

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE	1
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.....	3
I EPIDEMIOLOGIE.....	4
I-1 Incidence des LMNH de l'enfant dans le monde.....	5
I-2 Répartition par âge et par sexe	6
I-3 Facteurs étiologiques des LMNH de l'enfant	6
II ASPECTS CLINIQUES.....	8
II-1 Les LMNH à localisation abdominale.....	8
II-2 Les LMNH à localisation thoracique	8
II-3 Les LMNH à localisation ORL	8
II-4 Les LMNH à localisation ganglionnaires	9
II-5 Les autres localisations	9
II-6 Les localisations multiples et l'extension tumorale.....	10
II-7 Bilan initial dans la prise en charge des LMNH	10
II-7-1 Bilan d'extension	11
II-7 -2 Bilan pré-thérapeutique	11
III DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE ET CLASSIFICATION	12
III-1 Confirmation diagnostique des LMNH	12
III-1-1 Modalités de réalisation des prélèvements	12
a/ La cytoponction et ou la ponction biopsie à l'aiguille.....	12
b/ La biopsie chirurgicale.....	13
III-1-2 Bases et principes de la classification histologique de l'enfant.....	14
a/ Morphologie	14
b/ Immunophénotype	14
c/ Génétique	14
1- la Cytogénétique	15
2- Fish.....	15
3- La biologie Moléculaire	15

III-1-3 Historique et caractéristiques morphologiques immunologiques et cytogénétiques des lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant	16
a) Caractéristiques des lymphomes type Burkitt	16
b) Caractéristiques des lymphomes type lymphoblastiques (LL)	17
c) Caractéristiques des lymphomes type T	17
d) Caractéristiques des lymphomes type diffus à grandes cellules B.....	18
e) Caractéristiques des lymphomes type anaplasique à grandes cellules (ALCL)	18
III-2 Diagnostic différentiel	23
a/ Déficits immunitaires héréditaires ou primitifs.....	23
b/ Déficits immunitaires secondaires et lymphoproliférations	23
III-2-2 Causes malignes	24
a/ Les tumeurs malignes à cellules rondes lymphoïdes	24
b/ Les tumeurs malignes à cellules rondes non lymphoïdes des tissus mous de l'enfant	24
IV LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES	25
IV-1 La radiographie thoracique.....	26
VI-2 L' échographie (cervicale, thoracique, abdomino-pelvienne)	26
IV-3 La tomodensitométrie (TDM)	27
IV-3-1 A l'étage thoracique	27
IV-3-2 A l'étage abdominal	27
IV-3-3 A l'étage ORL.....	27
IV-3-4 Au niveau du système nerveux central (SNC).....	28
a) A l'étage crânioencéphalique.....	28
b) A l'étage Rachidienne	28
IV-4 La résonance magnétique nucléaire (RMN)	28
IV-5 La tomographie par émission de positons au F-18- fluorodeoxyglucose TEP (FDG). La TEP-TDM	29
IV-6 Autres examens.....	29
a/ La lymphographie bi-pédieuse	29
b/ Les examens scintigraphiques	29
V CLASSIFICATION DES LMNH DE L'ENFANT	30
VI FACTEURS PRONOSTIQUES	32
VII TRAITEMENT	32
VII -1 La chirurgie.....	33
VII -2 La radiothérapie	34
VII -3 La chimiothérapie.....	34

VII-3-1 Les bases de la chimiothérapie.....	35
VII-3-2 Pharmacologie et mécanismes d'action des antimétoprotiques.....	35
VII -4 Classification des médicaments anti-cancéreux	36
VII-4-1 Les agents Alkylants	36
VII -4-2 Les anti-métabolites	36
VII -4-3 Les antibiotiques	37
VII -4-4 Les antifusoriaux ou poisons du fuseau	37
VII -5 Traitement des lymphomes de Burkitt.....	37
VII -5-1 Traitements des formes non endémiques	38
a/ Etudes LMB de la SFOP	38
b/ Etude B-BFM 90 :[24,35]	42
VII -6 Traitement des lymphomes lymphoblastiques :.....	42
VII -7 Traitement des lymphomes anaplasiques à grandes cellules.....	42
VII -8 Indication de la chimiothérapie lourde avec greffe de cellules hématopoïétiques.....	42
Conclusion de la revue de littérature.....	43
PARTIE PRATIQUE	45
I. DEROULEMENT DE L'ETUDE	46
I-1 Matériels.....	46
I-1-1 Types d'études :	46
I-1-2 Population :.....	46
I-1-3 Information et consentement des parents	46
I-2 Methodes.....	47
I-2-1 Démarche diagnostique.....	47
I-2-2 Bilan d'extension	48
I-2-3 Bilan pré-thérapeutique	48
I-2-4 Classification en groupes thérapeutiques.....	49
I-2-5 Traitement.....	49
I-2-6 Fiche de recueil des données	52
I-3 Analyse Des Données.....	52
I-3-1 Les Variables.....	52
I-3-2 Analyse uni-variée	52
I-3-3 Analyse de survie.....	53
I-3-4 Analyse multi-variée	53

II. RESULTATS.....	54
II-1 Partie descriptive.....	54
II-1-1 Recrutement des LMNH au CEA pendant la période d'étude	54
II-1-2 Répartition des LMNH par rapport aux autres pathologies malignes prises en charge au CEA.....	55
II-1-3 Répartition Géographique des LMNH	56
II-1-4 Répartition des LMNH par saison	57
II-1-5 Répartition des LMNH par âge et sexe.....	58
II-1-6 Caractéristiques cliniques, diagnostic positif et bilan d'extension des LMNH par localisation (100).....	59
II-1-6-1 Localisations abdominales n= 100	59
II-1-6-2 Localisation thoracique n = 42	64
II-1-6-3 Localisation ganglionnaire n =30	68
II-1-6-4 Localisation ORL n=18	72
II-1-6-5 Localisations rares n= 23	77
II-1-7 Schémas récapitulatifs de la partie descriptive	82
II-2 Partie analytique	86
II-2-1 Résultats de l'évaluation thérapeutique du protocole LMB89	86
II-2-1-1 Résultats initiaux de l'évaluation du LMB89 des trois groupes thérapeutiques A, B et C.....	87
a/ LMB89 groupe A thérapeutique	87
b/ LMB89 groupe B thérapeutique	87
c/ LMB89 groupe C Thérapeutique	90
II-2-1-2 Résultats définitifs de l'évaluation du LMB 89 des trois groupes thérapeutiques A, B et C par localisation, stade et type histologique A, B et C.....	93
II-2-1-3 Evaluation de la toxicité	100
II-2-2 Analyse de la survie	102
II-2-2-1 Survie globale des LMNH traités par le LMB89	102
a/ Analyse de la survie globale	102
b/ Survie globale des LMNH selon le sexe.....	103
c/ Survie globale en fonction des tranches d'âge.....	104
d/ Survie globale en fonction des groupes thérapeutiques du LMB89.....	105
II-2-2-2 Survie sans événement des LMNH traités par le LMB89	107
a/ Analyse de la survie sans événement des LMNH en fonction des groupes thérapeutiques...107	
b/ Analyse de la survie sans événement des LMNH en fonction de taux de LDH	108

c/ Analyse de la survie sans événement des LMNH en fonction des types histologiques des LMNH.....	109
d/ Analyse de la survie sans événement des LMNH en fonction des stades des LMNH.....	110
II-2-3 Analyses des facteurs pronostiques des LMNH chez le groupe B thérapeutique	112
II-2-3-1 Analyse uni-variée des facteurs pronostiques.....	112
II-2-3-2 Analyse multi-variée de la survie avec événement en fonction des facteurs pronostiques chez les LMNH groupe B thérapeutique selon le modèle de COX	114
III DISCUSSION	115
III-1 Partie descriptive.....	115
III-1-1 Aspects épidémiologiques	115
III-1-2 Aspects cliniques et diagnostiques.....	118
III-2 Partie thérapeutique	122
III-2-1 Evaluation du protocole LMB89 et analyse des facteurs pronostiques	122
III-2-2 Evaluation de la toxicité	125
III-2-3 Analyse des facteurs pronostiques.....	126
III-2-4 Les limites de l'étude	127
III-2-5 Experience du centre Emir Abdelkader	128
CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS	129
PERSPECTIVES.....	130
ANNEXES	131
REFERENCES.....	148

LISTES DES FIGURES

- Figure 1: Répartition de 4234 cancers par groupes diagnostiques (1990-1999)
- Figure 2 : Cycle cellulaire et mécanisme d'action des antimétabolites
- Figure 3: Schéma récapitulatif du protocole LMB89
- Figure 4 : Provenance géographique des enfants atteints des LMNH au CEA sur dix ans
- Figure 5: Recrutement des LMNH par saison pendant la période [2000 -2009]
- Figure 6 : Répartition des LMNH par âge et par sexe pendant la période [2000–2009](n=213)
- Figure 7: Répartition des LMNH à localisation abdominale selon l'âge (n= 100)
- Figure 8: Symptomato­logie générale des LMNH à localisation abdominale à l'admission (n= 100)
- Figure 9: Symptomato­logie tumorale des LMNH à localisation abdominale (n= 100)
- Figure 10: Répartition des LMNH à localisation abdominale selon le type histologique (n= 100)
- Figure 11: Stades des LMNH à localisation abdominale selon Murphy (n= 100)
- Figure 12: Répartition des protocoles thérapeutiques des LMNH à localisation abdominale (n=100)
- Figure 13 : Répartition des LMNH à localisation thoracique selon l'âge (n=42)
- Figure 14 : Les signes cliniques à l'admission des LMNH à localisation Thoracique (n=42)
- Figure 15 : Répartition des LMNH à localisation thoracique selon les types histologiques (n= 42)
- Figure 16: Répartition des LMNH à localisation thoracique selon le stade (n= 42)
- Figure 17: Répartition des protocoles thérapeutiques des LMNH à localisation thoracique (n= 42)
- Figure 18: Répartition des LMNH à localisation ganglionnaire selon l'âge (n= 30)
- Figure 19 : Les signes cliniques révélant les LMNH à localisation ganglionnaire (n= 30)
- Figure 20: Les localisations des LMNH ganglionnaires selon la topographie lymphatique (n=30)
- Figure 21: Répartition des LMNH à localisation ganglionnaire selon le type histologique (n= 30)
- Figure 22: La répartition des LMNH à localisation ganglionnaire selon les stades (n= 30)
- Figure 23: Répartition des LMNH à localisation ORL selon l'âge (n=18)
- Figure 24: Répartition topographique des LMNH à localisation ORL (n=18)
- Figure 25: Les signes cliniques des LMNH à localisation ORL (n=18)

Figure 26: Répartition des LMNH à Localisation ORL selon le type histologique (n=18)

Figure 27: Répartition des LMNH à Localisation ORL par stade (n=18)

Figure 28: Répartition des protocoles thérapeutiques des LMNH à localisation ORL (n=18)

Figure 29 : Répartition des autres localisation de LMNH selon l'âge (n=23)

Figure 30: Les signes cliniques à l'admission des autres localisations des LMNH (n=23)

Figure 31: Répartition topographique des autres cas des LMNH (n=23)

Figure 32: Répartition des LMNH selon le type histologique (n=23)

Figure 33: Répartition des cas des LMNH par stade dans les localisations rares (n= 23)

Figure 34: Répartition des LMNH en fonction des différents protocoles thérapeutiques

Figure 35 : Schéma récapitulatif de l'évaluation thérapeutique du LMB89 groupe B (n=114)

Figure 36: schémas récapitulatif de l'évaluation des patients post chimiothérapie sur dix ans (N=106)

Figure 37: Résultats récapitulatifs de l'évaluation du LMB89 selon les localisations et les stades sur dix ans (n= 106)

Figure 38: Résultats récapitulatifs de l'évaluation du LMB89 selon les cas de rechute des LMNH sur dix ans (n= 106)

Figure 39: Résultats récapitulatifs de l'évaluation du LMB89 selon les cas de décès des LMNH sur dix ans (n= 106)

Figure 40: Résultats récapitulatifs de l'évaluation du LMB89 selon les perdus de vue des LMNH sur dix ans (n= 106)

Figure 41: Résultats récapitulatifs de l'évaluation du LMB89 selon les phénotypes des LMNH type B histologique sur dix ans (n= 106)

Figure 42: Survie globale des LMNH type B (n= 158)

Figure 43: Survie globale des LMNH selon le sexe (n= 158)

Figure 44: Survie globale des LMNH selon les tranches d'âge (n= 158)

Figure 45: Survie globale des LMNH des trois groupes thérapeutiques du protocole LMB 89 (n=158)

Figure 46: Survie sans événement pour les trois groupes thérapeutiques (n=158)

Figure 47: Survie sans événement par classe LDH (n =158)

Figure 48: Survie sans événement par types histologiques (n=158)

Figure 49: Survie globale sans événement par stade (n = 158)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Incidences spécifiques standardisées (/100000 habitants) des LMNH chez l'enfant de moins de 15ans à Oran durant la période [1996 – 2004]

Tableau II: Classification de Murphy modifiée (seminars in oncology 1980,7, 332-339)

Tableau III : Sous classification des stades III et IV avec localisations abdominales (Br. J. Cancer 1987,65,153-164)

Tableau VI: Evolution du recrutement annuel des LMNH au CEA

Tableau V: Fréquence par année des LMNH par rapport aux autres pathologies malignes au Centre Emir Abdelkader

Tableau VI: Examens complémentaires de la localisation abdominale (n=100)

Tableau VII: Résultats de l'imagerie des LMNH à localisation thoracique (n = 42)

Tableau VIII: Résultats de l'imagerie des LMNH à localisation ganglionnaire (n = 30)

Tableau IX: Résultats de l'imagerie des LMNH à localisation ORL (n= 18)

Tableau X: Résultats de l'imagerie des LMNH des autres localisations (n = 23)

Tableau XI : Tableau récapitulatif des LMNH par pic d'âge au diagnostic et par localisation (n= 213)

Tableau XII: Tableau récapitulatif des LMNH par localisation (n=213)

Tableau XIII: Tableau récapitulatif des LMNH par type histologique (n= 213)

Tableau XIV: Tableau récapitulatif des signes cliniques des LMNH par localisation (n=213)

Tableau XV: Répartition des LMNH type B histologiques par localisation (n=162)

Tableau XVI: Répartition des LMNH type B histologique en fonction des localisations et des groupes thérapeutiques (n=158)

Tableau XVII: Répartition des LMNH type B histologique en fonction des stades et des groupes thérapeutiques (n=158)

Tableau XVIII: Résultats récapitulatifs par localisation et par stade de l'évaluation initiale des LMNH groupe B thérapeutique (n=114)

Tableau XIX: Résultats récapitulatifs par localisation et par stade de l'évaluation initiale des LMNH groupe C thérapeutique (n=57)

Tableau XX: Résultats récapitulatif de la toxicité du protocole LMB89 (n = 118)

Tableau XXI: Tableau récapitulatif de la survie globale des LMNH type B histologique traités par le LMB89 en fonction du sexe, âge et les groupes thérapeutiques A, B et C (n=158)

Tableau XXII: Tableau récapitulatif de la survie sans événement des LMNH type B histologique traités par le LMB89 en fonction des groupes thérapeutiques du taux de LDH, type histologique et stade (n=158)

Tableau XXIII: Résultat de l'analyse uni-variée des facteurs pronostiques associés à la survenue de l'évènement (n=114).

Tableau XXIV: Etude multi-variée par le modèle de COX des facteurs pronostiques et la survenue de l'évènement dans le groupe B thérapeutique (n=114).

Tableau XXV: Comparaison des fréquences annuelles des LMNH entre le CEA et le RCO de la wilaya d'Oran sur dix ans 2000-2009

Tableau XXVI: Fréquence des LMNH de l'enfant par rapport aux autres types de cancers dans le monde pour l'année 2008 [36].

Tableau XXVII: Comparaison par localisation des LMNH traités à l'IGR de 1974 à 1987 [22], des patients de Casablanca 1990 à décembre 2000 [113], des patients du CEA d'Oran.

Tableau XXVIII: Comparaison des types histologiques des LMNH type B série des patients: France, Belgique et Allemagne et des patients du CEA

LISTE DES ABREVIATIONS

ALCL: lymphomes anaplasiques à grandes cellules
ALCL99 : Traitement des lymphomes anaplasiques
AT : Ataxie-télangiectasie
BDGC: Lymphomes malins type B diffus à grandes cellules
BOM : Biopsies ostéo médullaires
CCG: Cancer Children Group
CD: Anticorps monoclonaux
CEA: Centre Emir Abdelkader
CMF: Cytométrie en flux
CMMR-D: Constitutional mismatch repair deficiency
COP :cure de cyclophosphamide, oncovin, prednisone
DIH : Déficit immunitaire héréditaire
EBV: Ebstein Barr Virus
EFS : Survie sans évènement
EURO-LB02 : Protocole des lymphomes lymphoblastiques
FAB: France-Amérique-Britannique
FDG : Fluorodeoxyglucose
IC : intervalle de confiance
IGR: Institut Gustaphe Roussy
LCR : Liquide céphalo-rachidien
LDH: Lactico-déshydrogénase
LL : lymphomes lymphoblastiques
LL T : Lymphomes lymphoblastiques type T
LMB89: protocole thérapeutique des LMNH de la SFOP
LMNH : Lymphomes Malins non Hodgkiniens
LMNHB : Lymphomes Malins non Hodgkiniens type B histologique
LSA2-L2 : protocole des leucémies lymphoblastiques
MO : Moelle osseuse
MTX-HD: méthotrexate haute dose
NCI: National Cancer Institute
NFS : Numération de la formule sanguine

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PL: Ponction lombaire

RMN: La résonance magnétique nucléaire

SFCE : Société française de cancers de l'enfant

SFOP: Société Française d'Oncologie Pédiatrique

SLT : Syndrome de lyse tumorale

SNC: Système nerveux central

SO : Survie globale

TBC : Tuberculose

TDM: La tomodensitométrie

TEP: Tomographie par émission de positons

UKCCSG : United Kingdom Cancer Children Study Group

VCR : Oncovin

VP16 : Etoposide

VS : vitesse de sédimentation

Les localisations rénales primitives

L'atteinte lymphomateuse rénale primitive peut faire croire à un néphroblastome. Le diagnostic est rectifié après étude histologique de la néphrectomie [10].

De nombreuses autres localisations sont observées : au niveau d'un sein, du foie, de la rate, d'un ovaire, d'un testicule, de la thyroïde, d'une paupière, d'un orbite, d'une paroi de l'espace intrarachidien. Tous les types histo-immunologiques sont rencontrés [9].

II-6 Les localisations multiples des LMNH de l'enfant

L'extension du lymphome se fait dans la majorité des cas par voie lymphatique et rarement par voie hématogène [13]. 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 le garçon. L'extension médullaire et neuroméningée sont observées, elles sont un mode fréquent de rechute [9,10,11]. L'envahissement médullaire est rarement à l'origine d'une pan-cytopénie périphérique. L'atteinte neuroméningée peut être diagnostiquée sur :

- La présence de lymphoblastes dans le liquide céphalo-rachidien
- La paralysie d'un ou plusieurs paires crâniennes.
- L'atteinte radiculaire ou la compression médullaire.

II-7 Bilan initial dans la prise en charge des LMNH

Il n'y a pas un bilan spécifique pour les LMNH. Après un interrogatoire complet sur l'histoire de la maladie, son mode d'évolution et l'examen clinique minutieux, les patients bénéficieront d'un bilan d'extension de la maladie et d'un bilan pré thérapeutique. Il est nécessaire de commencer le bilan initial par un bilan radiologique [24]:

- Radiographie du thorax face et profil.
- Radiographie du cavum de profil.
- Echographie abdominale : il est recommandé de la faire pour toutes les localisations.
- Echographie testiculaire indiquée dans le cadre d'un bilan d'extension de la maladie.
- Scanner ou IRM abdominal : il est souvent demandé pour confirmer les stades des LMNH localisés, et en cas où les données de l'échographie sont incomplètes. Il est préférable de mesurer les masses tumorales dans 2, ou si possible 3 dimensions.

- Scintigraphie osseuse indiquée dans les LMNH à localisation osseuse et ORL.
- Scanner ou IRM de la tête ou du rachis : Ils sont nécessaires en présence de signes cliniques neurologiques pathologiques ou lorsque le LCR est envahi par des blastes.

II-7-1 Bilan d'extension

Le bilan d'extension des LMNH repose sur :

- Myélogramme (pratiqué de préférence aux niveaux des deux crêtes iliaques): dans certains cas de lymphomes avec atteinte médullaire, le diagnostic positif est confirmé par le médullogramme.
En cas de lymphome à grandes cellules, il est recommandé de faire aussi deux biopsies médullaires (BM).
- Ponction lombaire avec numération cellulaire et étude cytologique [23,24].

II-7-2 Bilan pré thérapeutique:

Le bilan pré thérapeutique est fait avant de commencer le protocole thérapeutique

- Dosage du taux de la lactico-déshydrogénase (LDH) : Il est important de doser le taux de LDH chez les patients atteints de LMNH. La LDH est une enzyme tissulaire responsable de la transformation du pyruvate en lactate, elle constitue un marqueur de masse tumorale élevée dans une pathologie maligne. La LDH est souvent un facteur pronostique comme dans les lymphomes B [42].
- Bilan hématologique comprend un hémogramme, un bilan d'hémostase et la vitesse de sédimentation (VS).
- Bilan biochimique comprend la fonction rénale (créatinémie, urée sanguine, acide urique), la fonction hépatique (transaminases, phosphatases alcaline et gamma GT) et un ionogramme sanguin.
- Bilan nutritionnel comprend une protidémie, une albuminémie, une calcémie, une phosphorémie et une magnésémie,
- Sérologie virale,
- Echographie cardiaque : Il est important de la faire avant le début de la chimiothérapie et au cours des contrôles pour évaluer la fonction d'éjection systolique (EFS). Des molécules utilisées dans le protocole de chimiothérapie des LMNH, appelées antracyclines sont contre indiquées quand la EFS < 50 mm Hg [18].

III DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE ET CLASSIFICATION

III-1 Confirmation diagnostique des LMNH

Le diagnostic des LMNH regroupe des critères cliniques, radiologiques, morphologiques, immunologiques, et génétiques. Les caractéristiques morphologiques restent comparables aux lymphomes de l'adulte et la classification de ces tumeurs repose sur la classification de l'OMS publiée en 2001 et révisée en 2008.

Le pathologiste joue un rôle capital dans le diagnostic positif des LMNH.

La classification des LMNH est déterminante dans la définition de la stratégie thérapeutique et donc permet d'optimiser les chances de guérison [43, 44,45].

III-1-1 Modalités de réalisation des prélèvements

Contrairement à l'adulte, l'examen cytologique par ponction d'une masse à l'aiguille fine seul a sa place devant des LMNH étendus avec un état général altéré. Les ponctions d'ascite, ponction pleurale et ponction de masse abdominale peuvent suffire pour le diagnostic [10,13]. Dans les LMNH à localisation ganglionnaire, cette technique peut avoir des limites en cas de matériel insuffisant. Le recoure à la biopsie chirurgicale de l'adénopathie est plus fiable pour le diagnostique positif [46].

a/ La cytoponction et ou la ponction biopsie à l'aiguille

En dehors de l'indication d'un geste chirurgical d'urgence abdominale (syndrome occlusif, invagination intestinale), la cytoponction constitue le mode habituel de prélèvement des localisations profondes. Elles s'effectuent par voie transcutanée, après repérage échographique ou scannographique, selon la topographie et le volume de la tumeur. Les tumeurs abdominales, souvent volumineuses associées parfois à une ascite, sont habituellement ponctionnées après repérage échographique. Dans les tumeurs médiastinales, la ponction pleurale devrait être pratiquée en premier lorsque ces tumeurs sont associées à un épanchement pleural. Dans la majorité des cas, la ponction biopsie est réalisée sous anesthésie

générale, elle nécessite un examen scannographique pour repérer les axes vasculaires et les zones de réflexion pleurale [47].

Le prélèvement se fait en réalisant une ponction aspiration. Le matériel est recueilli sur une lame pour effectuer des empreintes cytologiques. Le matériel de la biopsie par ponction est placé dans un liquide fixateur (formol tamponné ou AFA) pour l'examen histologique et l'immunomarquage.

En cas de lésion trop petite ou trop profonde, il est nécessaire de recourir à d'autres techniques pour obtenir une biopsie (mini-laparotomie ou laparoscopie).

La ponction biopsie à l'aiguille peut être utilisée pour documenter une rechute [44].

b/ Biopsie chirurgicale

La biopsie exérèse au bloc opératoire, comme technique de diagnostic initial des LMNH reste limitée dans des situations particulières qui sont les suivantes :

- En cas de tumeur médiastinale, la biopsie ne doit être pratiquée que si le diagnostic n'est pas posé par la cytoponction de l'épanchement pleural.
- Une biopsie chirurgicale ganglionnaire, lorsqu'il est souhaitable d'enlever le ganglion en totalité et de faire des empreintes ganglionnaires en apposant des tranches de ganglion coupé à l'état frais avant de le mettre dans un fixateur [48].
- Une urgence chirurgicale : occlusion, invagination intestinale, appendicite, le geste pratiqué est à visée thérapeutique et diagnostique.

Au bloc opératoire, le prélèvement est placé sur une compresse stérile non tissée, bien imprégnée de sérum physiologique pour éviter toute possibilité de dessiccation. Le prélèvement tissulaire qu'il soit adressé dans des pots, étaler sur des lames ou épinglé sur un support rigide doit être étiqueté (non et prénom du patient et le site de la biopsie) [46]. Parfois le chirurgien a un recours à un examen extemporané lorsque la pathologie lymphomateuse n'est pas suspectée, cette technique nécessite la congélation rapide du fragment prélevé et la réalisation de coupe de tissus à l'état frais, apposé sur des lames au bloc opératoire.

L'acheminement des prélèvements doit parvenir le plus rapidement possible dans le laboratoire d'Anatomie Pathologique, quinze à trente minutes est la durée optimale, il est impératif de ne pas dépasser une heure afin d'éviter la lyse tissulaire ou cellulaire qui compromet les possibilités de diagnostic et de recherche [49].

III-1-2 Bases et principes de la classification des LMNH de l'enfant

a/ Morphologie

L'étude des cellules proliférantes permet souvent d'établir un diagnostic initial. Elle précise deux types d'aspect : l'un architectural sur tissus d'un ganglion ou d'une masse permettant une étude histologique, l'autre cytologique permettant d'analyser la morphologie en précisant la taille de la cellule (petite ou grande), les critères tinctoriaux du cytoplasme (réduit ou abondant basophile ou grisâtre, présence ou non d'inclusion cytoplasmique), les critères nucléaires (le rapport nucléo-cytoplasmique, l'aspect du noyau, le nombre de nucléoles) et l'aspect de la chromatine (blocs denses ou chromatine dispersée claire) [1,43].

Le diagnostic des LMNH de l'enfant est facile quand l'aspect morphologique est celui d'une prolifération tumorale monomorphe, riche en mitoses, c'est le cas des lymphomes type Burkitt. Et il est difficile quand la prolifération est polymorphe, ou atypique, c'est le cas du lymphome cutané anaplasique [48].

b/ Immuno-phénotype

Il complète l'analyse morphologique. Il est possible aujourd'hui en raison du grand nombre d'anticorps monoclonaux, de distinguer les lymphomes B (CD19, CD20, CD79a), des lymphomes T (CD3, CD5, CD7, CD10). L'immunophénotypage se fait sur les coupes histologiques par immunohistochimie [45,49,50] et sur le matériel fixé en paraffine et/ou congelé. L'immunomarquage sur une suspension cellulaire se fait par Cytométrie en flux (CMF), cette technique permet la mesure des propriétés optiques des cellules transportées par un liquide vecteur (flux) jusqu'à une source d'excitation lumineuse constituée par un laser [51,52]. Les résultats atteints ne sont interprétables que grâce à une maîtrise des principes de la physique, de la mécanique des fluides, des propriétés des lasers, des photo-détecteurs, de l'électronique et de l'informatique [53]. La CMF offre la possibilité de séparer physiquement les sous populations mises en évidence par les analyses [54,55].

c/ Génétique

Elle a toujours sa place dans la caractérisation des proliférations lymphoïdes, pour établir le diagnostic positif d'une variété de lymphomes.

Cependant, le génotypage est au-delà des moyens de la plupart des laboratoires Algériens. Le fragment destiné à l'étude cytogénétique est immédiatement placé dans un milieu de transport préparé pour la mise en culture, puis il passe par plusieurs étapes : choc hypotonique, fixation, étalement et marquage. L'interprétation se fait par des généticiens [56].

1/ La cytogénétique

La cytogénétique permet de mettre en évidence des anomalies clonales dans 80 à 85% des tumeurs ganglionnaires mais elle n'est pas optimale dans tous les cas des sous groupes de lymphomes [57]. L'interprétation des résultats cytogénétiques dépend du contexte général, clinique, anatomopathologique et immunologique. Elle est souvent difficile en raison de la multiplicité et de la complexité des réarrangements.

2 / Fish

C'est une technique d'hybridation in situ fluorescente, elle permet l'identification des anomalies chromosomiques. Les translocations les plus fréquentes chez l'enfant sont : t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(q24;q11), t(8;22)(q24;q11) pour le lymphome de burkitt, t(14;18)(q32;q21) pour les lymphomes à grandes cellules et t(2;5)(p23;q35), t(1;2)(q25;p23), t(2;3)(p23;q21), (2)(p23;q35) pour les lymphomes anaplasique à grandes cellules [57,58].

3/La biologie moléculaire

On assiste à l'explosion de nouvelles connaissances grâce à la biologie moléculaire qui permet d'étudier un grand nombre de gènes ou de produit de gènes. Elle tend à remplacer la cytogénétique classique; elle nécessite idéalement du matériel tumoral cryo-préservé, mais elle peut être également réalisée avec un moins bon rendement sur du matériel tissulaire fixé. La biologie moléculaire permet l'étude des réarrangements clonaux [59,50].

Il est possible d'utiliser cette technique comme aide au diagnostic et au pronostic dans la détection des malades à risque de rechute désescalade de l'intensité de traitement pour les risques standards. Elle est utilisée aussi pour intensifier les formes graves à haut risque, elle permet d'assurer le suivi de la maladie résiduelle et d'identifier des nouvelles molécules et cibles thérapeutiques. C'est un outil de recherche et d'analyse pangénomique [60].

III-1-3 Historique et caractéristiques morphologiques immunologiques et cytogénétiques des lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant

La classification des LMNH a 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.

De nombreuses classifications des LMNH ont été proposées :

1958 : Première description des lymphomes du maxillaire en Afrique tropicale par Denis Burkitt .

1964 : Isolement des particules virales dans les cultures de lymphoblastes par Epstein et Barr.

1965 : Les lymphomes abdominaux observés aux Etats-Unis et en Europe ont le même aspect histologique que les lymphomes décrits par Burkitt en Afrique.

1966 : Première classification basée sur les critères architecturaux et évolutifs des LMNH, donnée par Rappaport.

1972-1975 : Première description des leucémies aiguës lymphoblastiques de type Burkitt (LAL3) de la classification FAB (1976) mise en évidence d'immunoglobulines de surface sur les cellules leucémiques.

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 REAL et la complète.

a) Caractéristiques des lymphomes type Burkitt

Il correspond à une prolifération lymphomateuse B périphérique centro-folliculaire, le cytoplasme relativement abondant, fortement basophile souvent micro vacuolisé. Le diagnostic de lymphome de Burkitt est cytologique (myélogramme, liquide

d'épanchement). Ces cellules lymphomateuses expriment des marqueurs (CD19, CD20, CD22, CD79a) ; dans la majorité des cas l'analyse du caryotype met en évidence une translocation t(8,14) (q24, q32) ; la recherche du génome de l'EBV dans les cellules tumorales par analyse moléculaire montre sa présence dans la majorité des cas de l'Afrique (90% des cas) [61].

b) Caractéristique des lymphomes type lymphoblastiques (LL)

Il s'agit d'une prolifération tumorale d'architecture diffuse constituée de cellules lymphoïdes de taille petite à moyenne, à cytoplasme peu abondant, monomorphes pourvues de noyaux arrondis à chromatine fine de type blastique. Les mitoses sont nombreuses. Le LL de l'enfant est de phénotype T dans 85-90% des cas. Les cellules tumorales expriment la terminale déoxynucleotidyl transférase (TdT) et de façon variable les antigènes T tels que le CD2, CD3, CD5, CD7, CD4 et CD8 selon le degré de maturation de la cellule tumorale, le CD 3 et le CD7 étant le plus souvent positif. Le CD1a et le CD10 sont habituellement exprimés. Le LL est de phénotype pré-B dans 10% des cas, les cellules tumorales sont habituellement TdT et CD10 positive et expriment les marqueurs B, CD19, CD20, CD79a. Dans un tiers des LLT des réarrangements impliquant des gènes de TCR et des gènes codant pour des facteurs de transcriptions tels que TAL1, RBTN1, RBTN2, HOX11 ont été rapportés. Des délétions microscopiques dans la région régulatrice située en 5' du gène TAL1 sont observées dans 25% des LLT [49,2].

c) Caractéristiques des lymphomes type T

Les lymphomes T sont caractérisés par leur remarquable hétérogénéité phénotypique. La signification biologique de cette hétérogénéité n'est pas encore connue. Les lymphomes T sont divisés en deux principaux groupes : les LLT d'origine thymique, qui sont CD1+ dans plus de 50% des cas et les lymphomes T périphériques qui sont toujours CD1-. Les LLT expriment les marqueurs (CD2, CD3, CD5, CD7, CD34), alors qu'environ 80% d'entre eux sont CD4-/ CD8- ou CD4+/ CD8+ [49].

Clicours.COM

d) Caractéristique des lymphomes type diffus à grandes cellules B

Il s'agit d'une catégorie hétérogène de lymphome B périphérique, la population tumorale est constituée de cellules de grandes tailles, le cytoplasme est basophile, ce sont des cellules lymphomateuses de type B matures. Elles expriment des immunoglobulines de surfaces (SIg+) monotypiques, et des antigènes de lignée B (CD19+ , CD20+, CD22+, CD79a+).

Un réarrangement de C-Myc peut être observé dans quelques cas ; l'implication de l'oncogène Bc L6(3q27) est une des anomalies génétiques les plus fréquentes des lymphomes à grandes cellules [52, 62].

e) Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (ALCL)

L'ALCL systémique doit être distingué de l'ALCL primitif cutané qui touche principalement l'adulte. L'ALCL systémique est de présentation ganglionnaire ou extra ganglionnaire. Sur le plan morphologique, les cellules tumorales sont de très grandes tailles à noyaux réniformes, et de topographie sinusale préférentielle. Il existe des variantes histologiques, telles que la forme lympho-histiocytaire, à petites cellules ou encore « Hodgkin-like » de diagnostic particulièrement difficile. Les cellules tumorales présentent un phénotype T (CD3+) ou nul (CD3-, CD20-), expriment le CD30, l'EMA, et les protéines de cytotoxicité TiA1+ et GrB+.

Les analyses moléculaires retrouvent un réarrangement clonal des gènes des récepteurs T dans 90% des ALCL qu'ils soient de phénotype T ou nul. Sur le plan cytogénétique, une translocation t(2;5) (p23;q35) impliquant les gènes NPM (NucléoPhosmine) et ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) est observée dans 80% des cas. Cette translocation entraîne une hyper expression de la protéine ALK qui est détectée dans les cellules tumorales par immunohistochimie sous la forme d'un marquage nucléaire et cytoplasmique [60].

2008 : La classification OMS 2008 a inclus des variantes pédiatriques de plusieurs types des LMNH et la reconnaissance des lésions précoces lymphomateuses « In situ » et « Early lesion », à savoir :

1. Hyperplasie folliculaire de l'enfant CD10+ clonales, papuloses lymphomatoides T CD30+.

2. Individualisation d'entités particulières : le lymphome folliculaire de l'enfant (souvent grade 3, CD10+ bcl2- sans translocation t (14 ; 18).
3. Les sous types des lymphomes diffus à grandes cellules BDGC posent des problèmes de diagnostic différentiel avec d'autres lésions tumorales (Hodgkin, carcinome, métastase). Ces lymphomes sont traités par le même protocole thérapeutique des lymphomes à cellules B matures [14].
4. Introduction d'entités frontières « bordeline » ou « gray zone » : lésions inclassables reflétant les difficultés diagnostic qui sont : les lymphomes B inclassables avec figures intermédiaires entre lymphome diffus à grandes cellules et le lymphome de Burkitt, et le lymphome de Hodgkin classique [64,14].

LYMPHOME B

I- Lymphomes des précurseurs B : Lymphomes / Leucémie lymphoblastique B

II- Lymphomes des cellules B Matures :

1. Leucémie lymphoïde chronique / lymphome lymphocytaire B.
2. Leucémie prolymphocytaire.
3. Lymphome B Splénique de la zone marginale.
4. Leucémie à tricholeucocytes.
5. Lymphomes / leucémie splénique inclassable.
 - Lymphomes B diffus à petites cellules de la pulpe rouge
 - Leucémie à tricholeucocytes variante.
6. Lymphome lymphoplasmocytaire.
 - Maladie de Waldenström.
7. Maladies à chaînes lourdes.
 - Maladies à chaînes lourdes Alpha.
 - Maladies à chaînes lourdes Gamma.
 - Maladies à chaînes lourdes Mu.
8. Myélome Multiple
9. Plasmocytome solitaire osseux
10. Plasmocytome extra-osseux.
11. Lymphome B de la zone marginale extra nodale (de type MALT)
12. Lymphome B de la zone marginale nodale
 - Lymphome B de la zone marginale nodale de l'enfant
13. Lymphome folliculaire.
 - Lymphome folliculaire de l'enfant.
14. Lymphome centro-folliculaire cutané.
15. Lymphome du manteau.
16. Lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL) :
 - DLBCL riche en cellules T / histiocytes

Abstract

Non Hodgkin's malignant lymphomas of the childhood are represented a very heterogeneous group of lymphoid proliferation malignancies called "high grade malignancies" usually with extra nodal clinical presentations and a very fast tumoral aggressiveness, in particular in bone marrow and central nervous system(CNS). Chemotherapy represents the only treatment. Since 1996 LMB89 protocol has been the only treatment used in our CEA center according stage I, II, III and IV in B-cell lymphomas applied to three therapeutic groups A, B, C. The aims of the study is to set an epidemiologic approach of the children's NHL at CEA hospital and to estimate Overall survival and event free survival (EFS) of NHL child treated by LMB 89 over a ten years period [January 1st, 2000 -December 31st, 2009]. **Results:** In this study 213 LNH patients were included. Twenty three percent of our patients were from Oran department. A large number of patients were recorded in spring with a frequency of 34%. A male sex predominance, with a sex-ratio=1,8:1 the median age at the diagnosis was 7 ± 4 years. The evolution time of the disease to the diagnosis was less than two months at 76% of our patients. The abdominal localization was in the first place 47% rate followed by the thoracic, nodal and ORL localization with 20%, 14%, 8% respectively. The frequency of stages III is highest 61%. The positive diagnosis is confirmed on the cytological study in 189 cases (89%) and or histological in 66 cases (31%), the immunostaining was made only in 45 patients (21%). The lymphoblastic histological type predomined with a frequency of 47%, followed by the type Burkitt 23%, the type T 19%, the diffuse type with large cells 06% and the standard anaplastic 05%. A hundred fifty five NHL patients were treated by LMB 89 protocol in which 09 case stages I undergone into LMB89 groups A treatment, 114 cases stages II and III were treated by the LMB 89 groups B and 35 cases stages IV put under LMB89 group C. The therapeutic follow-up over 10 years showed that among the 106 patients who finished their treatments, 59 (56%) alive, 12 (11%) deaths, 26 (25%) relapses, 08 (7%) lost of considering and one patient (01%) developed a secondary cancer. The histological type which respond well to LMB 89 protocol is the type Burkitt (38%). The survival probability of group A at 3 years and 5 years was 87.7%, for the group B the median of survival was 103 months, for the group C the median of survival is 9 months. The response of over 80% to the first week of treatment (COP) remains the only factor forecast in our series. In conclusion, in order to improve the LNH therapeutic results in childhood, the immune-phenotyping must be carried out in all the diagnoses of these patients in order to define under histological types which remain the major tool for the orientation of the treatment protocols. Cytology is an examination of orientation and not of confirmation of diagnosis. The lymphoblastic LNH type must be treated by a protocol different from the LMB89. The LMB 89 groups A gave satisfactory results for stage I, in addition it is important to modify it for the therapeutic groups B and C with an aim of improving survival of these patients.

Keywords: non Hodgkin's malignant lymphomas, children, epidemiologic profile, histological classification, LNH clinical aspects, LMB 89evaluation.

ملخص

الأورام الليمفاوية الخبيثة للطفل 'غير-هودجكين' تعتبر مجموعة غير متجانسة من انتشار هذا النوع من الأورام، ما يسمى "ارتفاع الصف" تتميز بأعراض إكلينيكية عادة خارج الغدة الليمفاوية، مع عدوانية شديدة و جدوا سريعة، لاسيما في نخاع العظام والجهاز العصبي المركزي. العلاج الكيميائي يعتبر العلاج الوحيد لهذا الورم.

مند عام 1996، البرتوكول LMB 89 هو العلاج الوحيد للأورام الليمفاوية نوع B المرحلة I، II، III و IV المطبقة في مركز معالجة السرطان الأمير عبد القادر بوهراي وفقا لثلاثة مجموعات A، B، C حيث كثافة العلاج في تزايد مستمر. تتمثل أهداف هذا العمل في وضع منهاج وبائي لأطفال مركز السرطان المصابين بهذا الورم و تقدير النسبة المئوية للأطفال الذي تم علاجهم و الذين لازالوا على قيد الحياة. و تقييم عوامل تنبؤاتها على مدى فترة عشرة سنوات من 1 يناير 2000 إلى 31 ديسمبر 2009.

النتائج: من خلال هذه الدراسة تم إحصاء 213 حالة طفل مصاب خلال عشر سنوات. 23% من المرضى هم من ولاية وهران. خلال هذه العشر السنوات تم تسجيل ارتفاع ملحوظ من المرضى في فصل الربيع بنسبة تعادل 34%. تعتبر فئة الذكور أكثر إصابة من الإناث بهذا الورم. متوسط العمر عند الجنسين هو 7 ± 4 سنوات مع ذروة بين 2 و 8 سنوات. الأمراض الليمفاوية عند الأطفال أقل من سنتين نادرة بتردد 1,8%. مراحل تطور هذا المرض عند التشخيص هي أقل من شهرين تم إحصائها عند 76% من المرضى.

تحتل منطقة البطن المركز الأول بنسبة 47%، تليها منطقة الصدر بـ 20%، وموقع الغدة الليمفاوية بـ 14%، ومنطقة الأنف والحنجرة بـ 8%. المواقع النادرة قدرت بنسبة 11%. تردد المرحلة III هو الأعلى بنسبة 61%. أكد التشخيص الإيجابي على الدراسة الخلوية عند 189 حالة (89%) أو النسيجي عند 66 حالة (31%). تم الإيمونوستينينج عند 45 مريض (21%). يسود النسيج الليمفاوي بتردد 47%، متبوعة بنوع البوركييت 23%، ثم نوع T 19% ثم نوع الخلايا الكبيرة المنتشرة 6% ثم نوع الخلايا المتحولة 5%. 158 مريضا من النوع B تلقى العلاج بروتوكول LMB 89. منهم 9 مرضى في مرحلة I، 114 مريض مرحلة II و III و 35 مريض مرحلة IV.

يظهر التقييم العلاجي في 10 سنوات أن من بين 106 من المرضى الذين أنهوا العلاج: 59 مريض لا زالوا على قيد الحياة (56%)، 12 من المرضى المتوفين (11%)، 26 مريض الذين تدهورت حالتهم الصحية (25%)، 8 مرضى مفقودون (7%)، و حالة واحدة ظهر عندها سرطان ثانوي (01%).

لقد أثبت أن نوع بركييت هو الذي استجاب للعلاج 38% احتمال البقاء على قيد الحياة للنوع A ما بين 3 و 5 سنوات قدر 87,5%. النوع B البقاء على قيد الحياة الإجمالية عند 3 سنوات قدرت 62,7% و عند 5 سنوات 59,7%. النوع C البقاء على قيد الحياة عند 3 و 5 سنوات تقدر 22%. الاستجابة الجيدة عند سلسلة النوع B خلال الأسبوع الأول من العلاج بمقدار أكبر أو يساوي 80% هو العامل الوحيد الذي وجد في هذه الدراسة.

وفي الختام، لتحسين النتائج العلاجية لمرض الأورام الليمفاوية عند الطفل يجب إجراء الإيمونوستينينج لتشخيص حالة جميع المرضى حتى يمكننا من التعرف على نوعية الخلايا النسيجية. إذ يبقى الوسيلة المثلى لتوجيه العلاج. علم الخلايا يعتبر دراسة للتوجيه و ليست لتأكيد التشخيص.

يجب معالجة النوع الليمفاوي ببرتوكول مغاير LMB 89. النوع A أعطى نتائج إيجابية بالنسبة للمرحلة I بينما من الأحسن تغيير البرتوكول بالنسبة لأنواع B و C من أجل تحسين وضعية حياة المرضى.

. الكلمات الرئيسية: سرطان الغدد الليمفاوية غير-هودجكين، الطفل، علم الأوبئة، التصنيف النسيجي،

Résumé

Les lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant sont un groupe hétérogène de proliférations lymphoïdes malignes dites de « haut grade de malignité » avec des présentations cliniques habituellement extra ganglionnaires et une agressivité tumorale très rapide, en particulier dans la moelle osseuse et le système nerveux central. La chimiothérapie représente leur seul traitement. Depuis 1996, le protocole LMB89 est le seul traitement des lymphomes malins non hodgkiniens type B stade I, II, III et IV, appliqué au CEA selon trois groupes thérapeutiques A, B, C et dont l'intensité du traitement est croissante. Les objectifs de ce travail sont de faire une approche épidémiologique des LMNH de l'enfant au CEA d'Oran, d'estimer la survie globale et la survie sans évènement des enfants atteints des LMNH type B traités par le LMB89 et d'évaluer les facteurs pronostiques sur une période de dix ans [01 janvier 2000 - 31 Décembre 2009].

Résultats : nous avons colligé 213 dossiers atteints de LMNH sur dix ans. Vingt-trois pour cent de nos patients sont originaires d'Oran. Un pic de fréquence élevé des patients a été observé au printemps avec une fréquence de 34%. Le sexe masculin prédomine avec un sex-ratio de 1,8. L'âge moyen au diagnostic était de 7 ± 4 ans avec un pic à un âge de 2 à 8 ans. Les LMNH avant 2 ans sont rares avec une fréquence de 1,8%. Le délai d'évolution de la maladie au diagnostic était inférieur de deux mois chez 76% de nos malades. La localisation abdominale occupait la première place avec un taux de 47%, suivie par les localisations thoraciques, ganglionnaires et ORL avec, respectivement 20%, 14%, 8%. Les localisations rares sont estimées à 11%. La fréquence des stades III était la plus élevée 61%. Le diagnostic positif a été confirmé sur l'étude cytologique dans 189 cas (89%) et ou histologiques dans 66 cas (31%). L'immunomarquage a été fait chez 45 patients (21%). Le type histologique lymphoblastique prédominait avec une fréquence de 47%, suivi par le type Burkitt (23%), le type T (19%), le type diffus à grandes cellules (06%) et le type anaplasique (05%). Cent cinquante huit patients des LMNH type B ont bénéficié du protocole LMB89 dont 09 cas stade I mis sous traitement LMB89 groupe A, 114 cas stades II et III traités par le LMB89 groupe B et 35 cas stade IV mis sous LMB89 groupe C. L'évaluation thérapeutique sur 10 ans montre que parmi les 106 patients qui ont terminé leurs traitements 59 (56%) sont vivants, 12 (11%) sont décédés, 26 (25%) ont rechuté, 08 (7%) sont perdus de vue et un patient (01%) a développé un cancer secondaire. Le type histologique qui a bien répondu au protocole LMB 89 est le type Burkitt (38%). La probabilité de survie du groupe A à 3 ans et à 5 ans était de 87,5%. Pour le groupe B, la survie globale à 3 ans est de 62,7% et à 5 ans de 59,7%. Pour le groupe C, la survie globale à 3 ans et 5 ans est de 22%. Le seul facteur pronostique dans la série du groupe B thérapeutique reste la réponse à la première semaine de traitement (COP) estimée à $\geq 80\%$.

En conclusion, pour améliorer les résultats thérapeutiques des LMNH de l'enfant, l'immunomarquage doit être réalisé chez tous les malades afin de définir les sous types histologiques qui restent l'outil majeur pour l'orientation des protocoles de traitement. La cytologie est un examen d'orientation et non pas de confirmation de diagnostic. Les LMNH type lymphoblastique doivent être traités par un protocole différent du LMB89. Le LMB89 groupe A a donné des résultats satisfaisants pour le stade I, cependant il est important de modifier le LMB89 pour les groupes thérapeutiques B et C dans le but d'améliorer la survie de ces patients.

Mots-clés : Lymphomes non hodgkinien, enfants, profil épidémiologique, classification histologique, aspects cliniques des LMNH, évaluation du LMB89.