

## Succession des complications graves chez un enfant traité pour un lymphome malin non hodgkinien

### Succession of serious complications in a child treated for malignant non Hodgkin's lymphoma

N.E. Rafaravavy (1)\*, T. Rakotondrainibe (2), M.L. Rakotomahefa(2),  
S.H. Raobijaona (2)

(1) Hôpital Manarapenitra Toliara

(2) Service de Pédiatrie, Hôpital Joseph Raseta de Befelatananao, Antananarivo

#### Résumé

Le nombre d'enfants qui survivent après cancers traités est en progression. Ceci nécessite un suivi rigoureux par la possibilité des séquelles de la radiothérapie et de la chimiothérapie dont les conséquences peuvent apparaître précocement ou tardivement voire survenir des dizaines d'années après, entre autres la cardiopathie toxiques aux anthracyclines et l'immunodépression secondaire. L'objectif est de montrer la survenue de deux complications graves après chimiothérapie pour lymphome malin non hodgkinien chez l'enfant.

Nous rapportons le cas d'un enfant de 6 ans qui avait été traité par chimiothérapie pour un lymphome malin non hodgkinien découverte après la biopsie d'une adénopathie unique de localisation cervicale. Elle a développé une cardiomyopathie toxique aux anthracyclines à la fin de ses chimiothérapies suivie d'une bonne évolution sous traitement à base de diurétiques et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (captopril). Deux ans après, elle avait fait une tuberculose péritonéale dont l'évolution sous antituberculeux était aussi favorable.

Les différentes complications liées à la chimiothérapie ne sont pas rares chez l'enfant. Une bonne surveillance aidée d'une prise en charge précoce améliorera certainement l'avenir et la survie à long terme de ces enfants.

**Mots clés:** tuberculose péritonéale, anthracycline, cardiomyopathie, enfant, Madagascar

#### Abstract

The survival of children treated for cancers is improving. This requires a rigorous medical supervision of the side-effects of radiotherapy and chemotherapy. These side-effects can occur early or late even ten of years afterwards. Our aim was to report occurrence of two serious complications after chemotherapy for a malignant non Hodgkin's lymphoma.

A 6 years-old female patient has received chemotherapy for a non-hodgkin's lymphoma. At the end of the treatment with anthracycline, she developed toxic cardiomyopathy. She recovered well under diuretic and angiotensin converting enzyme-inhibitor. Two years later, peritoneal tuberculosis occurred. Antituberculosis treatment was successful.

An early management will improve certainly the future and survival.

**Keywords:** peritoneal tuberculosis, anthracycline, cardiomyopathy, child, Madagascar

## Introduction

Les complications d'une chimiothérapie peuvent apparaître précocement ou tardivement voire des dizaines

de plus années plus tard comme la cardiopathie toxique dues aux anthracyclines et les infections liées à l'immunodépression secondaire. L'objectif est de rapporter un cas de lymphome malin non hodgkinien (LMNH) avec deux complications graves.

## Observation

Il s'agissait d'une petite fille de 6 ans qui avait présenté un lymphome malin non hodgkinien diagnostiqué par la biopsie d'une adénopathie cervicale unique, en janvier 2010. La patiente a terminé correctement les sept cures espacées de 21 jours de chimiothérapie comprenant de la doxorubicine. Une insuffisance cardiaque ayant associé à une dyspnée, des œdèmes des membres inférieurs et une hépatomégalie est apparue en juillet 2010. L'échocardiographie avait trouvé une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à 30%, une hypertrophie musculaire et une hypo contractilité ventriculaire. Pour cette cardiomyopathie toxique liée à la doxorubicine, un traitement composé d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un diurétique était prescrit. L'évolution était marquée par la disparition complète des signes cliniques d'insuffisance cardiaque. Le traitement était continué pendant 2 ans et 2 mois.

Elle avait été réadmise à l'hôpital en septembre 2012 pour des douleurs abdominales persistantes et diffuses sans troubles du transit, accompagnées d'une fièvre vespérale à 38 °C, d'une altération de l'état général, d'une anorexie et d'une prise anormale de poids de 3 Kg en une semaine. A l'examen clinique, il a été noté une ascite (un périmètre abdominal à 67 cm), modérément sensible à la palpation. Il n'y avait ni hépatomégalie ni splénomégalie ni ictère cutanéomuqueux. Le reste de l'examen en particulier cardiovasculaire était normal. L'intra dérmoréaction (IDR) à la tuberculine était aréactive malgré qu'elle ait eu le vaccin antituberculeux (BCG) à la naissance.

L'hémogramme montrait un nombre de leucocytes à 8.200 par mm<sup>3</sup> avec 30% de polynucléaires neutrophiles et 68% de lymphocytes, un syndrome inflammatoire avec une CRP à 57 mg/L, une vitesse de sédimentation des hématies (VSH) à la 1<sup>ère</sup> heure de 45 mm. Le bilan hépatique composé par l'ASAT, l'ALAT et les gamma-glutamyl-transférases (γGT) étaient de 1,5 fois par rapport à la normale. La sérologie VIH revenait négative. La radiographie du thorax montrait un parenchyme pulmonaire normal, des culs de sac libre, il n'y avait pas d'adénopathie médiastinale et l'indice cardiothoracique était normal. L'échographie abdomino-pelvienne avait montré une ascite libre, abondante, un foie d'échostructure et de taille normale et confirme l'absence de signes en faveur d'une hypertension portale. L'électrocardiogramme et l'échocardiographie sont revenus normaux. La ponction de cette ascite ra-

menait un liquide citrin contenant 70 hématies/mm<sup>3</sup>, 500 leucocytes/mm<sup>3</sup> dont 21% de polynucléaires neutrophiles, 70% de lymphocytes, 8% de monocytes, 3,6 mmol/L de glucose et 71 g/L de protéines. L'examen direct était négatif. La coelioscopie n'a pas été faite faute de moyen.

Avec le score pédiatrique OMS supérieur à 7 pour la tuberculose comprenant l'évolution de la toux, le statut nutritionnel, les antécédents familiaux de tuberculose dans la fratrie, l'intra dermo-réaction à la tuberculine, l'évolution de la fièvre et des signes locaux typiques chez un enfant de 6 ans, le diagnostic de tuberculose péritonéale a été retenu motivant un traitement par rifampicine, isoniazide et pyrazinamide.

L'évolution a été marquée par la disparition rapide de la fièvre au dixième jour de traitement par rifampicine, isoniazide, pirazynamide, le tarissement de l'ascite et l'amélioration de l'état général au premier mois. La trithérapie antituberculeuse a été poursuivie pendant deux mois. Elle a été relayée par une bithérapie par rifampicine et isoniazide durant quatre mois suivant le protocole national. L'évolution après trois mois de suivi a été favorable.

## Discussion

Sur le plan épidémiologique, plusieurs études ont suivi l'apparition de tableau d'insuffisance cardiaque sous anthracyclines. Les 101 enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique traités par doxorubicine dans l'étude de Lipshultz, *et al.*, ont été suivis par dosage séquentiel de troponine T. Elle était augmentée chez 35% des enfants [1,2]. Bu'Lock, *et al.* ont évalué prospectivement la fonction cardiaque de 125 enfants pendant leur traitement, utilisant la fraction de raccourcissement comme indicateur de cardiotoxicité [3]. La fraction de raccourcissement diminue avec l'augmentation de la dose totale cumulée, selon une moyenne de 1% par 100 mg/m<sup>2</sup>. Cinq pourcent des patients ont développé une défaillance cardiaque [5]. Notre patiente a développé une insuffisance cardiaque précoce avec une bonne évolution sous traitement.

Le nombre de cardiomyocytes est fixé de façon définitive dès l'âge de six mois, la croissance cardiaque se faisant ensuite par la seule hypertrophie des fibres. L'administration d'anthracycline entraîne donc une perte irréversible d'un nombre important de myocytes [6-8]. Le risque d'atteinte cardiaque est majoré si l'anthracycline a été administrée avant l'âge de quatre ans et si l'enfant est de sexe féminin [2,9], ce qui est en

accord avec notre cas. Le traitement médical d'une insuffisance cardiaque peut stabiliser l'état des myocytes même si la cardiotoxicité aux anthracycline n'est pas réversible [9].

A Madagascar, 228 120 cas de tuberculose ont été déclarés en 2008 pour tout âge confondu, mais il n'y a pas de données disponibles sur l'étude chez les enfants immunodéprimés [10]. Dans les pays développés, chez des patients immunodéprimés (hors VIH), une étude a été menée en Italie sur 138 personnes exposées à un cas de tuberculose à l'hôpital. Ils étaient atteints essentiellement d'hémopathies malignes sous chimiothérapie et deux seulement étaient vaccinés par le BCG. On a trouvé 61,6% de surinfection tuberculeuse [11]. Une étude rétrospective faite à Canada entre 1990 et 2000 montre un taux de 7% chez les immunodéprimés non VIH [12]. Il s'agit soit de la réactivation d'une tuberculose latente ou le contact récent avec l'agent causal. L'immunodépression induite après la chimiothérapie interfère avec l'immunité antituberculeuse et favorise la progression d'une infection tuberculeuse latente antérieure vers la maladie; si l'on en croit l'association avec l'âge du sujet, son état de immunologique, son origine géographique: on ne peut pas différencier une infection récente des infections anciennes [13]. Notre patiente avait une tuberculose péritonéale après deux années de suivi pour LMNH.

Dans la littérature, plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer la survenue des complications graves avec un risque de décès secondaire au LMNH: l'âge au moment du diagnostic, le traitement par chimiothérapie, le sexe féminin [14]. Le pronostic des lymphomes non hodgkiniens de l'enfant est bon avec un taux de survie à 5 ans de 80%. Le taux de décès à 10 ans de traitement est de 0,5% [15]. Ce fut le cas de notre patiente et avec une bonne évolution clinique après traitement. La possibilité d'une infection intercurrente nécessite un suivi rigoureux à long terme des patients immunodéprimés: ce qui explique la survenue de la tuberculose péritonéale chez notre patiente ancienne lymphomateuse.

## Conclusion

Cette observation constitue un exemple de la complexité de cette pathologie, nécessitant une étroite collaboration pluridisciplinaire. L'évolution relativement

favorable et prolongée de la cardiopathie aux anthracycline doit être rappelée mais ne doit pas minimiser sur la possibilité de survenue d'autres affections intercurrentes notamment infectieuses.

## Références

1. Cvetkovic RS, Scott LJ. Dexrazoxane. A review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy. *Drugs* 2005; 65: 1005-24.
2. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, *et al.* Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991; 324: 808-15.
3. Bu'lock FA, Mott MG, Oakhill A, *et al.* Early identification of anthracycline cardiomyopathy: possibilities and implications. *Arch Ped* 1996; 75: 416-22.
4. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, *et al.* Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991; 266: 1672-7.
5. Cosima Donatiello. La toxicité cardiaque des anthracyclines dans le traitement des tumeurs de l'enfant. Thèse de Docteur en Médecine 2002. Genève. 37p.
6. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, *et al.* Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995; 332(26): 1738-43.
7. Delemasure S, Vergely C, Zeller M, *et al.* Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclins. From basic concepts to clinical data. *Ann Cardiol Angeiol* 2006; 55(2):104-12.
8. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, *et al.* Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998; 27(1):53-68.
9. Roul G, Cohen C, Lieber A. Cardiopathie aux anthracyclines. *Presse Med* 2009; 38: 987-94.
10. Ministère de la Santé. Manuel du Programme National Tuberculose à Madagascar. Direction de la lutte contre les maladies Transmissibles, Service de Lutte contre la tuberculose et la Lèpre, 2008.
11. Abkari A, Nejari N, Sbihi M, *et al.* La tuberculose abdominale chez l'enfant. *Med Mal Infect* 1998; 28: 604-7.
12. Piana F, Codecasa LR, Cavallerio P, *et al.* Use of a T-cell-based test for detection of tuberculosis infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2006; 28: 31-4.
13. Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Kaatsch P, *et al.* Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since 1970s: the ACCIS project. *Lancet* 2004; 364: 2097-105.
14. Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, *et al.* Incidence of childhood leukemia and non-hodgkin's lymphoma in France – National Registry of Childhood Leukemia and Lymphoma, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13: 97-103.
15. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, *et al.* The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBnet consensus statement. *Eur Respir J* 2010; 36: 1185-206.