REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Yahia FARES

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de Master II

Domaine: Sciences de la nature et de la vie

Spécialité: Immunologie et maladies infectieuses

Thème:

Apport de l'étude histologique et immunohistochimique dans le diagnostic des lymphomes non hodgkinien chez les enfants hospitalisés au sien de l'hôpital de Parnet

***Présenté par* :**

ABDESSEMED Amel

Le : 29/09/2020

Devant les jurys :	**Grade**	**Etablissement**
Président : Mr RAHAL. M	MCB	**UYFM**
1er Examinateur : Mr NABI. B	MCB	**UYFM**
2ème Examinatrice : Mme SALEM. S	MAA	**UYFM**
Promotrice : Pr BENMOUFFOK. N	MCA	**CHU HAMOUD Naffissa (Alger)**
Co-promoteur : Mr BENHAFRI. N	MAA	**UYFM**

Année universitaire : 2019-2020

Dédicaces

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse....

Ma mère « Fadila AKACHA » qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon chère père « Ahmed ABDESSEMED » qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Merci pour les valeurs nobles et le soutient permanent venu de toi.

A mon frère « Amir » et ma petite sœur adorable « Khadîdja » les prunelles de mes yeux, mes deux petits anges qui ne cessent pas d'être pour moi un exemple de persévérance, de courage et de générosité. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

A tous mes adorables collègue 'Abderrahmane' et 'Abdelbaki', à mes amis qui font parti de mon quotidien vous avez toujours été présents pour les bons conseils. Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de mes années d'études.

A tous mes professeurs et ma promotion 2019

A tout les enfants atteints du cancer qui m'ont appris la patience, la foi, le courage, le défit et la lutte continue contre une telle souffrance leurs connaissance et compagnie m'a énormément chauffer le cœur. Je prie le grand dieu qu'il puisse m'utiliser à son service et aux services nous patients

Hommage à tous les enfants cancéreux décédés en cause du Corvidé-19

Remerciement

Je tiens à exprimer ma plus profonde reconnaissance à :

***Dieu**, le tout puissant, qui m'a guidé sur le droit chemin tout au long de mes études et m'a inspiré les bons pas. Pour le peu de savoir que j'ai acquis et de m'avoir donné la force dans les moments difficiles d'éditer ce mémoire.*

*A ma professeur **Dr BENMOUFFEK Nouria***

A travers ce modeste travail j'adresse mes très sincères remercîments pour votre encadrement durant tous ce semestre, j'ai eu le privilège de travailler avec vous et d'apprécier vos qualités et vos valeurs. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir qui m'a énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de mes respectueuses considérations et ma profonde admiration pour votre disponibilité et modestie, et de votre rigueur scientifique. Pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

A mon professeur ***Mr BENHAFERI Nadir***

Je vous exprime ma profonde gratitude pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce thème. Vous m'avais guidés et faits confiance pour la réalisation de ce travail. Je vous remercie également pour vos conseils, votre aide et votre disponibilité. Je vous remercie de votre participation et de votre intérêt pour ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance. Je souhaite que ce travail soit à la hauteur de vos espérances.

Mes plus vifs remerciements s'adressent au président du jury Mr RAHAL.M et au membre de jury Mr NABI.B et Mme SALEM.S
Qui ont honorés d'accepter avec une grande sympathie et une très grande amabilité de siéger parmi le jury

Je tiens également à remercier tous les professeurs, médecins et tout le personnel paramédical et administratif qui m'ont aidé durant mon stage pratique au niveau du service de pédiatrie à l'Hôpital de HAMOUD Naffissa (Ex Parnet)

Résumé

Le lymphome non hodgkinien (LNH) chez l'enfant est une affection maligne qui attient leurs cellules du système lymphatique dont l'incidence a particulièrement augmenté au fil de ces dernières années. Il s'agit de prolifération clonales des lymphocytes B et T bloquée à un certain stade de différenciation et d'activation ce qui entraine l'apparition d'un tableau clinique qui détermine les différents types du lymphome non hodgkinien qui touche les enfants et les adolescents.

Pour étudier les caractéristiques de cette maladie, nous avons réalisé une étude rétrospective, descriptive et analytique portant sur trente huit malades sont diagnostiqués comme ayant un LNH (38) , IL s'agit d'une étude portant sur 31 garçons et 7 filles déjà hospitalisés au sien du service de pédiatrie A unité d'Oncologie à l'hôpital de Naffissa HAMOUD (Ex Parnet) retrouvé au niveau de la wilaya d'Alger durant 07 ans (février 2013-février 2020) , dont l'objectif principal était d'étudier les lymphomes malins non Hodgkiniens de l'enfant, Cette étude nous a permis de cerner les caractéristiques cliniques, histopathologique et immunohistochimique de la pathologie présente chez cette population .

Les résultats obtenus ont révélé une prédominance du sexe masculin (82%) avec un sexe ratio de 4.42, chez une population âgée de ≤15ans avec un pic de référence remarqué entre l'âge de 4 jusqu'à 8 ans. Les patients sont majoritairement sans ATCD familiaux de cancer. On a marqué l'apparition des ADPs à différents stade de localisation dont les ADPs cervicales sont majoritaire avec un taux de (34.21%).la TDM thoraco-abdomino-pelvienne comme examen est la plus utilisée sur la majorité des patients pour la révélation de l'extension de la maladie chez l'enfant, une prévalence de la localisation abdominale (42.10%) expliquée par les douleurs abdominales qui présentaient le signe révélateur pour l'admission , la starification de Murphy objective que le stade III présente la moitié des cas (50%). Les résultats de l'étude anatomopathologique basée sue une étude histologique montre que la quasi-totalité des LNH était de type Burkitt à la cytologie (67.78%), lymphome lymphoblastique (26.32 %) et lymphome diffus à grande cellules LDGC (7.89%) par contre le type de lymphome anaplastique LAGC n'a pas été enregistré. Cette dernière étude est complétée obligatoirement par une étude immunohistochimique traduite par un immunophénotypage réalisé au service d'anatomo-pathologie qui confirme l'aspect histologique en faveur de chaque type de LNH et relève une positivité des marqueurs en fonction du phénotype dont le « phénotype B » était le plus fréquent (92.10%). la confirmation positive de la pathologie des LNH dirige son traitement et son taux de guérison dont presque tous les patients ont bénéficié d'une chimiothérapie selon du type de LMNH diagnostiqué et le protocole LMB 01 modifié a été largement utilisé (52.63%) dont le groupe pronostic B était prédominant (55.26%).

Mots clés : LNH, diagnostic, types histologiques, immunohistochimie, marqueurs

Abstract

Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) in children is a malignant disease that affects their lymphatic system cells whose incidence has particularly increased in recent decade. correspond to clonal proliferations of cells of the B lymphocyte and T lines blocked at different stages of differentiation and activation which leads to the appearance of a clinical picture that determines the different types of Non-Hodgkin's lymphoma that affects children and adolescents .

To study the characteristics of this disease, we carried out a retrospective, descriptive and analytical study of Thiry eight patients diagnosed as having NHL (38), this is a study of 31 boys and 7 girls already hospitalized in the pediatric service A Oncology Unit at the hospital of Naffissa HAMOUD (Ex Parnet) located in Algiers for 07 years (February 2013-February 2020),whose main objective was to study Non-Hodgkin's malignant lymphomas in children, This study allowed us to identify the clinical, histopathological and immunohistochemical characteristics of the pathology present in this population

The results obtained revealed a predominance of the male sex (82%) with a sex ratio of 4.42 in a population aged ≤15years a reference peak noticed between the ages of 4 to 8 years. We marked the appearance of ADP at different stages of localisation. The majority of patients are free from familial cancer ATCD. We noted the appearance of ADPs at different stages of localization, of which cervical ADPs are the majority with a rate of (34.21%). the TDM thoraco-abdomino pelvic as an examination is the most uses on the majority of patients for the revelation of the extension of the disease in children, a prevalence of abdominal localization (42.10%) explained by abdominal pain which presented the telltale sign for admission, the Murphy's scarification shows that stage III presents half of the cases (50%).The results of the anatomopatological study based on a histological study show that almost all NHL was of Burkitt type by cytology (67.78%), lymphoblastic lymphoma (26.32%) and diffuse large cell lymphoma LDGC (7.89%) by against the type of anaplastic lymphoma LAGC has not been recorded. This last study is necessarily completed by an immunohistochemical study translated by an immunophenotyping carried out in the anatomo-pathology department which confirms the histological aspect in favor of each type of NHL and notes a positivity of the markers according to the phenotype including the "phenotype B Was the most common (92.10%). The positive confirmation of the pathology of NHL directs its treatment and its cure rate, in which almost all the patients received chemotherapy depending on the type of LMNH diagnosed and the modified LMB 01 protocol was widely used (52.63%) of which the prognosis group B was predominant (55.26%).

Keywords : NHL, diagnosis, histological types, immunohistochemistry, markers

الملخص

يعتبر سرطان الغدد اللمفاوية غير هودجكيني مرض خبيث عند الأطفال يصيب خلايا جهازهم اللمفاوي زادت الإصابة به في العقود الأخيرة .حيث ينتج من تكاثر مستعمرات خلوية للخلايا البائية و التائية التي تكبح في مختلف مراحل التمايز الخلوي و التي بدورها تؤدي إلى ظهور صورة سريرية التي توضح الأنواع المختلفة من سرطان الغدد اللمفاوية الغير هودجكيني الذي يصيب الفئة العمرية من الأطفال و المراهقين.

لدراسة خصائص هذا المرض أجرينا دراسة بأثر رجعي ٍ وصفية و تحليلية لثمانية و ثلاثين مريضا تم تشخيصهم على أنهم مصابون بمرض سرطان الغدة اللمفاوية غير هودجكيني ٍهذه دراسة ل 31 فتى و 7 فتيات تم إدخالهم لمصلحة طب الأطفال ا وحدة الأورام بمستشفى نفيسة حمود (بارني سابقا) الموجود على مستوى ولاية الجزائر لمدة زمنية قدرها 7 سنوات ٍ(فيفري 2013- فيفري 2020) بحيث أن الهدف الرئيسي هو دراسة الأورام اللمفاوية الخبيثة غير هودجكينية عند الأطفال.سمحت لنا هذه الدراسة بتحديد الخصائص السريرية و التشريح المرضي و الكيميائي- المناعي لهذه الفئة العمرية.

كشفت النتائج التي تم الحصول عليها على هيمنة جنس الذكور (82%) ٍبمعدل حصة جنسية 4.42 لفئة عمرية اقل أو تساوي 15 سنة مع ملاحظة ذروة مرجعية بين سن 4 إلى 8 سنوات ٍ المرضى في الغالب ليس لديهم توارث لإصابات عائلية بالسرطان .لاحظنا ظهور تضخم العقد اللمفاوية في مراحل مختلفة من التوطين بما في ذلك اعتلال العقد اللمفية لعنق الرحم بنسبة 34.21% .يعتبر التصوير المقطعي للصدر- البطن و الحوض بمثابة الفحص الأكثر استخداما لغالبية المرضى في إطار الكشف عن مدى انتشار المرض لدى الأطفال ٍانتشار توطين البطن (42.10%) و هذا ما يفسر آلام فالبطن الذي تعتبر علامة منبهة لقبول الاستشارة الطبية.تصنيف مورفي أن المرحلة الثالثة تمثل نصف الحالات (50%). أظهرت نتائج الدراسة التشريحية المرضية المستندة إلى دراسة نسيجية أن جميع الأورام غير هودجكينية كانت من نوع Burkitt حسب علم الخلايا (67.78%) و ورم الغدد اللمفية اللمفاوية (23.32%) و سرطان الغدد اللمفية المنتشر ذو الخلايا الكبيرة LDGC (7.89%) من ناحية أخرى ٍلم يتم تسجيل نوع سرطان الغدد اللمفاوية الكشميLAGC .تستكمل هذه الدراسة الأخيرة بالضرورة بدراسة كيميائية مناعية مترجمة عن طريق التنميط المناعي الذي تم إجراؤه في مصلحة علم الأمراض التشريحي الذي يؤكد المظهر النسيجي لكل نوع من سرطان الغدد اللمفاوية غير هودجكيني ويلاحظ ايجابية العلامات وفقا للنمط الظاهري بحيث" النمط الظاهري B "هو الأكثر شيوعا (92.10%). يوجه التأكيد الايجابي للورم غير هودجكينيNHL علاجه و نسبة الشفاء منه ٍ بحيث تلقى جميع المرضى تقريبا علاجا كيميائيا اعتمادا على النوع الذي تم تشخيصه و بذلك تم استخدام البرتوكول LMB 01 المعدل على نطاق واسع (52.63%) حيث كانت مجموعة التشخيص B هي السائدة (55.26%).

الكلمات المفتاحية : سرطان الغدد اللمفاوية غير هودجكيني ٍتشخيص ٍ أنواع الأنسجة ٍالكيمياء المناعية ٍ علامات

Sommaire

Titre	**Page n°**
Introduction	**01**
Données bibliographiques	
Chapitre 1 : Le système lymphatique	
1-Définition du système lymphatique	**05**
2.1-Description histologique du système lymphatique	**06**
2.1.1 Les vaisseaux lymphatiques et la circulation de la lymphe	**06**
2.1.2 les collecteurs terminaux de la lymphe	**09**
2.2 –Les organes lymphoïdes (primaires OLP/secondaires OLS)	**10**
2.3 -Différenciation des cellules lymphoïdes	**17**
2.4 -Physiopathologie du système lymphatique	**19**
Chapitre 2 : Les lymphomes non hodgkiniens chez l'enfant	
1- Définition des LMNH	**21**
2-Types de lymphomes non hodgkinien chez l'enfant	**22**
2.1- classification selon le type histologique	**23**
2.2- classification selon le stade (starification de Murphy)	**24**
3-Historique et caractérisation morphologique, immunologique et cytogénétiques des LMNH de l'enfant	**25**
3.1-Caractéristiques de lymphome de Burkitt	**25**
3.2-Caractéristiques de lymphome lymphoblastique	**27**
3.3-Caractéristique de lymphome anaplastique à grandes cellules LAGC	**28**
3.4-Caractéristiques de lymphome diffus à grandes cellules LDGC	**29**
4-Facteurs de risques associés aux LMNH pédiatriques	**29**
5-Facteurs pronostics	**31**
Chapitre 3 : Diagnostic des lymphomes non hodgkinien chez l'enfant	
3.1-les moyens de diagnostic des LMNH pédiatriques	**34**
3.2-Confirmation du diagnostic : Examen anatomopathologique	**39**
3.3-Diagnostic immunohistochimique : Rappel sur l'IHC	**41**
4. Traitement des LNH de l'enfant	**46**
Données pratiques	
1-Matériels et méthodes	**53**
1.1-Etude Statistique	**54**
1.2-Etude anatomopathologique	**57**
1.3-Etude immunohistochimique	**57**
Résultats	**59**
Discussion	**80**
Conclusion	**88**
Annexe	**91**
Références Bibliographiques	**113**

Listes des figures

Figure	*Identification*	Page
1	Le système lymphatique dans le corps humain	**05**
2	L'origine d'un capillaire lymphatique	**06**
3	Structure détaillée d'un capillaire lymphatique	**07**
4	Structure des vaisseaux lymphatiques	**07**
5	Les principaux troncs lymphatiques	**08**
6	Les conduits lymphatiques	**09**
7	Les organes lymphoïdes primaires et secondaires	**10**
8	Structure et composition de la moelle osseuse	**11**
9	Représentation schématique d'une coupe de thymus	**12**
10	Coupe histologique montrant l'histologie normale du ganglion	**13**
11	Coupe transversale schématique de la rate	**14**
12	Trois types d'amygdales	**15**
13	Tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT)	**15**
14	Schéma simplifié représentant la structure tissulaire de la Plaque de Peyer	**16**
15	Représentation schématique des précurseurs des cellules B Néoplasiques	**17**
16	Schéma représentant la différenciation des cellules T	**18**
17	Aspect cytologique typique de cellules de lymphome de Burkitt avec un aspect vacuolé net du cytoplasme des cellules tumorales	**26**
18	Image microscopique de lymphome B lymphoblastique	**27**
19	Image microscopique du lymphome anaplastique à grades cellules	**28**
20	Image microscopique de lymphome B diffus à grande cellules	**29**
21	Les principales aires ganglionnaires : palpations par le médecin lors d'un examen clinique	**35**
22	Aspect de déchaussement des dents associé à une localisation mandibulaire chez un patient atteint de LB	**36**
23	Destruction de l'architecture ganglionnaire par une prolifération	**41**
24	Technique directe d'immunohistochimie	**42**
25	Technique indirecte d'IHC	**43**
26	Technique indirecte (ABC) d'IHC	**43**
27	Technique indirecte (PAP)	**44**
Résultats : Liste des Graphiques		
1	Courbe montrant la répartition de l'échantillon selon l'année	**60**
2	Graphique à barres montrant la répartition de l'échantillon selon la wilaya d'origine	**61**
3	Répartition selon les tranches d'âge	**62**
4	Répartition des patients selon le sexe	**63**
5	Graphique cylindrique qui montre la répartition de l'échantillon selon le sexe et l'âge	**64**
6	Répartition selon le niveau de scolarité des patients	**65**
7	Histogramme qui montre la répartition en fonction de la localisation des LMNH	**66**
8	Histogramme en pyramides montre la répartition selon le degré de consanguinité de parents	**68**

9	Répartition en fonction des ATCD	**68**
10	Répartition de l'échantillon selon la localisation des ADP	**69**
11	Graphique en barre montre la répartition des patients selon leur état général	**70**
12	Histogramme montre la répartition des types histologique des LMNH selon l'année	**71**
13	Histogramme en barre montre la répartition des LMNH en fonction de leur type histologique	**71**
14	Répartition des types de LMNH pédiatrique en fonction de l'age	**72**
15	Graphique en secteur montre la répartition selon la starification de Murphy	**73**
16	Starification des LMNH en fonction de la classification de Murphy et du type histologique	**74**
17	Graphique en secteur montre la répartition en fonction du phénotype des LMNH	**75**
Discussion		
18	Âge médian d'apparition des différents types de cancers de l'enfant en France (Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant et Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant, 2000-2004**).**	**82**

Liste de tableaux

Tableau	*Identification*	Page
Partie bibliographique		
1	Caractéristiques cyto-histologiques, immunophénotypiques et cytogénétique des principaux lymphomes non hodgkiniens de l'enfant	**23**
2	Classification de l'extension des LNH de l'enfant selon le St-Jude children research Hospital (ou dite de Murphy)	**24**
3	Facteurs de risque des lymphomes de l'enfant	**30**
4	Aspects cliniques et thérapeutiques des principaux lymphomes non Hodgkiniens de l'enfant	**47**
Méthodologie		
5	Corrélation histo-immunohistochimique dans la confirmation du diagnostique des différents type histologique de LMNH des patients (n=12 patients)	**56**
6	Marqueurs utilisé pour l'examen d'immunophénotypage dans l'unité cytologie-hématologie au sien de L'hôpital de Parnet	**58**
Résultats		
7	Répartition selon le sexe	**63**
8	Répartition selon les CDD de la pathologie chez les patients	**67**
9	Résultats d'immunohistochimie (l'immunophénotypage)	**76**
10	Corrélation histo-immunohistochimique dans la confirmation du diagnostique des différents type histologique de LMNH des patients (n=12 patients)	**78**
11	Répartition selon le groupe pronostic	**79**
Discussion		
12	Répartition des principaux cancers de l'enfant	**82**
13	Comparaison des pourcentages des sites ganglionnaires et extra-ganglionnaires dans notre série et d'autre série de littérature	**85**
14	Type d'ATCD familiaux présents dans notre série	**86**
15	Fréquence de survenue des LNH en fonction des études effectuées dans le domaine Onco-pédiatrique (Etudes élaborées pour les LMNH chez l'enfant)	**86**
16	Comparaison des fréquences de la prédominance du stade III du Murphy présentés dans notre série et d'autres études dans la littérature	**87**

Liste des tableaux des Annexes

Tableau	Titre	Page
Fiche technique		**92**
1	Principales caractéristiques des lymphomes de l'enfant	**96**
2	Classification des LMNH de type B	**97**
3	Classification des LNH de type T	**98**
4	Classification OMS simplifiée des lymphomes	**99**
5	Classification d'Ann Arbor des lymphomes non hodgkiniens	**100**
6	Principaux anticorps utilisés pour l'étude phénotypique des lymphomes sur coupes de tissus fixés et inclus en paraffine.	**101**
7	Protocole expérimental de l'IHC manuelle	**102**
8	Protocol de référence utilisés dans le traitement du lymphome non hodgkinien	**103**
9	Protocole GFAOP /LMB2001modifié	**103**
10	Répartition de l'échantillon selon l'année	**106**
11	Répartition de l'échantillon selon la wilaya d'origine	**106**
12	Répartition des patients selon l'âge	**106**
13	Répartition des patients selon le sexe et l'âge	**107**
14	Répartition des patients en fonction de leur niveau éducatif	**107**
15	Répartition selon la localisation primitive des LMNH	**107**
16	Répartition selon le degré de consanguinité de parents	**108**
17	Répartition selon les ATCD familiaux et personnels	**108**
18	Répartition de l'échantillon selon la localisation des ADP	**108**
19	Répartition selon l'état général à l'admission des patients	**108**
20	Répartition des LMNH avec les différents types selon l'année	**109**
21	Répartition selon les types histologique des LMNH pédiatriques	**109**
22	Répartition des types de LMNH selon l'âge	**109**
23	Répartition des stades des LMNH selon la classification de Murphy	**110**
24	Répartition selon le phénotype des LMNH	**110**
25	Corrélation histo-immunohistochimique dans le diagnostique positif des LNH (n=12 patient)	**110-112**

Liste des abréviations

Anticorps : **AC**

Acide désoxyribonucléique : **ADN**

Adénopathie : **ADP**

Antigène : **Ag**

Anaplastic lymphoma kinase : **ALK**

Antécédent : **ATCD**

Bronchus-associated lymphoid tissue : **BALT**

B-cell lymphoma : **BCL**

B-Cell Receptor : **BCR**

Cluster of differentiation : **CD**

Cyclophosphamide –Hydroxyadriamycine-Oncovin-Prédnisone : **CHOP**

C-réactive protéine **: CRP**

Lymphome diffus a grande cellule B : **LDGCB**

Virus d'Epstein Barr : **EBV**

Electrocardiogramme : **ECG**

Eastern Cooperative Oncology Group : **ECOG**

Éthylène Diamine Tétra-Acétique : **ETDA**

Formule de numération sanguine : **FNS**

Tissu lymphoïde associé à l'intestin : **GALT**

Human immunodeficiency virus : **HIV**

Human T-lymphotropic virus : **HTLV**

Immunoglobuline : **Ig**

Interleukine : **IL**

Index pronostique international : **IPI**

Imagerie par Résonance Magnétique : **IRM**

Immunohistochimie : **IHC**

Lymphome anaplasique à grandes cellules : **LAGC**

Lymphocyte B : **LB**

Lactate déshydrogénase : **LDH**

Leucémie lymphoïde chronique : **LLC**

Lymphome non hodgkinien : **LNH**

Lymphome malin non hodgkinien : **LMNH**

Lymphocyte T : **LT**

Lymphomes de la zone marginale : **LZM**

Mucosa-associated lymphoid tissue : **MALT**

Moelle osseuse : **MO**

Natural killer : **NK**

Organes lymphoïde primaire : **OLP**

Organe lymphoïde secondaire : **OLS**

Organisation mondiale de la santé : **OMS**

Ponction biopsie hépatique : **PBH**

Phosphate buffered saline : **PBS**

Remission complete : **RC**

Syndrome d'immunodéficience acquise : **SIDA**

Système nerveux centrale : **SNV**

T-Cell Receptor : **TCR**

Tomodensitométries du thorax : **TDM**

Terminal deoxynucleotidyl transférase : **TDT**

Tomographie par émission de positions : **TEP**

Introduction

Les hémopathies sont des maladies du sang, qui touchent les érythrocytes, les leucocytes et les plaquettes, elles sont caractérisées par la présence des cellules malignes dans le sang, les ganglions, la moelle osseuse ou d'autres organes. Elles regroupent 3 types de cancer hématopoïétiques, les leucémies ; les myélomes et les lymphomes ; Ces derniers représentent les plus fréquentes des hémopathies et leur incidence ne cesse d'augmenter dans le monde, ainsi que dans notre pays **(F. Aubert et P. Guittard, 1995)**.

Les lymphomes représentent le 3eme cancer pédiatrique après les leucémies et les tumeurs du système nerveux central. **(Averill LW et al., 2013)**. Les néoplasies malins du tissu lymphoïde ou lymphomes se développent à partir d'éléments cellulaires constituant le tissu lymphoïde normal **(Russano G et al., 2009).** Leur fréquence dans le monde est en augmentation croissante depuis les années 60. C'est un ensemble de prolifération dont la présentation clinique, le type histologique, l'étiologie, le pronostic et le traitement sont très variables **(Korchi M .A, 1983)**.

Dans le monde L'incidence annuelle des LNH est de l'ordre de 9 cas par million et nulle avant l'âge d'un an. Aux Etats-Unis, les lymphomes sont au troisième rang des cancers de l'enfant et représentent environ 13 % des nouveaux cas de cancers pédiatriques (soit environ 500 nouveaux cas par an). Soixante pour cent sont des LMNH, 40 % sont des maladies de Hodgkin. **(SANDLUND J.T et al., 1996)**

Les lymphomes non hodgkiniens sont des cancers du système immunitaire, et plus précisément, du système lymphatique et que ce type est bien présent chez la catégorie des enfants .Cette étude est intéressée à explorer le diagnostic de la pathologie de LNH chez les enfants atteints portant sur 38 cas colligés au sien du service de pédiatrie A unité d'Oncologie à l'hôpital de Naffissa Hamoud (Ex Parnet)-Alger, cela durant une période de 07ans (de février 2013 – février 2020).

Notre étude comporte comme objectifs :

Objectif principal :

- Déterminer l'intérêt de l'immunohistochimie et l'immunophénotypage dans le diagnostic positif chez les patients attient de LNH.

Objectifs secondaires :

- Evaluer le statut pronostic de la pathologie et améliorer la prise en charge des enfants malades.
- Etablir un profil épidémiologique des LNH chez les enfants diagnostiqués au sien de l'hôpital de Parnet (service pédiatrie –oasis B) C.H.U Hossein Dey.

En vu de la situation du COVIDE-19 que nous avons rencontré en parallèle avec la période de notre stage pratique, les objectifs spécifiques qu'on a pu atteindre sont les suivants :

- ✓ Décrire les aspects épidémiologiques des LMNH pédiatriques présentés au niveau du service.

- ✓ Décrire les caractéristiques cliniques des LMNH
- ✓ Identifier les types histologiques des LMNH de l'enfant hospitalisés.
- ✓ Mettre en évidence la place et l'importance de l'IHC dans le diagnostic de cette pathologie
- ✓ Décrire les protocoles thérapeutiques des LMNH administrés et le taux d'évaluation pour la survie des patients traités.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une étude rétrospective sur 38 dossiers. Cette étude nous a permis de dégager les caractères cliniques du LNH et les moyens de diagnostic.

Dans un second temps, on voulais bien établir une étude histologique au service d'anatomie pathologique au niveaux de l'hôpital pour une observation des différents types histologiques de la maladie et une étude immunohistochimique pour connaître l'apport de l'immunohistochimie et la positivité du diagnostic pour les différents types de la pathologie existants chez l'enfant, mais vu la situation pandémique, cette partie observationnelle na pas pu être effectué.

PARTIE I : ETUDE BIBILIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LE SYSTEME LYMPHATIQUE

1. Définition du système lymphatique :

On appelle système lymphatique un système de vaisseaux naissant dans presque toutes les parties du corps par des radicules libres, et se terminant dans les veines sanguines, ce système fait partie du système de défense de l'organisme, et il protège le corps des maladies et des infections, et représente la partie la plus importante du système immunitaire **(Breschet. G, 1836)**

Composition :

Le système lymphatique est constitué d'une série de petits tubes fins appelés vaisseaux lymphatiques qui se ramifient dans tout le corps. Les vaisseaux lymphatiques transportent la lymphe, un liquide qui contient des globules blancs appelés lymphocytes. Au sein de ce large réseau, on trouve des groupes de petits organes en forme de haricots que l'on appelle les ganglions lymphatiques. Il existe des milliers de ganglions lymphatiques répartis dans tout le corps. Ils se trouvent le plus souvent le long des veines et des artères et ils sont perceptibles notamment dans l'aine, le cou, les aisselles et, plus rarement, les coudes**.**

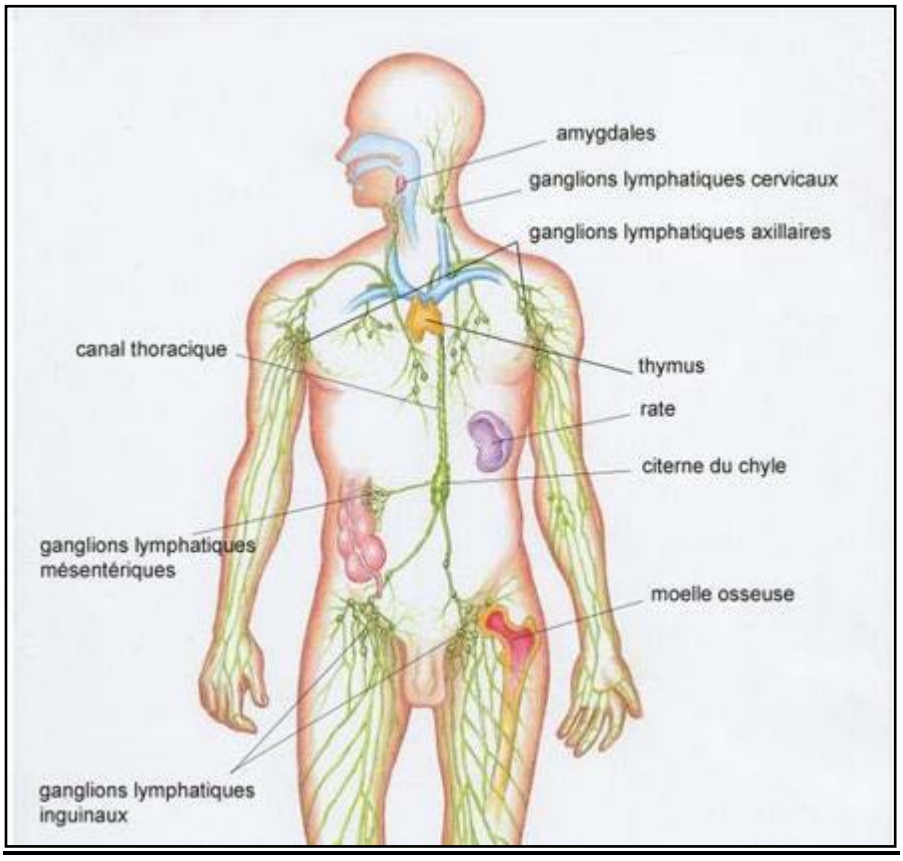


Figure (1) : Le système lymphatique dans le corps humain

2-Description histologique du système lymphatique :

2.1 Les vaisseaux lymphatiques et la circulation de la lymphe :

2.1.1 Les capillaires lymphatique :

Les capillaires lymphatiques sont des tubes fermés qui se trouvent dans tous les tissus du corps, sauf le rate, système nerveux central, moelle osseuse et les zones où il n'y a pas de circulation sanguine tel que la cornée de l'œil . Ils sont attachés aux tissus par les fibres élastiques appelées filaments d'ancrage, qui sont importantes pour répondre à la présence d'un excès interstitiel liquide qui fait gonfler les tissus **(McLafferty E et al., 2012)**

Structure voisine de celle des capillaires sanguins mais de calibre plus important, dont les cellules endothéliales sont reliées entre elles par un système de jonction, dont la membrane basale est discontinue, et dont l'origine est en cul-de-sac.

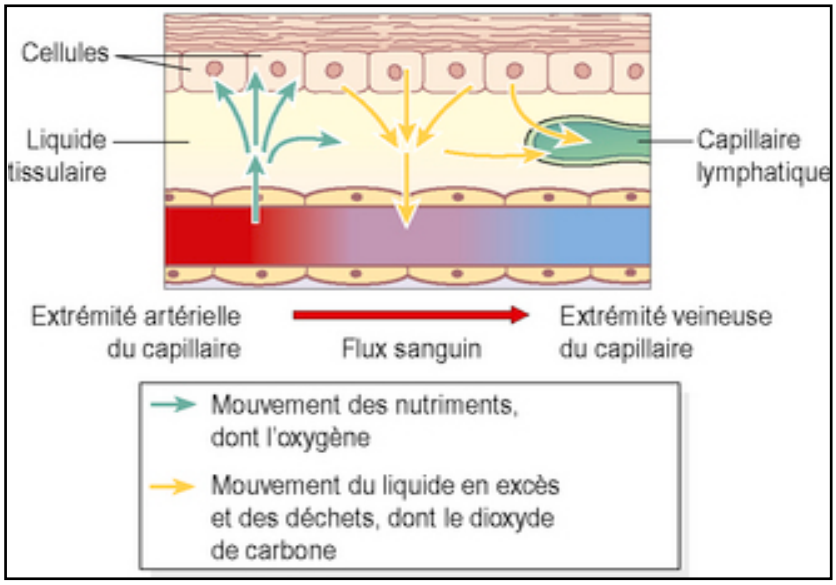


Figure (2) : L'origine d'un capillaire lymphatique

Les capillaires lymphatiques constituent l'ensemble des petits vaisseaux lymphatiques qui se trouvent dans de très nombreux tissus du corps humain. Ils sont constitués de cellules endothéliales lymphatiques ponctuellement jointives, sans membrane basale, sans cellule musculaire lisse ni péricyte ainsi qu'ils sont dépourvus de valvule**. (Coujard. R et al., 1980)**

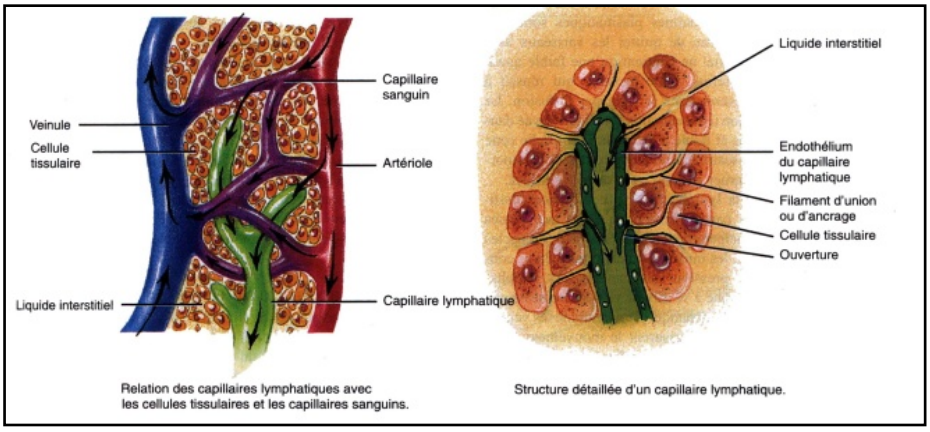


Figure (3) : Structure détaillée d'un capillaire lymphatique **(DirriksonT, 2007)**

Les extrémités des cellules endothéliales dans les capillaires lymphatiques sont disposées de telle manière qu'elles se chevauchent et agissent comme une valve unidirectionnelle qui permet au liquide interstitiel de s'écouler dans le capillaires lymphatiques, mais pas à nouveau. **(McLafferty E et al., 2012)**

Les capillaires lymphatiques fusionnent ensemble dans de plus grands vaisseaux lymphatiques pour transporter la lymphe à travers le corps. La structure des vaisseaux lymphatiques ressemble étroitement à celle des veines: elles ont toutes deux des parois minces et de nombreux clapets anti-retour de leur fonction commune de transporter des fluides sous basse pression **(Mahmoud Al-Azab, 2017)**

2.1.2 Les collecteur lymphatiques

Le système lymphatique est formé de vaisseaux qui drainent les liquides interstitiels de l'organisme vers des organes lymphoïdes comme les ganglions lymphatiques, la rate et les amygdales ainsi que vers des organes plus évolués tels le thymus et la moelle osseuse **(Dany Leclers, et al.,2005)**

Leur structure est identique à celle des vaisseaux sanguins avec une couche de cellules endothéliales interne continue et jointive, une couche moyenne de cellules musculaires lisses contractiles et de fibres élastiques au contact de terminaisons nerveuses adrénergiques, puis une couche externe souple de fibroblastes et de péricyte en continuité avec le tissu conjonctif interstitiel. Ils possèdent des valvules qui sont des replis de tissu conjonctif plus ou moins fibreux recouverts de cellules endothéliales**. (Isabell Q, 2010)**

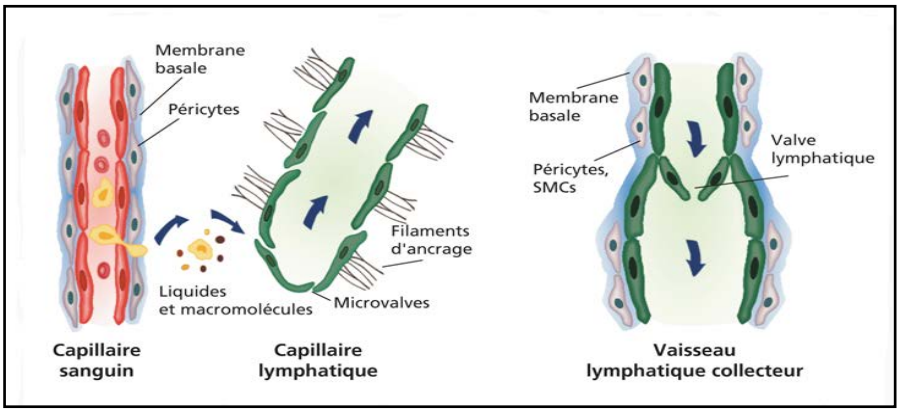


Figure (4) : Structure des vaisseaux lymphatiques **(Bernard Lévy, 2016)**

2.1.3 Les troncs lymphatiques

Sont constitués par l'union des plus gros vaisseaux collecteurs et ils drainent des régions étendues de l'organisme. Les principaux troncs, nommés pour la plupart d'après les régions dont ils recueillent la lymphe, sont les troncs lombaire, broncho-médiastinal, sous-clavier et jugulaire, qui sont des troncs pairs, ainsi que le tronc unique appelé tronc intestinal **(Jean-François NICOLAS, 2018)**

Tous les collecteurs lymphatiques se drainent dans des troncs collecteurs centraux et aboutissent à la formation du canal thoracique qui s'individualise en regard de la deuxième vertèbre lombaire **(Tompkins. M et al., 1993)**

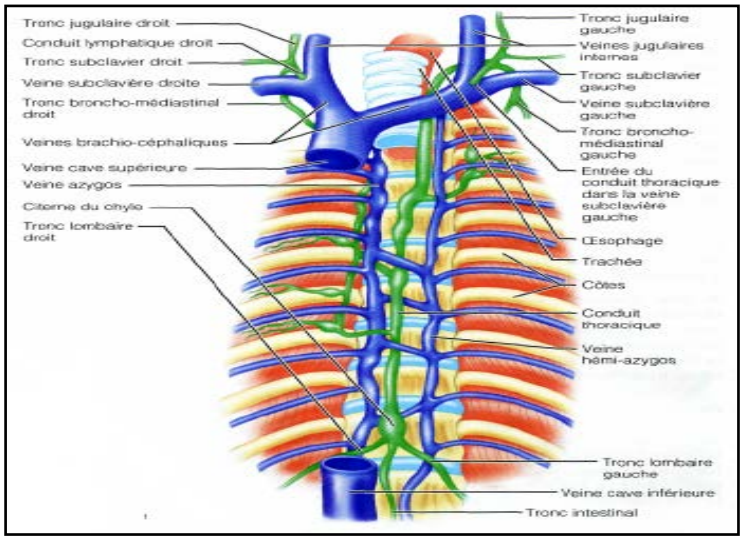


Figure (5) : Les principaux troncs lymphatiques **(Jean-François NICOLAS, 2018)**

2.1.4 La circulation de la lymphe :

La lymphe entre par des vaisseaux lymphatiques afférents dans le côté convexe du nœud lymphatique. Elle passe ensuite dans un gros sinus en forme de sac, le sinus sous-capsulaire. De là, elle s'écoule dans les sinus corticaux, sinus de moindres dimensions creusés dans le cortex, puis elle pénètre dans les sinus médullaires (médulla).

Après y avoir décrit un trajet sinueux, elle sort du hile, la partie concave du nœud, par un plexus de vaisseaux qui se joignent pour former un seul vaisseau lymphatique efférent. (Le hile est aussi la porte d'entrée d'une artère par où pénètre la majeure partie des lymphocytes T et B et la porte de sortie d'une veine du système cardiovasculaire.) Comme il y a un seul vaisseau lymphatique efférent mais plusieurs vaisseaux lymphatiques afférents, la lymphe stagne quelque peu dans le nœud, ce qui laisse aux lymphocytes et aux macrophagocytes le temps d'agir. La lymphe gagne ensuite les nœuds voisins; elle doit traverser plusieurs nœuds pour être complètement purifiée (rappelons qu'elle transporte aussi les antigènes qui ont réussi à pénétrer dans l'organisme). **(Jean-François NICOLAS, 2018)**

2.1.2 Les collecteurs terminaux de la lymphe

Le conduit lymphatique :

Le conduit lymphatique est plus volumineux, mais de même structure que les vaisseaux lymphatiques, ils se différencient par le fait qu'ils ne sont interrompus par aucun nœud lymphatique et qu'ils se jettent directement dans le système veineux à l'entrée de la poitrine **(Chatelaine E, 2001)**

Au départ des capillaires lymphatique, la lymphe est transportée par des vaisseaux de plus en plus gros jusqu'à ce qu'elle atteigne les veines du système sanguin par deux gros conduit située dans le thorax **[31]**

Le conduit lymphatique droit :

Le canal lymphatique droit draine pour sa part le bras droit, la partie droite du thorax, du cou et de la tête et rejoint la veine sous-clavière droite **(Marie-Éva Laurencet et al., 2016)** . C'est un vaisseau très court, Il résulte de l'union des troncs jugulaire, sous-clavier et broncho-médiastinal droits. Après un court trajet, il se jette dans la veine brachio-céphalique droite**. (Chatelaine E, 2001)**

Le canal thoracique :

C'est le plus grand des troncs lymphatiques, il draine la totalité de la lymphe du corps à l'exception des parties dépendant du conduit lymphatique droit, ce qui correspond aux parties caudales du corps, à la moitié gauche de la tête, du cou, du thorax, et au membre thoracique gauche .Il forme un conduit irrégulier pourvu de valvules disposées par pair et il se jette dans la veine sous Clavière gauche. **(Tompkins. M et al.,1993)**

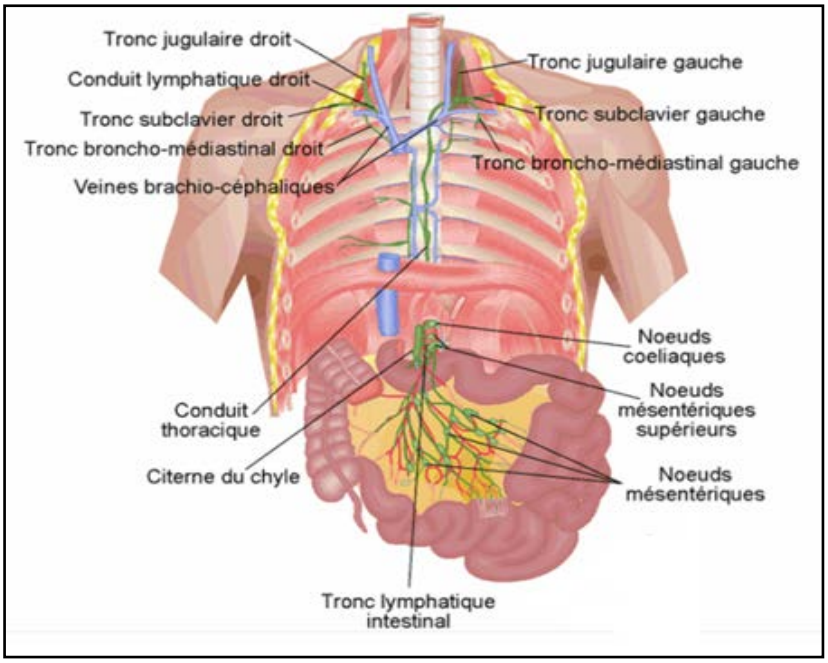


Figure (6) : Les conduits lymphatiques **(Marie-Éva Laurencet et al., 2016)**

2.2 - Les organes lymphoïdes

On distingue les organes lymphoïdes primaires et secondaires : les lymphocytes sont produits, se développent et sont sélectionnés dans les organes lymphoïdes primaires, et ils sont activés pour exercer leurs fonctions effectrices dans les organes lymphoïdes secondaires, qui sont ainsi le lieu d'initiation de la réponse adaptative. **(MAYO Katia, 2018)**

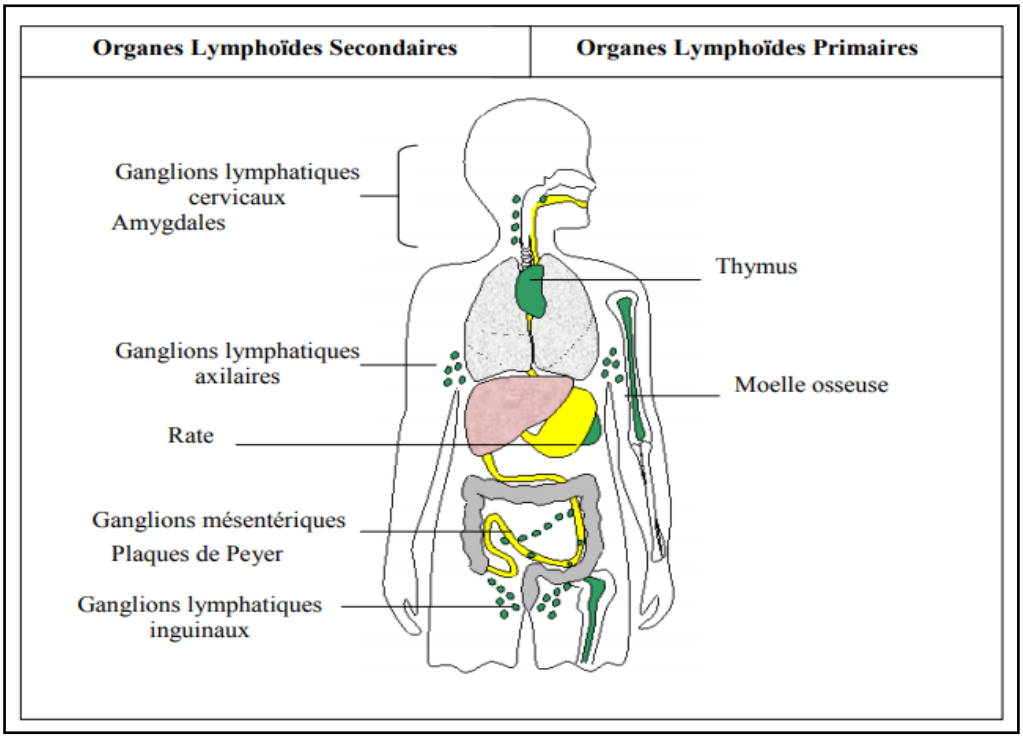


Figure (7) : Les organes lymphoïdes primaires et secondaires **(MAYO Katia, 2018)**

2.2.1 Les organes lymphoïdes primaires (OLP)

Les organes lymphoïdes primaires sont composés du thymus, de la moelle osseuse et du foie (chez le fœtus). Les lymphocytes immatures générés par l'hématopoïèse effectuent leur maturation dans ces OLP où ils acquièrent une spécificité antigénique particulière. Ce n'est qu'après cette maturation qu'un lymphocyte devient une cellule immunocompétente. Chez les mammifères, les cellules T effectuent leur maturation dans le thymus et les cellules B dans la moelle osseuse. **(Emilie BERGEREAU, 2010)**

La moelle osseuse :

La moelle osseuse est le principal organe hématopoïétique et un tissu lymphoïde primaire, responsable de la production d'érythrocytes, de granulocytes, de monocytes, de lymphocytes et de plaquettes **(Gregory S. Travlos, 2006)**

Principal point de production des cellules du système immunitaire, la moelle osseuse est une substance présente à l'intérieur des os principalement dans les hanches et les cuisses. **(Mahmoud Al-Azab, 2017)**

La moelle osseuse est responsable à la fois de la création de cellules T et de la production et de la maturation des cellules B. À partir de la moelle osseuse, les cellules B rejoignent immédiatement le système circulatoire et se rendent dans les organes lymphoïdes secondaires à la recherche d'agents pathogènes. **(Mahmoud Al-Azab, 2017)**

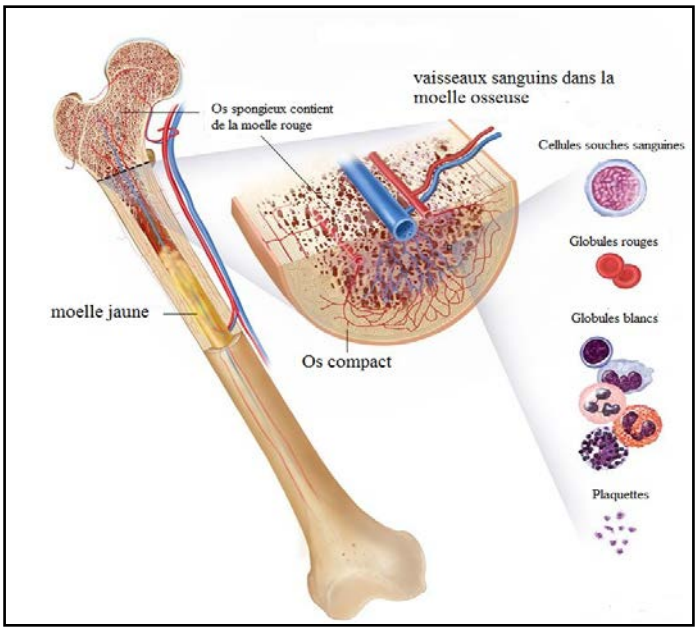


Figure (8) : Structure et composition de la moelle osseuse **[38]**

Le thymus :

Le thymus est un organe lymphoïde de couleur blanchâtre situé dans le médiastin supérieur, reposant sur le péricarde au niveau de la naissance de gros vaisseaux. Il est composé de deux lobes reliés entre eux par du tissu conjonctif. Son rôle principal est la production et la génération de cellules exprimant un récepteur T fonctionnel **(Sonia Berrih-Aknin et Bruno Eymard, 1999)**

Le thymus est l'organe responsable de la maturité et de la libération des cellules T. C'est là que les cellules T, qui sont essentielles au système immunitaire adaptatif, développent une tolérance à soi avant d'être libérées dans le système corporel **(Mahmoud Al-Azab, 2017)**

Le cortex et la médullaire du thymus sont entrecroisés par un réseau tridimensionnel de cellules stromales composé de cellules épithéliales, de cellules dendritiques et de macrophages, qui constituent le cadre de l'organe et contribuent à la croissance et la maturation des thymocytes. **(Richard A et al., 2000)**

Le cortex est principalement composé de lymphocytes (aussi appelés thymocytes) ainsi que quelques cellules épithéliales et mésenchymateuses, tandis que la médulla est composée de nombreuses cellules épithéliales et quelques thymocytes **(Abraham L., Kierszenbaum, 2006)**

Les thymocytes précoces situés dans le cortex profond du thymus migrent à travers le cortex et se différencient en thymocytes intermédiaires puis en thymocytes matures à la jonction cortico- médullaire. Les thymocytes matures passent alors dans la médulla puis dans la circulation générale sous forme de lymphocytes activés. **(Tompkins. M, 1993)**

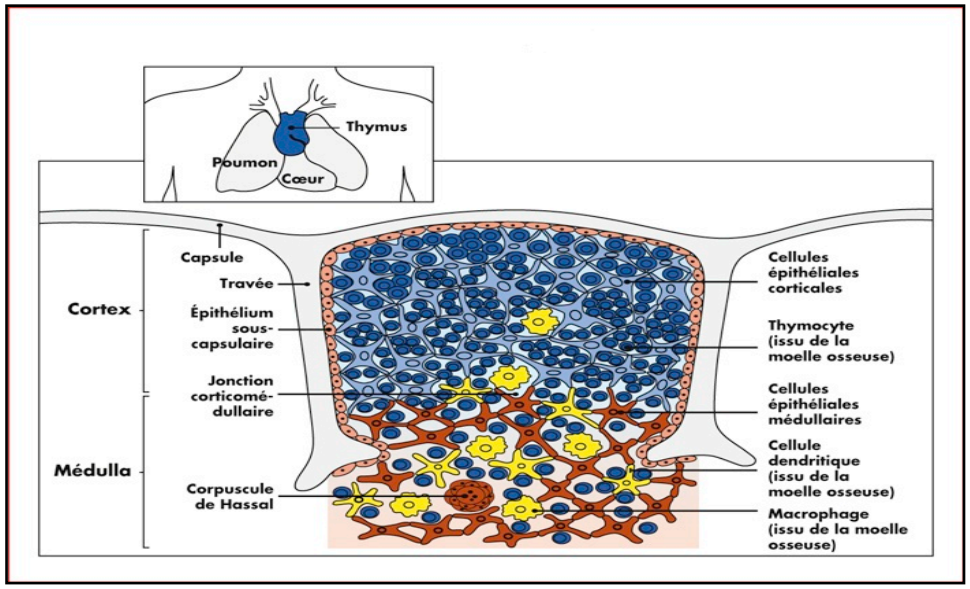


Figure (9) : Représentation schématique d'une coupe de thymus **(Bachra Choufi, 2012)**

2.2.2 Les organes lymphoïdes secondaires (OLS) :

Les organes lymphoïdes secondaires (SLO) sont répartis dans de nombreux districts du corps et, en particulier, les ganglions lymphatiques, la rate et les tissus lymphoïdes associés aux intestins sont les principaux sites cellulaires **(Thea Magrone et Emilio Jirillo, 2019)**

Les organes lymphoïdes secondaires sont des lieux de concentration des lymphocytes, au niveau desquels s'effectue l'activation de la réponse immunitaire adaptative, autrement dit l'activation des lymphocytes qui se différencieront en cellules effectrices et cellules mémoires. Parmi eux on compte les ganglions lymphatiques, la rate et les MALT (pour « Mucosa Associated Lymphoid Tissue » comprenant les amygdales et les plaques de Peyer**).**

Les ganglions lymphatiques (Nœuds lymphatiques) :

Rappel sur l'histologie des ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques sont des organes lymphoïdes secondaires, situés sur le trajet des vaisseaux lymphatiques. Ils sont composés d'une zone corticale externe, siège des follicules lymphoïdes (lymphocytes B), d'une zone paracorticale, où se trouvent des lymphocytes T et des cellules dendritiques, et d'une zone médullaire centrale, peu cellulaire **(BLASCO Hélène, 2008)**

Ils sont disséminés dans l'ensemble de l'organisme : dans le cou, au niveau des aisselles, le long de la trachée, à proximité des poumons, près de l'intestin et à l'arrière de la cavité abdominale, dans la région du bassin et au niveau de l'aine. Les nœuds (ganglions) lymphatiques sont les « stations d'épuration » du système lymphatique: ils rendent inoffensifs les agents pathogènes, notamment les bactéries et les virus. En outre, ils filtrent les déchets présents dans la lymphe**.**

Le cortex correspond à la partie la plus externe comportant les follicules lymphoïdes de deux types qui sont tous deux caractérisés par la présence de lymphocyte B :

Les follicules lymphoïdes primaires sont des formations homogènes constituées d'une population uniforme en lymphocytes B et au niveau desquels on n'observe pas de réponse immunitaire, mais une multiplication accrue de ces lymphocytes. En microscopie les follicules lymphoïdes primaires apparaissent sombres.

Les follicules lymphoïdes secondaires correspondent à des follicules lymphoïdes primaires modifiés, présentant des centres germinatifs au niveau desquels la réaction immunitaire est en train de se produire. La stimulation antigénique est elle-même à l'origine de la croissance du follicule secondaire. En microscopie les centres germinatifs apparaissent clairs par rapport au reste du follicule qui est comparable au follicule primaire**.**

Le paracortex correspond à des nappes lymphoïdes entourant le cortex et caractérisé par la présence de lymphocyte T, de cellules dendritiques ainsi que de veinules post-capillaires cubiques que l'on appelle HEV (pour *veinule à endothélium haut*). C'est dans cette zone que les LT et LB passent du sang dans les ganglions, et c'est là que se produisent les interactions entre les LT et les cellules dendritiques, ainsi qu'entre les LT et les LB**.**

La médulla est la partie la plus interne des ganglions, correspondant à des cordons médullaires et contenant surtout des macrophages, des plasmocytes et des LB mémoires**. [47]**

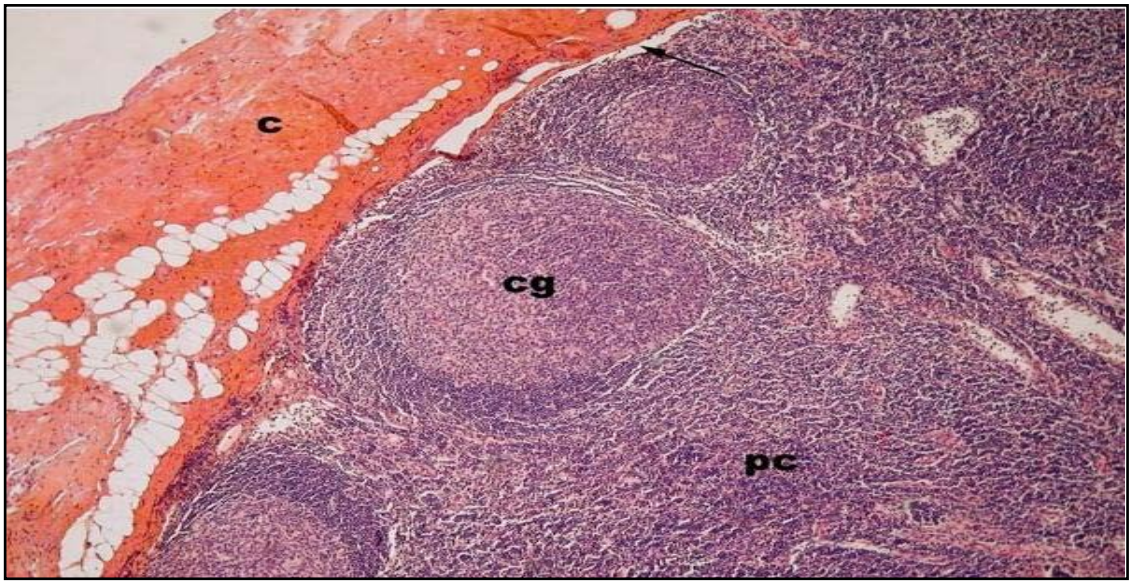


Figure (10) : Coupe histologique montrant l'histologie normale du ganglion Capsule (c), Centre germinatif (cg), Médullaire (m), Para cortex (pc) **(BENHAYOUNE. K, 2015)**

La rate :

La rate est la plus grande masse unique de tissu lymphatique dans le corps .Elle est située dans la région hypocondriaque gauche entre l'estomac et le diaphragme, et sa surface supérieure lisse concave est conforme à la surface du diaphragme **(McLafferty E et al., 2012)**

La rate est divisée par fonction et structure en pulpe rouge et blanche; entre ces deux régions se trouve la zone marginale (MZ) chez les rongeurs et la zone périfolliculaire chez l'homme**.** La pulpe blanche (WP) est la principale région immunologique de la rate chez les deux espèces; cependant, le WP représente moins d'un quart du tissu splénique. La pulpe rouge (RP) constitue la majorité du tissu et a une fonction immunitaire distincte de celle du WP**.** Contrairement aux ganglions lymphatiques (LN), la rate manque de vaisseaux lymphatiques afférents et, par conséquent, toutes les cellules et l'antigène pénètrent dans la rate par le sang**. (Steven M. Lewis et al., 2019)**

Alors que les ganglions lymphatiques sont spécialisés pour le piégeage antigène des tissus locaux, la rate est spécialisée dans le filtrage le sang et le piégeage des antigènes véhiculés par le sang; ainsi, il peut répondre aux infections systémiques. **(Richard A et al., 2000)**

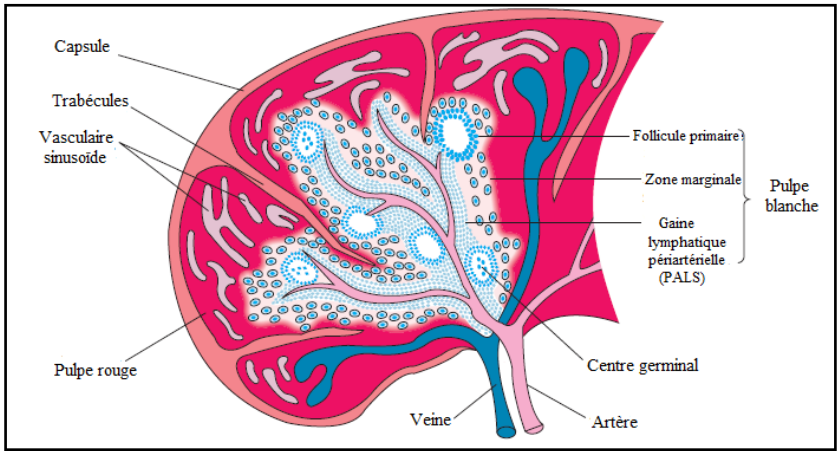


Figure (11) : Coupe transversale schématique de la rate **(Richard A et al., 2000)**

Les amygdales

Les amygdales sont composées de tissu lymphatique. Pendant la petite enfance, ils s'agrandissent en réponse aux infections des voies respiratoires supérieures et à l'âge adulte, ils diminuent de taille sont importantes dans le défense du corps contre l'infection **(McLafferty E et al., 2012)**

Ils se trouvent à trois endroits: lingual au base de la langue; palatin sur les côtés de l'arrière du bouche; et pharyngé (adénoïdes) dans le toit du nasopharynx**. (Richard A et al., 2000)**

On distingue plusieurs types d'amygdales, dont les plus volumineuses sont les amygdales palatines, les autres ayant des fonctions accessoires (amygdales linguales, amygdales pharyngiennes, amygdales vélopalatines, amygdales tubulaires). L'ensemble des amygdales constituent l'anneau de Waldeyer**.**

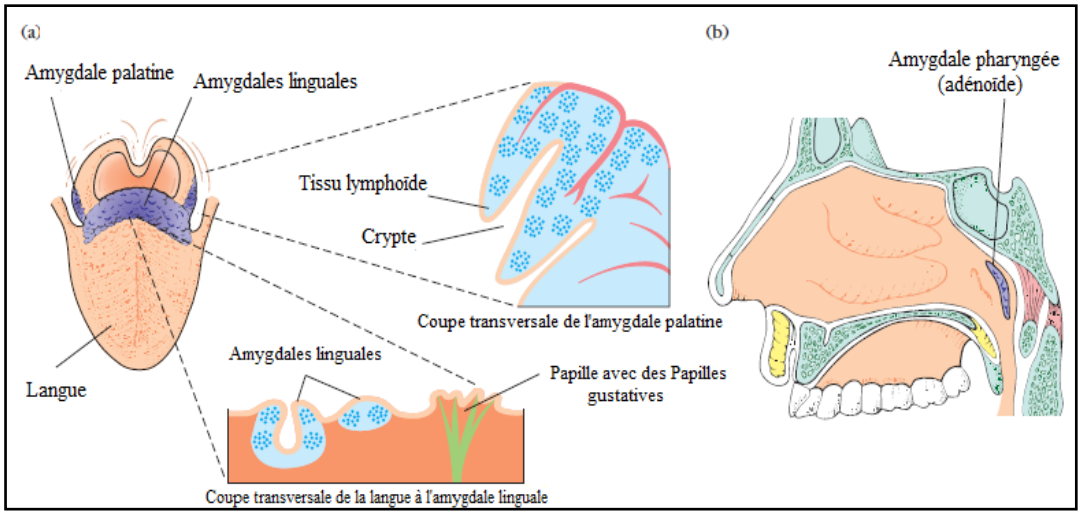


Figure (12) : Trois types d'amygdales : (a) La position et les compétences internes caractéristiques des amygdales palatines et linguales; (b) une vue de la position des amygdales nasopharyngées (adénoïdes) **(Richard A et al., 2000)**

Tissus lymphoïde associé aux muqueuses ou MALT :

Les muqueuses représentent des écosystèmes complexes devant assurer à la fois la défense de notre organisme vis à vis des microorganismes pathogènes (bactéries, champignons, virus), mais devant également maintenir une tolérance de la flore commensale. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) sont les tissus lymphoïdes secondaires collectant les antigènes provenant du tractus respiratoire, gastro-intestinal et uro-génital. **(L. Guglielmi, 2018)**

La muqueuse des voies digestives (GALT) respiratoires (BALT) et urinaires est doublée d'une couche pratiquement continue de tissu lymphoïde qui constitue une barrière immunitaire étroitement associée à l'épithélium de revêtement **(Azhari. M, 2007)**

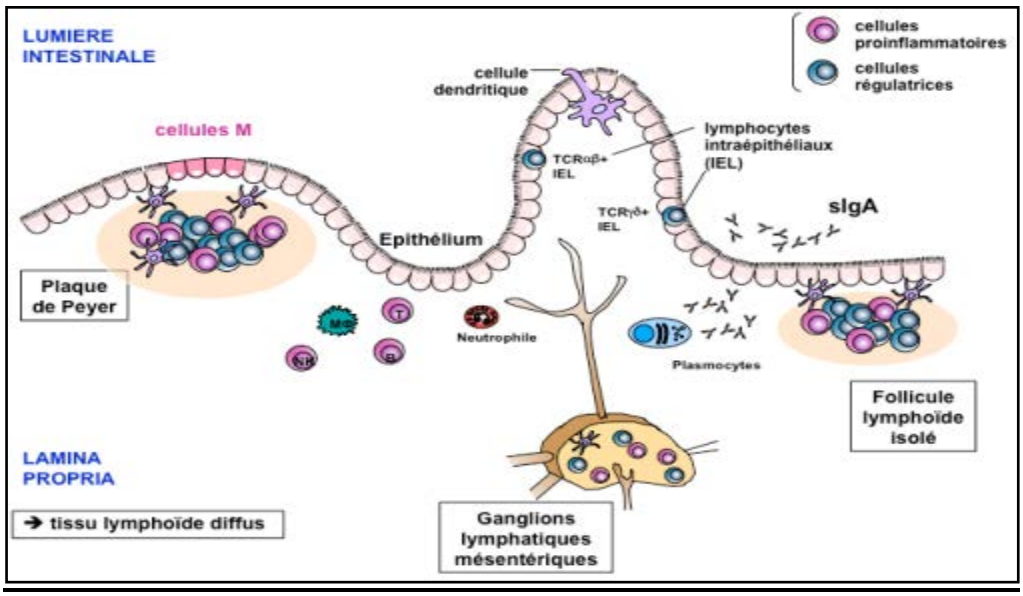


Figure (13) : Tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT) **(L. Guglielmi, 2018)**

Structurellement, ces tissus vont de grappes lâches à peine organisées des cellules lymphoïdes dans la lamina propria des villosités intestinales à des structures bien organisées telles que les amygdales familières et annexe, ainsi que les patchs de Peyer, qui se trouvent dans la couche sous-muqueuse de la muqueuse intestinale**. (Richard A et al., 2000)**

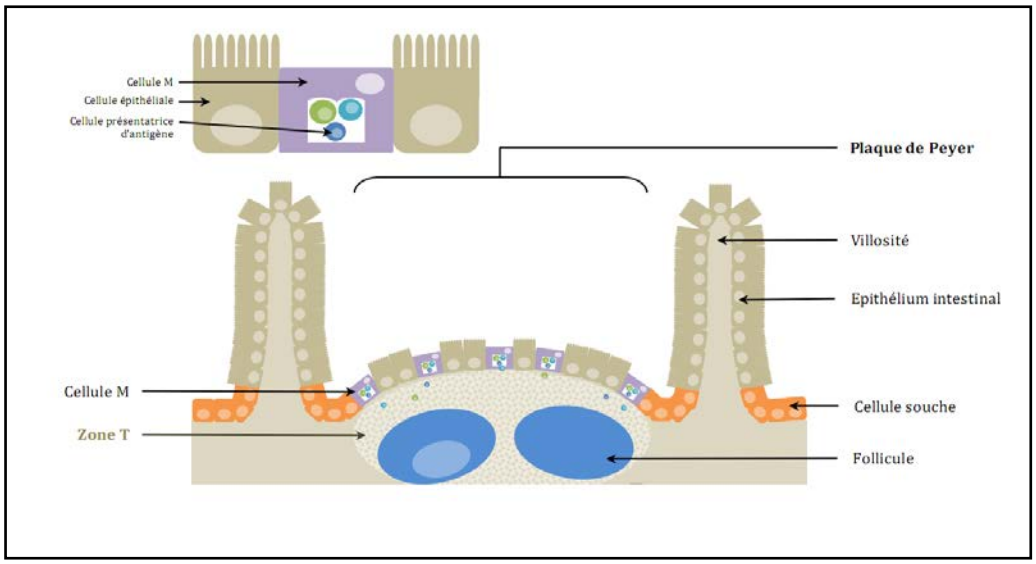
Le fonctionnel L'importance du MALT dans la défense du corps est attestée par son grande population de plasmocytes producteurs d'anticorps, dont nombre dépasse de loin celui des plasmocytes dans la rate, la lymphe ganglions et moelle osseuse combinés**. (Richard A et al., 2000)**

La plaque de payer

Les plaques de Peyer correspondent à des agrégats de follicules lymphoïdes primaires et follicules lymphoïdes secondaires présent au niveau de la paroi intestinale dans la partie terminale de l'intestin grêle.

Les plaques de Peyer de l'iléon terminal sont composées de follicules avec des centres germinatifs et des zones de manteau .Dans la région entre les follicules et l'épithélium intestinal qui leur est associé (région du dôme), on trouve de nombreuses cellules présentatrices de l'antigène ou l'épithélium du dôme est caractérisé par les cellules M qui possèdent de nombreux plis microscopiques sur leur face épithéliale et qui sont spécialisées dans l'incorporation et le transport d'antigènes Sur leur surface apicale **(Stevens. , Lowe, 2006)**

A la surface de l'intestin on observe la présence de villosités qui cessent en regard des follicules au niveau des plaques de Peyer. Ces follicules sont caractérisés par la présence de lymphocytes B. Les lymphocytes T sont situés de manière plus diffuse à la périphérie des follicules **(Jean-François Nicolas, 2005)**



Figure(14) : Schéma simplifié représentant la structure tissulaire de la Plaque de Peyer **[47]**

2.3 -Différenciation des cellules lymphoïdes

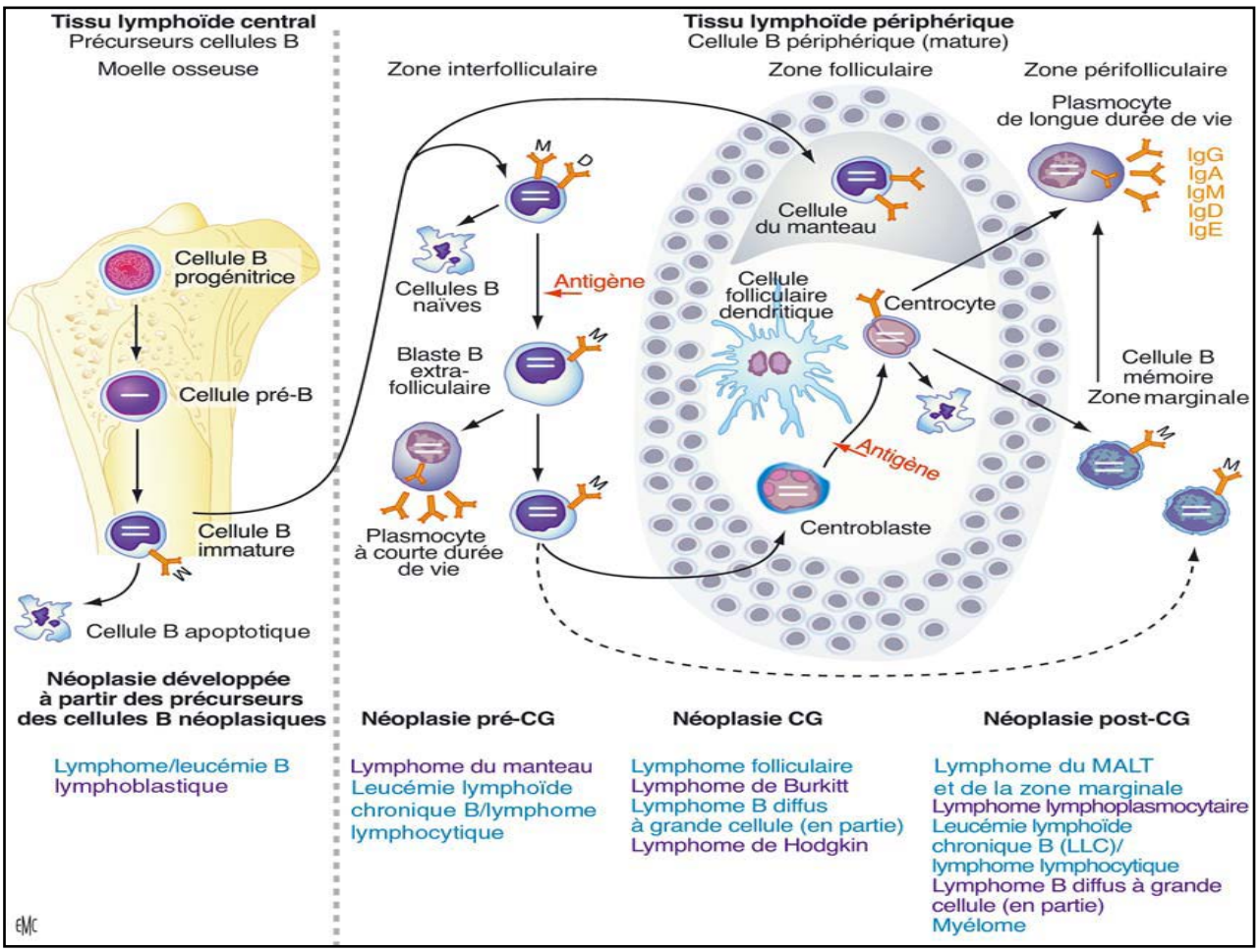
Différenciation des cellules B normales :

Ils proviennent de la cellule souche médullaire, et colonisent les ganglions et la rate au niveau des territoires bien déterminés en particulier les centres germinatifs. Ces lymphocytes se différencient en plasmocytes, suite à une stimulation antigénique, et produisent des immunoglobulines assurant ainsi l'immunité à médiation humorale **(Zahran. S, 2003)**

Sous l'action du facteur de transcription PAX5, elles évoluent en cellules pré-B définies par l'apparition des premiers marqueurs B : molécules CD19et CD79a/mb-1. I s'y associe par la suite d'autres marqueurs des cellules B, l'antigène CD22 et CD20.les cellules pré-B expriment l'antigène CALLA**.**

Les cellules pro-B et pré-B possède une enzyme impliquée lors des réarrangements des gènes : la Tdt, très utile au diagnostic des tumeurs dérivées de ces cellules (lymphome lymphoblastique)

La différenciation vers la lignée plasmocytaire est marquée par l'apparition d'Ig cytoplasmique (IgCyt), l'acquisition de nouveaux antigènes (CD38) et la perte de la plupart de l'antigène B (CD19, CD20, CD22) **(Russano G et al., 2009)**



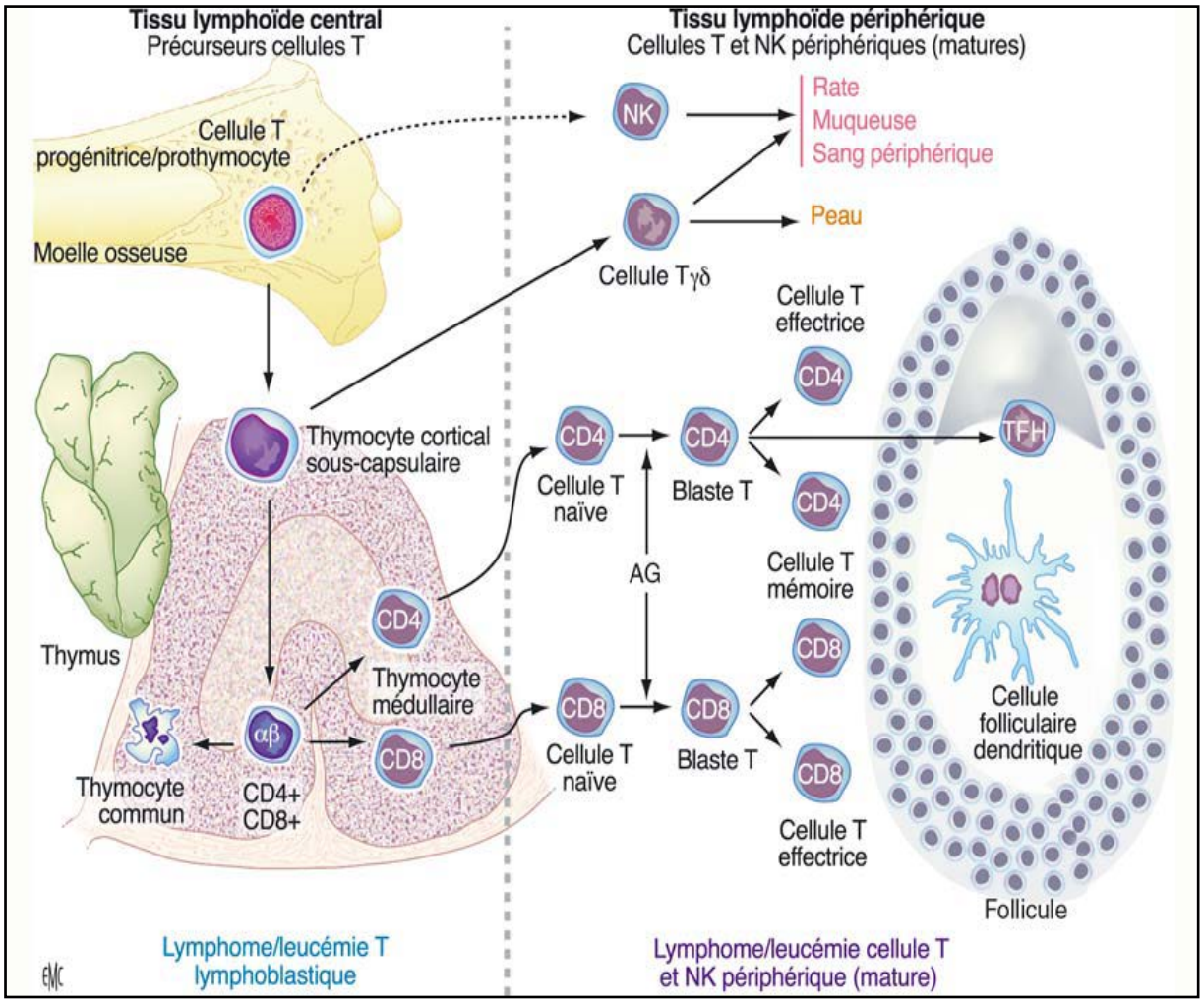
Figure(15) : Représentation schématique des précurseurs des cellules B Néoplasiques **(Russano G et al., 2009)**

Différenciation des cellules T normales :

A partir de la cellule souche médullaire, ils colonisent le thymus, parviennent à la maturation et deviennent immunocompétentes. Les lymphocytes T colonisent ensuite les ganglions et la rate au niveau des zones bien déterminées (Zones T). Ils répondent à une stimulation antigénique par la formation d'un clone cellulaire de petits lymphocytes qui peuvent participer à la réaction immunitaire locale ou bien passer dans le sang pour devenir des cellules mémoires assurant ainsi l'immunité à médiation cellulaire **(Zahran. S, 2003)**

Les futurs lymphocytes T, issus des cellules souches de la moelle osseuse, trouvent dans le thymus un microenvironnement favorable à leur différenciation**.**

Les prothymocytes et les thymocytes intermédiaires possèdent une activité TdT et recombinase (Rag-1, Rag—2).dans le cortex thymique, les prothymocytes n'expriment que les antigènes CD2, CD7, CD38 et l'antigène HLA-DR (stade I).à ce stade, l'antigène pan-T CD3 serait uniquement présent dans le cytoplasme. **(Russano G et al., 2009)**



Figure(16): Schéma représentant la différenciation des cellules T **(Russano G et al., 2009)**

2.4 –Rôle et Physiopathologie du système lymphatique

Le système lymphatique a de multiples fonctions interdépendantes : Il est responsable de l'élimination du liquide interstitiel des tissus, il transporte les globules blancs vers et depuis les ganglions lymphatiques dans les os, il renvois les fluides qui ont fuit du sang (système vasculaire) vers le sang, sans cela nos système cardiovasculaire et immunitaire commenceraient à s'arrêter. (**Mahmoud Al-Azab, 2017)**

Les ganglions sont des organes de drainage et de filtration de la lymphe provenant d'un territoire anatomique. Ils mettent, précocement, en contact les antigènes et les lymphocytes, assurant une veille immunitaire permanente. L'hypertrophie ganglionnaire fait suite à :

- ✓ Une prolifération lymphocytaire réactionnelle due à une stimulation antigénique locale (infectieuse ou tumorale) ou générale (infectieuse ou dysimmunitaire).
- ✓ Une prolifération tumorale primitive du tissu lymphoïde (lymphome hodgkinien ou non Hodgkinien).
- ✓ Une accumulation de cellules pathologiques filtrées par le ganglion (bactéries ou cellules tumorales).
- ✓ Une infiltration par des cellules cancéreuses.
- ✓ Une infiltration des macrophages chargés de métabolites dans les dyslipoïdoses **(Delmer A, 2009), (Freemont AJ, 1983)**

Les lymphomes sont des tumeurs du système lymphatique, ils peuvent se développer dans n'importe quel organe contenant du tissu lymphoïde, surtout là ou ce tissu lymphoïde est la plus dense, plus particulièrement dans les ganglions, les amygdales, la muqueuse de l'intestin grêle. Les lymphomes résultants d'une transformation maligne des lymphocytes T ou B.D'autre part le système immunitaire étant ubiquitaire dans tout l'organisme, n'importe quel organe peut être le point de départ d'un lymphome **(C.A. Burnett et al., 1994)**

CHAPITRE 2 : LYMPHOMES NON HODGKINIEN CHEZ L'ENFANT

1. Définition :

Les LMNH font partie de syndromes lymphoprolifératifs. Ce sont un groupe hétérogène de tumeurs liées à une multiplication anormale, monoclonales et maligne des cellules lymphoïdes **[68].** Ce sont des hémopathies malignes, développées à partir des cellules lymphocytaires B ou T rarement NK, entraînant une hypertrophie des organes lymphoïdes ; les ganglions, la rate, la moelle osseuse (MO), mais aussi les organes non lymphoïdes (Tube digestif (TD), peau, foie, poumons…). Ils représentent environ 80% de l'ensemble des lymphomes. Les lymphomes à cellules B sont beaucoup plus fréquents (85%) que les lymphomes à cellules T (15%). **(BOUKHRISSA. A, 2013)**

Les lymphomes malins réunis sous une terminologie négative « non hodgkiniens »sont un groupe hétérogène de prolifération tumorale lymphoïde maligne **(KALIFA. C et al., 2008)**. La malignité des LNH est définie par leur monoclonalite : toutes les cellules de la prolifération dérivent par mitoses successives d'une seule cellule lymphoïde dans laquelle est survenue l'évènement oncogène initial. Néanmoins, cette malignité cellulaire s'exprime d'une manière très hétérogène sur le plan clinique, avec une évolutivité clinique tantôt très modérée (Lymphomes dites ≪ indolents ≫), parfois plus élevée Lymphomes dites lymphomes dites ≪agressifs ≫ **(Najman et al., 1994)**

On distingue d'une part les lymphomes malins agressifs, parmi lesquels les lymphomes diffus à grand cellule B sont majoritairement représentés (37% des LHN en Algérie), et d'autres parts les lymphomes dits indoles au sien desquels les lymphomes folliculaires occupent une place prépondérante **(Hamladji RM, 2009)**

2- LMNH chez l'enfant

2.1 Incidence:

Les LNH représentent environ 10p.100 de tous les cancers pédiatrique et sont habituellement les troisièmes par ordre de fréquence après les tumeurs cérébrales et les leucémies .l'incidence est d'environ sur 1/100 000 enfants.il existe des variations géographiques qui concernent la fréquence en général et la répartition différente des sous-groupes histologiques. Ainsi, en Afrique équatoriale, les lymphomes représentent 50p.100des cancers de l'enfant et sont les premiers par ordre de fréquence, avec essentiellement des lymphomes de Burkitt.

Dans ces régions dites endémiques, le taux d'incidence du lymphome Burkitt par millions d'enfant de moins de 16ans est de 50 à100, alors qu'il est ailleurs de 1 à 5.5, avec une incidence encore plus faible en Inde et en Asie de l'est (Japon, Hong Kong, Singapour).L'age intervient aussi : ainsi la fréquence des lymphomes à grandes cellules augmente nettement à partir de 15ans. **(KALIFA. C et al., 2008)**

Les lymphomes non hodgkiniens représentent 4 à 6% des toutes les maladies néoplasiques malignes de l'enfance.(**Dennis Wright et al. , 1997)**. Ils sont assez rares chez les enfants sauf en cas d'immunodéficience congénitale, 1% des cas diagnostiques en 2001 été chez des enfants de moins de 15 ans.(**Grulich. A et al., 2005)**

Ils surviennent habituellement chez des enfants sans terrain pathologique particulier. Cependant leur risque de survenue est augmenté chez les enfants ayant un déficit immunitaire congénital ou acquis, tel que l'ataxie-télangiectasie, le syndrome de wiscott-Aldrich, les transplantations d'organes ou le SIDA. **(KALIFA. C et al., 2008)**

4.2-Types de lymphomes non hodgkinien chez l'enfant

Chez l'enfant ne sont observés que certaines formes dites « de haute grade de malignité », à sa présentation clinique essentiellement extra ganglionnaire et caractérisée par une croissance tumorale très rapide et une dissémination précoce en particulier dans la moelle osseuse et le système nerveux central **(KALIFA. C et al., 2008)**

Les principaux types chez l'enfant sont : le lymphome de Burkitt (LB), le lymphome lymphoblastique (LL), le lymphome diffus à grandes cellules B et le lymphome anaplasique. Ils se distinguent de ceux de l'adulte par leur agressivité, leur caractère diffus et leur haut grade de malignité (seulement 1% sont de bas grade). **(Boudhar A, 2013)**

Classification et aspect biologique :

Au fur et à mesure d'une meilleure connaissance des cellules du système immunitaire et de leurs équivalents dans la prolifération lymphoïde, de nouvelles classifications des lymphomes ont été proposées. Cela à introduit une centaine confusion et gêné la comparaison entre les différentes séries thérapeutiques, notamment entre l'Europe et l'Amérique du Nord .la classification dite REAL publiée en novembre 1994 distingue les prolifération B et T, immature et matures, et a intégré des entités nouvellement reconnues. Elle a permis d'avoir enfin un langage commun de part et d'autre de l'Atlantique **(HARRIS NL et al., 1994)** .la nouvelle classification de l'OMS reprend les principes de la classification de REAL et la complète **(HARRIS NL et al., 1999)** (Tableau 4 annexe)

4.2.1-Classification histologique :

Chez l'enfant, les types histologiques habituellement observés sont les lymphomes de burkitt, le lymphome lymphoblastique, les lymphomes diffus à grandes cellules B et le lymphome anaplastique à grandes cellules, leurs caractères cyto-histologiques et immunologiques sont détaillés dans ce tableau ci-dessous :

Tableau 1 : Caractéristiques cyto-histologique, immunophénotypiques et cytogénétique des principaux lymphomes non hodgkiniens de l'enfant **(KALIFA. C et al., 2008)**

Type de lymphome	Burkitt	Lymphoblastique		A grandes cellules	Grandes cellules anaplasiques
Histologie					
Architecture	Diffus aspect en ciel étoilé (présence de macrophage)	Diffusé		Diffusé	Infiltration des sinus sous-capillaires
Cellules	-Taille moyenne -Non cohésives -Mitoses nombreuses	Taille moyenne		Grande taille	-volumineuse -Erythrophagocytose -mitoses nombreuses
Cytoplasme	-très abondant -très basophile -souvent vacuolé	-peu abondant -pâle		basophile	Abondant et clair
Noyau	-Rond -plusieurs nucléoles -chromatine réticulée	-convoluté ou non -Un seul nucléole -Chromatine finement dispersée		-Clivé ou non -Vésiculaire -nucléole distinct souvent adhérent à membrane nucléaire	-irrégulier -clair -volumineux nucléoles
Particularités	Equivalent cytologique FAB : L3	Equivalent cytologique FAB : L1, L2		Entités particulières : -LNH primitif du médiastin -B riche en cellules T	« sous types » : -forme commune – variant lymphp-histocytaire -variant « à petites cellules » -variant à grande cellules -hodgkini-like -mixte
Immunophéno-typage	B matures	T précurseurs	B précurseurs	B matures	T périphérique ou « nul »
Marqueurs	CD20+, CD79a+ Sig+ (igM,κ ouλ) CD19, 22,24+ CD10+/- HLA-DR+/- Bcl6+, bcl2- Ki67>95p.100	TdT+, CD7+ CD3+ (cytopol.) CD21+/- CD1a+/- CD4+CD8+ Ou CD4- CD8-	Tdt+ CD19+, CD79a+ IgS-, cMu+/- CD20+/- CD10/- HLA-DR+ CD22+	CD20+, CD79a Sig+ CD10+/- , Bcl-6+/- Bcl-2+/- Ki67 variable (<95 p.100)	CD30 (=Berh2 ouKil)+ EMA+ CD3+/-, TIA-/+ CD2+, CD4+/-
Cytogénétique	t (8 ; 14) (q24 ; q32) t (8 ; 22) (q24 ; q11) t (2 ; 8) (p12 ; q24)	Quelque cas de t entre 14ou 7(gènes récepteurs T) et 1, 8, 10,11 ou12	Quelques cas identiques aux LAL	Quelques cas t (8 ; 14) (q24 ; q32) t (3 ; 22)	Région 5p35 t (2 ; 5) (p23 ; q35) t (1 ; 5) (PCR : transcrit NPM-ALK Immunohistochimie : Anticorps ALK)

4.2.2 Classifications selon le stade (la starification de Murphy)

En raison de la prédominance des formes extraganglionnaires, la classification **d'Ann Arbor** (Tableau 5 annexe**)** utilisée chez l'adulte n'est pas adaptée à l'enfant. La classification la plus utilisée est celle du St-Jude Hospital, encore appelée de Murphy **(MURPHY SB, 1980)**

Tableau 2: Classification de l'extension des LNH de l'enfant selon le St-Jude children research Hospital (ou dite de Murphy) **(MURPHY SB, 1980)**

Stade (Fréquence en %)	Extension du lymphome non Hodgkinien
I (5 p.100)*	. Une localisation ganglionnaire ou extra-ganglionnaire en dehors de l'abdomen ou du médiastin
II (13 p.100)*	Deux (ou plus) localisations ganglionnaires et/ou extra-ganglionnaires du même coté du diaphragme Ou localisation primitive digestive (le plus souvent de la région iléo-caecale) sans ou avec atteinte du premier relai ganglionnaire mésentérique, réséquable par chirurgie segmentaire
III (53 p.100)*	Localisations ganglionnaire et/ou extraganglionnaire de part et d'autre du diaphragme Ou tumeur primitive intrathoracique Ou localisation abdominale étendue Ou tumeur paraspinale ou épidurale
IV (29 p.100)*	Atteinte médullaire et/ou du système nerveux central

*La fréquence des stades est celle observée sur une série de 433 malades traités à l'institut Gustave Roussy, de 1974 à 1987.

4.3-Historique et caractérisation morphologique, immunologique et cytogénétiques des LMNH de l'enfant :

La classification des LMNH à été établie dans le but de définir les caractéristiques cytologiques, histologiques, immuno-histo-chimiques et génétiques des entités cellulaires. Elle repose sur des critères morphologiques précis, permet la classification de la quasi-totalité des cas et la séparation en sous groupes homogènes de pronostics différents .Cette classification aide à être conforme aux connaissances les plus récentes.

Des nombreuses classifications de LMNH ont été proposées :

- 1958 : Première description des lymphomes maxillaires en Afrique tropicale par Denis Burkitt
- 1964 : Isolement des particules virales dans les cultures des lymphoblastes par Epstein et Barr
- 1965 : Les lymphomes abdominaux observés aux Etats-Unis et en Europe ont les mêmes aspects histologiques que les lymphomes décrits par Burkitt en Afrique.
- 1966 : Première classification basée sur les critères architecturaux et évolutifs des LMNH, donné par Rappaport
- 1976-1981 : Découverte des anomalies chromosomiques spécifiques impliquant le chromosome 8 : t (8 ; 14) ; t (8 ; 22) ; t (2 ; 8)
- 1988 : Classification à usage clinique révisé par la Working Formulation
- 1993 : Classification de REAL « Revised European American Lymphoma » c'est un consensus euro-américain établi par les experts en hémato-pathologistes de renom réunis à Berlin
- 1998 : L'OMS a permis de classer de façon définitive certaines entités considérées comme provisoires dans la REAL
- 2001 : Cette classification de l'OMS reprend les principes de la classification de REAL et la complète.
- 2008 **:** La classification OMS 2008 inclus des variantes pédiatriques de plusieurs types des LMNH **(MECIFI. R et al., 2016)**

4.3.1-Caractéristiques de lymphome de Burkitt : (environ 50-60 p.100des cas des lymphomes de l'enfant)

Le lymphome de Burkitt est une prolifération lymphomateuse B périphérique originaire du centre germinatif**. (KALIFA. C et al., 2008)**

Ce lymphome est considéré comme une entité pathologique de haut grade de malignité, désignée selon les classifications comme « lymphome indifférencié » par Rappaport en 1996, « lymphome à petites cellules non clivées de type Burkitt » dans la formulation à usage clinique en 1981 et « lymphome de Burkitt »dans la classification REAL en 1994, la dernière classification proposée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 2008 reconnait toujours les trois formes épidémiologiques de lymphome de Burkitt (endémique , sporadique et associé à un déficit immunitaire).**(V.Ribrag et al., 2012)**

Parfois l'aspect est hétérogène à cause de la variabilité de la taille et de la forme du noyau et ces forme sont appelée « Burkitt atypique/Burkitt-like » dans la nouvelle classification OMS.L'expérience clinique indique qu'il n'y pas lieu de distinguer les formes typique et atypique de Burkitt chez l'enfant. **(KALIFA. C et al., 2008)**

La forme endémique africaine de lymphome de Burkitt a été le premier exemple de tumeur associée à un vecteur pathogène, l'EBV. C'est en 1958 que le chirurgien anglais Denis Burkitt rapporta l'existence d'un lymphome localisé de la mâchoire observé chez l'enfant et représentant à lui seul 50 % des tumeurs pédiatriques en Afrique équatoriale. **(V.Ribrag et al., 2012)**

Aspect morphologique :

Le lymphome de Burkitt est formé d'une prolifération cellulaire diffuse monotone, constituée d'éléments cellulaires lymphoïdes de taille moyenne, présentant un aspect souvent cohésif. De nombreux macrophages réactionnels à corps tingibles sont retrouvés au sein de cette prolifération cellulaire lui conférant un aspect en « ciel étoilé ».

Les cellules tumorales sont de taille moyenne avec un noyau arrondi ou ovalaire, à contours réguliers. La chromatine apparaît réticulée, avec plusieurs nucléoles de taille moyenne, localisés dans la partie centrale du noyau. Le cytoplasme de ces cellules, moyennement abondant, apparaît basophile, avec parfois quelques vacuoles lipidiques visualisées plus aisément sur les empreintes cytologiques (Figure 28). Cette prolifération cellulaire présente un index mitotique élevé. Des images d'apoptose sont retrouvées le plus souvent au sein de cette prolifération cellulaire**.** **(V.Ribrag et al., 2012)**

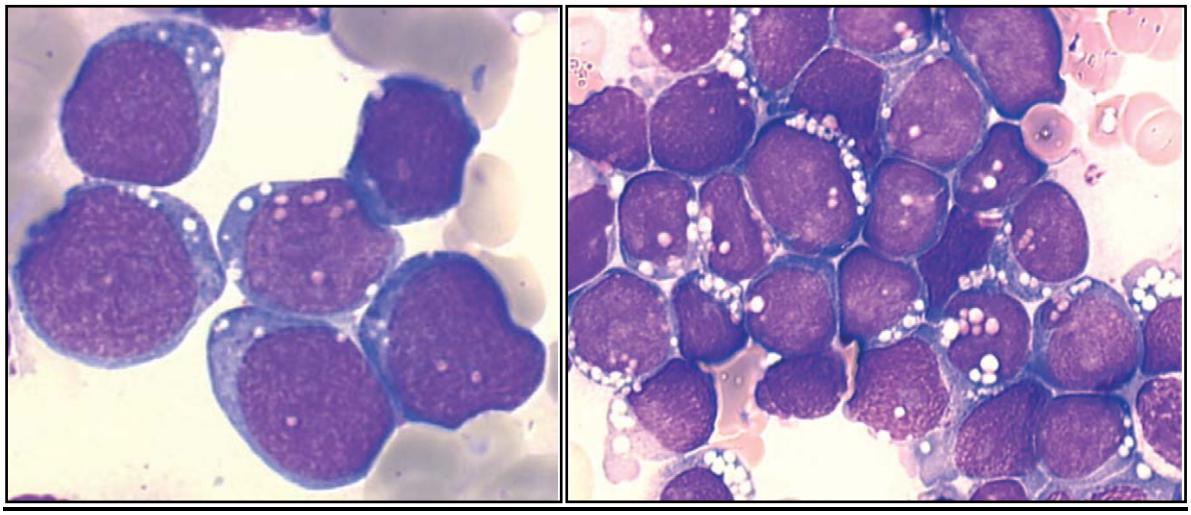


Figure (17) : Aspect cytologique typique de cellules de lymphome de Burkitt avec un aspect vacuolé net du cytoplasme des cellules tumorales (A à C). **(V.Ribrag et al., 2012)**

Aspects cytogénétiques et moléculaires :

Le lymphome de Burkitt présente des anomalies génétiques caractéristiques .Il présente une translocation t (2 ; 8) t (8 ; 12) ou t (8 ; 22).D'autres mutations, délétions ou gains chromosomique sont été également décrits **(Hammas. N et al., 2018)**

Les cellules tumorales montrent un réarrangement clonal des gènes les chaînes légère et lourde d'immunoglobuline. La t (8;14) est la plus communément retrouvée, dans plus de 80 % des lymphomes de Burkitt, alors que les t (8;22) et t (2;8) ne représentent qu'une faible proportion**.** **(V.Ribrag et al., 2012)**

Présentations cliniques :

Les lymphomes de Burkitt peuvent envahir n'importe quel tissu, mais la présentation clinique reste dans la grande majorité des cas stéréotypée. Il existe des différences cliniques nettes entre la forme endémique et la forme sporadique, qui ne peuvent probablement pas être rapportées uniquement à un diagnostic plus tardif en Afrique. **(V.Ribrag et al., 2012)**. Quelque cas peuvent se présenter sous la forme d'une leucémie aigue (LAL-L3) ; le lymphome de Burkitt est une tumeur très agressive, mais curable notamment chez les enfants (**Russano G et al., 2009)**

4.3.2-Caractéristiques de lymphome Lymphoblastique : (environ25-30 p.100 des cas)

Le lymphome lymphoblastique correspond à une prolifération des précurseurs lymphoïdes (lymphoblastes), le plus souvent T **.**Il représente 30% des LNH pédiatriques. L'âge médian est de 9,5 ans. Il est plus fréquent chez les garçons**. (Chung EM et Pavio M, 2016)**

Aspects morphologiques

Histologiquement, le lymphome lymphoblastique se présente sous forme d'une prolifération diffuse de cellules monomorphes, de taille petite à moyenne, d'aspect blastique. Un aspect en ciel étoilé est possible **(Hammas. N et al., 2018)**

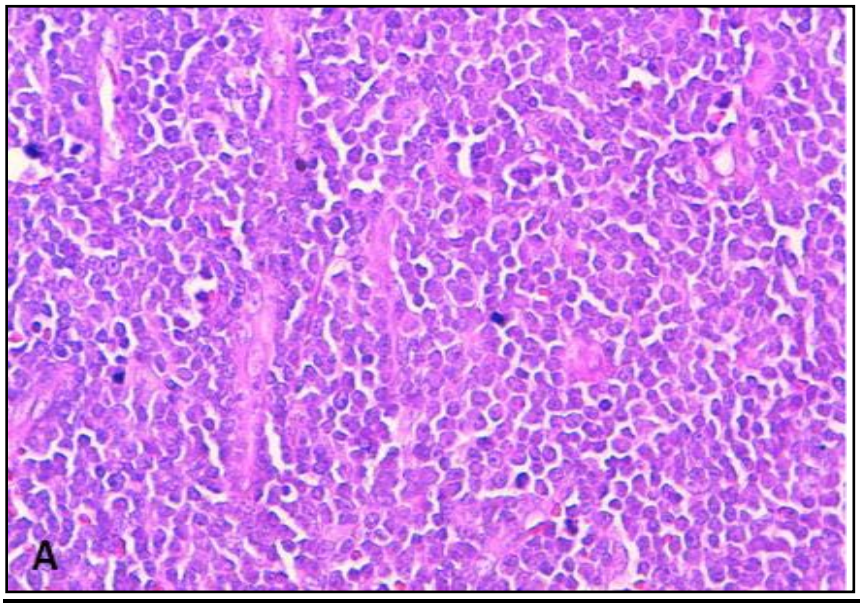


Figure (18) Image microscopique de lymphome B lymphoblastique, A : prolifération lymphomateuse disposée en nappe, faite de cellules monomorphes, de taille petite à moyenne, d'aspect blastique (HESx400) **(Hammas. N et al., 2018)**

Aspects génétiques et moléculaires

Les anomalies génétiques dans le lymphome lymphoblastique sont moins bien décrites que dans les autres LNH de l'enfant. Il existe des translocations impliquant les gènes du TCR (T-Cell Receptor) et certains oncogènes. D'autres anomalies sont également décrites **(Hammas. N et al., 2018)**

Présentation clinique

Classiquement, ce lymphome se manifeste souvent par une masse médiastinale antérieure. D'autres localisations sont possibles notamment au niveau ganglionnaire, ORL, hépatique, splénique, cutané, gonadique, pulmonaire, rénal et osseux. **(Hammas. N et al., 2018).** Ils se développent majoritairement dans le thymus, prés de 75% des patients ont une masse dans la partie avant du médiastin et se présente avec une difficulté à respirer et avaler .La survenue du liquide dans la plèvre, de ganglions au-dessus du diaphragme peuvent être les signes physiques prédominants La maladie peut atteindre l'os, la peau, la moelle osseuse, le SNC, le foie, la rate et les ganglions .les autres atteindre (testicules, tissu lymphoïde du cavum et des amygdales) sont rares. **(ANNE et al., 2004)**

4.3.3-Caractéristiques de lymphome anaplastique à grandes cellules (LAGC) :

Autrefois appelés histiocytoses malignes, ils ont été à nouveau décrits à l'occasion de leur caractérisation par la positivité avec l'anticorps Kil(CD30). **(KALIFA. C et al., 2008)**

Aspects morphologiques

L'aspect histologique du LAGC est variable. Dans la forme commune à grandes cellules monomorphes, les cellules tumorales sont de grande taille, à noyau arrondi ou réniforme d'aspect en « fer à cheval ». La forme pléomorphe est faite de cellules de taille et de forme variables. Il existe plusieurs variantes cyto-morphologiques. **(Hammas. N et al., 2018)**

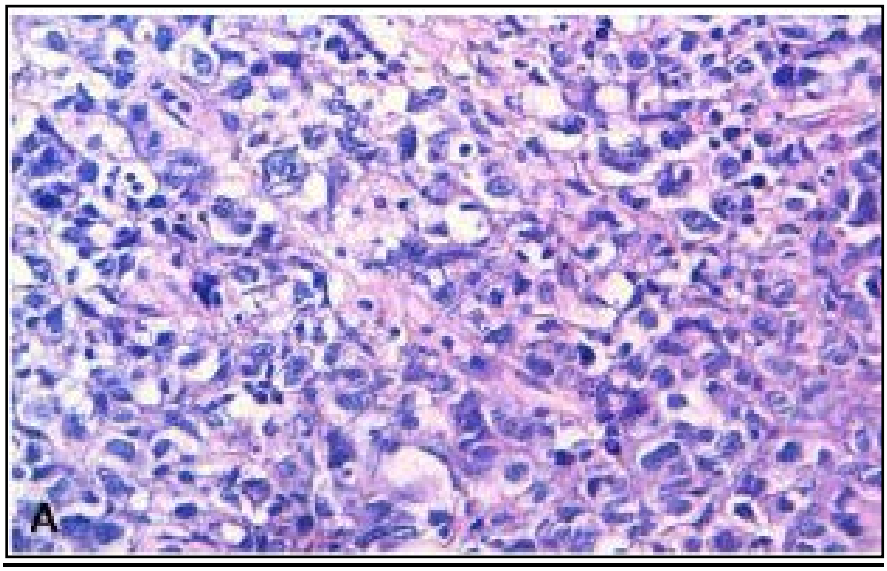


Figure (19): Image microscopique du lymphome anaplastique à grades cellules, A : prolifération disposée en nappe, faite de cellules de grande taille, à noyau arrondi ou réniforme (HESx400**). (Hammas. N et al., 2018)**

Aspect cytogénétique :

La plupart des LACG de l'enfant sont associé à une translocation impliquant le gène ALK .La translocation t (2 ; 5) (p23 ; q35), et la plus fréquente environ 80% des cas. **(Hammas. N et al., 2018)**

Particularités cliniques des LAGC :

Les lymphomes anaplastique à grandes cellules ont certaines particularités cliniques : Fréquence de la fièvre ; quasi-constance de l'atteinte ganglionnaire qui parfois et de façon caractéristique, est douloureuse ; fréquence des signes cutanés, soit sous forme de lésion maculaires uniques ou multiples, soit sous forme de placards inflammatoires en regard de ganglions tumoraux. **(KALIFA. C et al., 2008)**

4.3.4-Caractéristiques de lymphome diffus à grandes cellules (LDGC) :

Le LBDGC est rare chez l'enfant (20% des lymphomes pédiatriques). Il comporte de nombreuses entités mais seulement deux sous types sont observés chez l'enfant: LBDGC primitif médiastinal et la forme disséminée. **(Hammas. N et al., 2018)**

Les lymphomes B à grandes cellules sont plus fréquents chez les adultes. Chez l'enfant, le nombre de nouveaux cas augmente à partir de 15ans pour rejoindre les chiffres rencontré chez l'adulte. **(ANNE et al., 2004)**

Aspects morphologiques

Le LBDGC est défini par une architecture diffuse et par une grande taille des cellules tumorales. Ces cellules possèdent un noyau de taille égale ou excédant celle du noyau de macrophages ou encore, de taille 2 fois supérieure à celle d'un noyau de lymphocyte normal. Comme elles peuvent avoir un aspect centroblastique ou immunoblastique. Dans la forme médiastinale, la prolifération est faite de nodules entourés par de la fibrose. **(Hammas. N et al., 2018)**

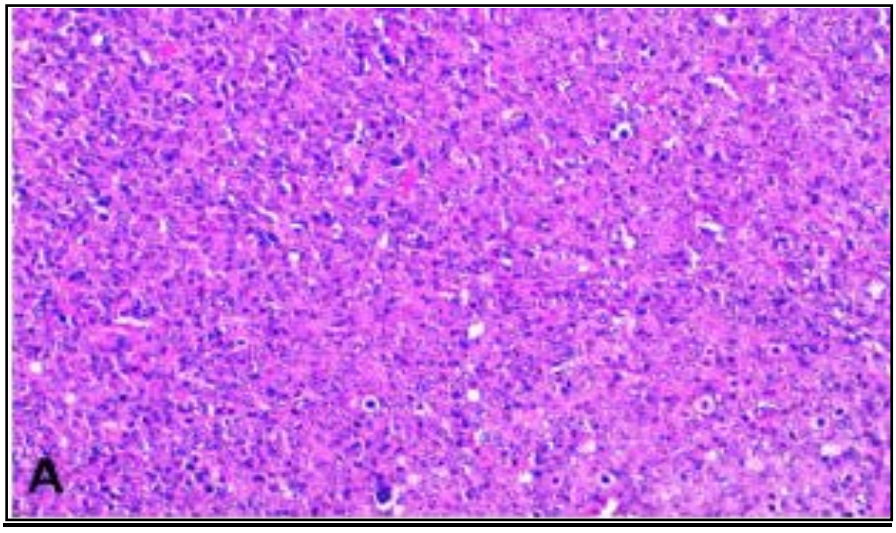


Figure (20): Image microscopique de lymphome B diffus à grande cellules. A : prolifération disposée en nappe (HESx200)**. (Hammas. N et al., 2018)**

Biologie moléculaire : réarrangement de BCL6 (en 3q27) (30%), réarrangement de BCL2 (20-30%), réarrangement C-MYC (5-20%), mutations p53 (20%).

Ces réarrangements présentent des anomalies génétiques dont la nouvelle classification de l'OMS 2016 reconnait une nouvelle catégorie « Lymphome B de haut grade avec translocation de MYC et BCL2 et/ou BCL6 » **(Hammas. N et al., 2018)**

4.3.5-Autres lymphomes Pédiatrique :

Les autres types de lymphomes sont très rares chez l'enfant .il peut s'agir de lymphomes T pléiomorphes périphériques à cellules moyennes et grandes, des lymphomes de la zone marginale ou des lymphomes folliculaires. **(KALIFA. C et al., 2008)**

Lymphome de la zone marginale (LZM) :

Le LZM ganglionnaire pédiatrique (LZMGP) est une entité provisoire dans la nouvelle classification de l'OMS 2016.Il est le pronostic excellent

Lymphome folliculaire (LF) :

Le LF est une entité rare, et est associé à un pronostic excellent .Dans la classification réservée de l'OMS, le LF pédiatrique est considéré comme une entité définitive et non plus provisoire. **(Hammas. N et al., 2018)**

4.3-Facteurs de risques associés aux LMNH pédiatrique :

Un facteur de risque d'une pathologie est un facteur dont la présence dans une population modifie le risque de cette pathologie. Il peut s'agir de rayonnements, de polluants chimiques, d'agents infectieux, de médicaments, de nutriments, d'hormones, de comportements, de facteurs génétiques...etc. **(D. Sommelet et al., 2009)**

Tableau 3: Facteurs de risque des lymphomes de l'enfant **(D. Sommelet et al., 2009)**

Facteurs de risque certains
Radiations à forte dose Immunosuppresseurs Epstein Barr Virus (Burkitt, Hodgkin) et mononucléose Déficits immunitaires acquis / congénitaux Anomalies de la réparation de l'ADN (ataxie, télangiectasie, Bloom) Syndrome de Li- Fraumeni
Facteurs liés négativement sur plusieurs études
Antécédents familiaux de lymphomes Allaitement maternel
Facteurs liés positivement sur plusieurs études
Expositions aux pesticides

Facteurs infectieux :

Le SIDA s'accompagne de cancers d'origine virale, en particulier de lymphomes, liés au virus d'Epstein Barr (EBV). **(KALIFA. C et al., 2009)**

L'EBV est retrouvé dans 95% des lymphomes de Burkitt africains il est aussi également implique dans le développement de lymphome de phénotype B chez les individus porteurs d'un déficit immunitaire congénital ou surtouts acquis notamment chez les transplantés d'organe sous traitement immunosuppresseur **(Fattorusso. V et al., 2004)**

L'incidence des LMNH est augmentée chez les sujets VIH positif, le déficit de l'immunité à médiation cellulaire réduit les capacités d'immunosurveillance des cellules infectées par l'EBV (virus d'Epstein Barr) ce qui favorise l'apparition de lympho-proliférations**.** L'EBV est retrouvé dans 95% des lymphomes de Burkitt endémique africains et dans 15% des formes non endémiques ; il est présent dans 50 à 70% des lymphomes après transplantation d'organe ou au cours du SIDA. **(M.BA ALY AMADOU, 2017)**

Facteurs immunologiques :

Les déficits immunitaires congénitaux ou acquis s'accompagnent d'une incidence accrue de lymphomes :

Déficits congénitaux : Ataxie-télangiectasie, syndrome de Wiscott- Aldrich

Déficits acquis:

- SIDA : incidence des lymphomes estimée à 5 à 10% des cas de SIDA**.**
- Transplantation d'organe
- Maladies dysimmunitaires : syndrome de Gougerot-Sjogren, thyroïdite de Hashimoto, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, sarcoïdose et maladie cœliaque**. (M.BA ALY AMADOU, 2017)**

Toxiques de l'environnement :

Ils ont été incriminés de favoriser le développement de LMNH : benzène, solvants organiques, dioxine, herbicides contenant des acides phénoxyacétiques. **(M.BA ALY AMADOU, 2017)**

Pour d'autres facteurs, un lien avec le lymphome non hodgkinien est avancé, mais non vérifié scientifiquement : L'exposition aux pesticides et à la cigarette in utero**. [86]**

Facteurs Pronostics :

Les facteurs de pronostic sont définis à partir d'informations recueillies auprès de milliers de patients qui ont eu la même pathologie. Traiter un lymphome non hodgkinien aux médecins une idée générale de l'évolution de la maladie selon le type de lymphome diagnostiqué, ainsi que des indications concernant les types de traitements qui ont donné les meilleurs résultats**.**

Dans tous les cas, le pronostic est directement lié au grade histologique et à l'extension lymphomateuse : 80 à 90% de survie à 5 ans en cas d'atteinte d'un seul territoire ganglionnaire (stade I) ou de plusieurs territoires ganglionnaires du même côté du diaphragme (stade II), 50% en cas d'extension ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme (stade III), ou atteinte d'organes extra-ganglionnaires (stade IV). A partir de ces différents pronostics, un certain nombre d'index ont été proposés ; un effort de consensus a abouti à l'index international des lymphomes agressifs qui repose sur 5 facteurs : âge, le stade du lymphome, l'indice d'activité selon l'échelle de l'OMS, le taux sérique LDH, le nombre de localisations extra-ganglionnaires**. (M.BA ALY AMADOU, 2017)**

Lymphome de Burkitt :

Une atteinte neuromeningée ainsi qu'une atteinte médullaire sont des facteurs pronostiques défavorables. Dans une étude récemment rapportée et portant sur plus de 500 enfants, l'âge plus élevé est également associé à un pronostic plus défavorable (âge > 15 ans). L'absence de réponse très précoce au traitement initial et la non obtention d'une rémission complète (disparition de tout signe clinique, histologique, cytologique et biologique de la maladie) en fin de traitement sont associées à un pronostic défavorable. L'association à une infection VIH est classiquement associée à un pronostic défavorable **(V.Ribrag et al., 2012)**. Le lymphome de Burkitt est cliniquement très agressif, mais son pronostic a été considérablement transformé par les chimiothérapies actuelles. **(Hammas. N et al., 2018)**

Lymphome lymphoblastique :

La survie à long terme des patients suivis pour un lymphome lymphoblastique ayant reçu une chimiothérapie et une prise en charge adaptées est de 65% à 75%) **.** Pour le lymphome lymphoblastique T Le pronostic de ces lymphomes se situe entre 70 et 80 % de survie à 5 ans, selon les études. Les rechutes, lorsqu'elles surviennent, apparaissent au cours des 3 années suivant l'arrêt du traitement. **(Hammas. N et al., 2018)**

Localisation multiple et extension tumorale :

L'extension du lymphome est loco-régionale, par voie lymphatique et hématogène. Mais parfois elle semble n'obéir à aucune règle, faisant penser que plusieurs tumeurs se sont développées en même temps dans des localisations différentes.

Des localisations testiculaires, habituellement secondaires, sont à rechercher chez les garçons l'extension médullaire et/ou neuromeningée peut exister au diagnostic et est un mode fréquent de rechute. L'envahissement médullaire peut être suspecté sur des douleurs osseuses, mais est souvent une découverte d'examen systématique.

L'atteinte neuromeningée peut être diagnostiquée soit sur la présence des lymphoblastes dans le liquide céphalorachidien, soit en raison d'une paralysie d'une ou plusieurs paires crâniennes, dune atteinte radiculaire ou d'une compression médullaire .ces symptômes peuvent être diversement associés**. (KALIFA. C et al., 2008)**

CHAPITRE 3 : DIAGNOSTIC DES LMNH CHEZ L'ENFANT

Dans le domaine diagnostique, des progrès important sont réalisé pour la caractérisation de cette pathologie grâce aux outils biologique qui permettant peut-être de mieux adapter les traitements pour ne pas sur-traiter inutilement ces patients. Une prise en charge adéquate des lymphomes requière une approche diagnostique multidisciplinaire basée sur les caractéristiques clinique, biologique, morphologique, immunohistochimique, cytogénétique et moléculaires.

Démarche diagnostique : chez les enfants atteints de lymphome non Hodgkinien les démarches suivis pour diagnostiquer la pathologie et la même de celle prise dans le diagnostic chez l'adulte.

1. Bilan pré-thérapeutique :

Les lymphomes de l'enfant ont une croissance tumorale et une dissémination très rapide. Leur prise en charge Diagnostique et thérapeutique doit se faire dans un contexte d'urgence .Il convient de rapidement :

1. Affirmer le diagnostic et préciser le type du lymphome
2. Déterminer le stade par le bilan d'extension
3. Faire le bilan général et prendre en charge les complications immédiates éventuelles **(KALIFA. C et al., 2008)**

2. Interrogatoire

L'interrogatoire habituel permet de préciser en particulier les circonstances de survenue et l'évolution des ganglions, les signes généraux (amaigrissement, fièvre et sueurs nocturnes profuses), l'existence d'un prurit ou de douleurs ganglionnaires déclenchées à l'ingestion d'alcool. Il est important de transmettre ces informations à l'hématologue. Comme il a pour intérêt de :

- Déterminer le statut sociodémographique (nom, prénoms, âge, sexe, profession, résidence)
- Se renseigner sur le motif de consultation, le début de la maladie, les premiers symptômes, les signes associés.

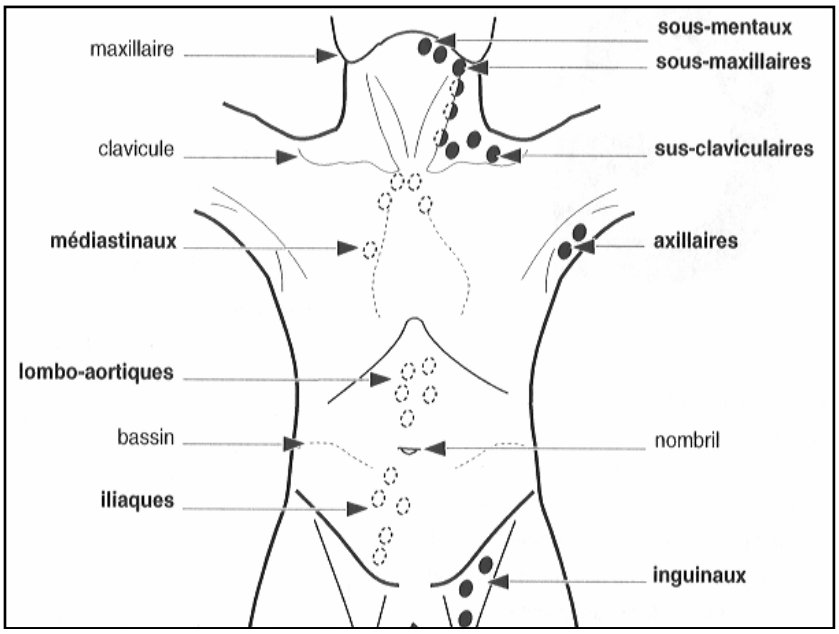
3. Examen clinique

L'examen clinique mettra en évidence les localisations de la maladie. Il comporte notamment un examen soigneux de toutes les aires ganglionnaires superficielles, avec mesure des lésions accessibles, ainsi que la recherche d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie**. (J. El cheikh et al., 2014)**

Les circonstances du diagnostic

Le mode de révélation des LMNH est ganglionnaire dans 2/3 des cas et extraganglionnaire dans 1/3 des cas. Il est souvent identique à ceux de la maladie de hodgkin : fièvre et adénopathie ou adénopathie isolée ; plus souvent que la maladie de hodgkin : splénomégalie isolée, localisation viscérale. La fréquence des localisations extraganglionnaires primitives ou secondaires est une particularité importante**.** Chez l'enfant, les localisations anatomiques initiales sont : abdominale (40%), thoracique (25%), O.R.L (15%), ganglions périphériques (10%), autres localisations (10%)**. (M.BA ALY AMADOU, 2017)**

Ainsi qu'une altération de l'état général avec l'apparition d'une fièvre (température ≥38,5°C) sans cause infectieuse, accompagnée de sueurs nocturnes et/ou d'une perte de poids inexpliqués**.** **(Quero. L et al., 2009)**



Figure(21) : Les principales aires ganglionnaires : palpations par le médecin lors d'un examen clinique **(Jean-Noël. B, 2014)**

Diagnostic selon la localisation anatomique du LNH

Les lymphomes abdominaux (environ 40 p.100 des cas)

Ils sont le plus souvent révélés par la fatigue, les douleurs abdominales vagues, des nausées, des vomissements ou troubles du transit**.** Une augmentation de volume de l'abdomen peu attirer l'attention**.** A l'examen clinique on palpe une ou plusieurs masses abdominales**.** Le diagnostic cytologique et/ou histologique se fait sur le frottis cytologique d'un liquide d'ascite ou pleural ou d'un myélogramme, sur biopsie d'une autre masse tumorale superficielle ou biopsie transpariétale de la tumeur abdominale à l'aiguille fine**. (Herbrecht R, 2017)**

Ces lymphomes sont toujours à cellules B, habituellement de type Burkitt, parfois à grandes cellules B. Ils prennent naissance le plus souvent dans la région iléo-cæcale, soit au niveau des plaques de Peyer, soit au niveau des ganglions mésentériques**,** avec extension rapide aux structures de voisinage et apparition d'une ascite.

L'échographie montre une tumeur intra-péritonéale avec l'image d'une anse digestive épaisse « En cocarde », souvent associée à des masses mésentériques ou à une infiltration mésentérique diffuse, à une ascite et à d'autres localisations viscérales (foie, ovaires, reins, pancréas, ganglions lombo-aortiques)**. (Diallo D. A et al., 2005)**

Les lymphomes thoraciques (environ 25 p.100)

Ces lymphomes sont habituellement à point de départ thymique et de type lymphoblastique à cellules T. Ils sont révélés par des signes de compression médiastinale (dyspnée, toux, syndrome cave supérieur : distension veineuse du cou et des membres supérieurs, accompagnée d'œdème en pèlerine) ou par des adénopathies cervicales ou axillaires ; parfois se révèle d'emblée par une asphyxie aiguë**. (Derbel. M et al., 1999)**

La radiographie du thorax montre une masse médiastinale antérosupérieure entraînant souvent un rétrécissement trachéal et pouvant s'accompagner d'adénopathies médiastinales moyennes, d'un épanchement pleural ou péricardique**.** Le diagnostic est fait grâce à l'examen microscopique des cellules issues d'un épanchement pleural, d'un myélogramme ou d'un ganglion périphérique. Une biopsie d'un ganglion de voisinage est possible ; la thoracotomie doit être évitée. Ces lymphomes sont habituellement à point de départ thymique et de type lymphoblastique à cellules T, très rarement des lymphomes à cellules B. Il s'agit dans ce cas, soit de lymphomes de Burkitt, plus volontiers extra-thymique, soit de lymphomes diffus à grandes cellules B avec sclérose**. (KALIFA. C et al., 2008)**

Lymphomes ORL (environ 15 p.100)

Ces lymphomes prennent généralement naissance au niveau de l'anneau de Waldeyer (Cavum, amygdale), dans les formes non endémiques, plus fréquemment au niveau des os des maxillaires dans les formes endémiques.

Les signes révélateurs sont soit des signes directs en rapport avec ces localisations (épistaxis, obstruction nasale ou pharyngée, tuméfaction), soit indirects, par l'apparition d'un ganglion cervical satellite**.** L'atteinte des maxillaires peut être supérieure et inférieure, uni ou bilatérale**.** La tuméfaction s'accompagne d'un aspect caractéristique de déchaussement des dents**.** Bien qu'il s'agisse plus volontiers de lymphomes de Burkitt, tout type de lymphome peut se voir, nécessitant un diagnostic sur une biopsie initiale de bonne qualité**. (KALIFA. C et al., 2008)**



Figure (22) : Aspect de déchaussement des dents associé à une localisation mandibulaire chez un patient atteint de LB. **(Boudhar A,2013)**

Lymphomes ganglionnaires périphériques (moins de 10 p.100)

Lorsque le lymphome touche les ganglions en périphérie, il faut savoir que tout territoire ganglionnaire peut être atteindre et que tout les types histo-immunologiques de lymphomes peuvent être vus**. (ANNE et al., 2004)**

Autres localisations (moins de 10 p.100)

Elles sont rares, mais variées et trompeuses.

- Les lymphomes osseux : sont habituellement révélés par des douleurs osseuses, multifocaux ou diffuses (**COPPES MJ et al., 1991).**les lymphomes diffus s'accompagnent parfois d'une hypercalcémie et sont plus volontiers des lymphomes B-précurseurs. Les lymphomes localisés sont plus volontiers des lymphomes à grandes cellules B, mais n'importe quel type de lymphome peut se voir.

- Lymphomes cutanés et/ou sous-cutanés : siègent plus volontiers au niveau de la tête, en particulier du cuir chevelu chez le tout jeune enfant**.** Il s'agit alors généralement d'un lymphome lymphoblastique B-précurseur **(BERNARD. A et al., 1982)**

- L'atteinte lymphomateuse rénale primitive : peuvent être trompeuses et faire croire à un néphroblastome en cas de masse tumorale isolée, le diagnostic est alors rectifié à l'intervention. L'atteinte peut être bilatérale ou diffuse et s'accompagnant dans certain cas d'insuffisance rénale, ce qui est inhabituel dans un néphroblastome**.** D'autres nombreuses localisations ont été observées au niveau d'un sein, d'une paupière, d'une orbite, de la thyroïde, d'une paroi, de l'espace intrarachidien ou du cerveau**. (DONADIEU. J et al., 1992)**

Manifestation clinique de la maladie

Elles sont analogues à celles de la maladie de Hodgkin**.**

- Signes généraux : anémie, fièvre inexpliquée, sueurs nocturnes, asthénie, perte progressive de poids**.**
- Adénopathies superficielles (2/3 des cas) : fermes, indolores, adhérant aux tissus, souvent cervicales et unilatérales, polyadénopathies**.**
- Adénopathies médiastinales (20% des cas). On peut observer un syndrome de veine cave supérieur (distension veineuse du cou et des membres supérieurs, accompagnée d'un œdème en pèlerines).
- Adénopathies retropéritonéales, mésentériques, pelviennes (compression possible des uretères)**.**
- Autres localisations : hépatosplénomégalie, lésions osseuses, lésions cutanées, tumeur de l'amygdale, lésions gastro-intestinales multiples**. (Fattorusso. V et al., 2004)**

4. Bilan biologique

Le bilan biologique standard incluant un bilan hépatique et rénal ainsi que l'hémogramme, le frottis sanguin et d'autres examens qu'ils sont nécessaire avant toute biopsie d'un ganglion persistant. Ces examens permettant d'identifier une maladie infectieuse ou systémique causale. **(Diallo D. A et al., 2005)**

L'hémogramme:

L'hémogramme à la recherche d'une anémie, d'une thrombopénie, de cellules lymphomateuses circulantes signant l'atteinte médullaire.

- La cytopénie est une diminution quantitative d'une ou de plusieurs lignées sanguines : anémie, leucopénie, thrombopénie. Le mécanisme est le plus souvent central, et il s'agit d'une insuffisance de production médullaire.

- L'anémie est une situation très fréquente dans les pathologies lymphomateuses. Ses causes sont multiples et s'associent souvent pour entraîner une diminution importante du taux d'hémoglobine. Pour les LNH L'anémie semble corrélée à une survie diminuée. **(THIBAULT et al., 2005)**

- La leucopénie est un signe habituel dans les hémopathies malignes comme le lymphome, ainsi que la thrombopénie qui peut être associée à un lymphome par le biais d'envahissement médullaire. (**CASASSUS. PH, 1997)**

Electrophorèse des protéines:

L'électrophorèse des protéines permet de doser le taux de l'albumine, reflet du retentissement de la maladie sur l'état nutritionnel. Elle peut aussi confirmer parfois la sécrétion d'une gammapathie monoclonale par les cellules lymphomateuses. (**DAOUDI. S, 2006)**

Dosage de la LDH:

La concentration sérique des LDH, qui est le reflet de la masse tumorale et de l'agressivité de la maladie. C'est un élément primordial du pronostic de tous les lymphomes. Le pronostic est bon lorsque le taux de LDH est bas. (**C. KEMPENEERS ET COLL, 2005)**

Bilan hépatique et rénal:

- Le bilan rénal est réalisé à la recherche d'un retentissement fonctionnel ou organique du LNH.

- Le bilan biologique hépatique peut révéler une cholestase en cas d'envahissement lymphomateux **(S. Zeggai et al., 2013)**

Les sérologies virales:

L'immunodépression et une réplication virale incontrôlée de façon prolongée sont associées à un risque accru de LNH, d'autre part, une sérologie virale VIH positive peut contrecarrer l'utilisation de certaines polychimiotherapies et nécessiter l'utilisation d'agents inhibant la réplication virale. La réalisation de la sérologie VIH doit faire partie intégrante du bilan de tout LNH. **(BENHAYOUNE. K, 2015)**

Le rôle du VHC dans la lymphogenese est mal connu; le tropisme lymphocytaire du VHC est par contre bien établi **(J.El cheikh et al., 2014).** Sa présence dans les cellules mononuclées périphériques est bien connue. L'infection chronique au virus de l'hépatite C entraine une stimulation antigénique chronique qui favoriserait la survenue de mutation oncogénique, puis la progression vers une prolifération maligne. La participation directe de protéine virales de la capside ou non structurelles dans l'oncogenèse est aussi suggérée par quelques études expérimentales. Par ailleurs, l'éradication du virus de l'hépatite C par un traitement par interféron a été associée à de bonnes réponses thérapeutiques sur des lymphomes de bas grade liés au virus de l'hépatite C. Ces résultats constituent un argument supplémentaire en faveur de l'association entre le virus de l'hépatite C et le LNH **(Zahran. S, 2003)**

5. Examens radiologiques :

L'exploration du thorax et de l'abdomen par radiographie thoracique standard et scanner thoraco-abdominal est indispensable quelle que soit la présentation clinique initiale **(J.El cheikh et al., 2014).**Ces examens vont permettre de rechercher une extension de la maladie, au-dessus du diaphragme. **(Y.Attari, 2014)**

Radiographie thoracique

La radiographie thoracique de face et de profil est un examen de base permettant de dépister une atteinte médiastinale ganglionnaire, pulmonaire, parenchymateuses, pleurale ou pariétale. En effet, l'atteinte thoracique lors des LNH est souvent très volumineuse, évidente sur la radiologie standard. Elle reste cependant nettement moins sensible que le scanner **(KHOURY. MB et al., 1986)**

L'échographie abdominale:

Dans le cadre du bilan d'extension, L'échographie abdominale permet d'étudier le foie, la ratte et les ganglions, mais elle est beaucoup moins sensible que le scanner qui explore mieux les parenchymes hépatique et splénique et ne permet pas d'études comparatives aussi précises que le scanner **(FELIX. R, 2001)**

La biopsie osteo-médullaire:

Elle permet par l'examen histologique de la moelle hématopoïétique d'affirmer la présence d'un envahissement lymphomateux. Elle est réalisée sous anesthésie locale au niveau de l'épine iliaque postéro-supérieure. Le tronçon biopsique doit mesurer au mois 2 cm de long **(CHESON. BD, 1999)**

3.2-Confirmation du diagnostic :

Examen anatomopathologique

Le diagnostic de lymphome peut être évoqué sur une ponction d'un ganglion. L'analyse d'un frottis de suc ganglionnaire peut en effet révéler la présence de cellules de Sternberg. Mais elle n'est pas suffisante à établir le diagnostic car cette cellule n n'est pas pathognomonique de la maladie **(Y.Attari, 2014).** Mais le diagnostic formel de lymphome repose sur l'étude anatomopathologique d'un ganglion attient.

Ceci impose une biopsie d'une adénopathie réalisée au bloc opératoire sous l'anesthésie. La biopsie doit être de façon chirurgicale (exérèse d'un ganglion) **(F.Lefrère, 2006), soit** par ponction biopsie au trocart d'un ganglion (figure 3), faite par voie externe par un radiologue sous contrôle d'une échographie ou d'un scanner **(Y.Attari, 2014).**

En effet ; la qualité du prélèvement est essentielle pour permettre les analyses complémentaires (immunohistochimie, immunophénotypiques, cytogénétique). Elle conditionne les résultats de l'analyse histologique et donc l'appréciation pronostique et les décisions thérapeutiques qui en déroulent. La cytoponction à l'aiguille fine constitue une alternative possible réservée à un contexte d'urgence **(L.Goldman et al., 2013)**

1. Prélèvements

a) Prélèvement cytologique

Les cellules isolées, ou les petits amas cellulaires, peuvent être obtenus par ponction à l'aiguille soit d'un liquide (liquide céphalo-rachidien) soit d'un organe ou d'une tumeur (ganglion). **(COPATH, 2012)**

b) Prélèvement tissulaire

Biopsie : Le type de biopsie pratiquée par le médecin dépend de l'emplacement des ganglions lymphatiques. Différentes modalités peuvent être réalisées **:**

- Par ponction à l'aide d'une aiguille coupante ou d'un trocart.
- Par biopsie chirurgicale. Il en existe 2 types : La biopsie excisionnelle, où le ganglion lymphatique ou la masse est enlevé en entier, la biopsie incisionnelle où un échantillon du tissu ganglionnaire ou d'une autre partie du corps est prélevé**.**
- Ponction de la moelle osseuse : Il consiste à prélever un petit échantillon de la moelle osseuse au niveau de la crête iliaque antérieure ou postérieure. La biopsie ostéo-médullaire est indispensable, quel que soit le type histologique du lymphome, et doit figurer dans tout bilan de LNH. **(DeKerviler. E et al., 1997)**

2. Techniques

a) Colorations

Coloration May-Gründwald-Giemsa (MGG) pour les prélèvements cytologiques

Coloration Hématoxyline Eosine Safran (HES) : La coloration HES est composée d'Hématoxyline (qui colore en violet foncé les noyaux), d'Eosine (qui colore en rose le cytoplasme) et Safran (qui colore les fibres de collagène en jaune. (**COPATH, 2012)**

b) Histologie

L'histologie est l'étude microscopique de la composition et de la structure des tissus organiques et des cellules. Elle permet d'analyser l'architecture du ganglion (diffuse ou folliculaire) et l'aspect des cellules tumorales (petites ou grandes)

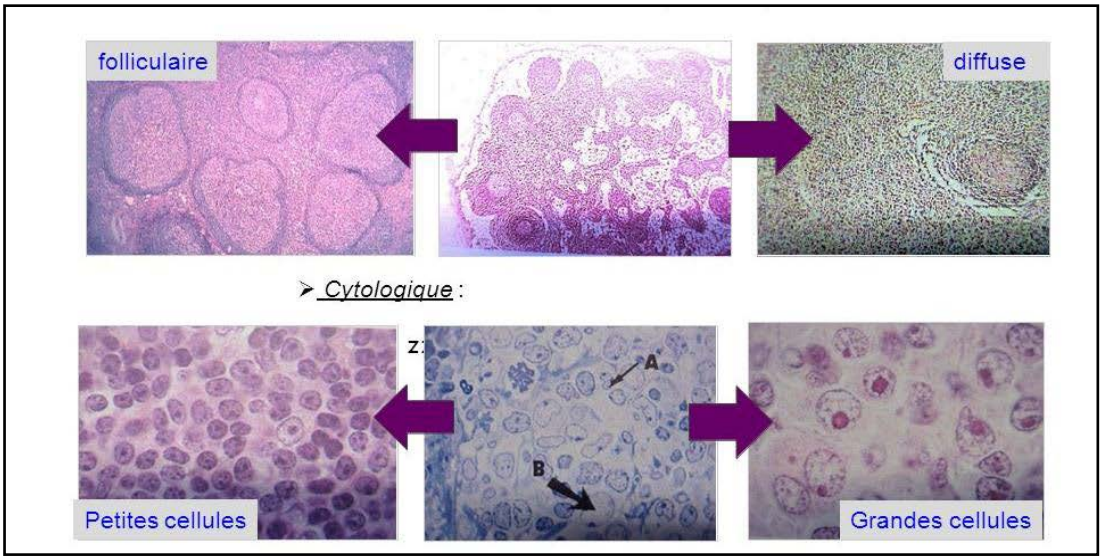


Figure (23) : Destruction de l'architecture ganglionnaire par une prolifération **(Christelle. G, 2017)**

Rappel sur la technique d'immunohistochimie (L'IHC)

1. Définition de la technique d'immunohistochimie :

L'IHC est une Technique associant l'immunologie et l'histochimie. Cette technique est devenue une technique de routine dans les laboratoires d'anatomo-pathologie après le développement accru qu'elle a connue et ce par l'apparition de méthodes de démasquage antigénique ainsi que par la commercialisation de nombreux anticorps intéressants des domaines très variés, elle permet de révéler même une faible quantité d'antigène après un traitement bien spécifique des tissus. **(EL HASSANI. F, 2019)**

L'immunohistochimie permet de localiser des antigènes dans les tissus et les cellules au moyen d'anticorps, la réaction antigène/anticorps pouvant être observée au microscope, et de mettre en évidence des protéines d'intérêt contribuant au diagnostic positif et différentiel, voir au pronostic de nombreuses entités pathologiques infectieuse et tumorales. **(M.Pluot et al., 2006)**

Les cellules à analyser sont faciles à recueillir à partir du sang ou de la moelle osseuse. L'utilisation systématique de l'anticorps CD45 a amélioré le repérage des différentes populations, permettant de distinguer les cellules lymphoïdes exprimant fortement le CD45 des cellules blastiques exprimant faiblement le CD45**. (Ronot X et al., 2006)**

2. Le principe de la technique :

L'immunohistochimie désigne l'ensemble des méthodes permettant de localiser une substance (antigène) sur coupes tissulaires congelées ou même fixées en paraffine ou sur des préparation cytologiques à l'aide d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux dirigés contre cette substance grâce à des systèmes d'amplification du signal et des réactions enzymatiques colorées permettant de révéler la réaction **(FELIX. R, 2010)**

La technique immunohistochimique détecte les antigènes dans les coupes de tissus au moyen de réactions immunologiques et chimiques. Cette technique est très sensible et spécifique et peut détecter une grande variété d'antigènes chez plusieurs espèces animales (**José. A et al., 2017)**

Le principe de base de l'immunohistochimie est en fait très simple. Son but est de mettre en évidence certaines protéines cellulaires, qu'elles soient cytoplasmiques (par exemple, filaments intermédiaires), nucléaires (par exemple, récepteurs hormonaux) ou membranaires (par exemple cerbB2), spécifiques à un type ou à une fonction cellulaire, à l'aide d'anticorps dirigés contre cette protéine aux propriétés antigènes**. (GENTON C.Y, 2006)**

Les anticorps spécifiques utilisés en immunohistochimie (Voir l'annexe : Tableau 7) sont obtenus de deux façons différentes :

1- Immuniser un animal (souris, lapin, cobaye) en lui injectant l'antigène donné et recueillir ensuite son sérum pour le purifier et isoler ensuite un anticorps polyclonal

2- Immuniser un animal (souris), recueillir ses lymphocytes, mettre ceux-ci en culture, et après purification du surnageant de la culture, obtenir un anticorps monoclonal**. (GENTON C.Y, 2006)**

Les techniques immunohistochimiques permettent de localiser des antigènes dans des tissus, cellules, bactéries, virus, etc.
Grâce à un anticorps primaire dirigé contre l'antigène à détecter et à un système révélateur, un anticorps secondaire couplé à un traceur, il est possible de visualiser l'immunomarquage en microscopie optique ou électronique**. (M. MIGAUD et al., 2016)**

3. Les différentes techniques de l'IHC

La technique directe :

Dans la technique directe l'anticorps est directement conjugué dans le système révélateur une enzyme (peroxydase ou phosphatase alcaline) ou un fluorochrome. Les enzymes réagissent avec leur substrat en donnant un dépôt coloré sous forme d'un précipite insoluble, visible avec un microscope de laboratoire standard, l'immunofluorescence nécessite un microscope à fluorescence. **(M.Pluot et al., 2006)**

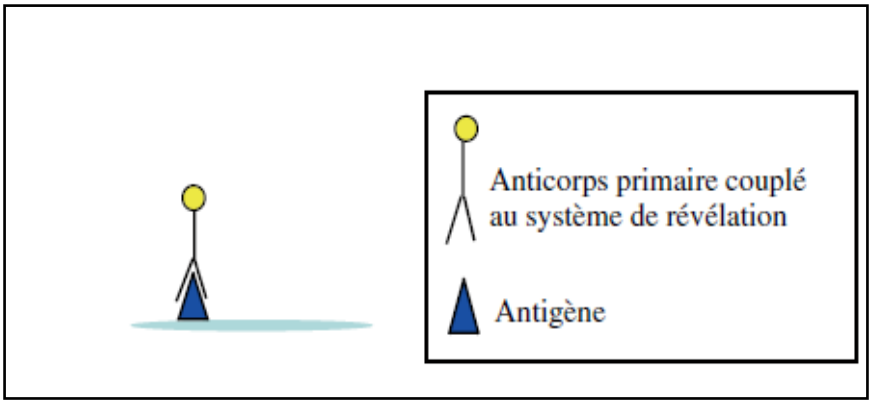


Figure (24): Technique directe d'immunohistochimie **(M.Pluot et al., 2006)**

Les techniques indirectes :

Dans les techniques indirectes, les systèmes de révélation son uniquement enzymatiques et plusieurs étapes se succèdent :

-Deux étapes : un 2eme anticorps (secondaire) se fixe sur l'anticorps primaire, ce 2eme AC est couplé à la biotine, qui se lie à des molécules d'avidine ou de streptavidine celles-ci peuvent fixer plusieurs molécules d'enzymes **(M.Pluot et al., 2006)**

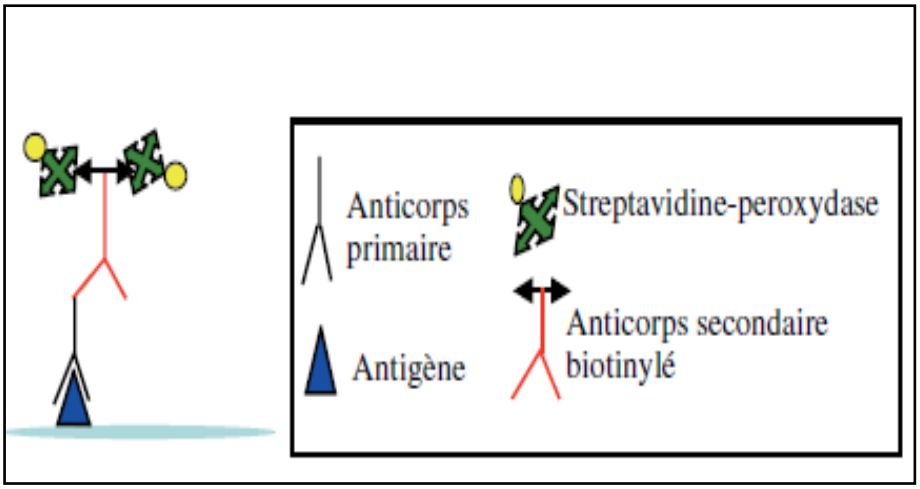


Figure (25) : Technique indirecte d'IHC : La peroxydase est couplée à la streptavidine qui se fixe à la biotine de l'anticorps secondaire **(M.Pluot et al., 2006)**

Il existe des complexes préformé avidine –biotine –enzyme par exemple le complexe ABC qui est très utilisé. Celles-ci fixent d'autres biotines –peroxydases et créent ainsi un complexe d'amplification

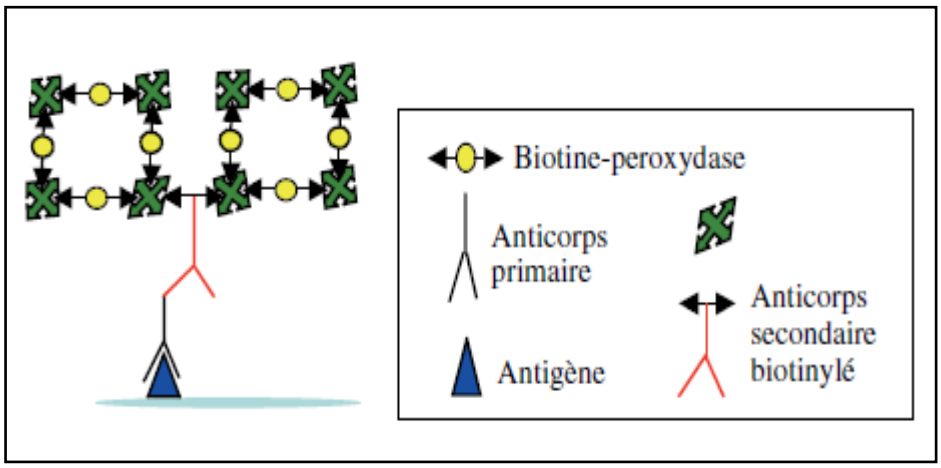
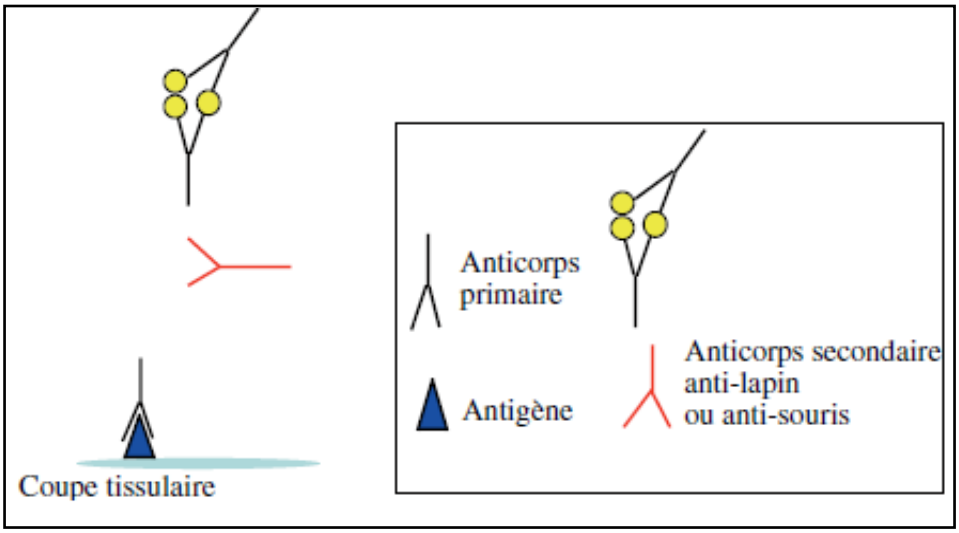


Figure (26) : Technique indirecte (ABC) d'IHC : La peroxydase est couplée à deux biotines qui fixent deux avidine ; un site de fixation libre d'une molécule d'avidine s'accroche à la biotine de l'anticorps secondaire **(M.Pluot et al., 2006)**

-Trois étapes :Dans la méthode de PAP(Peroxydase-antiperoxydase) ,la troisième étape utilise un complexe de molécule d'enzyme peroxydase et d'anticorps d'antiperoxydase ,dans la méthode de APAAP (phosphatase alcaline – antiphosphatase alcaline) , l'enzyme de la phosphatase alcaline évitant les difficultés causées par l'éventuelles activités peroxydasiques endogènes , quand elle peuvent être inhibées**.**



Figure(27) : Technique indirecte (PAP) **(M.Pluot et al., 2006)**

4 .L'immunohistochimie dans les pathologies tumorales :

En pathologie tumorale, l'immunohistochimie peut mettre en évidence des protéines de structure (microtubules), des filaments intermédiaires (kératine, vementine ; neurofilaments, lamines nucléaires), des marqueurs de différenciations (endothélium, épithélium spécialisés, cellules neuroendocrines, embryonnaires et germinales), il existe également des marqueurs de prolifération cellulaire (Ki67, PCNA, topo- isomérase lia), de facteurs de croissance de produits d'oncogènes**.** D'autres marqueurs ont un intérêt pronostic : protéine de rétinoblastome, protéine P53, récepteurs dont le gène est amplifié ou surexprimé**.** Dans certains entités pathologique ; l'immunohistochimie est indispensable .elle ainsi incontournable pour la classification des tumeurs lymphoïdes**. (M.Pluot et al., 2006)**

L'immunohistochimie comme complément morphologique, constitue une technique importante dans l'établissement des types histologique, notamment dans le demain des sarcomes et des lymphomes **(KALIFA. C et al., 2008)**

Dans le cas des lymphomes

Le recours à l'immunohistochimie est également très précieux pour la catégorisation des leucémies et des lymphomes. En effet, l'identification et la classification des tumeurs ayant pour cellules d'origine soit des lymphocytes (T ou B) soit des cellules mononucléées de type phagocytaire (histiocytes), requièrent de nos jours de manière impérative la mise en œuvre de l'immunohistochimie, les schémas thérapeutiques pouvant être très différents selon le type de prolifération néoplasique**. (GENTON C.Y, 2006)**

Le rôle de l'immunohistochimie est capital pour un diagnostic et classification appropriés des lymphomes, elle peut avoir un intérêt pronostic. Cette technique permet de chercher l'expression d'antigènes de surface ou intracellulaire en utilisant des anticorps marqués dirigés contre ces antigènes **(Hammas. N et al., 2018)**

4. Aspects immunohistochimiques des LNH pédiatriques :

1. Lymphome de burkitt :

Les lymphomes de burkitt présentent un profil immunophénotypique bien caractérisé, avec une expression des antigènes CD19, CD20, CD22, CD79a associés aux cellules B. L'origine centro-folliculaire de ces cellules tumorales est confirmée par l'expression forte de CD10 et de Bcl6. Dans les lymphomes de Burkitt, est observée l'absence d'expression de bcl2 ainsi qu'un indice de prolifération (évalué le plus souvent par l'expression de Ki67) proche de 100 %. La molécule CD21, récepteur pour la fraction CD3d du complément, peut être exprimée de façon variable au sein de cette prolifération cellulaire. Les cellules tumorales expriment une immunoglobuline M membranaire avec restriction pour une chaîne légère**. (Oinonen. K et al., 1998)**

En immunohistochimie, le lymphome de burkitt montre une expression des marqueurs B (CD22, CD20, CD19 et CD79a), du CD10 et du BCL6. Il n'exprime pas la TdT (terminal deoxynucleotidyl transferase), le BCL2 ni le MUM-1 .L'index de prolifération évalué par l'anticorps anti Mib1/Ki67 avoisine 100 %. **(Hammas. N et al., 2018)**

2. Lymphome lymphoblastique :

Le lymphome lymphoblastique « T » représente 85 à 90 % des lymphomes lymphoblastiques. Il exprime la TdT. L'expression du CD1a et des marqueurs T (CD3, 4, 5 ,7 et 8) est variable.

Le CD10 peut être positif. Le lymphome lymphoblastique B constitue environ 10 % des cas de lymphome lymphoblastique. Il exprime CD79a, CD22, Pax-5 et TdT, et de façon variable CD20, CD10, CD34 et CD45**. (Hammas. N et al., 2018)**

3. Lymphome anaplastique à grandes cellules :

À l'étude immunohistochimique, les cellules tumorales montrent une expression du CD30. L'EMA est souvent positif. Le phénotype T est souvent anormal par l'absence fréquente d'un, de plusieurs ou de tous les antigènes T . La plupart des cas montrent une expression des marqueurs de cytotoxicité (TIA-1, perforine et granzyme B). Le CD15 est habituellement négatif. Contrairement à l'adulte, 95% des LAGC pédiatriques expriment l'ALK. . Cette expression est associée à un pronostic favorable**. (Hammas. N et al., 2018)**

4. Lymphome B diffus à grandes cellules :

Les cellules tumorales expriment les marqueurs B (CD19, CD20, CD22, et CD79a) .Elles n'expriment pas le CD5, ni le TdT. Elles peuvent exprimer le CD30 .Le LBDGC NOS (sans spécificité) est classé d'après l'algorithme de Hans en deux sous-types: Centro-germinatif (GC) ou non (non GC). Le 1er est de bon pronostic par rapport au second. Chez les enfants, il y a une prédominance du phénotype GC. **(Hammas. N et al., 2018)**

Marqueurs utilisés pour l'étude immunohistochimique des LNH pédiatriques sont les suivants :

- ✓ **CD 20** : Il marque toutes les cellules à différenciation B à l'exception du plasmocyte.
- ✓ **CD79a** : Il reconnait les lymphocytes B depuis les stades les plus immatures et certains plasmocytes.
- ✓ **CD23** : Il reconnait les lymphocytes B des lymphomes lymphocytiques.
- ✓ **CD5** : Il est exprimé dans certains types de lymphomes B à petites cellules, le LLC et le lymphome du manteau.
- ✓ **CD10** : Il reconnait les cellules B immatures et les cellules normales B et T du centre germinatif.

  Il est exprimé dans le LF (le seul lymphome B à petite cellules CD10+).

- ✓ **BCL6** :C'est un facteur de différenciation lymphoïde B dans le centre germinatif et les lymphocytes T helper folliculaires (TFT).
- ✓ **BCL2** : Il est exprimé par tous les lymphocytes du ganglion sauf ceux du centre germinatif.

(LEMERLE. M et al., 1975)

6. Intérêt de l'IHC:

Par ailleurs, L'immunohistochimie est très largement utilisée avec de multiples intérêts :

• Intérêt diagnostique : classification précise de nombreuses tumeurs par la mise en évidence d'antigènes de différenciation cellulaire et la mise en évidence de certains agents infectieux.

• Intérêt pronostique : mise en évidence de protéines impliquées dans la prolifération cellulaire, ou d'oncogènes.

• Intérêt thérapeutique : mise en évidence de cibles thérapeutiques**. (EL HASSANI. F, 2019)**

4-Traitement des LNH de l'enfant

Dans les années 1970, les lymphomes de l'enfant avaient un pronostic catastrophique, seule la moitié des tumeurs localisées guérissait par chirurgie et radiothérapie. La majorité des enfants mouraient en quelques semaines, soit de progression tumorale locale, soit, si le contrôle local était obtenu, de progression médullaire ou neuromeningée. Depuis, les progrès thérapeutique ont été considérables et le pronostic radicalement transformé. **(LEMERLE. M et al., 1975)**

Tableau 4: Aspects cliniques et thérapeutiques des principaux lymphomes non Hodgkiniens de l'enfant **(KALIFA. C et al., 2008)**

	Burkitt	**Lymphoblastique**	**B à grandes cellules**	**Grandes cellules anaplasiques**
Fréquence (Europe, Etats-Unis)	50-60 p.100	25-35 p.100	8-12 p.100*	8-12 p.100
Localisations préférentielles	Abdomen ORL	T précurseur : médiastin B précurseur : sous-cutané, os	Abdomen Médiastin Os	Ganglions Peau
Délai de rechute	Jusqu'à 1an	Jusqu'à 5ans	Jusqu'à 5ans	Jusqu'à 5ans
Traitement Type Durée	Cures discontinues Courte	Semi continu Prolongée	Cures discontinues Court comme les Burkitt ?	Cures discontinues Plusieurs mois Intérêt d'un traitement d'entretient

*****La fréquence augmente après 15ans.

Actuellement, le principal critère de choix d'un traitement chez un malade atteint d'un LMNH demeure le type histologique**.** Il est alors habituel de distinguer les lymphomes dits « indolents » qui recouvrent la catégorie de faible malignité et les lymphomes dits « agressifs » qui recouvrent schématiquement les lymphomes de malignités histologiques intermédiaire et élevée**.** Cependant, de plus en plus, les lymphomes de Burkitt et les lymphomes lymphoblastiques sont traités, chez l'adulte et plus encore chez l'enfant, selon des modalités particulières**.**

La prescription d'une chimiothérapie intensive représente l'essentiel du traitement de ces lymphomes alors que la place de la chirurgie et l'irradiation a été progressivement réduite au profit de l'efficacité croissante de la chimiothérapie **(Fattorusso. V et al., 2004)**

Différents moyens de traitement des LNH pédiatriques :

La chirurgie :

La chirurgie n'a pas de place curative dans cette maladie systémique, comme dans tous les lymphomes agressifs. La chirurgie ne doit pas retarder la chimiothérapie et la résection complète de la tumeur n'a pas d'utilité, vu l'efficacité des chimiothérapies. La résection des masses résiduelles après chimiothérapie n'a pas non plus de rôle curatif**. (Oinonen. K et al., 1998)**

La chirurgie n'a quasi plus d'indication dans le traitement des lymphomes, sa place est limitée :

- A l'exérèse complète de rares petites tumeurs abdominales, sans extension dans le mésentère ni les ganglions, qui permet de réduire le traitement chimiothérapeutique complémentaire.

- A l'exérèse d'une masse résiduelle lors d'un bilan de rémission, pour faire distinction entre une tumeur nécrosée et un résidu tumoral viable.

- Au traitement d'une complication chirurgicale abdominale.

- Pour les tumeurs abdominales étendues, la chirurgie d'exérèse n'est pas à envisager, car elle est inévitablement délabrant, de toute façon inutile, et les suites opératoires retardent la mise en route de la chimiothérapie qui reste le seul traitement curatif. **(WAKIM. A et al., 1989)**

La radiothérapie :

Bien que les lymphomes soient radiosensibles et même radiocurables, la radiothérapie seule ne permettrait de guérir qu'un très petit nombre de lymphomes localisés, et ce, au prix d'une toxicité non négligeable. Depuis l'avènement des protocoles de polychimiothérapie, la radiothérapie dans le traitement des LNH est quasi abandonnée. Elle retrouvera peut-être quelques indications dans la prise en charge des masses résiduelles des lymphomes médiastinaux. **(KALIFA. C et al., 2008)**

La chimiothérapie:

Les pathologies malignes de l'enfant sont pour leur grandes majorité, sensibles à la chimiothérapie cytotoxique. Cette chimiosensibilité est généralement attribuée au caractère rapidement proliférant de ces tumeurs et à leur capacité à entrer en apoptose .c 'est pourquoi la chimiothérapie tient une place majeure dans le traitement des cancers pédiatriques et participe pour une très grande part aux succès thérapeutiques actuels. (**VASSAL. G et al., 2008).** C'est la base du traitement des lymphomes non hodgkiniens de l'enfant même quand la présentation clinique apparaît comme localisée du fait du très haut risque de maladie microscopique diffuse**.** C'est une tumeur chimiosensible et chimiocurable. Les stratégies thérapeutiques sont différentes selon la classification cellulaire du LNH (annexe 1)**.** De nombreux médicaments sont utilisés, le plus souvent en association**.**

La chimiothérapie des lymphomes lymphoblastique comprend un grand nombre de drogues différentes et commence par un traitement intensif au début qui se prolonge (1,5 à 2 ans): induction (répartie sur 5 semaines), MACO 2fois (répartie sur 8 semaines), interphase 2fois (répartie sur 4semaines), intensification (répartie sur 6 semaines) et l'entretien (pendant 6 à 12 mois)**.** La prophylaxie Neuromeningée est systématique **(Coiffer. B, 1996)**

Le traitement général des lymphomes de Burkitt :

Les premières études faites dans les lymphomes de Burkitt endémique avaient montrés la grande sensibilité de ces tumeurs à la vincristine **(KALIFA. C et al., 2008)**

Le traitement des lymphomes de Burkitt repose sur des associations polychémiothérapiques intensives de durées brèves et pas sur des monochimiothérapies, les agents testés les plus efficaces sont les agents alkylants (dont le Cyclophosphamide : Endoxan) et le méthotrexate, qui forment la base des associations utilisées actuellement**. (V.Ribrag et al., 2012)**

La chimiothérapie permet de guérir 80% des lymphomes de Burkitt. Elle doit être débutée dès le diagnostic, puis réalisé avec des délais aussi réduits que le permet la tolérance hématologique**.**

L'induction doit être douce pour minimiser les conséquences du syndrome de lyse, comportant une première cure COP (Cyclophosphamide Oncovin Prédnisone) en cas de tumeur massive et en place. Elle s'associe à une hyperhydratation alcaline (3l/m² dont 1/3 de bicarbonate) et utilisation d'uricase (uricozyme 1ampoule pour 10kg ; risque de choc anaphylactique)**.** Parfois la survenue d'une insuffisance rénale aigue impose le recours à l'hémodialyse

Après cette phase initiale**:**

Dans le cas de maladie localisée, la thérapeutique ne comprendra que deux COPAD (Cyclophosphamide, Vincristine, Prédnisone, Adriamycine) ;

Dans les stades plus avancées (III et IV médullaires) la thérapeutique comportera en outre du Méthotrexate à haute dose à titre préventive des rechutes méningées, de la cytosine arabinoside à faible dose en perfusion continue et une thérapeutique intrarachidienne par Méthotrexate ;

Dans les formes avec atteinte méningée initiale : alourdissement thérapeutique par adjonction de VP16 (Etopside) et de cytosine arabinoside en perfusion à forte dose et irradiation neuromeningée.

Les indications de chimiothérapie massive avec réinjection de moelle autologue ou allogénique sont actuellement réservées aux patients en rémission partielle et en rechute**. (Frappaz. D et al., 1996)**

Etude LMB (Protocol de traitement des lymphomes malins B) de la SFOP (Société française d'Oncologie pédiatrique) :

À partir de 1981 plusieurs études LMB de la SFOP se sont succédé, mais le schéma général du traitement est resté le même :
-« Pré-phase » par une cure de COP avec petites doses d'Endoxan –vincristine-Prednisone qui entraine en général une importante réduction du volume tumoral et permet de traiter les problèmes métaboliques ou associés en dehors d'un contexte d'aplasie.
-Induction par deux cures de chimiothérapie intensive, appelées COPADM comportant de l'Endoxan à doses importantes et fonctionnées, et du MTX HD
-Consolidation avec deux cures comportant de la cytarabine en perfusion continue
-Prophylaxie neuromeningée par du MTX HD et par voie intrarachidienne
-Traitement « d'entretien » avec les mêmes drogues que précédemment et dont la durée à varié au cours des études **(KALIFA. C et al., 2008)**

Depuis l'étude LMB89, les patients sont classés en trois groupes de risque (A, B, C) qui reçoivent des traitements d'intensité croissante :

– **Groupe A** : tumeurs très localisées (stades I réséqués et stades II abdominaux). Traitement : deux cures de COPAD ;

– **Groupe B** : les autres tumeurs n'ayant pas d'atteinte médullaire (<25 %), ni d'atteinte neuromeningée (SNC–). Traitement actuel : deux cures de COPADM et deux cures de CYM (cytarabine en continu pendant cinq jours) dans lesquelles le MTXHD est donné à la dose de 3 g/m2

– **Groupe C** : les leucémies de type Burkitt (_25 % de blastes dans la moelle), les patients SNC+, les patients du groupe B mauvais répondeurs à j7. Traitement : huit cures au total. Le traitement est intensifié par du MTXHD a` 8 g/m2, de la cytarabine HD et du VP-16 (cure de CYVE) et de plus d'IR. **(PATTE.C, 2006)**

Traitement des lymphomes lymphoblastiques :

Les lymphomes lymphoblastiques de type T bénéficient d'un traitement continu et prolongé (2 ans), calqué sur les protocoles des leucémies lymphoblastiques aigues (LLA). La distinction entre les LNH T et les LLA T est relativement arbitraire, basée uniquement sur des caractéristiques cliniques, et notamment sur le degré d'envahissement médullaire - inférieur à 25% dans les LNH. **(COPATH, 2012)**

Traitement des lymphomes à grandes cellules :

Les lymphomes à grandes cellules B sont traités comme les lymphomes de Burkitt, avec une efficacité comparable. Les rechutes sont exceptionnelles après 5 ans de suivi. **(COPATH, 2012)**

Leur biologie est différente de celle des lymphomes de Burkitt avec des rechutes plus tardives jusqu'à quatre ans. Néanmoins en Europe, les LCGB sont traités dans les mêmes protocoles LMB et BFM-B que les burkitt, avec les mêmes excellents résultats. Les seuls ayant des résultats inférieurs sont les lymphomes primitifs du médiastin qui nécessitent de nouvelles stratégies**. (PATTE.C, 2006)**

Traitement des lymphomes LAGC :

Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules sont traités de manière intensive et assez courte avec un schéma proche de celui des Burkitt.
Le taux de survie est de 75 à 80 % même si le taux de rechute est de 30 à 50 %. Celles-ci peuvent survenir 5 ans après le traitement initial**. (COPATH, 2012)**

Indications des chimiothérapies à hautes doses avec greffe de cellules hématopoïétiques :

Compte tenu des taux de guérison actuellement é levés, il n'y a pas d'indication chez des patients en première RC. Les indications sont devenues très rares et sont les suivantes : certaines premières RP et les rechutes ayant répondu à un traitement de deuxième ligne. **(PATTE.C, 2006)**

La greffe de moelle est surtout utilisée lors des rechutes et rémissions partielles dans les lymphomes agressifs. Sa place est indéterminée dans les lymphomes de faible agressivité histologique et en première rémission complète **(Farrier. J et al., 2004)**. Elle est réalisée par transfusion de cellules souches qui peuvent provenir du malade lui-même (autogreffe) ou d'un donneur compatible (allogreffe). **(Drouet. D et al., 2010)**

Immunothérapie

Depuis quelques années des essais thérapeutiques basés sur l'usage des anticorps monoclonaux humanisés avaient été effectués avec des résultats très encourageants notamment dans le traitement des lymphomes non-hodgkiniens de type B. **(Lohri. A et al., 2004)**

L'introduction de ces anticorps monoclonaux et plus particulièrement du Rituximab dans l'arsenal thérapeutique des lymphomes a sensiblement modifié la prise en charge thérapeutique des patients **(Connors. JM, 2005)** .

Les anticorps monoclonaux utilisés sont :
-**Rituximab** : Efficace en général dans les lymphomes à cellules B, palliatif pour les lymphomes folliculaires et curatifs pour les lymphomes à grandes cellules.
-**Iod131** (tositumoma).
-**Alemtuzumab** ; Efficacité avérée dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques et les lymphomes à cellules T **(Bouabdallah. K et al., 2007)**

Evolution des LMNH pédiatriques :

- **L'extension :**

L'évolution des LMNH peut se faire vers l'extension, dont les LNH ganglionnaires sont généralement désaminés, avec atteinte médullaire (70 à 80% des cas).

- **La rémission :**

La rémission complète RC est un critère d'évaluation de l'efficacité du traitement, justifiant sont utilisation comme objectif dans les essaies thérapeutiques. Tous les Protocol thérapeutique visent à obtenir cette RC permettant ainsi d'améliorer la survie des patients à long terme.

Il est parfois difficile d'affirmer cette RC après une seule cure, mais la constatation dune réponse supérieure à 50% est de très bon indice. Elle ne pourra être affirmée qu'en l'absence de prolifération lymphomateuse à l'histologie lors de deux contrôles successifs

- **La rechute :**

Le risque de rechute est significativement plus élevé chez les malades ayant initialement un mauvais état général, un lymphome de stade III et IV, une atteinte médullaire ou un taux de LDH élevé. **(Magda. A et al., 2009)**

La surveillance :

Une fois la rémission est obtenue, la surveillance aura pour but de dépister précocement les rechutes et de surveiller les complications tardives du traitement. Elle se fait tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois pendant 4 ans, puis une fois par an.

Les examens à pratiquer sont :

- A chaque consultation : Examen clinique, NFS, plaquettes, CRP, LDH
- En fin de traitement : TEP-TDM sur masses résiduelles et en fin de traitement dans les lymphomes agressifs. Tous les 6 mois la première année, puis une fois par an durant 3 ans : scanner thoracique et abdominal.
- En cas d'envahissement médullaire initial, une BMO dans le bilan de réévaluation **(Mcgregor. D, 2007)**

PARTIE II : DONNEES PRATIQUES

MATERIEL ET METHODES

I. ETUDE STATISTIQUE

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au service de pédiatrie A unité d'Oncologie au niveau de l'Hôpital de Naffissa HAMOUD (Ex Parnet)-Alger sur une période de 3 mois (du 09/12/2019 au 09/03/2020) et qui a concerné 38 dossiers de 38 patients atteints d'un LNH et qui ont été hospitalisé entre 2013 et 2020.

Population étudiée : Il s'agit de sujets des deux sexes, une population âgée de ≤ 15ans, provenant de 16 wilayas. La présence de la maladie a été prouvée par différents examens de certitude : examens cliniques, biologiques et anatomopathologiques : Histologie et IHC.

Limitations de l'Etude :

- Manque de complétude de certains dossiers médicaux, difficulté de réalisation des comptes rendu de certains surtout ceux classés dans l'archive par manque de collection des informations.

- Difficulté de réalisation de l'étude anatomopathologique et immunohistochimique sur terrain dans qui comprends l'objectif principal de ce travail vu la situation du COVID-19, ce qui fait que le stage s'est arrêté en mois de mars

I. Méthode:

La consultation des dossiers, et la collection des données a permis l'obtention des informations suivantes :

- L'année,
- La wilaya,
- Le sexe,
- L'âge/ date de naissance
- Histoire de la maladie
- Antécédents familiaux /personnels
- La localisation des ADP,
- Les signes cliniques :
- Les signes les plus fréquents.
- Les signes de compression

Examens cliniques à l'admission

- Poids, taille
- Etat général
- Cutanéo-muqueux
- Respiratoire
- Cardiovasculaire
- Abdomino-pelvien
- Neurologique
- ORL
- Lympho-ganglionaire

Examens para-cliniques :

- Radiographie thoracique de face
-
- TDM thoracique

L'extension de la maladie :

- Envahissement médullaire :((frottis sanguin, ponction de la moelle osseuse)
- Envahissement neuromeningé (LCR)
- Le type de la tomodensitométrie (TDM),
- Le stade (selon la classification de Murphy).

Bilan thérapeutique

- Bilan de lyse (LDH, phosphorémie, acide urique sanguin, calcémie)
- Bilan rénal
- les résultats de l'hémogramme (GB, PNN et LY).
- Bilan hépatique
- Sérologie virale

Traitement

- Protocole de chimiothérapie

- Evaluation d'induction

Traitement et analyse des données

Les données ont été analysées et saisies à l'aide des logiciels Excel et Word (version 2007).

Dans le cadre d'établir cette étude épidémiologique on a utilisé plusieurs paramètres :

- Paramètres épidémiologiques : Sexe, âge, année, région, Niveau de scolarité.

- Paramètres cliniques : Antécédents (ATCD) présence d'adénopathies (ADP), les circonstances de découverte (CDD), état général à l'admission et localisation primaire.

- Paramètres histologique : Type histologique, stade.

- Paramètres immunohistochimiques : le phénotype B et T

Tableau récapitulatif 11: caractéristiques des patients et leur évolution (n=38)

Patient	Sexe	Age	Localisation	Type histologique	Stade	Evolution	Pathologies liées
01	M	06ans	Abdominal	LNH Burkitt Leucémisé LAL3	IV	Hospitalisé	
02	M	13ans	ORL= cervical	Burkitt	III	Hospitalisé	
03	M	07ans	Abdominal	Burkitt Leucémisé LAL3	IV	Hospitalisé	
04	M	05ans	ORL=cervical	Lymphoblastique B	I	Hospitalisé	
05	M	05ans	Thoracique	Lymphoblastique B	III	Hospitalisé	Virus d'Epstein Barr (EBV+)
06	F	08ans	ORL	A grande cellules B		Hospitalisé	Syndrome de Louis barr
07	F	07ans	Thoracique	Lymphoblastique T	III	Hospitalisée	
08	M	09ans	Thoracique	Burkitt	III	Hospitalisé	Ataxie télangiectasie +Hépatite A
09	M	07ans		Burkitt	III	Hospitalisé	
10	M	07ans	Abdominal	Burkitt	III	Hospitalisé	
11	M	08ans	ORL	Burkitt	III	Hospitalisé	
12	M	04ans	Abdominal	Burkitt	III	Hospitalisé	
13	F	04ans	ORL	Burkitt	III	vivant	
14	M	08ans	Thoracique	Lymphome diffus à grandes cellule B		Vivant	
15	M	04ans	Abdominal	Burkitt	III	vivant	
16	M	05ans	Abdominal	Burkitt	II	vivant	
17	M	07ans	Abdominal	Burkitt	III	Vivant	
18	M	05ans	ORL	LMNH B/lymphoblastique B	II	vivant	
19	M	07ans	Abdominal	LDGC	III	Vivant	
20	M	11ans	abdominal	Burkitt		Vivant	
21	F	11ans	Abdominal	Burkitt	III	Décédé	Ataxie télangiectasie+ syndrome Louis Barr
22	F	04ans	Abdominal	Burkitt	III	Vivant	
23	M	10ans	ORL	Burkitt	II	Vivant	
24	F	02ans	Abdominal	Burkitt		Vivant	
25	M	14ans	Abdominal	Burkitt	III	Vivant	
26	M	11ans	Ganglionnaire	Lymphoblastique B	III	Vivant	
27	M	04ans	ORL	Burkitt	III	Vivant guéri	
28	F	13ans	Thoracique	Lymphoblastique T	IV	vivant	
29	M	13ans	Thoracique	Lymphoblastique B		Vivant	
30	M	08ans		Lymphoblastique B		Vivant	

31	M	13ans		Burkitt		Vivant	
32	M	09ans	Thoracique	Lymphoblastique T		Vivant	
33	M	10ans	Abdominal	Burkitt	III	Vivant	
34	M	15ans		Lymphoblastique B		Vivant	
35	M	3anset demi		Burkitt	II	Vivant	
36	M	04ans	Abdominal	Burkitt	III	vivant	
37	M	08ans	Médullaire+SNC	Burkitt	IV	Vivant	Infection VIH
38	M	07ans	Abdominal	Burkitt	II	Vivant	

LNH : Lymphome non -hodgkinien, LNMH : Lymphome malin non-hodgkinien, SAN : Stade anatomique, * : non motionné

NB : l'ordre des patients est fait de façon chronologique en commençant par le premier dossier traité et étudié jusqu'au dernier cas.

II. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

L'étude anatomopathologique est menée au service d'anatomie et pathologie de l'hôpital de Naffissa HAMOUD (EX Parnet) –Alger,

Remarque : Parmi les dossiers étudiés y avait (03) patients étaient hospitalisés au niveau du service pédiatrie A unité d'Oncologie de l'hôpital de Naffissa HAMOUD –ALGER alors que leurs examens ont été fait au niveau du service IMC de l'hôpital de Mustapha BACHA, leurs comptes rendus étaient bien trouvés dans les dossiers médicaux de ces derniers.

A l'issue de l'examen anatomopathologique, le pathologiste rédige un compte-rendu qui donne les résultats et précise les caractéristiques du LNH du patient. Ce compte-rendu est transmis au médecin qui a réalisé le prélèvement ou à celui qui a prescrit l'examen, dont ce dernier fera partie de son dossier médical.

III. ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE(IHC) :

En point de vu de la situation actuelle du COVID-19 l'étude immunohistochique n'a pas été effectuer sur terrain, dont nous avons adopté l'interprétation des comptes rendu de l'immunophénotypage faits pour les dossiers étudiés afin de confirmer le diagnostique des LMNH en fonction de type histologique, du phénotype et affirmer la positivité de chaque type pour les marqueurs utilisé dans la technique de l'immunohistochimie (IHC).

La collection de ces données était réalisée sur un nombre de **12 dossiers** dont l'examen d'immunophénotypage été fait au niveau de l'hôpital de HAMOUD Naffissa (Ex Parnet)

Type de marqueurs	Immunomarqueurs
Marqueurs de surface	
Marqueurs d'immaturité	HLH DR
Marqueurs par leucocytaire	CD 45
Marqueurs lymphoïdes B	CD 19, CD 20, IGM, CD10
Marqueurs lymphoïdes T	CD 7, CD 3, CD5, CD 4, CD 8
Marqueurs intracytoplasmes	MPO, CD 79a, CD 3, IgM
Marqueurs myéloïdes	CD 13, CD 33, CD 14, CD 64, CD 11b, CD 11c, CD 36

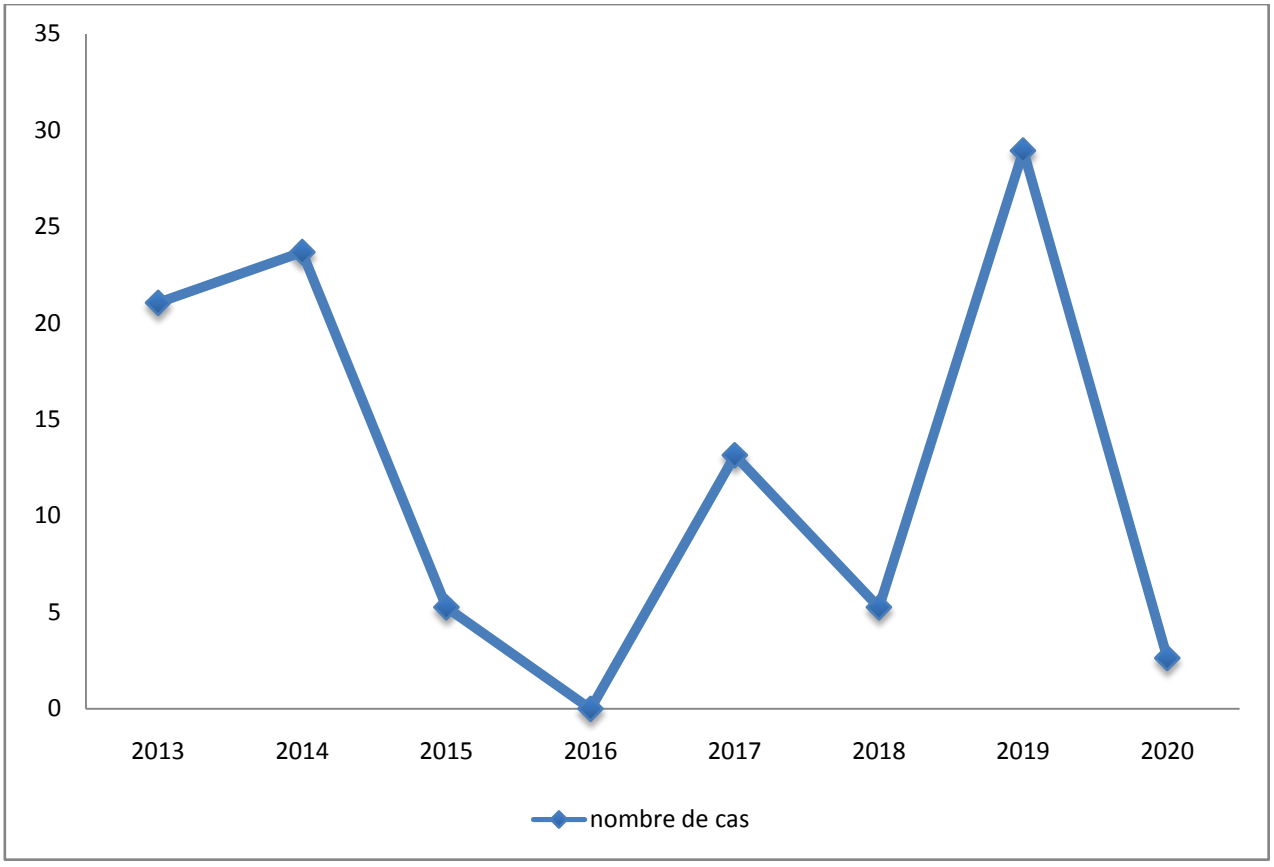
Tableau 6: Marqueurs utilisé pour l'examen d'immunophénotypage dans l'unité cytologie-hématologie au sien de L'hôpital de Parnet

RESULTAS

1. Résultats épidémiologiques et statistiques

1.1 Répartition d'échantillons selon l'année :

L'étude a concerné tous les cas de lymphome non hodgkinien diagnostiqués chez les enfants hospitalisée au sein du service de pédiatrie A unité d'Oncologie de l'hôpital de Naffissa HAMOUD (EX Parnet) – Alger entre 2013 et 2020 **(Tableau 13** voir annexe**)** et **(Graphique. 1).**



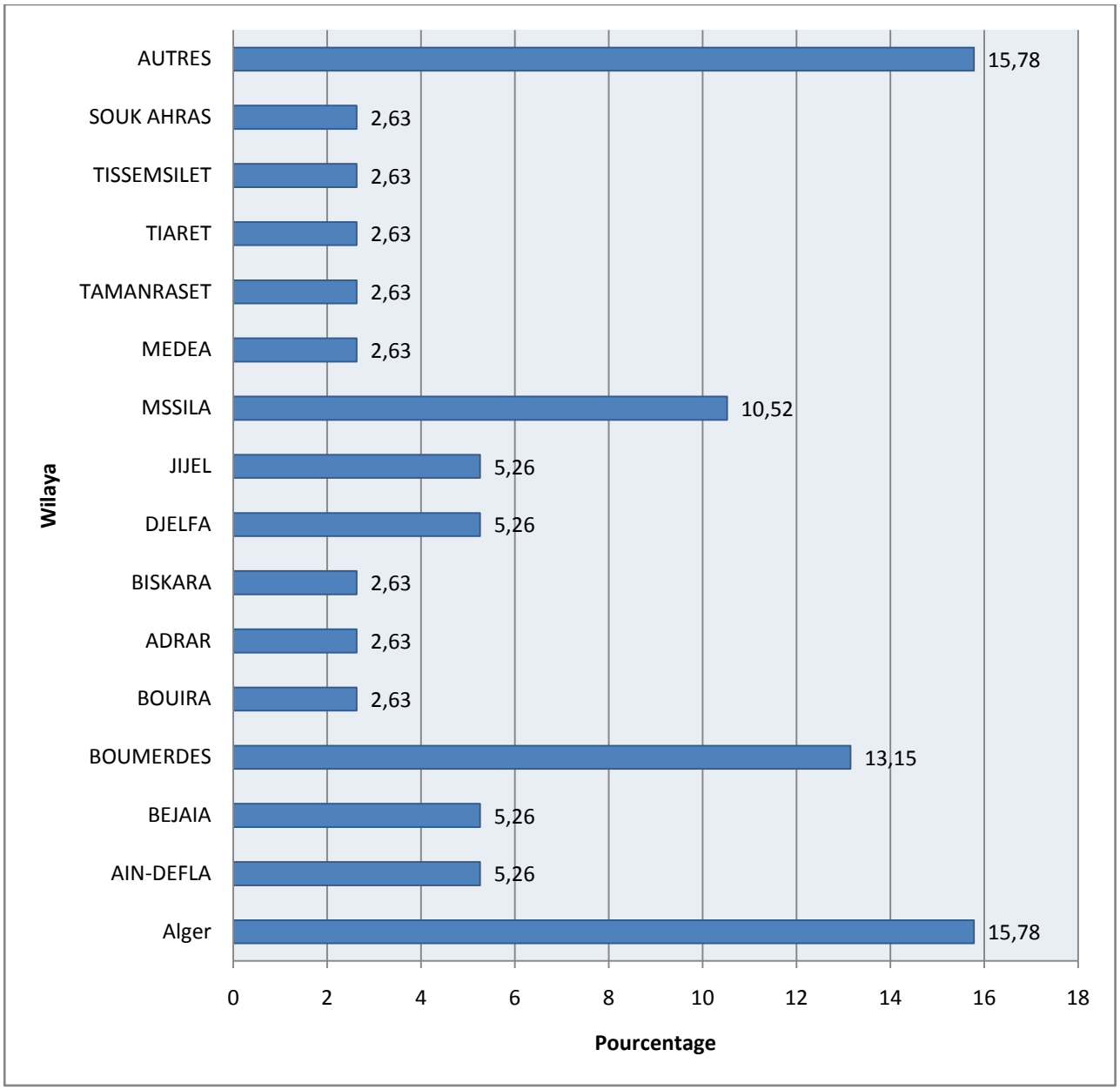
Graphique. 1 : Courbe montrant la répartition de l'échantillon selon l'année.

La répartition de l'échantillon selon l'année représentée par le graphique en courbe nous montre que : l'année 2019 vient en premier avec 11 cas (28.94%), suivie par l'année 2014 avec 09 cas (23.68%), 2013 avec 08 cas (21.05%) ensuite l'année 2017 avec 05 cas (13.15%). Pour l'année 2015 et 2018 avec 02 cas (5.26%) successivement pour chacune, et enfin le début de l'année 2020 (mois de janvier –février) viennent en dernier avec seulement 01 cas (2.63%). Aucun cas n'est signalé à l'année 2016 parmi les 38 dossiers étudiés (0cas).

I.2. Répartition de l'échantillon selon la wilaya d'origine (régions)

Cette étude convient pour 38 enfants malades confirmés d'atteindre le LNH provenant de 16 wilayas répartit dans le **(Tableau 14** voir annexe**) et (le graphique 2)** ci-dessous en fonction de nombre de cas.

Nos malades provenaient des différentes régions de l'Algérie. Cette répartition a noté l'existence d'un maximum de malades résidents dans les régions suivantes : Alger, Boumerdes et Msila avec un effectif de 06cas ,05cas et 04 cas successivement.



Graphique 2 : Graphique à barres montrant la répartition de l'échantillon selon la wilaya d'origine

En ce qui concerne la répartition de l'échantillon selon la wilaya d'origine et qui est montrée par le graphique à barre, on remarque que la plus part des cas sont originaires de

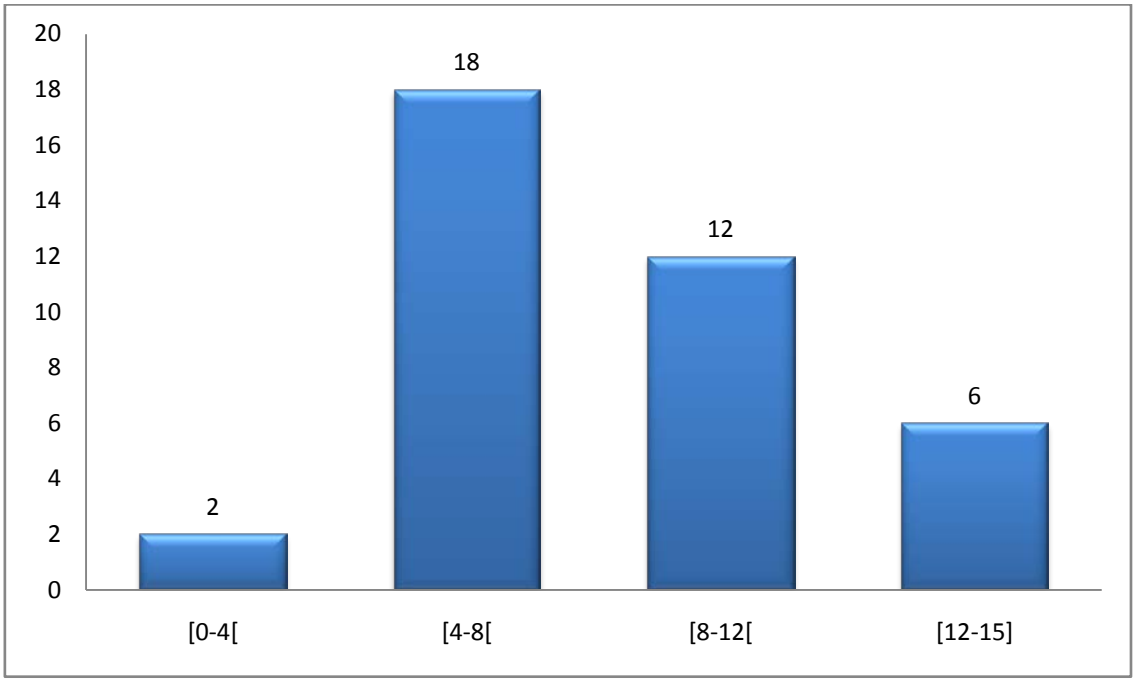
- ✓ La wilaya d'**Alger** vient en premier avec 06 cas (15.78%) suivie par la wilaya de **Boumerdes** avec 05cas (13.15%) puis la wilaya de **Msila** avec 04 cas (10.52 %)
- ✓ **Ain-Defla, Bejaia, Jijel** et **Djelfa** avec 02 cas pour chacune (5.26%).
- ✓ La faible proportion est remarquée dans les wilayas suivantes : **Bouira, El Oued, Biskra, Médéa, Adrar, Tamanrasset, Tiaret, Tissemssilet** et **Souk Ahras** avec 01 seul cas (2.63%) pour chacune.
- ✓ 06 cas avec un pourcentage de 15.78 % leur origine est non précisée.

1.3 Evaluation selon le sexe et les tranches d'Age :

1.3.1 Répartition selon l'âge :

Dans notre étude nous avons identifié 4 tranches d'âge où l'âge moyen de nos patients est de **8.07** Ans. Avec des extrêmes de 2ans et demi jusqu'à 15 ans.

NB : Les résultats sur un nombre total n =38



Graphique 3 : Répartition selon les tranche d'âge (Nombre de cas)

La répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge montrée sur l'histogramme montre les résultats suivants :

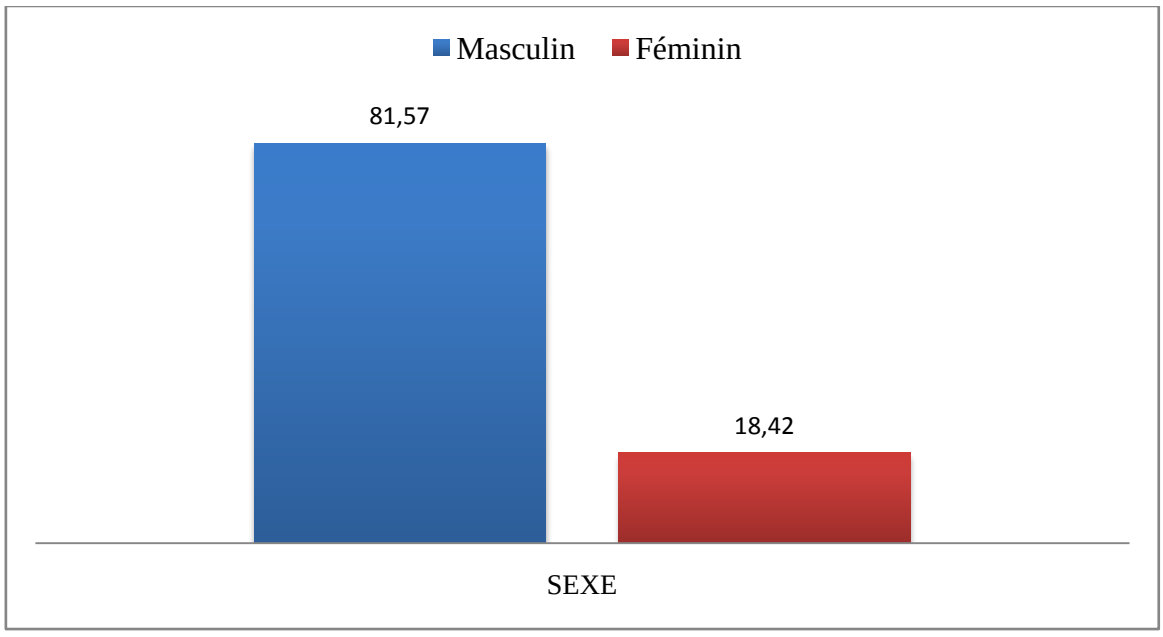
- ✓ On remarque un pic de fréquence chez la population âgée de [4-8[ans (47.36 %) soit 18 cas, ce qui nous montre que la maladie de LNH pédiatrique est fréquente chez cette tranche d'âge.
- ✓ La population âgée de [8-12[ans représente (31.57 %) soit 12 cas.
- ✓ La population âgée de [12-15] ans représente (15.78 %) soit 06 cas.
- ✓ Les populations âgées de [0-4[ans ne représentent que (5.26 %) soit 02 cas seulement
- ✓

1.3.2 Répartition selon le sexe :

Nos résultats concernant le sexe d'une étude faite sur 39 patients ont marqués une dominance masculine de 82% contre 18% seulement de sexe féminin.

Sexe	Masculin	Féminin	Total
nombre	31	07	38

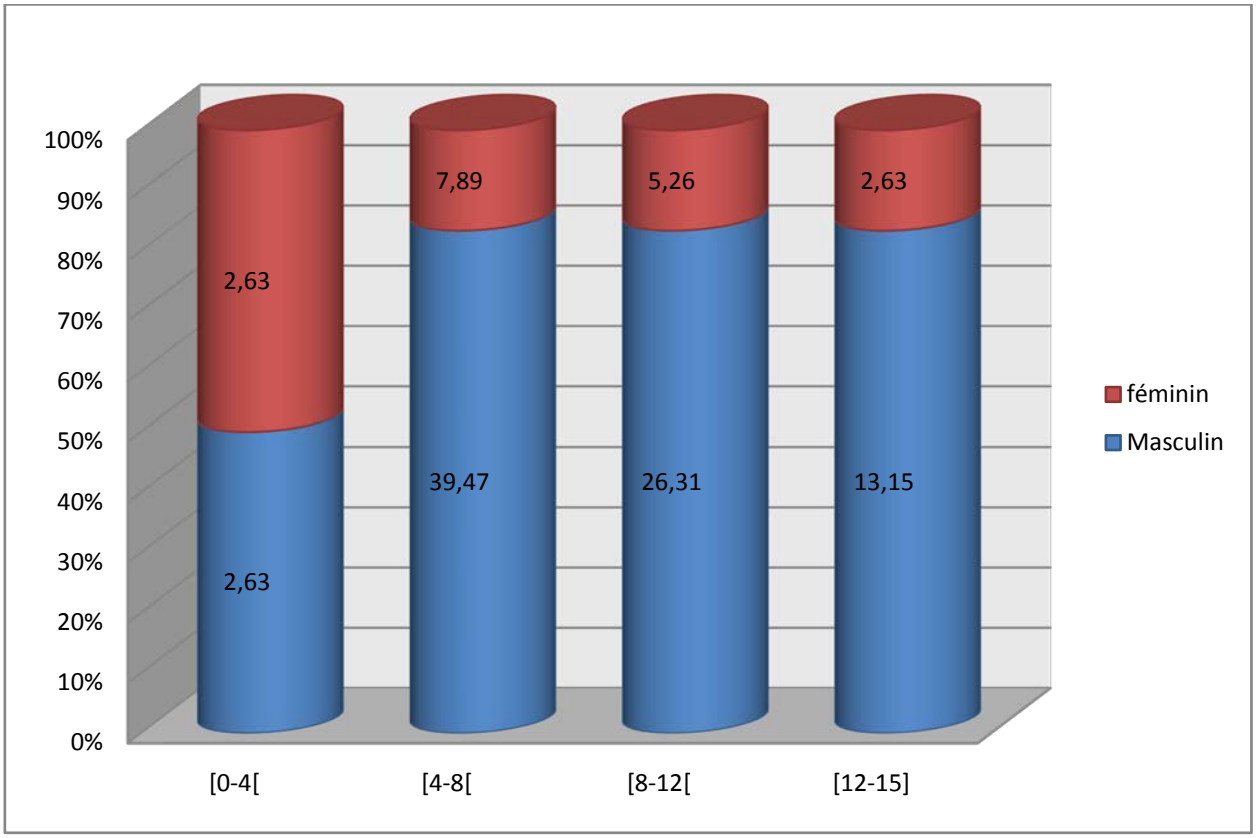
Tableau 7: Répartition selon le sexe



Graphique 4 : Répartition des patients selon le sexe (pourcentage)

La répartition selon le sexe montrée sur le graphique en secteurs montre une prédominance masculine avec 31garçons, soit 81.57 % de la population étudiée. Le sexe ratio Masculin/Féminin est de 4.57.

1.3.3-Répartition des patients en fonction du sexe et des tranches d'age :

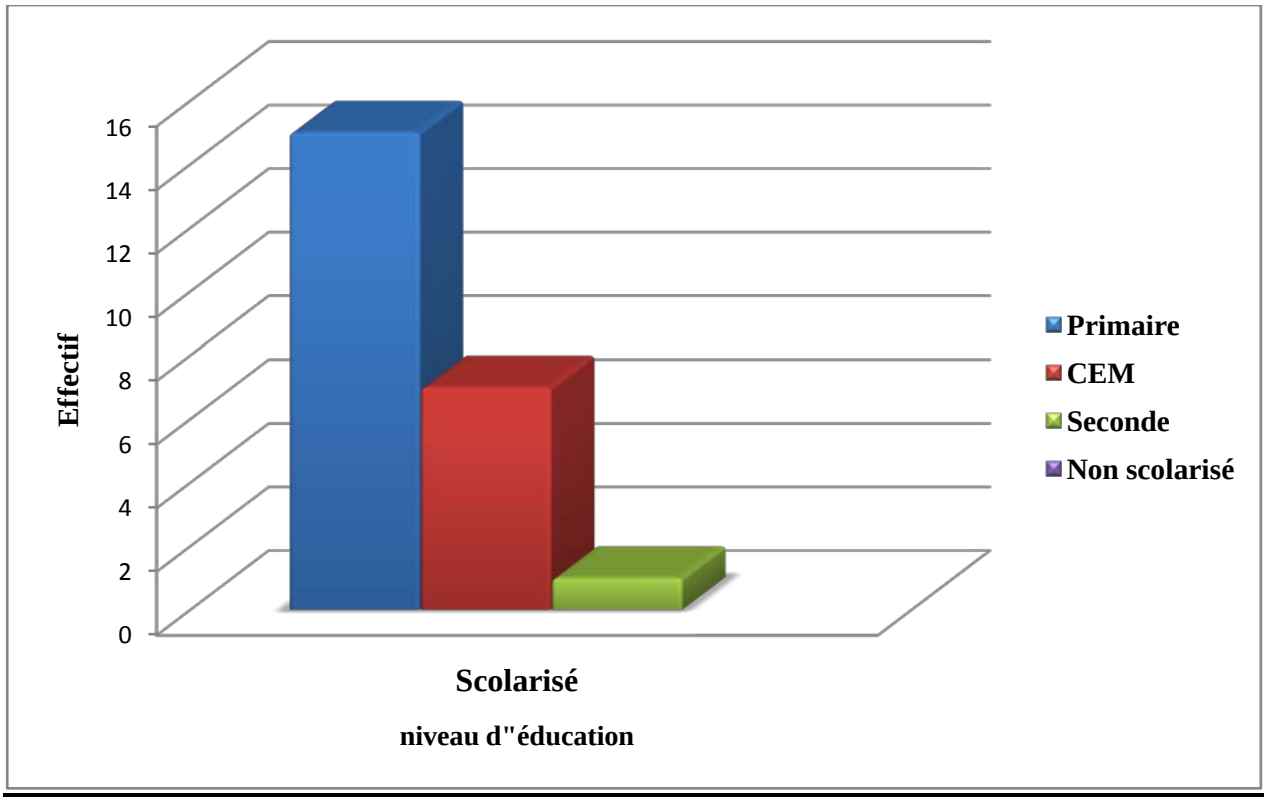


Graphique 5 : Graphique cylindrique qui montre la répartition de l'échantillon selon le sexe et l'âge

Les donnés pris des dossiers étudié dans notre série montre la prédominance du sex masculin pour toute tranche d'age :

- La tranche d'age de 4 à 8ans reconnait une prédominance masculine avec le pourcentage le plus élevé 39.47% soit 15 garçons, suivi par la tranche d'age de 8à 12ans avec 26.31% soit 10 garçons, puis celle de 12 à 15ans pour un nombre de 5 enfants de sex masculin qui présente 13.15%
- La tranche d'age moins de 4ans marque un pourcentage pour le sexe masculin égal de celui qui présente le sex féminin de 2.63 % pour chacun soit 1cas seulement.

1.4 Evaluation selon le niveau de scolarité des patients :



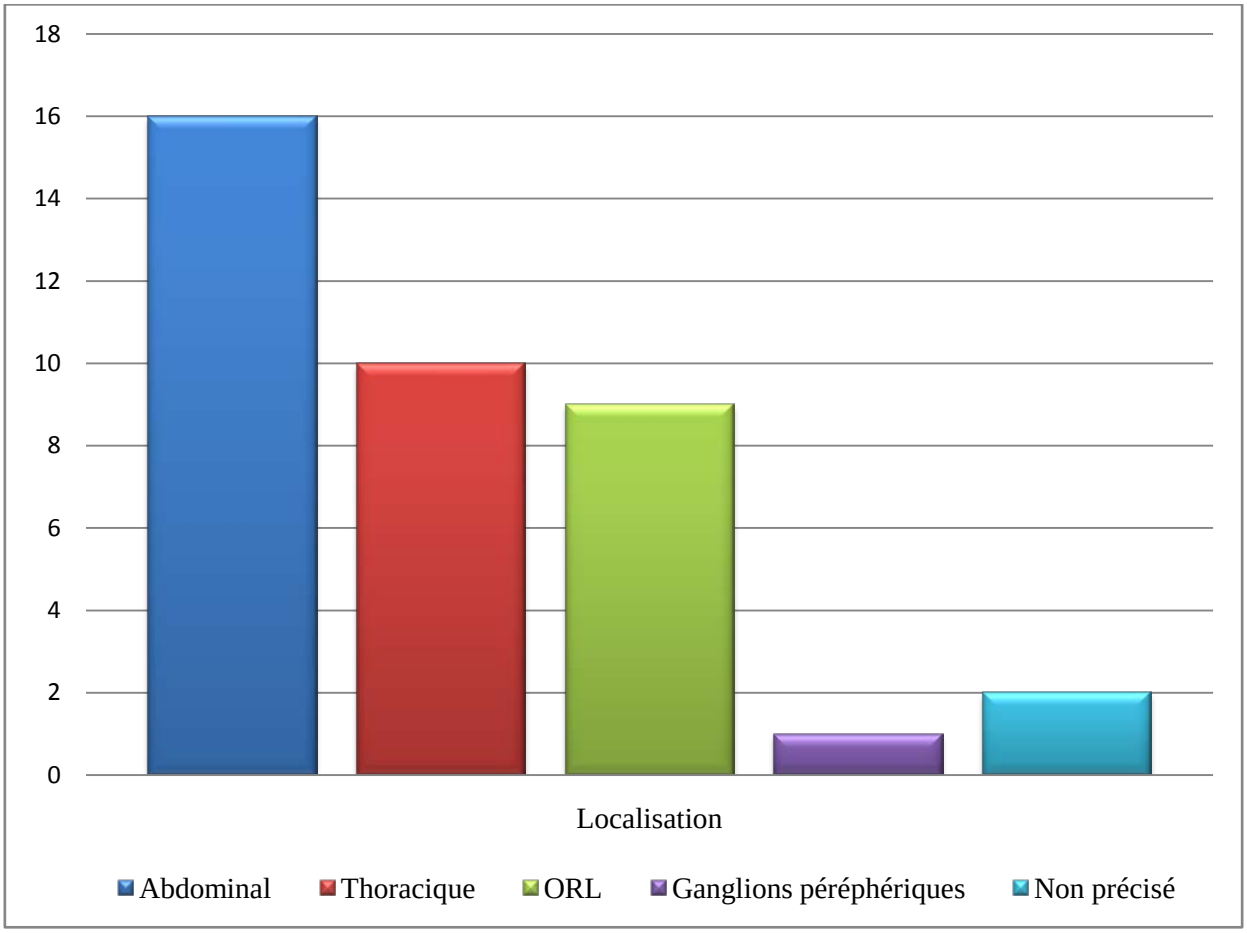
Graphique 6 : Histogramme qui montre la répartition selon le niveau de scolarité des patients

Cette répartition à objectivé que le nombre des patients scolarisé est de 23 enfants de différents établissements scolaires :

- Niveau primaire : 15cas soit 39.47% qui présente la majorité des patients scolarisés pour une tranche d'âge de plus que 6ans à 10ans
- Niveau moyen : 07cas soit 18.42% âgée de 11ans à 14ans
- Niveau secondaire : 1 cas seulement soit 2.63% âgé de 15ans

2. Paramètres clinique :

2.1 Répartition selon la localisation :



Graphique 7: Histogramme qui montre la répartition en fonction de la localisation des LMNH

L'étude de la localisation montre une prédominance de la localisation abdominale notée chez 16 cas (42.10%) suivie par la localisation thoracique dans 10 cas (26.31%), ORL chez 09cas (23.68%) alors que les autres localisations sont plus rares : ganglionnaire avec 01 cas seulement (2.63%).

2.2-Répartition selon les circonstances de découverte (CDD)

CDD	Fréquence	Pourcentage (%)
Douleurs abdominales	**07**	**18.42**
Masse abdominale	**02**	**5.26**
Distension abdominale	**02**	**5.26**
Syndrome d'épanchement pleural	**03**	**7.89**
Tuméfaction tumorale	**03**	**7.89**
ADP cervical/axillaire/inguinal	**02**	**5.26**
Syndrome de cave supérieure	**00**	**00**
Dyspnée	**02**	**5.26**
Douleurs /Déchaussement des dents	**00**	**00**
Asthénie	**05**	**13.15**
Fièvre, toux	**01**	**2.63**
Non précisé	**11**	**28.94**
Total	**38**	**100**

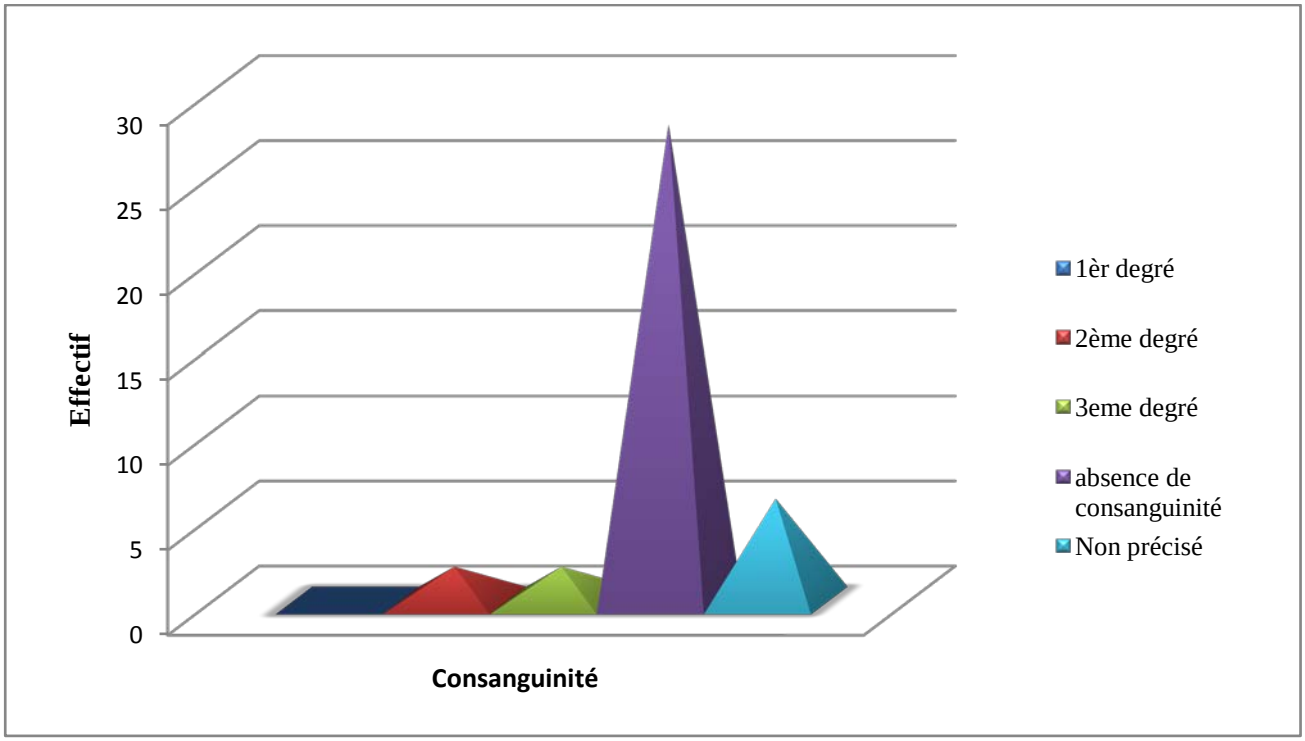
Tableau 8 : Répartition selon les CDD de la pathologie chez les patients

- Le signe révélateur était des douleurs abdominales avec 07 cas soit 18.42%

2.3-Répartition selon les ATCD :

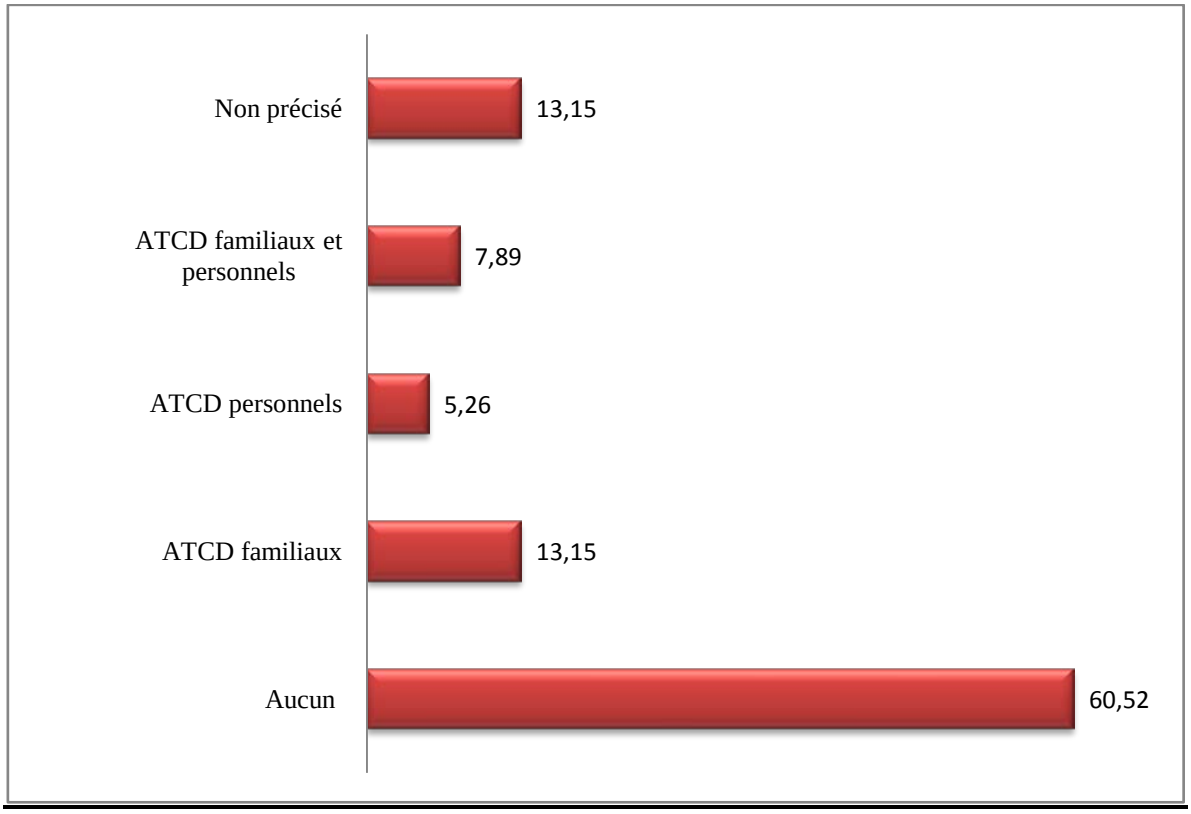
2.3.1-Degré de consanguinité :

Dans notre série une fréquence de 28 cas soit 73.68% ont marqué un absence de consanguinité parentale dont la consanguinité était de 2ème et 3ème degré que chez 2cas soit 5.26% pour chacun de façon successive



Graphique 8: Histogramme en pyramides montre la répartition selon le degré de consanguinité de parents

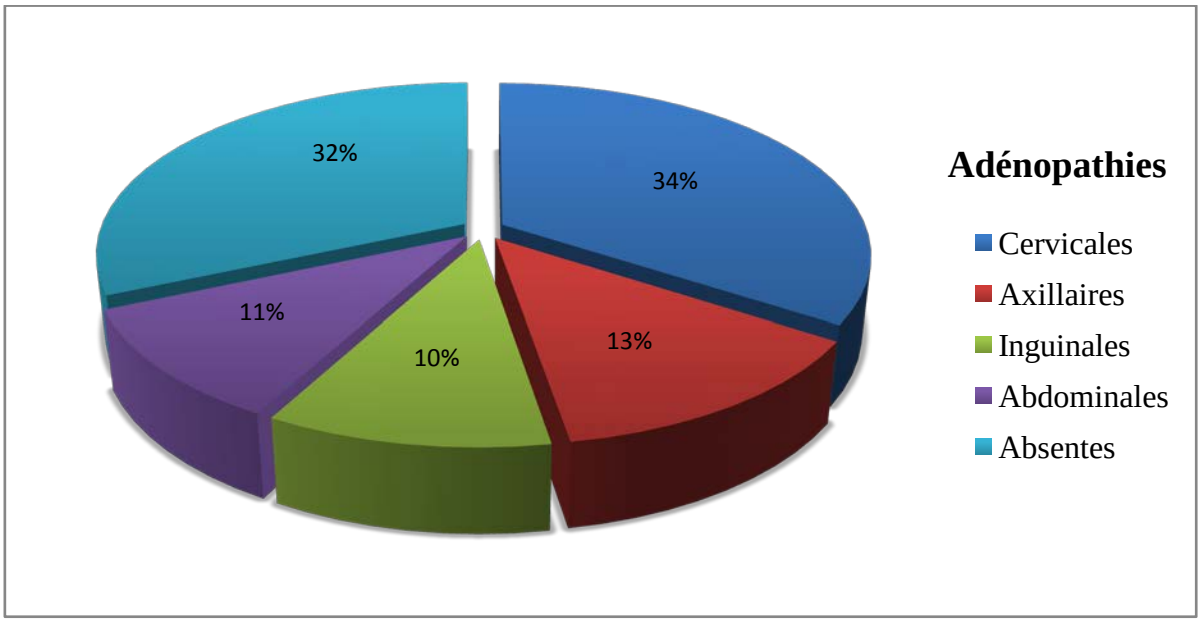
2.3.2-ATCD de cancer de fratrie :



Graphique 9: Répartition en fonction des ATCD

La majorité de nos patients soit 60.52% n'avaient pas d'ATCD particuliers et seulement 13.15% pour un effectif de 5 cas sont qualifiés d'ATCD familiaux et 7.89% pour 3cas avaient des ATCD personnels et familiaux ,02 cas seulement soit 5.26% avaient ATCD personnels.

2.3 Répartition selon les ADP



Graphique 10 : Répartition en secteur selon la localisation d'adénopathies

L'observation de la répartition de l'échantillon selon la localisation des ADP montrée par le graphique en secteur montre que :

- Les ADP cervicales (34.21%) et axillaires (13.15%) sont les plus abondantes.
- Les ADP Inguinales représentent (10.52%)

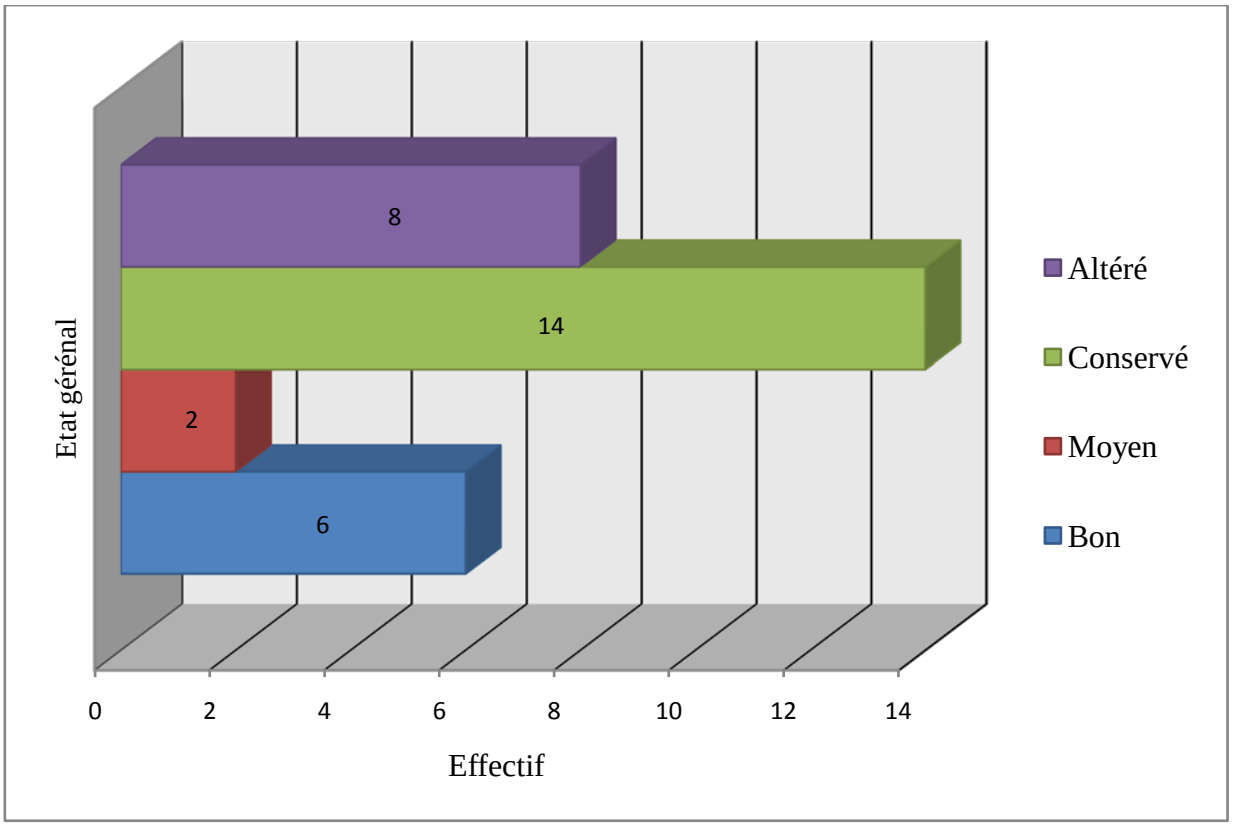
.

On observe aussi :

- Pour les ADP profondes : la présence des ADP abdominales (10.52%) dont la présence : d'ADP mésentériques chez 02 cas et d'ADP rétro-péritonéales chez un seul patient seulement
- Les ADP médiastinales n'avait pas lieu dans notre série.

  - 12 cas soit un pourcentage de 31.57 % ne présentent aucuns types d'adénopathies.

2.4 Répartition selon l'état général



Graphique 11 : Graphique en barre montre la répartition des patients selon leur état général

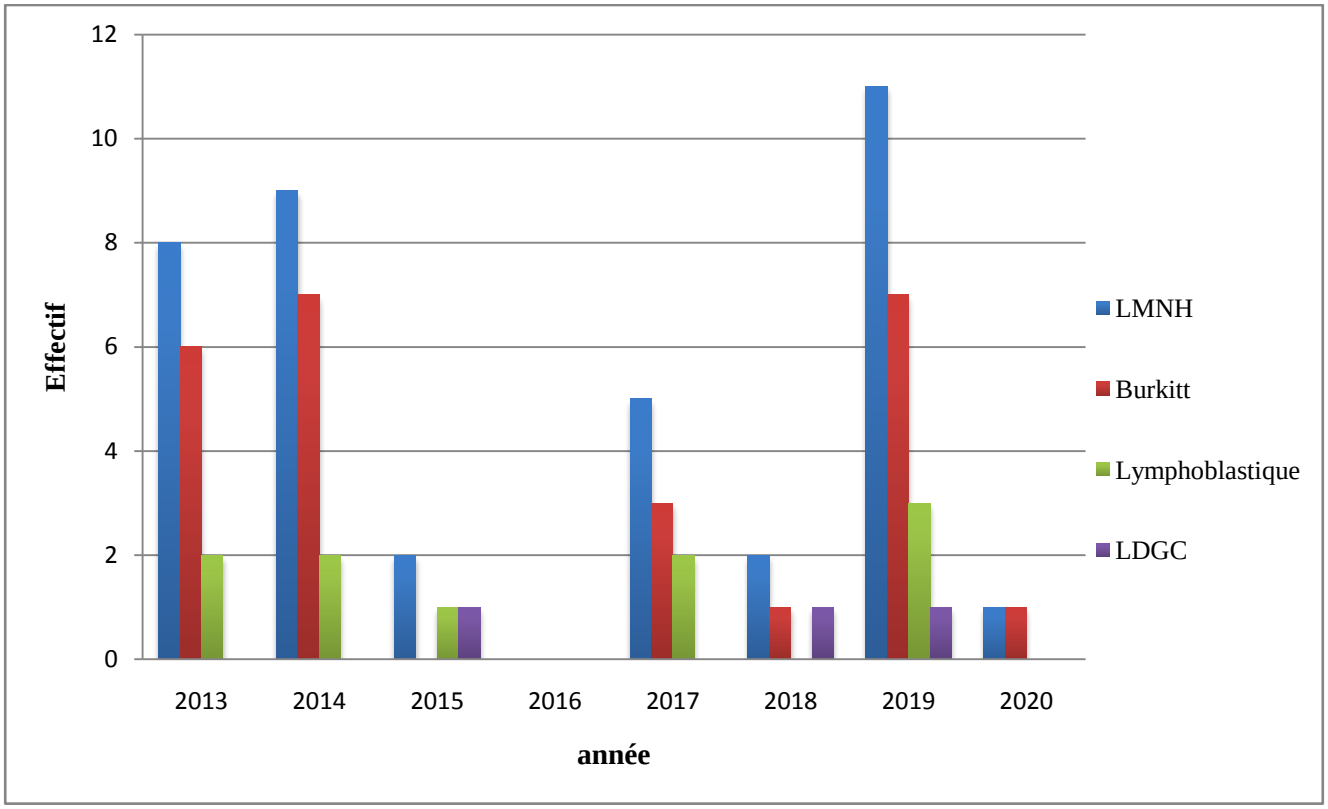
Dans notre série les enfants attient des lymphomes non Hodgkinien présente un état conservé lors de l'examen clinique à l'admission avec un pourcentage de 36.84% pour un effectif de 14cas, suivi de 8 cas avec un état altéré soit 21.05%.

3. Paramètre histologiques

3.1 -Répartition des cas selon le sous-type histologique de LNH Pédiatriques :

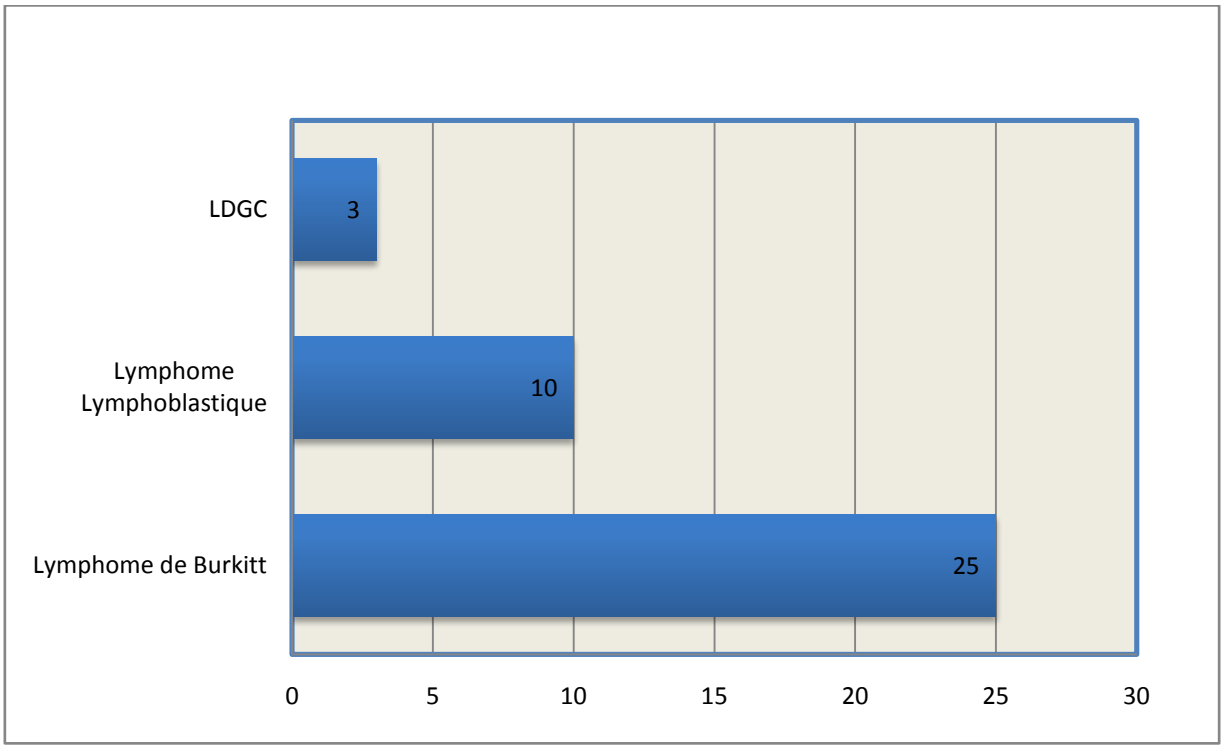
3.1.1-Répartition en fonction des années :

- L'année 2019 reconnait plus de nombre de cas des LMNH pédiatrique par rapport au d'autres année (2013-2020)



Graphique 12 : Histogramme montre la répartition des types histologique des LMNH selon l'année

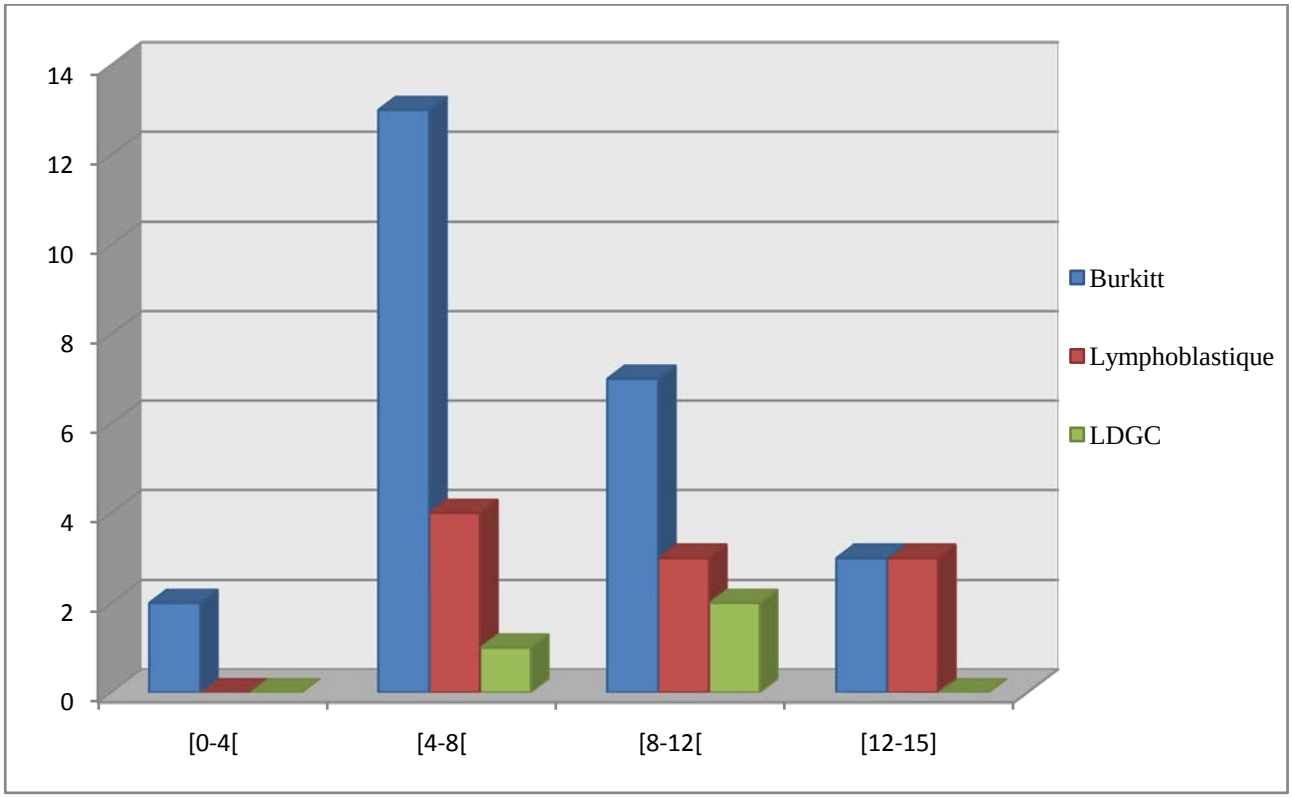
3.1.2-Répartition en fonction de type histologique :



Graphique 13 : Histogramme en barre montre la répartition des LMNH en fonction de leur type histologique

Dans notre série on remarque une prédominance du type histologique Burkitt avec une fréquence 25 cas soit 65.79% des LMNH pédiatriques signalée au sien du service suivi par le Lymphome Lymphoblastique avec 10cas soit 26.31%. Le lymphome diffus à grandes cellules ne persiste qu'avec 03 cas seulement soit un pourcentage de 7.89%

3.1.3-Répartition des LMNH en fonction d'age :



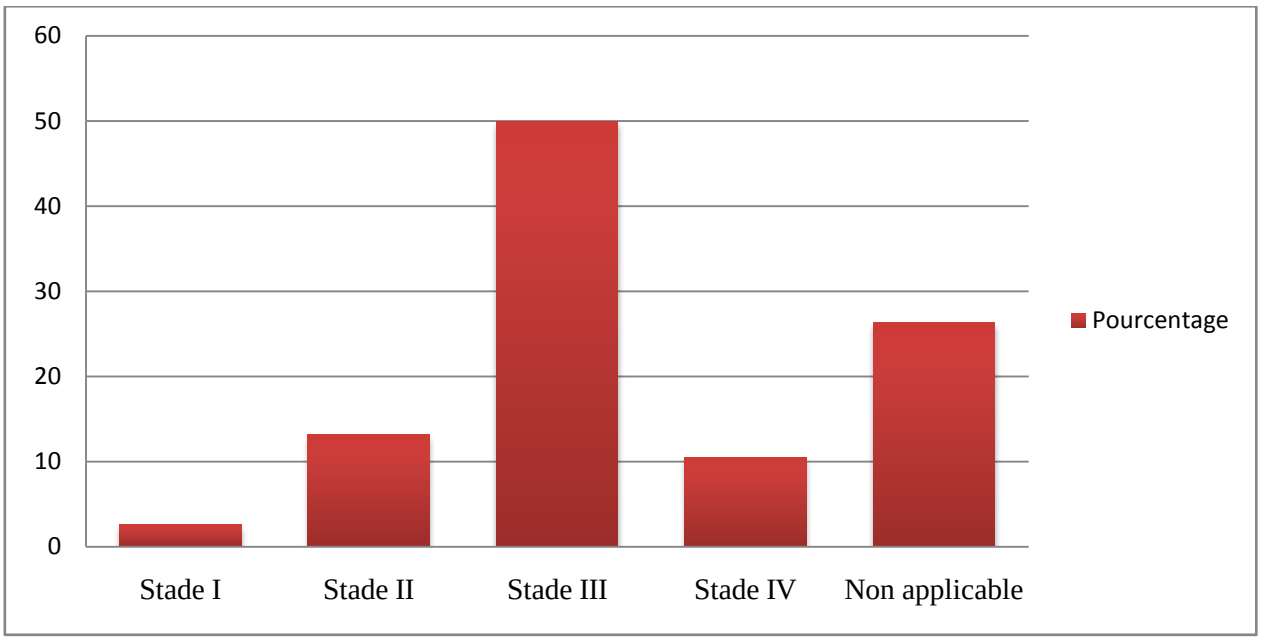
Graphique 14 : Répartition des types de LMNH pédiatrique en fonction de l'age

Les résultats du **Tableau 21** et **l'histogramme 15** montrent que pour le type de lymphome de Burkitt : le maximum de fréquence est entre 4 et 8ans (13cas soit 34.21%) suivi par la tranche d'age de 8 à12 ans (7cas soit 18.42%) puis la tranche d'age de 12 à 15ans (avec une fréquence de 3cas soit 7.89%) puis celle de 0 à 4ans (2 cas soit 5.26%)

Pour le lymphome lymphoblastique qui vient au 2ème lieu : le maximum de nombre de cas est marqué dans la tranche d'age de 4 à 8 ans (4cas soit 10.52%), ensuite les deux tranches d'age [8-12[et [12-15] ans (avec 3 cas soit 7.89% pour chacune .Aucun cas n'a été signalé pour la catégorie d'age de 0 à 4ans.

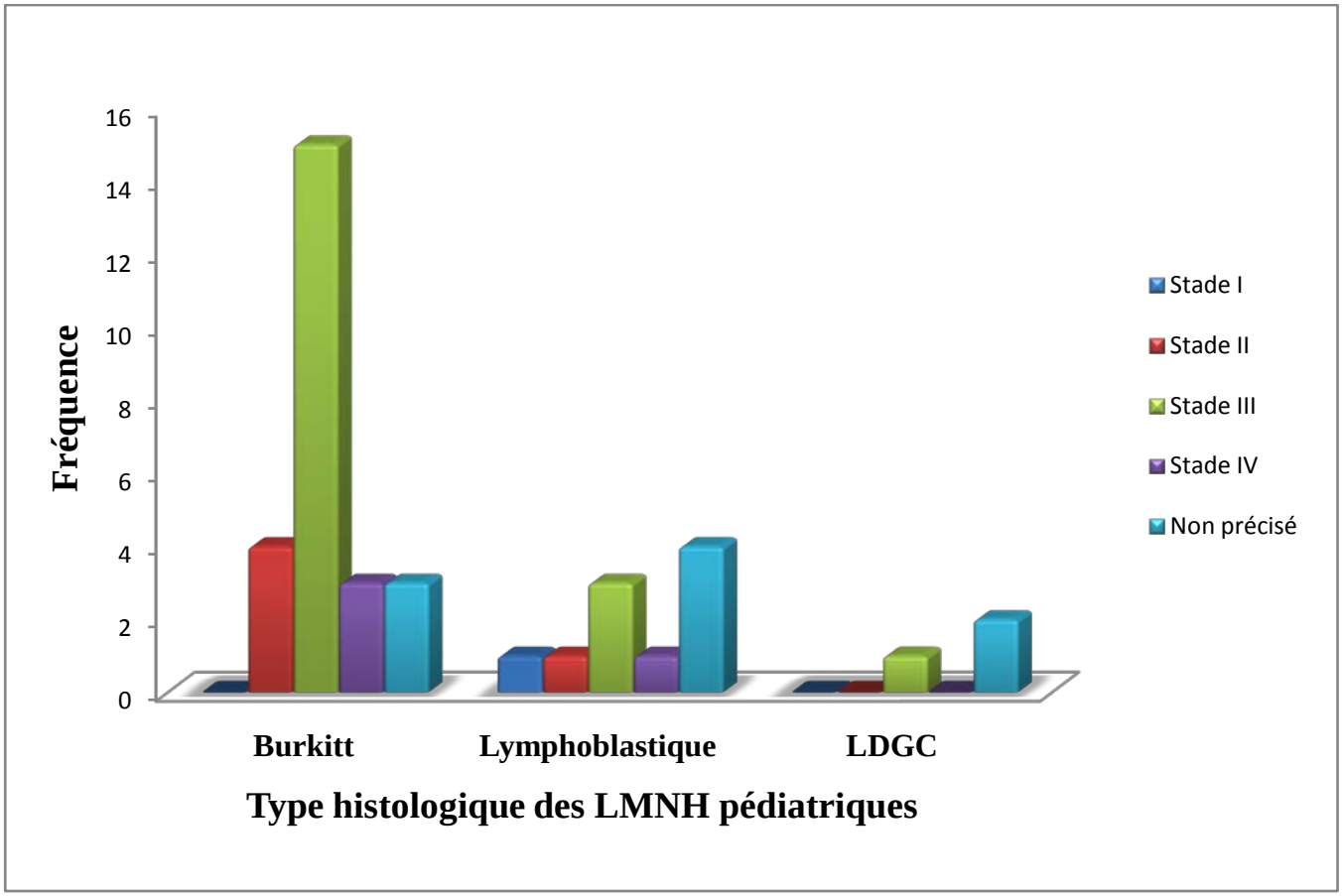
La présence de lymphome de type LDGC est signalée que pour les deux tranches d'age de 8 à 12 ans et 4 à 8ans (avec 2 cas soit 5.26% ET 01 cas seulement soit 2.63% successivement pour chacune)

3.2-Répartition selon le stade (classification de Murphy) :



Graphique 15 : Graphique en secteur montre la répartition selon la starification de Murphy

Les résultats montrent que le stade III chez les patients ayant des LMNH pédiatrique et le stade prédominant avec une fréquence de 19cas soit 50% : la moitié des cas étudiés sont de stade III selon la classification de Murphy.

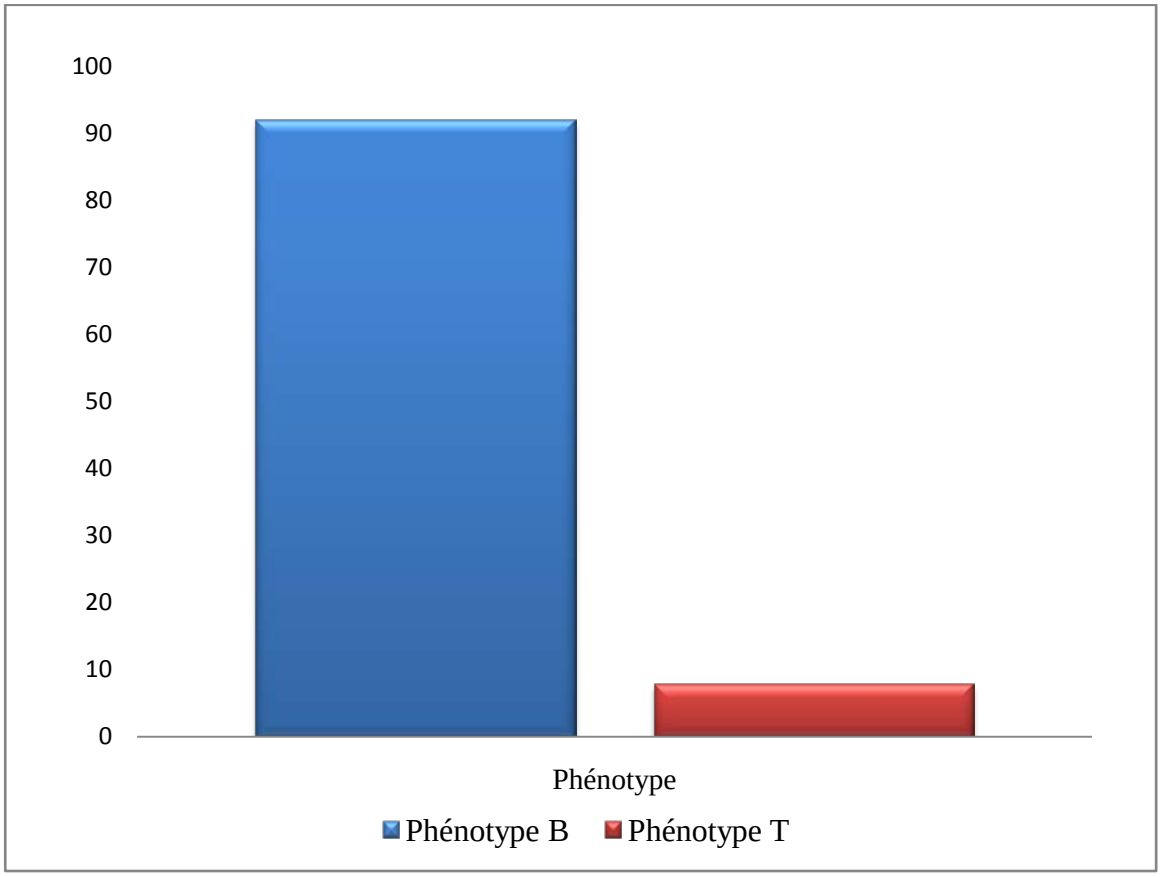


Graphique 16 : Starification des LMNH en fonction de la classification de Murphy et du type histologique

Dans notre série on note une prédominance remarquable pour le lymphome de Burkitt de stade III avec un effectif de 15 cas confirmés soit 60% (de 25 cas des lymphomes de Burkitt) et 78.94% des LMNH de stade III de Murphy.

5-Paramètres immunohistochimiques :

5.1-Répartition selon le phénotypage (B/T)



Graphique 17: Histogramme qui montre la répartition en fonction du phénotype des LMNH

On remarque la prédominance du phénotype B pour les LMNH pédiatrique étudiés dans notre série avec une fréquence de 35 cas soit 92.10%.(Lymphome de Burkitt : 25cas, Lymphome lymphoblastique B : 07 cas et lymphome B diffus à grandes cellules : 03 cas)

II-Résultats de l'étude immunohistochimique :

Patient	Type de Lymphome non Hodgkin	Les différents marqueurs utilisés dans la technique d'immunohistochimie (IHC)											
		CD3	CD79a	CD10	HLA DR	CD45	CD19	CD20	CD22	IGM	TdT	BCL6	Ki67
01	Lymphome de Burkitt leucémisé (LAL3)	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
03	Lymphome de Burkitt leucémisé (LAL3)	-	+	+	/	+	+	+	/	+	/	/	/
04	Lymphoblastique B	+	+	+	/	/	/	+	+	/	+	/	/
05	Lymphoblastique B	+	+	+	/	+	/	+	/	/	+	/	+
07	Lymphoblastique T	+	/	-	/	+	-	-	-	/	+	/	/
08	Lymphome de Burkitt	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	/	/
11	Lymphome de Burkitt	-	+	/	+	+	/	+	+	/	-	+	+
12	Lymphome de Burkitt	-	+	/	+	+	+	+	+	/	-	+	+
18	Lymphoblastique B	/	+	+	-	-	+	+	+	/	/	/	/
19	Lymphome diffus à grandes cellules	-	+	/	/	/	+	+	+	/	-	/	/
26	Lymphoblastique B leucémisé (LAL3)	/	/	+	+	+	+	/	+	/	+	/	/
35	Lymphome de Burkitt	-	+	+	+	+	+	+	+	/	-	/	+

Patients	Type de LMNH	Les différents marqueurs utilisés dans la technique d'immunohistochimie (IHC)		
		Marqueurs lymphoïdes T	Marqueurs myéloïdes	Autres
01	Lymphome de Burkitt leucémisé (LAL3)	Négatifs(-)	Négatifs(-)	CD34-
03	Lymphome de Burkitt leucémisé (LAL3)	Négatifs(-)	Négatifs(-)	
04	Lymphoblastique B	Négatifs(-)	Négatifs (-)	
05	Lymphoblastique B	/	Négatifs(-)	Bcl-2+
07	Lymphoblastique T	Positifs(+) :CD2, CD5, CD7, CD 1a	Négatifs(-)	CD4+, CD56-
08	Lymphome de Burkitt	Négatifs (-)	Négatifs(-)	
11	Lymphome de Burkitt	Négatifs (-)	Négatifs(-)	Bcl-2 -
12	Lymphome de Burkitt	Négatifs(-)	Négatifs(-)	CD5-, MPO-
18	Lymphoblastique B	Négatifs (-)	Négatifs(-)	
19	Lymphome diffus à grandes cellules	Négatifs(-) :CD5-	Négatifs(-)	Cytokératine (AE1-AE3) -
26	Lymphoblastique B leucémisé (LAL3)	Négatifs(-)	/CD33+	CD34+, CD25+
35	Lymphome de Burkitt	Négatifs(-)	Négatifs(-)	

NB : Les colonnes barrées de certains marqueurs sont soit un marqueur non attribué ou bien non disponible.

Tableau 9 : Résultats d'immunohistochimie (l'immunophénotypage)

Dans notre série les résultats obtenus des comptes rendu des examens de l'immunophénotypage réalisés au sein de l'hôpital de Parnet sur un nombre de **12 patients** de 38 dossiers soit 31.57% qui montre une positivité des marqueurs en fonction du type histologique de LMNH dont :

- Pour les cas de lymphome de Burkitt : **n=06(50%)**

Les 06 patients qui partagent ce même type histologique avec collection des résultats on note : **Immunophénotypage :** montre une positivité pour les marqueurs de surface : HLA DR+, CD45+. Pour les marqueurs lymphoïdes B : CD19+, CD20+,CD22+,CD10+ , IGM+ et CD79a+. Les autres marqueurs lymphoïdes T et myéloïdes sont tous négatifs avec CD 3, CD 5, MPO, TdT, et Bcl-2 négatifs.

- Pour les lymphomes lymphoblastiques : **n=05(41.66%)**

- Lymphoblastique B : 04 de nos patients que leu aspect histopathologique est en faveur d'un lymphome lymphoblastique B, on note : **Immunophénotypage,** dont les marqueurs suivant : CD 19, CD 20, CD 22, CD 3, CD79a, CD 45, TdT, CD 34, sont tout positifs. Une négativité pour les marqueurs lymphoïdes T et myéloïdes (pour le CD 33+, CD25+ donne un phénotype compatible avec une leucémie aigue lymphoblastique B)

- Lymphoblastique T : le patient en faveur de ce type histologique présente un **Immunophénotypage** avec une positivité pour les marqueurs lymphoïdes T dont : CD 2+, CD 5+, CD 7+, CD1a+ avec CD 3+, TdT+, CD 45+ et d'autres comme : CD 4+et CD 56+.par contre les marqueurs lymphoïdes B et myéloïdes sont tous négatifs.

- Pour les lymphomes diffus à grandes cellules (LDGC) : **n=01(8.33%)**

Un examen d'immunophénotypage pour un de nos patients qui présentait ce type de LMNH pédiatriques, on note que son **Immunophénotypage :** montre une positivité pour les marqueurs suivants : CD 19+, CD 20+, CD 22+ et CD79a+ tandis que les marqueurs T et myéloïdes avec CD 3, CD 5, TdT et la cytokératine (AE1-AE3) sont tous négatifs

Corrélation Histo-immunohistochimique :

Patients	Diagnostic de confirmation positif			Conclusion
	Histologique(+)	Immuno - histochimique (+/-)		
01	En faveur de lymphome de Burkitt leucémisé	+		Lymphome de Burkitt leucémisé LAL3
03	En faveur de leucémie aigue lymphoblastique		-	Lymphome de Burkitt leucémisé LAL3
04	En faveur de lymphome lymphoblastique B	+		Lymphome lymphoblastique B
05	En faveur de lymphome non Hodgkinien B	+		Lymphome lymphoblastique B
07	Processus Lymphoblastique		-	Lymphome lymphoblastique T
08	En faveur de lymphome de Burkitt	+		Lymphome B de Burkitt
11	En faveur de lymphome de Burkitt	+		Lymphome de Burkitt
12	En faveur de lymphome de Burkitt	+		Lymphome de Burkitt
18	Infiltration ganglionnaire de blastes		-	Lymphome lymphoblastique B
19	Prolifération tumorale indifférenciée de nature lymphoïde	+		Lymphome lymphoblastique B
26	Confondue entre Leucémie aigue / Lymphome de Burkitt		-	Lymphome lymphoblastique B leucémisé LAL3
35	En faveur de lymphome non Hodgkinien de type Burkitt	+		Lymphome de Burkitt

Tableau 10: Corrélation histo-immunohistochimique dans la confirmation du diagnostique des différents type histologique de LMNH des patients (n=12 patients)

Les résultats de l'immunophénotypage sont compatibles avec ceux observé dans la littérature pour chaque sous types histologique. On remarque d'après les résultats de cette corrélation que l'étude histologique est complété par un immunophénotypage qui confirme le diagnostique des lymphomes non Hodgkiniens présents chez enfants hospitalisé au niveau de notre service dont l'étude immunohistochimique affirme le type histologique ce qui facilite l'orientation thérapeutique adéquate pour une bonne prise en charge.

6. Aspects thérapeutiques et devenir des patients

Répartition des patients selon le type de traitement reçus

Après collection des données on remarque que le Protocol **LMB 2001 modifié en 2003** était le Protocol le plus utilisé dans le traitement chimiothérapeutique des LMNH étudiés : la majorité des patients présentent des lymphomes de Burkitt ce qui explique le choix du Protocol pour 20 patients soit 52.63%.

Répartition selon le groupe pronostic

Groupe de pronostic	Effectif
A	**03**
B	**21**
C	**05**
Non précisé	**09**

Tableau 11 : Répartition selon le groupe pronostic

Dans notre série on remarque la prédominance du groupe pronostic B avec un effectif de 21 cas soit 55.26% pour les stades II et III.

Groupe C avec une fréquence de 05 patients soit 10.52% pour le stade III et IV

Groupe A avec 3cas seulement soit 7.89% Pour stade I et II

DISCUSSION

Les Lymphomes représentent le 3ème cancer pédiatrique après les leucémies et les tumeurs du système nerveux central. (**Hammas. N et al., 2018)**

Les lymphomes malins de l'enfant (LMNH) sont des hémopathies malignes classées au 2ème rang après les leucémies aigues. En Algérie selon le registre des cancers d'Alger, les LMNH ont occupé la première place durant l'année 2003 avec une fréquence de 16.7% **(MECIFI. R, 2016)**

Chez l'enfant, les lymphomes non Hodgkiniens sont beaucoup plus fréquents que la maladie de Hodgkin, et on rencontre essentiellement des lymphomes de haut grade de malignité .La plupart de lymphome se rencontrent à tout age, même si certains lymphomes de faible évolutivité (faible grade de malignité ou indolents) semblent être rencontrés chez les sujets plus âgés **(SALLES. G, 2011)**

D'après **Robison. LL, 1993, Margrat. IT, 1993 et Young. JL et al., 1986,** il existe des différences à la fois dans l'incidence et dans la proportion des sous-types histologiques dans différentes parties du monde. Par exemple, les LNH sont très rares au Japon, alors qu'ils représentent environ la moitié de toutes les tumeurs malignes infantiles en Afrique équatoriale. Le lymphome de Burkitt est le sous-type histologique prédominant en Afrique équatoriale (endémique Lymphome de Burkitt) et le nord-est du Brésil, mais comprend environ un tiers des cas aux États-Unis et Europe de l'Ouest

Comme chez l'adulte, l'incidence est un plus élevée pour le sexe masculin et dans la race blanche, favorisée par les déficits immunitaires acquis ou congénitaux **(**80%) des LMNH sont de haut grade de malignité. Dans les pays occidentaux, un tiers des LMNH sont de type Burkitt, un tiers de type lymphoblastique T et 20 % à grandes cellules B ou T. En revanche, les lymphomes de Burkitt sont de loin le sous-type histologique le plus fréquent en Afrique tropicale et en Nouvelle-Guinée (zones d'endémie de l'infection par le virus d'Epstein-Barr), beaucoup plus rares ailleurs (quoique l'incidence soit un peu plus élevée dans les pays du bassin méditerranéen et en Amérique latine). Les LMNH pédiatriques sont très rares au Japon. **(CHASSAGNE-CLEMENT. C et al., 1999)**

En Algérie les travaux actuels ne permettent pas encore d'évaluer l'incidence exacte des LNH, selon GLOBOCAN ils constituent la 11 éme place parmi les cancers les plus fréquents, avec 1442 nouveaux cas par an, et 886 de décès, soit une incidence de 3.8 **(Ferlay. J et al., 2010).** L'incidence mondiale des LNH est estimée à plus de 287 000 nouveaux cas par an. **(BLASCO. H, 2008)**

D'après **Hardivilliers** cette augmentation est due à différents facteurs et reste en grande partie inexpliquée : le changement des conditions de vie, Les polluants environnementaux (métaux lourds, pesticides, hydrocarbures) ; Régime alimentaire, et des facteurs génétique. (**Hardivilliers. Q, 2007)**

Par rapport aux cancers de l'adulte, les cancers de l'enfant (0-14 ans) sont caractérisés par leur faible incidence (1 700 cancers de l'enfant pour 320 000 cancers de l'adulte en 2005, soit 0,5 % de l'ensemble des cancers), leurs caractères histopathologiques (fréquence des tumeurs embryonnaires, rareté des carcinomes), leur origine possible à partir de sites anatomiques multiples, leur chimiosensibilité, leur évolution sur un organisme en croissance, la centralisation de leur prise en charge **[143]**. Les cancers de l'enfant présentent des caractéristiques histopathologiques distinctes des tumeurs de l'adulte. Un même type histologique tumoral peut toucher plusieurs sites anatomiques chez l'enfant. L'évolution naturelle des cancers pédiatriques peut être extrêmement rapide voire explosive (évolution en quelques jours) avec, néanmoins, une chimiosensibilité plus importante que les tumeurs rencontrées à l'âge adulte.

Les références présentées dans ce travail sont essentiellement empruntées aux pays industrialisés. Les hémopathies malignes représentent 40% des cancers chez les moins de 15 ans en France, près de 60% étant des tumeurs solides. Les cancers les plus fréquemment observés dans cette tranche d'âge sont ainsi les leucémies (29%), les tumeurs du système nerveux central (24%) et les lymphomes (11%) **(M. Poirée, 2006)**

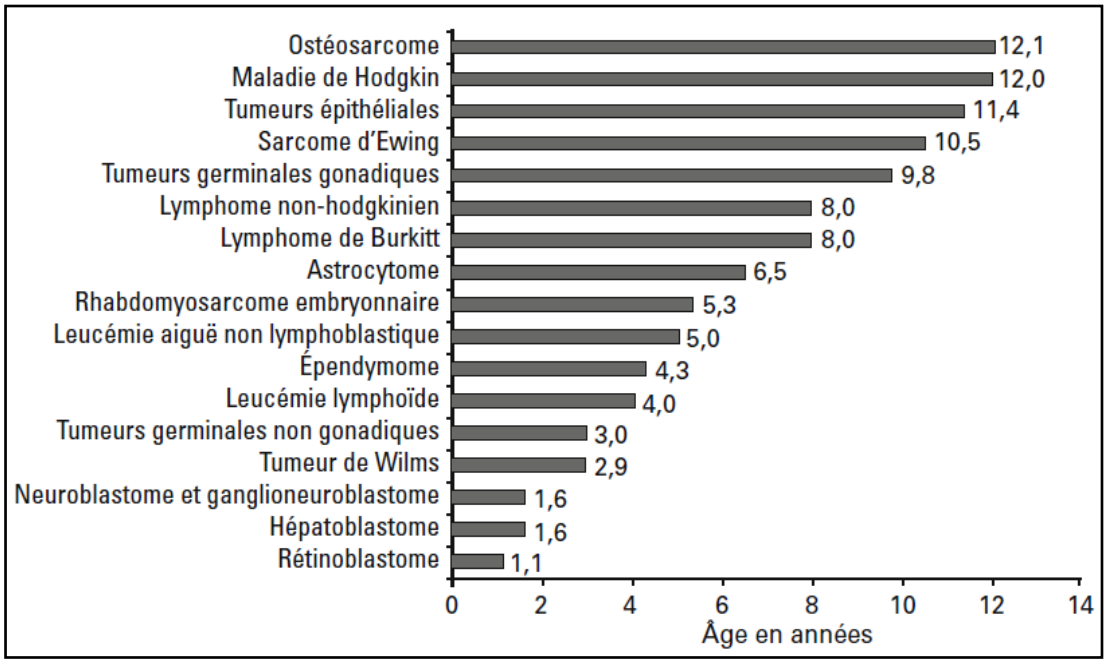


Figure 18: Âge médian d'apparition des différents types de cancers de l'enfant en France (Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant et Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant, 2000-2004**). (D. Sommelet et al., 2009)**

Les cancers de l'enfant de moins de 15 ans sont des maladies rares qui ne représentent que 1% de l'ensemble des cancers. Leur incidence est en moyenne de 120/million d'enfants par an, soit un risque de survenue d'environ 1/700, correspondant à près de 2 000 nouveaux cas/an en France, où ils représentent la deuxième cause de mortalité au-delà de l'âge de 1 an, après les accidents. Leur pronostic est bien meilleur que celui des cancers de l'adulte puisque le taux de guérison, tous cancers confondus, est de l'ordre de 75 à 80 %. Ainsi, on estime qu'en l'an 2010, plus d'1 adulte sur 1000 aura été guéri d'un cancer traité dans l'enfance. [**143]**

Leucémies et lymphomes	**40%**
Tumeurs cérébrales	**25%**
Neuroblastomes	**6%**
Tumeurs des tissus mous	**6%**
Néphroblastomes	**6%**
Tumeurs osseuses	**5%**
Rétinoblastomes	**2%**

Tableau 12 : Répartition des principaux cancers de l'enfant **[143]**

Près de la moitié des cancers surviennent avant l'âge de 5 ans. Il s'agit principalement de leucémies aigues, de tumeurs cérébrales, et de tumeurs embryonnaires spécifiques de l'enfant (néphroblastomes, neuroblastomes). Après l'âge de 10 ans, lymphomes, tumeurs cérébrales et tumeurs osseuses prédominent **[143]**

Partout les cancers de l'enfant sont très différents de ceux de l'adulte, avant tout par leur rareté : 1 à 2% de l'ensemble des tumeurs humaines.

Les lymphomes non hodgkiniens chez un enfant attient se distinguent de LNH de l'adulte tout d'abord par un cadre histologique plus restreint avec uniquement des lymphomes diffus, de haut grade de malignité ,une croissance tumorale très rapide et une dissémination précoce en particulier dans la moelle osseuse et le système nerveux central , Les cancers de l'enfant ne sont pas ceux de l'adulte , on ne le rappellera jamais trop mais ils sont très différents de ceux –ci , ils sont d'abord moins fréquents (100fois moins) et de ce fait ils sont moins bien connus . Ils sont on outre très divers, de sorte qu'à part les leucémies, la plupart sont très rare alors que chez l'adulte les organes touchées sont avant tout la peau, le tube digestif, la sphère ORL et l'appareil respiratoire, le sien et l'utérus toutes ces localisation sont absentes ou exceptionnelle chez l'enfant. **(KALIFA. C et al., 2008)**

Chez lui le système hématopoïétique, le système nerveux, les riens, les os et les tissus mous sont les plus souvent en cause .De plus les enfants n'ont pas de carcinome comme les adultes ; ou très peu ; mais des hémopathies ; des sarcomes et des tumeurs dites embryonnaires. Mais les particularités les plus importantes des tumeurs chez l'enfant sont les caractéristiques évolutives et leurs réponse aux traitements, ces sont des tumeurs d'évolution remarquable très rapide ce qui rend illusoire tout dépistage, et tien avant tout au fait que leur coefficient de prolifération est très élevée. Sans doute est-ce qui les rend remarquables sensibles aux radiations et aux agents chimiques .cette grande chimiosensibilité a permis les progrès thérapeutiques considérables réalisés dans les 30 dernières années, conduisant à des guérisons beaucoup plus rapides, nombreuses et grevées de moins de séquelles qu'auparavant. **(KALIFA. C et al., 2008)**

Ils se différencient de ceux de l'adulte par plusieurs aspects :

- ✓ Implication des cellules B ou T peu matures sur le plan immunologique (sauf cas exceptionnels).
- ✓ Cinétique de croissance tumorale très rapide avec dissémination précoce à distance (moelle osseuse, système nerveux central).
- ✓ Histologie moins complexe avec quasi exclusivement des lymphomes de haut grade de malignité.
- ✓ Fréquence accrue des localisations extra ganglionnaires primitives.
- ✓ Chimiosensibilité plus importante associée à un très bon pronostic. **(COPATH, 2012)**

Cette étude épidémiologique est réalisée au niveau de l'hôpital de HAMOUD Naffissa (Ex Parnet) –Alger sur l'intervalle de 38 cas qui présentaient la pathologie de Lymphome non Hodgkinien pédiatrique hospitalisés au sein du service pédiatrie A unité Oncologie pour une durée de 07ans. Ce nombre est comparable à d'autres résultats obtenus de la part de d'autre études effectuées dans le domaine pédiatrique et la présence de cette pathologie chez la population des enfants, en Algérie dont une étude épidémiologique à déclarée dans ces propres résultats 213 cas à Oran -CHU Emir Abdelkader , Au Maroc 36 cas à Fès - CHU Hassan II et 274 cas à Bamako CHU

Gabriel TOURE à Mali ,Durant une période entre (2000-2009) durant 9ans ,(2010-2012) durant 2ans et (2005-2015) durant 10 ans ;successivement .Chez les enfants, les lymphomes sont exceptionnels avant l'âge de 2 ans. Ils sont plus fréquents chez les garçons. Avant l'âge de 10 ans, le sex ratio est égal à 4 pour les maladies de Hodgkin (LH) et les lymphomes non Hodgkiniens (LNH), il est égal à 5 pour le lymphome de Burkitt. Les lymphomes chez les moins de 15 ans sont d'emblée souvent agressifs **(Bouabdallah. K et al., 2007)**

Les lymphomes peuvent se voir à tout âge, mais sont exceptionnels avant 2ans .L'âge moyen est de 7ou 8ans .les garçons sont les plus touchés que les filles, en particulier dans les lymphomes de burkitt avec un sex-ratio supérieur ou égal à 3/1 **(Smith. A et al., 2010)**

Dans notre étude, l'âge des patients variait entre 1 et 15 ans avec une moyenne de 8 ans, la tranche d'âge la plus représentée un maximum de fréquence était [4-8ans] avec un effectif de 18 soit 46,36% des cas. Les âges extrêmes étaient 1 et 15 ans avec un âge moyen de 8 ans. Nos résultats sont conformes à ceux retrouvés par **Boudhar .A, 2013** dans son étude réalisée en 2013 sur 36 cas dont six malades étaient diagnostiqués comme ayant un LNH. Il s'agit de 27 garçons et 9 filles. La moyenne d'âge est de 6,3 ans avec un maximum de fréquence entre 4 et 8 ans.

Les lymphomes non Hodgkiniens sont moins fréquents que les lymphomes de Hodgkin mais ils sont plus fréquents chez les enfants de moins de 10 ans **(Hammas. N et al., 2018) .**Dans notre série, dans une période de 7ans (2013-2020) la fréquence de la maladie d'Hodgkin est de 10 cas alors que celle de LNH chez les enfants est de 38cas. D'après **AMADOU. M** qui reporte dans son étude que la tranche d'âge 6-10ans était la plus représentée. Avec des extrêmes de 1an et de 15 ans, un médian de 8 ans.

Dans notre série qui porte sur 38 cas colligé au sien du service sur une période de 07 ans, le sexe masculin était prédominant avec un sexe ration de 4.42dont y'avait 31 garçons soit (82%) du nombre total des cas.

D'après **Eve Romon et al.** Qui ont rapporté que parmi les 12.68 million nouveaux cas de cancer estimés dans le monde au cours l'année 2008, 6.64 million étaient des hommes et 6.04 million étaient des femmes.

Les résultats de la répartition géographique nous inciteront à mener une autre étude à la recherche des facteurs de risque des LNH dans ces régions. Dont les plus touchés par la pathologie la relation qui peut être expliqué par le mode de vie socio-économique ou bien à la présence/absence des services hospitalier qui s'occupent de la prise en charge de ces patients : Nos malades provenaient des différentes régions de l'Algérie dont 16 wilayas avaient lieu dans cette répartition. Dans notre série on note l'existence d'un maximum de malades résidants dans la région d'ALGER avec une fréquence de 06 cas soit 15.78 %, suivis de la région de Boumerdes avec une fréquence 05 cas soit 13.15 % dont 02 cas provenaient de la commun de Khemis El Khechna et la région de Msila avec 1 cas provenant de la commune de Boussaâda au total une fréquence de 04cas soit 10.52 % ,et le reste réparti entre les 13 autre différentes régions de l'Est et du Sud .

Les localisations primitives sont habituellement extra-ganglionnaires, plus fréquemment abdominales **(Roman. E et al., 2011)**

Dans notre série les signes de découvertes dont les douleurs abdominales étaient le signe révélateur le plus fréquent avec un taux de 18.42% avec présentation d'une masse abdominale et parfois une distension abdominale, c'est le couloire de la prédominance de la localisation abdominale chez 16 patients soit 42.10 % suivie d'une localisation thoracique soit 26.31% , une atteinte Orl avec 23.68% .ces résultats sont compatible avec celui de **S. Ouédraogo, 2013** au Burkina qui trouvait une prédominance de la localisation abdominale à 36% ,ainsi que les résultats rejoignent ceux de **Boudhar. A, 2013, MECIFI .R, 2016** et **AMADOU.A, 2017**

Fréquence **(%)**	Type de localisation primitive des LMNH pédiatrique				
	Abdominales	Thoracique	ORL	Ganglionnaire	Autres
CHU HAMOUD Naffissa (Notre série 38 cas)	**42.10**	**26.31**	**23.68**	**2.63**	Non enregistré
CHU Emir Abdelkader (Oran 213 cas)	**47**	**20**	**8**	**14**	**11**
CHU Hassan II (Fès-Maroc 36 cas)	**64**	**17**	**28**	Non enregistré	Non enregistré
Gabriel Touré (Bamako 274 cas)	**43.1**	**1.1**	**0.7**	**4.4**	Osseuse Gastrique 0.7

Tableau 13 : Comparaison des pourcentages des sites ganglionnaires et extra-ganglionnaires dans notre série et d'autre série de littérature

A partir des données recueillies des 38 dossiers colligés dans notre série, nous avons pu classer nos malades en fonction d'une connaissance précise des antécédents familiaux de cancers qui est essentielle pour savoir s'il existe une transmission héréditaire de type de tumeur, quoi que la plupart des types histologique des LMNH diagnostiqués ne semblent pas être reliés à des facteurs héréditaires puisque les résultats ont indiqué que la totalité des patients n'ont pas des antécédents familiaux, soit un taux de 60.52 %.

Pour une fréquence de 23.68 % possèdent des ATDC familiaux répartis comme le tableau ci-dessous le montre, on remarque qu'un de nos patient possédait un ATCD familial de cancer marqué par une suivie pour un lymphome cervical chez son oncle paternel, dont notre patient était diagnostiqué par le même type, on suppose que l'émergence de la pathologie était lié à sa présence chez un des membres de la famille.

ATCD familiaux	**HTA**	**Diabète**	**Tuberculose**	**Lymphome**	**Goitre**
Fréquence	**03**	**02**	**01**	**01**	**02**

Tableau 14: Type d'ATCD familiaux présents dans notre série

Pour une même étude, le paramètre des ATCD, D'après **AMADOU. M, 2017,** aucun patient n'avait un ATCD de cancer familial avec une fréquence de 266 cas soit 97.1%

Les LMNH sont représentés par quatre types histologiques : le lymphome de Burkitt (impliquant les cellules B matures), le lymphome lymphoblastique T et B (développés au dépens des précurseurs des lymphocytes), les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (à marqueurs T, CD30+ et ALK+ le plus souvent) et le lymphome diffus à grandes cellules B. Le lymphome de Burkitt représente près de la moitié des LNH, il est le type histologique le plus fréquent chez les enfants entre 3 et 8 ans pour diminuer ensuite. D'après **Hammas. N et al., 2018** parmi les lymphomes non Hodgkiniens, seules quelques entités sont décrites chez l'enfant. Il s'agit du lymphome de Burkitt, le lymphome lymphoblastique, et en moindre fréquence le lymphome anaplasique à grandes cellules et le lymphome B diffus à grandes cellules. Dans notre série, les types de LMNH pédiatrique étudiés sont de 03 types histologiques seulement : Lymphome de Burkitt en premier lieu et qui représentait la quasi-totalité des cas de LMNH diagnostiqué s au niveau du service de pédiatrie A unité d'Oncologie (65.79%), suivi de lymphome Lymphoblastique de type B et T (26.31%) et avec une fréquence faible pour le lymphome diffus à grandes cellules (7.89%) dont aucun cas n'a été enregistré pour le type anaplastique à grandes cellules

Fréquence (%) / Type de LMNH	Notre série CHU H. Naffissa (38 cas)	Oran CHU E. Abdelkader (213cas)	Maroc-Fès CHU Hassan II (36 cas)	Bamako CHU G. Touré (274)
Lymphome de Burkitt	**65.79**	**23**	**83**	**92.7**
Lymphome Lymphoblastique	**26.31**	**47**	**17**	**2.9**
Lymphome diffus à grandes cellules	**7.89**	**06**	Non enregistré	**3.3**
Lymphome Anaplastique à grandes cellules	Non enregistré	**05**	Non enregistré	**1.1**

Tableau 15: Fréquence de survenue des LNH en fonction des études effectuées dans le domaine Onco-pédiatrique: Etudes élaborées pour les LMNH chez l'enfant de notre série et d'autres séries dans la littérature.

Selon **Boudhar. A**, **2013** Il s'agit d'un lymphome du Burkitt dans 83% des cas**.** D'après **AMADOU. M, 2017** la quasi-totalité était de type Burkitt à la cytologie (92,7%)**.**Par contre dans l'étude réalisée par **MECIFI.R et al, 2017** le type histologique lymphoblastique prédominait avec une fréquence de 47%.

Pour nos patients, La plupart des lymphomes de Burkitt était au stade III de Murphy (78,94%).Pour les études réalisé dans le même concept le stade III présente une prédominance avec des fréquences présentées dans le tableau ci-dessous :

Fréquence (%)	**Notre série**	**CHU-Emir Abdelkader [80]**	**CHU-Hassan II [76]**	**CHU-Gabriel Touré [139]**
Stade III	**78.94**	**61**	**62**	**73.4**

Tableau 16 : Comparaison des fréquences de la prédominance du stade III du Murphy présentés dans notre série et d'autres études dans la littérature

Pour la notion de facteurs de risque, dans notre étude, la sérologie HIV n'était positive que chez un seul cas de nos patients soit 2.63%

Un cas de décès était déclaré pour un patient de sexe féminin qui présentait un lymphome non hodgkinien de type histologique Burkitt dont la cause était la complication pour une pathologie liée dite « Ataxie-télangiectasie » : un facteur de risque immunologique (déficit congénital).

Le lymphome de Burkitt est une prolifération maligne d'un clone de lymphocytes B le plus souvent chez l'enfant. Les critères d'association de cette tumeur à l'EBV reposent sur la présence d'ADN viral et d'antigènes de latence dans les cellules cancéreuses, et sur l'existence de titres élevés d'anticorps contre les antigènes VCA et early antigen (EA)-R. Dans les zone endémique d'Afrique (zone d'endémie palustre), le LB est associé à l'EBV dans 96 à 98 % voir 100% des cas, ce qui prouve que l'EBV est un agent facilitateur **(Magrath. I, 1990).** L'EBV a été associé à une incidence élevée de localisations abdominales du LB en Algérie (dans 88% des cas), l'atteinte jugale reste moins fréquente. Cela suggère de nouveau sous type histopathologique de LB **(Y. Ladjadj et al., 1984)** Dans notre série y'avait des cas de l'infection par le virus d'EBV pour certains cas de Burkitt.

La prise en charge des cancers de l'enfant fait appel aux mêmes moyens thérapeutiques que chez l'adulte (chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie…).Dans notre étude tous nos patients bénéficiés d'une chimiothérapie dont vingt patients soit une fréquence de 52.63% ont reçu le traitement selon le protocol LMB2001 modifié en 2003, majoritairement des patient atteint de lymphome de Burkitt, ce protocol était appliqué pour différents groupes pronostiques.

CONCLUSION ET PRESPECTIVES

Notre étude qui consistait à faire un bilan sur l'activité de la prise en charge des enfants malades atteints de lymphomes non Hodgkiniens hospitalisés au sien du service de pédiatrie A unité d'Oncologie au niveau de l'hôpital de HAMOUD Naffissa (Ex Parnet) à Alger, qui visait sur l'étude histologique et immunohistochimique utilisée dans le diagnostic de cette pathologie maligne , Les données présentées dans ce modeste travail de recherche nous montrent et nous a permis de faire les constats suivant :

- Les lymphomes malins non Hodgkiniens (LMNH) constituent le groupe le plus important des néoplasies du système immunitaire dont ils doivent être considérés pour une meilleure compréhension, comme un groupe hétérogène ayant pour point commun de résulter d'une prolifération monoclonale maligne lymphocytaire B ou T.

- Les lymphomes non hodgkiniens s'observent à tout age dont ils furent une pathologie cancéreuse relativement fréquente chez la population des enfants âgée de mois de 15ans

- Rappeler les différents moyens de diagnostic du LNH chez l'enfant ainsi que les aspects cliniques, anatomopathologiques, immunohistochimiques et génétiques des principales entités

- La corrélation histo-immunohistochimique occupe une place importante dans la confirmation du diagnostic positive des LNH présents chez l'enfant, ce qui permet de mieux caractériser une population lymphoïde et de différencier cette pathologie des autres proliférations néoplasiques.

- La rapidité évolutive (quelque jour) des cancers de l'enfant ne permet pas d'envisager le dépistage systématique. En pratique clinique, le diagnostic s'avère souvent surprenant, imprévu voir difficile à imaginer .Les premiers symptômes sont très nombreux et assez superposables à ceux observés en pédiatrie courante (Fièvre, douleurs abdominales, angines…)

Nous concluons que les lymphomes pédiatrique doivent être considérés comme des problèmes de santé prioritaires surtout que la population touchée présente une catégorie sensible : des enfants et adolescent moins de 15ans et que leur prise en charge doit être repensée au plan médical.

Malheureusement, il persiste beaucoup de cas qui nous échappent, par manque de moyens de diagnostic plus précis au moment de l'examen. Comme y en a d'autres cas qui devient de plus en plus agressifs et leur traitement devient difficile pour certains stade leurs évolution rencontre une rechute, en point de vu du retard de la confirmation. Cependant, beaucoup de travail reste à faire pour une meilleure étude épidémiologie descriptive de ces pathologies dans le but d'améliorer leur prise en charge.

Cependant, il faut designer que ces études ne sont que, des approches épidémiologiques, car elles n'ont étudié que, les cas trouvés dans les services de l'hôpital de HAMOUD Naffissa (Ex-Parnet)

A la lumière de ce travail de recherche, nous voyons les perspectives suivantes :

- La nécessité de création de registre de cancers spécialisés et la sensibilisation, du personnel hospitalier à l'importance, du dossier médical qui, doit être le plus exhaustif possible. Sans ces deux composantes il sera impossible, de mener des études épidémiologiques exploitables

- Cependant, quels que soit les efforts menés par les centres spécialisés prenant en charge ces patients, les résultats ne peuvent être améliorés que si le diagnostic est rapidement établi, avant l'apparition des complications responsables de décès précoces lors de la phase initiale de la prise en charge, ce qui fait que le rôle du médecin généraliste ou du pédiatre prend le titre d'être fondamental.

- La nécessité d'établir une étude immunohistochimique : L'immunophénotypage doit être réalisé chez tous les malades afin de confirmer le bilan histologique en faveur du type de LNH adéquat pour une orientation bien précise des protocoles thérapeutiques.

- Assurer à tous les patients, de l'ensemble du territoire national les mêmes chances, pour un diagnostique précis et un traitement adapté, au type de lymphome afin de, leur garantir une guérison, une suivie, de bonne qualité et la plus longue possible sans progression de la maladie.

- Pour les parents des patient en point de vu qu'il s'agit des enfants, ils doivent consulter les structures de santé : service de pédiatrie et oncologie infantile qui prennent en charge ce type de pathologie, le plus tôt possible, dés l'apparition des premiers signes de la maladie pour permettre un diagnostic précoce voir une prise en charge rapide et efficace.

- L'administration correcte et régulière des médicaments doit être assurée par les personnels socio-sanitaires, ainsi que la prise en charge psychologique de ces patients fut être nécessaire car le mode de vie d'un enfant avec LNH diffère de celui d'un enfant normal en termes de comportement, le manque d'admission aux écoles en raison de son hospitalisation et d'autres conséquences qui font de cet enfant un cas particulier

- Parmi les nouvelles thérapeutiques, les anticorps monoclonaux semblent ouvrir une nouvelle perspective, en particulier l'anti -CD20 déjà disponible pour les lymphomes de l'adulte .Pour l'instant son intérêt n'a pas été encore démontré pour les lymphomes pédiatriques ce qui motive pour une réalisation des études biologiques dans ce contexte non seulement pour la compréhension de la pathologie mais aussi pour un objectif de développement des méthodes thérapeutiques.

ANNEXE

Etude histologique et immunohistochimique dans le diagnostic des lymphomes non hodgkinien chez les enfants au niveau de l'hôpital Pr N.HAMOUD (Ex Parnet) 2019-2020

Fiche technique

I. IDENTIFICATION

1. **N° dossier**: I_____I
2. **Sexe** : I_I 1-Masculin 2-Féminin (Coder le sexe au moment du recueil).
3. **Date de naissance** : I__I__I I__I__I I__I__I__I__I Age : I__I__I ans
4. **Commune de résidence**: .....
5. **Wilaya de résidence**…….
6. **Date d'hospitalisation / consultation**: I__I__I I__I__I I__I__I__I__I

II.FACTEURS PREDISPOSANT A UN CANCER

1. Antécédents personnels: I_I (1=oui, 2=non)

o Affection génétique: I_I si oui préciser ……

- Cancers antérieures : I_I si oui préciser …….....

Localisation primitive: .....

Date du diagnostic: I__I__I I__I__I I__I__I__I__I

- Autres antécédents (maladie chronique): I_I, I_I 1-HIV I_I 2-EBV

2. Antécédents familiaux de cancer I_I, (1=oui, 2=non)

III. Diagnostic

Base de certitude diagnostique (plusieurs cases possibles)

I_I 1-**Cytologie**: I_I Sang I_I MO I_I Tumeur I_I LCR I_I Liquide d'épanchement

I_I ganglion

I_I 2-**Histologie**: I_I Tumeur I_I Métastase I_I MO I_I ganglion

I_I 3-**Immunohistochimie**

Type de marqueurs : ……..

I_I 4- **Génétique moléculaire** I_I 5- **Certificat de décès**

IV. Type histologique : LMNH agressif

☐ Lymphome de Burkitt

☐ LMNH B à grande cellules

☐ LMNH T anaplastique

☐ Lymphome lymphoblastique : ☐ phénotype B ☐ phénotype T

V. STADE D'EVOLUTION AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

☐ Stade: I_I 1- I I_I 2- II I_I 3- III I_I 4- IV

☐ Classification: I_I 1-Murphy I_I 2-Ann Arbor

☐ Envahissement médullaire : I_I 1.Oui I_I 2.Non Si oui, % de blastes I__I__I

☐ Envahissement viscéral) : I_I 1.Oui I_I 2.Non

Organe(s) envahi(s): I_I 1-Poumons I_I 2-Foie I_I 3-Os I_I 4-Autre

☐ Envahissement neuromeningé : I_I 1.Oui I_I 2.Non

VI. Manifestation clinique à l'admission

Etat général : ☐ Bon ☐ Moyen ☐ Conservé ☐ Altéré

Poids :…… Taille :…….. PC :……..

Signes généraux : ☐ Oui ☐ Non

Fièvre	☐	Douleurs abdominales	☐
Asthénie	☐	Sueur nocturne	☐
Vomissement	☐	Déchaussement des dents	☐
Diarrhée	☐		

VII. Examen clinique à l'admission

Examen cutanéo -muqueuse ☐

Examen pleuro pulmonaire ☐

Examen cardiovasculaire ☐

Examen de l'abdomino-pelvien ☐

Examen neurologique ☐

Examen ORL ☐

Examen Ostéo-articulaire ☐

Examen lympho-ganglionnaire ☐

Examen Para-clinique / Complémentaire :

- Formule numération sanguine (FNS) :

Globules blancs (GB) : …… Hémoglobine (HB) : ……. Plaquettes (PLQ) :…….

PNN : …… Lymphocyte :……..

- Examen biologique :

VS	☐ Normal	☐ Augmenté
CRP	☐ Normal	☐ Augmenté
LDH	☐ Normal	☐ Augmenté
Fibrogène	☐ Normal	☐ Augmenté
β 2- microglobuline	☐ Normal	☐ Augmenté

TRAITEMENT

☐ Date du début du traitement I__I__I I__I__II__I__I__I__I

☐ Type de traitement : I_I Protocole : (1=oui, 2=non)

Nom du protocole : ……

Séquences thérapeutiques

Chimiothérapie I_I (1=Oui, 2=Non)

Radiothérapie I_I (1=Oui, 2=Non)

Immunothérapie I_I (1=Oui, 2=Non)

Chirurgie I_I (1=Oui, 2=Non)

Allogreffe/Autogreffe I_I (1=Oui, 2=Non)

Date de la greffe I__I__I I__I__I I__I__I__I__I

SUIVI

☐Date des dernières nouvelles: I__I__I I__I__I I__I__I__I__I

☐**Situation** : I_I 1-Vivant I_I 2-Décédé I_I 3-perdu de vue

☐**Si vivant :** I_I 1-Rémission complète I_I 2-En rechute I_I 3-Maladie stable

I_I 4-Maladie progressive I_I 5-En cours de traitement I_I 9-Non précisé

☐**Si décédé** date I__I__I I__I__I I__I__I__I__I

Cause du décès: I_I 1-Tumeur primitive I_I 2-Complication iatrogène I_I 3-Second cancer

I_I 9-Non précisé I_I 4-Autre (préciser)

…….....

Lieu du décès : I_I 1-Hôpital I_I 2- Domicile

VII. ACTIVITES DE L'ENFANT AU COURS DE SA MALADIE

I_I 1-Scolarisation I_I 2- Activité culturelle I_I 3- Sport

VIII. SOURCE D'INFORMATION

1. 1- Hôpital : …….....…2- Service : ……

3- Enquêteur : …… I_I

Tableau 1 : Principales caractéristiques des lymphomes de l'enfant (**Hammas. N et al., 2018)**

	Hodgkin	**Lymphomes non hodgkiniens**			
Incidence	40 %	60 % des lymphomes pédiatriques			
Type histologique	Scléro-nodulaire (60%) Cellularité mixte (30%) Prédominance lymphocytaire (10%) Déplétion lymphocytaire (rare)	Burkitt	Lymphomes lymphoblastique	Lymphome diffus à grandes cellules	Lymphomes anaplastique à grandes cellules
Fréquence cellules impliquées	Cellule de Sternberg	50-60% B matures	25-35% Précurseurs T (précurseurs B)	< 10 % B matures	< 10 % T ou nulle (CD30)
Cytogénétique et biologie moléculaire		Tr. Impliquant les chromos. 8 (gène C-myc)	Tr. Impliquant les chromos .7ou14 (gène des récepteurs T)	Tr. Impliquant les chromos .8 ou 3	Tr. Impliquant les chromos 5 et 2
Clinique/Localisation	Cou (80%) Médiastin (60%)	Majoritairement abdominal (cervical en Afrique)	Thoracique (60%) (T) osseux/sous cutané (B)	Médiastinal, abdominal, osseux	Ganglionnaire, cutané
Survie globale à 5ans **Délai d'apparition de rechutes**	> 90 %	89-95 % Pendant la première semaine	70-80 % Au cours des 3 années suivant le traitement	± 90 % Exceptionnelles après 5ans de suivi	75-80 % Possible 5ans après le traitement initial

Tr = translocation, Chromos. = chromosome

Tableau2 : Classification des LMNH de type B **(Carol S. Portlock, 2012)**

Classification européenne/américaine(REAL) révisée et consensus OMS	
Formulation internationale	**Lymphomes B**
Faible malignité : -Petites cellules	LLC B lymphome à petits Lymphocytes. - Lymphome de la zone marginale annexée aux Muqueuses (MALT). - Lymphome du manteau.
Plasmocytoide folliculaire, à Petites cellules ou mixte.	Lymphome lymphoplasmocytaire. - lymphome folliculaires grades 1et 2. - Lymphome du manteau. - Lymphome de la zone marginale
Malignité intermédiaire : - Folliculaire à grandes C. - Diffus à petites cellules	Lymphome folliculaire grade3. - Lymphome du manteau. - Lymphome diffus centrocytique. - Lymphome de la zone marginale(MALT).
Diffus mixte - Diffus à grandes cellules	- Lymphome diffus à grandes cellules. - Lymphome diffus centrocytique. - Lymphome lymphoplasmocytoïdes. - Lymphome de la zone marginale(MALT). - Lymphome du manteau. Lymphome diffus à grandes cellules.
Malignité forte : - Grandes cellules Immunoblastique - Lymphoblastique - Lymphome de Burkitt	Lymphome diffus à grandes cellules. - Lymphome B Lymphoblastique. - Lymphome B Lymphome de Burkitt.

Tableau 3 : Classification des LNH de type T **(Carol S. Portlock, 2012)**

Classification européenne/américaine(REAL) révisée et consensus OMS		
Formulation internationale		**Lymphomes T**
Faible malignité	Petites cellules	- Leucémie chronique à cellules T. - Leucémie à grandes lymphocytes granuleux. - Lymphomes/leucémie à cellules T de l'adulte
Malignité Intermédiaire	Folliculaire à grandes cellules	-Leucémie chronique à cellules T. - Leucémie à grandes lymphocytes granuleux.
	Diffus à petites cellules	Lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte. - Lymphome angioimmunoblastique. - Lymphome angiocentrique.
	Diffus mixte	Lymphomes T périphériques. - Lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte. - Lymphome angioimmunoblastique. - Lymphome angiocentrique. - Lymphome intestinal T.
	Diffus à grandes cellules	- Lymphomes T périphériques. - leucémie à cellules T de l'adulte. - Lymphome angioimmunoblastique. - Lymphome angiocentrique. - Lymphome intestinal T.
Malignité forte	Grandes cellules Immunoblastique	Lymphomes T périphériques. - Lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte. - Lymphome angioimmunoblastique. - Lymphome angiocentrique. - Lymphome intestinal T.
	Lymphoblastique	- Lymphome à précurseurs T Lymphoblastique.

Tableau 4 : Classification OMS simplifiée des lymphomes (**PATTE.C, 2006)**

1. Lymphomes B
   1a. Lymphomes B immatures
      Leucémie/ lymphome lymphoblastique
1b. Lymphomes B matures
   - Pré-centre germinatif : cellule B naïve
     LLC/lymphome lymphocytaire
     Lymphome à cellules du manteau
   - Centre germinatif
     Lymphome folliculaire
     Lymphome diffus à grandes cellules B
     Lymphome de Burkitt
   - Post-centre germinatif
     Lymphome de la zone marginale (ganglion, rate, MALT)
     Lymphome lymphoplasmocytaire
     Leucémie à tricholeucocytes
     Plasmocytome

2. Lymphomes T
   2a. Lymphomes T immatures
      Leucémie/lymphome lymphoblastique
   2b. Lymphomes T /NK matures
   - Formes leucémiques et disséminées
     Leucémie prolymphocytaire T
     Leucémie/ lymphome à cellules à grains
     Leucémie /lymphome à cellule NK
     Leucémie/ lymphome T de l'adulte (HTLV-1+)
   - Lymphomes T cutanés
     Mycosis fongoïde
     Syndrome de Sézary
     Lymphome anaplasique à grandes cellules primitif de la peau
     Papulose lymphomatoide
   - Autres lymphomes extraganglionnaires
     Lymphomes à cellules T/NK de type nasal
     Lymphome T avec entéropathie
     Lymphome T γδ hépatosplénique
     Lymphome T sous-cutané de type panniculite
   - Lymphomes ganglionnaires
     Lymphome T angio-immunoblastique
     Lymphome T périphérique sans autre précision
     Lymphome T anaplasique à grandes cellules

En gras et en Italique, les lymphomes rencontrés chez les enfants.

Tableau 5 : Classification d'Ann Arbor des lymphomes non hodgkiniens **(Connors. JM, 2005)**

Stade I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire sus ou sous diaphragmatique ou territoire extra-ganglionnaire **IE.**
Stade II	Atteinte de 2 aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme, éventuellement associée à une atteinte extra ganglionnaire de contiguïté **IIE.**
Stade III	Atteinte ganglionnaire situées de part et d'autre du diaphragme, accompagné éventuellement d'une atteinte splénique **III s.**
Stade IV	Atteintes disséminées d'une ou plusieurs localisations extra ganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire (atteinte viscérale à distance d'un groupe (médullaire, hépatique, pulmonaire...).

- Le stade d'Ann Arbor est complété de : **(Connors. JM, 2005)**

La lettre **A**	en l'absence de signes généraux d'évolutivité (fièvre, hypersudation nocturne, amaigrissement de plus de 10%.
La lettre **B**	si présence d'au moins un signe général
La lettre **E**	si atteinte extra-ganglionnaire contigüe à une atteinte ganglionnaire

Tableau 6 : Principaux anticorps utilisés pour l'étude phénotypique des lymphomes sur coupes de tissus fixés et inclus en paraffine **(BROUSSE. N et al, 1997)**

Antigène de différenciation cellulaire (CD	Anticorps	Structures reconnues	Principale réactivité cellulaire	Intérêt en pathologie
CD20	L26	Epitope cytoplasmique des CD20	B	LMNH B
CD79a	HM57 JCB117	Chaîne MB1 de l'antigène CD79 associé aux Ig	B (y compris les plasmocytes)	LMNH B
κλαγμδ		Chaîne légère et lourdes des Ig	B	LMNH B plasmocytaire (monotypie)
CD3	PolyCD3	Chaîne ε de CD3	T	LMNH T
CD8	? CD8	Chaîne CD8	T CD8	
CD45R0	UCHL1	T200 restreint gp180	T, rarement B, G, M	LMNH T
CD43	MTI/DFTI	Leucosialine, gp95	T, rarement B, G, M	LMNH T, LMNH B du manteau, leucémie lymphoïde chronique
βF1		Chaîne β1 du récepteur Tαβ	T	
CD45		Antigène commun leucocytaire, T200	Leucocytes	Lymphomes, hémopathies
CD57	HNK1		NK, T	
CD68	KP1, EBM11		Macrophages cellules myéloïdes	LAM, rares tumeurs histiocytaires
CD15	leuM1	Haptène X	Myéloïdes, macrophages, Reed Sternberg	Maladie de Hodgkin
CD34	MYI10		Cellules souches hématopoïétiques cellules endothéliales	LA non anaplasique
Activation CD30	Ber-H2	Ki-1 (gp120)	T, B activés, Reed-Sternberg	Maladie de Hodgkin LMNH anaplasique
EMA				
Prolifération KI67	KI67, MIB1	KI-67	Cellules en cycle	Indice de prolifération
Oncogènes/anti-oncogènes bcl-2	Bcl-2 100	Protéine bcl-2	T, B sauf centres germinatifs	LMNHs folliculaires
P53	DO-7	Protéine p53 (normale, mutée)		
Bcl-1		Protéine bcl-1		? LMNHs du manteau
P80		Protéine ALK		? LMNHs anaplasiques
Autres LMP-1	CS1-4	Protéine de latence LMP-1 de l'EBV	Cellules infectées par l'EBV	Maladie de Hodgkin (40%) LMNH B, Immunodéprimés
EBNA-2	Pe2	Protéine de latence EBNA-2 de l'EBV	Cellules infectées par l'EBV	Certains LMNHs T
TIA1			T cytotoxiques, NK	Lymphomes T et NK
CNA-42ET CD35			Cellules réticulaires dendritiques	

Tableau 7: Protocole expérimental de l'IHC manuelle **(MURPHY. SB, 1980)**

Etapes	Durée
1-Déparaffinage	
Passage a l'étuve (60oC)	1nuit
Toluène	20min
Alcool absolu	15min
Rinçage a l'eau courante	10min
2-Technique	
Egoutter les lames	
Passage dans H2O2	10min
Rinçage a l'eau courante	10min
Passage au bain-marie (95oC) dans du tampon citrate	30min
Rinçage a l'eau courante	Passage rapide
Rincer avec du PBS	5min
Égoutter les lames et entourer les fragments par le PAP-PEN	
Mettre le bloquant sur le fragment et disposer les lames dans une chambre humide.	15min
Enlever le surplus du bloquant en secouant	
Application de L'AC primaire et disposer les lames dans une chambre humide.	1h
Egoutter les lames ; les mettre dans un panier	
Rinçage dabs du PBS	10min
Application de l'AC secondaire et disposer les lames dans une chambre humide	1h
Rinçage dabs du PBS	10min
Application de la peroxydase	15min
Rinçage dabs du PBS	10min
Egoutter les lames	
Application de quelques gouttes du DAB	30min
Rinçage a l'eau courante	10min
Egoutter les lames	
Application de l'hématoxyline	2min
Rinçage a l'eau courante	10min
3-Montage	

Tableau 11 : Protocoles de référence utilisés dans le traitement du lymphome non hodgkinien **(F.Garban et al., 2003)**

Abréviation	Médicaments
CHOP	Cyclophosphamide - Doxorubicine - Vincristine – Prednisone
R-CHOP	CHOP [Rituximab]
R-CVP	Cyclophosphamide- Vincristine-Prednisone [Rituximab]

Tableau 12 : Protocole GFAOP /LMB2001modifié **(Mamadou. T, 2006)**

Groupe A : Stade I réséqués et stade II abdominaux
2cures COPAD (2eme COPAD faite après récupération hématologique, en général <21 jrs après COPAD1)
Vincristine : 2 mg/m² (max. 2 mg) J1 et J6
Endoxan : 250mg/m²/12h J1, J2, J3
Adriamycine : 60 mg/m² J1
Prednisone : 60mg/m² PO en deux prises J1 à J5 puis arrêt sur 3jrs.

Groupe B : Stade I et II non réséqués, stade III stade IV
(Moelle osseuse<25% et SNC-)
COP, 2 COPADM, 2 CYM
.Préphase : COP
Vincristine : 1mg/m² J1
Endoxan : 300 mg/m² J2
Prednisone : 60 mg/m² P.O en 2 prises J1 à J7
Méthotrexate : 15mg (dose fonction de l'âge) IT J1
Hydrocortisone : 15mg (dose fonction de l'âge) IT J1
Evaluation : à J7 du COP, en cas de non réponse (RP<20%), le patient doit être traité selon le groupe C à partir du COPADM 1.
.Induction : COPADM 1 et COPADM 2
-Le COPADM 1est débuté à J8 du COP
Vincristine : 2 mg/m² (max.2mg) J2
Endoxan : 250mg/m²/12h J2, J3, J4
Adriamycine : 60mg/m² J2
Méthotrexate HD : 3g/m² en perfusion de 3h J1
Acide folinique : 15mg/m²/6h (total de 12prises) à débuter à 24h du MTX HD.
Prednisone : 60 mg/m² en 2prises J1 à J5 puis arrêt en 3jours.
Méthotrexate : 15mg (dose fonction d'âge) J2
Hydrocortisone : 15mg (dose fonction d'âge) J2
-Le COPDAM2 débuté dès récupération hématologique mais pas moins de 16jours après le début du COPADM 1 (COPADM2 débuté entre J18 et J21 du COPADM 1).

❖ **Consolidation** : CYM1 et CYM2

Le CYM1 est débuté dès récupération hématologique.
Méthotrexate HD : 3g/m² en perfusion de 3h J1
Acide folinique : 15gm/m²/ 6h (Total de 12 prises, à débuter à H24 du MTX HD)
Cytarabine : 100 mg/m² en perfusion de 24h J2 à J6
Méthotrexate : 15mg (dose fonction de l'age) IT J2
Hydrocortisone : 15mg (dose fonction de l'age) IT J2
Cytarabine : 30mg (dose fonction d'age) IT J7
Hydrocortisone : 15mg (dose fonction d'age) IT J7
Evaluation : Toute masse résiduelle ≥5cm à la sortie de l'aplasie du CYM1 doit être enlevé : si histologie -continuer avec CYM2
Si histologie +traitement selon le groupe C à partir de CYE1
Groupe C : Stade IV avec moelle osseuse ≥25 % et/ou SNC+
COP, 2COPADM, 2CYM, séquence1, séquence2, séquence 3, séquence4.

❖ **Préphase** COP

Vincristine : 1mg/m² (max 2mg)
Endoxan 300mg/m²
Prednisone : 60mg/m² PO en 2prise J1 à J7 Méthotrexate 15mg (dose fonction de l'âge) IT J1, J3, J5,
Hydrocortisone : 15mg (dose fonction de l'age) IT J1, J3 J5
Cytarabine 30mg (dose fonction de l'age) IT J1, J3, J5
Acide folinique : 15mg/m² 12h J2, J4
Evaluation à J7 du COP, en cas de réponse (RP<20%), le patient doit être considéré en échec.
Induction : COPADM1 ET COPADM 2
COPADM 1 débuté à J8 du COP
Vincristine : 1mg/m² (max 2mg) J1
Endoxan : 250mg/m² /12h J2 J3 J4
Adriamycine : 60 mg/m² J1
Méthotrexate HD : 8g/m² en perfusion de 4h J1
Acide folinique : 15mg/m² /6h (total 12 prises) à débuter à H24 du MTX HD
Prednisone : 60 mg/m² PO en 2 prises J1 à J5 puis arrêt en 3jours
Méthotrexate : 15mg (dose fonction de l'age) IR J2 J4 J6
Hydrocortisone : 15mg (dose fonction de l'age) IR J2 J4 J6
Cytarabine : 30mg (dose fonction de l'age) IR J2 J4 J6
COPADM2 Débuté la cure dès récupération hématologique avant J16 de COPADM12
Vincristine : 2 mg/m² (max 2 mg) J1, Endoxan : 500mg/m²/12h J2 J3 J4 , Adriamycine : 60 mg/m² J2
Méthotrexate HD : 8g/m² en perfusion de 4h J1
Acide folinique : 15mg/m²/6h (total 12 prises) à débuter à H24 du MTXHD
Prednisone : 60 mg/m² P.O en 12 prises J1 à J5 puis arrêt en 3jours
Méthotrexate : 15mg (dose fonction de l'age) IT J2 J4 J6
Hydrocortisone : 15mg (dose fonction de l'age) IT J2 J4 J6
Cytarabine : 30mg (dose fonction de l'age) IR J2 J4 J6

❖ Consolidation : CYVE1 etCYVE2

CYVE1 : Cure à débuter dès récupération hématologique mais avant J16 du COPADM2

Aracytine : 50g/m² en perfusion continue de 12h, de 20h à 8h le jour suivant J1 J5

Aracytine : 3 mg/m² en perfusion de 3h, de 8h a 11h J1 à J5

VP6 (etopogide) : 200mg/² en perfusion de 2h, de 14h à 16h J2 J5

CYVE2 : cure identique à CYVE2, à débuter dès récupération hématologique.

Evaluation : Toute masse résiduelle ≥5cm à la sortie d'aplasie du CYVE 2 doit être enlevée : si histologie-continuer les séquences

Si histologie + patient en échec thérapeutique

❖ Entretien Séquence 1 à 4

Séquence 1 :

Vincristine : 2mgf/m² (max 2mg) J1

Endoxan : 500mg/² J2 J3

Adriamycine : 60mg /m² J2

Méthotrexate HD : 8g/m² en perfusion de 4h J1

Acide folinique : 15mg/m²/6h (total 12 prises) à débuter à H24 du MTX HD

Prednisone : 60mg/m² P.O 2 prises J1 à J5 puis arrêt en 3jours

Méthotrexate : 15mg (dose fonction de l'age) IT J2

Hydrocortisone : 15mg dose fonction de l'age) IT J2

Cytarabine : 30mg (dose fonction de l'age) IT J2

Séquence 2 :

Aracytine : 50mg/m² /12h SC J2 à J5

VP6 150mg/m² J1 à J3

Séquence 3 :

Vincristine : 2 mg/m² (max 2 mg) J1

Endoxan : 500 mg/m² J1, J2

Adriamycine : 60 mg/m² J1

Prednisone : 60 mg/m² P.O en 2 prises J1 à J5puis arrêt en 3 jours

Séquence4 : même que **Séquence 2**

Evaluation en cours de traitement

Groupe B

1ère Evaluation à J7 du COP

2ème Evaluation après le CYM1

Groupe C

1ère Evaluation à J7du COP

2ème Evaluation après le CYVE1

ANNEXE DE RESULTATS

Année	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Total
Nombre de cas	08	09	02	00	05	02	11	01	38

Tableau 10: Répartition de l'échantillon selon l'année

Wilaya d'origine	Nombre de cas
ALGER	06
AIN-DEFLA	02
BEJAIA	02
BOUMERDES	05
BOUIRA	01
ADRAR	01
BISKRA	01
DJELFA	02
JIDJEL	02
MSSILA	04
MEDEA	01
El-Oued	01
TAMANRASET	01
TIARET	01
TISSEMSSILET	01
SOUK AHRAS	01
Non précisé	06

Tableau 11 : Répartition de l'échantillon selon la wilaya d'origine.

Age	[0-4[	[4-8[	[8-12[	[12-15]
Nombre	**02**	**18**	**12**	**06**

Tableau 12: Répartition des patients selon l'âge

Age	[0-4[		[4-8[		[8-12[		[12-15]		Total
Sexe	M	F	M	F	M	F	M	F	
nombre	01	01	15	03	10	02	05	01	38

Tableau 13 : Répartition des patients selon le sexe et l'âge

Niveaux d'éducation	Effectif	Pourcentage (%)
Non scolarisé	**15**	**39.47**
Scolarisé		
Primaire	**15**	**39.47**
Moyen : CEM	**07**	**18.42**
Seconde	**01**	**2.63**

Tableau 14 : Répartition des patients en fonction de leur niveau éducatif

Localisation	Nombre de cas (fréquence)	Pourcentage (%)
Abdominal	**16**	**42.10**
Thoracique	**10**	**26.31**
ORL (Cavum, amygdale)	**09**	**23.68**
Ganglion périphériques	**01**	**2.63**
Non précisé	**02**	**5.26**
Total	**38**	**100%**

Tableau 15 : Répartition selon la localisation primitive des LMNH.

Degré de consanguinité	Fréquence	Pourcentage (%)
1er degré	00	00
2ème Degré	02	5.26
3ème Degré	02	5.26
Absence de consanguinité	28	73.68
Non précisé	06	15.78
Total	**38**	**100**

Tableau 16: Répartition selon le degré de consanguinité de parents

ATCD	Fréquence	Pourcentage (%)
Aucun	**23**	**60.52**
Familiaux	**05**	**13.15**
Personnels	**02**	**5.26**
Familiaux et personnels	**03**	**7.89**
Non précisé	**05**	**13.15**
Total	**38**	**100**

Tableau 17: Répartition selon les ATCD familiaux /personnels

Adénopathies	ADP superficielles			ADP profondes		Absentes (RAS)
	Cervicales	**Axillaires**	**Inguinales**	**Médiastinales**	**Abdominales**	
Nombre de cas	**13**	**05**	**04**	**00**	**04**	**12**

Tableau 18: Répartition de l'échantillon selon la localisation des ADP

Etat général à l'admission	Effectif	Pourcentage
Bon	**06**	**15.78**
Moyen	**02**	**5.26**
Conservé	**14**	**36.84**
Altéré	**08**	**21.05**
Non applicable	**08**	**21.05**
Total	**38**	**100**

Tableau 19 : Répartition selon l'état général à l'admission des patients

Années	*LNH*	*Lymphome de Burkitt*	*Lymphome lymphoblastique*	*LDGC*
2013	**08**	**06**	**02**	**00**
2014	**09**	**07**	**02**	**00**
2015	**02**	**00**	**01**	**01**
2016	**00**	**00**	**00**	**00**
2017	**05**	**03**	**02**	**00**
2018	**02**	**01**	**00**	**01**
2019	**11**	**07**	**03**	**01**
2020	**01**	**01**	**00**	**00**
Total	**38**	**25**	**10**	**03**

Tableau 20 : Répartition des LMNH avec les différents types selon l'année

Types de LNH pédiatrique	Nombre de cas (Fréq)	Pourcentage (%)
Lymphome de Burkitt	**25**	**65.78**
Lymphome Lymphoblastique	**10**	**26.31**
Lymphome diffus à grandes cellules	**03**	**7.89**
Total	**38**	**100**

Tableau 21 : Répartition selon les types histologique des LMNH pédiatriques

	Lymphomes non hodgkiniens (fréquence)			
Age	**Burkitt**	**Lymphoblastique**	**LDGC**	**Total**
[0-4[	**02**	**00**	**00**	**02**
[4-8[	**13**	**04**	**01**	**18**
[8-12[	**07**	**03**	**02**	**12**
[12-15]	**03**	**03**	**00**	**06**
Total	**25**	**10**	**03**	**38**

Tableau 22 : Répartition des types de LMNH selon l'âge

Stades	Fréquence	Pourcentage (%)
I	**01**	**2.63**
II	**05**	**13.15**
III	**19**	**50**
IV	**04**	**10.52**
Non applicable	**09**	**26.31**
Total	**38**	**100**

Tableau 23: Répartition des stades des LMNH selon la classification de Murphy

Phénotype	Nombre de cas	%
B	**35**	**92.10**
T	**03**	**7.89**

Tableau 24 : Répartition selon le phénotype des LMNH

Patients	Diagnostic histo-immunohistochimique de confirmation positive des cas
Cas nº 1 : Lymphome de Burkitt leucémisé LAL3	Aspect cytologique : En faveur de lymphome de Burkitt leucémisé Immunophénotypage : HLA DR+, CD45+, CD19+,CD20+, CD22+, IGM+, CD10+, CD79a+ avec des marqueurs lymphoïdes T et myéloïdes négatifs dont les résultats sont en faveur de lymphome de Burkitt. TDM cérébrale : Volumineuse masse au niveau de la grande aire sphénoïde, soit métastase spléno-orbitaire gauche, soit lymphome de Burkitt leucémisé stade IV (LAL3)
Cas nº 3 : Lymphome de Burkitt leucémisé LAL3	Aspect cytologique : En faveur dune leucémie aigue d'allure lymphoblastique Immunophénotypage : Prolifération blastique CD45positif (CD45+) exprimant les marqueurs lymphoïdes B suivants : CD19+ faible intensité, CD10+, CD20+ avec IGM de surface positif (IGM+). Les marqueurs lymphoïdes T et les marqueurs myéloïdes sont tous négatifs donc les résultats sont en faveur de lymphome de Burkitt. Biopsie ganglionnaire confirme que les aspects morphologiques et immunohistochimiques sont en faveur d'un lymphome de Burkitt. Le patient présente un lymphome de Burkitt leucémisé stade IV (LAL3) avec un syndrome de lyse tumoral.
	Aspect histologique : En faveur de lymphome lymphoblastique

Cas nº 4 : Lymphome lymphoblastique B	B selon la classification de l'OMS 2017 Immunophénotypage : CD3+, CD79a+, TdT+, CD22+, CD 20++ fortement positif avec intense diffuse des cellules tumorale, les marqueurs T et myéloïdes négatifs. Les résultats qu'il s'agit d'un lymphome lymphoblastique B.
Cas nº 5 : Lymphome lymphoblastique B	Aspects histologique : En faveur de lymphome non Hodgkinien B Immunophénotypage : CD45+, CD3+, CD79a+, CD10+ , CD20+,TdT+, Ki67+ avec une négativité pour les marqueurs lymphoïde T et les marqueurs myéloïdes. Les résultats sont en faveurs d'un lymphome lymphoblastique B. Le patient présente un LNH lymphoblastique B, stade III de Murphy compliqué d'un syndrome de cave supérieur, d'un épanchement péricardique, pleural de grande abondance et de thromboses profondes
Cas nº 7 : Lymphome lymphoblastique T	Aspect cytologique : Une cytologie maligne à localisation pleurale d'un processus lymphoblastique Immunophénotypage lymphocytaire : Profil immunophénotypique est celui de cellules T : CD2+, CD5+, CD7+, CD1a+,CD3cyt+ et de surface : CD4+ avec CD56 et CD10 négatifs , absence d'expression des marqueurs lymphoïdes B (CD19 ,CD20, CD22,CD23,CD24,CD79a) et d'immaturité donc un diagnostic en faveur de lymphome lymphoblastique de type T.
Cas nº 8 : Lymphome de Burkitt	Histologie : Etude cytologique est fortement évocatrice d'un lymphome non Hodgkinien de Burkitt à localisation plurale Immunophénotypage : Prolifération blastique CD45+, HLA DR+ exprimant les marqueurs lymphoïdes B : CD19+, CD10+, CD20+, CD22+, CD79a, IGM intra cytoplasmique positif, les autres marqueurs lymphoïdes T et myéloïdes sont très absents .A noter par ailleurs que l'IgM de surface n'a pas pu être mise en évidence dont l'aspect immunophénotypique est compatible avec un lymphome B.
Cas nº 11 : Lymphome de Burkitt	Histologie : une biopsie pratiquée objective un lymphome de Burkitt Immunophénotypage : CD79a+, Bcl-6+, CD20etCD45 avec un positivité membranaire intense et diffuse, Tdt, AE1/AE3, Bcl-2, CD5, les marqueurs T et myéloïdes sont tous négatifs, les résultats sont en faveur de lymphome de Burkitt ▪ Conclusion histopathologique et profil IHC en faveur d'un lymphome de Burkitt maxillaire gauche.
Cas nº 12 : Lymphome de Burkitt	Histologie : Cytologie bénigne en faveur d'un lymphome de Burkitt Immunophénotypage : Population blastique CD45+, DR+ exprimant les marqueurs lymphoïdes B : CD19, CD10, CD20 et CD79a, les marqueurs lymphoïdes T et myéloïdes sont tous négatifs

	▪ L'expression de CD45 associé à une expression aussi forte de CD20 et également la positivité du CD19et CD79a : il s'agit d'un lymphome de Burkitt. ▪
Cas nº 18 : Lymphome lymphoblastique B	Aspect cytologique : En faveur d'une infiltration ganglionnaire de blastes Immunophénotypage : la lignée B montre une positivité pour : CD19, CD22, CD20, CD79a et CD10, une négativité d'expression de marqueurs lymphoblastique T , un phénotype compatible avec un lymphome lymphoblastique B .
Cas nº 19 : Lymphome diffus à grande cellules B (LDGCB)	Aspect histologique : Indique qu'il s'agit d'une prolifération tumorale indifférenciée de nature lymphoïde Immunophénotypage : CD 19+, CD 20+, CD 22+ et CD79a+ tandis que les marqueurs T et myéloïdes avec CD 3, CD 5, TdT et la cytokératine (AE1-AE3) sont tous négatifs. Ces aspects morphologiques et immunohistochimiques sont compatibles avec une infiltration de la paroi iléale par un LMNH diffus à grandes cellules de phénotype B.
Cas nº 26 : Lymphome lymphoblastique B leucémisé (LAL3)	Histologie : Evocatrice confondue entre une leucémie aigue et un lymphome de Burkitt Immunophénotypage : Prolifération lymphoblastique B CD45 faible intensité positive pour les marqueurs suivants : CD34+, DR+, CD10+, CD22+, CD19+.Pour les marqueurs T : ▪ on note par ailleurs l'expression du CD33 et CD25 donc phénotype compatible avec une leucémie aigue lymphoblastique B (LALB) commune. ▪ Présente un lymphome leucémisé à traiter comme LAL à haut risque
Cas n º 35 : Lymphome de Burkitt	Histologie : Une cytologie qui montre un épanchement métastatique en faveur d'un LMNH de type histologique Burkitt Immunophénotypage : Population blastique CD45+, DR+ exprimant les marqueurs lymphoïdes B : CD19, CD10, CD20 et CD79a, les marqueurs lymphoïdes T et myéloïdes avec CD3 et TdT sont tous négatifs. Un profil d'IHC en faveur d'un lymphome de Burkitt

Tableau 25: Corrélation histo-immunohistochimique dans le diagnostique positif des LNH (n=12 patients)

Références bibliographiques

Abraham L., Kierszenbaum. Histologie et biologie cellulaire. 2006 **;** 289-290.

Amal BOUKHRISSA. Lymphomes Non Hodgkinien, Expérience du service de médecine interne-centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès, 2013

Aminata Coulibaly, Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des lymphomes au service d'anatomie et cytologie pathologiques à l'université des sciences, des techniques et des technologies du Bamako-Mali, Thèse ; 2015

ANNE. GILLES .V, OLIVIER .H, et al. Les lymphomes malin no hodgkiniens ; Institut Gustave-Roussy, Janvier 2004.

Averill LW, Acikgoz G, Miller RE, Kandula VVR, Epêlman M. Update on pediatric leukemia and lymphoma imagining. Semin Ultrasound CT MRI 2013 ; 34 :578-599.

Azhari M. Les lymphomes malins non hodgkiniens des os maxillaires .Thèse en médecine dentaire de Faculté de médecine dentaire de Rabat. 2007.

Bachra Choufi et Kaïss Lassoued. Revue de John Libby Eurotext, hématologie, Thymus et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, Volume 18, numéro 5, Septembre-Octobre 2012

BENHAYOUNE KHADRAOUI. K Les lymphomes B diffus à grandes cellules Expérience du laboratoire d'anatomie pathologique de CHU Hassan II Fès A propos de 64 cas. Juin 2015.

BERNARD A, MURPHY SB, MELVIN S et al. Non-T, non-B lymphomas are rare in childhood and associated with cutaneous tumor. Blood, 59 : 549-554, 1982.

Bernard Lévy .Lymphangiogenèse, bases physiologiques et approches physiopathologiques, volume 2, numéro 5, Septembre-octobre 2016

BLASCO Hélène. Facteurs pharmacocinétiques et variabilité de réponse aux médicaments utilisés dans le traitement des lymphomes. Thèse doctorat Med ; Université de Toulouse 2008, P14/180.

Bosly et Coiffier. Données récentes concernant l'épidémiologie des lymphomes non hodgkiniens Pathos. Biol. 1997 ; 45 : 449-452

Bouabdallah K, Milpied N. Actualités sue les lymphomas malins non hodgkiniens .Bull Cancer, 2007; 94:43-52.

Boudhar A. Les lymphomes non hodgkiniens de l'enfant aspects épidémiologiques, Histopathologiques et évolutifs (à propos de 36 cas) thèse médecine 2013 université Sidi Mohammed ben abdallâh faculté de médecine et de pharmacie

Breschet G. Le système lymphatique .Thèse de médecine, Paris .1836 **;** 2 - 5.

BROUSSE, N., GAULARD, P., and PEUCHMAUR, M., Méthodes histologiques et immunohistochimiques d'étude des lymphomes, in Lymphomes : lymphomes non hodgkiniens et maladie de Hodgkin, P. Solal-Céligny, et al. Editors. 1997, Frison Roche: Paris. p. 90-111.

BURKITT. D .African lymphoma .Observations on response to vincristin sulphate therapy. Cancer, 1967,20 :756-759

C. KEMPENEERS ET COLL. Etude rétrospective des lymphomes de l'enfant : à propos de 27cas traité dans une même institution. Rev Med Liege2005; 60 : 11 : 855-862

C.A. Burnett, Halperin, W.E. Lalich, N.R.Sestito, J.P. 1994. Mortality among fire fighters: a27statesurvey. Am.j.Ind.Med, 26:831-833

C.KALIFA, O.OBERLIN, F.PEIN, O.HARTMANN, J. LEMERLE. Cancers de l'enfant, Lymphome malins non Hodgkiniens de l'enfant, et maladie de Hodgkin p 157-186. Flammarion SA, 2008.

Carol S. Portlock. Maladies hématologiques: lymphome non hodgkin. CECIL: Traité de médecine interne, chap.145, p. 942-946.

CAROL. S .PORTLOCK et JOACHIM YAHALOM. Maladie de Hodgkin. In : J.CLAUDE, FRED PLUM.CECIL : traité de médecine interne 1ere édition française, Parie Flammarion Med Science ; 1997 ; p 947-54

CASASSUS PH., Manifestations hématologiques révélatrices des cancers .Cancers : évaluation, traitement et surveillance. JM Andrieu & P Colonna Ed. ESTEM, Paris 1997.

CHASSAGNE-CLEMENT C., BLAY J.Y, TREILLEUX et al. Epidémiologie des LMNH : Données actualisées. Bull. Cancer 1999 ; 86, 6 : 529-36

Chatelaine E. Cours d'Anatomie première année de deuxième cycle d'études fondamentales vétérinaires .2001.

CHESON BD, HORNING SJ, COIFFIER B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol1999; 17: 1244-53

Christelle Gamache, Les lymphomes Hodgkin et Non-Hodgkiniens.

Chung EM, Pavio M. Pediatric Extranodal lymphoma. Radiol clin N am 54(2016) 727-746.

Coiffer B. Lymphomes malins non hodgkiniens. Manuel pratique d'hémato-cancérologie et de chimiothérapie. Chap.27, p.535-549. Editions Frisson-Roche, Paris 1996

Collège Français des Pathologistes (CoPath), Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine, 2012.

Connors JM. Radioimmunotherapy, Hot new treatment for lymphoma .N Eng J Med, 2012

COPPES MJ, PATTE C, COUANET D et al. Childhood malignant lymphoma of bone. Med Pediatr Oncol, 19 : 22-27,1991.

Coujard R., Poirier J., Racadot J. Précis d'histologie humaine.1980 **;** 4 **:** 381-385
D. Sommelet, J. Clavel, B. Lacour. Épidémiologie des cancers de l'enfant. Springer Verlag France, 2009

Dany Leclers, et al. Vaisseaux lymphatiques et cancer, synthèse dans MEDECINE/SCIENCES 2005 ; 21 : 737-40

DeKerviler E., Tassy D., Solal-CELIGNY P . Bilan d'extension des lymphomes non hodgkiniens in lymphomes. Troisième édition. Ed. Frison-Roche, Paris .1997 ; 152- 61.

Delmer A. Séméiologie Hématologique: Adénopathies. CHU Reims, 2009.

Dennis Wright, Patricia McKeever, Richard Carter. Childhood non-Hodgkin lymphomas in the United Kingdom: findings from the UK Children's Cancer Study Group, clin pathol 1997;50:128-134.

Derbel M., Ben Zina Z., Sellami D., et al**.** Exophtalmie et cécité révélant un lymphome malin non hodgkinien ethmoido-maxillaire à cellules T. J.Fr.Ophtalmol., 1999 ; 22, 5, 566-570 © Masson,

Diallo D. A, Cissoko L. S., Cissoko Y., Diallo Y.et al, Epidémiologie actuelle des hémopathies malignes dans les services d'hématologie oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du Point G, Bamako, Mali. Mali Médical 2005, p. 1-8, Tome XX, N° 4.

DirrisksonT. Précis d'anatomie et physiologie. 2007 **;** 4 **:** 868-887 Disponible sur : https://bio.m2osw.com/gcartable/cardiologie/lymphe.htm

DONADIEU J, PATTE C, KALIFA C, LEMERLE J. Diagnostic and therapeutic problems posed by malignant non Hodgkin lymphoma of renal origin in children. A propos of 7 cases. Arch. Fr Pediatr ,49 :699-704, 1992.

Drouet D, Cahu X, Pointreau Y, et al. Lymphomes malins non hodgkiniens. Cancer Radiothérapie, 2010 ; 14 :210-229.
EL HASSANI FERDAOUSS. L'apport de l'immunohistochimie dans le cancer gastrique. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, 2019

EL HASSANI FERDAOUSS. L'apport de l'immunohistochimie dans le cancer gastrique. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, 2019

Elsevier Masson SAS. 2009; 13-013-A-20: 1-23.

Emilie BERGEREAU. Rôle des LT-CD8+ dans l'auto-immunité du SNC: Influence des autres effecteurs de l'immunité adaptative, thèse de doctorat, l'Université Paul Sabatier – Toulouse III ; 22 Septembre 2010.
Estelle B . Lymphome malins non Hodgkiniens chez l'enfant, société canadienne, 2017

F. Aubert, P. Guittard. 1995. L'essentiel Médical de poche .hématologie. Ed. Marketing/Ellips : 350-419.

F.Garban, C.Barro . Guide pratique d'hématologie.113-118.2003

F.Lefrère .Hématologie et transfusion, 2006, p155-157.

Farrier J, Dinerman C, Hoyt DB, et al. Intestinal Lymphoma Causing Intussusception in HIV Patient: A Rare Presentation. Current Surgery, 2004; 61:386-389.

Fattorusso V., Ritter O. Hématologie: Lymphomes malins non hodgkiniens. Vademecum clinique du diagnostic au traitement, p.565-568. ©Masson, 2004

FELIX REYES, Démarche diagnostique initiale : Les lymphomes malins non hodgkiniens 2001 ; page 110.

Ferlay J, Shin H, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in2008:
France lymphome espoir : Comprendre les lymphomes non hodgkiniens guide d'information pour les patients et leurs proches Edition septembre 2011. Disponible sur : www.francelymphomeespoir.fr

Frappaz D., Bouffet E., Philip T. Le lymphome de Burkitt. Manuel pratique d'hémato-cancérologie et de chimiothérapie. Chap.27, p.550-557. Editions Frisson-Roche, Paris 1996.

Freemont AJ. A possible route migration in to disease tissues. J Clin Pathol, 1983;

GENTON C.Y .L'immunohistochimie : Son principe, ses applications et ses limites. Clin Mother Child Health2006; Vol 3, N° 1 : 477-481GLOBOCAN 2008. Int J Cancer, 2010.

Gregory S. Travlos. Sage journal, pathologie toxicologique, Structure, fonction et histologie normales de la moelle osseuse ; Volume: 34 issue: 5, page: 548-565.2006.

Grulich. A, Vajdic, C.M., The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. Pathology, 2005. 37(6): p.409-419

Guide des patients, comprendre les lymphomes non hodgkiniens France espoir Edition 2019.

Hamladji RM. Inteter des premieres études épidémiologiques s'effectuées sur une période de 10 ans (1995 à 2004) en Algérie dans le domaine de l'hématologie; Revue Algérienne d'hématologie, 2009; 2: 2-3.

Hammas N et al. Pediatric lymphomas. Revue marocaine de santé publique, 2018, vol 5, n 8.

Hardivilliers, Q. Comparaison de l'épidémiologie et de l'étiologie des lymphomes malins non hodgkiniens humains et canins .Place particulière du virus d'Epstein-barr. Ecole nationale vétérinaire de Lyon. 2007

HARRIS NL, JAFF ES, DIEBOLD J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseuses of the hematopoietic and lymphoid tissues : report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie. November 1997. J Clin Oncol, 1999,17 :3835-3849.

HARRIS NL, JAFF ES, STEIN H et al. A revised European American classification of lymphoid neoplasms : a proposal from the International Lymphoma Study Group .Blood, 1994,84 :1361-1392

Herbrecht R. Lymphomes non hodgkiniens. P.381-388, Université Louis Pasteur de Strasbourg (ULP), Faculté de Médecine: http://www-ulpmed.u-strasbg.fr; visité le 30/07/2017.

I. Magrath. The pathogenesis of Burkitt lymphoma. Adv cancer Res, 55: 133-270,1990
Isabell Q. Description anatomique et histologique, physiologique du système lymphatique. 2010 Presse Med. Elsevier Masson SAS **;** 39 : 1269-1278

J.El cheikh, H.Sklab. Le système lymphatique. Unité de transplantation et de thérapie Cellulaire, Département d'hématologie, Institut Paoli –Calmette ; 11 : 5-68.2014

Jean-François Nicolas. . IMMUNOLOGIE MEDICALE DC1-UFR. Chapitre I : Le système lymphatique. Lyon-Sud (Tiré de l'ouvrage : Anatomie et physiologie humaine, Elaine M. Marieb). 2005

Jean-François NICOLAS. Immunologie médicale DC1 – UFR Lyon-Sud / chapitre 1 : système lymphatique.
Jean-Noël Bastie. Bilan d'une adénopathie, service d'hématologie, CHU Dijon et unité Insem 866, faculté de médecine, 2014.

José A. Ramos-Vara. Principles and Methods of Immunohistochemistry. Méthodes Mol Biol ,2017; 1641: 115-128

Kaiser J. M. Revue d'évaluation sur le traitement: Prévention et traitement des principaux effets indésirables lié au cancer et à son traitement. Dossier du CNHIM 2001, tome XXII, 1-2, p.45-64.

KHOURY MB, GODWIN JD, HALWORSEN R ET COLL, Role of chest city CT in Non-Hodgkin's lymphoma. Radiology 158 : 659-662, 1986

Korchi M A .Le lymphome primitif des surrénales. Thèse du doctorat de l'université Mohamed-Suissi, Rabat **.**1983 **;** 3-4

L. Guglielmi. Immunité des muqueuses. Science, Médecine, Immunologie, January 16, 2018

L.Goldman, AI.Schaefer. Cecil Médicine Cancérologie, 2013 ; 24: 29-115

La maladie de Hodgkin- Fondation contre le cancer. 04P. Disponible sur : www.fondationcontrelecancer.be

La situation du cancer en France en 2011. Institut National du Cancer; 2011. 320p

LEMERLE M.GERARD-MARCHANT R et all .Naturel history of non Hodgkin's malignant lymphomata in children. A retrospective study of 190 cases. Br J Cancer, 1975,31(suppl.2) :324-331.

Les cellules immunitaires et les organes lymphoïdes, cours pharmacie Disponible sur : http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoides.html

Ligue Suisse contre le cancer. Lymphome non hodgkinien, 2011

Lohri A, Jost L, Landmann C, et al. Les lymphomes malins (3ème partie).Forum Med
Lymphome malins ITEM N 164 : diagnostic d'un lymphome malin
Lymphomes non hodgkiniens: Les organes Lymphoïdes URL: www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du sang/lymphomes-non-hodgkiniens.htm

M. MIGAUD.et al. Contrôle neuroendocrinien de la reproduction chez les mammifères, INRA Prod. Anim., 2016, 29 (4), 255-266.

M. Poirée, N. Sirvent. Cancers de l'enfant : particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques ; Service de Pédiatrie, Unité d'Onco-hématologie, CHU Nice), Février 2006

M.Anonya, D.Moudal., News Medical, life Sciences. 2014**.** Histoire de lymphome Hodgkinien ; 9 : 16-21.URL : www.news-medical.net/health/Hodgkins-Lymphoma-History-(French).aspx).

M.BA ALY AMADOU. Aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques des lymphomes malins non hodgkiniens chez l'enfant à l'Unité d'Oncologie Pédiatrique du CHU-Gabriel TOURE.2017

M.BRADAI, H. ABID, M. JARRAYA, et al, apport de l'imagerie dans les manifestations thoracique des Lymphomes, à propos de 30 cas. Observation 3.

M.Pluot, V.Cahn et A.Ducasse. Immunohistochemistry in ophtalmic pathology : Applications and limitations .J.Fr.Ophtalmol . 2006, 29,8 :946-956.

Magda A., Benboukeir .L, *et al*. Référentiels Onco-Centre : Onco-hématologie. 2009.
Magrath IT. Malignant Non-Hodgkin's lymphomas in children. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric Oncology. 2nd éd. Philadelphia: JB Lippincott, 1993:537-75.
Mahmoud Al-Azab. Anatomy of the Immune &Lymphatic System.2017

Mamadou Togo. Aspects épidémiocliniques et thérapeutique du lymphome de Burkitt dans le service de pédiatrie du CHU GABRIEL Touré à Bamako.2006

Marie-Éva Laurencet, Omar Kherad, et al.Revue médicale Suisse **;** Diagnostic, prise en charge et traitement du chylothorax ; volume 12. 245-249.2016

MAYO Katia. Microbes, Immunité et Vaccination , Cellules immunes et organes lymphoïdes , Organes lymphoïdes primaires et secondaires ; instituts français de l'éducation.2018.
Mcgregor D. Risque de lymphome non hodgkinien chez le pompier. Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail. 2007 **;** 0820-839.

McLafferty E et al (2012) The lymphatic system. Nursing Standard. 27, 15-17, 37-42
MECIFI Raouda et al. Les lymphomes malins non hodgkiniens chez l'enfant : Profil épidémiologique et évaluation thérapeutique au centre Emir Abdelkader d'Oran de Janvier 2000au Décembre 2009.Journal d'épidémiologie de santé public, Nº 16, Mars 2016.

Médecine clé .Le système lymphatique chapitre 6/ lymphe et vaisseaux lymphatique P 139, Mai 7,2017

MURPHY SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non Hodgkin's lymphomas : Dissimilarities from lymphomas in adults. Semin Oncol, 1980,7 :332-339.

Najman, Verdy E, Porton G Et Isnard F. 1994. HÉMATOLOGIE (précis des maladies du sang), Tome II (page 106). ISBN 2-7298-4419-8.Paris

Network (HMRN):a new information strategy for population based epidemiology and health service research. Br J Haematol, 2010 ; 148, 739–753
Nicole B et Julie B. Pathologie lymphoïde : Les lymphomes et leurs diagnostics différentiels. Sauramps Medical, 2014 : 17-200.

NIH : Institue national du cancer ; Termes du dictionnaire du cancer NCI, définition de la moelle osseuse. Disponible sur : https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/bone-marrow.

Oinonen, K. Franssila, Teerenhovi, K. Lappalainen and E. Elonen, Mantle cell lymphoma: clinical features, treatment and prognosis of 94, patients; Eur J cancer;1998, 34:329-336.

Ouedraogo S. Devenir des patients souffrant de lymphome de burkitt stades III ou IV pris en charge selon le protocole lmb09 dans le service de pédiatrie du CHU-YO du 15 mars 2009 au 14 mars 2012. Thèse méd., Ouagadougou 2013

P. Hordé. Lymphome (cancer du système lymphatique) symptômes et traitement, 2016, p206-218Paris.

PATTE.C. Les lymphomes malins non-hodgkiniens de l'enfant, Oncologie, volume n 8: 543–545.2006

Quero L., Hennequin C., Brice P. Place de la radiothérapie dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens. Cancer Radiother. 2009 **;** 13: 471-480.

R.S.Hellman, K.A.Ault, H.M.Rinder. Hématologie en pratique Clinique .264-269.2007

Richard A. Goldsby, Thomas J. Kindt et Barbara A. Osborne. KUBY IMMUNOLOGY4ème édition 2000. Chapter 2 Cells and Organs of the Immune System**,** P : 24-56.

Robison LL. General principles of the epidemiology of childhood cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 2nd éd. Philadelphia: JB Lippincott, 1993:3-10.

Roman E, Smith, AG. Epidemiology of lymphomas. Histopathology, 2011; 58:4-14.

Ronot X, Grunwald D, Mayol JF, Boutonnat J. La cytométrie en flux. Paris : Éditions Tec & Doc, 2006 ; 457 p. (L'immunophénotypage lymphocytaire).

Russano G., .Laurant C., .Lamant L., *et al* **;** Classification histopathologie, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens. EMC

S. Zeggai, N. Harir, H. Touhami, et al. Epidemiology and pathological profile of lymphomas of the adults in the Algerian West: a report about 1,544 cases. Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer volume 5, pages127–132(2013)

S.E.Jaffe. H.Stein, et al, **.**Pathology and genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues.2007
SALLES. G. Les lymphomes malins de hodgkin et les non hodgkiniens, octobre 2011.
Sally Roberson, B.Sc. News Medical, life Sciences, Hodgkin's Lymphoma Pathology

SANDLUND J.T., DOWNING J.R., CRISTW.M. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. N. Engl. J. Med. 1996; 334, 19: 1238-48

SELMA DAOUDI, Le rôle du RITUXIMAB dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens de type B Thèse, Université Mohammed V, Faculté de médecine et de pharmacie ; Rabat 2006

Smith A, Roman E, Howell D, et al. The Haematological Malignancy Research
Solidaris mutualité, corps-cité .Le corps .Système lymphatique, circuler partout .Disponible sur : https://www.corpscite.be/xml/sites-IDC-2103-SITE-2064-IDD-3703-IDS-3277-.html

Sonia Berrih-Aknin, Bruno Eymard . Revue de John Libby Eurotext, médecine thérapeutique. Thymus et pathologies. Volume 5, numéro 7, Août - Septembre 1999.

Steven M. Lewis, **Adam Williams** et **Stephanie C. Eisenbarth.** Structure-function of the immune system in the spleen, SciImmunol. 2019 March 01; 4(33)

Stevens. , Lowe. Histologie humaine 3ème édition .2006 **;** 134-140 Suisse, 2004; 36 :827-834.

Thea Magrone et Emilio Jirillo. Development and Organization of the Secondary and Tertiary Lymphoid Organs: Influence of Microbial and Food Antigens. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2019;19(2):128-135

THIBAULT, SCHNEIDER MAURICE, Anémie et lymphome, Bulletin du cancer 2005 ; Vol 92, N° 5, page : 429-431

Tomislav. M. Non hodgkin lymphoma history. Disponible sur : URL : https://www.news-medical.net/health/Non-hodgkin-lymphoma-history.aspx

Tompkins M. Hudson L. Hamilton W. Atlas of feline anatomy for veterinarians

V.L.C. research – OPHYS : physiologie humaine, d'hygiénisme et de santé. Anatomie, les capillaires lymphatiques, disponible sur:https://blogglophys.wordpress.com

V.Ribrag, V.Camara-Clayette, J.Bosq, Y.Vasstezky. Lymphome de Burkitt. EMC-hématologie, Volume 7, n º4, Novembre2012.

VASSAL. G, GEOERGER. B et PEIN. F. Cancers de l'enfant, chimiothérapie des cancers de l'enfant p : 30-47. Flammarion SA, 2008

WAKIM A, HELARDOT PG, SAPIN E. The sergeon facing malignant Non-Hodgkin's lymphoma of the abdomen in children. Chir Pediatr, 30 :197-200, 1989

Y. Ladjadj, T. Philip, GM. Lenoir, et al. Abdominal Burkitt type lymphomas in Algeria. Br J Cancer 1984, 49: 503–512

Y.Attari. Hôpital militaire universitaire régionale, Constantine, service d'hématologie. 2014. Rapport de stage sur le lymphome (LNH, HDK), 5 : 2-48.

Young JL, et al. Cancer incidence, survival and mortality for children younger than age 15 years. Cancer 1986; 58:598-602.

Zahran. S Caractéristiques cliniques et épidémiologiques des lymphomes malins non hodgkiniens (à propos de 1104) Thèse, Faculté de médecine et de pharmacie de rabat, 2003