL KARIM DOUMBIA** (SUR LA PHOTO), DÉPARTEMENT DE PÉDIATRIE DU CHU GABRIEL TOURÉ; **PIERRE TOGO**, DÉPARTEMENT DE PÉDIATRIE DU CHU GABRIEL TOURÉ; **FOUSSEYNI TRAORÉ**, DÉPARTEMENT DE PÉDIATRIE DU CHU GABRIEL TOURÉ; **ARSÈNE DACKONO**, DÉPARTEMENT DE PÉDIATRIE DU CHU GABRIEL TOURÉ; **ABDOU DIARRA**, DÉPARTEMENT DE PÉDIATRIE DU CHU GABRIEL TOURÉ; **YAKARIA COULIBALY**, SERVICE DE CHIRURGIE PÉDIATRIQUE DU CHU GABRIEL TOURÉ; **FATOUMATA LÉONIE DIAKITÉ**, DÉPARTEMENT DE PÉDIATRIE DU CHU GABRIEL TOURÉ; **OUMAR COULIBALY**, DÉPARTEMENT DE PÉDIATRIE DU CHU GABRIEL TOURÉ; **ADAMA DEMBÉLÉ**, DÉPARTEMENT DE PÉDIATRIE DU CHU GABRIEL TOURÉ; **MOHAMED ELMOULOUDE CISSÉ**, DÉPARTEMENT DE PÉDIATRIE DU CHU GABRIEL TOURÉ; **KARAMOKO SACKO**, DÉPARTEMENT DE PÉDIATRIE DU CHU GABRIEL TOURÉ; **BOUBACAR TOGO**, DÉPARTEMENT DE PÉDIATRIE DU CHU GABRIEL TOURÉ ET **CHECK BOUGADARY TRAORE**, SERVICE D'ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES DU CHU « POINT G »



La malnutrition est fréquente chez les enfants atteints de cancer et constitue un facteur de mauvais pronostic. Le but de cette étude était d'évaluer l'état nutritionnel des enfants âgés de 0 à 59 mois atteints de cancer et de déterminer la prévalence de la malnutrition en oncologie pédiatrique. Méthodologie : il s'agissait d'une étude rétro-prospective réalisée dans l'unité d'oncologie pédiatrique de Bamako, du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2019. L'étude avait intéressé 46 enfants âgés de 0 à 59 mois, suivis pour cancer. La malnutrition avait été évaluée au moment du diagnostic, en se basant sur les données anthropométriques (rapport poids/taille, périmètre brachial). Résultats : la malnutrition était présente chez 34% de la population étudiée. Les nourrissons représentaient 30% des malnutris et provenaient le plus souvent de milieu socio-économique défavorisé (94%). Sur la base de l'indice poids/taille, 63% des patients avaient une malnutrition sévère et 37% une malnutrition modérée. Le périmètre brachial était inférieur à la normale dans 81% des cas. Les cancers les plus fréquents étaient le rétinoblastome, la leucémie et le néphroblastome. Conclusion : L'évaluation de l'état nutritionnel doit donc être intégrée dans les soins administrés à tout enfant suivi en oncologie afin d'optimiser sa prise en charge nutritionnelle. La prise en charge adéquate de la malnutrition permettra d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancer.

Le cancer est une maladie inflammatoire qui altère la qualité de vie, conduisant à un mauvais pronostic. La malnutrition constitue un problème majeur en oncologie pédiatrique surtout dans les pays à ressources limitées (1). La majorité des cas de cancers pédiatriques survient avant l'âge de 5 ans et la plupart des patients vivent dans les pays en développement, où la prévalence de la malnutrition peut dépasser 50% (2,3). Les enfants atteints de cancer sont particulièrement vulnérables à la malnutrition. Les prévalences rapportées vont de 6 à 90% selon le pays dans lequel l'étude a été menée, la méthode utilisée pour classer l'état nutritionnel, le diagnostic, le moment de l'évaluation nutritionnelle et le statut socio-économique du patient (1,2,4,5). Au Mali, les cancers fréquemment diagnostiqués et traités chez l'enfant sont les lymphomes, le rétinoblastome, le néphroblastome et les leucémies (3). Les signes de la malnutrition dépendent de la localisation de la tumeur et de son stade, et de l'intensité de la chimiothérapie (1,6). Une nutrition adéquate joue un rôle déterminant dans la réponse à la chimiothérapie, la qualité

de vie et diminue le coût des soins anticancéreux (5, 6). Dans les pays en développement, l'état de santé est généralement influencé négativement par les maladies infectieuses et la malnutrition (7,8). L'impact de la malnutrition en oncologie pédiatrique est sous-évalué ; alors qu'elle peut augmenter le risque infectieux, diminuer l'autonomie et altérer la qualité de vie du malade (2). Le but de ce travail était d'évaluer l'état nutritionnel des enfants âgés de 0 à 59 mois atteints de cancer et de déterminer la prévalence et les aspects cliniques de la malnutrition en oncologie pédiatrique.

## Méthodologie

L'étude avait été réalisée dans l'unité d'oncologie pédiatrique (UOP) en collaboration avec l'Unité de Récupération et d'Education Nutritionnelle Intensive (URENI) du Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré de Bamako. L'UOP est le seul site de prise en charge des enfants atteints de cancer au Mali. Il comporte dix (10) salles d'hospitalisation individuelle, une salle pour la préparation de la chimiothérapie,

une infirmerie (salle de soins), une salle de consultation. Le personnel de l'UOP était composé de cinq infirmières, quatre oncologues-pédiatres et un médecin généraliste. Celui de l'URENI était constitué d'un pédiatre superviseur et de trois techniciennes de santé. Il s'agissait d'une étude rétrospective réalisée durant la période allant du 1er janvier 2019 au 30 juin 2019. Elle avait intéressé tous les patients âgés de 0 à 59 mois, suivis pour cancer dans l'unité d'oncologie pédiatrique. Le statut nutritionnel avait été évalué au moment du diagnostic. Pour classer l'état nutritionnel clinique, nous avons utilisé les courbes poids pour taille, taille pour âge, poids pour âge Z scores recommandées par l'OMS (2007) et le périmètre brachial pour les  $\leq 5$  ans. La malnutrition était définie par rapport au poids/taille [ $\geq -3$  à  $< -2$  z-score (malnutrition modérée),  $< -3$  z-score (malnutrition sévère)] ou au périmètre brachial :  $< 115$  (malnutrition sévère) ;  $115 \leq PB < 125$  (malnutrition modérée) (8). Chez les enfants atteints de tumeurs solides ou présentant un œdème, le poids peut être trompeur ; le périmètre brachial est mieux indiqué pour évaluer la malnutrition (8). Le diagnostic de cancer était retenu après une confirmation anatomopathologique. La collecte des données a été faite à l'aide d'un questionnaire préétabli. Les dossiers médicaux avaient été revus rétrospectivement pour recueillir les données constatées à l'admission : âge, sexe, profession et niveau d'instruction des parents, la résidence, les circonstances de découverte du cancer, le type de cancer. Les informations sur l'état nutritionnel (rapport poids/taille, rapport taille/âge, rapport poids/âge, périmètre brachial) et le devenir des patients avaient été recueillies à l'interrogatoire de manière prospective. Les données, saisies sur Microsoft Word 2016, ont été analysées sur le logiciel SPSS 20.

## Resultats

Sur 47 patients âgés de 0 à 59 mois suivis pour cancer à l'UOP, 16 souffraient de malnutrition cliniquement décelable, soit une prévalence de 34%. Les principales caractéristiques sociodémographiques et les signes révélateurs du cancer et de la malnutrition sont rapportés dans le tableau 1.

Les nourrissons représentaient 31% des patients. Il y'avait autant de garçon que de fille (sex-ratio = 1). Quarante-quatre pour cent vivaient à Bamako et 80% provenaient de milieu socioéconomique défavorable. Les mères étaient le plus souvent des ménagères (94%), non scolarisées dans 75% des cas. Le délai moyen de consultation était de 10 semaines (les extrêmes : 4 et 48 semaines). Les mères avaient pratiqué l'allaitement maternel exclusif jusqu'à six mois dans 94% des cas. La plupart des nourrissons (63%) avait débuté la diversification alimentaire avant l'âge de 7 mois.

Les principaux signes cliniques de la malnutrition étaient le pli cutané (38%), et les yeux enfoncés (19%). Une masse

abdominale avait été observée chez 31% des patients. Le périmètre brachial était inférieur à la normale ( $< 125$  mm) dans 81% des cas et  $< 115$ mm chez 75% des patients atteints de néphroblastome. Une malnutrition aiguë sévère avait été observée chez 63% des patients et 37% avaient une malnutrition modérée. Le rétinoblastome, la leucémie et le néphroblastome (75%) étaient les principaux types de cancers rapportés chez les patients atteints de malnutrition (tableau 2).

Les patients avaient reçu une chimiothérapie intensive dans 87% des cas. Une chirurgie invasive avait été réalisée dans 56% des cas, une transfusion dans 56% et une antibiothérapie dans 38%. Les patients étaient suivis à l'URENI dans 75% des cas et dans l'unité de récupération et d'éducation nutritionnelle ambulatoire sévère (URENAS) dans 25%.

Des enfants sévèrement malnutris (56%) avaient reçu une préparation lactée à faible teneur en protéines appelée F-75 durant la phase de stabilisation. Puis elle a été progressivement remplacée au bout de 2 ou 3 jours (phase de transition) par une préparation lactée plus calorique et plus riche en protéines appelée F-100 lors de la phase de réadaptation. Dans certains cas (19%), les enfants ont reçu des Aliments Thérapeutiques Prêts à l'Emploi (ATPE) au cours de la phase de récupération.

Ces aliments sont composés de pâte d'arachide, de micronutriments, de graisses végétales et de vitamines. La prise en charge nutritionnelle des enfants souffrant de malnutrition aiguë ou modérée reposait sur une utilisation optimale des aliments disponibles localement et des suppléments alimentaires.

La durée du séjour à l'URENI était supérieure à 2 semaines dans 73% des cas et 44% des enfants étaient décédés. L'évolution des patients est expliquée en détail dans le tableau 3. L'abandon de traitement était constaté chez les enfants de pères paysan ou ouvrier.

## Discussion

Cette étude comporte des limites qui peuvent être liées à son caractère rétro-prospectif, mono-centrique et à l'insuffisance de données biologiques pour la définition des cas. La prévalence obtenue dans cette étude était comparable aux taux retrouvés dans la littérature (10 à 45%) (1, 9). L'estimation de la prévalence de la malnutrition dépend des marqueurs choisis pour la définir et de la population étudiée (type de tumeur, stade évolutif, traitements mis en œuvre, etc.) (10). Habituellement, l'état nutritionnel est défini selon les critères de Waterlow ou en calculant l'indice de masse corporelle (IMC en kg/taille), qui est un bon reflet de la composition du corps (6,8). Le principal avantage de cette méthode est sa simplicité mais elle peut être source d'erreur chez le patient atteint de grosse tumeur solide ; les masses tumorales pouvant atteindre

Tableau 1: Caractéristiques générales des patients

Variables		Effectifs	%
Sexe	Féminin	8	50
	Masculin	8	50
Age	6 à 23 mois	5	31
	24 à 35 mois	5	31
	36 à 59 mois	6	38
Signes révélateurs des cancers	Leucocorie	5	31
	Masse abdominale	4	25
	Adénopathies	2	13
	Céphalées	1	6
	Douleur abdominale	1	6
	Fièvre	1	6
	Strabisme	1	6
Vomissement	1	6	
Périmètre brachial	< 115 mm	6	38
	≥ 115 à < 125 mm	7	44
	≥ 125 mm	3	19
Rapport poids /taille	< -2> -3 Z score	6	38
	< -3 Z score	6	38
	Z score normal	4	24
Type de malnutrition	Malnutrition modéré	6	37
	Malnutrition sévère	10	63

Tableau 2: Répartition des patients selon le type de cancer

Types de cancer	Effectifs n(=16)	%
Rétinoblastome	6	38
Leucémie	3	19
Néphroblastome	3	19
Médulloblastome	2	13
Lymphome de Burkitt	1	6
Hépatoblastome	1	6

Tableau 3: Répartition des patients selon l'évolution

L'évolution	Effectifs	%
Absence de rémission	10	63
Rémission complète	6	38
Abandon de traitement	3	19
Perdu de vue	1	6
Décès	7	44

parfois 10% du poids corporel (1). Il est alors préférable d'utiliser d'autres paramètres anthropométriques comme le périmètre du bras ou l'épaisseur du pli cutané tricipital (6).

Le périmètre brachial est donc recommandé dans ces situations et sa prise régulière pourrait aider à prévenir un retard de croissance chez l'enfant atteint de tumeur solide (8,11). Les critères biologiques pour l'évaluation nutritionnelle, notamment le dosage du taux de pré albumine, sont discutés mais il n'y a pas de consensus et leur pratique au quotidien n'est pas courante (1,13). L'évaluation de la croissance est donc l'outil le plus utile pour définir l'état de santé et l'état nutritionnel d'un enfant atteint de cancer (1,13). Elle doit être réalisée le plus tôt possible et répétée régulièrement afin d'adapter la prise en charge nutritionnelle. Dans cette étude, la majorité des patients provenait de milieu socio-économique défavorisé. Selon la littérature, dans les pays à revenu faible ou

intermédiaire, les décès évitables dus aux cancers de l'enfant résultent d'une absence de diagnostic, d'un diagnostic erroné ou tardif, de difficultés d'accès aux soins, de l'abandon du traitement, de la toxicité des traitements et de taux de rechute plus élevés (3,16,17). La plupart des enfants étaient sous allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 6 mois (94%). Selon des chercheurs suédois, il n'existe aucune relation entre la durée de l'allaitement et la survenue d'un cancer pédiatrique ; mais des études plus récentes précisent que l'allaitement avait un effet protecteur contre certains types de cancer pédiatrique (neuroblastome, leucémie) (18,19). Des auteurs indiens affirment même que le taux élevé d'allaitement au sein pourrait expliquer la faible incidence du cancer pédiatrique dans leur pays (20).

La malnutrition et le cancer rendent les enfants plus vulnérables aux infections. Les cancers et leur traitement sont sources de complications digestives (nausées, vomissements, diarrhée, occlusion) ou extradiigestives (douleurs, anorexie, asthénie) favorisant la dénutrition.

La nutrition est un élément fondamental des soins aux patients pédiatriques atteints de cancer. Une nutrition adéquate et appropriée est nécessaire pour maintenir une croissance et un développement optimaux. Une nutrition adéquate est susceptible d'améliorer la survie, de réduire la toxicité et d'améliorer la qualité de vie (14).

Les principaux types de cancers diagnostiqués dans cette étude étaient le rétinoblastome, la leucémie et le néphroblastome. Ces résultats dépendent en partie de la méthodologie adoptée. Selon la littérature, la proportion de patients

souffrant d'insuffisance pondérale varie considérablement en fonction du type de cancer (14,23). En oncologie, les enfants à haut risque de malnutrition sont ceux atteints de tumeurs solides (la tumeur de Wilms ou le neuroblastome), de cancers métastatiques ou de cancers traités par une chimiothérapie intensive (6,14,23). Par contre, la prévalence de la dénutrition est beaucoup plus faible chez les enfants atteints de leucémie aigüe lymphoblastique et de lymphome de Hodgkin (9,14). Dans l'étude de Murphy et al, les enfants atteints de tumeurs hématologiques avaient tendance à l'obésité due à la corticothérapie (9).

Dans cette étude, la prise en charge nutritionnelle avait consisté essentiellement à la prise d'aliments thérapeutiques (lait thérapeutique et Plumpy-Nut).

Il n'existe pas de protocole ou de méthodologie rationnelle pour l'évaluation et le traitement des problèmes nutritionnels,

ce qui limite les interventions diététiques. Des études approfondies sont nécessaires pour aider à l'établissement de protocoles diététiques chez l'enfant atteints de cancer.

Une évaluation nutritionnelle et une prise en charge nutritionnelles précoces pourrait améliorer la morbidité et la mortalité. Un taux élevé de malnutrition aiguë avait été observé chez les patients atteints de néphroblastome au moment du diagnostic (45–55%) (23, 24). Les taux de décès et d'abandon de traitement étaient considérablement élevés dans cette étude (44% et 25%) à cause certainement de l'absence de soutien psychologique et économique.

## Conclusion

Compte tenu de la forte prévalence de la malnutrition pendant le cancer chez l'enfant, l'évaluation nutritionnelle doit être obligatoirement réalisée de façon précoce, dès le diagnostic et pendant toute la durée de la prise en charge. Bien que de nombreux facteurs contribuent à cette dénutrition, l'accès à des agents de santé bien formés et compétents est nécessaire pour un traitement efficace et une réduction des morbidités chez les enfants atteints de cancer. Il serait alors important d'élaborer des protocoles de prise en charge de la malnutrition de l'enfant atteint de cancer. ■

*Professeur Abdoul Karim Doumbia, Pédiatre-oncologue ; Maître de Recherche / Praticien à l'Unité d'Oncologie Pédiatrique (Département de Pédiatrie, CHU Gabriel Touré) ; BP : 267 Bamako.*

## Références

- Martin E, Bellefont F, Lallemand Y, Goy F et al. Dénutrition en cancérologie pédiatrique : prévalence et dépistage. *Archives de pédiatrie*. 2006;13(4):352-357.
- Brahmi SA, Ziani FZ, Seddik Y, Afqir S. [Medical oncology: is it a new medical specialty in Africa?] *The Pan African Medical Journal*. 2017; 27:36.
- Togo B, Traore F, Togo A. P, Togo P et al. Epidémiologie et pronostique des cancers pédiatriques au CHU Gabriel Touré de Bamako Mali. *Médecine et Santé Tropicales*. 2014 ;24 :68-72.
- Barr R D. Nutritional status in children with cancer: Before, during and after therapy. *Indian J Cancer*.2015;52:173-175.
- Bauer J, Jürgens H, Frühwald MC. Important aspects of nutrition in children with cancer. *Adv Nutr*. 2011 Mar;2(2):67-77.
- Minard-Colin Véronique, Jacques Grill. Stratégies de prise en charge nutritionnelle spécifiques : l'enfant en cancérologie. *Nutrition clinique et métabolisme*. 2005;19(4):234-237.
- Sala A, Pencharz P, Barr RD. Children, cancer, and nutrition – A dynamic triangle in review. *Cancer*.2004;100:677-87.
- Schoeman J. Nutritional assessment and intervention in a pediatric oncology unit. *Indian J Cancer*.
- Murphy AJ, White M, Davies PS. Body composition of children with cancer. *Am J Clin Nutr* 2010 ; 92:55-60.
- Colomb V. Nutrition en cancérologie : aspects pédiatriques. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2001 ;15(4) :325–334.
- Antoun S, Baracos VE. Comment dépister la dénutrition au cours du cancer ? *Oncologie*, 2009;11(4) :211-217.
- Elhasid R, Laor A, Lischinsky S, et al. Nutritional status of children with solid tumors. *Cancer*. 1999; 86:119–25.
- Diakatou V, Vassilakou T. Nutritional Status of Pediatric Cancer Patients at Diagnosis and Correlations with Treatment, Clinical Outcome and the Long-Term Growth and Health of Survivors. *Children (Basel)*. 2020 Nov 7;7(11):218. doi: 10.3390/children7110218. PMID: 33171756; PMCID: PMC7694979.
- Williams LA, Richardson M, Kehm RD, et al. The association between sex and most childhood cancers is not mediated by birthweight. *Cancer Epidemiol*.2018;57:7-12.
- WHO Global Initiative for Childhood Cancer: An Overview. Genève, OMS, 2020 ( [https://www.who.int/docs/default-source/documents/health-topics/cancer/who-childhood-cancer-overview-booklet.pdf?sfvrsn=83cf4552\\_1&download=true](https://www.who.int/docs/default-source/documents/health-topics/cancer/who-childhood-cancer-overview-booklet.pdf?sfvrsn=83cf4552_1&download=true)), consulté en mars 2021.
- Galgamuwa LS, Iddawela D, Dharmaratne SD, Galgamuwa GLS. Nutritional status and correlated socio-economic factors among preschool and schoolchildren in plantation communities, Sri Lanka. *BMC Public Health*. 2017;17(1):377.
- Hardell L and Dreifaldt AC. Breastfeeding duration and the risk of malignant diseases in childhood in Sweden. *Eur J Clin Nutr*. 2001;55:179–185.
- Gao Z, Wang R, Qin ZX, Dong A, Liu CB. Protective effect of breastfeeding against childhood leukemia in Zhejiang Province, P. R. China: a retrospective case control study. *Libyan J Med*. 2018; 13(1):1508273.
- Mathur GP, Gupta N, Mathur S, Gupta V, Pradhan S, Dwivedi JN, et al. Breastfeeding and childhood cancer. *Indian Pediatr*. 1993 May; 30(5):651-7.
- Ahrensberg JM, Hansen RP, Olesen F, Schröder H, Vedsted P. Presenting symptoms of children with cancer: a primary-care population-based study. *Br J Gen Pract*. 2012; 62(600):e458–e465.
- Ongotsoyi AHP, Kamdem AKB, Kamgaing N, Mbog GJN, Adio D. Evaluation de l'État Nutritionnel chez les enfants atteints de cancers hospitalisés au Centre Mère et Enfant de Yaoundé. *Health sciences and disease*.2018 ;19(4) :42-46.
- Israëls T, Borgstein E, Jamali M, DeKraker J, Caron Hn, Molyneux Em. Acute Malnutrition is common in Malawian Patients with a wilms tumour: a role for peanut butter. *Pediatr blood Cancer*. 2009 ;53(7) :1221–1226.
- Ladas EJ, Gunter M, Huybrechts I, Barr R. A Global Strategy for Building Clinical Capacity and Advancing Research in the Context of Malnutrition and Cancer in Children within Low- and Middle-Income Countries. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019 Sep 1;2019(54):149-151.
- Goumbri OM., Domagni OE., Sanou AM., KonsegréV., Soudré RB. (2009). Aspects épidémiologiques et histopathologiques des cancers au Burkina Faso. *Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*. 2009 ;1(4) :207.



# DIAGNOSTIC

## **44 Le Centre de Référence pour le Diagnostic des Cancers de l'Enfant (CRDCE) de Dakar : une meilleure approche diagnostique et de recherche et une ouverture en synergie avec les pays francophones et anglophones de la sous-région d'Afrique de l'Ouest**

Martine Raphaël, Awa Touré, Cherif Dial, Abibatou Sall, Fatou Bintou Diagne, Fatimata Bintou Sall, Macoura Gadji, Aurore Coulomb, Elisabeth Auberger et François Desbrandes

## **51 Profil épidémiologique des tumeurs solides pédiatriques durant la première année de mise en place du Centre de Référence pour le Diagnostic des Cancers de l'Enfant (CRDCE)**

CMM Dial, M Ba, A Sow, F Diagne, M Diouf, P Roth-Ndoye, G Ngom, A Toure, A Sall, A L'Hermine-Coulomb, E Auberger et M Raphaël

## **54 Intérêt de l'utilisation de la télépathologie dans le diagnostic des syndromes lymphoprolifératifs : Expérience du Sénégal**

Abibatou Sall, Julien Ilunga, Nina Hirwutz, Awa Oumar Touré et Martine Raphaël

## **58 La maladie de Coats : aspects diagnostiques au Sénégal à propos de 3 cas**

C Dial, S Mangane, F Absieh Bouh et PA Roth

# Le Centre de Référence pour le Diagnostic des Cancers de l'Enfant (CRDCE) de Dakar : une meilleure approche diagnostique et de recherche et une ouverture en synergie avec les pays francophones et anglophones de la sous-région d'Afrique de l'Ouest

**MARTINE RAPHAËL** (SUR LA PHOTO), ALLIANCE MONDIALE CONTRE LE CANCER, INSTITUT CURIE, PARIS; **AWA TOURÉ**, HÉMATOLOGIE BIOLOGIQUE, HÔPITAL ARISTIDE LE DANTEC, UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP, DAKAR; **CHERIF DIAL**, ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES, HÔPITAL IDRISSE POUYÉ DE GRAND YOFF, UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP, DAKAR; **ABIBATOU SALL**, HÔPITAL DALAL JAMM, UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP, DAKAR; **FATOU BINTOU DIAGNE**, ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE, HÔPITAL ARISTIDE LE DANTEC, UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP, DAKAR; **FATIMATA BINTOU SALL**, HÉMATOLOGIE BIOLOGIQUE, HÔPITAL ARISTIDE LE DANTEC, UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP, DAKAR; **MACOURA GADJI**, CYTOGÉNÉTIQUE, UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP, DAKAR; **AUORE COULOMB**, ALLIANCE MONDIALE CONTRE LE CANCER, INSTITUT CURIE, PARIS; ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES, HÔPITAL ARMAND TROUSSEAU/LA ROCHE GUYON, SORBONNE UNIVERSITÉ, PARIS UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP, DAKAR; **ELISABETH AUBERGER**, ALLIANCE MONDIALE CONTRE LE CANCER, INSTITUT CURIE, PARIS; ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE, HÔPITAL SIMONE VEIL, EAUBONNE ET **FRANÇOIS DESBRANDES**, PROGRAMME 'MY CHILD MATTERS' FONDATION SANOFI ESPOIR, PARIS



Le Centre de Référence pour le Diagnostic des Cancers de l'Enfant (CRDCE), projet soutenu par la Fondation Sanofi Espoir avec l'ONG Alliance Mondiale Contre le Cancer (AMCC), les hôpitaux universitaires Aristide Le Dantec et Dalal Jamm et la Faculté de Médecine de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar a pour objectif d'améliorer le diagnostic afin de réduire l'importante différence de prise en charge des cancers de l'enfant entre les pays du nord et du sud. La formation et la recherche du CRDCE et les liens s'ouvrant vers les pays de la sous-région d'Afrique de l'Ouest permettront d'en assurer la pérennité.

Dans le monde, chaque année, selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), entre 300 000 et 400 000 enfants sont atteints de cancer. Dans les Pays à revenu faible ou intermédiaire, seuls 20% d'entre eux guérissent, à l'inverse des pays à haut revenu où 80% des cas de cancer de l'enfant sont déclarés guéris. En 2018, l'OMS a lancé une initiative mondiale pour les cancers de l'enfant afin de parvenir à un taux de guérison de 60% au moins pour tous les enfants dans le monde en 2030.

Les difficultés d'accès aux soins, le coût des traitements, les abandons de traitement, l'insuffisance de développement des soins palliatifs mais aussi l'absence de diagnostic ou la non précision de celui-ci sont les principales causes du faible pourcentage de guérison des enfants dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Au Sénégal, pays de plus de 16 millions d'habitants dont la moitié a moins de 20 ans, 200 cas annuels de cancers de l'enfant sont rapportés. La moitié de la population vit autour de la capitale, Dakar, où se situe une unité d'oncologie pédiatrique à l'hôpital universitaire, Aristide Le Dantec. Cette unité, en lien avec une ONG française, le Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP) prend en charge les enfants atteints de Cancer. Autour de cette unité, les services de diagnostic comme l'hématologie biologique et l'anatomie et cytologie pathologiques ont développé une structuration diagnostique permettant l'implantation d'un Centre de référence pour le Diagnostic des Cancers de l'Enfant (CRDCE) avec le soutien de la Fondation Sanofi Espoir dans le cadre du programme « My Child Matters » (MCM) avec l'Alliance Mondiale Contre le Cancer (AMCC), branche française de l'International Network

for Cancer Treatment and Research (INCTR). En effet, l'AMCC est impliquée dans les cancers de l'enfant en lien avec le GFAOP et elle développe depuis plus de 10 ans, un programme de pathologie orienté vers le diagnostic, la formation et la recherche tant pour les cancers de l'adulte que ceux de l'enfant (1).

## Le projet, les réalisations et les perspectives du CRDCE

### Le projet

Initié en 2020, développé en 2 phases : 2020-21 puis 2022-2024, le projet du CRDCE a pour objectif principal d'assurer sans retard, le diagnostic cytologique, histologique, immunologique, moléculaire et génétique des cancers de l'enfant selon les critères définis par l'OMS. Ce projet ambitieux, sous tendu par la formation et la recherche en lien avec les institutions académiques du Sénégal sera développé en synergie avec d'autres pays d'Afrique de l'Ouest, en particulier anglophone comme le Ghana renforçant l'ouverture vers la sous-région.

La structuration du CRDCE est une Fédération respectant et amplifiant les axes et compétences de chacun des sites de la Fédération selon le schéma de la figure 1, permettant le développement de chacune des structures avec une spécificité:

- ➔ L'hématologie biologique de l'hôpital A. Le Dantec pour la cytologie et la cytochimie, puis la cytogénétique et la biologie moléculaire lors de la 2ème phase, dans le secteur d'hématologie de la Faculté de Médecine de l'Université Cheikh Anta Diop (UCAD) ; l'immunophénotypage par cytométrie en flux dans le service d'hématologie biologique de l'hôpital Dalal Jamm ; l'ensemble de ces techniques permettant la caractérisation des leucémies aiguës et lymphomes, cancers les plus fréquents de l'enfant en Afrique (2).
- ➔ L'installation du secteur d'anatomie et cytologie pathologique d'oncologie pédiatrique au sein de la Faculté de Médecine de l'UCAD avec la mise en place des techniques d'immunohistochimie et la connexion avec la cytogénétique et la biologie moléculaire pour la caractérisation des tumeurs solides de l'enfant. Dans ce secteur, se situe la banque tissulaire, cellulaire et plasmatique, permettant la conservation des échantillons et biopsies à -90°C.
- ➔ La télé-pathologie, permettant l'obtention rapide d'échanges diagnostiques ou d'un second avis d'experts est amplifiée avec une plateforme déjà existante (3) et développée dans le cadre du programme pathologie de l'AMCC et qui sera prochainement améliorée en lien avec l'Université de Bâle.
- ➔ L'ensemble de la Fédération est coordonné par une

Assistante de Recherche clinique avec la mise en place d'une banque de données répondant aux critères éthiques en vigueur.

### Les réalisations

Du dernier trimestre de l'année 2020 jusqu'en juin 2021, l'ensemble des objectifs du projet ont été atteints avec l'existence d'un accord de coopération signé entre le Doyen la Faculté de Médecine de l'UCAD et la Présidente de l'AMCC, l'extension de la télé-pathologie avec l'installation de plusieurs microscopes équipés d'une caméra digitale et la connexion à une plate-forme de télé-pathologie, l'immunophénotypage des tumeurs par la mise en route des techniques de cytométrie en flux à l'hôpital Dalal Jamm et d'immunohistochimie avec le 1er atelier du CRDCE dans le secteur d'anatomie et cytologie pathologiques d'oncologie pédiatrique de la Faculté de médecine de l'UCAD, la conservation à -90°C des échantillons avec tissuthèque, cellulothèque, plasmathèque et sérothèque, l'acquisition des logiciels de données selon les normes de l'utilisation de l'université et la coordination grâce à la présence d'une Attachée de recherche Clinique (ARC). Cette coordination devant permettre l'amélioration du circuit du prélèvement et le raccourcissement du temps de réponse diagnostique.

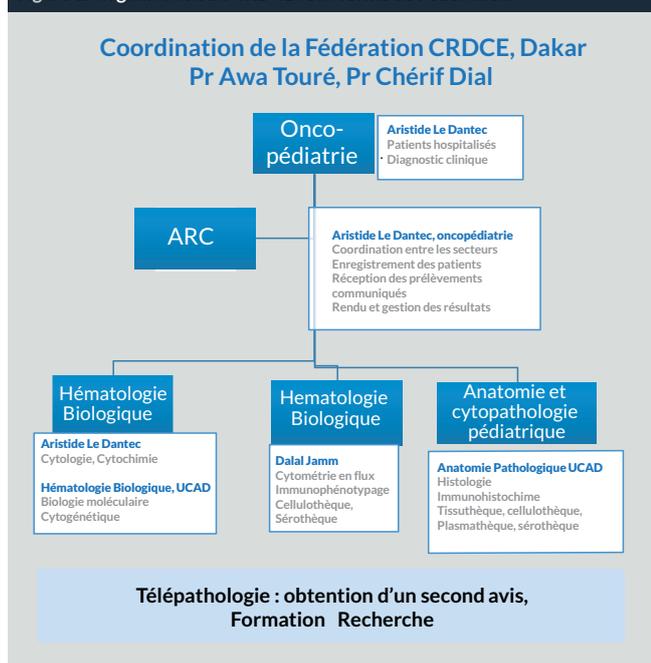
### Les perspectives

Dès la fin de l'année 2021, la mise en place de la 2ème phase du projet est actée en fonction du soutien du programme MCM de la Fondation Sanofi Espoir pour l'acceptation du secteur de cytogénétique avec d'une part l'analyse classique des caryotypes et d'autre part la cytogénétique moléculaire avec les techniques d'hybridation en fluorescence de type FISH. Ce plateau sera développé dans le cadre du secteur d'hématologie de la Faculté de Médecine de l'UCAD. De même, les techniques de biologie moléculaire de type PCR seront mises en place dans ce secteur.

Avec les possibilités de caractérisation des cancers de l'enfant selon les critères de l'OMS, l'ouverture du CRDCE vers les centres de traitement du Sénégal, vers les pays francophones de l'Afrique de l'Ouest et vers les Unités Pilotes du GFAOP, doit être une priorité. De même, les interactions avec les pays anglophones de la sous - région doivent être développées avec le soutien du programme MCM qui soutient le même type d'action au Ghana, à Accra.

La formation dans le domaine des cancers de l'enfant est un des objectifs. Des parcours de formation ciblant les médecins spécialistes africains selon la spécificité des tumeurs et les techniciens pour l'acquisition des techniques mises en place et qui peuvent être développées dans leurs centres et pays respectifs seront proposés au sein du CRDCE sous l'égide de

Figure 1: Organisation du CRDCE sous forme de Fédération.



l'université avec une validation académique grâce à l'accord de coopération existant.

La recherche, clinique, clinico-biologique ou fondamentale, est un élément majeur sous tendant ces activités. Le CRDCE devra répondre aux différents appels à projets de recherche, d'autant que ceux-ci peuvent concerner préférentiellement des thèmes de recherche entre pays du nord et pays du sud.

Enfin, ces perspectives : précision et fiabilité du diagnostic, formation, et recherche, devraient assurer la pérennité de ce Centre de Référence.

## Conclusion

L'expérience très positive de la mise en place d'un Centre de

Référence concernant une pathologie spécifique, les cancers de l'enfant, et l'ouverture vers des structures de soins avec des échanges diagnostiques avec d'autres pays d'Afrique francophone ou anglophone, en lien avec les unités pilotes de traitement du GFAOP, ou d'autres actions thérapeutiques comme celles de l'INCTR, permettra une synergie et la mise en réseau de centres référents aboutissant à une réelle amélioration du diagnostic en Afrique. Cette démarche répond à l'Initiative Globale contre le Cancer de l'Enfant de l'OMS avec pour objectif 60% de taux de survie dans le monde à l'horizon 2030 : <https://www.who.int/cancer/childhood-cancer/en/> ■

## Remerciements

Professeur Abdoulaye Samb, Doyen de la Faculté de Médecine, Pharmacie et Odonto-stomatologie de l'UCAD.

Docteur Laurence Desjardins, Présidente de l'AMCC, Institut Curie.

Professeur Martine Raphaël, MD, PhD, Professeur Emérite d'Hématologie, Université Paris-Saclay (er), Vice-Présidente de l'AMCC.

Professeur d'hématologie et chef de service d'Hématologie biologique du CHU Avicenne, Bobigny, Université Paris-Nord (1997-2003) et du CHU Bicêtre, Université Paris-Saclay (2003-2012) puis Professeur Emérite de l'Université Paris-Saclay, (2012-2018). Officier de la Légion d'Honneur. Présidente de l'AMCC (2013-2019) et depuis 2019, Vice-Présidente de l'AMCC et Responsable du programme de Pathologie développé en Afrique par l'aide au diagnostic via la télé-pathologie, la formation et la recherche plus particulièrement dans le domaine de la l'Hématopathologie. Très impliquée dans la structuration du Centre de Référence pour le Diagnostic des Cancers de l'Enfant à Dakar, Sénégal, en lien avec la Fondation Sanofi Espoir.

## Références

1. Naresh KN, Raphaël M, Ayers L, Hurwitz N, Calbi V, Rogena E, Sayed S, Sherman O, Ibrahim HA, Lazzi S, Mourmouras V, Rince P, Githanga J, Byakika B, Moshi E, Durosinni M, Olasode BJ, Oluwasola OA, Akang EE, Akenova Y, Adde M, Magrath I, Leoncini L. Lymphomas in sub-Saharan Africa - What can we learn and how can we help in improving diagnosis, managing patients and fostering translational research? *Br J Haematol* 2011;154(6):696-703.
2. Naresh KN, Ibrahim H, Lazzi S, Rince P, Onorati M, Ambrosio M R, Bilhou-Nabera C, Amen F, Reid A, Mawanda M, Calbi V, Ogwang M, Rogena E, Byakika B, Sayed S, Moshi E, Mwakigonja A, Raphael M, Magrath I, Leoncini L. Diagnosis of Burkitt lymphoma using an algorithmic approach--applicable in both resource-poor and resource-rich countries. *Br J Haematol* 2011 ;154(6) :770-6.
3. Auberger E, Lebwaze B, Traore C, Abbes I, Dial C, Randrianjafsamindrakotroka NS, Kouli S, Doukoure B, Nkegoum B, Hurwitz N, Raphaël M, Coulomb A. Impact of second opinion using telepathology to support diagnosis in pediatric oncology in Africa. 51th congress of SIOP, Lyon, 23 - 26 octobre 2019.

# Le myélogramme, bilan de 5 années d'activité : de la cytologie à la cytochimie

**A O TOURE** (SUR LA PHOTO), LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE DE L'HÔPITAL ARISTIDE LE DANTEC, UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOÏ, DAKAR, SÉNÉGAL; **F B SALL**, LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE DE L'HÔPITAL ARISTIDE LE DANTEC, UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOÏ, DAKAR, SÉNÉGAL; **A SALL**, LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE DE L'HÔPITAL DALAL JAMM, UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOÏ, DAKAR, SÉNÉGAL; **O YAYEH**, LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE DE L'HÔPITAL ARISTIDE LE DANTEC, UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOÏ, DAKAR, SÉNÉGAL; **F B DIAGNE, ND DIOUF**, UNITÉ D'ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE DE L'HÔPITAL ARISTIDE LE DANTEC, DAKAR, SÉNÉGAL ET **M RAPHAEL**, ALLIANCE MONDIALE CONTRE LE CANCER, INSTITUT CURIE, PARIS, FRANCE



Le myélogramme, moyen diagnostique des leucémies aiguës (LA) au Sénégal, n'a bénéficié qu'à la fin de la décennie 2000 de l'apport de la cytochimie et plus récemment de l'immunophénotypage pour une caractérisation plus précise. A partir des registres, le bilan de 5 années de pratique au laboratoire d'hématologie de l'hôpital Aristide Le Dantec représente 1301 myélogrammes, montrant l'évolution du diagnostic de LA : lymphoblastique (LAL : 154 cas) et myéloblastique (LAM : 97 cas). La cytochimie a confirmé 91 cas de LAL et 30 cas de LAM. La mise en place récente de l'immunophénotypage au sein du Centre de Référence pour le Diagnostic des Cancers de l'Enfant, avec l'implantation de la cytogénétique et de la biologie moléculaire, apportera les techniques nécessaires au diagnostic selon les critères de l'OMS.

Infiltrée ou porteuse d'une pathologie intrinsèque, la moelle osseuse est parfois atteinte par des pathologies graves pouvant engager le pronostic vital. L'étude cytologique qualitative et quantitative des précurseurs médullaires ou myélogramme constitue, avec la cytologie sanguine, la première étape du diagnostic des hémopathies malignes.

Cet examen, effectué au laboratoire, est d'un grand intérêt dans le diagnostic et le suivi des hémopathies (1,2).

Selon le type de cellules et le stade de maturation, la morphologie a constitué le premier critère de la classification FAB des leucémies aiguës (LA) (3).

Dans de nombreux pays d'Afrique subsaharienne, le myélogramme constitue encore le seul moyen diagnostique des LA. Le Sénégal, où le myélogramme a constitué au cours des années 90 et 2000 le seul moyen diagnostique des LA, a bénéficié à la fin de la décennie 90 et au début des années 2000 de l'apport de la cytochimie et plus récemment de l'immunophénotypage par la mise en place de la Cytométrie en flux avec une nette incidence sur la précision diagnostique.

Nous proposons une évaluation de 5 années de pratique au Sénégal au sein du laboratoire d'hématologie de l'hôpital Aristide Le Dantec (HALD) à partir de nos registres.

## Méthodes

Les prélèvements de moelle osseuse sont effectués au sein du

laboratoire d'hématologie de l'HALD ou au lit du malade.

L'examen du frottis, après coloration au May Grunwald Giemsa, donne lieu à un diagnostic cytologique plus ou moins formel. Lorsque la cytologie est évocatrice de LA, le marquage cytochimique est effectué en vue de classer la leucémie en LA lymphoblastique (LAL) ou myéloblastique (LAM).

Sur la base du registre physique utilisé en sus de l'enregistrement électronique, nous avons effectué une collecte rétrospective des données épidémiologiques (âge, sexe et service demandeur), cliniques (indications), ainsi que les résultats cytologiques et cytochimiques.

Les lames cytologiquement évocatrices ont bénéficié d'une classification selon la classification FAB (3).

Celle-ci classe les LAL en 3 types :

- ➔ LAL type 1 : prolifération homogène de petits lymphoblastes
- ➔ LAL type 2 : prolifération hétérogène de petit et grands lymphoblastes
- ➔ LAL type 3 : LAL de type Burkitt

Et les LAM en 8 types :

- ➔ LAM0 : LAM peu différenciée
- ➔ LAM1 : LAM sans maturation granuleuse
- ➔ LAM2 : LAM avec maturation granuleuse
- ➔ LAM3 : LAM promyélocytaire

- ➔ LAM4 : LAM myélomonocytaire
- ➔ LAM5 : LAM monoblastique
- ➔ LAM6 : érythroleucémie
- ➔ LAM7 : mégacaryoblastique

Les données collectées ont été saisies puis analysées sur Excel 2016.

### Résultats

De 2015 à 2019, 1301 myélogrammes ont été réalisés, soit une moyenne de 261 myélogrammes par an concernant au total 1269 patients âgés de 1 mois à 92 ans. Les adultes ont constitué 56,2% de l'effectif et le sexe féminin, un peu plus de la moitié de l'effectif (51,5%). Les demandes provenaient essentiellement du service d'oncologie pédiatrique (figure 1).

Les indications du myélogramme sont dominées par la découverte d'un syndrome tumoral à type d'adénopathies superficielles ou profondes associées ou non à une splénomégalie voire une hépato-splénomégalie. Ce syndrome tumoral, rarement isolé, s'accompagnait d'un syndrome d'insuffisance médullaire clinique et/ou biologique. L'anémie normochrome, normocytaire et arégénérative, associée à une thrombopénie et la découverte de blastes circulants à l'hémogramme, a constitué le premier motif de réalisation du myélogramme.

Chez les enfants, la découverte fortuite lors d'un hémogramme, d'une hyperleucocytose ou de blastes circulants, a été une fréquente circonstance évocatrice de leucémie.

La première pathologie mise en évidence à l'issue de l'examen des frottis médullaires a été la leucémie aigüe, qui représentait 1/3 des moelles pathologiques.

Au total, 311 diagnostics cytologiques de LA ont été posés. Il s'agissait de :

- ➔ 268 nouveaux diagnostics (LA de novo) dont 154 LAL, 97 LAM et 17 LA non typés. Sur les 154 cas de LAL, la classification FAB a été précisée chez seulement 37 patients, soit 24% des LAL. Il s'agissait de 14 cas de LAL1, 17 cas de LAL2 et 6 cas de LAL3. Sur les 97 LAM, 57 (58.76%) avaient été classées selon la classification FAB et la LAM2 était la plus représentée,
- ➔ 27 cas de LA secondaires, soit à un syndrome myéloprolifératif, soit à une dysplasie médullaire primitive,
- ➔ 4 cas de rechute après traitement,
- ➔ 12 cas de rémission incomplète ou d'absence de rémission de la LA, objectivée à la fin du traitement d'induction.

Depuis 2012, la mise en place de la cytochimie s'est avérée nécessaire pour confirmer le type cytologique des LA. Ainsi, le marquage cytochimique de la myéloperoxydase (MPO), effectué chez 122 patients entre 2015 et 2019, a confirmé 91

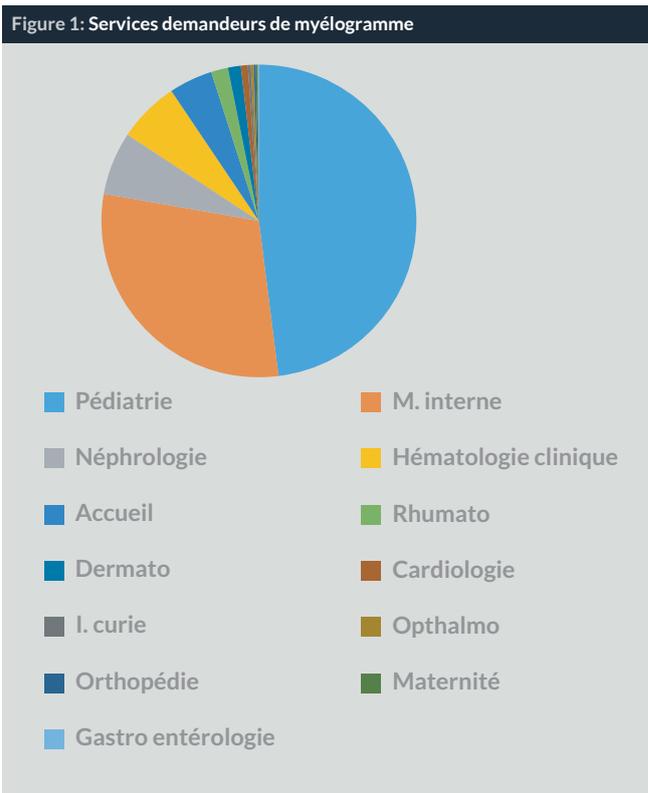


Tableau 1: Répartition des LA diagnostiquées sur le myélogramme

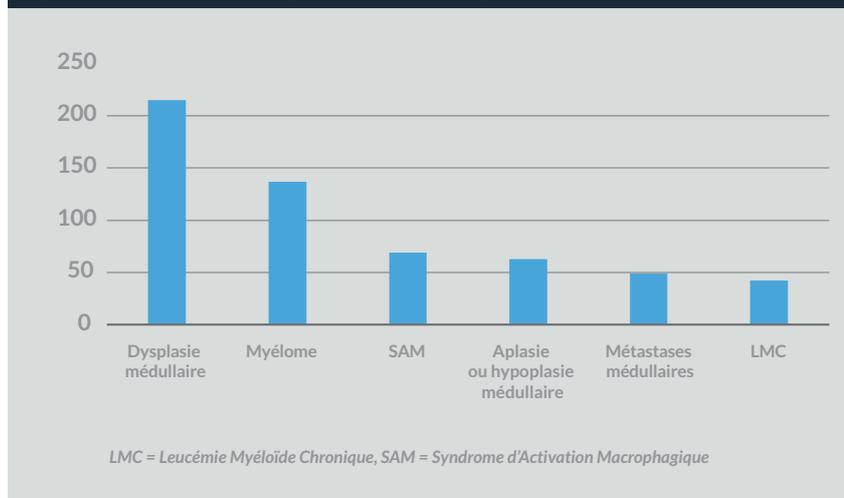
Pathologies diagnostiquées	Effectif
- Leucémies aigües	311
• De novo	
o LAL	154
LAL1	14
LAL2	17
LAL3	6
Non précisé	117
o LAM	97
LAM0	0
LAM1	12
LAM2	29
LAM3	2
LAM4	4
LAM5	6
LAM6	3
LAM7	1
Non précisé	40
o Non spécifié	17
• Rechute de LAL	4
• Absence de rémission cytologique ou rémission incomplète	12
• LA secondaire	27
o LMC ou autre SMP	23
o SMD	4

LAL = Leucémie Aigüe Lymphoblastique, LAM = Leucémie aigüe Myéloblastique, SMD= Syndrome de Myélodysplasie

cas de LAL et 30 cas de LAM. Une population cellulaire prenant la coloration à la MPO, associée à une autre population blastique négative pour la MPO, a été observée chez un patient faisant évoquer une forme peu différenciée de LAM ou une LA bi-phénotypique.

Les dysplasies médullaires ou myélodysplasie (SMD) ont constitué le deuxième type d'anomalies cytologiques retrouvé

Figure 2: Autres pathologies diagnostiquées sur le myélogramme



au myélogramme. Les carences en B12/folate (100 cas), la chimiothérapie et la prise de médicaments traditionnels en constituent les principales causes. Cette dysplasie était souvent associée à un syndrome d'activation macrophagique (32 cas). Les syndromes lymphoprolifératifs, surtout retrouvés chez l'adulte, concernent essentiellement les dysglobulinémies allant des gammopathies non déterminées (MGUS) : 12 patients à la leucémie à plasmocytes (3 cas) en passant par le myélome : 145 patients.

Les syndromes myéloprolifératifs et métastases médullaires de tumeurs extra-hématopoïétiques ont également fait l'objet de diagnostics au laboratoire d'Hématologie de l'HALD (figure 2).

## Discussion

De la suspicion clinique et cytologique sur le frottis du sang périphérique, le diagnostic des hémopathies malignes requiert les compétences de plusieurs spécialistes : hématologiste, immunologiste, moléculiste et cytogénéticien.

La cytologie a pendant longtemps constituée le seul outil diagnostique et de classification des LA avec deux grands groupes: les LAL et les LAM.

Dans de nombreux pays d'Afrique subsaharienne, la cytologie constitue encore le seul moyen diagnostique des hémopathies malignes (4,5,6,7).

Au début des années 2000, des travaux réalisés au Sénégal et en Côte d'Ivoire (5,6) ont montré une prédominance des syndromes lymphoprolifératifs ou myéloprolifératifs chroniques ; les LA ne représentaient que 5 à 10% des hémopathies malignes, avec cependant un profil épidémiologique voisin du nôtre : âge moyen entre 30 et 35 ans avec, par contre, une prédominance masculine. En 2014, la Guinée retrouve les mêmes proportions de LA (4). Par contre en 2017, sur 2338 myélogrammes effectués en 10 ans, RAKOTOARIVELO ZH à Madagascar retrouve un pourcentage de LA de 58%, soit deux fois supérieur à ce que nous avons pu

observer au Sénégal (7).

Au Sénégal, le pourcentage de diagnostics de LA dans le cadre des hémopathies malignes a augmenté significativement, passant de 5% en 1999 à 25% 20 ans plus tard. Cette augmentation est liée à plusieurs facteurs tels que : la création et le développement d'une unité d'oncologie pédiatrique, l'augmentation de l'expertise locale capable de poser le diagnostic de leucémie, la mise en place de techniques complémentaires comme la cytochimie, le télédiagnostic et la pratique transitoire de l'immunomarquage.

Les autres pathologies mises en évidence au cours des 10 années colligées sont, par ordre de fréquence : les dysplasies médullaires qui représentaient 20% des pathologies médullaires comme ce fut le cas il y a 20 ans au Sénégal (3). Par contre, de plus faibles proportions sont trouvées en Côte d'Ivoire, au Burkina Faso et à Madagascar (7-8).

Quant aux syndromes lymphoprolifératifs et métastases médullaires de tumeurs extra-hématopoïétiques, leur proportion est restée stable au cours des 20 dernières années; autour de 15% comme retrouvé au Ghana et à Madagascar (8-9).

Les syndromes myéloprolifératifs ont largement bénéficié de la cytogénétique et biologie moléculaire au cours des années 2010, avec la mise en place de méthodes délocalisées (POCT) à Dakar, ramenant sa part parmi les myélogrammes pathologiques de 16% à 4% entre 1999 et 2019.

Tous ces travaux effectués en Afrique et ailleurs (10-11) montrent la place du myélogramme dans les diagnostics de hémopathies malignes qui lorsqu'elles sont aiguës, constituent de véritables urgences.

La création en 2020 du Centre de Référence pour le Diagnostic des Cancer de l'Enfant (CRDCE) offre de belles perspectives d'amélioration pour le diagnostic et la classification des LA, avec la mise en place de techniques d'immunophénotypage, de biologie moléculaire et de cytogénétique.

Malgré les limites de ce travail liées au recueil rétrospectif de données à partir de registres, l'analyse de ces données (rétrospectives) montre déjà l'amélioration diagnostique, avec l'apport de techniques complémentaires comme la cytochimie et la biologie moléculaire délocalisée. L'étude prospective des cas diagnostiqués dans le cadre du CRDCE, avec un système de recueil exhaustif des données, montrera et confirmera l'importance de la confrontation des données morphologiques. Restant la démarche initiale du diagnostic et l'orientation vers les techniques complémentaires (immunophénotypage,

biologie moléculaire et cytogénétique), elle apportera la fiabilité et la précision du diagnostic de LA. Le cadre du CRDCE permettra cette amélioration qui devra s'inscrire au sein d'un réseau.

## Conclusion

L'étroite collaboration entre l'unité d'oncologie pédiatrique et le service d'hématologie de la faculté de médecine de l'Université Cheikh Anta Diop a qualitativement et quantitativement amélioré le diagnostic des hémopathies malignes au Sénégal. La création, en 2020, du Centre de Référence pour le Diagnostic des Cancer de l'Enfant (CRDCE) offre de belles perspectives d'amélioration et de classification des LA, avec la mise en place de techniques d'immunophénotypage, de biologie moléculaire et de cytogénétique. La classification OMS 2016 sera ainsi à notre portée.

De plus, et toujours dans le cadre du CRDCE, la mise en place d'une base de données électronique permettra un recueil exhaustif des données médicales des patients et en facilitera énormément l'exploitation dans le cadre d'études ultérieures. ■

*Professeur Awa Oumar Touré, Professeur titulaire en hématologie biologique depuis juillet 2013. Chef du département de biologie et explorations fonctionnelles entre 2015 et 2016 à la faculté de Médecine de l'Université cheikh Anta Diop de Dakar. Chef de Service du Laboratoire d'hématologie de l'Hôpital Aristide Le Dantec depuis 2011.*

*Publications dans plusieurs domaines de l'hématologie avec comme axe principal la maladie thrombo-embolique et les leucémies de l'enfant avec un Ph D en cotuelle avec l'IGR de Paris.*

## Références

1. Cantadori L. C., Gaiolla R. D., Niero-Melo L., Oliveira C. C. Bone Marrow Clot: a useful technique in diagnosis and follow-up of hematological disorders. *Cases Reports in Hematology* 2019; 1-5
2. Percival MA, Lai C, Estey E, Hourigan CS Bone Marrow evaluation for diagnosis and monitoring of acute myeloid leukemia *Blood Rev* 2017 July; 31(4): 185-192
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. ;33(4):451-458.
4. Sow A T, Barry B and Bah MA Place du myélogramme dans le diagnostic des anémies au service d'hémo-oncologie de l'hôpital national Donka *Research fr* 2014; 1:630
5. Diop S, Ndour A, Touré/Fall AO, Thiam D, Diakhaté L. Intérêt du myélogramme dans le diagnostic des hémopathies au CHU de Dakar : à propos de 1000 ponctions réalisées de 1991 à 1999. *Dakar Médical* 2004, 49, 1, 106 - 109
6. Ouattara S, Danho B, Koné M, Tea D. La pratique du myélogramme au CHU de Treichville : Bilan d'activité. *Médecine d'Afrique Noire* 2000 47 239 - 243
7. Rakotoarivelo ZH, Niry Manantsoa S, Harioly Nirina M, et al. Pratique en 10 ans au laboratoire d'Hématologie du CHUJRA d'Antananarivo, Madagascar *Journal Africain des Cas cliniques et Revues* 2020 4(3) 295 - 302
8. Nikiéma M, Traoré W, Koulidiati J et al. Contribution du myélogramme au diagnostic des hémopathies au CHU Yalgado de Ouagadougou : A propos de 175 ponctions médullaires RAMReS2S - CRUFAOCI
9. Beddu-Addo G, Ampem Amoaka Y and Bates I. The role of bone marrow aspirate and trephine samples in haematological diagnosis in patients referred to a teaching hospital in Ghana. *Ghana medical Journal* 2013 47(2) : 74-78
10. Vijai Tilak, Subhjit Das and Soobashchan Bundhun. Value of Bone Marrow Imprint Smears in Early Diagnosis of Bone Marrow Pathologies *J Clin Diagn Res* 2014 Nov; 8(11) FC01 - 03
11. Desalphine M, Kaur Bagga P, Gupta PK and Kataria A S. To evaluate the role of Bone marrow aspiration and Bone Marrow Biopsy in pancytopenia *Journal of clinical and diagnostic research* 2014 8(11) FC11-FC15 *Br J Haematol.* 1976

# Profil épidémiologique des tumeurs solides pédiatriques durant la première année de mise en place du Centre de Référence pour le Diagnostic des Cancers de l'Enfant (CRDCE)

**CMM DIAL** (SUR LA PHOTO), SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE HÔPITAL GÉNÉRAL IDRISSE POUYE DE DAKAR / UCAD; **M BA**, SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE HÔPITAL GÉNÉRAL IDRISSE POUYE DE DAKAR / UCAD; **AA SOW**, SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE HÔPITAL GÉNÉRAL IDRISSE POUYE DE DAKAR / UCAD; **FB DIAGNE**, UNITÉ D'ONCOLOGIE PÉDIATRIE, HÔPITAL ARISTIDE LE DANTEC DE DAKAR; **MN DIOUF**, UNITÉ D'ONCOLOGIE PÉDIATRIE, HÔPITAL ARISTIDE LE DANTEC DE DAKAR; **PA ROTH-NDOYE**, SERVICE D'OPHTALMOLOGIE, HÔPITAL ARISTIDE LE DANTEC DE DAKAR / UCAD; **NGOM G**, SERVICE DE CHIRURGIE PÉDIATRIQUES HÔPITAL D'ENFANTS ALBERT ROYER DE DAKAR / UCAD; **AO TOURE**, SERVICE D'HÉMATOLOGIE BIOLOGIQUE, HOPITAL ARISTIDE LE DANTEC DE DAKAR / UCAD; **A SALL**, SERVICE D'HÉMATOLOGIE BIOLOGIQUE, HOPITAL DALAL DIAMM DE DAKAR/UCAD; **A L'HERMINE-COULOMB**, SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE HÔPITAL D'ENFANTS MALADIES, ARMAND TROUSSIER, PARIS; **AUBERGER E**, SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE HÔPITAL SIMONE VEIL ET **M RAPHAEL**, AMCC



L'optimisation du diagnostic histologique des cancers de l'enfant est un des objectifs du CRDCE. Nous rapportons l'expérience de la première année de fonctionnement du secteur d'oncologie pédiatrique de l'anatomie et cytologie pathologiques où 59 prélèvements ont été analysés, dont 76% étaient tumoraux. Les tumeurs observées, sont, par ordre de fréquence: le néphroblastome (48,7%), le rétinoblastome (18%), les lymphomes (7,6%), le sarcome à cellules claires (2,5%) et la tumeur rhabdoïde (2,5%). L'immunohistochimie effectuée dans 8 cas a permis de préciser le diagnostic, justifiant au sein du CRDCE l'apport de techniques complémentaires telles que l'immunohistochimie, puis dans une seconde phase, la génétique.

L'oncologie pédiatrique prend une place de plus en plus importante dans les services de pédiatrie, aussi bien des pays développés que des pays en développement. Le cancer de l'enfant est caractérisé par une forte mortalité, surtout dans les pays du tiers-monde où les moyens d'investigation sont insuffisants. Les cancers de l'enfant sont des affections rares (1). Leur fréquence estimée varie de 0,5 à 4,6 % de l'ensemble des cancers humains (2). Ils représentent cependant la deuxième cause de mortalité chez l'enfant. Environ 80% des enfants atteints de cancer viennent des pays en voie de développement et 60% en meurent, chiffre supérieur au 15% observés dans les pays développés. Ce qui en fait un problème majeur de santé publique (3). On estime que 175 000 nouveaux cas de cancer de l'enfant sont diagnostiqués chaque année dans le monde, selon les chiffres de GLOBOCAN 2012.

82 % des nouveaux cas et 93 % des décès par cancer chez l'enfant concernent des pays en développement, alors que la mortalité dans les pays développés est inférieure à 15% (4). Au Sénégal, l'oncologie pédiatrique prend une place de plus en

plus importante dans les services de pédiatrie et les cancers de l'enfant sont caractérisés par une forte mortalité, comme dans les pays émergents.

L'activité d'oncologie pédiatrique a été formalisée en 2000 par la création d'une Unité d'Oncologie Pédiatrique (UOP) dans le service de pédiatrie de l'hôpital Aristide le Dantec de Dakar (HALD).

## Matériels et méthodes

L'étude était rétrospective, menée du 1er janvier 2020 au 31 décembre 2020, dans le laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'université Cheikh Anta Diop de DAKAR. Il avait pour objectif d'étudier les aspects épidémiologiques et histologiques des cancers de l'enfant. Cette étude était basée sur un échantillon de 59 cas de prélèvements de tissus cancéreux d'enfants âgés de 0 à 16 ans, recensés sur une période allant de janvier 2019 jusqu'à décembre 2020. Les prélèvements provenaient de services de chirurgie pédiatrique, coordonnés par l'UOP de l'HALD. Les échantillons

arrivaient souvent à l'état frais. Ils subissaient une technique d'histologie standard et un examen microscopique. Les lames étaient photographiées et archivées, puis discutées lors de staffs anatomo-cliniques et envoyées pour avis sur la plateforme i-Path. Pour exploiter nos données, nous avons utilisé les logiciels Excel et Word.

## Résultats

Durant la période d'étude, nous avons enregistré 59 cas.

### I. Données épidémiologiques

#### I.1. Répartition des enfants malades de cancer par tranche d'âge

Les cancers sont observés chez l'enfant de 0 à 16 ans. L'âge moyen de la population d'étude était de 5,6 ans avec des extrêmes de 5 mois et 16 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 0 à 24 mois, avec 14 cas soit 23,7 %, comme il est indiqué dans le tableau 1 ci-dessous.

#### I.2. Répartition des enfants malades de cancer selon le sexe

Il est noté une prédominance masculine avec 21 garçons et 18 filles, avec un sexe ratio de 1,2 : soit respectivement 53,8% et 46,15%.

## Histopathologie des cancers de l'enfant

Les proliférations tumorales représentaient 76% de l'échantillon contre 24% de lésions non tumorales. Les cancers touchaient 86,6% des enfants. Seulement 14 enfants avaient bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante : ils étaient âgés en moyenne de 66,97 mois soit 5,6 ans. Le cancer du rein était le plus fréquent, avec comme type histologique prédominant un néphroblastome dans 48,7%. Les autres formes histologiques étaient le sarcome à cellules claires et la tumeur rhabdoïde, avec 2,5% respectivement. La deuxième tumeur était le rétinoblastome 18%, suivi des lymphomes 7,6 %. Pour 8 cas, une étude immunohistochimique sera nécessaire à la précision du type histologique, dont 3 lymphomes.

Dans la même période, les lésions non tumorales représentaient 24% des prélèvements reçus au CRDCE.

## Discussion

L'âge moyen de la population d'étude était de 5,8 ans avec des extrêmes de 5 mois et 16 ans. Ces résultats étaient similaires à ceux observés par Effi et al (6) où l'âge des patients variait de 5 mois à 14 ans.

Dans notre série, la majorité des enfants avaient moins de 4 ans. Dans d'autres études africaines, ils étaient âgés de 11 à 15 ans. C'est le cas de Sando Z. au Cameroun en 2015, Effi A.B. en Côte d'Ivoire, Arfaoui A. au Maroc et de Koffi B. à Centrafrique en 2008 qui ont trouvé une moyenne d'âge de 8,3 ans et 8 ans avec une prédominance entre 10 et 14 ans et entre 10 et 15 ans

Tableau 1: Répartition des cas de cancers selon la tranche d'âge

Tranche d'âge*	Effectif	Pourcentage
[0-2 ans]	14	23,7%
]2-4 ans]	11	18,6%
]4-6 ans]	5	8,4%
]6-8 ans]	3	5%
]8-10 ans]	2	3,4%
]10-12 ans]	1	1,7%
]12-14 ans]	2	3,4%
]14-16 ans]	1	1,7%

\*1 an=12 mois

Figure 1: Répartition des cas de cancers de l'enfant selon le type histologique

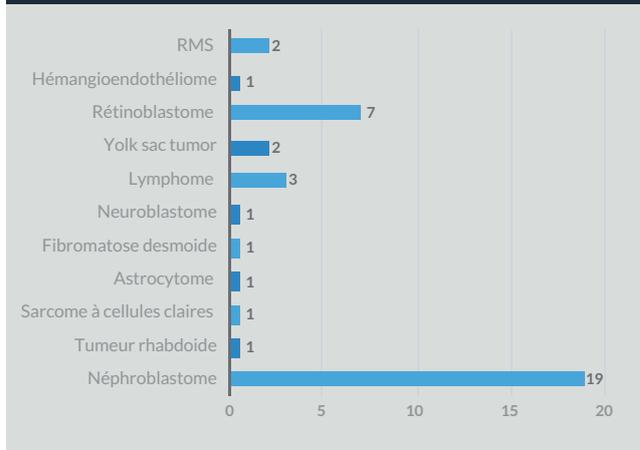
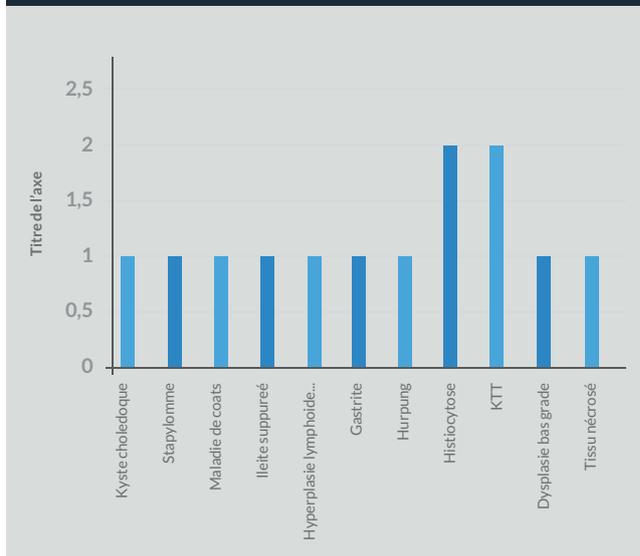


Figure 2: Répartition des lésions non tumorales



respectivement (1,4,5,6). Cette différence peut être expliquée par la prédominance des cas de tumeurs embryonnaires dans notre série (82% des tumeurs).

Comme rapporté dans la plupart des littératures, les cancers pédiatriques dans notre étude touchaient plus les garçons (8,9,10), avec un sexe ratio de 1,3. Le même constat a été fait ailleurs en Afrique : il est de 1,3 en Algérie et à Brazzaville (11,12) et ailleurs dans le monde (13,14).

L'étude de la répartition des affections malignes dans notre unité d'anatomie pathologique révélait la prédominance des

cancers du rein et de l'œil en raison de la prise en charge dédiée aux tumeurs solides. Ces résultats ne tenaient pas compte des tumeurs diagnostiquées en hématologie biologique, qui est une partie intégrale du CRDCE. Les taux globaux des cancers pédiatriques, dans les pays du nord, sont de 40% de leucémies aiguës, 30% de tumeurs cérébrales, 10% de tumeurs embryonnaires et 10% de sarcomes (15,16). La prédominance des leucémies dans les cancers de l'enfant est notée aussi dans certaines études africaines (19, 16, 20), où les leucémies aiguës et les LNH constituent respectivement les premières et deuxièmes affections malignes de l'enfant. Et le Sénégal ne fait pas exception.

Le cancer du rein était plus fréquent, avec comme type histologique prédominant un néphroblastome dans 48,7%. Les autres formes histologiques étaient le sarcome à cellules claires et la tumeur rhabdoïde, avec 2,5% respectivement. La deuxième tumeur était le rétinoblastome 18%, suivi des lymphomes 7,6%. Ces résultats observés dans notre étude, sont en accord avec les données de la littérature concernant ces affections.

La fréquence respective des affections malignes varie également avec l'âge dans notre série. Les tumeurs dites embryonnaires (rétinoblastome, néphroblastome) étaient plus fréquentes avant 5 ans. Ces résultats concordent avec les données de la littérature qui mettent les tumeurs embryonnaires au premier rang des cancers chez les enfants entre 0 et 4 ans (20).

Les lymphomes étaient observés chez l'enfant entre 11 et 14 ans, alors que Bao PP et al, en Chine -2013 (14), notaient une prédominance des lymphomes entre 5 et 9 ans. Cette

différence peut être due au faible pourcentage de cas de lymphomes dans notre série (3 cas).

Le diagnostic histologique et la précision des facteurs pronostiques du grade et du stade, en raccourcissant les délais du rendu des résultats, étaient parmi les priorités du CRDCE. Durant cette première année de mise en place, le délai des résultats a été de 19 jours pour l'ensemble des prélèvements histologiques. L'objectif fixé par le CRDCE pour les délais des résultats était de 10 jours, même pour des pièces opératoires complexes.

Il en est de même de la réalisation de l'immunohistochimie chaque fois que nécessaire. Pour cet objectif, le centre s'est doté de matériels pour la technique manuelle. Il a abrité un atelier de formation qui a permis d'acquérir la maîtrise de la technique qui sera appliquée durant la deuxième année de fonctionnement du CRDCE.

## Conclusion

Le CRDCE est né d'une volonté de trouver une solution pour le retard observé du diagnostic des cancers pédiatriques, au début et au cours de la prise en charge. C'est un cadre permettant d'affiner et d'optimiser le diagnostic, avec la réalisation de l'immunohistochimie et les prélèvements de tissus pour les études génétiques qui constitueront la prochaine étape.

*Cherif Mouhamed M. Dial, Professeur de Médecine. Spécialité : Anatomie pathologique. Chef de Service du laboratoire de l'Université de Dakar et de l'Hôpital Général Idrissa Pouye. Coordonnateur du DES d'anatomie pathologique au Sénégal.*

## Références

- Anatomo-pathological aspects of childhood cancers in Cameroun from 2008 to 2015 Sando Zacharie, Tabola Lionel, Nganwa Kembaou Grace, Omam Rachel, Bobda Ngnie Alida, Pody Angèle *Health Sci. Dis: Vol 21 (4) April 2020.*
- Journée internationale des cancers de l'enfant 2014 - Fondation Sanofi Espoir [Internet]. [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: <http://fondationsanofiespoir.com/actus-15-02-2015-journee-internationalecancers-enfants2015.php>.
- Ministère de la santé et de l'action sociale
- A. B. Effi, N. A. Aman, K. D. Koffi, M. Kouyaté, B. Doukouré, K. J. N'Dah et al. Solid cancers in children in Ivory Coast: study of 556 cases. *J. afr. cancer. vol 4, 204-208 (2012)*
- Sando Zacharie, Tabola Lionel, Nganwa Kembaou Grace, Omam Rachel, Bobda Ngnie Alida, Pody Angèle Anatomo-pathological aspects of childhood cancers in Cameroun from 2008 to 2015 *Health Sci. Dis: Vol 21 (4) 2020.*
- Arfaoui A, Soulaymani A et al. Les cancers de l'enfant au Maroc : Étude épidémiologique sur un centre d'oncologie à Rabat. *Rev Biol Biotechnol.* 2008 ; 7 (1) : 21-6.
- Koffi B, Gaudeuille A, Gody JC et al. Les cancers de l'enfant à Bangui. *Médecine d'Afrique noire.* 2008 ; 55(4) : 230-4.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P et al. Cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide. *IARC cancer base n°5 version 2.0.* Lyon, France IARC Press 2004.
- Parkin D, Ferlay J, Hamdi-Cherif M et al. Cancer in Africa: Epidemiology and Prevention. *IARC Sci Publ.* 2003; 153: 39-375.
- Parkin D, Sohier R et al. International Incidence of childhood cancer. *IARC Sci Publ.* 1998; II (144) : 273-9.
- Amégbor K, Darre T et al. Cancers solides de l'enfant au Togo : aspects épidémiologiques et histopathologiques à propos de 365 cas observés au CHU Tokoin de Lomé. *J Afr Cancer.* Springer-Verlag: février 2010; 3 : 24-8.
- Parkin D, Ferlay J, Hamdi-Cherif M et al. Cancer in Africa: Epidemiology and Prevention. *IARC Sci Publ.* 2003; 153: 39-375.
- Satyanarayana L, Asthana S, Labanis P. Childhood Cancer Incidence in India: A Review of Population-Based Cancer Registries. *Indian Pediatr.* 15 mars 2014; 51 : 218-20.
- Bao PP et al. Recent incidences and trends of childhood malignant solid tumors in Shanghai, 2002-2010. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2013
- Hiroyuki I, Yuko O, Makoto F. Epidemiological analysis of childhood cancer in Japan based on population-based cancer registries, 1993-2009. *Jpn J Clin Oncol.* 17 mars 2017; 1-4.
- Sorowar Hossian M, Begum M, Mian M.: Epidemiology of childhood and adolescent cancer in Bangladesh, 2001-2014. *BMC Cancer.* 2016;16 (104):1-8.
- Enow-Orock G, Pody A, Doumpe P, Koki N et al. A pediatric oncology group pilot study on childhood cancers at the Chantal Biya Foundation Yaounde, Cameroon: Report of 350 cases. *Acad J* 2012; 7(25):2237-41.
- Fouzia Msefer A. Diagnostic précoce des cancers de l'enfant au Maroc. *Collection Médecines Sciences et Santé; Empreintes Edition.* Bourgogne, Casablanca: 2008. 142 p
- Epidemiology and prognosis of childhood cancers at Gabriel-Touré Teaching Hospital (Bamako, Mali) Togo. B, Traoré. F, Togo. AP, Diakité. A.A, Traoré B. Touré A. *Médecine et santé tropicales* 2014, 24: 73-77
- Mertelsmann R, Engelhardt M, Berger DP, Moreau P. Précis d'hématologie et d'oncologie. *Springer Science & Business Media;* 2011. 1042 p.

# Intérêt de l'utilisation de la télépathologie dans le diagnostic des syndromes lymphoprolifératifs : Expérience du Sénégal

**ABIBATOU SALL** (SUR LA PHOTO), HÉMATOLOGIE, UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP, DAKAR, SÉNÉGAL; **JULIEN ILUNGA**, UNIVERSITÉ DE LUBUMBASHI, RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE DU CONGO; **NINA HIRWUTZ**, UNIVERSITÉ DE BÂLE, SUISSE; **AWA OUMAR TOURÉ**, HÉMATOLOGIE, UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP, DAKAR, SÉNÉGAL ET **MARTINE RAPHAËL**, ALLIANCE MONDIALE CONTRE LE CANCER (AMCC), UNIVERSITÉ PARIS SACLAY, FRANCE



**Objectif :** Évaluer la précision des diagnostics basés sur des images cytologiques transmises par télépathologie. **Méthodes :** Nous avons utilisé la plateforme IPATH, développée par l'université de Bâle (Suisse), pour la transmission d'images cytologiques. Trois experts ont donné leur avis et nous avons comparé leur avis avec le diagnostic de référence. **Résultats :** Les dossiers de 64 patients atteints de syndromes lymphoprolifératifs (SLP) B ou T ont été téléchargés dans la plateforme i-Path. Le coefficient de concordance globale entre les diagnostics de référence et ceux des auteurs était excellent avec  $\kappa = 0,9$ . **Conclusion :** La télépathologie est un outil intéressant d'aide au diagnostic.

La télépathologie est une application de la télémédecine qui peut être définie comme une transmission électronique d'images histologiques et/ou cytologiques à distance dans un but diagnostique, de recherche ou d'éducation. Les premières expériences de la télépathologie remontent aux années 1980 aux États Unis (1). Depuis le début des années 2000, elle est devenue un domaine en pleine croissance, de plus en plus pertinent. De nos jours, elle est acceptée comme faisant partie des services consultatifs de routine.

Le système i-Path développé par l'Université de Bâle (Suisse) est un serveur de télépathologie basé sur un logiciel Open Source et accessible depuis tout ordinateur disposant d'une connexion internet (2). Si cet outil est largement utilisé pour les images histologiques (3, 4, 5), très peu de données existent pour l'évaluation de la morphologie cellulaire des frottis sanguins. L'obtention d'images cytologiques de bonne qualité dépend de plusieurs paramètres à la fois humains (étalement du frottis en couche mince, bonne coloration) et techniques (microscope avec un fort grossissement, un bon éclairage et une très bonne résolution).

Dans cette étude, nous avons téléchargé des images cytologiques (mais aussi des graphes de cytométrie ou de FISH suivant leur disponibilité) dans la plateforme i-Path et trois experts ont donné leur avis. Nous nous sommes proposés d'étudier la fiabilité diagnostique basée sur les images, au-delà des limites de confection des frottis et des photographies.

## Matériels et Méthodes

### Patients

Les frottis sanguins des 64 patients inclus dans cette étude ont été confectionnés par le même technicien expérimenté. La qualité des frottis (étalement en couche mince, entièrement contenu dans la lame et distant des bords) a été vérifiée à chaque fois par le même biologiste. Les lames ont été colorées manuellement au May Grunwald Giemsa avec une procédure identique pour tous les patients. Pour chaque patient, 3 à 5 images cytologiques ont été capturées (x100) avec le microscope Motic Image Plus 2.0 (résolution de 150 dpi, taille 1024 x 768 pixels) puis téléchargées dans la plateforme i-Path accompagnées d'un résumé clinique (si disponible) ainsi que des valeurs de l'hémogramme.

L'immunophénotypage par cytométrie en flux, disponibles chez tous les patients, a été effectuée avec le FACS Calibur 4 couleurs des laboratoires BD (Beckson Dickinson, USA). L'hybridation fluorescente in situ (FISH) a été effectuée avec les sondes Vysis (Abbott, USA).

Un dossier a été créé pour chaque patient, comportant : âge, sexe, résumé clinique, galerie d'images cytologiques, phénotypiques et cytogénétiques, lorsqu'elles étaient disponibles (figure 1).

### Experts

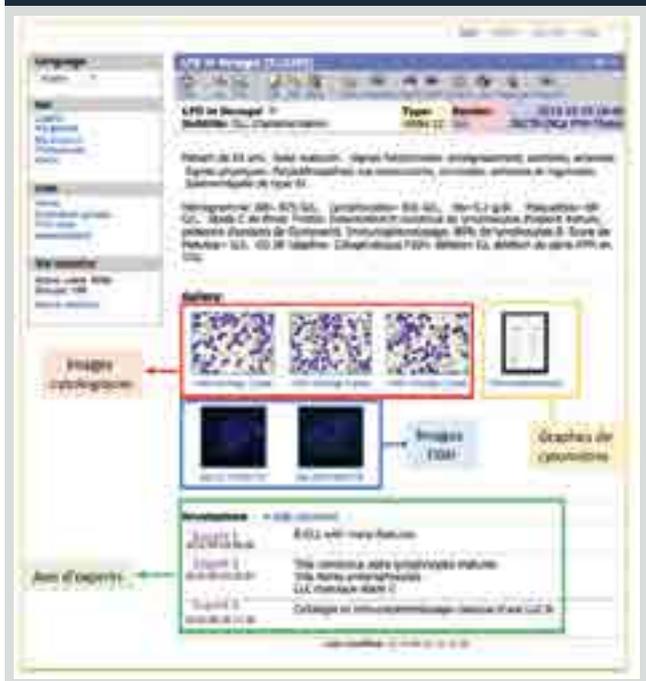
Trois experts ont participé à la revue des différents dossiers. L'expert 1, biologiste hématologiste et hémato-pathologiste,

Tableau 1: Diagnostic de référence et examens complémentaires disponibles

Diagnostic	Nombre	Cytologie	Cytométrie	Cytogénétique
		Syndromes Lymphoprolifératifs B		
LLC	42	42/42	42/42	25/42
LZM	3	3/3	3/3	ND
LSLV	2	2/2	2/2	ND
LP	2	2/2	2/2	ND
		Syndromes Lymphoprolifératifs T		
SS	6	6/6	6/6	ND
LPL T	2	2/2	2/2	ND
ATLL	6	6/6	6/6	ND
LT CD30+	1	1/1	1/1	ND
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>64/64</b>	<b>64/64</b>	<b>25/64</b>

LLC= Leucémie lymphoïde chronique, LZM= Lymphome de la zone marginale du ganglion, LSLV= Lymphome splénique à lymphocytes villeux, LP= Leucémie à plasmocytes, SS= syndrome de Sézary, LPLT= Leucémie pro-lymphocytaire T, Leucémie/Lymphome T de l'adulte, LTCD30= Lymphome T CD30+.

Figure 1: Exemple d'un dossier patient avec avis des 3 experts



faisait déjà partie de plusieurs groupes de discussion dans i-Path et avait déjà beaucoup d'expérience dans le diagnostic reposant sur les images.

L'expert 2 était biologiste hématologiste avec plusieurs années d'expérience en cytologie. L'expert 3 était un pathologiste avec une grande expérience en hémato-pathologie.

Lorsque toutes les images ont été téléchargées dans la plateforme, les experts ont eu accès aux dossiers des patients. Sur une période de 2 mois, ils ont revu tous les cas et effectué des commentaires pour chaque cas. Leur commentaire était libre sous forme de texte avec précision du diagnostic retenu (figure 1).

#### Analyses des données

Une fois les diagnostics des experts posés, les données ont été transférées dans un tableau Excel puis analysées avec le

logiciel statistique SPSS, afin d'effectuer une comparaison entre le diagnostic de référence et celui de chaque expert. Le coefficient de concordance kappa de Cohen a été utilisé afin d'évaluer le degré de concordance. Kappa est considéré comme :

- ➔ Excellent : si supérieur à 0,81
- ➔ Bon : entre 0,61 - 0,81
- ➔ Moyen : entre 0,41 - 0,60
- ➔ Médiocre : entre 0,21 - 0,40
- ➔ Mauvais : entre 0 - 0,20

#### Considérations éthiques

Cette étude a été autorisée par le comité d'Éthique et de la Recherche de l'université Cheikh Anta Diop de Dakar. Tous les patients ont signé un consentement libre et éclairé avant le téléchargement des images dans la plateforme i-Path.

#### Résultats

Soixante-quatre (64) patients ont été inclus dans la plateforme. Dans chaque dossier de patient, figuraient : l'âge, le sexe, le résumé des signes cliniques ainsi que 3 à 4 images cytologiques. Les SLP B étaient plus représentés avec 49 cas dont 42 étaient des LLC. Les SLP T étaient dominés par le syndrome de Sézary et l'ATLL avec 6 cas chacun. La cytologie ainsi que les graphes de cytométrie étaient disponibles pour tous les patients alors que la FISH n'était disponible que chez 25 cas de LLC (tableau 1).

Le coefficient de concordance globale entre les diagnostics de référence et ceux des experts était excellent avec  $k = 0,9$ . Pour tous les types de syndromes lymphoprolifératifs, les experts ont proposé des diagnostics, à l'exception du lymphome splénique à lymphocytes villeux où l'expert 3 n'a pas voulu se prononcer.

Pris à part, les coefficients kappa des experts 1, 2, 3, étaient respectivement de 0,9 ; 0,75 et 0,81 (tableau 2).

Tableau 2: Concordance entre le diagnostic de référence et celui des experts

Coefficient de concordance k			
Diagnostic de référence	Expert 1	Expert 2	Expert 3
LLC	0,93	0,93	0,88
LZM	0,65	0,65	1
LSLV	1	1	*
LP	1	0,5	1
SS	0,81	0,78	0,81
LPL T	1	0,5	0,5
ATLL	0,81	0,81	0,68
LT CD30+	1	0,81	0,81
Total	0,9	0,75	0,81

\*L'expert n'a pas donné de diagnostic

La LLC était le diagnostic le plus fréquent et le kappa de tous les experts était largement supérieur à 0,81, témoignant d'une excellente concordance avec les diagnostics de référence. Les k les plus faibles étaient observés pour la leucémie à plasmocytes (expert 2 :  $k=0,5$ ) et pour la leucémie pro lymphocytaire T (expert 2 et 3 :  $k=0,5$ ).

L'expert 1 avait une plus grande concordance avec les diagnostics de référence (tableau 2).

## Discussion

Depuis la première démonstration à la fin des années 80 (1), la télépathologie est devenue un domaine en croissance permanente, surtout au cours de cette dernière décennie. Cette technologie ayant fait l'objet de plus d'un millier de publications, est de nos jours, de plus en plus utilisée et fait même partie de la routine de certains laboratoires.

Dans nos pays à moyens limités, la cytologie occupe encore une place de choix pour le diagnostic des hémopathies malignes. Très souvent, l'hématologue a besoin d'un second avis voire d'autres avis (experts) pour conforter son diagnostic. L'avènement de la télépathologie a grandement facilité cette approche permettant la disponibilité en quelques heures de commentaires de spécialistes (6). La plate-forme de télépathologie i-Path a été développée à l'Institut de pathologie de l'hôpital universitaire de Bâle en Suisse, en tant qu'outil accessible permettant des échanges et des discussions en temps réel mais aussi servant de support pour la formation continue (6, 7).

Dans la littérature, très peu de données existent sur l'application générale de la télépathologie dans l'évaluation morphologique des frottis sanguins. Les obstacles majeurs relevés sont : la qualité des frottis sanguins (étalement comme coloration) nécessitant des techniciens expérimentés, la bonne résolution du microscope utilisé et des biologistes qualifiés afin d'obtenir des captures d'images claires et interprétables (8).

Dans notre étude, des images de frottis sanguins ainsi que des graphes de cytométrie ont été téléchargés dans la plateforme et analysés par 3 experts. La concordance entre les

diagnostics de référence était excellente avec un coefficient  $k=0,90$ . La précision diagnostique était meilleure avec l'expert 1, elle était parfaite pour la leucémie à plasmocytes, le lymphome splénique à lymphocytes villeux, la leucémie pro lymphocytaire T et la leucémie/lymphome T de l'adulte et excellente pour les autres syndromes lymphoprolifératifs avec un  $k$  supérieur à 0,81. Il faut souligner que comparé aux autres experts, l'expert 1 faisait déjà partie de plusieurs groupes de discussions dans i-Path et avait de ce fait de l'expérience dans le diagnostic basé sur des images digitales. La concordance de diagnostic était très bonne avec l'expert 2 ( $k=0,75$ ) et à la limite de l'excellence pour l'expert 1 ( $k=0,81$ ). Tous experts confondus, la bonne concordance pourrait être expliquée par le fait que les images de frottis sanguins étaient accompagnées par des graphes de cytométrie permettant d'apporter une précision supplémentaire. Concernant quelques cas de LLC, la FISH était même disponible. Les coefficients moyens ( $k=0,5$ ) obtenus par les experts 2 et 3 pour certaines pathologies étaient expliqués par la taille de l'échantillon qui était faible (entre 1 et 3 patients par type de pathologies).

Les SLP T n'ont pas très souvent un phénotype typique, leur diagnostic devant être basé sur un faisceau d'arguments cliniques comme biologiques. Nous avons alors comparé la concordance globale des diagnostics entre les SLP T et SLP B, puis entre chaque expert. Toutefois, aucune différence significative n'a été retrouvée ( $p=0,11$ ).

Malgré la très bonne concordance avec les diagnostics de référence, notre étude comporte des limites. Elle a été conduite dans un seul hôpital avec un nombre limité de cas pour un groupe nosologique de pathologies. Nous n'avons pas étudié le biais lié à l'opérateur, même si c'est le même technicien qui a effectué tous les frottis et le même biologiste, toutes les captures d'images ainsi que leur envoi dans la plateforme. Néanmoins, nous restons convaincus que la télécytologie, à travers la plateforme, i-Path est accessible et constitue un outil avec une bonne fiabilité.

Au cours de ces dernières années avec le développement de la technologie, les images statiques sont en train d'être supplantées par celles dynamiques avec l'utilisation des lames scannées permettant une vision panoramique et donc une meilleure précision des diagnostics (8, 9, 10).

## Conclusion

Notre étude montre une très bonne concordance entre les diagnostics de référence et ceux des experts prouvant que la télépathologie à travers la plateforme i-Path est parfaitement adaptée et applicable aux frottis sanguins avec une bonne fiabilité. L'utilisation de cette technologie ne se limite pas aux avis diagnostiques mais pourrait également servir à l'éducation, avec la disponibilité de banques d'images, mais aussi à la

recherche surtout dans les pays en voie de développement.

Au Sénégal, le projet de création d'un centre de référence diagnostique des cancers de l'enfant (CRDCE) en partenariat avec la Fondation Sanofi Espoir dans le cadre du programme 'My Child Matters', bénéficiera de cette technologie afin de disposer rapidement d'avis d'experts pour une prise en charge rapide des patients. ■

*Remerciements : Chaleureux remerciements à François Desbrandes pour son implication dans la rédaction de cet article.*

*Professeur Abibatou Sall, MD, PhD, Médecin Hématologue avec 15 ans d'expérience. Pr Assimilée en Hématologie Biologique à l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar et Chef de service du Laboratoire d'Hématologie et de la Banque de sang de l'hôpital Dalal Jamm à Dakar. Son centre d'intérêt est l'oncohématologie spécialement les syndromes lymphoprolifératifs. Pr Sall est très impliquée dans le développement de la cytométrie en flux pour le diagnostic des lymphomes et leucémies au Sénégal.*

## Références

- Weinstein RS. Prospects for telepathology. *Hum Pathol* 1986 ;17 :433-4.
- Brauchli K, Oberholz M. The iPath telemedicine platform. *J Telemed Telecare* 2005;11 Suppl2: S3-7.
- Carey P, Fudzulani R, Scholfield D, Chagaluka G, Liombe G, Banda K et al. Remote and rapid pathological diagnosis in a resource challenged unit. *J Clin Pathol*. 2014 Jun;67(6):540-3
- Bernard C, Chandrakanth SA, Cornell IS, Dalton J, Evans A, Garcia BM et al. Guidelines from the Canadian Association of Pathologists for establishing a telepathology service for anatomic pathology using whole-slide imaging. *J Pathol Inform* 2014 Mar 28;5(1):15.
- Santiago TC, Jenkins JJ, Pedrosa, Billups C, Quintana Y, Ribeiro RC et al. Improving the Histopathologic Diagnosis of Pediatric Malignancies in a Low-Resource Setting by Combining Focused Training and Telepathology Strategies. *Pediatr Blood Cancer* 2012 ;59 :221-225
- Hitchcock CL. The Future of Telepathology for the Developing World. *Arch Pathol Lab Med* 2011 ;135; 211-214.
- Dalquen P, PrinceSS, Spieler P, Neumann KDH, Eppenberger-Castori S et al. Making Cytological Diagnoses on Digital Images Using the iPath Network. *Acta Cytologica* 2014;58: 453-460.
- Goswami R, Pi D, Pal J, Cheng K, Hudoba De Bady M. Performance evaluation of a dynamic telepathology system (Panoptiq™) in the morphologic assessment of peripheral blood film abnormalities. *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2015; 37; 365-371.
- Haninger DM, Nassiri M, Settembre ED, Zhang S, Zhou L. Live remote digital microscopy in peripheral blood smear evaluation: Intraobserver concordance and experience. *Int J Lab Hem.* 2018; 40:740-746.
- Bashshur RL, Krupinski AE, Weinstein RS, Dunn MR, Bashshur N. The empirical foundations of telepathology: evidence of feasibility and intermediate effects. *Telemed J E Health* 2017 Mar;23(3):155-191.

# La maladie de Coats : aspects diagnostiques au Sénégal à propos de 3 cas

**C DIAL** (SUR LA PHOTO), HÔPITAL GÉNÉRAL IDRISSE POUYE; **S MANGANE**, HÔPITAL GÉNÉRAL IDRISSE POUYE; **F ABSIEH BOUH**, HÔPITAL GÉNÉRAL IDRISSE POUYE ET **P A ROTH**, HÔPITAL ARISTIDE LE DANTEC



L'objectif est de décrire les aspects clinicopathologiques de la maladie de Coats (MC) afin de pointer les difficultés du diagnostic différentiel avec le rétinoblastome.

**Méthodologie :** cette étude a été rétrospective : systématique pendant 3 ans, de janvier 2017 à décembre 2019, tous les résultats anatomopathologiques de 58 pièces d'énucléations oculaires indiquées pour suspicion de rétinoblastome ont été récoltés. Elle a ainsi permis de trouver 3 cas de la Maladie de Coats (MC).

**Résultats :** pendant ces trois années, la MC survenait à la fréquence de 5,1 % des prélèvements de lésions intraoculaires, à l'âge moyen de 3.1 ans (37 mois) chez deux garçons et une fillette. La leucocorie unilatérale était constante, avec un œil non douloureux (pour 2 cas) et un œil rouge douloureux (1 cas). L'examen du fond d'œil montrait un décollement rétinien complet avec des exsudats sous et intra-rétiens, ainsi qu'une hyperéchogénicité et des calcifications sous rétiennes chez deux des enfants. L'étude microscopique objectivait une rétine hypertrophique, siège d'exsudats œdémateux associés à des anomalies vasculaires, sous forme de télangiectasies, et la présence de cristaux de cholestérol et d'histiocytes spumeux.

**Conclusion :** la maladie de Coats est une pathologie oculaire rare mais elle constitue un diagnostic difficile à différencier avec le rétinoblastome. La découverte est faite sur la pièce d'énucléation oculaire. L'IRM est actuellement le meilleur moyen d'améliorer la présomption du diagnostic de cette affection.

La maladie de Coats, ou télangiectasie rétinienne primaire est une rétinopathie exsudative rare, généralement unilatérale, affectant le plus souvent des garçons dans la première décennie avec un âge moyen au diagnostic de 10 ans. Mais la maladie peut être découverte aux deux pôles de l'existence, au cours de la première année de vie ou chez l'adulte au-delà de la cinquantaine. Elle est probablement congénitale, sans caractère familial ni évidence de maladies systémiques associées.

Shields a proposé, en 2001, une définition précise de la maladie de Coats. Elle associe des télangiectasies rétiennes idiopathiques, avec une exsudation intra et sous-rétinienne, sans traction vitréo-rétinienne détectable (2). Elle peut aboutir à un glaucome néo vasculaire et finalement à la perte de la vision (1). L'affection est rare : l'incidence au Royaume-Uni est estimée à 0,09/100 000 habitants (3).

L'histoire naturelle de la MC se fait en 4 stades de gravité croissante avec, au stade avancé, le décollement exsudatif total de la rétine qui se manifeste cliniquement par une leucocorie posant un problème de diagnostic différentiel avec le rétinoblastome exophytique. En effet, dans la mesure où

ces deux affections peuvent se présenter chez l'enfant avec la triade : décollement total de la rétine, masse sous rétinienne ou exsudation et vaisseaux rétiens anormaux, souvent seule l'histologie permet de les distinguer (4).

La différenciation entre la MC et le rétinoblastome est importante, surtout dans sa forme exophytique, pour deux raisons majeures. Tout d'abord, un diagnostic sûr permet d'éviter certaines énucléations dans la MC permettant à l'ophtalmologiste d'explorer en toute sécurité d'autres moyens de conservation du globe oculaire. De plus, les patients atteints d'un rétinoblastome n'auront pas de retard dans le diagnostic et ont donc un meilleur pronostic pour la récupération oculaire et la survie globale (4).

L'objectif principal de ce travail était de décrire les aspects clinicopathologiques de la maladie de Coats afin de soulever les difficultés du diagnostic et de prise en charge de cette maladie.

## Matériels et méthodes

C'est une étude rétrospective et descriptive des résultats anatomopathologiques, archivés électroniquement au service d'anatomopathologie de l'Hôpital Général Idrissa POUYE et

des dossiers du service d'ophtalmologie de l'hôpital Aristide Le Dantec. Il s'agissait de 58 prélèvements chirurgicaux de pathologies intraoculaires, collectés sur 3 années (2017, 2018 et 2019). Les pièces d'énucléation sont reçues à l'état frais et parfois après quelques heures de fixation. Les globes oculaires sont inclus selon le même protocole utilisé pour les rétinoblastomes. Les lames sont colorées par la coloration standard à l'hématoxyline éosine. Des images microscopiques sont systématiques effectuées.

## Résultats

### Données épidémiologiques

Nos trois patients avaient une atteinte unilatérale (100 %). La répartition en fonction du sexe était : 2 garçons et une fille. La MC avait été diagnostiquée à un âge moyen de 37,6 mois (3, 1 ans). Sur le plan clinique, la leucocorie était le signe constant, retrouvée chez tous (100 %). La douleur oculaire était présente dans un cas. Le strabisme et la baisse de l'acuité visuelle étaient des signes retrouvés, isolément dans un cas et en association dans un autre cas. Au fond d'œil, les 3 patients présentaient un décollement rétinien complet avec des exsudats sous et intra-rétiens. Le pronostic visuel pour les trois patients était mauvais, du fait d'une perte fonctionnelle visuelle avec une acuité visuelle limitée à une perception lumineuse chez 2 malades (66,6%) et l'absence de poursuite lumineuse chez 1 patient (33,3%). Mais l'œil adelphe était normal chez les trois enfants.

### Données de l'imagerie

Une échographie oculaire mode B fut réalisée chez deux enfants (66,6%), elle objectivait une hyperéchogénicité et des calcifications sous rétiennes. Les 3 enfants ont eu une TDM orbito-cérébrale qui a montré un processus tissulaire faiblement rehaussé par le produit de contraste, sans extension intra conique pour le cas 1, sans atteinte extra oculaire pour le 2ème et avec des calcifications périphériques observées dans le 3ème cas. Les complications d'un décollement important de la rétine et du glaucome néo vasculaire étaient retrouvées chez nos 3 malades.

### Données anatomopathologiques

L'étude anatomopathologique a été réalisée sur des pièces opératoires d'énucléation et elle a permis de retrouver un décollement rétinien sur les globes oculaires, en plus des trois modifications caractéristiques de la maladie de Coats :

- ➔ des anomalies vasculaires, sous forme de télangiectasies, avec une altération du revêtement endothélial,
- ➔ un épaississement de la membrane basale, entraînant une rupture de la barrière hémato rétinienne,
- ➔ des exsudats diffus dans et sous les couches externes de la rétine modifiant l'architecture rétinienne et des cristaux de

cholestérol avec des histiocytes à un cytoplasme spumeux (macrophages), gorgés de cholestérol, essentiellement dans l'exsudat sous-rétinien.

## Discussion

La maladie de Coats est rare et son incidence réelle n'est pas connue (1). Dans notre contexte en Afrique subsaharienne, on retrouve peu d'études concernant cette maladie. Au service d'anatomopathologie de l'Hôpital Idrissa Pouye, sur 3 années, on a remarqué une faible incidence de 5%.

L'incidence annuelle serait inférieure à 1/1 000 000 au Royaume-Uni. Shields (2), dans son étude en 2001 en Angleterre, rapportait 117 cas de maladies de Coats, avec 16 patients présentant une forme avancée. Dans notre petite série, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 3 ans (37 mois). Shields (2) trouvait un âge moyen de 5 ans. Vahedi (9) et Sekfakil (14) ont noté un âge moyen globalement inférieur à 10 ans.

Il existerait des formes du nourrisson ainsi que de l'adulte (1, 10, 15). Les formes les plus sévères sont fréquemment diagnostiquées chez l'enfant avant 5 ans et conduisent bien souvent à une perte fonctionnelle de l'œil (1). Les formes retrouvées chez l'adulte correspondraient à la maladie de Coats de l'enfant asymptomatique ou non diagnostiquée. Dans tous les cas, le diagnostic de maladie de Coats ne sera retenu chez l'adulte qu'après avoir éliminé les autres causes de rétinopathie exsudative (2, 16). Comme retrouvé dans notre étude, environ 80% des cas surviennent chez les garçons. Ce qui pourrait être expliqué par la localisation du gène NDP sur le chromosome X en p11.2, entraînant, au niveau de la rétine en développement, une déficience en Norrine, une protéine qui jouerait un rôle critique dans la vasculogénèse rétinienne normale. L'apparition de la maladie pour l'autre sexe dépend du jeu des mécanismes d'inactivation du X (lyonisation), et peut être combiné à d'autres facteurs par exemple hormonaux (11). La maladie de Coats est unilatérale chez tous nos malades, ceci correspond à ce qui est retrouvé dans la littérature où la maladie est unilatérale dans 95% des cas et seulement 5% des cas sont bilatérales. Quand l'atteinte est bilatérale, les lésions sont souvent asymétriques avec des lésions minimales sur l'œil le moins atteint (2, 16). Les signes cliniques les plus fréquents dans notre étude sont la leucocorie présente chez tous nos malades, avec un œil non douloureux chez 2 cas et un œil rouge douloureux chez 1 cas, une BAV chez un cas. Un strabisme était noté chez la patiente. Ces résultats concordent avec les données de la littérature (1, 5).

Seule l'histologie confirme le diagnostic de la maladie de Coats et elle est souvent faite après énucléation. En effet, l'ophtalmologiste a la hantise du rétinoblastome qui représente le principal diagnostic différentiel avec la MC. L'examen anatomopathologique retrouve chez tous nos malades

Figure 1: TDM orbito cérébrale : épaissement rétinien de l'œil gauche

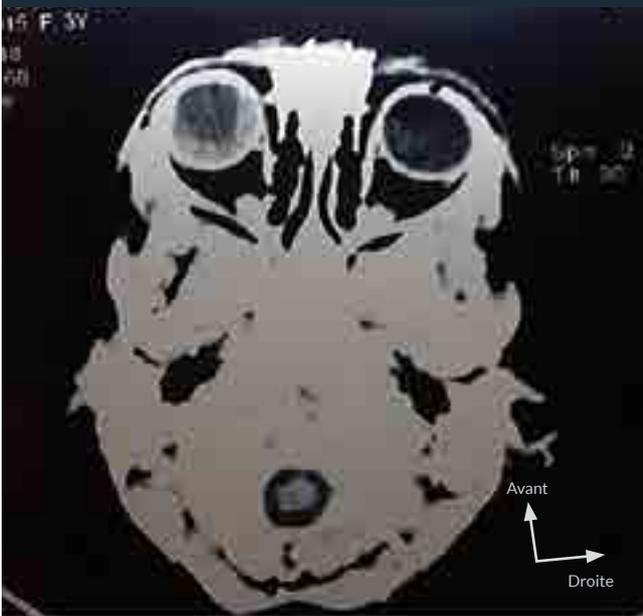


Figure 2: Histopathologie de la maladie de Coats : Point de décollement rétinien (point noir), Sclérotique (point rouge)

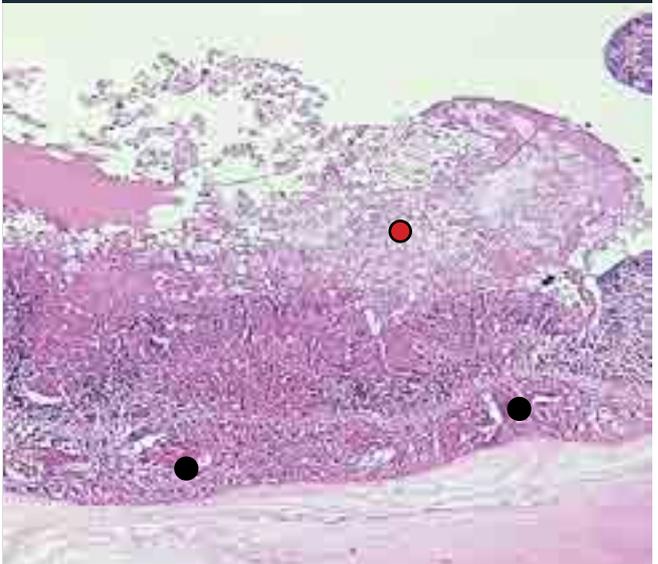


une rétine hypertrophique, œdémateuse, avec la présence d'histiocytes et de dépôts cholestéroliques.

On a trois modifications caractéristiques de la maladie :

- ➔ des anomalies vasculaires, des télangiectasies, avec une altération du revêtement endothélial et un épaissement de la membrane basale (disparition des cellules endothéliales et des péricytes ou prolifération endothéliale), entraînant une rupture de la barrière hémato-rétinienne,
- ➔ des exsudats diffus positifs au PAS (*Periodic Acid Schiff*)

Figure 3: Histopathologie de la maladie de Coats : Épaississement de la rétine avec dilatation vasculaire (points noirs) et amas de lipophages (points rouge)



dans et sous les couches externes de la rétine modifiant l'architecture des cellules bipolaires et sensorielles, ➔ des cristaux de cholestérol et des histiocytes avec un cytoplasme spumeux (macrophages), gorgés de cholestérol, les *ghost cells*, essentiellement dans l'exsudat sous-rétinien (1).

Pour nos trois patients, le pronostic visuel de l'œil malade était mauvais du fait d'une perte fonctionnelle visuelle, avec une acuité visuelle limitée à une perception lumineuse chez 2 malades et l'absence de poursuite lumineuse chez un patient.

Le pronostic systémique pour les patients atteints de la maladie de Coats est excellent. La maladie de Coats n'est associée à aucune maladie systémique potentiellement mortelle comme c'est le cas dans notre étude. La plupart des cas de maladie de Coats, associés à des anomalies systémiques signalés antérieurement, peuvent être remis en question. L'examen de ces cas révèle souvent des résultats oculaires incompatibles avec la maladie de Coats telle que définie dans notre étude.

Le pronostic de l'autre œil des patients atteints de la maladie de Coats est généralement bon, car l'œil adelphe est habituellement normal ou peu affecté. Par conséquent, la plupart des patients mènent une vie relativement normale d'un point de vue visuel. Le pronostic visuel pour l'œil atteint varie selon le stade de la maladie au moment du diagnostic clinique. Il faut souligner que le pronostic visuel de la maladie de Coats semble varier selon l'âge du patient au moment du diagnostic clinique. Les complications d'un décollement important de la rétine et du glaucome néo vasculaire sont plus fréquentes chez les enfants de moins de 5 ans comme retrouvé dans notre étude (14).

## Conclusion

La maladie de Coats est une maladie oculaire idiopathique, évolutive, unilatérale, souvent retrouvée chez l'enfant de sexe masculin dans la première décennie de vie. Elle ne présente aucun caractère héréditaire. Au stade avancé, le décollement de rétine total confère à la maladie un aspect pseudo tumoral. C'est une entité encore mal connue, surtout pour pouvoir faire précocement son diagnostic différentiel d'avec le rétinoblastome. Ceci permettrait alors d'éviter certaines énucléations excessives et d'explorer en toute sécurité d'autres méthodes de conservation du globe oculaire. ■

*Cherif Mouhamed M. Dial, Professeur de Médecine. Spécialité: Anatomie pathologique. Chef de Service du laboratoire de l'Université de Dakar et de l'Hôpital Général Idrissa Pouye. Coordonnateur du DES d'anatomie pathologique au Sénégal.*

## Références

- Balmer L, Zografos, S. Uffer, F. Munier. Maladie de Coats et télangiectasies primaires ou secondaires. *Coats' disease and retinal telangiectasia*.
- Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H. Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases : the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2001 ; 131 : 561-71.
- Morris B, Foot B, Mulvihill A. A population-based study of Coats disease in the United Kingdom I : epidemiology and clinical features at diagnosis. *Eye Lond Engl* 2010 ;24 : 1797-801.
- Haik BG. Advanced Coats. Disease. *Tr Am Opth Soc*, 1991 ; vol. LXXXIX: 371-476.
- S. Milazzo, R. Bouvier. : Maladie de Coats, Rapport SFO 2017 *ophtalmologie pédiatrique*
- Atta HR, Watson NJ. Echographic diagnosis of advanced Coats's disease. *Eye Lond Engl* 1992 ; 6 (Pt1) : 80-5.
- Sigler EJ, Randolph JC, Calzada JI, et al. Current management of Coats disease. *Surv*
- Bruno F Fernandes, Alexandre N Odashiro, Shawn Maloney. *Clinical-histopathological correlation in a case of Coats' disease*;
- A.Vahedi, L. Lumbroso-Le Rouic, C Levy Gabriel, F. Diagnostic différentiel du rétinoblastome : étude retrospective de 486 cas
- Prematurity ICftCoRo. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005 ;123(7) :991-
- Gaillard MC, Mataftsi A, Balmer A, et al. Ranibizumab in the management of advanced Coats disease Stages 3B and 4 : long-term outcomes. *Retina Phila Pa* 2014 ;34 : 2275-81.
- Ramasubramanian A, Shields CL. Bevacizumab for Coats's disease with exudative retinal detachment and risk of vitreoretinal traction. *Br J Ophthalmol* 2012 ; 96 : 356-9.
- Balmer A, F. M. Rétinoblastome. In: L. Z, editor. *Tumeurs Intraoculaires*. Paris : Masson ; 2002. p. 463-619.
- Sekfali R, Guigou S, Benso Maladie de Coats : à propos de cinq cas pris en charge dans un service d'ophtalmo-pédiatrie, 115e *Congrès de la Société Française d'Ophtalmologie*, Vol. 32, Hors-Série 1, 2009.



# TRAITEMENTS DES CANCERS

## **64 Prise en charge du néphroblastome à Bamako : à propos de 18 cas**

Abdoul Karim Doumbia, Pierre Togo, Fousseyni Traoré, Arsène Dackono, Abdou Diarra, Yakaria Coulibaly, Abdoul Aziz Diakité, Adama Dembélé, Hawa Diall, Belco Maiga, Karamoko Sacko, Boubacar Togo et Check Bougadary Traore

## **67 Recommandations de prise en charge pluridisciplinaire des enfants atteints de rétinoblastome en Afrique subsaharienne**

Pierre Bey, Fousseyni Traore, Fatoumata Sylla, Aichata Tall, Laurence Desjardins, Karim Assani, Paule Aïda Ndoye, Fatou Binetou Diagne, Aïssata Barry, Moustapha Diop, Thierno Madjou Bah, Pascal Sirignano et Jean Michon

## **71 Adenocarcinome gastrique, un cancer inhabituel en pédiatrie : à propos d'un cas**

Abdoul Karim Doumbia, Pierre Togo, Karamoko Sacko, Abdoul Aziz Diakité, Boubacar Togo, Oumar Coulibaly, Yakaria Coulibaly, Moussa Diarra, Adama Dembélé, Hawa Diall, Belco Maiga et Check Bougadary Traore

## **74 Profil clinico-pathologique des tumeurs abdominales malignes chez l'enfant : expérience de l'unité d'oncologie pédiatrique de Bamako**

Abdoul Karim Doumbia, Boubacar Togo, Pierre Togo, Fousseyni Traoré, Arsène Dackono, Oumar Keita, Yakaria Coulibaly, Abdoul Aziz Diakité, Adama Dembélé, Hawa Diall, Belco Maiga, Djéneba Konaté, Guédiouma Dembélé, Oumar Coulibaly et Check Bougadary Traore

## **78 Anxiété, dépression et qualité de vie chez les mères d'enfants atteints de cancer**

Khedija Meddeb, Souad Zaagari, Ferial Letaïf, Amina Mokrani, Azza Gabsi, Yahyaoui, Nesrine Chrait, Mouna Ayadi et Amel Mezlini