



Année 2022

Thèse N° 086/22

APPORT DE L'ANATOMOPATHOLOGISTE DANS LE DIAGNOSTIC DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS DE L'ENFANT

Expérience du Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Hôpital d'Enfants-Rabat

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/03/2022

PAR

M. MOUSSAOUI ABDELJABBAR

Né le 19 /01 /1995 à Arfoud

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Lymphomes malins non Hodgkiniens- Le lymphome de Burkitt- Le Lymphome lymphoblastique-
Le lymphome Anaplasique, Le Lymphome B diffus- Enfant- Anatomopathologie

JURY

M. BALOUCH EL HOUSSINE PRÉSIDENT

Professeur de biochimie

Mme. LAMALMI NAJAT RAPPORTEUR

Professeur d'anatomie pathologique

M. TRAIBI AKRAM..... } JUGES

Professeur agrégé de Chirurgie thoracique

M. BAZINE AZIZE }

Professeur agrégé d'oncologie médicale

M. MOUSSAOUI ABDEMAJID..... } MEMBRES ASSOCIÉS

Professeur d'anesthésie réanimation

M. MOUSSAOUI ABDENASER }

Professeur Chirurgie plastique et esthétique

Dédicaces

Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude, mon respect, mon amour,

ma reconnaissance...

C'est, ainsi, tout simplement que...

Je dédie cette thèse à ...

A ma très chère mère

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur

A mon très chère père

Je trouve pas les mots pour exprimer mon affection vis-à-vis de mon père ELHAJ LMAHDI qui nous a quitté il y'a 4 ans laissant un vide dans le cœur .

ce travail est un petit hommage a ton ame mon père

l'amour et le paradis à ton ame inchaallah

A mes très chers grands frères ABDELMAJID ET ABDELNACER

Aucun mot ne saura exprimer tout l'amour que j'ai pour toi. Tu es le frère idéal pour moi, tu as énormément de qualités que je ne pourrais pas tous les citer.

Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma haute considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder prospérité et bonheur, et vous assister dans la réalisation de vos projets.

A mon très cher frère MIHLAR

Aucun mot ne saura exprimer tout l'amour que j'ai pour toi. Tu es le frère idéal pour moi, tu as énormément de qualités que je ne pourrais pas tous les citer.

Même si la distance nous a séparé, tu étais et tu resteras toujours dans mon cœur.

Que dieu te garde, et te procure santé, bonheur et longue vie.

*A mes très chers frères YOUSSEF.MOHAMMED.MOHAMMED
MEKKI.SEDDIQE*

Aucun mot ne saura exprimer tout l'amour que j'ai pour vous.

Nous n'avons pas seulement partagé notre enfance

*où nous avons vécu les meilleurs et les plus agréables moments, mais toute
notre vie*

A ma très chère sœur FATIMA, son mari et leurs petites filles et leur fils

Bien que je ne sois pas très expressif; sachez que des mots simples ne sauraient à eux seuls prouver le grand amour fraternel et l'immense affection que je porte.

Puisse dieu, le tout puissant, vous procurer sante et longue vie et vous réserve un avenir plein de succès comme vous le souhaitez...

A mes chers amis et collègues

Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments de considération et de reconnaissance envers votre soutien et vos encouragements le long de mes études. Vous avez toujours donné l'exemple des amis attentifs et fidèles, et des camarades serviables et marrant. Pour toute l'amitié, les moments de joie et de souffrance passés ensemble ainsi qu'à la solidarité qui nous a lié. Je vous souhaite santé, bonheur et prospérité. Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles.

A tous les professeurs qui ont participé à ma formation

A tous ceux qui m'ont appris des choses

A tous ceux qui ont pour mission de soulager les souffrances et d'aider les personnes nécessiteuses de soins

Seul Dieu saura vous récompenser ...

Pour tous vos efforts, pour avoir transmis votre savoir et avoir donné vos précieux conseils aux plus jeunes.

Remerciements

A notre Maître et Président du jury

Monsieur le professeur BALOUCH EL HOUSSINE

Chef du service de biochimie

Hôpital militaire Moulay Ismail

Vous nous avez accordé un grand honneur en nous confiant la réalisation de ce travail, et en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma haute considération

Madame le Professeur LAMALMI NAJAT

Professeur d'enseignement supérieur d'anatomie pathologique

Vous nous avez accordé un grand honneur en nous confiant la réalisation de ce travail, Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude et mon profond respect d'avoir bien voulu assurer la direction de ce travail qui grâce à votre esprit didactique et rigoureux et vos précieux conseils a pu être mené à bien.

Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma haute considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder prospérité et bonheur, et vous assister dans la réalisation de vos projets

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur TRAIBI AKRAM

service de chirurgie thoracique

Hôpital militaire Moulay Ismail

*Je vous remercie du grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce
travail.*

*Veillez trouver ici, l'expression de ma gratitude, ma profonde reconnaissance,
mon admiration et ma haute considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder prospérité et bonheur, et vous assister
dans la réalisation de vos projets.*

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur BAZZINE AZIZE

service d'oncologie médicale

Hôpital militaire Moulay Ismail

Je vous remercie du grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici, l'expression de ma gratitude, ma profonde reconnaissance, mon admiration et ma haute considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder prospérité et bonheur, et vous assister dans la réalisation de vos projets.

A docteur MARSAFI OUSSAMA

RESIDENT DE RADIOLOGIE CHU SOUSS MASSA AGADIR

Je vous remercie de votre collaboration pour réussir ce travail, je vous remercie pour votre patience, vos conseils et le temps que vous m'avez accordé malgré vos nombreuses responsabilités. recevez ma sincère gratitude.

A docteur IBENYAHIA ABDERAHMANE

RESIDENT DE RADIOLOGIE CHU SOUSS MASSA AGADIR

Je vous remercie de votre collaboration pour réussir ce travail, je vous remercie pour votre patience, vos conseils et le temps que vous m'avez accordé malgré vos nombreuses responsabilités. recevez ma sincère gratitude.

PLAN

INTRODUCTION	10
ETUDE PRATIQUE	13
I. MATERIELS ET METHODES	14
1. LE MATERIEL DE L'ETUDE	14
2. METHODOLOGIE	15
2.1. Données cliniques	15
2.2. Données Anato-mo-pathologiques	15
2.3. Difficulté du diagnostic histologique	21
3. LES RESULTATS	21
3.1. Caractéristiques de la série	21
3.2. Les résultats anatomopathologiques	23
3.2.1. Le type de prélèvement	23
3.2.2. Le complément immunohistochimique	25
3.2.3. Les techniques de biologie moléculaires	27
3.2.4. Les résultats histologiques	27
DISCUSSION	30
I. Rappels	31
1. Rappel anatomophysiologique du tissu lymphoïde	31
1.1. Organisation du tissu lymphoïde	31
1.2. Les organes lymphoïdes	31
a. Les organes lymphoïdes centraux	31
b. Les organes lymphoïdes périphériques (secondaires)	31
1.3. Les lymphocytes	32
a. Les lymphocytes B	32
b. Les lymphocytes T/NK	34

2. Rappel histologique du ganglion	36
II. La Classification anatomopathologique des lymphomes	38
III. Epidemiologies des LMNH de l'enfant	44
IV. Les facteurs de risque des LMNH	45
1. L'immunodépression	45
a. Les déficits immunitaires congénitaux	45
b. SIDA	45
c. Transplantation	46
2. Les virus.....	46
a. Virus Epstein-Barr (EBV)	46
b. Virus de l'hépatite C (VHC)	46
V. Les éléments du diagnostic des LMNH	46
VI. Les formes cliniques	48
VII. Bilan d'extension	49
VIII. Etude anatomo-pathologique	51
1. Matériel et méthodes d'étude d'un prélèvement destiné au diagnostic de lymphome	51
1.1. Prélèvement	51
a. Prélèvements cytologiques	51
1.2. Moyens d'étude	53
a. Etude cytologique	53
2. Etude analytique anatomopathologique et clinique.....	57
a. Lymphome de Burkitt	57
a.1. Les aspects cliniques	58
a.2. Les aspects morphologiques	61

a.3. Aspects immunohistochimiques	64
a.4. Caractères cytogénétiques et moléculaires	65
a.5. Évolution	66
a.6. Traitement- Pronostic	67
b. Les lymphomes lymphoblastiques	67
b.1.Aspects cliniques	67
b.2.Caractères morphologiques	69
b.3.Caractères immuno-phénotypiques	70
b.4. Caractères cytogénétiques et moléculaires	70
b.5. Traitement des lymphomes lymphoblastiques.....	70
b.6. Évolution	71
c. Le Lymphome anaplasique	71
c.1.Aspects cliniques.....	71
c.2.Caractères morphologiques	72
c.3.Caractères immuno-phénotypiques	75
c.4.Caractères cytogénétiques	77
c.5.Traitement des lymphomes anaplasiques a grandes cellules.....	77
d. Lymphome B diffus à grandes cellules	78
d.1.Aspects cliniques	78
d.2.Aspects histologiques	78
d.3.Caractères immuno-phénotypiques	79
d.4.Génotype	80
d.5.Traitement des lymphomes B a grandes cellules	81
e. Le lymphome folliculaire de type pédiatrique	81
e.1.Aspects histologiques	81

e.2.Le profil immunohistochimique	81
e.3.Caractères cytogénétiques	81
e.4.Evolution	82
CONCLUSION	86
RESUMES	88
BIBLIOGRAPHIES	95

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :Répartition des patients en fonction du sexe

Figure 2 :Lymphome de Burkitt ovarien

Figure 3 :Préparation cytologique d'un liquide pleural montrant un lymphome lymphoblastique

Figure 4 :Microbiopsie écho-guidée d'une masse abdominale montrant un lymphome de Burkitt

Figure 5 :Lymphome lymphoblastique médiastinal : Immunocytochimie : Marquage positif des cellules tumorales par l'anticorps anti CD 3 (A) et l'anticorps anti Tdt (B)

Figure 6 :Lymphome de Burkitt abdominal : Immunohistochimie : marquage positif des cellules tumorales par l'anticorps anti CD20 (A), anti CD10 (B), anti Bcl 6 (C) ; Index de prolifération Ki 67 à 100 % (D)

Figure 7 :Lymphome anaplasique osseux : Prolifération tumorale à grandes cellules atypiques avec présence de quelques cellules Hodgkin-like (A) ; Marquage focal des cellules tumorales avec l'anticorps anti CD 3 (B)

Figure 8 :TDM en coupe axiale avec injection de produit de contraste montrant un épaississement gastrique (Flèche noir) associé à un nodule rénal droit (Flèche bleu)

Figure 9 :Maturation antigénique des lymphocytes B

Figure 10 :Maturation antigénique des Lymphocytes T/NK

Figure 11 :Coupes histologique au faible (A) et au moyen grossissement montrant l'histologie normal d'un ganglion ; Notez un follicule lymphoïde à centre germinatif (flèche noir) (HE x100 et x200)

Figure 12 :Principe d'hybridation fluorescente in situ

Figure 13 :Aspect cytologique d'un lymphome de Burkitt ; Notez les vacuoles lipidiques cytoplasmiques

Figure 14 :Prolifération tumorale blastique avec présence de macrophages

à corps tangibles donnant un aspect en ciel étoilé

Figure 15 :Lymphome de Burkitt intestinal

Figure 16 :Lymphome de Burkitt abdominal : marquage positif diffus des cellules tumorales par l'anticorps anti CD20 (A), et focale par les anticorps anti CD10 (B) et anti Bcl 6 (C) ; Index de prolifération Ki 67 à 100 % (D)

Figure 17 :LCR : Infiltration médullaire par un lymphome lymphoblastique

Figure 18 :Lymphome de Hodgkin posant un problème de diagnostic différentiel avec un lymphome anaplasique variante Hodgkin-related : Présence de cellules de Hodgkin de grande taille (A) marquées fortement par l'anticorps anti CD 15 (B) et faiblement par l'anticorps anti CD30 (C)

Figure 19 :Lymphome anaplasique : Prolifération tumorale à grandes cellules atypiques (A) ; Marquage focal des cellules tumorales avec l'anticorps anti CD 3 (B)

Figure 20 :Lymphome B diffus à grandes cellules : (a) : prolifération tumorale diffuse faite de grandes cellules d'aspect centroblastique ou immunoblastique (HEx40). Les cellules tumorales expriment l'anticorps anti CD20 (b), fortement le ki 67 (d) et n'expriment pas le bcl 2 (c)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 :Les anticorps utiles dans le diagnostic des lymphomes pédiatriques disponibles au LACP de l'Hôpital d'enfants

Tableau 2 :Répartition des LMNH en fonction de l'âge

Tableau 3 :Classification de l'extension des lymphomes de l'enfant d'après « St Jude Children's Research Hospital »

LISTE DES ABREVIATIONS

LMNH	: lymphome malin non Hodgkinien
LACP	: Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques
HER	: Hôpital d'Enfant -Rabat-
MGG	: May Grunwald Giemsa
HE	: Hématéine éosine
MALT	: Tissu lymphoïde associé aux muqueuses
SIDA	: Syndrome d'Immunodépression Acquise
TCR	: Récepteur du lymphocyte T
EBV	: Virus Epstein-barr
VHC	: Virus de l'hépatite C
FISH	: Hybridation in situ fluorescente
REAL	: Revised European American Lymphoma
OMS	: Organisation mondiale de la santé
LDH	: Lactate déshydrogénase
SNC	: Système nerveux central
LB	: Lymphome de Burkitt
Tdt	: Terminal desoxynucléotidyl transférase
ALK	: Anaplastic Lymphoma Kinase

INTRODUCTION

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) représentent environ 5 à 10% de toutes les tumeurs malignes de l'enfant [1]. Ils représentent le 3e cancer de l'enfant après les leucémies et les tumeurs cérébrales. Cependant, il existe des variantes épidémiologiques selon les pays : en Afrique équatoriale, les lymphomes représentent 50 % des cancers de l'enfant.

Les lymphomes non hodgkiniens de l'enfant diffèrent de ceux de l'adulte, ils sont dans plus de 90 % des cas, de haut grade histologique de malignité, et ont une architecture diffuse avec une fréquente atteinte extra-ganglionnaire. La classification des lymphomes de l'enfant est celle de l'OMS dans sa version actualisée en 2017. La majorité des cas sont inclus dans 4 groupes diagnostiques : le lymphome de Burkitt, le lymphome lymphoblastique, le lymphome B diffus à grandes cellules et le lymphome anaplasique à grandes cellules. Certains de ces lymphomes sont associés à un processus leucémique [2]. Le traitement diffère pour ces 4 groupes et doit être mis en route rapidement car ces tumeurs ont un pouvoir mitotique important. De ce fait, le diagnostic doit être fait rapidement et avec certitude. La recherche d'une atteinte de la moelle osseuse et du système nerveux central fait partie du bilan d'extension systématique.

Notre travail est une étude rétrospective ayant concerné des enfants âgés de moins de 16 ans atteints d'un LMNH diagnostiqué au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital d'Enfants de Rabat durant une période de 4ans allant (de janvier 2017 à décembre 2020).

L'objectif de ce travail est :

- D'établir un profil épidémiologique des lymphomes non hodgkiniens de l'enfant diagnostiqués au sein du Laboratoire d'Anatomie Cytologie Pathologique de l'Hôpital d'Enfants de Rabat.
- Déterminer l'intérêt de l'immunocytochimie et de l'immunohistochimie dans le diagnostic positif et le diagnostic différentiel des LMNH.

ETUDE PRATIQUE

I. MATERIELS ET METHODES

1. LE MATERIEL DE L'ETUDE :

Nous avons réalisé une étude rétrospective concernant les cas de LMNH, diagnostiqués chez des enfants âgés de moins de 16 ans. La recherche a été effectuée à partir des bases de données du Laboratoire d'Anatomie et Cytologie pathologiques (LACP) de l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER). Ces malades sont suivis au Service d'Hémo-oncologie Pédiatrique de l'Hôpital d'Enfants-Rabat (HER).

Une fiche d'exploitation standardisée pour la collecte des données a été réalisée.

Les critères d'inclusion étaient :

- Age au moment du diagnostic inférieur ou égal à 16 ans
- Diagnostic posé entre le 1er Janvier 2017 et le decembre 2020
- Lecture histologique dans le LACP de l'hôpital d'enfants -Rabat.
- Confirmation anatomopathologique du diagnostic.

Ils sont exclus de cette étude les :

- Enfants dépassant 16 ans.
- Enfants dont le diagnostic est évoqué cliniquement mais non confirmé par une étude anatomopathologique.
- Les lymphomes malins Hodgkiniens.

Le nombre de cas colligé à partir des bases de données du LACP du 1er Janvier 2017 et decembre 2020 était de 101 cas de LMNH.

2. METHODOLOGIE :

Les données revues comprenaient :

2.1. Données cliniques :

Age, sexe, siège de la masse et/ou des adénopathies.

2.2. Données Anato-mo-pathologiques :

– Le type de prélèvements, ils s'agissaient soit :

- De cytoponctions de liquide d'ascite, de liquide pleural, de liquide céphalo-rachidien ou des cytoponctions d'adénopathies et/ou de masses tumorales.
- Des micro-Biopsies transcutanées souvent radioguidées ;
- Des biopsies-exérèses d'adénopathies.
- Des blocs pour relecture de lames.

L'acheminement des prélèvements était effectué à l'état frais ou fixé dans du formol tamponné à 10%.

Chaque prélèvement était accompagné d'un formulaire de demande d'examen histologique comprenant les données suivantes :

- Identité, âge et numéro d'entrée du patient ;
- Médecin et service prescripteurs ;
- Siège du prélèvement.
- Signes cliniques

Un numéro de référence aux échantillons ou aux blocs et lames reçus pour relecture, était assigné sur le bon de demande, le flacon, le registre et sur la base de données informatique du LACP.

En cas de prélèvement frais des empreintes sont réalisées et séchées à l'air libre. Pas de congélation d'une partie du prélèvement vu le manque du congélateur à -80°.

- L'étape pré-analytique des échantillons comprenait :
 - Pour les prélèvements cytologiques :
 - Une fixation à l'air libre des lames parvenues étalées.
 - Une cyto-centrifugation des liquides. Le culot obtenu est étalé et séché à l'air avec possibilité de réalisation d'une immunocytochimie si le diagnostic de lymphome a été évoqué (technique développée dans notre Laboratoire depuis le début de l'année 2019).
 - Les lames de cytologie sont colorées au MGG.
 - Pour les prélèvements biopsiques après fixation au Formol tamponné à 10% pendant 05 heures à 24 heures les prélèvements vont subir les étapes suivantes :
 - Déshydratation dans un automate à 300 cassettes par cycle de 14h
 - Inclusion en paraffine ;
 - Refroidissement des blocs dans de la glace ;
 - Coupe au microtome de 3 à 4 microns d'épaisseur ;
 - Réchauffement des rubans dans un bain mari ;
 - Mise sur lame et gravure du numéro de référence ;
 - Coloration à l'hématéine-éosine (HE).
 - les coupes ainsi colorées, sont alors protégées définitivement par une lamelle de verre collée à l'aide d'un produit synthétique transparent qui se polymérise à l'air.

L'observation des coupes colorées est effectuée à l'aide d'un microscope optique.

Le complément immunohistochimique a été réalisé selon la fiche technique (voir fiche suivante) du LACP-HER à l'aide d'anticorps disponibles dans notre laboratoire (Tableau 1) et dont le résultat était mentionné dans le compte rendu en fonction de leur disponibilité au moment de l'examen.

En cas d'insuffisance des résultats d'IHC, les diagnostics ont été posés sur la confrontation entre les données morphologiques et les caractéristiques cliniques.

Au terme de l'étude anatomopathologique chaque lymphome a été classé selon la classification de l'OMS 2008 des lymphomes actualisée en 2017.

Fiche technique d'immunohistochimie selon le LACP-HER

➤ **Préparation des lames :**

- **Déparaffinage** : à l'étuve à 65°C pdt 1H.
: Toluène pdt 10min.
- **Réhydratation** : Alcool pdt 10min.
: Eau courante.

- Traitement thermique : chauffer 45min au micro-onde dans une solution tampon à PH6 ou PH9 ou PH8 à 60%.
 - Laisser refroidir 20min à T° ambiante à l'aide des glasses.
 - Rincer les lames par le PBS.
 - Entourer le contour de la coupe par le Papien.
- Anticorps et révélation :
- Mettre le peroxydase bloquant pdt 20min.
 - Rincer 3 fois au PBS.
 - Mettre l'anticorps primaire pdt 1H.
 - Rincer 3 fois au PBS.
 - Mettre l'anticorps secondaire pdt 10min ou DABA pdt 20min.
 - Rincer 3 fois au PBS ou DABA pdt 20min.
 - Mettre l'anticorps tertiaire pdt 10min ou DABA PDT 20min.
 - Rincer 3 fois au PBS.
 - Mettre le révélateur pdt 5min (solution du DAB 1ml + chromogène 20µl).
 - Rincer à l'eau distillée.
- Coloration :
- Colorer les lames par l'hématoxyline.
 - Eau courante → Alcool → Toluène → montage.

**Tableau 1 :Les anticorps utiles dans le diagnostic des lymphomes pédiatriques
disponibles au LACP de l'Hôpital d'enfants :**

Anticorps	Clone	Spécificité cellulaire	Type de marquage
CD 45 (LCA)	2811/PD-26	Les cellules lymphoïdes de phénotype B et T, les granulocytes, les monocytes et les macrophages	Marquage membranaire
CD 20	L 26	Les Cellules lymphoïdes de phénotype B excepté les pré-B et les plasmocytes	Marquage membranaire
CD 3	PS 1	Les cellules lymphoïdes de phénotype T et les cellules NK	Marquage membranaire
CD 5	4 C 7	Cellules lymphoïdes de phénotype T et certaines cellules lymphoïdes de phénotype B	Marquage membranaire
CD 79 a	HM 57 JCB 17	Cellules lymphoïdes B, les cellules pré B et les plasmocytes	Marquage membranaire
CD 10	56 C 6	Progéniteurs lymphocytaires B, les cellules folliculaires, les granulocytes et les lymphocytes B activés	Marquage membranaire
CD 30	MY-10	Cellules lymphoïdes B et T activées, les cellules de Reed Sternberg	Marquage membranaire et cytoplasmique
CD 15	BY 87	Cellules myéloïdes, macrophages, les polynucléaires et cellules de Reed Sternberg	Marquage membranaire et golgien
CD 68	514H12	Monocytes et les macrophages	Marquage cytoplasmique
CD 1 a	M35-71	Cellules lymphoïdes T, cellules dendritiques et les cellules de Langerhans	Marquage membranaire
CD 56	123 C 3	Les cellules NK et les lymphocytes T cytotoxiques	Marquage membranaire
TDT	SEN 28	Les lymphoblastes B et T et certains myéloblastes	Marquage nucléaire
CD 34	MY 10	Les cellules souches hématopoïétiques et les cellules endothéliales	Marquage membranaire
LMP 1	CB1-4	Les cellules infectées par l'EBV (Antigène de Latence du virus EBV)	Marquage membranaire et cytoplasmique
ALK	NCL-ALK	Reconnaissance de la protéine associée à la translocation t (2,5) du lymphome anaplasique	Marquage nucléaire et cytoplasmique
Ki 67/ Mib 1	MM 1	Antigène de prolifération nucléaire	Marquage nucléaire

Bcl 2	RTU- bcl 2	Majorité des cellules B et T excepté les Cellules réactionnelles du centre clair folliculaire	Marquage membranaire
Bcl 6	PG-B6p	Les lymphocytes B activés du centre germinatif	Marquage nucléaire
EMA	GP1,4	Les plasmocytes et les cellules épithéliales	Marquage cytoplasmique et membranaire

2.3. Difficulté du diagnostic histologique :

Elle a été établie selon le nombre de prélèvements nécessaires pour poser le diagnostic et le caractère concluant ou non de l'étude immunohistochimique.

3. LES RESULTATS

3.1. Caractéristiques de la série :

Au total 101 cas de lymphomes malins non Hodgkinien ont été recrutés durant cette période.

- **Age :** âge moyen de nos patients était de 07ans avec des extrêmes allant de 14 mois à 16 ans.

- **Le sexe :** Il y a une nette prédominance masculine avec un sexe ratio de 2,29 (Fig. 1).

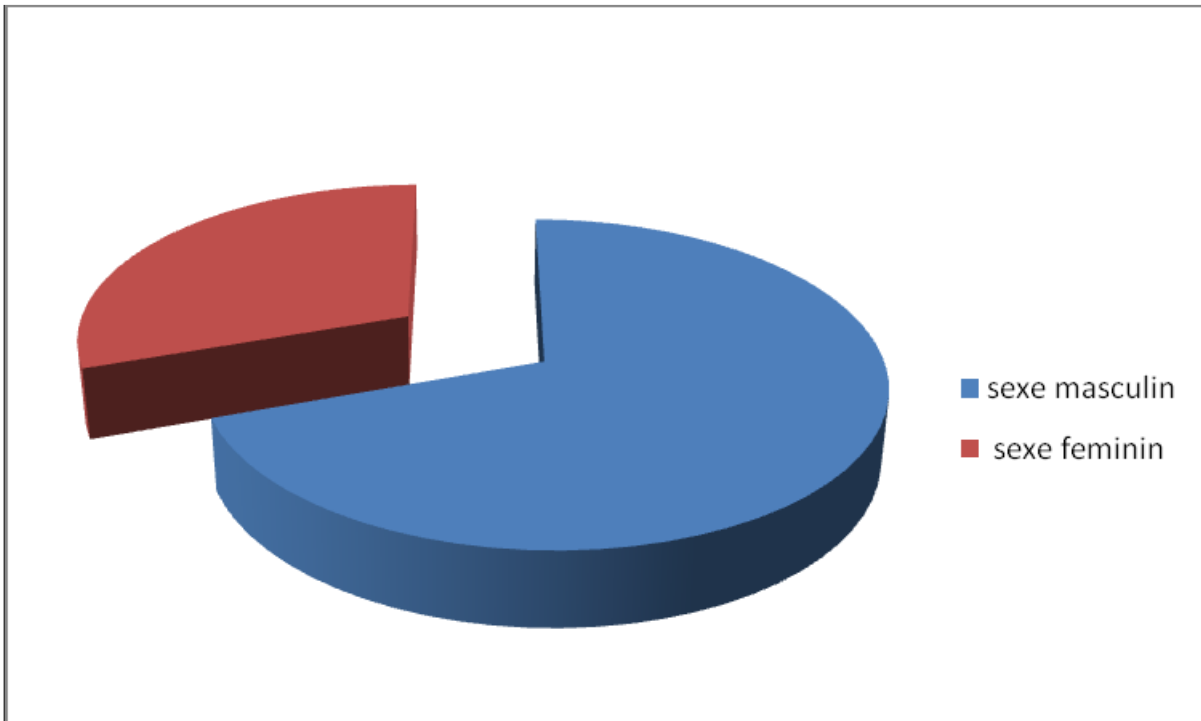


Figure 1 : Répartition des patients en fonction du sexe

- **Le siège :**
 - Abdomino-pelvien : 50 (49,5 %)
 - Localisation thoracique : 19 (18,7 %)
 - la tête et le cou : 15 (14,8 %)
 - Atteinte ganglionnaire périphérique (ganglion cervical ou axillaire) : 13(13)
 - les os dans 3 (3 %) cas
 - le sous-cutané dans 1 (1 %) patient.



Figure 2 :Aspect macroscopique d'un lymphome de Burkitt ovarien [Photo : LACP-HER]

3.2. Les résultats anatomopathologiques :

3.2.1. Le type de prélèvement :

- Le diagnostic a été posé dans 60 % des cas par l'analyse histologique de biopsies à l'aiguille fine ou de résection de masse ou de ganglions lymphatiques.
- dans 40 % des cas sur l'examen cytologique de l'épanchement abdominal et pleural.

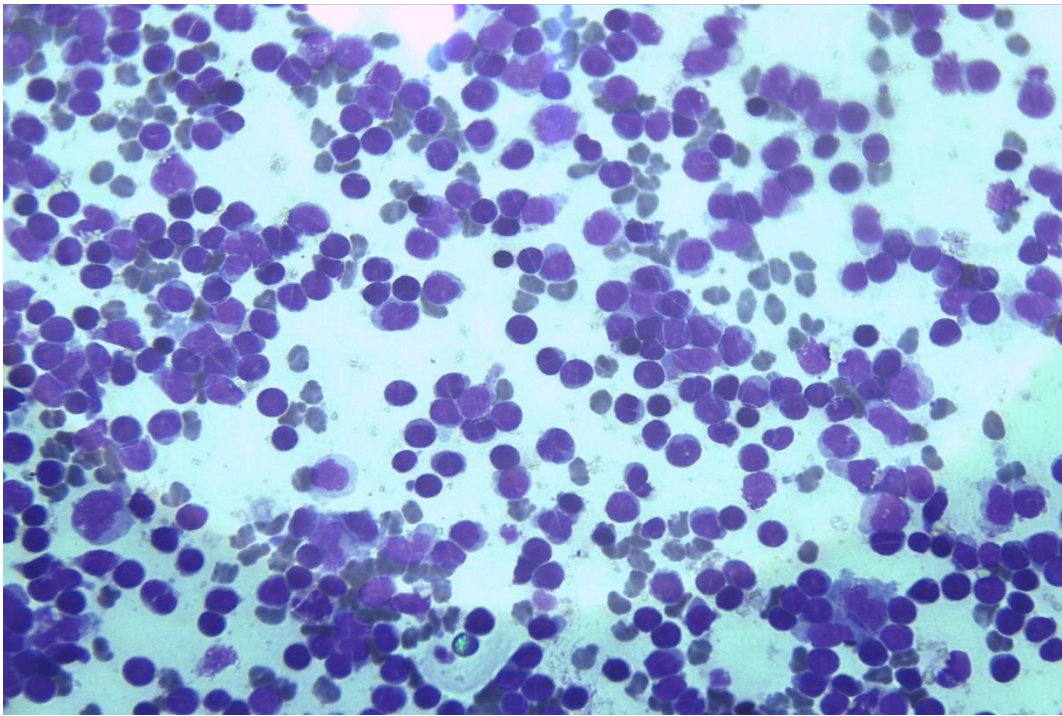


Figure 3 :Préparation cytologique d'un liquide pleural montrant un lymphome lymphoblastique[Photo : LACP-HER]

- La microbiopsie échoguidée voir scanno-guidée a été réalisée dans 23 cas.

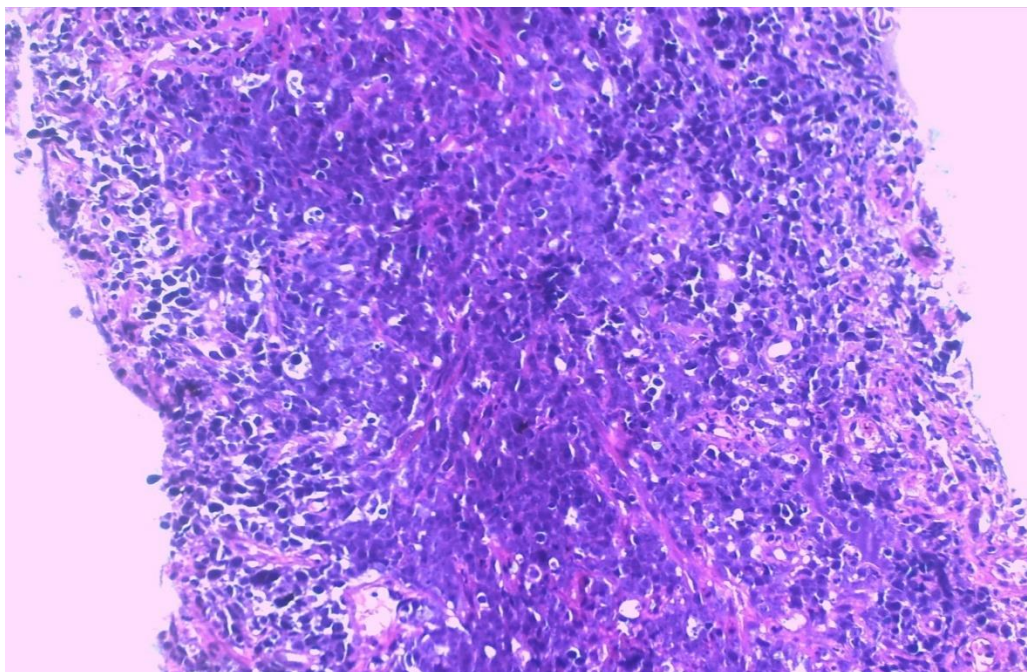


Figure 4 :Microbiopsie écho-guidée d'une masse abdominale montrant un lymphome de Burkitt [Photo : LACP-HER]

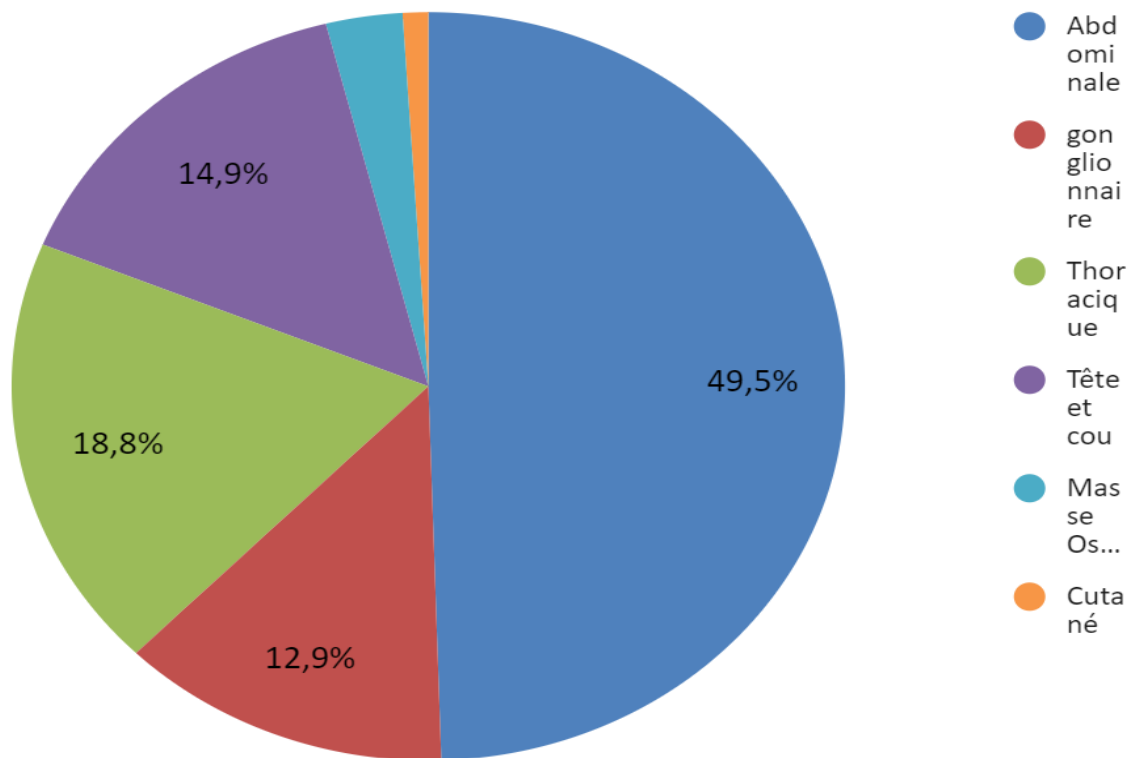
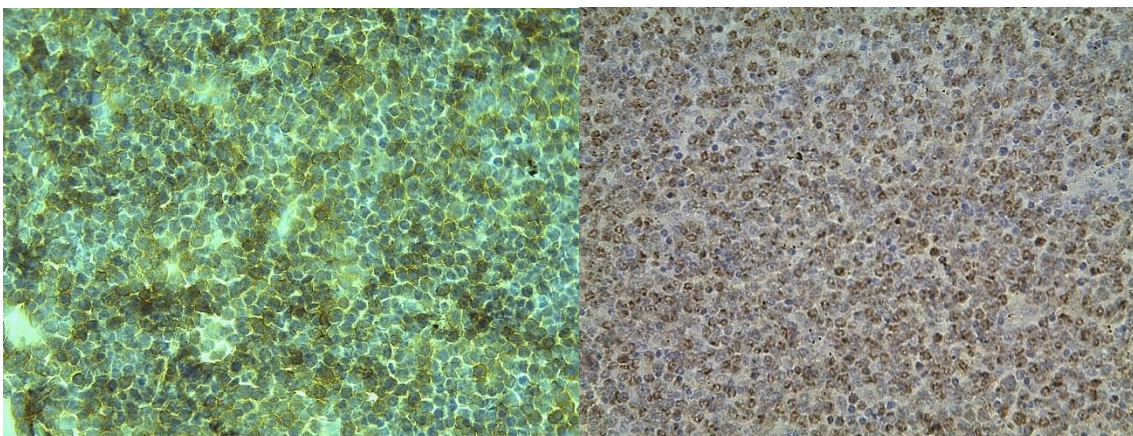


Figure 5 : La repartition des patients selon la localisation initial du LMNH

3.2.2. Le complément immunohistochimique :

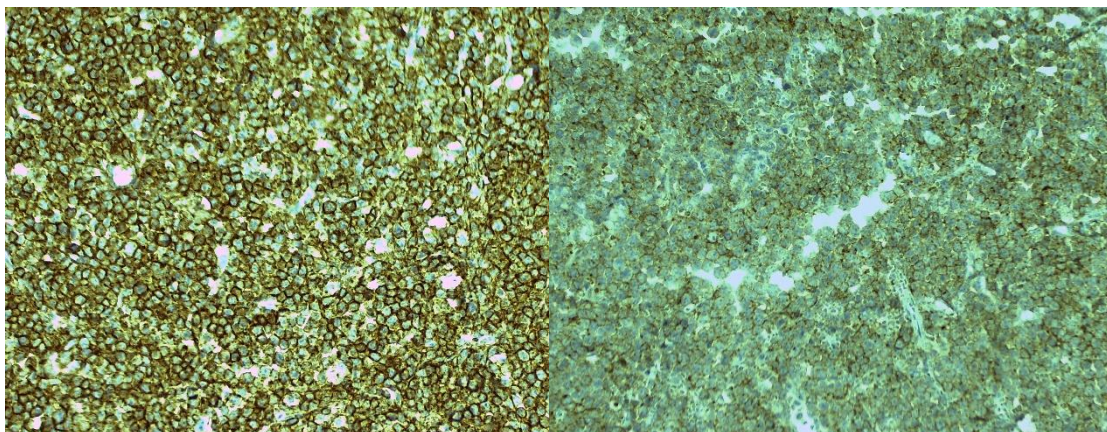
Ce complément a été réalisé sur tous les prélèvements biopsiques, sur les blocs pour relecture et dans 03 cas de cytoponctions d'un liquide pleurale.



A

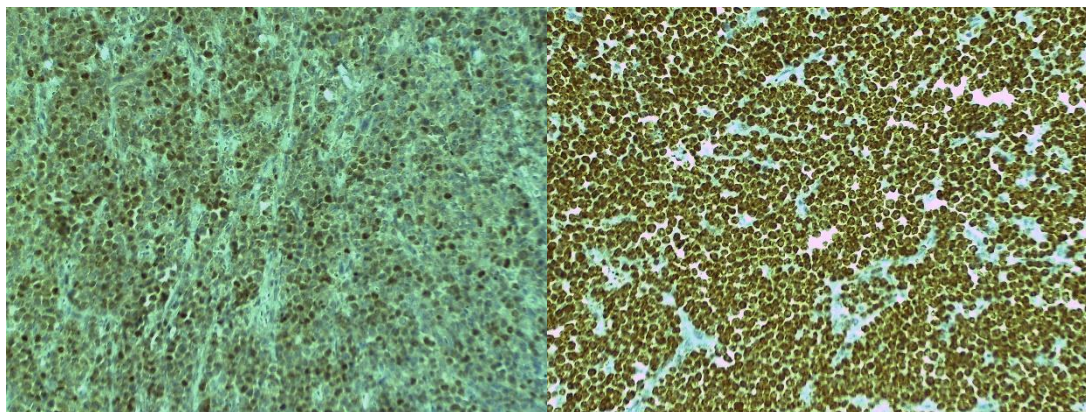
B

Figure 6 : Lymphome lymphoblastique médiastinal: **Immunohistochimie** : Marquage positif des cellules tumorales par l'anticorps anti CD 3 (A) et l'anticorps anti Tdt (B)
[LACP-HER]



A

B



D

C

Figure 7: Lymphome de Burkitt abdominal : **Immunohistochimie** : marquage positif des cellules tumorales par l'anticorps anti CD20 (A), anti CD10 (B), anti Bcl 6 (C) ;
Index de prolifération Ki 67 à 100 % (D) [Photo : LACP-HER]

3.2.3. Les techniques de biologie moléculaires :

n'ont pas été réalisées chez nos patients.

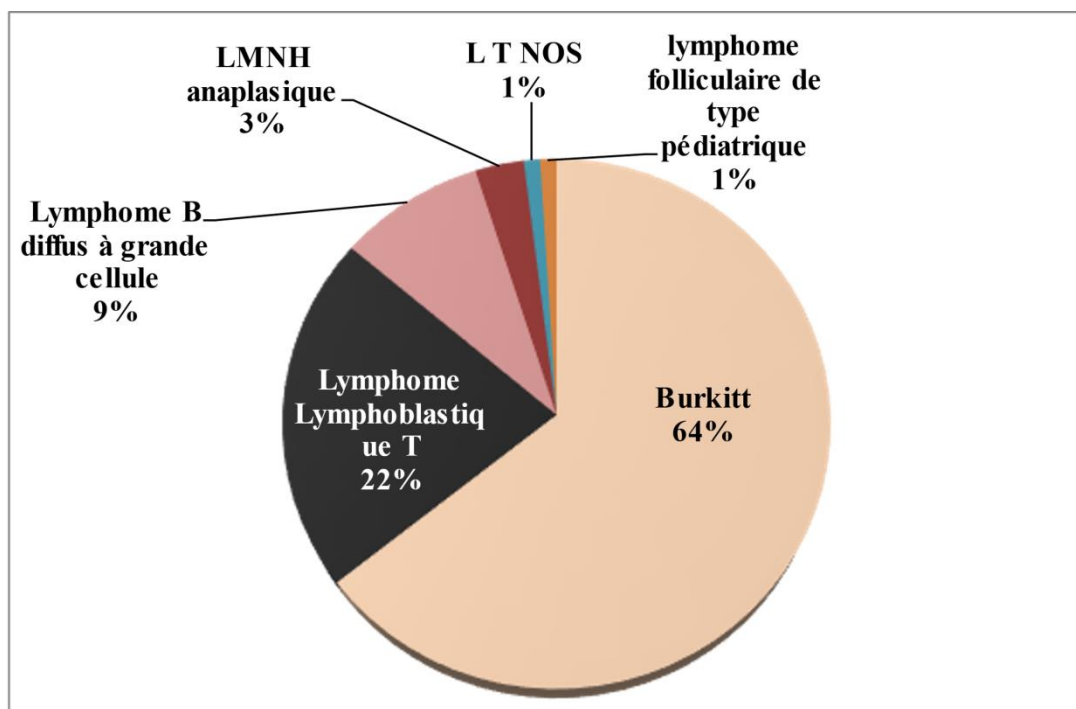
3.2.4. Les résultats histologiques :

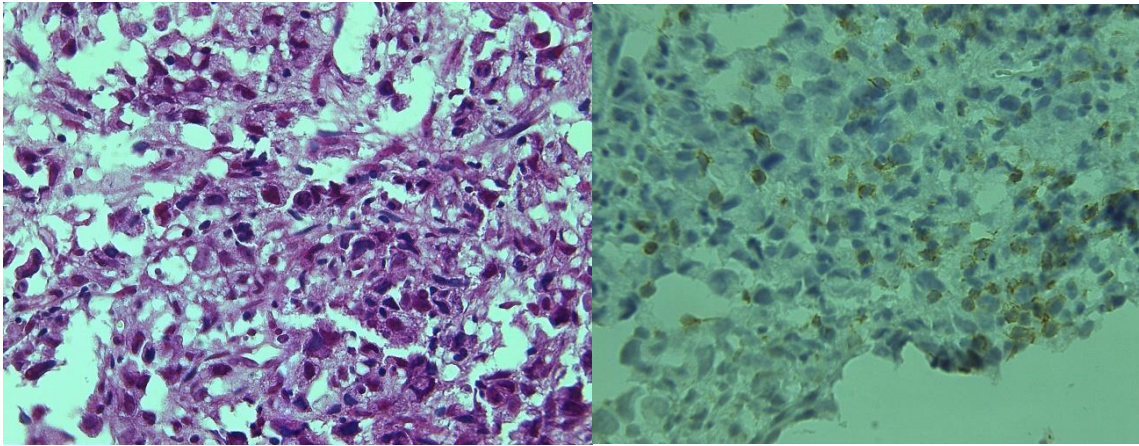
a. Le type histologique : Fréquence

Au total 101 cas de LMNH ont été diagnostiqués durant la période d'étude sur l'ensemble des cas de lymphomes diagnostiqués dans notre laboratoire (LMNH et lymphomes de hodgkin) soit 68 %.

- Le lymphome de Burkitt a été diagnostiqué chez 65 patients (64,4 %),
- Le lymphome lymphoblastique a été diagnostiqué chez 22 patients (20 étaient de phénotype T et 2 de phénotype B).
- Le lymphome à grandes cellules B a été diagnostiqué chez 9 patients (8,9%)
- le lymphome anaplasique à cellules T chez 3 patients ; le lymphome à cellules T matures NOS chez un patient et le lymphome folliculaire de type pédiatrique chez un patient.

Figure 10. La repartition des différents types histologiques.





A

B

Figure8 : Lymphome anaplasique osseux : Prolifération tumorale à grandes cellules atypiques avec présence de quelques cellules Hodgkin-like (A) ; Marquage focal des cellules tumorales avec l'anticorps anti CD 3 (B) [Photo : LACP-HER]

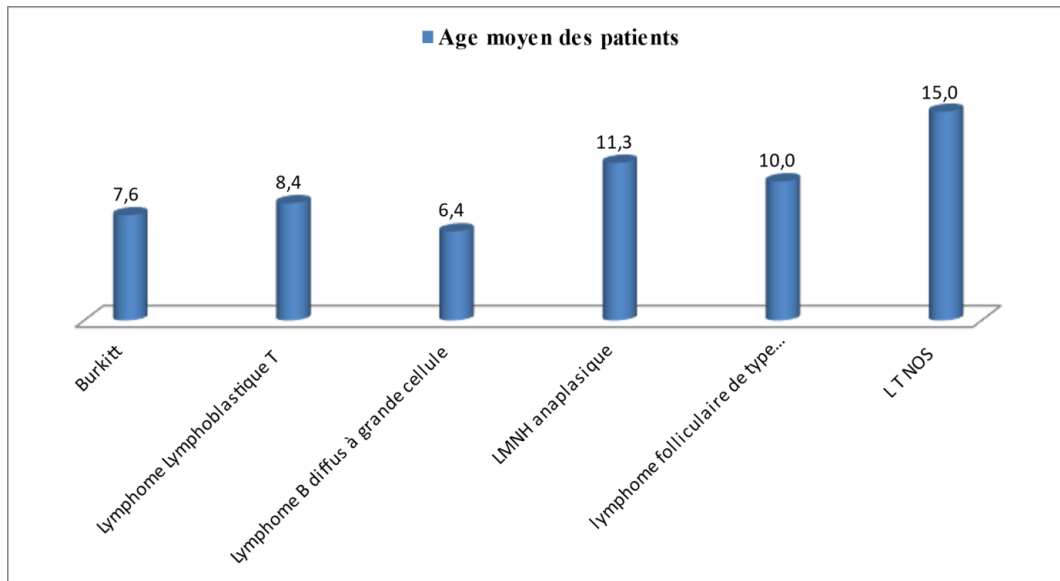
b. Le type histologique selon l'âge :

la tranche d'âge des enfants atteints varie en fonction du type histologique (voir tableau suivant) :

Tableau 2 : Répartition des lymphome de Burkitt et du lymphome lymphoblastique en fonction de l'âge :

	Moins de 5 ans	de 5 à 10 ans	de 10 à 15 ans
Lymphome de Burkitt	55,4%	32 ,1%	12 ,4%
Lymphome lymphoblastique	24 ,4%	28 ,9%	46 ,7%

Tous les patients atteints de lymphome anaplasique sont âgés de 10 à 16 ans.



c. Le type histologique selon la localisation :

- La localisation abdominopelvienne était prédominante pour les enfants atteints d'un lymphome de Burkitt 86%.
- L'atteinte médiastino-thoracique était prédominante chez les patients présentant un lymphome lymphoblastique 62,5% des cas.

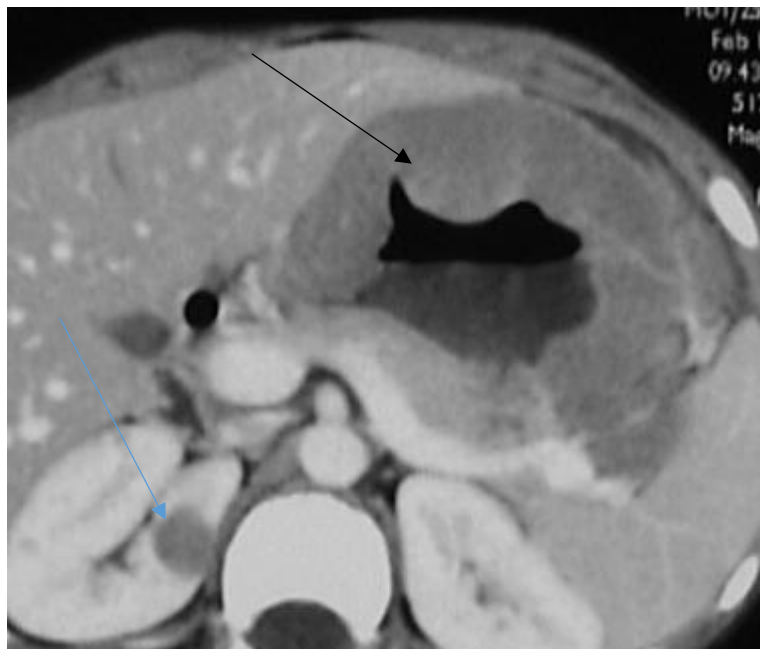


Figure 9 :TDM en coupe axiale avec injection de produit de contraste montrant un épaissement gastrique (Flèche noir) associé à un nodule rénal droit (Flèche bleu)

[Service de radiologie-HER]

DISCUSSION

I. Rappels

1. Rappel anatomophysiologique du tissu lymphoïde :

1.1. Organisation du tissu lymphoïde :

Le tissu lymphoïde constitue le substratum anatomique du système immunitaire. Il s'agit d'un tissu mystérieux parfaitement organisé réparti d'une part en organes lymphoïdes et d'autre part sous forme d'infiltrats lymphoïdes diffus [4].

1.2. Les organes lymphoïdes :

a. Les organes lymphoïdes centraux :

Le thymus et la moelle osseuse sont, chez l'homme, les organes lymphoïdes centraux (ou primaires). Ces organes « primaires » sont colonisés par des cellules souches lymphoïdes. Les lymphocytes sont produits, se développent et sont sélectionnés dans les organes lymphoïdes primaires, et ils sont activés pour exercer leurs fonctions dans les organes lymphoïdes secondaires, qui sont ainsi le lieu de l'initiation de la réponse immunitaire adaptative.

b. Les organes lymphoïdes périphériques (secondaires) :

- Les ganglions lymphatiques : il s'agit d'organes lymphoïdes branchés sur la circulation lymphatique. Ce sont le lieu de prolifération et de différenciation des cellules immunitaires. Ces ganglions sont parcourus par des vaisseaux lymphatiques dont le rôle est d'amener un antigène du tissu jusqu'aux ganglions, ceci permet d'activer la réponse immunitaire spécifique en activant les lymphocytes B et T.

- La rate : Contrairement aux autres organes lymphoïdes secondaires, la rate n'est pas reliée au réseau lymphatique. C'est le lieu d'activation des lymphocytes pour les antigènes présents dans la circulation sanguine. Elle est constituée de deux compartiments anatomiques distincts : la pulpe blanche et la pulpe rouge.
- Tissu lymphoïde associé aux muqueuses : désigné par l'abréviation MALT (MucosalAssociatedLymphoid Tissue). Le MALT constitue, à lui seul un système immunitaire de défense, commun aux muqueuses.

1.3. Les lymphocytes :

Elles assurent l'immunité spécifique à médiation humorale ou cellulaire et comprennent les différentes populations lymphocytaires et les cellules apparentées.

a. Les lymphocytes B :

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 [4].

Le développement des lymphocytes B dans la moelle conduit à la production de lymphocytes B immatures générés à partir d'un petit nombre de progéniteurs. A partir de ces cellules B immatures, un petit nombre est sélectionné pour entrer dans le pool des lymphocytes B matures périphériques. Durant leur développement, les cellules B autoréactives reconnaissant des autoantigènes sont contrôlées soit par arrêt de leur différenciation (**délétion clonale centrale**), soit par modification de l'expression des chaînes légères ("**receptorediting** ") [5].

Les cellules pro-B évoluent sous l'action de transcriptase PAX5 en cellules pré-

B avec l'apparition des premiers marqueurs B : CD19 et CD79a/mb-1, puis l'expression de CD22 et CD20 et l'antigène CD10. Les cellules pro-B et pré-B possèdent une enzyme impliquée lors des réarrangements des gènes : la terminal désoxynucléotidyl transférase (TDT) [6].

Pour devenir mature les cellules vont assembler un pré-BCR (récepteur de la cellule B pour l'antigène) puis un BCR.

Chez l'homme une sous population de lymphocytes B « naïfs » exprime des antigènes normalement associés aux lymphocytes T : CD5.

La différenciation vers la lignée plasmocytaire est marquée par l'apparition d'immunoglobuline cytoplasmique, l'acquisition de nouveaux antigènes (CD38) et la perte de la plupart des antigènes B (CD19, CD20, CD22).

Au niveau des organes lymphoïdes périphériques et après une stimulation antigénique, les petits lymphocytes B des follicules subissent une série de transformation morphologique, les faisant passer par des stades de cellules de grande taille aux noyaux non encochés (centroblastes) et noyaux encochés (centrocytes). Les cellules naïves subissent une commutation de classe des gènes des Ig ainsi que d'une hypermutation somatique liée à l'action d'une enzyme d'activation « inducedcytidine 68 deaminase » (AID). Les toutes premières étapes de la transformation des lymphocytes « vierges » sont mal connues [7].

Le pool des cellules B mémoires provient des centrocytes.

Par la suite l'immunoblaste donne naissance aux plasmocytes qui sécrètent les immunoglobulines [8].

L'origine de nombreuses cellules n'est pas encore élucidée notamment dans la zone marginale des follicules lymphoïdes. Dans les centres germinatifs la sélection des cellules B est sous la dépendance de cellules T spécialisées, lymphocytes T auxiliaires folliculaires (TFH) (Fig. 9).

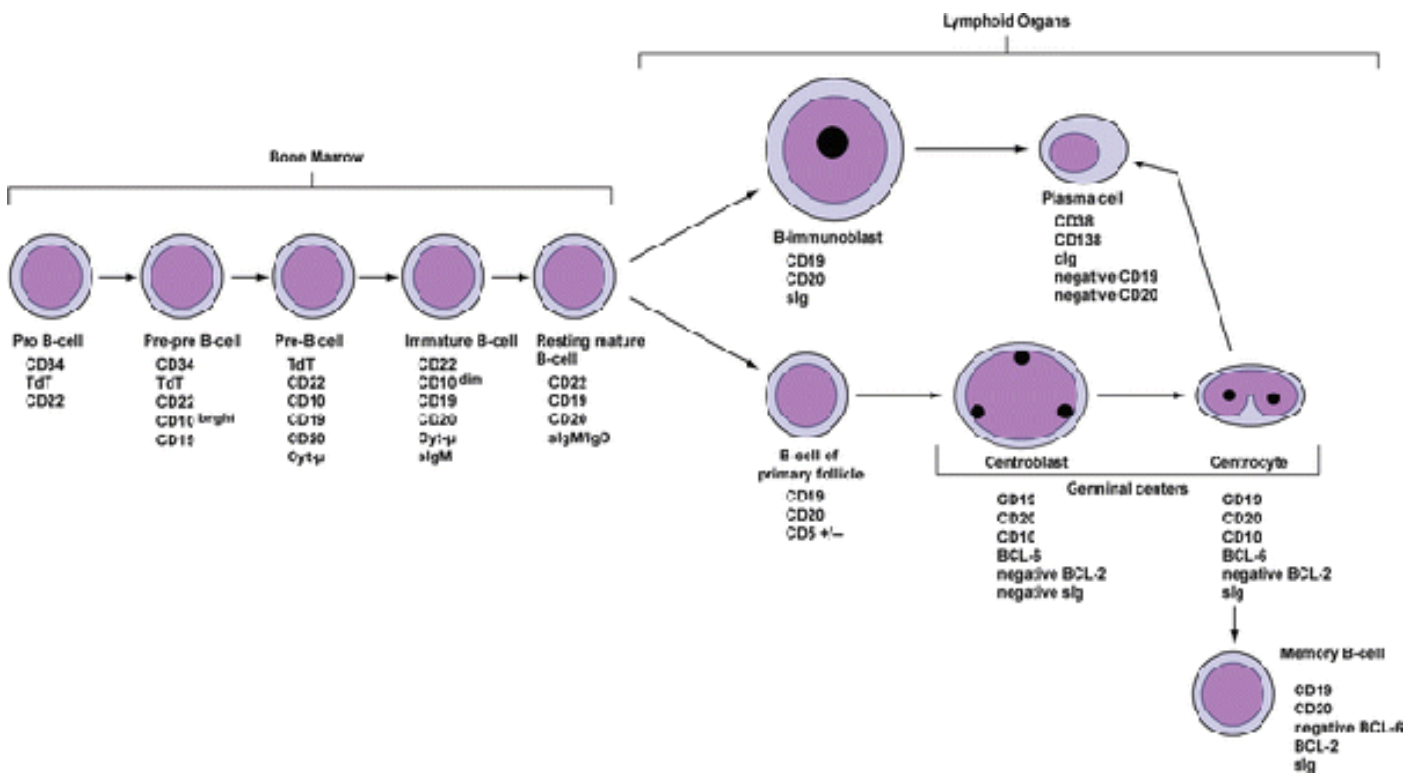


Figure 9: Maturation antigénique des lymphocytes B [5]

b. Les lymphocytes T/NK :

Les futurs lymphocytes T, issus des cellules souches de la moelle osseuse, trouvent dans le thymus un microenvironnement favorable à leur différenciation. On y distingue trois populations différentes : le prothymocyte (stade I) et les thymocytes intermédiaires (stade II) dans la zone corticale, les thymocytes matures (stade III) dans la zone médullaire qui représentent trois stades de la différenciation des lymphocytes T (Fig. 10) [7]. Les prothymocytes et les thymocytes intermédiaires possèdent une activité TDT. Les prothymocytes expriment : les antigènes CD2, CD7, CD38 et l'antigène HLA-DR (stade I). A ce stade l'antigène pan T CD3 serait uniquement

présent dans le cytoplasme. Les thymocytes intermédiaires (stade II) : marqués par la migration de la molécule CD3 à la surface des cellules où elle formerait avec le récepteur de la cellule T pour l'antigène (TCR) le complexe CD3/TCR α/β . Associée à l'expression des antigènes CD1a, CD5, CD4 et CD8. La maturation des thymocytes dans la zone médullaire conduirait à la perte de la molécule CD1a et à l'individualisation (stade III) des lymphocytes auxiliaires (CD4+) et suppresseurs/cytotoxiques (CD8+). Ces cellules passeraient alors dans le sang pour aller coloniser le tissu lymphoïde périphérique. [5].

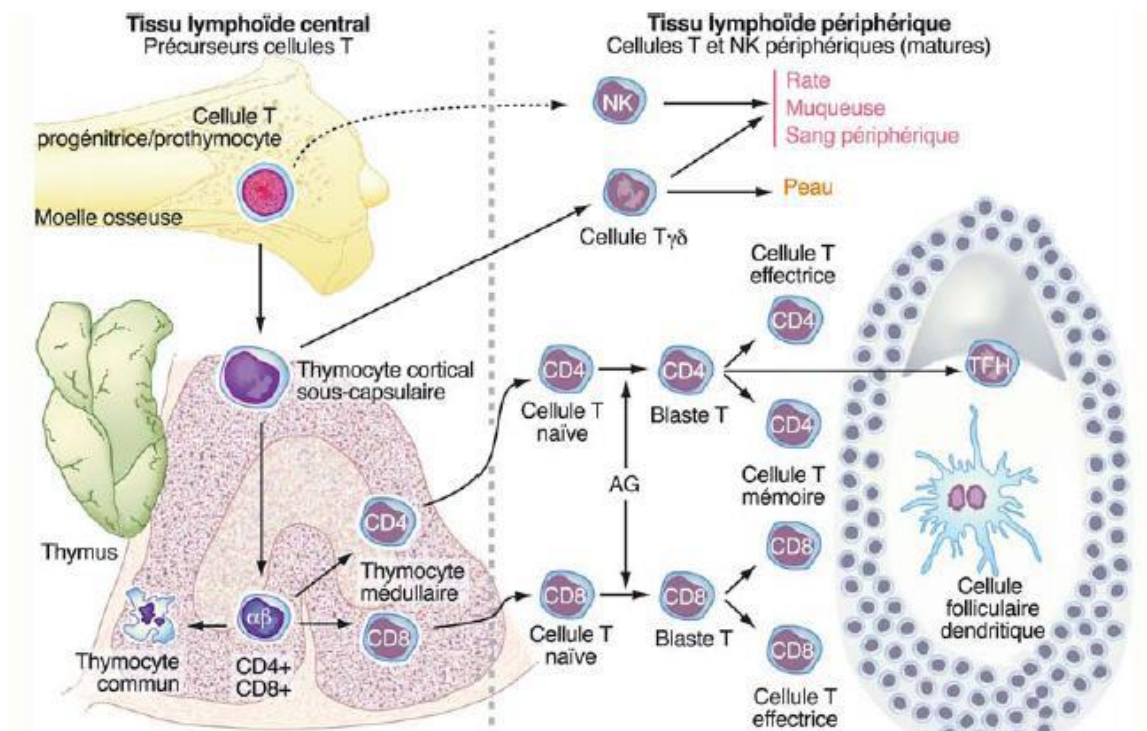


Figure 10 :Maturation antigénique des Lymphocytes T/NK [5]

2. Rappel histologique du ganglion :

Les lymphocytes matures, répartis dans tout l'organisme, sont groupés en amas qui présentent plusieurs degrés d'organisation. La plus grande majorité des lymphocytes sont situés dans des structures encapsulées, bien organisées, les ganglions lymphatiques qui siègent sur le trajet des gros vaisseaux régionaux du système lymphatique, particulièrement dans les zones où les lymphatiques convergent pour former des troncs plus larges, comme dans le cou et les aisselles.

Les ganglions relativement inactifs mesurent seulement quelques mm de diamètre, mais ils peuvent grossir de façon très importante lorsqu'ils sont le siège d'une réponse immunitaire active.

Le ganglion est entouré d'une capsule fibreuse d'où partent des travées qui pénètrent plus ou moins profondément dans le ganglion. Les vaisseaux lymphatiques afférents se divisent en plusieurs branches à l'extérieur du ganglion, puis percent la capsule pour se drainer dans un espace étroit, le sinus sous-capsulaire, qui s'étend à la partie interne de toute la surface convexe du ganglion. A partir de là, un labyrinthe de canaux, appelés sinus corticaux, traverse la masse cellulaire corticale et se dirige vers la médullaire. La principale caractéristique de la médullaire est le réseau de larges canaux lymphatiques interconnectés, que l'on désigne sous le nom de sinus médullaires et qui convergent vers le hile, dans la concavité du ganglion. La lymphe se draine, depuis le hile, dans un ou plusieurs vaisseaux lymphatiques efférents (Fig.

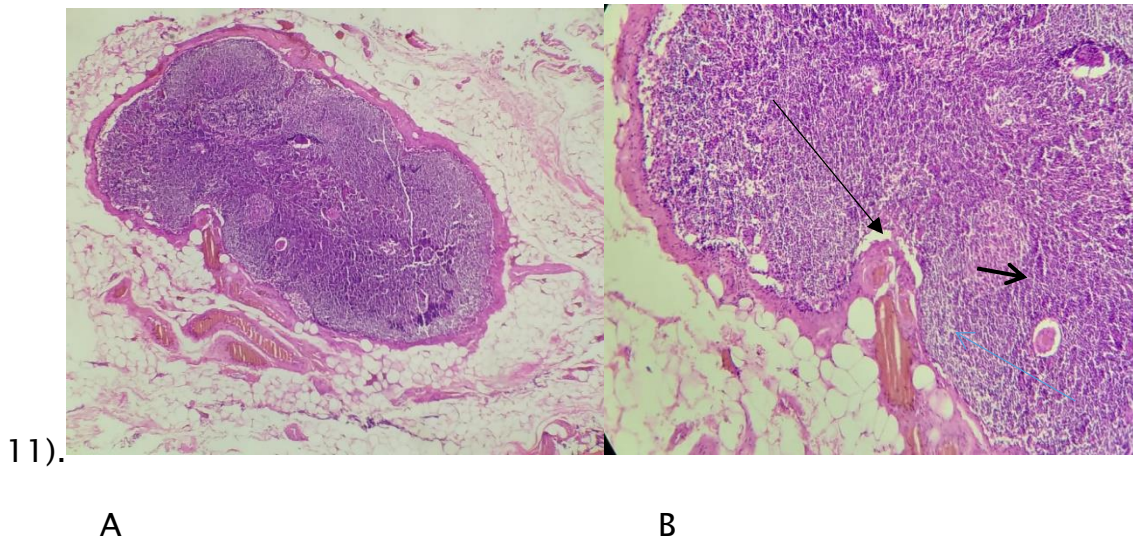


Figure 11 : Coupes histologique au faible (A) et au moyen grossissement montrant l'histologie normal d'un ganglion ; Notez un follicule lymphoïde à centre germinatif (flèche noir) (HE x100 et x200)[3]

Les lymphocytes du cortex superficiel sont essentiellement disposés en follicules lymphoïdes sphériques ; ceux-ci sont les principaux sites de localisation et de prolifération des lymphocytes B. Traditionnellement, on classe les follicules lymphoïdes en «follicules primaires», s'ils ne comportent pas de centre clair, et en «follicules secondaires», s'ils en comportent un. Les centres clairs sont le lieu de prolifération des lymphocytes B et sont appelés centres germinatifs. La zone corticale profonde ou paracortex, est essentiellement constituée de lymphocytes T qui ne sont jamais groupés sous forme de follicules. Les cordons médullaires contiennent essentiellement les lymphocytes B et les plasmocytes impliqués dans la synthèse des immunoglobulines.

II. La Classification anatomopathologique des lymphomes :

L'histoire des lymphomes et de leurs classifications commence au XIX^e siècle, avec la description des premières maladies par les pionniers de la méthode anatomo-clinique : tels que Hodgkin, Virchow, Ewing...

Durant le XX^e siècle jusqu'à nos jours, les classifications des lymphomes deviennent de plus en plus élaborées et consensuelles alors que les critères morphologiques seront complétés par un colossal travail multidisciplinaire incluant des données cliniques, immuno-histochimiques, cytogénétiques, génotypiques, bio-informatiques et bio-statistiques. Les progrès de la science ainsi que de la médecine qui devient «fondée sur les faits » aboutissent à une compréhension accrue et une prise en charge améliorée des patients. Les classifications successives mises au point pour décrire les lymphomes sont le reflet de l'état des connaissances et des techniques en hématologie, immunologie, génétique et en imagerie microscopique d'une époque donnée.

Rudolf Virchow a décrit le premier les leucémies en 1845[17], il a utilisé ensuite le terme lymphosarcome pour la première fois en 1863, mais c'est Théodore Billroth qui a proposé le terme de lymphome malin en 1871, peu de temps auparavant Sir Thomas Hodgkin en 1832 avait décrit un syndrome caractérisé par le développement d'adénopathies à qui son nom sera donné ultérieurement.

La première classification qui a été décrite est celle de la formulation internationale à usage clinique ou Working formulation (WF), née en 1982 : purement morphologique. Elle a eu du succès aux yeux des cliniciens américains et européens car elle permettait un langage commun aux équipes travaillant dans des groupes multicentriques. 3 groupes dits de malignité ont été distingués : faible, intermédiaire et élevée. Elle est désormais dépassée.

En 1988 : une nouvelle classification a vu le jour ; c'est la classification de Kiel : la première à avoir intégré les données de l'immunologie : lymphomes B et T. Jusqu'au début des années 1990 ces deux classifications WF et Kiel seront largement utilisées, mais les limites de la WF seront peu à peu cernées [18].

En 1994 : Classification de REAL (Revised European American Lymphoma) à l'initiative d'un groupe international associant des hématopathologistes nord américains et européens. Cette classification qui dans sa version actualisée servira de base à la classification de l'OMS publiée en 2001 actuellement reconnue comme langage universel commun aux pathologistes cliniciens et biologistes.

La classification de l'OMS prend en compte :

- L'architecture folliculaire ou diffuse de la prolifération et ses caractères cytologiques ;
- Le phénotype B ou T/Nk complété par une détermination immunophénotypique plus précise qu'autorise actuellement la disponibilité de nombreux anticorps actifs.
- Lorsqu'elles sont nécessaires les données cytogénétiques et moléculaires permettent d'identifier certaines translocations ou par la présence d'un génome viral ;
- La présentation clinique.

La classification de l'OMS stratifie les proliférations tumorales de phénotype B ou T/Nk selon qu'elles sont issues de cellules précurseurs (ou lymphoblastiques) ou de cellules matures (ou périphériques). La version actualisée a met le jour en 2017.

Classification des tumeurs du tissu lymphoïde selon l'OMS 2017 [19] voir tableau :

Myeloproliferative neoplasms		Myeloid neoplasms with germline predisposition	
Chronic myeloid leukaemia, <i>BCR-ABL 1</i> -positive	9875/3	Acute myeloid leukaemia with germline <i>CEBPA</i> mutation	
Chronic neutrophilic leukaemia	9963/3	Myeloid neoplasms with germline <i>DDX41</i> mutation	
Polycythaemia vera	9950/3	Myeloid neoplasms with germline <i>RUNX1</i> mutation	
Primary myelofibrosis	9961/3	Myeloid neoplasms with germline <i>ANKRD26</i> mutation	
Essential thrombocythaemia	9962/3	Myeloid neoplasms with germline <i>ETV6</i> mutation	
Chronic eosinophilic leukaemia, NOS	9964/3	Myeloid neoplasms with germline <i>GATA2</i> mutation	
Myeloproliferative neoplasm, unclassifiable	9975/3		
Mastocytosis		Acute myeloid leukaemia (AML) and related precursor neoplasms	
Cutaneous mastocytosis	9740/1	AML with recurrent genetic abnormalities	
Indolent systemic mastocytosis	9741/1	AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	9896/3
Systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm	9741/3	AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>	9871/3
Aggressive systemic mastocytosis	9741/3	Acute promyelocytic leukaemia with <i>PML-RARA</i>	9866/3
Mast cell leukaemia	9742/3	AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>KMT2A-MLL3</i>	9897/3
Mast cell sarcoma	9740/3	AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>	9865/3
Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and gene rearrangement		AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>	9869/3
Myeloid/lymphoid neoplasms with <i>PDGFRA</i> rearrangement	9965/3	AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.1); <i>RBM15-MKL1</i>	9911/3
Myeloid/lymphoid neoplasms with <i>PDGFRB</i> rearrangement	9966/3	AML with <i>BCR-ABL 1</i>	9912/3*
Myeloid/lymphoid neoplasms with <i>FGFR1</i> rearrangement	9967/3	AML with mutated <i>NPM1</i>	9877/3*
Myeloid/lymphoid neoplasms with <i>PCM1-JAK2</i>	9968/3*	AML with biallelic mutation of <i>CEBPA</i>	9878/3*
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms		AML with mutated <i>RUNX1</i>	9879/3*
Chronic myelomonocytic leukaemia	9945/3	AML with myelodysplasia-related changes	9895/3
Atypical chronic myeloid leukaemia, <i>BCR-ABL 1</i> -negative	9876/3	Therapy-related myeloid neoplasms	9920/3
Juvenile myelomonocytic leukaemia	9946/3	Acute myeloid leukaemia, NOS	9861/3
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis	9982/3	AML with minimal differentiation	9872/3
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, unclassifiable	9975/3	AML without maturation	9873/3
Myelodysplastic syndromes		AML with maturation	9874/3
Myelodysplastic syndrome with single lineage dysplasia	9980/3	Acute myelomonocytic leukaemia	9867/3
Myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and single lineage dysplasia	9982/3	Acute monoblastic and monocytic leukaemia	9891/3
Myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and multilineage dysplasia	9993/3*	Pure erythroid leukaemia	9840/3
Myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia	9985/3	Acute megakaryoblastic leukaemia	9910/3
Myelodysplastic syndrome with excess blasts	9983/3	Acute basophilic leukaemia	9870/3
Myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)	9986/3	Acute panmyelosis with myelofibrosis	9931/3
Myelodysplastic syndrome, unclassifiable	9989/3	Myeloid sarcoma	9930/3
<i>Refractory cytopenia of childhood</i>	9985/3	Myeloid proliferations associated with Down syndrome	
		Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome	9898/1
		Myeloid leukaemia associated with Down syndrome	9898/3

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm	9727/3	Alpha heavy chain disease	9762/3
Acute leukaemias of ambiguous lineage		Plasma cell neoplasms	
Acute undifferentiated leukaemia	9801/3	Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	9765/1
Mixed-phenotype acute leukaemia with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>	9806/3	Plasma cell myeloma	9732/3
Mixed-phenotype acute leukaemia with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> -rearranged	9807/3	Solitary plasmacytoma of bone	9731/3
Mixed-phenotype acute leukaemia, B/myeloid, NOS	9808/3	Extrasosseous plasmacytoma	9734/3
Mixed-phenotype acute leukaemia, T/myeloid, NOS	9809/3	Monoclonal immunoglobulin deposition diseases	
Mixed-phenotype acute leukaemia, NOS, rare types		Primary amyloidosis	9769/1
Acute leukaemias of ambiguous lineage, NOS		Light chain and heavy chain deposition diseases	9769/1
Precursor lymphoid neoplasms		Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	9699/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS	9811/3	Nodal marginal zone lymphoma	9699/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>	9812/3	Paediatric nodal marginal zone lymphoma	9699/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> -rearranged	9813/3	Follicular lymphoma	9690/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>	9814/3	In situ follicular neoplasia	9695/1*
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hyperdiploidy	9815/3	Duodenal-type follicular lymphoma	9695/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy (hypodiploid ALL)	9816/3	Testicular follicular lymphoma	9690/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.1); <i>IGH/IL3</i>	9817/3	Paediatric-type follicular lymphoma	9690/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>	9818/3	Large B-cell lymphoma with <i>IRF4</i> rearrangement	9698/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, <i>BCR-ABL1</i> -like	9819/3*	Primary cutaneous follicle centre lymphoma	9597/3
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>iAMP21</i>	9811/3	Mantle cell lymphoma	9673/3
T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma	9837/3	In situ mantle cell neoplasia	9673/1*
Early T-cell precursor lymphoblastic leukaemia	9837/3	Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS	9680/3
<i>NK-lymphoblastic leukaemia/lymphoma</i>		Germinal centre B-cell subtype	9680/3
		Activated B-cell subtype	9680/3
		T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	9688/3
		Primary DLBCL of the CNS	9680/3
		Primary cutaneous DLBCL, leg type	9680/3
		EBV-positive DLBCL, NOS	9680/3
		EBV-positive mucocutaneous ulcer	9680/1*
		DLBCL associated with chronic inflammation	9680/3
		Fibrin-associated diffuse large B-cell lymphoma	
		Lymphomatoid granulomatosis, grade 1, 2	9766/1
		Lymphomatoid granulomatosis, grade 3	9766/3*
		Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma	9679/3
		Intravascular large B-cell lymphoma	9712/3
		ALK-positive large B-cell lymphoma	9737/3
		Plasmablastic lymphoma	9735/3
		Primary effusion lymphoma	9678/3
		Multicentric Castleman disease	
		HHV8-positive DLBCL, NOS	9738/3
		HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder	9738/1*
		Burkitt lymphoma	9687/3
		Burkitt-like lymphoma with 11q aberration	9687/3*
		High-grade B-cell lymphoma	
		High-grade B-cell lymphoma with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> rearrangements	9680/3
		High-grade B-cell lymphoma, NOS	9680/3
		B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classic Hodgkin lymphoma	9596/3
Mature B-cell neoplasms			
Chronic lymphocytic leukaemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma	9823/3		
Monoclonal B-cell lymphocytosis, CLL-type	9823/1*		
Monoclonal B-cell lymphocytosis, non-CLL-type	9591/1*		
B-cell prolymphocytic leukaemia	9833/3		
Splenic marginal zone lymphoma	9689/3		
Hairy cell leukaemia	9940/3		
Splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable	9591/3		
Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma	9591/3		
Hairy cell leukaemia variant	9591/3		
Lymphoplasmacytic lymphoma	9671/3		
Waldenström macroglobulinemia	9761/3		
IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	9761/1*		
Heavy chain diseases			

Mature T- and NK-cell neoplasms

T-cell prolymphocytic leukaemia	9834/3
T-cell large granular lymphocytic leukaemia	9831/3
<i>Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells</i>	9831/3
Aggressive NK-cell leukaemia	9948/3
Systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood	9724/3
Chronic active EBV infection of T- and NK-cell type, systemic form	
Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder	9725/1*
Severe mosquito bite allergy	
Adult T-cell leukaemia/lymphoma	9827/3
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	9719/3
Enteropathy-associated T-cell lymphoma	9717/3
Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma	9717/3
Intestinal T-cell lymphoma, NOS	9717/3
<i>Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract</i>	9702/1*
Hepatosplenic T-cell lymphoma	9716/3
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	9708/3
Mycosis fungoides	9700/3
Sézary syndrome	9701/3
Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders	
Lymphomatoid papulosis	9718/1*
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	9718/3
Primary cutaneous gamma delta T-cell lymphoma	9726/3
<i>Primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma</i>	9709/3
<i>Primary cutaneous acral CD8-positive T-cell lymphoma</i>	9709/3*
<i>Primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder</i>	9709/1
Peripheral T-cell lymphoma, NOS	9702/3
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	9705/3
Follicular T-cell lymphoma	9702/3
Nodal peripheral T-cell lymphoma with T follicular helper phenotype	9702/3
Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive	9714/3
Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative	9715/3*
<i>Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma</i>	9715/3*

Hodgkin lymphomas

Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma	9659/3
Classic Hodgkin lymphoma	9650/3
Nodular sclerosis classic Hodgkin lymphoma	9663/3
Lymphocyte-rich classic Hodgkin lymphoma	9651/3
Mixed cellularity classic Hodgkin lymphoma	9652/3
Lymphocyte-depleted classic Hodgkin lymphoma	9653/3

Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders

Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD)	
Non-destructive PTLD	
Plasmacytic hyperplasia PTLD	
Infectious mononucleosis PTLD	
Florid follicular hyperplasia	
Polymorphic PTLD	9971/1
Monomorphic PTLD	**
Classic Hodgkin Lymphoma PTLD	9650/3
Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders	

Histiocytic and dendritic cell neoplasms

Histiocytic sarcoma	9755/3
Langerhans cell histiocytosis, NOS	9751/1
Langerhans cell histiocytosis, monostotic	9751/1
Langerhans cell histiocytosis, polyostotic	9751/1
Langerhans cell histiocytosis, disseminated	9751/3
Langerhans cell sarcoma	9756/3
Indeterminate dendritic cell tumour	9757/3
Interdigitating dendritic cell sarcoma	9757/3
Follicular dendritic cell sarcoma	9758/3
Fibroblastic reticular cell tumour	9759/3
Disseminated juvenile xanthogranuloma	
Erdheim-Chester disease	9749/3

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (1257A). Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions.

* These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.

** These lesions are classified according to the lymphoma to which they correspond, and are assigned the respective ICD-O code.

italics: Provisional tumour entities.

La classification des lymphomes de l'enfant rejoint celle de l'adulte avec quelques particularités :

- les lymphomes les plus fréquents sont à caractère agressif et d'architecture diffuse: le lymphome de Burkitt, le lymphome lymphoblastique et le lymphome anaplasique.
- Dans l'OMS 2017 : Introduction d'une nouvelle entité chez l'enfant : le lymphome folliculaire duodéal de type pédiatrique.

III. Epidemiologies des LMNH de l'enfant :

Les LMNH de pédiatriques, sont un groupe hétérogène de tumeurs malignes, développées à partir des cellules lymphoïdes. Ils ont toujours une architecture diffuse et sont dits de haut grade de malignité. Ainsi les types histologiques observés chez l'enfant, sont moins nombreux que chez l'adulte.

Dans les pays développés, ils sont considérés comme la troisième tumeur maligne la plus fréquente chez l'enfant et représentent environ 10 % des cancers pédiatriques. Au Maroc, ils représentent le 2^{ème} cancer de l'enfant après les leucémies.

L'incidence est d'environ 1/40 000 enfants. Cependant, il existe des variations géographiques (fréquence des Lymphomes de Burkitt en Afrique, en particulier équatoriale) et selon l'âge (augmentation de la fréquence des lymphomes à grandes cellules à partir de 15 ans). Les LMNH surviennent en très grande majorité chez des enfants sans terrain pathologique particulier, mais le risque de LMNH est accru chez les enfants ayant un déficit immunitaire congénital ou acquis. tels que l'ataxie télangiectasie, le syndrome de Wiscott Aldrich, les transplantations d'organes ou le Sida.

Les LMNH sont plus fréquents chez l'enfant que les lymphomes de Hodgkin[52].

Dans notre série les LMNH durant la période d'étude ont constitué 68 % de l'ensemble des de lymphomes diagnostiqués dans notre laboratoire (LMNH et lymphomes de hodgkin) ce qui rejoint les données de la littérature [53].

IV. Les facteurs de risque des LMNH :

L'étiologie des LNH reste encore mal connue. Cependant, des suspicions se posent sur de multiples facteurs qui ont fait l'objet de nombreuses études épidémiologique. Mais les résultats de ces études restent peu convaincants.

1. L'immunodépression :

a. Les déficits immunitaires congénitaux :

Les lymphomes malins non Hodgkiniens sont plus fréquents chez les enfants présentant un déficit immunitaire congénital tel qu'un syndrome de Wiskott–Aldrich, un syndrome de Duncan et une ataxie–télangiectasie [9].

b. SIDA :

Les lymphomes malins non hodgkiniens sont devenus un des plus fréquents modes d'entrée dans le SIDA maladie [10].

c. Transplantation :

Une étude réalisée chez 200 000 greffés indique que l'incidence des LMNH est la plus haute dans la première année suivant la greffe [11].

2. Les virus:

a. Virus Epstein-Barr (EBV) :

L'EBV a une distribution ubiquitaire et on estime que 95% de la population mondiale est infectée. Il est associé au lymphome de Burkitt dans les zones endémiques et aux LMNH survenant après une immunodépression thérapeutique ou acquise. Sa présence dans les autres lymphomes est mal connue [12].

b. Virus de l'hépatite C (VHC) :

Depuis 1994, de nombreuses études épidémiologiques ont étudié l'association entre la survenue de lymphomes non hodgkiniens et l'infection par le virus de l'hépatite C. La plupart des études retrouvent une prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C comprise entre 10 et 40% parmi les patients atteints de LMNH, contre 1 à 7% chez la population témoin [13];

V. Les éléments du diagnostic des LMNH :

La présentation clinique des LMNH de l'enfant est variable selon la localisation primitive qui est surtout abdominal, ORL ou médiastinale ; les autres localisations sont plus rares. Le diagnostic topographique fait appel aux moyens d'imagerie qui intervient au diagnostic positif en apportant une preuve histologique grâce aux biopsies radio-guidées. Aussi, ces moyens radiologiques permettent de préciser l'extension tumorale, d'assurer le suivi et d'évaluer la réponse au traitement ;

Les techniques d'imagerie sont basées sur :

- La radiographie thoracique : permet de voir un élargissement médiastinal et de rechercher un épanchement pleural.
- L'échographie : Examen de première intention pour le diagnostic initial et pour le suivi. Elle permet de localiser et de mesurer l'atteinte abdominale et assure une bonne étude des chaînes ganglionnaires, des viscères et des atteintes digestives et péritonéales.
- Le scanner : indiqué dans le cadre d'un bilan local de la sphère ORL ou dans le bilan d'un lymphome abdominal ou pour guider une biopsie percutanée.

Dans le cadre du suivi, le scanner est réalisé dans les localisations ORL et médiastinales et pour la surveillance d'une atteinte abdominale persistante.

- L'IRM : permet l'évaluation de l'infiltration osseuse et des atteintes neurologiques.
- La médecine nucléaire (scintigraphie, PET) : la scintigraphie osseuse est réalisée en fonction de la localisation initiale et du contexte clinique. Le Pet-scan a une place importante pour la caractérisation des masses résiduelles mais sa valeur en pédiatrie reste encore à évaluer (Y. EL FAKIR ; Cancer, données générales, diagnostic et traitement volume IV ; Première Edition, p 140-152).

VI. Les formes cliniques :

1. **Les localisations abdominales** : Ce sont les lymphomes de type B, habituellement de Burkitt, parfois à grandes cellules B. Ils prennent naissance au niveau des structures lymphoïdes digestives, en particulier des plaques de Payer ou au niveau des ganglions satellites. Le mode de révélation habituel est une augmentation du volume abdominal associé ou non à des troubles digestifs, faits de douleurs abdominales, de vomissements et des troubles de transit. L'examen clinique met en évidence une ou plusieurs masses abdominales mobiles. A un stade avancé, elles occupent toute la cavité abdominale et sont associées à une ascite d'abondance variable. Rarement le mode de révélation est celui d'une urgence chirurgicale à type d'invagination intestinale aiguë.
2. **Les localisations thoraciques** : elles représentent la 2ème localisation des LMNH de l'enfant. Ils sont habituellement à point de départ thymique et de type lymphoblastique à cellules T. Le tableau clinique comporte des signes de compression médiastinale. Parfois la symptomatologie initiale est un syndrome cave supérieur avec un risque de décompensation respiratoire brutale.
3. **Localisations ORL** : Ces lymphomes prennent naissance au niveau des maxillaires et sont révélés par une tuméfaction jugale. Une infiltration gingivale avec déchaussement des dents. L'extension tumorale est rapide et peut être à l'origine d'une exophtalmie, une dyspnée obstructive et une atteinte crânienne. Les autres localisations intéressent l'anneau de Waldeyer (cavum et amygdales) et se manifestent par une dysphagie, une dysphonie et peuvent évoluer vers une détresse respiratoire conduisant à

une trachéotomie.

4. **Les autres localisations** : tous les organes peuvent être intéressés, mais se sont des localisations rares.

VII. Bilan d'extension :

Les lymphomes de l'enfant disséminent souvent et rapidement. Le bilan d'extension est important (tableau II) car il conditionne la prise en charge thérapeutique. Le système de classification de l'extension est différent de celui de l'adulte. Le bilan d'extension chez l'enfant nécessite une numération formule sanguine, un médullogramme et une ponction lombaire.

La classification d'Ann Arbor, habituellement utilisée pour les lymphomes ganglionnaires, est peu adaptée aux lymphomes de l'enfant en raison de la fréquence des localisations extra-ganglionnaires. La classification la plus utilisée est celle du St Jude Hospital [22].

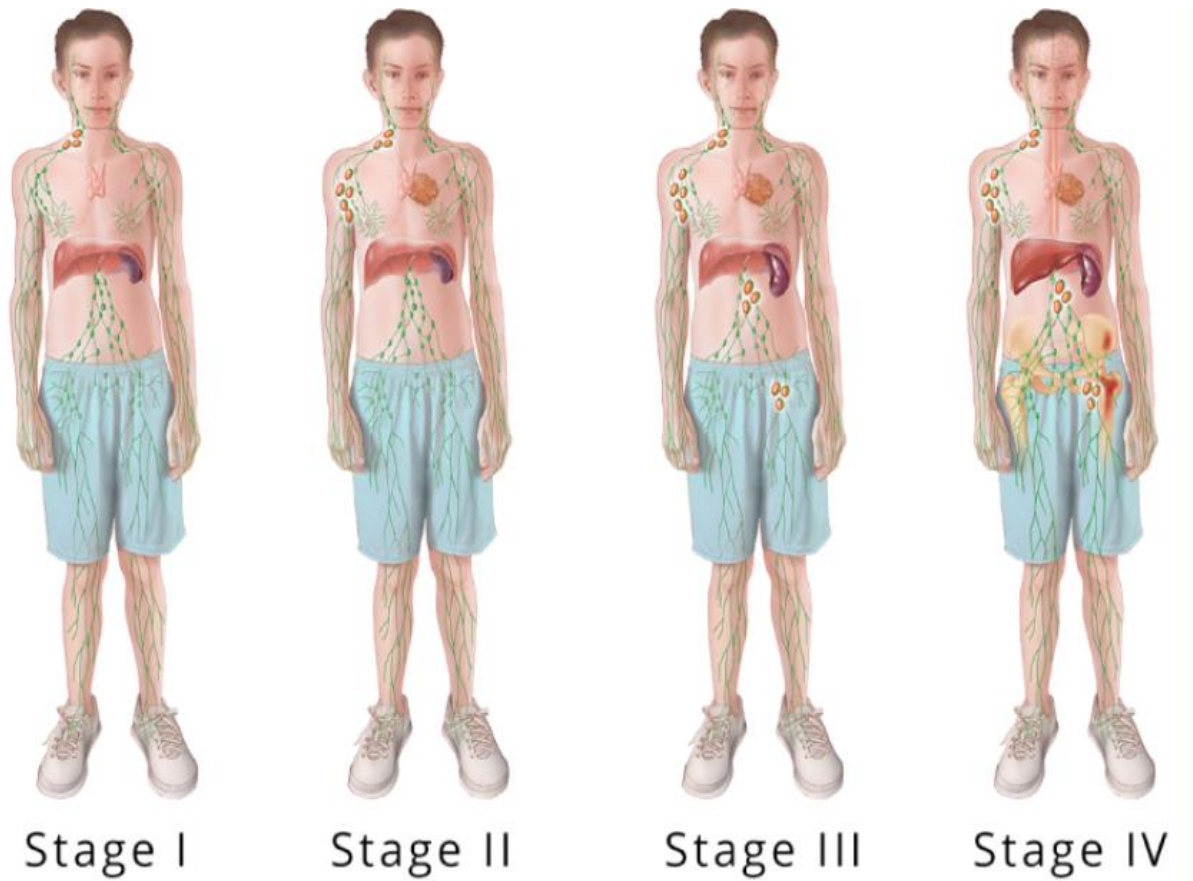
Les examens indispensables sont peu nombreux : examen clinique détaillé, en particulier neurologique et ORL, radiographies simples du thorax et du cavum, échographie abdominale, hémogramme, myélogramme, ponction lombaire, le dosage sanguin du lactate déshydrogénase (LDH).

Les examens suivants sont optionnels : scanner crânien en cas d'atteinte ORL, scintigraphie ou radiographie osseuse, imagerie par résonance magnétique du système nerveux central en cas d'atteinte neuroméningée clinique ou suspectée en raison de la localisation (ORL ou para-rachidienne).

Tableau 3 : Classification de l'extension des lymphomes de l'enfant d'après

« St Jude Children's Research Hospital »[22].

Stade I	Une localisation ganglionnaire ou extra-ganglionnaire à l'exclusion de l'abdomen ou du médiastin
Stade II	Deux (ou plus) localisations ganglionnaires et/ou extra-ganglionnaires du même côté du diaphragme ; ou localisation primitive digestive (le plus souvent de la région iléo-caecale) sans ou avec atteinte du premier relais ganglionnaire mésentérique résécable par chirurgie segmentaire
Stade III	Localisations ganglionnaires et/ou extra-ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme <ul style="list-style-type: none">- ou tumeur primitive intra-thoracique- ou localisation abdominale étendue- ou tumeur para-spinale ou épidurale
Stade IV	Atteinte médullaire et/ou du système nerveux central.



VIII. Etude anatomo-pathologique :

1. Matériel et méthodes d'étude d'un prélèvement destiné au diagnostic de lymphome :

1.1. Prélèvement :

a. Prélèvements cytologiques :

- **Cytoponction à l'aiguille fine d'une masse ou d'un ganglion ou d'un liquide d'épanchement :** Largement utilisé en hématopathologie pédiatrique ;Elle apporte un diagnostic rapide vu le contexte d'urgence de la plupart des lymphomes pédiatriques.

Le recueil du prélèvement se fait par une aspiration à aiguille fine (FNA). Bien que cette technique soit facile, le diagnostic cytologique nécessite une grande expérience. La technique est relativement peu douloureuse et peu coûteuse. Elle peut être effectuée par des pathologistes, des chirurgiens ou des cliniciens quand il s'agit de lésions palpables, telle qu'un ganglion périphérique.

L'aspiration écho-guidée ou scanno-guidée est réservée pour les adénopathies et les masses profondes médiastinales ou abdominales etc.

Technique de prélèvement :

- Désinfecter le site de ponction.
- Adapter l'aiguille à la seringue ; introduire profondément l'aiguille dans le ganglion.
- Après avoir fait pénétrer l'aiguille dans la masse du ganglion, tirer le piston de la seringue pour maintenir une pression négative.
- Aspirer rapidement, en imprimant à l'aiguille des mouvements de va-et-vient pour permettre au suc ganglionnaire de pénétrer l'aiguille.
- Arrêter d'aspirer lorsque du sang et du suc apparaissent dans l'embout de l'aiguille.
- Essayer d'aspirer suffisamment de suc : la spécificité et la sensibilité du diagnostic sont influencées par le volume de suc aspiré.
- Relâcher la pression négative avant de retirer l'aiguille du ganglion.

b. Biopsies :

- **Biopsie d'une masse ou d'un ganglion transcutanée radioguidée** : de plus en plus utilisée. Elle est moins invasive mais fournit un prélèvement de petite taille et elle ne permet pas en cas de biopsie ganglionnaire d'analyser l'architecture globale et fournit parfois des prélèvements à caractère écrasé d'où la difficulté d'analyse pour le pathologiste.

- **Biopsie-exérèse d'un ganglion**

Il est préférable de recevoir les prélèvements intacts et frais non fixés, rapidement après l'exérèse pour pouvoir réaliser des empreintes et de garder des fragments congelés pour une éventuelle étude moléculaire ou cytogénétique.

1.2. Moyens d'étude :

a. Etude cytologique :

Une préparation de bonne qualité du matériel aspiré est cruciale pour la précision du diagnostic.

Au laboratoire d'anatomie pathologique on reçoit soit des lames étalées soit des liquides d'aspiration. Le liquide est centrifugé à l'aide d'une cyto centrifugeuse. Cette technique permet de concentrer le liquide. Elle est particulièrement intéressante lorsqu'il s'agit d'un prélèvement pauci-cellulaire, telle que les liquides pleuraux ou péritonéaux. Après cette étape : Une quantité sera étalée sur les lames.

Ces étalements sont préparés et fixés en fonction de la coloration à utiliser :

- Séchage à l'air suivi d'une coloration au May-Grunwald -Giemsa (MGG).
- Ou fixation à l'alcool suivie d'une coloration de Papanicolaou (Pap) ou à l'hématoxyline-éosine (HE).
- D'autres lames peuvent être utilisées pour une éventuelle immunocytochimie.

Dans notre laboratoire on utilise d'habitude la coloration de MGG. Il est possible d'utiliser le reste du filtrat obtenu par centrifugation pour offrir un cytobloc préparé par inclusion en paraffine. Ce cytobloc permet ainsi au pathologiste de disposer de matériel pouvant être utile pour une étude immunohistochimique ultérieure souvent nécessaire en matière de pathologie lymphoïde.

b. Méthodes d'histopathologie standard :

Les biopsies sont fixées au formol à 10 % et incluses en paraffine. Elles font l'objet d'une coloration à l'hémalun éosine.

Les biopsies excisées de ganglions, sont traitées de la même manière des biopsies après un examen macroscopique précisant les mesures et l'aspect de la tranche de coupe.

Les pièces opératoires font l'objet d'une description macroscopique précisant : les mesures, l'aspect macroscopique à la coupe, avec encrage des limites de résection.

c. Méthodes immunohistochimiques :

Les techniques les plus couramment utilisées pour l'étude des lymphomes sont les techniques immuno-enzymatiques indirectes.

Un large panel d'anticorps est disponible pour le phénotypage des proliférations lymphomateuses.

Les anticorps spécifiques sont polyclonaux ou monoclonaux. Les anticorps préconisés pour le diagnostic des LMNH chez l'enfant sont indiqués dans le tableau 1.

d. Techniques moléculaires :

Les anomalies génétiques sont schématiquement de quatre types : des mutations, parfois ponctuelles, des translocations fréquentes dans les lymphomes, mais aussi dans les sarcomes, des amplifications et des délétions ou pertes d'un chromosome. La détection de ces anomalies peut se faire par cytogénétique conventionnelle ou moléculaire.

L'analyse cytogénétique conventionnelle est basée sur l'étude de chromosomes en métaphase par des techniques de coloration. Il faut cependant savoir que l'obtention de métaphases de bonne qualité dans les syndromes lymphoprolifératifs est souvent difficile notamment dans les lymphomes lentement évolutifs. Un progrès significatif a été la mise au point de techniques de génétique moléculaire notamment l'hybridation FISH (Hybridation in situ en fluorescence). Le principe de cette technique (Fig. 12) est d'utiliser un fragment d'ADN marqué (sonde) qui va s'hybrider avec une cible complémentaire dans le noyau. Ces sondes peuvent être utilisées sur des cellules en métaphase ou en interphase et la majorité des aberrations chromosomiques numériques ou structurales peuvent être détectées [14].

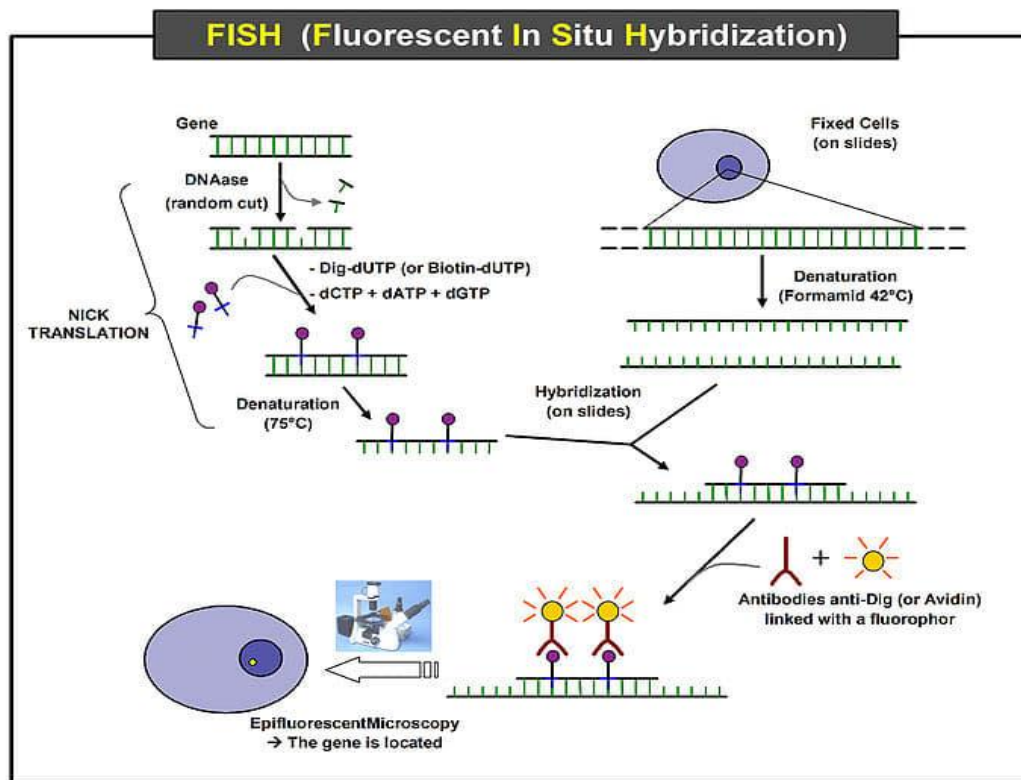


Figure 12 : Principe d'hybridation fluorescente in situ [15]

En matière des lymphomes, essentiellement deux stratégies sont utilisées :

La première fait appel à deux sondes marquées avec des fluorochromes différents qui vont encadrer les points de cassure, de chaque partenaire de la translocation. La seconde est basée sur deux sondes marquées par deux fluorochromes différents encadrant le point de cassure d'un locus spécifique (break-apart probes). Cette méthode permet la détection de toutes les translocations affectant les gènes IgH (immunoglobulines H), BCL6 (B-cell lymphoma 6) ou le locus Myc.

L'avantage du FISH est de pouvoir être utilisé sur du matériel fixé et inclus en paraffine. Il est possible d'utiliser des sondes marquées avec plusieurs fluorochromes permettant la visualisation de plusieurs réarrangements simultanés.

Cette technique a de plus l'avantage de pouvoir être combinée à la

morphologie, voire à l'immunohistochimie.

Les techniques de biologie moléculaire classiques PCR, RT-PCR, PCR quantitatives sont souvent très utiles. Depuis un peu moins de dix ans, de nombreux travaux ont concerné la recherche d'anomalies qualitatives et surtout quantitatives des ARN messagers c'est-à-dire des transcrits, avec un nouveau mot, le « transcriptome », et des tumeurs étudiées le plus souvent par biopuces ou RT-PCR quantitative. En plus de l'analyse individuelle de certains gènes, il est important d'avoir des informations plus globales concernant l'expression de plusieurs gènes. L'utilisation de puces à ADN permet de connaître l'expression de dizaines de milliers de gènes analysés simultanément et il est dès lors possible de réaliser une classification moléculaire des lymphomes en comparant le profil d'expression de diverses tumeurs. La première technique utilisée pour

l'analyse du transcriptome des lymphomes a fait appel à des puces d'ADN complémentaires (DNA microarrays). Il est aussi possible d'utiliser des oligonucléotides à la place des ADNc [16].

2. Etude analytique anatomopathologique et clinique

a. Lymphome de Burkitt :

En 1958, Denis Burkitt signalait les premiers cas de «sarcome» de la mâchoire chez des enfants d'Afrique équatoriale [23], découvrant une maladie qui serait reconnue quelques années plus tard comme une forme très agressive de lymphome, connue universellement sous le nom de lymphome de Burkitt [24].

Le lymphome de Burkitt représente environ 40 % de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens de l'enfant et 3 à 4 % de l'ensemble des tumeurs malignes de l'enfant aux États-Unis. Ce lymphome peut survenir dans des zones endémiques, de forte incidence, qui incluent l'Afrique et la Nouvelle Guinée, également l'Amérique du

Sud [25]. Dans ces régions, il représente le cancer de l'enfant le plus fréquent et associé au virus d'Epstein Barr. L'étude du virus Epstein Barr, de ses relations avec les lymphocytes B et des proliférations qui lui sont associées, a largement contribué à la compréhension de la pathogénie du lymphome de Burkitt et des relations entre translocations chromosomiques spécifiques, dérégulation de c-myc et sélections clonales [26,27].

Notre étude a confirmé qu'il existe une corrélation entre l'âge des patients et le type histologique, ainsi le lymphome de Burkitt est plus fréquent chez les enfants de moins de 5 ans.

a.1. Les aspects cliniques :

Les localisations extra-ganglionnaires sont très fréquentes.

Le tableau clinique du lymphome de Burkitt est souvent caractéristique :

- Dans la forme africaine, endémique, associée à l'EBV, la mâchoire est l'atteinte préférentielle, se présentant le plus souvent par une tumeur indolente du massif maxillo-faciale pouvant rapidement augmenté de volume et s'étendre vers tous les quadrants de la mâchoire, le nasopharynx et l'orbite. L'atteinte des maxillaires peut être supérieure et inférieure, uni ou bilatérale. La tuméfaction s'accompagne d'un aspect caractéristique de déchaussement des dents



Figure7: Aspect de déchaussement des dents associé à une localisation mandibulaire chez un patient atteint de LB [1].

Activer V
Accédez au

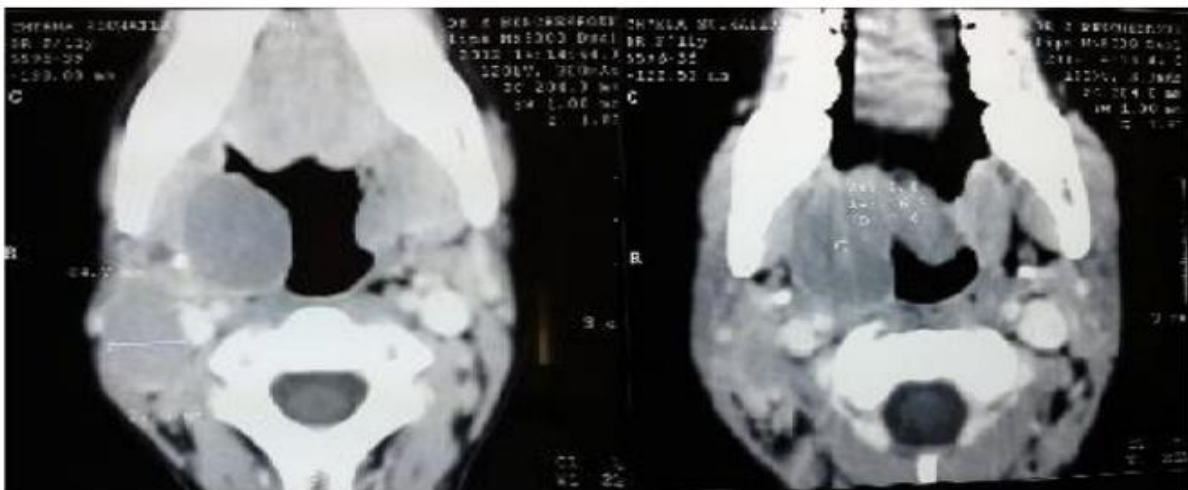


Figure8: TDM montrant une masse de la paroi oropharyngée chez une patiente ayant un LB [1].

- La localisation abdominale y est fréquemment associée : Les localisations abdominales des lymphomes non-hodgkiniens chez l'enfant peuvent se manifester par des douleurs abdominales en rapport avec des épisodes sub-occlusifs ou des nausées. Ces lymphomes naissent souvent des plaques de Peyer de la région iléo-caecale ou des ganglions mésentériques. L'extension rapide aux structures de voisinage est possible avec atteinte ganglionnaire diffuse et apparition d'une ascite
- Les localisations du système nerveux central (SNC) semblent être plus fréquentes que dans la forme sporadique ; Ainsi le risque d'atteinte méningée est d'autant plus significatif qu'il existe une atteinte maxillaire ou orbitaire.
- Dans les formes sporadiques observées en Occident, très inconstamment liées à l'EBV, l'atteinte abdominale, iléo-cæcale ou mésentérique, est la plus fréquente ;
- En dehors de ces 2 formes, le lymphome de Burkitt peut survenir dans n'importe quelle localisation (reins, organes pelviens, ganglions) [20].
 - Dans ce type de lymphome, il existe un polymorphisme clinique en raison des localisations multiples. L'atteinte rénale et testiculaire est fréquente.
 - Concernant le lymphome de Burkitt lié au Sida les localisations ganglionnaires, médullaires et neuroméningées prédominent. Il existe une atteinte multiviscérale d'emblée [18]

Le lymphome de Burkitt est un lymphome cliniquement très agressif, mais son pronostic a été considérablement transformé par les chimiothérapies actuelles [21].

a.2. Les aspects morphologiques :

Le diagnostic de lymphome de Burkitt (LB) repose sur une étude cytologique histologique et immunohistochimique des prélèvements communiqués.

Le diagnostic cytologique garde dans ce type de lymphome une place primordiale vu le contexte urgent : il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique. Les difficultés anatomopathologiques rencontrés dans notre série dépendent de la nature du prélèvement et du siège du prélèvement :

- Pour les cytologies du liquide d'ascite : le diagnostic est souvent facile en cas de lymphome de Burkitt si le liquide est richement cellulaire et il peut être confirmé sur la simple étude cytologique.
- **Pour les cytoponctions :** Les préparations cytologiques sont souvent très cellulaires : Les cellules tumorales sont de taille moyenne à grande, aux noyaux ronds (taille approximative du noyau de l'histiocyte), et à chromatine finement granulaire comportant souvent plusieurs nucléoles basophiles situés au centre, avec de nombreuses figures de mitoses. Le cytoplasme est basophile contenant généralement des vacuoles lipidiques.

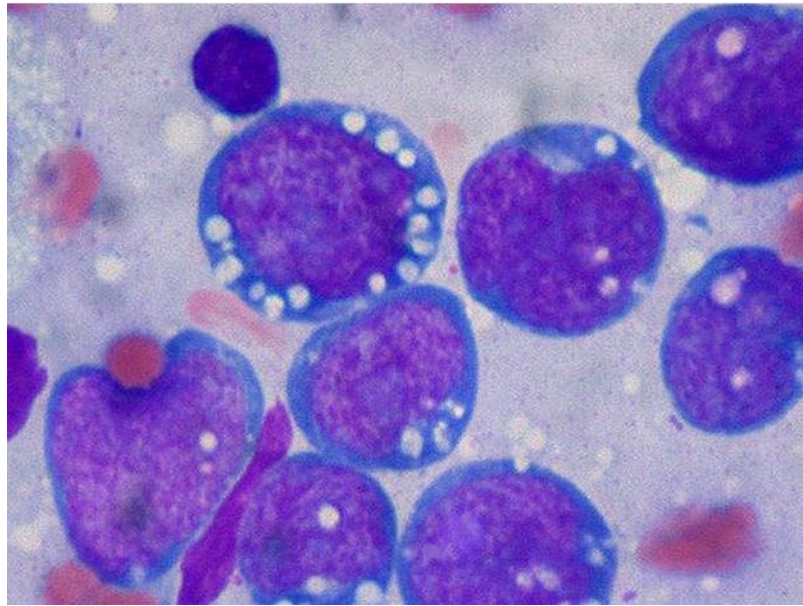


Figure 13 : Aspect cytologique d'un lymphome de Burkitt ; Notez les vacuoles lipidiques cytoplasmiques [28]

Le diagnostic histologique :

- **la forme classique :** Il s'agit d'une prolifération tumorale d'architecture diffuse.
- Au faible grossissement, l'aspect en «ciel étoilé» est caractéristique. Celui-ci est composé d'un fond «bleu» de cellules basophiles rondes très compactes, sans stroma intercellulaire, formant le «ciel», sur lequel sont dispersées des macrophages à corps tangibles disséminés (les étoiles). Cet aspect est la traduction du pouvoir mitotique de cette prolifération (Fig. 14).
- Au fort grossissement, les cellules sont monomorphes de taille moyenne dotés d'un cytoplasme basophile comportant des vacuoles lipidiques. Les noyaux sont ronds avec une chromatine dense et de multiples petits nucléoles.

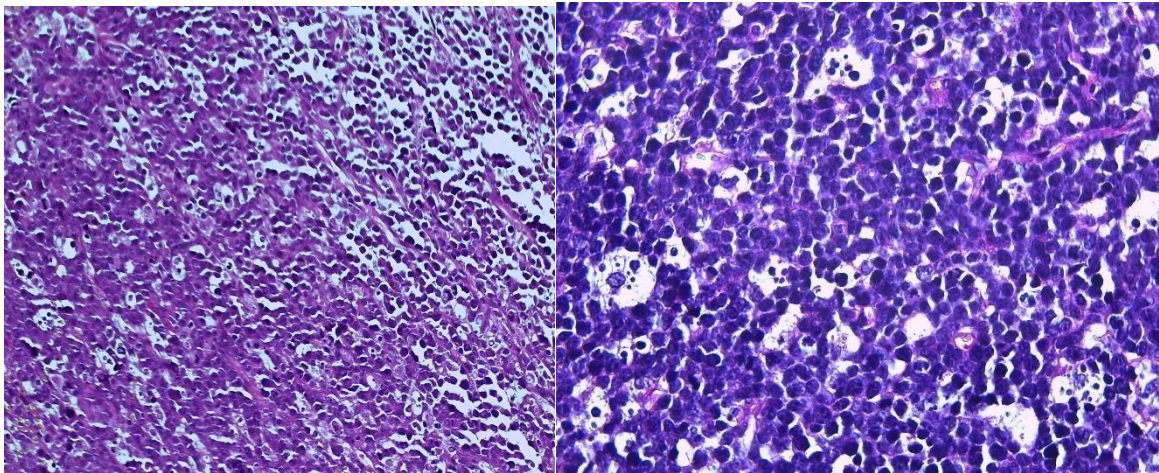
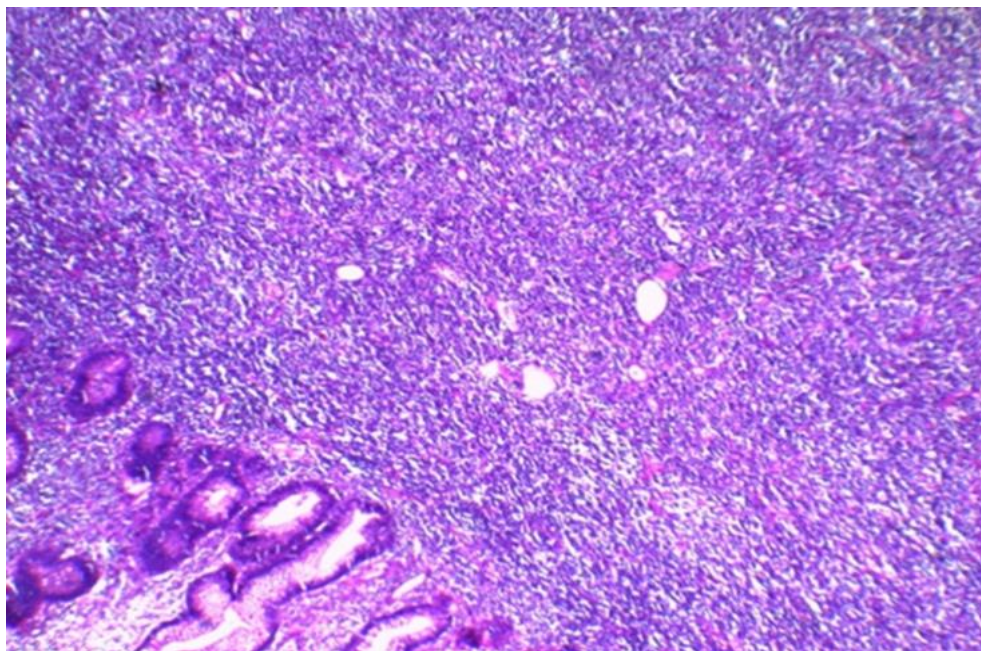


Figure 14 : Prolifération tumorale blastique avec présence de macrophages



à corps tangibles donnant un aspect en ciel étoilé [3]

Figure 15 : Lymphome de Burkitt intestinal [3]

➤ **Les variantes morphologiques du lymphome de Burkitt :**

Les variantes du lymphome de Burkitt sont représentées par le lymphome de Burkitt atypique (pléomorphe) et le lymphome de Burkitt plasmocytoïde.

- Le lymphome de Burkitt atypique : dans cette forme les cellules montrent un certain degré de pléomorphisme cellulaire avec un nucléole proéminent ressemblant à des immunoblastes.
- Le lymphome de Burkittplasmocytoïde : fréquemment rencontré au cours des immunodépressions en particulier au cours de SIDA ; les cellules lymphomateuses montrent un noyau excentré fortement nucléolé [18]

a.3. Aspects immunohistochimiques :

Les cellules lymphomateuses sont de phénotype B matures [29]. Elles expriment les anticorps anti CD19, CD20, CD79a, et le PAX5, ainsi que les antigènes des centres germinatifs CD10 et BCL6, avec un index de prolifération Ki-67 > 95%.

Ils n'expriment généralement pas le TdT (terminal desoxynucléotidyl transférase), le CD5 et le BCL2.

Tous les cas présentant une certaine expression de la protéine BCL2 doivent être testés pour les points de cassure MYC, BCL2 et BCL6 afin d'exclure un lymphome B diffus à grandes cellules à double / triple hit.

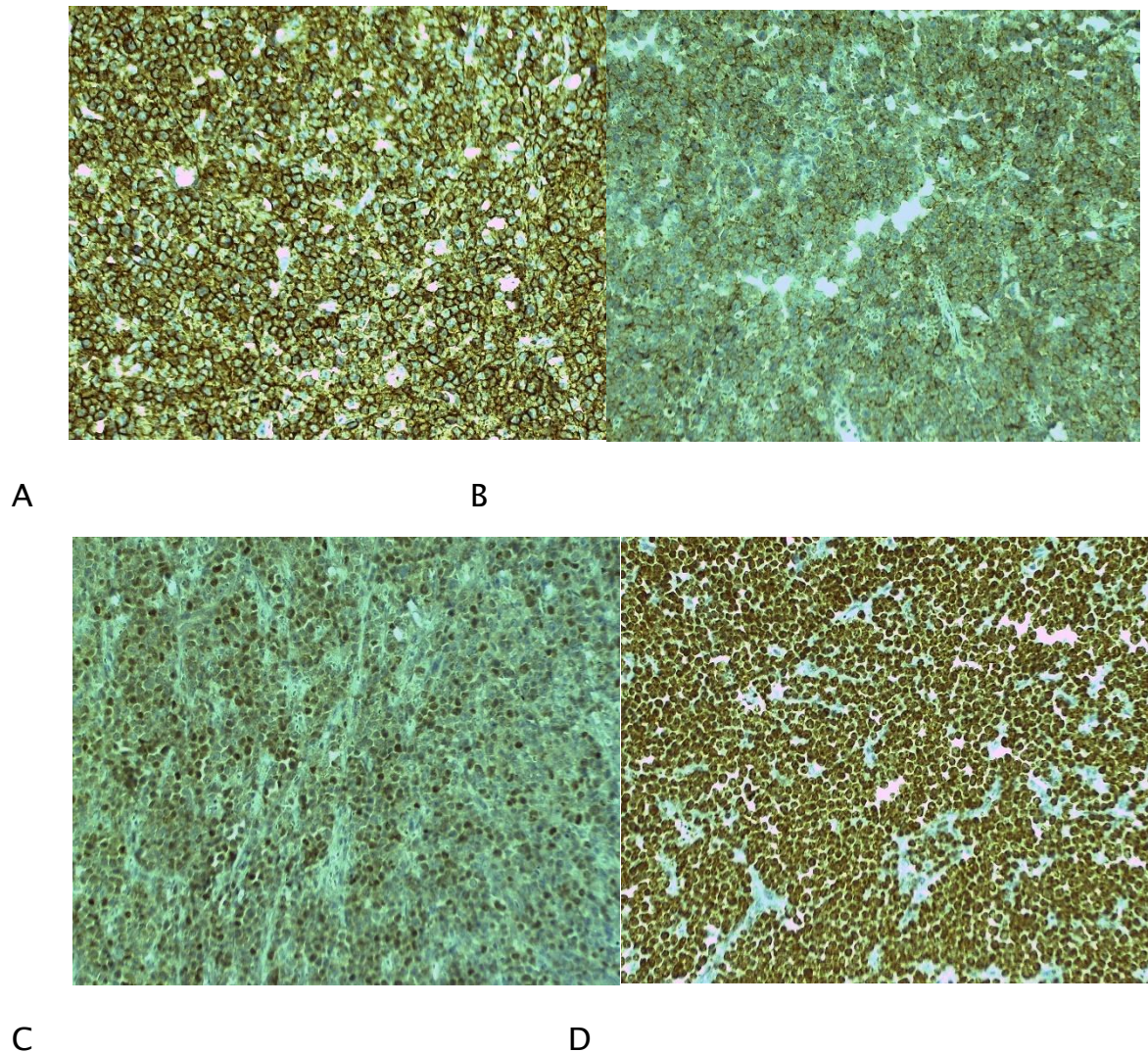


Figure 16 :Lymphome de Burkitt abdominal : marquage positif diffus des cellules tumorales par l'anticorps anti CD20 (A), et focale par les anticorps anti CD10 (B) et anti Bcl 6 (C) ; Index de prolifération Ki 67 à 100 % (D)[3]

a.4. Caractères cytogénétiques et moléculaires :

Les lymphomes de Burkitt ont des translocations caractéristiques atteignant l'oncogène-*myc* sur le chromosome 8, incluant le plus souvent la t(8;14) (q24;q32) et plus rarement la t(2;8) (p12;q24) ou la t(8;22) (q24;q11). La translocation t(2;14) a été également décrite.

Sur le plan moléculaire ces translocations chromosomiques placent l'oncogène c-myc à proximité des gènes des immunoglobulines. Cet oncogène participe à la régulation de la croissance cellulaire en activant les gènes spécifiques impliqués dans l'apoptose ; sa dérégulation joue un rôle essentiel dans la lymphomagenèse en entraînant des perturbations du cycle cellulaire.

Le phénotype CD10+/bcl-2- et bcl-6+ et le profil de mutations somatiques confortent l'origine du lymphome de Burkitt à partir d'une cellule B centro-folliculaire.

En général, les cas négatifs pour EBV sont plus susceptibles d'exprimer des altérations génétiques multiples que pour les cas d'EBV + [30]

A noter que la translocation C-Myc n'est pas spécifique du lymphome de Burkitt. Elle a été rapportée dans le lymphome/leucémie lymphoblastique de phénotype B ainsi que dans le lymphome B diffus à grandes cellules.

L'hybridation in situ de l'ARN codé pour l'EBV est positive dans > 95% des cas des LB endémique, dans 30% à 40% des LB associés au SIDA et dans 20% des cas sporadiques survenant dans les pays occidentaux [31]

Le diagnostic de lymphome de Burkitt peut être difficile, surtout sur des prélèvements de fixation inadéquate ou dans les formes atypiques, et est ainsi largement aidé par le profil immunohistochimique et la mise en évidence de la translocation.

a.5. Évolution :

La survie dans les lymphomes de Burkitt localisés de l'enfant est excellente avec une survie sans événement à 5 ans de plus de 90 %. Une thérapeutique courte et agressive augmente la survie dans les formes disséminées [21].

a.6. Traitement- Pronostic :

La polychimiothérapie constitue actuellement le centre du traitement du fait de la forte chimiosensibilité de la tumeur [32].

Plusieurs nouveaux protocoles thérapeutiques dotés d'une grande efficacité ont été développés. Les produits majeurs qui constituent la base des différents protocoles multicentriques sont le cyclophosphamide, le méthotrexate, la cytarabine, la vincristine et la doxorubicine [33].

Le **pronostic** dépend du degré d'extension initiale et de la rapidité d'instauration du traitement. Le taux de survie atteint 90% tous stades confondus grâce aux nouveaux protocoles de chimiothérapie [34].

b. Les lymphomes lymphoblastiques :

C'est le sous type de lymphome de l'enfant le plus souvent associé à une manifestation leucémique.

b.1. Aspects cliniques:

L'âge médian est de 9,5 ans [35]. Dans notre série le lymphome lymphoblastique est plus fréquent de 10 à 15 ans.

Typiquement, le lymphome lymphoblastique se présente comme une masse médiastinale souvent associée à un épanchement pleural. Les lymphomes thoraciques : 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. 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



Figure3: Radiographie thoracique montrant une masse médiastinale chez un patient ayant un LT [1].

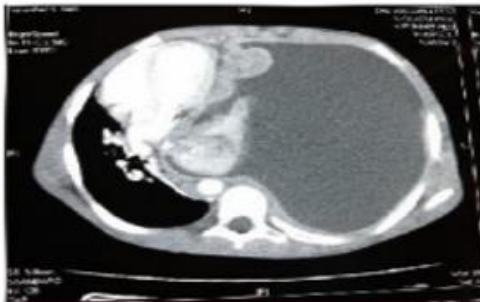


Figure 4: TDM thoracique montrant une masse médiastinale chez un patient ayant un LT [1].

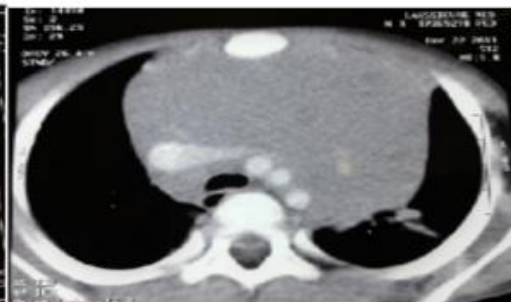


Figure 5: TDM thoracique montrant une masse médiastinale avec pleurésie de grande abondance chez un patient ayant un LT [1].

L'envahissement de la moelle osseuse ;Les lymphomes diffus s'accompagnent parfois d'une hypercalcémie et sont plus volontiers lymphoblastiques pré-B₂ et du système nerveux central est classique [2]. D'autres localisations sont possibles (Oto-rhino-laryngée, splénique, cérébrale, ganglionnaire, cutanée, hépatique et génitale)[35].

La localisation osseuse est fréquente et peut mimer une tumeur osseuse [36].

b.2. Caractères morphologiques :

▪ Cytologie :

Étalement cellulaire fait de blastes uniformes de taille petite à moyenne et au cytoplasme peu abondant généralement sans vacuoles cytoplasmiques. Les noyaux sont ronds convolutés à chromatine «poussièreuse» finement granulaire au nucléole petit ou absent. Dans certains cas, les lymphoblastes sont de taille plus grande avec un nucléole proéminent. On peut observer des macrophages à corps tangibles.

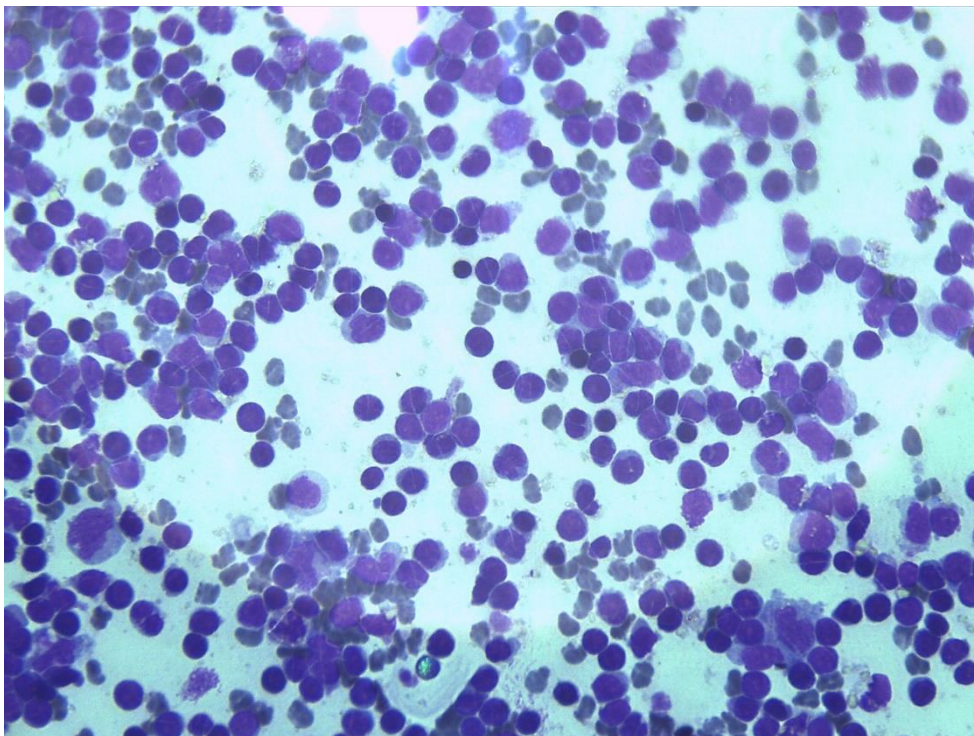


Figure 17 : LCR : Infiltration par un lymphome lymphoblastique [3]

▪ Histologie :

Le lymphome lymphoblastique est caractérisé par une prolifération tumorale lymphomateuse diffuse, monomorphe, de cellules de taille petite à moyenne, d'aspect blastique, à noyau arrondi, ovale ou convoluté, à chromatine fine, dispersée, contenant 2 à 4 petits nucléoles. Le cytoplasme est peu abondant, modérément basophile. L'index mitotique est élevé, les cellules apoptotiques sont nombreuses.

b.3. Caractères immuno-phénotypiques :

Les lymphomes lymphoblastiques pré-B constituent environ 10 % des cas de lymphome lymphoblastique. Ils expriment la TdT, CD20 ±, CD10, CD79a. CD13 et CD34 peuvent être exprimés. La présence de ces marqueurs myéloïdes n'exclut pas le diagnostic de lymphome lymphoblastique B.

Les lymphomes lymphoblastiques T représentent 85 à 90 % des lymphomes lymphoblastiques. Ils expriment la TdT, CD3 et CD1a. CD4 et CD8 peuvent être co-exprimés par les blastes. CD10 peut être positif [19].

b.4. Caractères cytogénétiques et moléculaires :

La plupart des réarrangements concernent les gènes des facteurs de transcription en particulier *TAL1*. Des délétions sub-microscopiques de *TAL1*, détectées dans près de 25 % des LALT, pourraient être aussi l'anomalie moléculaire la plus fréquente des lymphomes lymphoblastiques. D'autres facteurs de transcription peuvent être concernés : RBTN1, (11p15), RBTN2 (11p13) et HOX11 (10q24) et la tyrosine kinase (LCK) [19].

b.5. Traitement des lymphomes lymphoblastiques

TRAITEMENT DES LYMPHOMES LYMPHOBLASTIQUES DE L'ENFANT Protocole Euro LB-02/LMT2004 :

Le traitement comporte une **préphase** de 7 jours comportant de la prednisone et une injection intrathécale de méthotrexate, Puis une **phase d'induction** de 9 semaines comportant de la corticothérapie (Prednisone ou dexaméthasone) de la Vincristine, de la Rubidomycine, de l'Asparaginase, de la Cytarabine, du Cyclophosphamide, de la 6- mercaptopurine et des injections intrathécales de méthotrexate ; Cette phase d'induction est suivie d'une **phase intermédiaire** comportant du méthotrexate à fortes doses (5 g/m²), de la 6-mercaptopurine et des

injections intrathécales pour une durée totale de 8 semaines. **Une phase de réinduction/reconsolidation** suit avec dexaméthasone, vincristine, adriamycine, asparaginase, cyclophosphamide, 6-thioguanine, Cytarabine, et injections intrathécales, pour une durée de 6 semaines. Puis le traitement d'entretien débute, associant 6-mercaptopurine et méthotrexate par voie orale, pour une durée totale de traitement de 24 mois ou 18 mois selon randomisation.

b.6. Évolution :

La survie à 5 ans des lymphomes lymphoblastiques est de 78 % [35].

c. Le Lymphome anaplasique :

Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules représentent 10 à 20 % des lymphomes de l'enfant [19]. Il existe une prédominance masculine. Les localisations extra-ganglionnaires à la peau, l'os et les tissus mous sont assez fréquentes [37]. C'est un diagnostic difficile auquel il faut savoir penser.

c.1. Aspects cliniques:

Les lymphomes ganglionnaires périphériques : N'importe quel territoire ganglionnaire peut être atteint et tout type histoiimmunologique de lymphome peut se voir.

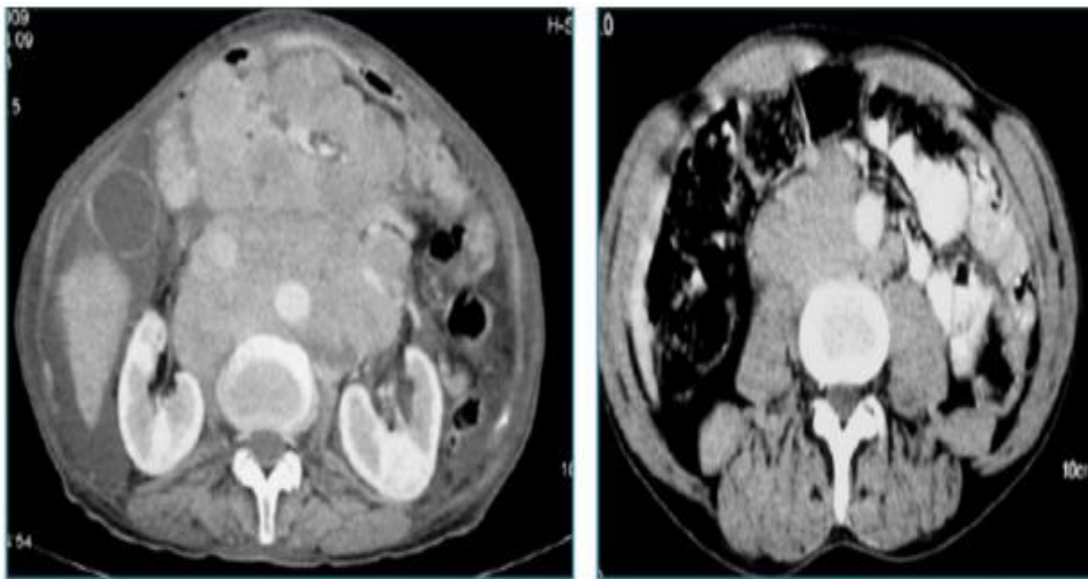


Figure 9: Magma d'ADP rétro-péritonéal au cours d'un LNH [20].

Les lymphomes cutanés et/ou sous cutanés : siègent surtout au niveau de la tête, en particulier du cuir chevelu chez le tout jeune enfant

- dans notre étude : le diagnostic était difficile devant des présentations cliniques inhabituelles :
- Le cas d'une fille de 14 ans ayant présentée une masse pariétale thoracique associée à des adénopathies profondes et qui posait le problème de diagnostic différentiel avec un sarcome. L'examen histologique avait montré l'aspect d'une tumeur à cellules rondes. L'immunohistochimie était en faveur d'un lymphome anaplasique : CD3, CD30 positifs et ALK positif

c.2. Caractères morphologiques :

▪ Cytologie :

Étalement très cellulaire, fait de cellules de grande taille au cytoplasme basophile contenant souvent des vacuoles, et aux noyaux ronds ou polylobés, avec nucléoles proéminents. Parfois présence de cellules multinucléés.

▪ **Histologie :**

Les lymphomes anaplasiques montrent un spectre morphologique variable, à la fois sur le plan architectural et cytologique :

- Sur le plan architectural : l'infiltration tumorale peut détruire totalement le parenchyme ganglionnaire ou infiltrer préférentiellement les sinus et les zones paracorticales, respectant alors les follicules lymphoïdes et donnant un aspect pseudométastatique.
- Sur le plan cytologique : plusieurs sous types cytologiques ont été rapportés.

La forme commune à grandes cellules monomorphes :

Le plus souvent, la prolifération est faite de cellules de grande taille, avec des noyaux arrondis, parfois réniformes avec des nucléoles multiples. Le cytoplasme est relativement abondant, d'aspect variable, clair, basophile ou éosinophile [20].

Variantes cyto-morphologiques : il existe plusieurs variantes cyto-morphologiques, incluant la variante lymphohistiocytaire, celle à petites cellules et celle qui ressemble à une maladie de Hodgkin.

- Variante lympho-histiocytaire : la population tumorale C

D30+ est minoritaire et doit être recherchée par l'étude immunohistochimique qui la met en évidence au sein d'une importante réaction histiocytaire. Dans de rares cas, la tumeur est associée à un infiltrat inflammatoire abondant, pouvant masquer la prolifération tumorale [38].

- Variante à petites cellules : le diagnostic en est difficile et est aidé par l'étude immunohistochimique.

- Variante « Hodgkin-related » : celle-ci est de diagnostic difficile et doit être distinguée de la maladie de Hodgkin riche en cellules tumorales. Les cellules

tumorales peuvent ressembler à des cellules de Sternberg. Le diagnostic ne peut être retenu que si le phénotype est caractéristique :

CD30+, EMA+ et ALK1+. Il reste des formes de diagnostic différentiel très difficile entre ces deux pathologies (Fig. 18)[20].

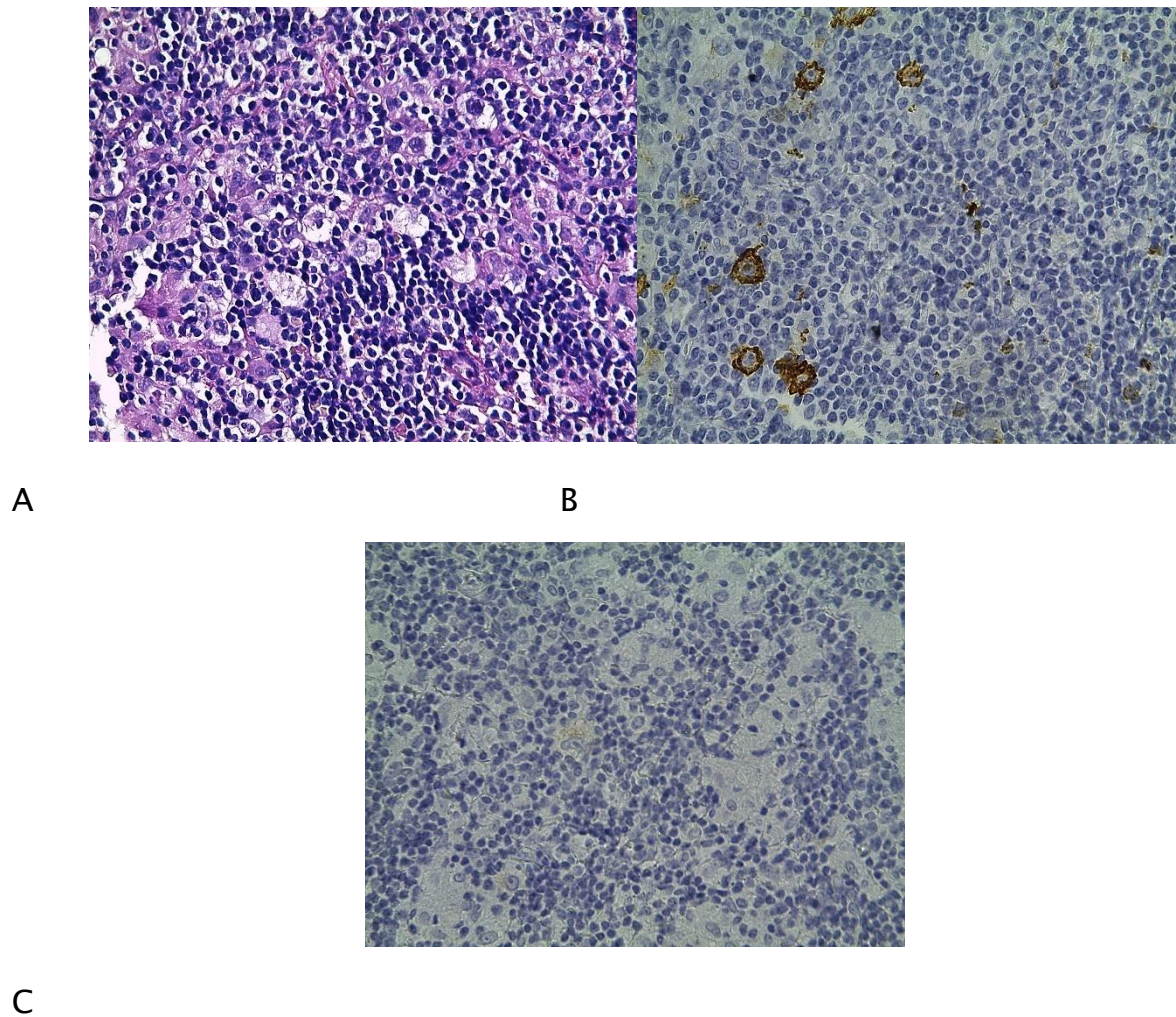


Figure 18 : Lymphome de Hodgkin posant un problème de diagnostic différentiel avec un lymphome anaplasique variante Hodgkin-related : Présence de cellules de Hodgkin de grande taille (A) marquées fortement par l'anticorps anti CD 15(B) et faiblement par l'anticorps anti CD30 (C) [3]

c.3. Caractères immuno-phénotypiques :

Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules sont dérivés de cellules lymphoïdes « activées », exprimant les antigènes CD30, CD25, HLA-DR et le récepteur à la transferrine CD71. Bien que non spécifique (l'antigène CD30 est exprimé par des cellules lymphoïdes normales activées, par exemple par l'EBV, par les cellules de Sternberg et même par certaines cellules tumorales, non lymphoïdes, par exemple le séminome...), l'expression de CD30 est très utile et indispensable au diagnostic de routine de lymphome anaplasique. En dehors de CD30, les cellules tumorales expriment souvent EMA, +/- CD45, +/- CD3.

Le phénotype T, lorsqu'il est retrouvé, est souvent anormal par l'absence fréquente d'un ou plusieurs antigènes T, y compris le CD3. Une expression hétérogène de CD3, retrouvée seulement sur une fraction de cellules tumorales, est observée dans un nombre de cas[20].

Les cellules tumorales ont un phénotype cytotoxique activé : elles expriment les protéines associées aux granules cytotoxiques TIA-1, granzyme B et/ou perforine. Le CD8 est habituellement négatif.

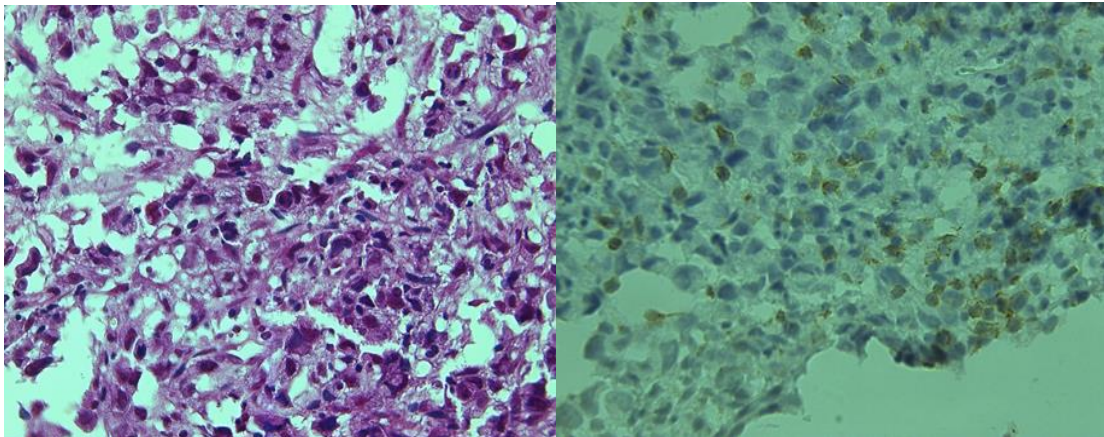
Les lymphomes anaplasiques de phénotype « nul », c'est-à-dire n'exprimant aucun marqueur ni B ni T, sur prélèvement fixé, sont rattachés au groupe des lymphomes anaplasiques T. Les études génotypiques ont en effet montré un réarrangement clonal des gènes des récepteurs T dans la majorité de ces cas.

L'expression de CD15 est rare et lorsqu'elle est présente, seulement une faible proportion de cellules tumorales est marquée. La majorité des cas sont positifs pour la protéine ALK (Anaplastic large cell Lymphoma Kinase) : l'expression d'ALK est visible dans 60 à 85 % des cas. L'expression peut être cytoplasmique et nucléaire (dans le cas de la translocation t(2;5) (*NPM-ALK*) ou être restreinte au noyau ou au

cytoplasme [39].

Les cellules sont négatives pour l'EBV (LMP1 et EBER). La clusterine est exprimée dans les cas de lymphome anaplasique systémique et n'est pas retrouvée dans les formes cutanées primitives.

Lorsque le diagnostic différentiel persiste entre un lymphome anaplasique et une maladie de Hodgkin riche en cellules tumorales, l'association de plusieurs critères est une aide au diagnostic de lymphome anaplasique : absence de fibrose annulaire, aspect cohésif de la prolifération tumorale, phénotype CD30+, EMA+, CD15-, CD3+ ; la mise en évidence d'une population clonale T en biologie moléculaire, présence d'un réarrangement *NPM-ALK* ou d'une hyper-expression de la protéine ALK par immunohistochimie.



A

B

Figure 19 : Lymphome anaplasique : Prolifération tumorale à grandes cellules atypiques (A) ; Marquage focal des cellules tumorales avec l'anticorps anti CD 3 (B) [3]

c.4. Caractères cytogénétiques :

Les lymphomes anaplasiques de phénotype T ou nul sont associés à la translocation t(2;5) (p23;q35) [40]

Cette translocation donne naissance à un gène de fusion constitué du gène NPM (NucleoPhosMine) situé en 5q35 et du gène ALK (AnaplasticLymphoma Kinase) situé en 2p23. Le réarrangement *NPM-ALK* entraîne une hyper-expression de la protéine ALK qui normalement n'est pas exprimée dans les cellules lymphoïdes (la protéine ALK peut être détectée dans certains tissus normaux comme le colon, le cerveau et le testicule) [20].

Le réarrangement de ALK est détecté dans 50 à 80 % des lymphomes anaplasiques T ou nuls. Ce réarrangement n'est pas retrouvé dans les lymphomes B ni dans la maladie de Hodgkin. L'expression de l'ALK est presque constante dans les lymphomes anaplasiques de l'enfant et a une valeur pronostique favorable. Le phénotype ALK+ ou - d'un lymphome anaplasique doit ainsi être systématiquement précisé ; la nouvelle classification de l'OMS 2017 distingue les lymphomes anaplasiques ALK + des lymphomes anaplasiques ALK - [19].

c.5. Traitement des lymphomes anaplasiques a grandes cellules

Les LAGC ont certaines particularités cliniques :

- fréquence de la fièvre ;
- de l'atteinte ganglionnaire (qui, parfois et de façon caractéristique, est douloureuse) ;
- des signes cutanés.

Les meilleures modalités de traitement sont encore à définir. Une étude regroupant les données Allemandes, Françaises, Anglaises et Italiennes avait montré les bons résultats du protocole BFM-B avec des doses totales moindres d'alkylants et d'anthracyclines. Une étude randomisée européenne qui va se terminer (ALCL99) pose la question de l'intérêt d'ajouter à ce protocole un traitement d'entretien par du Velbe hebdomadaire pour les stades avancés. Les taux de guérison sont de l'ordre de 70-80 %, même si le taux de rechute est de l'ordre de 30-50 % : ce LNH a la particularité de pouvoir être guéri, même après plusieurs rechutes.

d. Lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) :

Les lymphomes B à grandes cellules sont les lymphomes les plus fréquents chez l'adulte (environ 40 %). Ils sont rares mais peuvent être vus chez l'enfant [41]. Ils peuvent s'associer à un déficit immunitaire primitif ou à une infection par l'HIV.

d.1. Aspects cliniques :

La majorité des patients se présente avec une volumineuse masse de croissance rapide et de localisation ganglionnaire ou extra-ganglionnaire (40 % des cas). Ces lymphomes sont agressifs, mais potentiellement curables avec les chimiothérapies actuelles [42].

d.2. Aspects histologiques :

Il s'agit de proliférations composées de cellules de grande taille, à noyau fortement nucléolé et à cytoplasme basophile. Ces cellules correspondent soit à des centroblastes, soit à des immunoblastes, mais il existe fréquemment un mélange de ces deux types de cellules et d'éléments de morphologie intermédiaire entre centroblastes et immunoblastes, voire de centrocytes de grande taille. Quelques proliférations présentent des cellules à noyaux multilobés. Dans quelques tumeurs, les cellules B malignes sont minoritaires par rapport aux cellules T réactionnelles, ces

tumeurs ont été décrites sous le nom de lymphomes B riches en lymphocytes T, mais elles regroupent peut-être des entités hétérogènes. Les lymphomes de morphologie anaplasique qui expriment l'antigène d'activation CD30, mais sont de phénotype B, sont classés dans les lymphomes B diffus à grandes cellules et non dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules. L'infection par l'EBV a été décrite dans quelques cas de lymphome B diffus à grandes cellules. Elle est plus fréquente lorsqu'il existe un déficit immunitaire associé [2].

d.3. Caractères immuno-phénotypiques :

Ces tumeurs possèdent plusieurs marqueurs B (CD19, CD20, CD22, CD79a) associés à d'autres antigènes comme le CD45, le CD5, le CD10 et le BCL6. L'expression de la protéine BCL-2 et le pourcentage de cellules en cycle déterminé par le Ki-67+ sont susceptibles d'avoir une implication pronostique, ils ont été très étudiés.

Selon une étude française portant sur 151 cas, la forte expression de BCL-2 (44 % des cas) était associée à un mauvais pronostic.

De nombreux auteurs se sont aussi intéressés à la fraction de cellules en cycle en utilisant l'anticorps Ki-67. Un pourcentage de cellules marquées par l'anticorps Ki-67 supérieur à 60 % serait un facteur de mauvais pronostic (survie médiane de huit mois contre 36 mois si Ki-67 < 60 %) [43].

Les cellules tumorales sont CD5-, CD10-, TdT-. Ils peuvent exprimer le CD30.

La valeur pronostique de l'expression de bcl-2 et de bcl-6 n'est pas connue chez l'enfant [20].

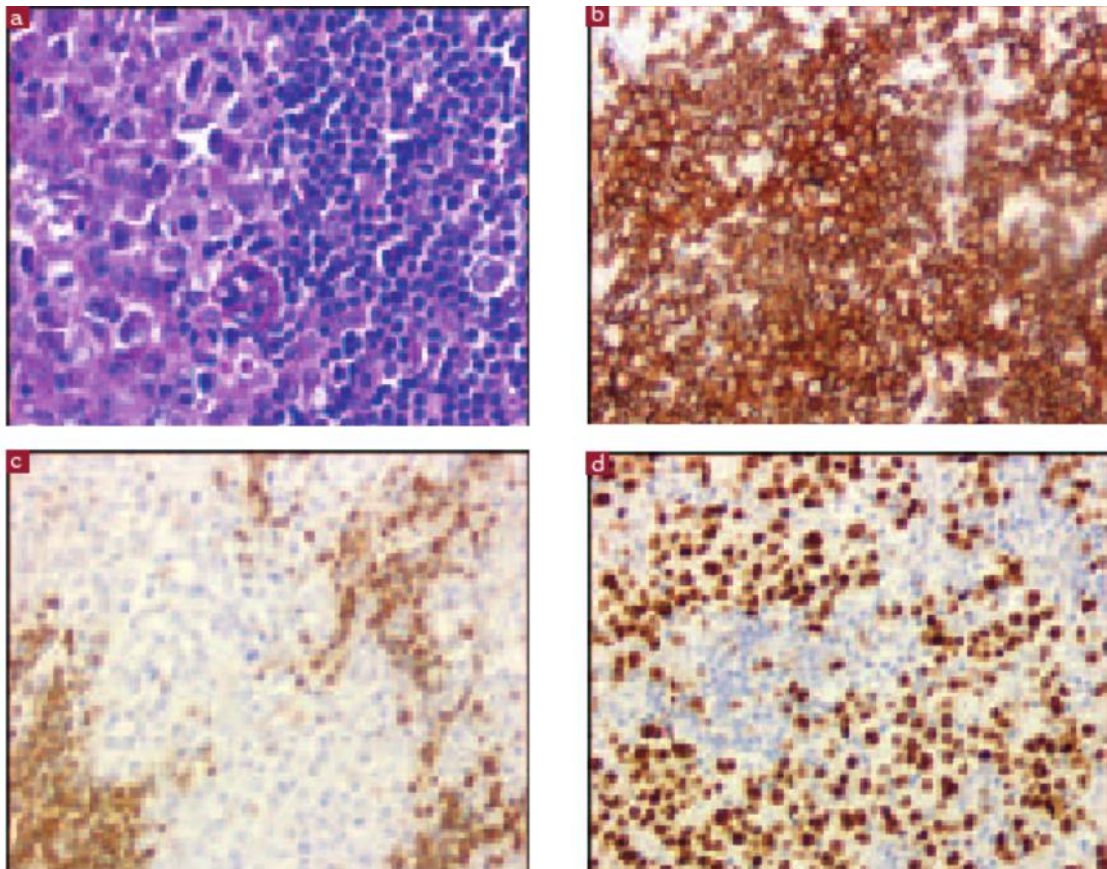


FIG. 4. -
tique (H
FIG. 1

Figure 20 : Lymphome B diffus à grandes cellules : (a) : prolifération tumorale diffuse faite de grandes cellules d'aspect centroblastique ou immunoblastique (HEX40). Les cellules tumorales expriment l'anticorps anti CD20 (b), fortement le ki67 (d) et n'expriment pas le bcl 2 (c) [3]

d.4. Génotype :

Il n'existe pas d'anomalie caractéristique de ces lymphomes. Un réarrangement du gène BCL-2 a été décrit dans 20 % à 30 % des LBDGC, associé à un mauvais pronostic. Ce réarrangement serait beaucoup plus fréquent dans les LBDGC d'origine ganglionnaire (40 % des cas) que dans les tumeurs extra-ganglionnaires (5 % des cas).

Le réarrangement le plus fréquent implique le chromosome 3q27 où se situe le gène BCL6 et l'un des gènes des Ig (14q32, 22q11 ou 2p12) ; ce réarrangement a été

identifié dans environ 30 % des LBDGC. Il semble associé à une présentation extra-ganglionnaire et à un meilleur pronostic [44].

Approximativement, 10 à 20% des LBDGC présentent une translocation de l'oncogène C-myc avec une inactivation du gène Rb [45].

d.5. Traitement des lymphomes B agrandes cellules

Leur biologie est différente de celle des LBU 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 LBU, avec les mêmes excellents résultats [2,4]. Les seuls ayant des résultats inférieurs sont les lymphomes primitifs du médiastin qui nécessitent de nouvelles stratégies

e. Le lymphome folliculaire de type pédiatrique :

Le lymphome folliculaire pédiatrique est une entité définitive, et non plus provisoire dans la classification révisée 2017. Il s'agit d'une entité rare, le plus souvent de forme localisée.

e.1. Aspects histologiques :

Il s'agit d'une prolifération tumorale lymphomateuse d'architecture folliculaire faite de follicules de taille variable homogénéisés occupant le chorion duodénal. Ces follicules sont faits de centrocytes et de centroblastes en nombre variable.

e.2. Le profil immunohistochimique :

Les cellules tumorales expriment le CD20. L'anticorps anti CD5 est souvent négatif. Les marqueurs centro-folliculaires CD10 et BCL6 sont exprimés dans la majorité des cas. L'expression du BCL 2 est variable, souvent négatif [46].

e.3. Caractères cytogénétiques :

Ce type de lymphome se caractérise par l'absence de réarrangement des gènes BCL2, MYC et BCL6. Des pertes d'hétérozygotie ou des mutations du gène TNFRSF14

(1p36) peuvent être retrouvées, ces anomalies étant présentes dans d'autres variantes de lymphome folliculaire de l'adulte avec ou sans réarrangement du gène BCL2 et des mutations de la voie MAPKinase [47,48].

e.4. Evolution :

La quasi-totalité des cas publiés de lymphome folliculaire de type pédiatrique sont de stade localisé et l'exérèse chirurgicale associée à l'approche « wait and watch » sont recommandées. Certaines études considèrent la possibilité que cette entité soit une prolifération clonale bénigne de cellules lymphoïdes du centre germinatif, de faible grade de malignité. Cependant, chez l'adulte jeune, il faut être prudent et ne pas faire ce diagnostic par excès, le diagnostic différentiel de lymphome folliculaire de grade 3a doit être discuté. Cette entité doit également exclure les cas avec des aires diffuses cohésives de grandes cellules évocatrices d'une transformation en lymphome diffus à grandes cellules B [49].

En recapitulatif :

Dans notre série l'âge moyen est de 7 ans ce qui concorde avec les données de la littérature qui indiquent que le LMNH survient vers l'âge de 7 ans. Une étude aux Etats Unis a montré que l'âge des patients est variable en fonction du type histologique, ainsi le lymphome de Burkitt est plus fréquent chez les enfants de 5 à 9 ans, alors que l'incidence du lymphome lymphoblastique est la même quel que soit l'âge des patients [50].

Notre étude a confirmé qu'il existe une corrélation entre l'âge des patients et le type histologique, ainsi le lymphome de Burkitt est plus fréquent chez les enfants de moins de 5 ans alors que le lymphome lymphoblastique touche plus fréquemment les enfants de 10 à 15 ans.

On note également une nette prédominance masculine (70% de nos cas sont de

sexe masculin) qui est observée dans tous les types histologiques ce qui est comparable aux données de la littérature qui indiquent que 70% des enfants atteints de LMNH sont de sexe masculin [50].

La localisation extra-ganglionnaire est la plus fréquente ce qui concorde avec les données de la littérature ; dans notre étude la localisation abdomino-pelvienne était la prédominante observé dans 27 % des cas.

La cytoponction est un geste simple, non invasif et peu douloureux, facile à réaliser et surtout elle permet un diagnostic rapide vu l'urgence thérapeutique de la plupart des LNH pédiatriques. Cette étude cytologique a permis le diagnostic du lymphome dans 90 % de nos cas chez qui une ponction a été réalisée.

Plusieurs études ont montré l'intérêt de l'étude cytologique dans le diagnostic des LMNH la plus récente est celle de Cozzolino qui a montré que l'étude cytologique couplée à l'immunocytochimie a une grande sensibilité et spécificité [51]

Quant à lui, le diagnostic histologique repose sur différents critères morphologiques qui nécessitent un matériel suffisant rarement possible vu le recours de plus en plus fréquent aux microbiopsies radioguidées.

Ce diagnostic histologique nécessite souvent le recours à l'immunohistochimie.

L'étude immunohistochimique est primordiale pour le diagnostic et la classification des LMNH nécessitant une batterie d'anticorps.

Cette étude a été réalisée dans tous les cas. Les difficultés que nous avons rencontrées dans notre série sont liées surtout à la technique manuelle que nous utilisons et au caractère parfois mal fixé des blocs pour relecture.

Concernant le type histologique, notre étude vient de rejoindre les données de la littérature, ainsi le lymphome de Burkitt est le LNH le plus fréquemment diagnostiqué chez l'enfant suivi du lymphome lymphoblastique et du lymphome

anaplasique à grandes cellules.

Les difficultés anatomopathologiques rencontrés dans notre série dépendent de la nature du prélèvement et du siège du prélèvement :

- Pour les cytologies du liquide d'ascite : le diagnostic est souvent facile en cas de lymphome de Burkitt si le liquide est richement cellulaire et il peut être confirmé sur la simple étude cytologique.
- Pour les cytoponctions de masse le diagnostic dépend de l'abondance cellulaire et du siège de la masse : Par exemple pour les 02 cas de la masse retro-péritonéale et intrarachidienne malgré la richesse cellulaire et l'aspect des cellules le diagnostic différentiel s'imposait avec le neuroblastome une biopsie complémentaire était nécessaire.
- Le diagnostic était difficile sur les micro-fragments reçus en cas de masse profonde (abdominale ou médiastinale) vu le caractère écrasé et parfois partiellement nécrosé cette difficulté a été rencontrée chez 30% de cas et c'est grâce à l'immunohistochimie que le diagnostic a été confirmé.
- Aussi, le diagnostic était difficile devant des présentations cliniques inhabituelles : deux cas de masses pariétaux thoraciques :
 - Le premier c'était une fille de 14 ans ayant présentée une masse pariétale thoracique associée à des adénopathies profondes et qui posait le problème de diagnostic différentiel avec un sarcome. L'examen histologique avait montré l'aspect d'une tumeur à cellules rondes. L'immunohistochimie était en faveur d'un lymphome anaplasique : CD3, CD30 positifs et ALK positif.
 - Le 2^{ème} cas était une fille de 13 ans ayant eu une masse thoracique postérieure gauche avec extension en axillaire sans adénopathies

périphériques ou profondes. L'examen histologique a révélé une tumeur à cellules rondes dont l'immunomarquage était focalement positif pour le LCA, le CD30, et le Pax 5 avec un Ki67 à 60%. Cependant les autres marqueurs lymphoïdes : CD79a, CD20, CD10, CD3, CD34, TDT, ALK étaient négatifs. Cette patiente nous a posé un énorme problème de diagnostic, malgré l'instauration d'une chimiothérapie agressive du lymphome B diffus, la patiente s'est aggravée avec apparition de lésion pulmonaire et décès de la patiente après 08 mois du diagnostic.

A tous les enfants atteints du cancer
qui nous ont appris la patience, la foi, le courage, le sourire, le défit et la lutte
continue contre la souffrance.
Je prie le Grand Dieu qu'il puisse m'utiliser à son service et aux services de nos
patients.

CONCLUSION

Le pathologiste joue un rôle capital dans le diagnostic positif et la sous classification des lymphomes non hodgkiniens en lymphomes pré B ou T, B matures (Burkitt ou non Burkitt) et en lymphome anaplasique. La sous classification est, avec le stade clinique, déterminante dans la définition de la stratégie thérapeutique et donc permet d'optimiser les chances de guérison à un moindre coût en terme de séquelles. Si dans la majorité des cas, il existe une relation très nette entre le site principal de localisation du lymphome, le sous-type histopathologique, au besoin conforté par les données cytogénétiques ou de biologie moléculaire, il est des situations où le contexte d'urgence du bilan diagnostique ne permet pas d'avoir du matériel quantitativement et qualitativement suffisant. Il est alors capital que le dialogue avec les cliniciens permette de déterminer au mieux quels sont les éléments à privilégier ou si un nouveau prélèvement est organisable. En effet, les bons résultats actuels en terme de contrôle de la maladie ne doivent pas cacher la nécessité d'une conservation de matériel congelé au diagnostic pour autoriser les études moléculaires ultérieures qui permettront l'identification de sous groupes pronostiques, voire l'analyse des mécanismes moléculaires sous-tendant la résistance au traitement.

Les progrès thérapeutiques dans les LNH de l'enfant ont été considérables avec des taux de guérisons passant de moins de 20 % dans les années 1970 à maintenant 75-90 %, et cela sans aucun nouveau médicament. Parallèlement, l'intensité et/ou la longueur des traitements ont été diminuées pour réduire leurs complications lointaines possibles, notamment les doses totales d'endoxan à l'origine de stérilité et d'anthracyclines à l'origine de cardiomyopathies tardives.

RESUME

RESUME

Titre : Apport de l'anatomopathologiste dans le diagnostic des lymphomes malins non Hodgkiniens de l'enfant. Expérience du Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Hôpital d'Enfants-Rabat

Auteur : ABDELJEBBAR MOUSSAOUI

Directeur de thèse : Professeur Najat LAMALMI

Mots-clés : Lymphomes malins non Hodgkiniens, Le lymphome de Burkitt, Le Lymphome lymphoblastique, Le lymphome Anaplasique, Le Lymphome B diffus, Enfant, Anato-mo-pathologie.

Objectifs : D'établir un profil épidémiologique des lymphomes non hodgkiniens de l'enfant diagnostiqués au sein du Laboratoire d'anatomie Cytologie Pathologique de l'Hôpital d'Enfants de Rabat ; Déterminer l'intérêt de l'immunocytochimie et de l'immunohistochimie dans le diagnostic positif et le diagnostic différentiel des LMNH.

Matériel et méthodes : Notre étude est une étude rétrospective descriptive des caractéristiques clinico--pathologiques des LNH parmi la population pédiatrique diagnostiquée sur des biopsies et des spécimens de cytologie dans le département de pathologie pédiatrique du Centre Universitaire de l'Hôpital IBN Sina, sur une période de 4ans (de janvier 2017 à décembre 2020). Nous avons inclus dans l'étude les lymphomes non hodgkiniens, de tous les sites anatomiques, chez les patients âgés de moins de 16 ans. Nous avons analysé les caractéristiques épidémiologiques incluant : (1) l'âge, (2) le sexe, (3) le site de localisation, (4) le stade (selon le St Jude Hospital) et les caractéristiques pathologiques incluant : la morphologie et l'immunophénotypage. Pour les biopsies, des sections fixées au formol, incorporées en paraffine et colorées à l'hématoxyline et à l'éosine ont été analysées. Pour les aspirations à l'aiguille fine et les échantillons d'épanchement, des lames colorées au

May Grunwald Giemsa ont été analysées. La classification histologique était basée sur la classification OMS 2017 des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes. Les données ont été analysées à l'aide d'un tableur Microsoft® Excel

Résultats : Un total de 101 patients a été inclus dans cette étude. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1. Au moment du diagnostic, l'âge médian était de 7,2 ans, allant de 14 mois à 15 ans. La tranche d'âge la plus représentée était [2-10 ans] (66,7%), tandis que seulement 13,1% des patients avaient moins de 2 ans. Il y avait 76 (76,8%) garçons et 23 (23,2%) filles. En ce qui concerne la localisation de la maladie, l'atteinte abdominale était la plus fréquente, touchant 50 (49,5 %) de nos patients, suivie par le médiastin et la plèvre dans 19 (18,7 %) cas, la tête et le cou dans 15 (14,8 %) cas ; les ganglions lymphatiques périphériques dans 13 (13 %) cas ; les os dans 3 (3 %) cas et la localisation sous-cutané dans 1 cas. La majorité avait un stade III (70%) ; suivi d'un stade IV dans 18% des cas. Le diagnostic a été posé dans 60 % des cas par l'analyse histologique des biopsies à l'aiguille fine ou de résection de masse ou de ganglions lymphatiques ; et dans 40 % des cas sur l'examen cytologique de l'épanchement abdominal et pleural. Les sous-types histologiques les plus fréquents de LNH étaient les Lymphomes de Burkitt, qui ont touché 65 patients (64,4%), tandis que le lymphome lymphoblastique a été documenté chez 22 patients (20 étaient de phénotype T et 2 de phénotype B). Le lymphome à grandes cellules B a été diagnostiqué chez 9 patients (8,9%). Le lymphome anaplasique à cellules T chez 3 patients, le lymphome à cellules T matures NOS chez un patient et le lymphome folliculaire de type pédiatrique chez un patient.

Conclusion : cette étude rétrospective du LNH chez les enfants du Maroc illustre le modèle de distribution de divers sous-types histologiques communs et rares ; et souligne les défis dans le diagnostic de ces néoplasme.

SUMMARY

Title : Contribution of the anatomopathologist in the diagnosis of non-Hodgkin's malignant lymphoma in children. Experience of the Pathological Anatomy Laboratory, Children's Hospital-Rabat

Author: ABDELJEBBAR MOUSSAOUI

Supervisor: Professor Najat LAMALMI

Keywords : Non Hodgkin's malignant lymphoma, Burkitt's lymphoma, Lymphoblastic lymphoma, Anaplastic lymphoma, Diffuse B lymphoma, Child, Anatomic-pathology.

Objectives: To establish an epidemiological profile of non-Hodgkin's lymphomas of children diagnosed in the Laboratory of Anatomy Cytology Pathology of the Children's Hospital of Rabat; To determine the interest of immunocytochemistry and immunohistochemistry in the positive diagnosis and the differential diagnosis of LMNH.

Material and methods: Our study is a retrospective descriptive study of the clinico-pathological characteristics of NHL among the pediatric population diagnosed on biopsies and cytology specimens in the department of pediatric pathology of the university centre of Ibn Sina hospital, over a period of 4 years (from January 2017 to December 2020). We included in the study non-Hodgkin's lymphomas, from all anatomical sites, in patients aged less than 16 years. We analysed epidemiological characteristics including: (1) age, (2) gender, (3) site of location, (4) stage (according to the Ann Arbor system) and pathological characteristics including: morphology and immunophenotyping. For biopsies, formalin-fixed, paraffin-embedded and haematoxylin and eosin-stained sections were analysed. For fine needle aspirates and effusion specimens, May Grunwald giemsa-stained slides were analysed. Histological

classification was based on the 2017 WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Data were analysed using a Microsoft® Excel spreadsheet.

Results: A total of 101 patients were included in this study. The characteristics of the patients are presented in Table 1. The median age at diagnosis was 7.2 years, ranging from 10 months to 15 years. The most represented age group was [2–10 years] (66.7%), while only 13.1% of the patients were younger than 2 years. There were 76 (76.8%) men and 23 (23.2%) women. Regarding the location of the disease, abdominal involvement was the most frequent, affecting 50 (49.5%) of our patients, followed by mediastinum and pleura in 19 (18.7%) cases, head and neck in 15 (14.8%) cases; peripheral lymph nodes in 13 (13%) cases; bone in 3 (3%) cases and subcutaneous in 1 (1%) patient. The majority had stage III (70%); followed by stage IV in 18% of cases. The diagnosis was made in 60% of cases by histological analysis of fine needle biopsies or mass or lymph node resection; and in 40% of cases on cytological examination of abdominal and pleural effusion. The most frequent histological subtypes of NHL were LB, which affected 65 patients (64.4%), while lymphoblastic lymphoma was documented in 22 patients (20 were T-phenotype and 2 were B-phenotype). Large B-cell lymphoma was diagnosed in 9 patients (8.9%); anaplastic T-cell lymphoma in 3 patients; mature NOS T-cell lymphoma in one patient and follicular lymphoma of the paediatric type in one patient.

Conclusion: This retrospective study of NHL in Moroccan children illustrates the distribution pattern of various common and rare histological subtypes; and highlights the challenges in diagnosing these neoplasms

ملخص

العنوان: مساهمة اختصاصي علم الأمراض في تشخيص سرطان الغدد الليمفاوية اللاهودجكينية عند الأطفال. تجربة
مختبر التشريح المرضي بمستشفى الأطفال بالرباط

المؤلف: عبد الجبار مساوي

مدير الرسالة: الاستاذة نجاة لمعلمي

الكلمات الرئيسية: ليمفوما اللاهودجكين الخبيثة ، ورم الغدد الليمفاوية بوركيت ، ورم الغدد الليمفاوية الليمفاوية ، ورم
الغدد الليمفاوية الكشمي ، وسرطان الغدد الليمفاوية ب المنتشر ، والطفولة ، وعلم الأمراض التشريحي.

الأهداف: إنشاء صورة وبائية لمرض ليمفوما اللاهودجكين لدى الأطفال الذين تم تشخيصهم في مختبر التشريح
الباثولوجي للخلايا في مستشفى الأطفال بالرباط ؛ لتحديد مصلحة الكيمياء المناعية والكيمياء المناعية في التشخيص الإيجابي
والتشخيص التفريقي لـ LMNH.

المواد والأساليب: دراستنا عبارة عن دراسة وصفية بأثر رجعي للخصائص السريرية المرضية لـ NHL بين الأطفال
الذين تم تشخيصهم في الخزعات وعينات علم الخلايا في قسم أمراض الأطفال بالمركز الجامعي لمستشفى ابن سينا ، على فترة 4
سنوات (من يناير 2017 إلى ديسمبر 2020). قمنا في الدراسة بتضمين ليفوما الهودجين ، من جميع المواقع التشريحية ،
في المرضى الذين تقل أعمارهم عن 16 عامًا. قمنا بتحليل الخصائص الوبائية بما في ذلك: (1) العمر ، (2) الجنس ، (3)
موقع الموقع ، (4) المرحلة (وفقًا لنظام آن أربور) والخصائص المرضية بما في ذلك: التشكل والتنميط المناعي. بالنسبة
للخزعات ، تم تحليل المقاطع المثبتة في الفورمالين ، والمضمنة في البارافين والملطخة بالهيموكسيلين والأيوزين. بالنسبة لشطف
الإبرة الدقيقة وعينات الانصباب ، تم تحليل الشرائح الملطخة بجيمسا May Grunwald. استند التصنيف النسيجي إلى تصنيف
منظمة الصحة العالمية لعام 2017 لأورام الأنسجة المكونة للدم والأنسجة اللمفاوية. تم تحليل البيانات باستخدام جدول بيانات
Microsoft® Excel

النتائج: تم تضمين ما مجموعه 101 مريضاً في هذه الدراسة. تظهر خصائص المريض في الجدول 1. عند التشخيص،
كان متوسط العمر 7.2 سنة ، تتراوح من 10 أشهر إلى 15 سنة. كانت الفئة العمرية الأكثر تمثيلاً هي [2-10 سنوات]
(66.7%) ، في حين أن 13.1% فقط من المرضى كانت أعمارهم أقل من سنتين. كان هناك 76 (76.8%) رجلاً و 23
(23.2%) امرأة. فيما يتعلق بموقع المرض، كانت إصابة البطن هي الأكثر شيوعاً، حيث أثرت على 50 (49.5%) من مرضانا،
يليها المنصف والغشاء الجنبى في 19 حالة (18.7%) ، ثم الرأس والرقبة في 15 حالة (14.8%). حالات؛ الغدد الليمفاوية
المحيطة في 13 (13%) حالة ؛ العظام في 3 (3%) حالات والأنسجة تحت الجلد في 1 (1%) مريض. الغالبية كانت المرحلة

الثالثة (70%)؛ تليها المرحلة الرابعة في 18% من الحالات. تم التشخيص في 60% من الحالات عن طريق التحليل النسيجي لخزعات الإبرة الدقيقة أو استئصال الكتل أو الغدد الليمفاوية. وفي 40% من الحالات على الفحص الخلوي للانصباب البطني والجنبى. كانت الأنواع الفرعية النسيجية الأكثر شيوعاً من NHL هي LB ، والتي أثرت على 65 مريضاً (64.4%) ، بينما تم توثيق سرطان الغدد الليمفاوية الليمفاوية في 22 مريضاً (20) كانوا من النمط الظاهري T و 2 كانوا من النمط الظاهري B). تم تشخيص سرطان الغدد الليمفاوية للخلايا البائية الكبيرة في 9 مرضى (8.9%). سرطان الغدد الليمفاوية التائية الكشمي في 3 مرضى ؛ سرطان الغدد الليمفاوية T-cell الناضج NOS في مريض واحد وسرطان الغدد الليمفاوية الجريبي من نوع الأطفال في مريض واحد.

الخلاصة: هذه الدراسة بأثر رجعي من NHL في الأطفال المغربية توضح نمط توزيع مختلف الأنواع الفرعية

النسيجية الشائعة والنادرة. ويسلط الضوء على التحديات في تشخيص هذه الأورام

BIBLIOGRAPHIES

- [1]. Nakagawa A, Nakamura S, Nakamine H, Yoshino T, Takimoto T, Horibe K, *et al.* Pathology review for paediatric non-Hodgkin's lymphoma patients in Japan: a report from the Japan association of childhood leukaemia study (JACLS). *Eur J Cancer* 2004 ; 40 : 725-33
- [2]. Perkins SL. Work-up and diagnosis of pediatric non-Hodgkin's lymphomas. *Pediatr Devel Pathol* 2000 ; 3 : 374-90
- [3]. Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques de l'hôpital d'enfant - Rabat-
- [4]. Nadia Bouraymi. Profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif du lymphome non hodgkinien ; Thèse N 94.2009
- [5]. Idrissiserhrouchnikarima. Les aspects anatomo-pathologiques des lymphomes non hodgkiniens (à propos de 264 cas) ; thèse N 134.2011
- [6]. B. Weill. Cours différentiation des lymphocytes B. laboratoire d'Immunologie ; Faculté de Médecine de Cochin-Port Royal
- [7]. R. Gressin et al. Diagnosis and nosology of malignant lymphomas among haematological diseases EMC(Elsevier Masson SAS, Paris). *Médecine Nucléaire* 33. 2009 ; 482-485
- [8]. G. Russano, C.Laurant, L.Lamant, G. Delsot, P. Brousset, et al. Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens. EMC 2009(Elsevier Masson SAS) 13-013-A-20
- [9]. Takagi M, Tsuchida R, Oguchi K, Shigeta T, Nakada S, Shimizu K, *et al.* Identification and characterization of polymorphic variations of the ataxia telangiectasia mutated (*ATM*) gene in childhood Hodgkin disease. *Blood* 2004 ; 103 : 283-90

- [10]. Sánchez–Peña P, Romero–Guadarrama MB, Aguirre–García J. Diseases associated with HIV infection: study of biopsies and surgical resection specimens at a large general hospital in Mexico City. *Ann DiagnPathol.* 2009 Jun; 13(3):162–7
- [11]. Van Leeuwen MT, Grulich AE, Webster AC, McCredie MR, Stewart JH, McDonald SP, Amin J, Kaldor JM, Chapman JR, Vajdic CM. Immunosuppression and other risk factors for early and late non–Hodgkin lymphoma after kidney transplantation. *Blood* 2009 May 14
- [12]. Hardell K, Carlberg M, Hardell L, Björnfoth H, Ericson Jogsten I, Eriksson M, Van Bavel B, Lindström G. Concentrations of organohalogen compounds and titres of antibodies to Epstein–Barr virus antigens and the risk for non–Hodgkin lymphoma. *Oncol Rep.* 2009 Jun; 21(6):1567–76. ; Stebbing J, Bower M. Epstein–Barr virus in Burkitt's lymphoma: the missing link. *Lancet Oncol.* 2009 Apr; 10(4):430
- [13]. Martyak LA, Yeganeh M, Saab S. Hepatitis C and Lymphoproliferative Disorders: From Mixed Cryoglobulinemia to Non–Hodgkin's Lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 Apr 9
- [14]. Cooper GM, Hausman R. *The Cell. A molecular Approach.* Washington : ASM Press, 2004
- [15]. https://fr.wikipedia.org/wiki/Hybridation_in_situ_en_fluorescence
- [16]. Delsol G. les anomalies moléculaires dans les lymphomes. *Bulletin du cancer.* volume 97, N 11, Novembre 2010, pages 1347–1364
- [17]. Bruch JF, Duprez–Paumier R, Damien S, et al. Étude historique des lymphomes et de leurs classifications. *Revue francophone des laboratoires.* Janvier 2014 ; N°458, page 59–65

- [18]. Diebold J. La nouvelle classification des tumeurs des tissus hématopoiétiques de l'OMS : hémopathies lymphoïdes, histiocytaires et mastocytaires. John LibbeyEurotext. Février 2002 ; volume 8, numéro 1
- [19]. Steven H, Elias C, Nancy LH et al. World Health Organization Classification of tumors pathology & genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, IARC Press, 2017: 12–14 p
- [20]. Brousse N, Vasiliu V, Michon J, Canioni D. Lymphomes non hodgkiniens de l'enfant Pediatric non-Hodgkin lymphomas. Annales de pathologie. Volume 24, Issue 6, December 2004, Pages 574–586
- [21]. Patte C. Lymphomes non hodgkiniens de l'enfant. *In* : Solal-Céliney P, Brousse N, Fermé Ch, GisselbrechtCh, Reyes F, Coiffier B, eds. Lymphomes. Lymphomes non hodgkiniens – Maladie de Hodgkin. Paris : Frison-Roche, 1997
- [22]. Rosolen A, Perkins SL, Ross Pinkerton C, and al. Revised International Pediatric Non-Hodgkin lymphoma staging system. J Clin Oncol. 2015 jun 20 ; 30(18): 2112–2118
- [23]. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. Br J Surg. 1958;46(197):218–223
- [24]. Dozzo M, Carbonate F, Maria Donisi P, and al. Burkitt lymphoma in adolescents and young adults: management challenges. Adolesc Health Med Ther. 2017; 8: 11–29
- [25]. Klumb CE, Hassan R, de Oliveira DE, de Resende LMM, Carriço MK, de Almeida Dobbin J, *et al.* Geographic variation in Epstein-Barr virus-associated Burkitt's lymphoma in children from Brazil. *Int J Cancer* 2004 ; 108 : 66–70

- [26]. Karajannis MA, Hummel M, Oschlies I, Anagnostopoulos I, Zimmermann M, Stein H, *et al.* Epstein-Barr virus infection in Western European pediatric non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2003 ; 102 : 4244
- [27]. Cairo MC, Sposto R, Perkins SL, Meadows AT, Hoover-Regan ML, Anderson JR, *et al.* Burkitt's and Burkitt-like lymphoma in children and adolescents : a review of the Children's Cancer Group Experience. *Br J Haematol* 2003 ; 120 : 660-70
- [28]. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomaburkitt.html>
- [29]. Bellan C, Lazzi S, Hummel M, *et al.* Immunoglobulin gene analysis reveals 2 distinct cells of origin for EBV-positive and EBV-negative Burkitt lymphomas. *Blood*. 2005;106(3):1031-1036
- [30]. Dave SS, Fu K, Wright GW, *et al.* Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*. 2006 ; 354(23):2431-2442
- [31]. Dozzo M, Carbonate F, Maria Donisi P, *and al.* Burkitt lymphoma in adolescents and young adults: management challenges. *Adolesc Health Med Ther*. 2017; 8: 11-29
- [32]. Kissi L, El Bouihi R, *et al.* Localisation buccale d'un lymphome de Burkitt: à propos d'un cas. *Pan Afr Med J*. 2017; 26: 63
- [33]. Rapp C, Simon F, Nicolas X, Jeandel P. Les atteintes osseuses au cours des tumeurs endémiques viro-induites : exemples de la maladie de kaposi et du lymphome de Burkitt. *Revue du rhumatisme*. 2003 ; 70:171-177
- [34]. Otmani N, Khattab M. Oral Burkitt's lymphoma in children: the Moroccan experience. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008 ; 37:36-40
- [35]. Mora J, Filippa DA, Qin J, Wollner N. Lymphoblastic lymphoma of childhood and the LSA2-L2 protocol. The 30-Year Experience at Memorial

- Sloan-Kettering Cancer Center. *Cancer* 2003 ; 98 : 1283–91
- [36]. Ozdemirli M, Fanburg-Smith JC, Hartmann DP, Shad AT, Lage JM, Magrath IT, *et al.* Precursor B lymphoblastic lymphoma presenting as a solitary bone tumor and mimicking Ewing's sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1998 ; 22 : 795–804
- [37]. Alessandri AJ, Pritchard SL, Schultz KR, Massing BG. A population-based study of pediatric anaplastic large cell lymphoma. *Cancer* 2002 ; 94 : 1830–5
- [38]. Borisch B, Yerly S, Cerato C, Schwaller J, Wacker P, Ozsahin AH, *et al.* ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma: strong T and B anti-tumour responses may cause hypocellular aspect of lymph nodes mimicking inflammatory lesions. *Eur J Haematol* 2003 ; 71 : 243–249
- [39]. Pulford K, Lamant L, Morris SW, Butler LH, Wood KM, Stroud D, *et al.* Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and nucleolar protein nucleophosmin (NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal antibody ALK1. *Blood* 1997 ; 89 : 1394–1404
- [40]. James O. Armitage. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2017. *American Journal of hematology*. Volume 92, Issue 7, July 2017, Pages 706–715
- [41]. Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I, Mann G, Simonitsch I, Stankewitz K, *et al.* Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 1782–9
- [42]. Eve Roman et Alexandra G Smith. *Epidemiology of lymphomas* (2011)

Histopathology 58, 4-14

- [43]. Kevin Gatter, Francesco Pezzella, Diffuse large B-cell lymphoma, MINISYMPOSIUM: HAEMATOPATHOLOGY UPDATE I. Elsevier Ltd 2009
- [44]. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C., Gascoyne R.D., Delabie J., Ott G., et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray *Blood* 2004 ; 103 : 275-282
- [45]. Barrans S, Crouch S, Smith A et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large Bcell lymphoma treated in the era of rituximab. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28; 3360-3365
- [46]. IlskeOschlies, ItziarSalaverria, FriederikeMahn, Andrea Meinhardt et al. Pediatric follicular lymphoma - a clinico-pathological study of a population-based series of patients treated within the Non-Hodgkin's Lymphoma - Berlin-Frankfurt-Münster (NHL-BFM) multicenter trials. *Haematologica.* 2010 Feb; 95(2): 253-259
- [47]. Schmidt J, Gong S, Marafioti T, Mankel B, Gonzalez-Farre B, Balagué O, et al. Genome-wide analysis of pediatric-type follicular lymphoma reveals low genetic complexity and recurrent alterations of *TNFRSF14* gene. *Blood* 2016 ; 128 (8) : 1101-11
- [48]. Louissaint A Jr, Schafernak KT, Geyer JT, Kovach AE, Ghandi M, Gratzinger D, et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: a biologically distinct lymphoma with frequent MAPK pathway mutations. *Blood* 2016 ; 128 (8) : 1093-100
- [49]. Bruneau J, Canioni D, Molina T. Classification OMS 2016 des hémopathies lymphoïdes matures. *Feuillets de biologie.* Mars 2017 ; N 335 :7-17 p

- [50]. Percy CL, Smith M, Linet M, et al. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In : Ries LAG, S M, Gurney JG, et al, editors . Cancer incidence and survival among children and adolescents : United states seer program. Bethesda (MD) : NIH ; 1999. p35-50
- [51]. Cozzolino I, Rocco M, Villani G, Picardi M. Lymph Node Fine Needle Cytology of Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Classification by cytometry. Acta cytologica 2016 ; 60 : 302-314
- [52]. Hammas N et al. Revue marocaine de santé publique 2018, vol 5, n° 8.



أطروحة رقم 22/086

سنة 2022

مساهمة اختصاصي علم الأمراض في تشخيص سرطان الغدد الليمفاوية اللاهودجينية
عند الأطفال تجربة مختبر التشريح المرضي بمستشفى الأطفال بالرباط

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/03/16

من طرف

السيد عبد الجبار مساوي
المزداد في 19 يناير 1995 بأرفود

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

ليمفوما اللاهودجكين الخبيثة ، ورم الغدد الليمفاوية بوركيت ، ورم الغدد الليمفاوية الليمفاوية ، ورم الغدد الليمفاوية الكشمي ،
وسرطان الغدد الليمفاوية ب المنتشر ، والطفولة ، وعلم الأمراض التشريحي.

اللجنة

الرئيس	السيد حسين البلوش..... أستاذ في علم الكيمياء الإحيائية
المشرف	السيدة نجاة لمعلمي..... أستاذة في علم التشريح المرضي
أعضاء	السيد أكرم اطرايبي..... أستاذ مبرز في الجراحة الصدرية
	السيد عزيز بازين..... أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
أعضاء مشاركة	السيد عبد المجيد مساوي..... أستاذ في الإنعاش والتخدير
	السيد عبد الناصر مساوي..... أستاذ في الجراحة التجميلية والتقويمية