

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°: 50

**LE LYMPHOME DIGESTIF CHEZ L'ENFANT
LA PLACE DU TRAITEMENT CHIRURGICAL
A PROPOS DE 4 CAS**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Mohamed Achraf GROHS

Né le 17 juillet 1985 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Lymphome malin non hodgkinien - Burkitt - Invagination intestinale.

JURY

Mr. M. KHATTAB		PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie		
Mr. M. KISSRA		RAPPORTEUR
Professeur de Chirurgie Pédiatrique		
Mr. M. ABDELHAK	}	JUGES
Professeur de Chirurgie Pédiatrique		
Mme. A. KILI		
Professeur de Pédiatrie		



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
13. Pr. BENSOUDA Mohamed Anatomie
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek *
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENS Aid Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain *
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- 32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor*
- 43. Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- 48. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 49. Pr. ADNAOUI Mohamed
- 50. Pr. AOUNI Mohamed
- 51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 53. Pr. CHAD Bouziane
- 54. Pr. CHKOFF Rachid
- 55. Pr. KHARBACH Aïcha
- 56. Pr. MANSOURI Fatima
- 57. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 58. Pr. SEDRATI Omar*
- 59. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 61. Pr. ATMANI Mohamed*
- 62. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
- 64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
- 67. Pr. BENSOUDA Yahia
- 68. Pr. BERRAHO Amina
- 69. Pr. BEZZAD Rachid
- 70. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 71. Pr. CHANA El Houssaine*
- 72. Pr. CHERRAH Yahia
- 73. Pr. CHOKAIRI Omar
- 74. Pr. FAJRI Ahmed*
- 75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
- 76. Pr. KHATTAB Mohamed
- 77. Pr. NEJMI Maati
- 78. Pr. OUAALINE Mohammed*
- 79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH +
- 80. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 81. Pr. AHALLAT Mohamed
- 82. Pr. BENOUDA Amina
- 83. Pr. BENSOUDA Adil
- 84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 85. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
- 86. Pr. CHRAIBI Chafiq

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique

87. Pr. DAOUDI Rajae
88. Pr. DEHAYNI Mohamed*
89. Pr. EL HADDOURY Mohamed
90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
91. Pr. FELLAT Rokaya
92. Pr. GHAFIR Driss*
93. Pr. JIDDANE Mohamed
94. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
95. Pr. TAGHY Ahmed
96. Pr. ZOUHDI Mimoun
- Mars 1994
97. Pr. AGNAOU Lahcen
98. Pr. AL BAROUDI Saad
99. Pr. BENCHERIFA Fatiha
100. Pr. BENJAAFAR Nouredine
101. Pr. BENJELLOUN Samir
102. Pr. BEN RAIS Nozha
103. Pr. CAOUI Malika
104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
106. Pr. EL AOUAD Rajae
107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
108. Pr. EL HASSANI My Rachid
109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
111. Pr. ERROUGANI Abdelkader
112. Pr. ESSAKALI Malika
113. Pr. ETTAYEBI Fouad
114. Pr. HADRI Larbi*
115. Pr. HASSAM Badredine
116. Pr. IFRINE Lahssan
117. Pr. JELTHI Ahmed
118. Pr. MAHFOUD Mustapha
119. Pr. MOUDENE Ahmed*
120. Pr. OULBACHA Said
121. Pr. RHRAB Brahim
122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
123. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

- 124. Pr. ABBAR Mohamed*
- 125. Pr. ABDELHAK M'barek
- 126. Pr. BELAIDI Halima
- 127. Pr. BRAHMI Rida Slimane
- 128. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 131. Pr. CHAMI Ilham
- 132. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
- 133. Pr. EL ABBADI Najia
- 134. Pr. HANINE Ahmed*
- 135. Pr. JALIL Abdelouahed
- 136. Pr. LAKHDAR Amina
- 137. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

- 138. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 139. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 140. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 141. Pr. BARGACH Samir
- 142. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
- 143. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
- 144. Pr. CHAARI Jilali*
- 145. Pr. DIMOU M'barek*
- 146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 147. Pr. EL MESNAOUI Abbes
- 148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 149. Pr. FERHATI Driss
- 150. Pr. HASSOUNI Fadil
- 151. Pr. HDA Abdelhamid*
- 152. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 153. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 154. Pr. MANSOURI Aziz
- 155. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
- 156. Pr. RZIN Abdelkader*
- 157. Pr. SEFIANI Abdelaziz
- 158. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

159. Décembre 1996

- 160. Pr. AMIL Touriya***
161. Pr. BELKACEM Rachid
162. Pr. BELMAHI Amin
163. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
164. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
165. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
166. Pr. GAOUZI Ahmed
167. Pr. MAHFOUDI M'barek*
168. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
169. Pr. MOHAMMADI Mohamed
170. Pr. MOULINE Soumaya
171. Pr. OUADGHIRI Mohamed
172. Pr. OUZEDDOUN Naima
173. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

- 174. Pr. ALAMI Mohamed Hassan**
175. Pr. BEN AMAR Abdesslem
176. Pr. BEN SLIMANE Lounis
177. Pr. BIROUK Nazha
178. Pr. BOULAICH Mohamed
179. Pr. CHAOUIR Souad*
180. Pr. DERRAZ Said
181. Pr. ERREIMI Naima
182. Pr. FELLAT Nadia
183. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
184. Pr. HAIMEUR Charki*
185. Pr. KANOUNI NAWAL
186. Pr. KOUTANI Abdellatif
187. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
188. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
189. Pr. NAZI M'barek*
190. Pr. OUAHABI Hamid*
191. Pr. SAFI Lahcen*
192. Pr. TAOUFIQ Jallal
193. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.R.L.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

- 194. Pr. AFIFI RAJAA**
195. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
196. Pr. ALOUANE Mohammed*
197. Pr. BENOMAR ALI
198. Pr. BOUGTABAbdesslam

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale

199. Pr. ER RIHANI Hassan
 200. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 201. Pr. KABBAJ Najat
 202. Pr. LAZRAK Khalid (M)
Novembre 1998
 203. Pr. BENKIRANE Majid*
 204. Pr. KHATOURI ALI*
 205. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

 Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

206. Pr. ABID Ahmed*
 207. Pr. AIT OUMAR Hassan
 208. Pr. BENCHERIF My Zahid
 209. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 210. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 211. Pr. CHAOUI Zineb
 212. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 213. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 214. Pr. EL FTOUH Mustapha
 215. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 216. Pr. EL OTMANY Azzedine
 217. Pr. GHANNAM Rachid
 218. Pr. HAMMANI Lahcen
 219. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 220. Pr. ISMAILI Hassane*
 221. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 222. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 223. Pr. TACHINANTE Rajae
 224. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

225. Pr. AIDI Saadia
 226. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 227. Pr. AJANA Fatima Zohra
 228. Pr. BENAMR Said
 229. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 230. Pr. CHERTI Mohammed
 231. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 232. Pr. EL HASSANI Amine
 233. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 234. Pr. EL KHADER Khalid
 235. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 236. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 237. Pr. HSSAIDA Rachid*

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation

238. Pr. LACHKAR Azzouz
 239. Pr. LAHLOU Abdou
 240. Pr. MAFTAH Mohamed*
 241. Pr. MAHASSINI Najat
 242. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 243. Pr. NASSIH Mohamed*
 244. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

245. Pr. ABABOU Adil
 246. Pr. AOUAD Aicha
 247. Pr. BALKHI Hicham*
 248. Pr. BELMEKKI Mohammed
 249. Pr. BENABDELJLIL Maria
 250. Pr. BENAMAR Loubna
 251. Pr. BENAMOR Jouda
 252. Pr. BENELBARHDADI Imane
 253. Pr. BENNANI Rajae
 254. Pr. BENOUECHANE Thami
 255. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 256. Pr. BERRADA Rachid
 257. Pr. BEZZA Ahmed*
 258. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 259. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 260. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 261. Pr. CHAT Latifa
 262. Pr. CHELLAOUI Mounia
 263. Pr. DAALI Mustapha*
 264. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 265. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 266. Pr. EL HIJRI Ahmed
 267. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 268. Pr. EL MADHI Tarik
 269. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 270. Pr. EL OUNANI Mohamed
 271. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 272. Pr. ETTAIR Said
 273. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 274. Pr. GOURINDA Hassan
 275. Pr. HRORA Abdelmalek
 276. Pr. KABBAJ Saad
 277. Pr. KABIRI EL Hassane*
 278. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 279. Pr. LEKEHAL Brahim

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique

280. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
281. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
282. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
283. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
284. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
285. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
286. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
287. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
288. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
289. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
290. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

291. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
292. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
293. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
294. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
295. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
296. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
297. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
298. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
299. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
300. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
301. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
302. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
303. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
304. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
305. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
306. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
307. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
308. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
309. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
310. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
311. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
312. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
313. Pr. IKEN Ali	Urologie
314. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
315. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
316. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
317. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
318. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
319. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
320. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
321. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie

- 322. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
- 323. Pr. OUJILAL Abdelilah
- 324. Pr. RACHID Khalid *
- 325. Pr. RAISS Mohamed
- 326. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
- 327. Pr. RHOUE Hakima
- 328. Pr. SIAH Samir *
- 329. Pr. THIMOUE Amal
- 330. Pr. ZENTAR Aziz*
- 331. Pr. ZRARA Ibtisam*

Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

- 332. Pr. ABDELLAH El Hassan
- 333. Pr. AMRANI Mariam
- 334. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
- 335. Pr. BENKIRANE Ahmed*
- 336. Pr. BENRAMDANE Larbi*
- 337. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
- 338. Pr. BOULAADAS Malik
- 339. Pr. BOURAZZA Ahmed*
- 340. Pr. CHAGAR Belkacem*
- 341. Pr. CHERRADI Nadia
- 342. Pr. EL FENNI Jamal*
- 343. Pr. EL HANCHI ZAKI
- 344. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
- 345. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
- 346. Pr. HACHI Hafid
- 347. Pr. JABOUIRIK Fatima
- 348. Pr. KARMANE Abdelouahed
- 349. Pr. KHABOUZE Samira
- 350. Pr. KHARMAZ Mohamed
- 351. Pr. LEZREK Mohammed*
- 352. Pr. MOUGHIL Said
- 353. Pr. NAOUMI Asmae*
- 354. Pr. SAADI Nozha
- 355. Pr. SASSENOU ISMAIL*
- 356. Pr. TARIB Abdelilah*
- 357. Pr. TIJAMI Fouad
- 358. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

359. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
360. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
361. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
362. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
363. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
364. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
365. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
366. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
367. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
368. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
369. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
370. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
371. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
372. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
373. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
374. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
375. Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
376. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
377. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
378. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
379. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
380. Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
381. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
382. Pr. LYAGoubi Mohammed	Parasitologie
383. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
384. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
385. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
386. Pr. TNACHERI OUazzani Btissam	Ophtalmologie
387. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAoui Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique

434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique

474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha*
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale

Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCI Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

 Biochimie
 Biologie
 Biochimie
 Chimie Organique
 Pharmacognosie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

** Enseignants Militaires*



Dédicaces

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

الحمد لله

A ma très chère Mère, Fatima

C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.

C'est grâce à ALLAH puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.

A mon très cher père, André Ahmed

Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour que j'ai pour toi.

J'espère, cher père, que j'ai gagné ta confiance, ta satisfaction et ta fierté.

Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.

Que ALLAH te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

A ma chère sœur Sofia Ghizlan

Les mots ne sauraient exprimer l'entendue de l'affection que j'ai pour toi et ma gratitude.

Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je te souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Qu'ALLAH te bénisse et te protège.

A toute ma famille.

À mes chers amis et leurs familles

Je vous remercie pour votre soutien tout le long de ces années de travail et pour les moments passés de joie ou de tristesse toujours on a été épaulés l'une a l'autre.

À tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer.

*À tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin
à l'élaboration de ce travail.*

À tous mes maîtres.



Remerciements

À notre maître et Président de thèse

Monsieur le professeur M.Khattab

*Professeur agrégé en pédiatrie et chef de service de centre
d'hématologie et oncologie à l'hôpital d'enfant de Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités
humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos
élèves un exemple à suivre.*

*Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre
profond respect.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité
et bonheur.*

A notre maître et Rapporteur de thèse

Mr. M. KISSRA

Professeur agrégé en chirurgie infantile

à l'hôpital d'enfant de Rabat

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqué.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

A notre maître et juge de thèse

Madame A. Killi

*Professeur agrégée de pédiatrie au centre d'hématologie
et oncologie à l'hôpital d'enfant de Rabat*

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les
membres de notre jury.*

*Veuillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos
qualités d'enseignante et votre compétence.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité
et bonheur.*

À notre maître et juge de thèse

Mr M.Abdelhaq

Professeur en chirurgie infantile

à l'hôpital d'enfant de Rabat

Vous avez accepté en toute simplicité de juger ce travail et c'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi notre jury de thèse.

Nous tenons à vous remercier et à vous exprimer notre respect.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

A Mme Nidal MRANI ALAOUI

Docteur résidente au service

de chirurgie viscéral à l'hôpital d'enfant Rabat

Vous m'avez éclairé par vos conseils précieux et didactiques qui ont guidé la réalisation de chaque partie de ce modeste travail. Votre disponibilité et votre savoir faire m' marqueront à jamais.

Veillez trouver ici l'expression de mon estime et ma considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

A notre Maitre Mme M. EL KABABRI

*Professeur assistante pédiatre
au centre d'hématologie et oncologie
à l'hôpital d'enfant de Rabat*

*Je resterais très reconnaissant de votre accueil et de l'aide que
vous m'aviez fourni.*

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de ma
reconnaissance et de mon estime.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité
et bonheur.*

Sommaire

INTRODUCTION	1
I. INTRODUCTION	2
RAPPELS	3
II. RAPPEL DU SYSTEME LYMPHOÏDE.....	4
II.I. Organisation du tissu lymphoïde	4
II.II. Physiologie du tissu lymphoïde:.....	4
MATERIELS ET METHODES	6
III.MATERIELS ET METHODES	7
III.I. But de l'étude :	7
III.II. Type d'étude :	7
III.III. Fiche d'exploitation:.....	9
LES OBSERVATIONS	13
IV. LES OBSERVATIONS :	14
IV.I. Cas n°1 : A.Yassine :	14
IV.II Cas n° 2 : Ch. AbdelAli.....	18
VI.III. Cas n°3 : M. Mohamed:	24
IV.IV. Cas n° 4 : M. Ismail	29
DISCUSSIONS	36
V. DISCUSSION	37
V.I. Introduction :	37
V.II. Epidémiologie :	38
V.III. Etiopathogénie :	42

1. Facteur de Risque :	42
2. Lymphoproliférations et lymphomes non hodgkiniens (LNH) associés au virus d'Epstein-Barr :	43
V.IV. Anatomie pathologique :	45
A. Méthodes d'immunophénotypage	46
B. Les différentes formes histologiques :	47
1. Lymphome de burkitt :	47
a. Formes histologiques.....	50
b. Caractéristiques morphologiques.....	50
c. Caractéristiques immunophénotypiques	52
d. Caractéristiques cytogénétiques	52
2. Lymphomes lymphoblastiques	57
3. Lymphomes à grandes cellules.....	57
a. Lymphomes centroblastiques	58
b.Lymphomes T pléiomorphes périphériques à cellules moyennes et grandes.....	59
c.Lymphomes anaplasiques à grandes cellules	59
C. Tableau distinctif :	60
D. Différentes Classifications anatomopathologiques :	61
A. Généralités :	61
B. Classifications anatomopathologiques :	62
VI. DIAGNOSTIC :	67
VI.I. Signes clinique.....	67
1-Signes fonctionnels.....	68
2-Signes généraux :	69
3-Signes physiques :	69
4-Complications :	69

VI.II. Para-clinique :	70
La biologie.....	70
La radiologie :.....	71
VI.III.Diagnostic positif :	75
a. Macroscopie :.....	78
b.Histologie :	78
c. IHC :	79
VI.IV. Bilans d'extension :	81
IV. CLASSIFICATION :	83
VIII. FACTEURS PRONOSTIQUES :	86
VIII.I. Facteurs pronostiques cliniques et radiologiques :.....	86
VIII.II.Classifications à but pronostic :	87
VIII.III.Index pronostic international : IPI.....	87
VIII.IV. Facteurs pronostiques intervenant dans les lymphomes folliculaires :	89
IX. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	91
IX.I. Les moyens et indications :.....	91
A - Chimiothérapie	91
A.1. Conduite de la chimiothérapie :.....	92
A.2. Protocole utilisé dans le CHOP :	96
B. La Place de la chirurgie :	105
C. Radiothérapie	111
D. Anticorps monoclonaux :	110
D.1. Rituximab :.....	112
D.2. Rituximab et lymphomes folliculaires	114

D.3. Autres anticorps monoclonaux	118
X. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT	121
X.I Surveillance à court terme.....	121
X.I.A. Evaluation de la réponse tumorale.....	121
X.I.B. Surveillance de la toxicité.....	122
X.II. Surveillance à long terme.....	122
XI.L'evolution :	123
Conclusion	125
Résumés	127
Bibliographie	131



Introduction

I. INTRODUCTION

Les lymphomes malins, réunis sous la terminologie négative « non-hodgkiniens » (LNH), sont un groupe hétérogène de tumeurs liées à une multiplication anormale et maligne des cellules lymphoïdes. Ces cellules comprennent les lymphocytes B, T et NK. Il s'agit de cellules assurant la défense contre les agressions bactériennes, virales ...

Les LNH se distinguent des leucémies de l'enfant par leur origine tumorale tissulaire, les leucémies étant liées à la multiplication excessive de cellules de la moelle osseuse. Par définition dans les LNH, la moelle osseuse comprend moins de 25% de cellules tumorales. Au-delà on parle de leucémie.

Seuls certains types de lymphomes non –Hodgkiniens se voient chez l'enfant, se distinguant ainsi de ceux de l'adulte par :

- *leur aspect histologique toujours diffus et de haut grade de malignité ;*
- *leur présentation clinique habituellement extra ganglionnaire ;*
- *leur agressivité évolutive avec une croissance tumorale très rapide et une dissémination précoce régionale et à distance, en particulier dans la moelle osseuse et le système nerveux central.*

Leur pronostic catastrophique a été considérablement amélioré dans les dix dernières années, grâce à une meilleure connaissance de la maladie et à une meilleure utilisation de la poly chimiothérapie. Ainsi, les taux de guérison sont actuellement très élevés.



II. RAPPEL DU SYSTEME LYMPHOÏDE

II.I. Organisation du tissu lymphoïde [1-3]

Le tissu lymphoïde représente le lieu de différenciation et de maturation des différentes lignées lymphocytaires. Ce tissu se répartit soit en organes, soit sous forme d'infiltrats lymphoïdes diffus.

a. Organes lymphoïdes : deux variétés sont individualisées :

- Les organes lymphoïdes primaires : le thymus, la moelle osseuse
- Les organes lymphoïdes périphériques : La rate, les ganglions lymphatiques et les formations lymphoïdes associées aux muqueuses (les amygdales, les plaques de Peyer et le tissu lymphoïde diffus).

b. Infiltrats lymphoïdes diffus : Ils existent dans tout le tissu conjonctif (derme, chorion des muqueuses) sous forme d'un manchon péri vasculaire au niveau de l'adventice des vaisseaux.

II.II. Physiologie du tissu lymphoïde: [1,3]

Le tissu lymphoïde assure deux grandes fonctions: la lymphopoïèse et la défense de l'organisme.

Les cellules lymphoïdes comprennent les différentes populations lymphocytaires et les cellules apparentées. Les lymphocytes sont des cellules mobiles et hétérogènes, on distingue :

a. Les lymphocytes B :

Ils colonisent les ganglions et la rate au niveau de territoires bien déterminés, en particulier les centres germinatifs. Ils représentent 25% des lymphocytes sanguins, leur rôle est d'assurer l'immunité humorale.

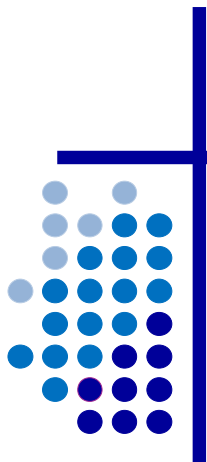
b. Les lymphocytes T :

Ils représentent 60% des lymphocytes sanguins. Leur rôle est d'assurer l'immunité à médiation cellulaire et la régulation des réactions immunitaires.

On distingue des lymphocytes T régulateurs, parmi lesquels les inducteurs ou amplificateurs (helpers) initient la réaction immunitaire alors que les suppresseurs l'inhibent, et des lymphocytes T effecteurs, cytotoxiques ou sécréteurs de lymphokines, qui entraînent la destruction de l'antigène.

L'utilisation d'anticorps monoclonaux, parfaitement spécifiques, a permis de définir des populations et des classes de lymphocytes auxquelles ont pu être reliées des fonctions connues antérieurement. Ainsi, les antigènes CD19, CD 20, CD22 sont associés aux lymphocytes B, alors que les antigènes CD2, CD3, CD7 sont l'apanage des lymphocytes T.

La classification des lymphocytes repose principalement sur la mise en évidence par immunohistochimie de ces marqueurs membranaires.



Matériels et méthodes

III.MATERIELS ET METHODES

III.I. But de l'étude :

Le but de notre travail est de préciser les indications chirurgicales dans les lymphomes digestifs de l'enfant à travers l'analyse rétrospective des dossiers d'enfants atteints de lymphome abdominal pris en charge au sein de l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat, sur une période de 11 ans.

III.II. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, menée au sein de l'hôpital d'enfants à Rabat au service de chirurgie viscérale infantile en collaboration avec CHOP portant sur 4 cas de lymphome digestif de l'enfant chez qui un traitement chirurgical a été réalisé durant une période de 11 ans allant de 2000 au 2011.

Nous avons recherché ces dossiers sur le registre du service de la Chirurgie .A (chirurgie viscérale) et sur celui du service de CHOP, puis nous avons procédé à l'analyse des données selon une fiche d'exploitation. Cette fiche comporte les données de l'examen clinique, des examens complémentaires, les modalités thérapeutiques et évolutives (voir fiche d'exploitation).

Nous avons inclus au départ dans cette étude tout les cas suivis à l'HER pour P.E.C d'un lymphome abdominal.

Nous avons retenu par la suite seuls les malades traités pour lymphome abdominal ayant présenté une complication chirurgicale révélatrice du lymphome et les enfants traités pour un lymphome abdominal ayant nécessité un traitement chirurgical au cours du traitement par chimiothérapie.

Tous les patients étaient d'origines marocaines.

Chaque patient a bénéficié :

- D'un interrogatoire bien minutieux précisant les données épidémiologiques, les antécédents, le motif de consultation et l'histoire de sa maladie
- D'un examen clinique focalisé sur l'abdomen, les aires ganglionnaire et puis général
- Des bilans para clinique dans le cadre de la confirmation du lymphome et la recherche de son extension.
- Le devenir des patients est précisé après contact téléphonique avec les patients et leurs familles afin de préciser la survie et la qualité de vie.

FICHE D'EXPLOITATION

- Alternance

- Vomissement ☐
- Fièvre ☐
- Amaigrissement ☐
- Anorexie ☐
- Hémorragie cutanéomuqueuse ☐

- Type :

- Abdomen chirurgical ☐

EXAMEN CLINIQUE :

- Masse abdominale : ☐ localisée ☐ étendue ☐

Volume :

- Ascite : ☐

- Autres localisations associées :

EXAMEN COMPLEMENTAIRE :

➤ Bilan biologique :

- NFS : - Hb :
 - GB :
 - plq :

- Ionogramme : - glycémie :
 - natrémie :
 - kaliémie :
 - phosphorémie :
 - uricémie :
 - curée :
 - créatininémie :
- LDH :
- Bilan hépatique : -Transaminase :
 - phosphatase alcaline :
- Bilan radiologique :
- Echographie abdominale :.....
- TDM abdominale :.....
- Moyen diagnostic : ⇨Cytologique : - liquide d'ascite ☐
 - cytoponction ☐
 - ⇨ Histologique ☐
 - ⇨ Myelogramme ☐
- Stade d'extension :

TRAITEMENT :

➤ Protocole utilisé : LMB89 ☐ LMB01 ☐

➤ Survenue de complication :

Type :

Moment de la cure

⇒ signes cliniques :

⇒ NFS :

Début de la symptomatologie : Hb, PNN , Plq :

Jour de survenue de la complication: Hb, PNN, ,Plq :

⇒ ASP :

⇒ Echographie :

⇒ Lavement baryté :

⇒ Fistulographie :

➤ TTT médical :

➤ TTT chirurgical :

➤ Evolution :



Les observations

IV. LES OBSERVATIONS :

IV.I. Cas n°1 : A.Yassine :

Identité :

Enfant de sexe masculin âgé de 7 ans et demi 12^{ème} d'une fratrie de 12, originaire et habitant à la région de Chefchaouen.

Motif d'hospitalisation : Masse abdomino-pelvienne.

ATCD : Personnels : - Bien vacciné.

-Circoncit à l'âge de 3ans.

-Traitement orthopédique à l'âge de 3 ans pour
fracture de la jambe.

Familiaux : -Tuberculose chez le père.

Histoire de la maladie : Le début de la symptomatologie remonte à 2 mois par des douleurs abdominales, lourdeur avec augmentation progressive du volume abdominal sans trouble de transit ni hémorragie extériorisée, la famille rapporte la notion d'énurésie quotidienne dès le début de la symptomatologie. L'évolution a été marquée par un amaigrissement non chiffré, anorexie et asthénie physique.

Une échographie à titre externe a montré une masse abdomino-pelvienne mal limité.

Admis en P3 puis transféré pour prise en charge de sa masse.

Examen clinique : Trouve un enfant conscient en BEG, pâleur cutanéomuqueuse peu marquée, anictérique, conjonctives légèrement décolorées, température : 37.7°C pouls : 80 bpm

Examen de l'abdomen :

- Inspection : abdomen distendu, pas de voussure ni cicatrice ni CVC, respire normalement.
- Palpation : masse abdominopelvienne indolore, mal limité de surface lisse fixe par rapport au plan profond.
- Splénomégalie mais pas d'hépatomégalie, Périmètre Ombilical : 59cm.
- Percussion : présence d'une matité en rapport avec la masse abdominale et une matité déclive.
- Auscultation : absence de bruits hydro-aériques.

Les aires ganglionnaires sont libres.

Le reste de l'examen somatique est sans anomalie.

Examens Para clinique à but diagnostic :

- Echographie (19-08-05) objectivant une masse hypo-échogène mal limitée pelvienne allongée d'environ 55/32mm en faveur d'une tumeur.
- Biologie (29-8-05) la numération de la formule sanguine montre une anémie Hypochrome microcytaire, la VS et CRP sont augmentées.
- Une autre échographie a été demandée (31-8-05) montrant des adénopathies mésentériques et sous mésocoliques la plus grande mesurant 67 et 70mm.

Epaississement digestif retro-vésical important qui mesure 10,6 x 8,49 x 19,4 cm.

Présence d'épanchement inter-anses.

Aspect en faveur d'un Lymphome à localisation recto sigmoïdienne.

Ce qui a orienté vers un examen anatomo-pathologie objectivant une tumeur a cellules ronde orientant vers LNH de Burkitt.

Diagnostic retenu : LNNH Burkitt recto-sigmoïdienne groupe B stade III.

Le patient a été mis sous chimiothérapie selon le protocole LMB 2001 modifié.

L'évolution a été marquée par la survenue d'épisodes occlusifs répétés qui ont fait l'indication au traitement chirurgical :

CRO (26-10-05)

Indication : Lymphome grélique avec épisodes occlusifs.

Technique : résection tumorale avec anastomose término-terminale.

Laparotomie médiane à cheval sur l'ombilic.

l'exploration trouve un lymphome entéro-mésentérique avec une masse médio-grélique avec dilatation modérée du grêle d'amont.

Cette masse adhère à la paroi post de la vessie.

Recto-sigmoïde est libre.

Des adénopathies mésentériques de tailles variables en voie de calcification.

Dissection de la masse et libération progressive.

Rupture de la lumière intestinale au cours de la dissection.

On complète la libération de la masse, celle-ci obstrue quasiment la lumière intestinale.

Résection tumorale et anastomose término-terminale au vicryl 4/0.

Fermeture de la brèche mésentérique.

Vérification de l'hémostase.

Paroi post de la vessie intacte.

Fermeture pariétale P.P.P.

Le malade a été vu le 29/11/05 pour cure de CYM1, l'évolution a été bonne :

L'examen clinique trouve un enfant normal en BEG.

NFS était normal.

L'échographie retrouve une splénomégalie homogène mesurant 11cm au grand axe avec absence d'adénopathie.

Le 6/9/2007 le malade a été revu pour control et évaluation de l'évolution : l'évolution était bonne sans complication.

IV.II Cas n° 2 : Ch. AbdelAli

Identité : il s'agit de C.A, garçon de 7 ans originaire de Guercif.

Motif d'hospitalisation : admis en pédiatrie au CHU Hassan II de Fès le 28 décembre 2009 pour p.e.c des douleurs abdominales chroniques.

ATCD : Dans ses antécédents on note :

- Consanguinité de 2^{ème} degré.
- Pas d'ATCD de tuberculose ni notion de contagé tuberculeux.
- Une hospitalisation à l'âge de 5 ans au CHP de Taza (non documentée) avec durant son séjour l'étude histologique d'une biopsie d'adénopathie cervicale concluant à une « Lymphadénite chronique non spécifique, sans lésion tumorale » (16-7-07).

Histoire de la maladie : Le patient présentait depuis 3 mois et demi avant son admission des douleurs abdominales péri-ombilicales, sans vomissements ni trouble de transit, évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée et d'AEG avec une perte de poids évaluée à 10 kg. Ce qui a mené à une consultation à Nador, d'où il a été référé au CHP de Taza. Devant la présence de signes échographiques en faveur d'un lymphome digestif, l'enfant a été référé au CHU Hassan II à Fès.

Examen Clinique : à l'admission l'examen trouvait un enfant en AEG conscient, pâle, apyrétique, poids : 20 kg (- 1DS), taille : 132cm (+2DS) et PC : 52cm (moyen).

Par ailleurs, l'examen abdominal retrouvait une masse aux dépends de la FID, mal limitée et inconstamment palpable.

Les examens pleuro-pulmonaire, cardio-vasculaire et osteo-articulaire sont sans particularités, l'examen cutanéomuqueux notait un muguet buccopharyngé avec une candidose des plis inguinaux.

Au cours de son séjour, le patient a gardé une fièvre ondulante avec quelques épisodes de vomissements, céphalées, sans autres signes d'appels.

Les examens complémentaires réalisés sont les suivants :

Echographie et TDM abdominale : Invagination intestinale ileo-caecocolique avec épaissement pariétal et adénopathies du flanc droit de la région para-aortique, en faveur d'une origine lymphomateuse.

Radio thoracique : sans particularités.

Biologie :

NFS : anémie à 10g/dl hypochrome microcytaire.

GB : 10.000/ mm³ **PNN** : 7430/mm³ **PQ** : 487000/mm³

VS : 5mm à la 1ère heure (16/11/09) 60mm à la 2ème heure (30/12/09) augmentée.

CRP : entre 77mg/l et 140 mg/l augmentée.

Ionogramme sanguin, bilan hépatique de cytolyse et de cholestase hépatique sont normaux

TP : 52% puis 78%

LDH : normale à 182UI/l

EPP : hypo Albuminémie avec hyperalphaglobulinémie.

ECBU, coprocultures, sérologies des yersiniozes, HIV, HVB, HVC normales.

Sérologies EBV : -EBNA-1 négatif -VCA (p18) négatif -VCA (p23) : positif.

IDR à la tuberculine et recherche de **BACAAR** dans les expectorations : négatives à 2 reprises.

Histologie : l'étude d'une biopsie chirurgicale d'une ADP mésentérique objective une « adénite réactionnelle, sans lésion spécifique ni tumorale » (1/12/09)

Au cours de son séjour, le patient a présenté des épisodes de céphalée persistantes, justifiant une **TDM cérébrale**. Celle-ci a objectivé une hydrocéphalie quadri-ventriculaire active, isolée, confirmée par une **IRM cérébrale** qui n'a mis en évidence aucune anomalie associée.

Sur le plan thérapeutique le malade a bénéficié d'une dérivation ventriculo-péritonéale (18/1/2010) avec des suites opératoires favorables. L'étude du LCR était normale en pré et post-opératoire. Par la suite, le patient continue de présenter des pics de fièvre, atteignant 39,5°C avec vomissement. Il a été mis sous traitement symptomatique.

Etude anatomo-pathologique (5/2/10) celle d'une biopsie écho-guidée d'une ADP abdominale : prolifération tumorale maligne disposée en nappe diffuse, évoquant un lymphome de haut grade. L'étude immuno-histochimique n'a pu être réalisé vu l'épuisement du prélèvement.

Reprise des fragments de la 1ere biopsie chirurgicale pour compléter l'étude immuno-histochimique qui est revenue négative.

Le malade a été adressé à l'HER pour complément de p.e.c :

Conclusion d'hospitalisation à l'HER :

Ch. Abdelali, enfant de 7 ans, ATCD : opéré à l'âge de 6 ans pour hydrocéphalie malformative (sténose aqueduc Sylvius) : dérivation interne.

Une étude histo-chimique sur une pièce de résection intestinal montre une prolifération tumorale lymphomateuse en faveur de lymphome de Burkitt.

Suivi au CHOP pour lymphome de burkitt abdominal stade II groupe B avec démarrage de chimiothérapie selon le protocole LMB 2001 le 3-3-10.

Le 28/6/10 l'enfant a présenté un Syndrome occlusif pour lequel il a été opéré au service de chirurgie viscérale à l'HER le 7/7/10

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire montre une prolifération tumorale lymphomateuse de limites saines : lymphome de burkitt.

L'échographie abdominale de control (26/7/10) ne trouve pas d'épaississement digestif, on note la présence d'adénopathies para-vertébrales nécrosées.

Les suites opératoires sont marquées par des troubles de la conscience avec issu de LCR de la plaie crânienne et survenue d'un état de mal convulsif.

L'enfant fut opéré en urgence pour hydrocéphalie le 12/7/10.

L'évolution a été marqué par:

- Sur le plan neurologique : amélioration du score de glasgow, sous gardenal, depakine ...
- Sur le plan antalgique : laroxy (arrêt de morphine).
- Sur le plan alimentaire : sous gavage , poids 21kg1/2, gain de 1kg1/2.
- Sur le plan thérapeutique : traité selon le protocole cyclo-burkitt.
- Sur le plan infectieux : mis sous triaxon –genta à J8 de son hospitalisation (14/9/10) vu la neutropénie fébrile (GB :300)puis changement par Fortun + Vancomycine à J11 le 17/9/10 vu la persistance de la fièvre .

Apyrétique, l'enfant sort le 29/9/10 sous traitement palliatif 10mg/kg/j d'Endoxan 1sem/2 ARV dans un mois.

Échographie de contrôle du 01/12/10 :

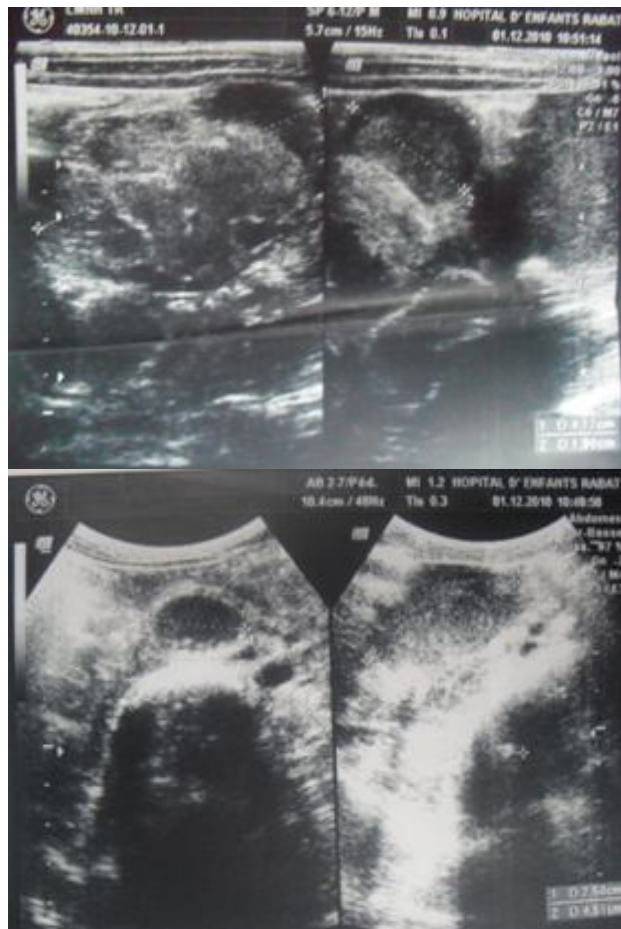


Figure 1 : image d'échographie abdominale
de contrôle du 01/12/10 mis en évidence :

Absence d'épaississement digestif, présence en pré-vertébral droit de 4 adénopathies hypoéchogènes renfermant des calcifications de : 54, 25, 4 et 41 mm.

Décédé plutard par progression tumorale probable.

VI.III. Cas n°3 : M. Mohamed:

Identité : Enfant de sexe masculin, âgé de 5 ans originaire et habitant Rabat.

ATCD : notion de géophagie

HDM : le début remonte à 1 an par des douleurs abdominales mises sur le compte d'une oxyurose traitée puis recrudescence de douleur abdominale péri-ombilicale 2 mois avant son hospitalisation, isolées sans trouble de transit ni signes urinaires associés, ceci évoluant dans un contexte d'asthénie et d'AEG, ce qui a motivé une consultation à plusieurs reprises où le malade a reçu un traitement symptomatique.

5 jours auparavant, la maman a constaté une masse abdominale qui a motivé une consultation en pédiatrie médicale.

L'Examen à l'admission a retrouvé :

Un enfant en BEG, apyrétique poids : 15kg

Examen abdominal : masse péri-ombilicale bien limitée mesurant 10cm sur le grand diamètre.

Testicules non infiltrés.

Les aires ganglionnaires : adénopathie latéro-cervicale droite mesurant 1cm.

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

Conclusion : Enfant âgé de 5 ans ayant comme ATCD une géophagie admis pour prise en charge d'une masse abdominale évoluant depuis 2 mois et chez qui l'examen met en évidence une masse abdominale mesurant 10cm avec une ADP latéro-cervicale droite.

Bilans faits :

-Echo abdominale : Epaississement digestif péri-ombilicale de 27x92mm.

Petites ADP mésentériques.

A noter un ascaris.

Epaississement digestif dans le carde très probablement d'un lymphome entéro-mésentérique.

-NFS : GB : 7000 NE : 3.110 Hb : 3,9 VGM : 48 CCMH : 28,9 PQ : 414000 (l'enfant est transfusé au service de pédiatrie générale P2A)

-Ionogramme : Na⁺ : 133 K⁺ : 4,2 Got : 52 Gpt : 22 Ac. Urique : 46 Creat : 3 Urée : 0.2 Glucose : 1,31 prot : 63

-Radio de poumon : normale

-Cytoponction de la masse est revenue non concluante

-BOM x 2 :

Crête droite : absence de cellules blastiques ou malignes.

Crête gauche : absence de cellules blastiques.

-Sérologies de l'hépatite B-C HIV négative.

-Parasitologie des selles négative.

Démarrage de traitement probabiliste en attendant de la preuve cytologique.

le 9-11-04 : J1 COP

10-11-04 : J2 du COP

12-11-04 : 3 cytoponctions blanches : non concluantes.

Arrêt du traitement a J3 vu l'absence de preuve cytologique et prévoir une biopsie chirurgicale

19-11-04 : Echographie : épaissement digestif étendu 89mm de hauteur, 21 mm de diamètre

refaire une cytoponction qui est revenu par la suite non concluante.

3-12-04 : Cytoponction : aspect en faveur d'un Lymphome de Burkitt.

Les résultats des bilans refaits pour démarrage de chimiothérapie étaient comme suit:

Ionogramme : Ac.urique : 41mg/l Na⁺ :138mmol/l K⁺ : 4,2mmol/l

Urée : 0,27g/l Créatininémie : 3mg/l glycémie : 0,9g/l TP : 58g/l

NFS : GB : 10.000/mm³ 55% PNN

Hb : 10,7g/dl CCMH : 32 ,8 g/dl

PQ : 437 000/mm³

Démarrage de chimiothérapie selon le protocole LMB 2001.

Le patient pendant l'hospitalisation a présenté une notion de vomissement (une fois) transit effectué avec des douleurs abdominales moins intenses, une échographie abdominale de control a été faite le 08/02/05 qui a objectivé une réduction de l'épaississement digestif sans rémission complète après la cure de CYM1.

Vu la persistance des vomissement une échographie abdominale a été demandé le

28-02-05 montrant :

Absence d'épaississement digestif, pas d'ADP , dilatation des aires digestives dans le cadre d'un Sd occlusif.

2-3-05 on donne une cure séquence 1 selon le protocole LMB 89 (MTX 3g/m² et CPM 1g/m²)

2-3-05 l'enfant ne se plaint pas de douleur abdominale à J1 de sequence1

8-3-05 a J6 de la séquence 1 l'enfant présente des douleur abdominale paroxystique,

dans ce sens un Transit de Grêle a été demandé objectivant des obstacles avec dilatation modérée de quelques anses de l'iléon distal avec perte de leurs plissements et discret épaississement de la paroi. Ce qui a fait l'indication au traitement chirurgical. Vu l'altération de l'état général du patient.

21-3-05 : Enfant anorexique amaigrissement : 13kg (-5kg)

18-4-05 CRO

Diagnostic:

Lymphome de burkitt (second look).

Indication : enfant de 5 ans et demi sous chimiothérapie qui présente depuis 6 mois des douleurs abdominales avec plusieurs épisodes sub-occlusifs.

Technique :

Petite laparotomie à cheval sur l'ombilic.

L'exploration trouve un grêle distendu sur 2/3 en amont d'une sténose. Le déroulement de ce dernier trouve deux invaginations que nous avons réduit et on décide de faire une résection de la sténose et pour cela on a fait ligaturé de quelques vaisseaux destinées à la zone sténosée.

Résection de part et d'autre de la zone puis anastomose término-terminale par 2 hémi-surjet au vicryl.

Suture de la brèche mésentérique par un surjet.

L'exploration du reste de l'intestin est normal.

Hémostase + toilette.

Fermeture plan par plan.

Le 30/05/05 :L'évolution après un mois a été marquée par l'absence de douleur abdominale et du trouble de transit.

A l'examen clinique : l'enfant était en BEG ; apyrétique, l'abdomen est légèrement ballonné mais souple, la cicatrice est propre.

L'évolution a été réévaluée régulièrement après un mois puis une fois par 3 mois durant les deux premières années puis une fois par an pendant 3 ans, l'évolution était bonne sans complications.

IV.IV. Cas n° 4 : M. Ismail

Identité : il s'agit d'un enfant de 3ans et demi habitant et originaire de Larache cadet d'une fratrie de 4.

Motif d'hospitalisation : : masse abdomino-pelvienne.

ATCD : P : Grossesse mené a terme ; non suivie , accouchement a domicile

Vacciné selon le PNI.

Sans tares notables.

F : Consanguinité parenté du 1^{er} degré.

Pas de tares notables.

Histoire de la maladie : Le début de la maladie remonte a un mois par l'installation de douleur abdominale diffuse, anorexie, fièvre intermittente qui s'est compliquée par un ballonnement abdominale avec vomissement sans trouble de transit.

L'enfant a consulté en médecine général à Tanger ou une échographie a objectivé une masse abdomino-pelvienne puis admis au service pour prise en charge.

Ex clinique : Enfant conscient, en ABEG, apyrétique, poids : 15kg, conjonctives normo-colorées, distension abdomino-pelvienne.

Ex abdominale : Abdomen distendu, masse abdominale de limites mal précisées.
pas de cicatrice ni de CVC.

Examen des aires ganglionnaires : ADP lenticulaires cervicales et inguinales bilatérales.

Le reste de l'examen somatique est sans particularités.

Conclusion : Il s'agit d'un enfant de 3ans et demi sans ATCD notable qui présente depuis 2 mois des douleurs abdominales diffuses avec vomissement et amaigrissement non chiffré, associé à un ballonnement abdominal progressive dont l'examen physique palpe une masse abdomino-pelvienne suspectée également au cours d'une échographie faite à Tanger.

Adressé à notre service pour complément de prise en charge.

07-01-10 : le diagnostic de lymphome de Burkitt a été confirmé par cytoponction

Bilan d'extension :

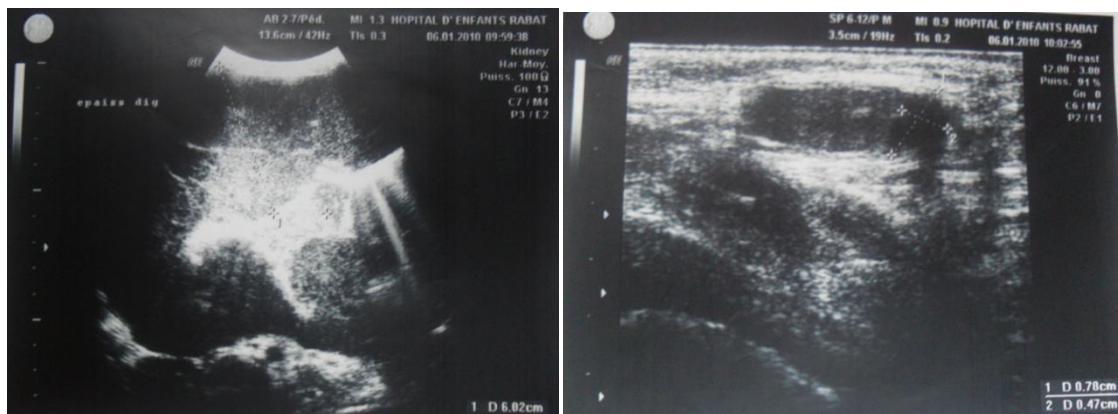


Figure 2 : images d'échographie objectivant :

- Epaissement digestif étendu en sous hépatique jusqu'au sous vésical.

- Testicules de siège inguinal d'échostructure homogène et contour régulier.
- Epididyme gauche infiltré surtout au niveau de la queue.
- Radio thoracique : ITN

MO x 2 : Moelle riche

- Mégacaryocytes nombreux
- Absence de blastes sur les frottis des 2 crêtes

LCR : blastes négatifs

Mis sous chimiothérapie selon le protocole LMB 01 modifié.

1-3-10 : CYM1 Echo :

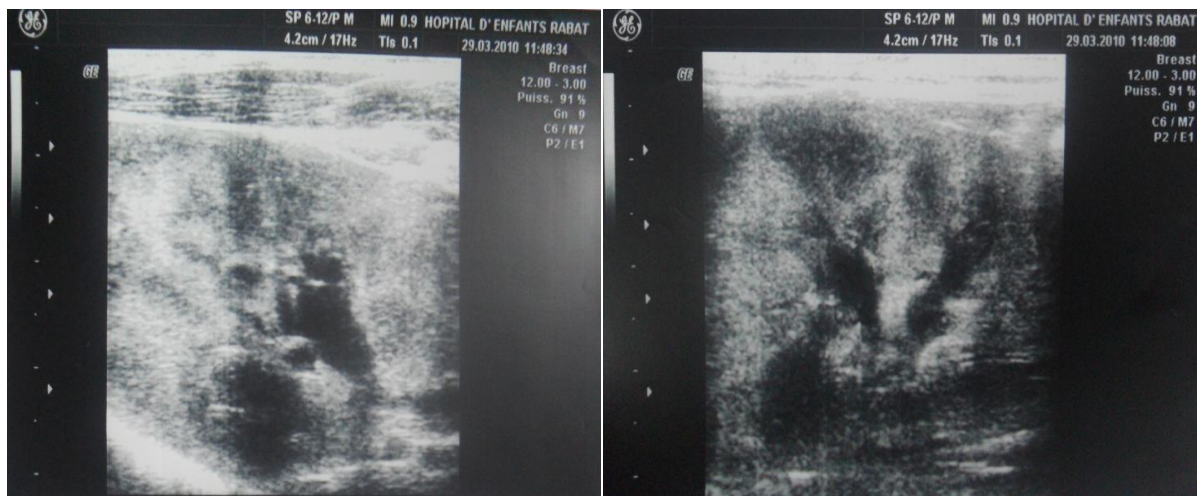


Figure 3 : image d'échographie abdominale :

- Pas d'épaississement digestif.
- Pas d'adénopathies.
- Dilatation des aires digestives laissant penser à un obstacle.

5-4-10 : Au cours de son hospitalisation l'enfant a présenté des vomissements incoercibles responsables de déshydratation sévère, à coté d'une réanimation et mise en condition du patient en fonction des données des ionogrammes successifs, un bilan radiologique et endoscopique est réalisé comprenne : TOGD, FOGD et échographie qui ont objectivé :

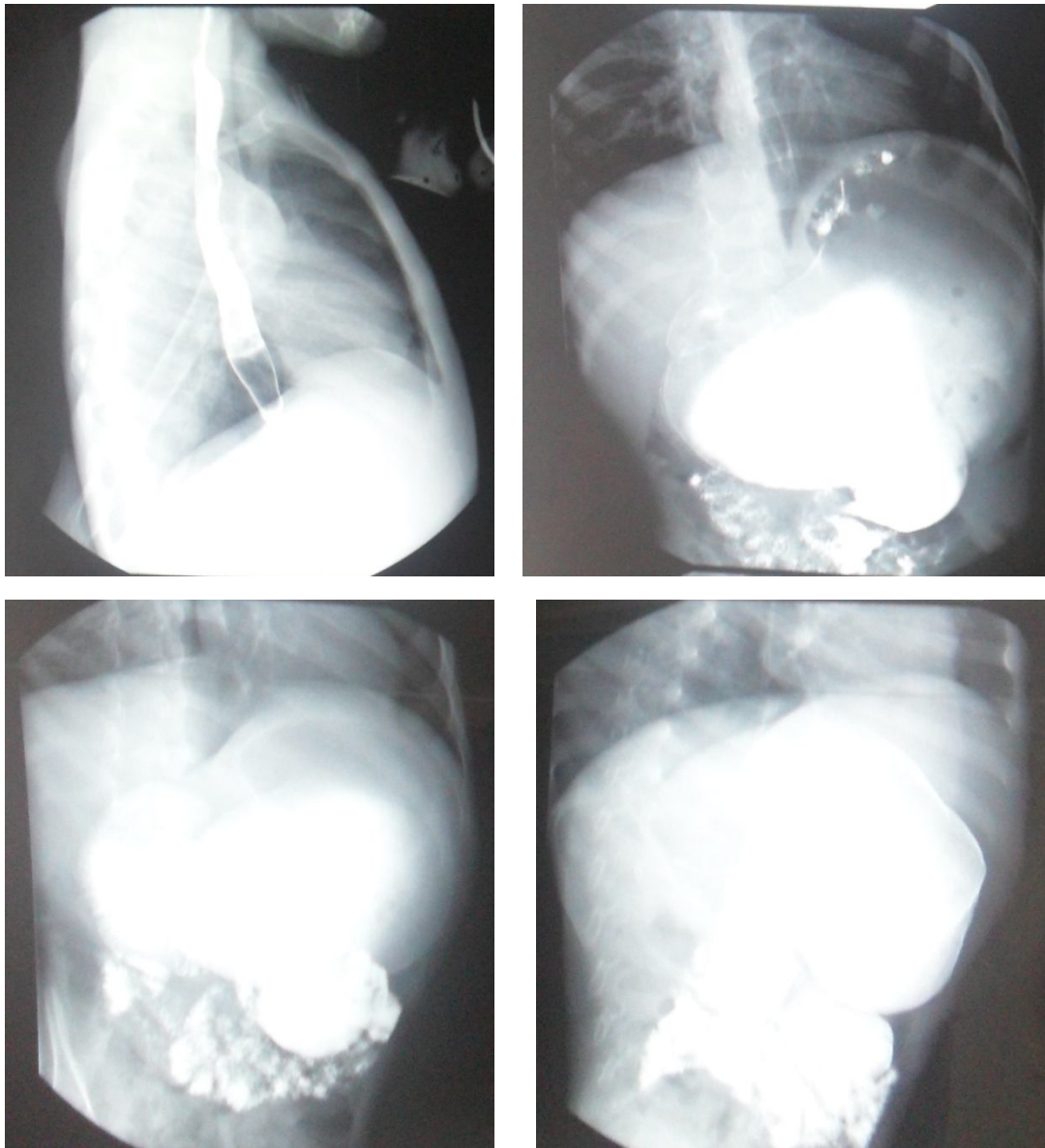


Figure 4 : images d'exploration digestive TOGD +FOGD
vu la présence de vomissement incoercible objectivant :

-Estomac de stase

-Dilatation importante du duodénum de la première anse jéjunale en amont d'une sténose étendue sur 2cm environ : Fibrose post-chimiothérapie probable

L'échographie :

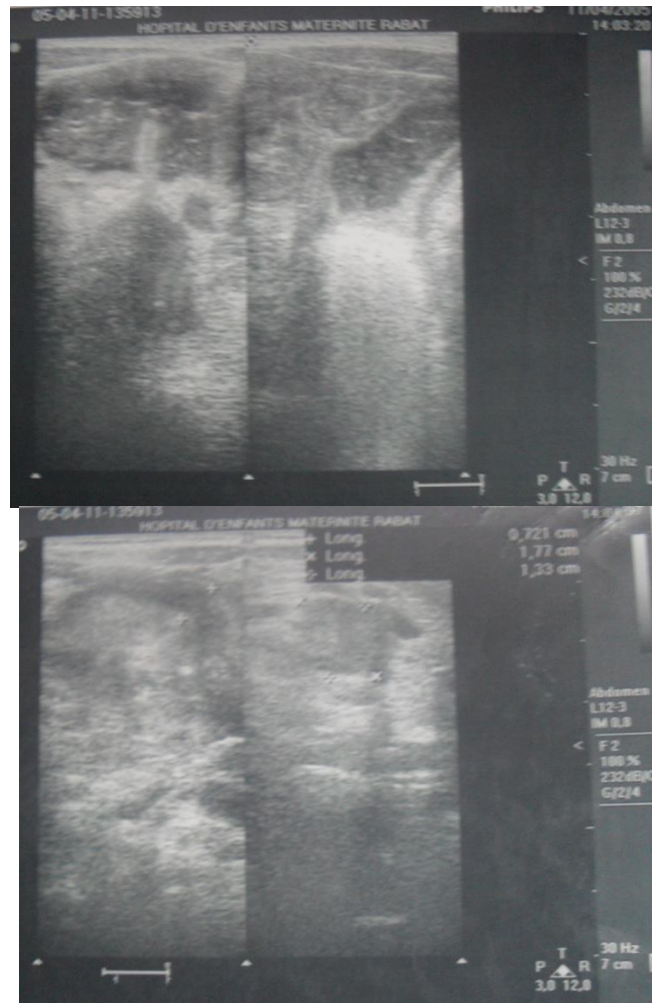


Figure 5 : images d'échographie objectivant :

Une disparité du calibre jéjunale sans épaissement ni infiltration ni adénopathie compressive.

Il s'agit d'une fibrose post-chimiothérapie pour laquelle il fut adressé au service de chirurgie viscérale chirurgie A pour traitement chirurgical.

CRO : 13/4/10

Indication : Sténose digestive post-chimiothérapie (LMNH de Burkitt).

Sous anesthésie générale, décubitus dorsal , voie veineuse.

Incision trans-ombilicale gauche.

Ouverture musculo-aponevrotique.

Ouverture du péritoine.

L'exploration retrouve une tumeur jéjunale avec dilatation en amont, à 9cm de la 1ere anse

Libération de la tumeur.

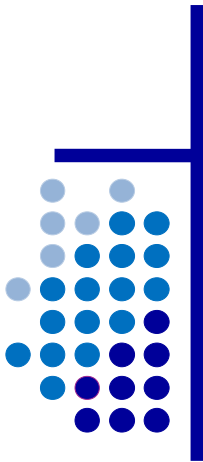
Résection jéjunale emportant la tumeur , passant à 5cm de part et d'autre de celle-ci.

Anastomose termino-terminale.

Résection d'une adénopathie du méso colon.

Fermeture de la brèche mésentérique.

L'évolution a été évaluée par l'examen clinique, la numération de la formule sanguine et l'échographie abdominale à 2 reprises en juin 2010 et novembre 2011 qui n'ont objectivé aucune anomalie.



Discussions

V. DISCUSSION

V.I. Introduction :

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) sont des tumeurs malignes développées à partir des cellules lymphoïdes. Les lymphomes non hodgkiniens représentent environ 5 à 10 % de toutes les tumeurs malignes de l'enfant [4-12]. Ils représentent le 3^e cancer de l'enfant après les tumeurs cérébrales et les leucémies. La localisation abdominale représente 45% des cas.

Les lymphomes abdominaux sont toujours à cellules B et habituellement de type Burkitt (LB), c'est un lymphome diffus classé dans le groupe des lymphomes de haut grade de malignité.

C'est l'une des tumeurs les plus fréquentes chez l'enfant surtout en Afrique équatoriale où il représente le cancer pédiatrique le plus répandu.

En Europe et aux USA, le LB représente 40 à 50% des lymphomes de l'enfant.

Au Maroc, l'incidence est méconnue en l'absence d'un registre national des cancers.

Plus de 90 % des lymphomes non-hodgkiniens (LNH) observés chez l'enfant sont des lymphomes de haut grade de malignité, d'architecture diffuse [13]. Les lymphomes de type Burkitt ou «Burkitt-like » selon la classification OMS 2001 représentent la majorité des formes abdominales. Il s'agit plus rarement de lymphomes à grandes cellules B [14,15].

Les formes étendues (stades III et IV selon la classification de Murphy) sont majoritaires [16].

Dans tous les cas, une prise en charge initiale adaptée doit permettre de poser un diagnostic en urgence (elle inclut donc la gestion optimale des prélèvements tumoraux) mais également de traiter une complication chirurgicale sans compromettre ni retarder le début aussi précoce que possible de la chimiothérapie dans un centre de cancérologie pédiatrique.

V.II. Epidémiologie :

La localisation abdominale représente 45% des lymphomes non hodgkiniens de l'enfant qui représentent 3 à 4% des tumeurs malignes de l'enfant.

Répartition selon l'âge et le sexe :

Les lymphomes non hodgkiniens sont rares avant l'âge de 2 ans. L'âge médian est de 7 ans et il existe une **prédominance masculine de 3/1**.

La répartition des LNH selon l'âge est la suivante :

	Enfant	Adolescent	Adulte
Age	< 15 ans	15 – 19 ans	20-40 ans et > 40 ans
Incidence annuelle / 100 000	1	1,5	2 - 10
Répartition en %			
Burkitt	50	35	4
Lymphoblastique	35	20	2

A grandes cellules	15	40	40
Autres	<1	5	55

Tableau 1 montrant la répartition des LNH selon l'âge.

Il existe deux gradients croissants d'incidence des LNH, quel que soit l'âge, l'un Nord-Sud et l'autre Est-Ouest.

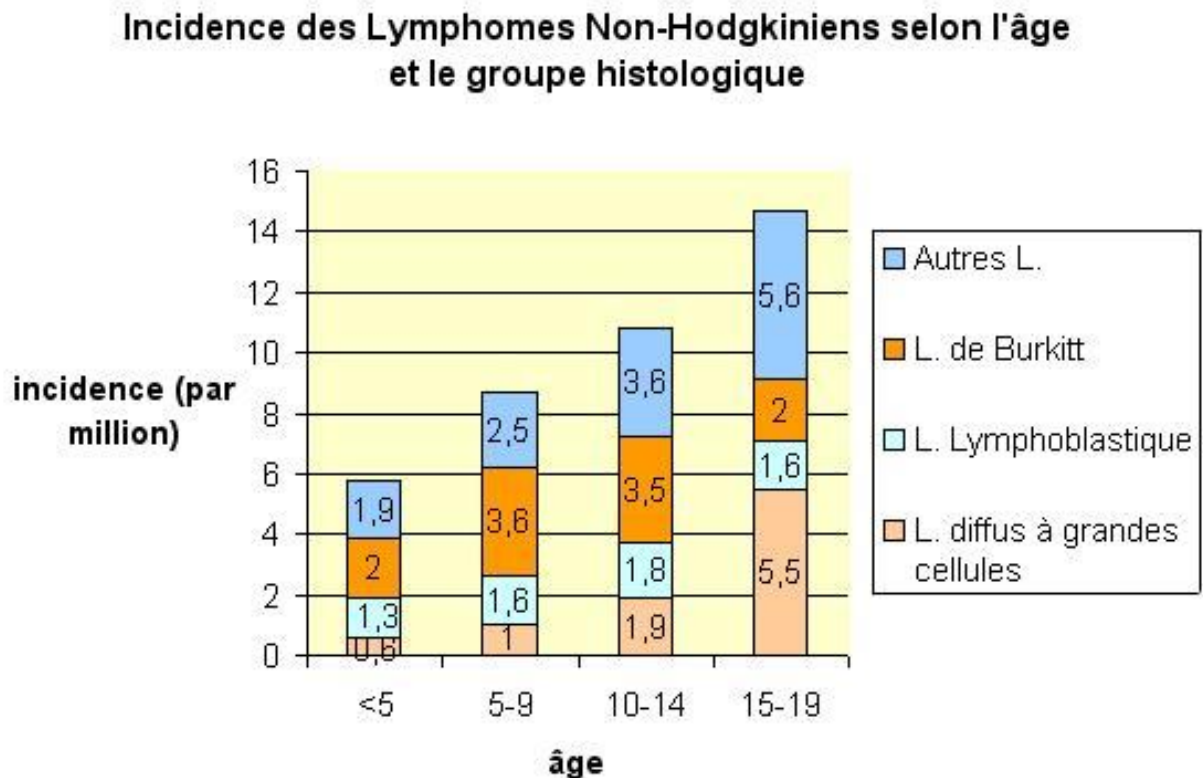
Pour le gradient Nord-Sud : L'incidence pour 100 000 habitants est de 5.3 en Amérique du sud et de 12.6 au Canada, de 7.5 en Espagne et de 8.1 en Norvège.

Pour le gradient Est-Ouest : L'incidence est de 3.9 en Chine, de 11.8 en France et de 13.0 aux USA

Répartition selon le type histologique :

Les localisations tumorales primitives sont fréquemment extra-ganglionnaires et sont souvent corrélées au type histologique, les formes abdominales étant souvent associées à un lymphome de Burkitt qui présente environ 40% de l'ensemble des LNH de l'enfant et 3 à 4% de l'ensemble des tumeurs malignes de l'enfant.

Les lymphomes lymphoblastiques de phénotype T sont le plus souvent associés a des atteintes médiastinales.



La Classification de l'OMS selon les groupes d'âges pédiatriques :

La classification OMS 2008 des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes a été élargie à quelques entités pédiatriques. Parmi ces entités pédiatriques figurent les syndromes lymphoprolifératifs T EBV-positifs de l'enfant, qui se manifestent sous une forme systémique ou cutanée primaire, et les formes du lymphome folliculaire et du lymphome de la zone marginale ganglionnaire.

Les syndromes lymphoprolifératifs T EBV-positifs pédiatriques surviennent fréquemment chez les enfants asiatiques et les amérindiens.

-La forme systémique constitue une affection potentiellement fatale et elle se caractérise par une prolifération clonale des lymphocytes T cytotoxiques infectés par l'EBV. La maladie peut survenir immédiatement après une primo-infection aiguë à EBV (le plus souvent CD8+) ou en cas d'infection chronique active à EBV (le plus souvent CD4+) et elle conduit rapidement à une défaillance multiviscérale, à une septicémie et au décès du patient.

-Le lymphome à type d'hydroa vacciniforme est la forme cutanée du lymphome à cellules T EBV-positif chez l'enfant; rarement, des cellules NK (CD56+) peuvent également être transformées par l'EBV. Les patients touchés ont tendance à présenter une hypersensibilité à la lumière du soleil et développent des lésions vésico-papuleuses et des ulcérations, avant tout au niveau des zones cutanées exposées au soleil. A plus long terme (10–15 ans), une atteinte systémique peut également survenir, se traduisant par de la fièvre, une lymphadénopathie et une hépatosplénomégalie.

Les lymphomes folliculaires pédiatriques affectent principalement la région cervicale, la région ganglionnaire périphérique ou l'anneau de Waldeyer. La translocation t (14;18) typique pour un lymphome folliculaire fait défaut dans la forme pédiatrique malgré une expression de la protéine Bcl-2. Sur le plan morphologique, ils sont de plus en plus de grade 3 et sont souvent localisés. Le pronostic est généralement bon, même en cas de DLBCL concomitant au moment du diagnostic.

Les lymphomes pédiatriques de la zone marginale ganglionnaire présentent des caractéristiques cliniques et morphologiques claires. Ils touchent majoritairement les garçons (20:1), sont le plus souvent asymptomatiques et limités aux ganglions lymphatiques de la tête et du cou, et ils doivent être distingués des processus réactifs. Le pronostic des lymphomes de la zone marginale est très bon et les récives sont très rares.

Pour les lymphomes B de la zone marginale extraganglionnaire de type MALT, il n'existe pas de sous-groupe pédiatrique séparé.

Dans notre série les 4 patients étaient de sexe masculin avec un âge moyen de 6ans, l'âge des patients était par ordre des cas présentés : 7ans et demi, 7ans, 5ans et 3ans et demi. Dans tout les cas le type histologique était lymphome de Burkitt.

V.III. Etiopathogénie :

L'étiologie des lymphomes est mal connue, elle est plus fréquente chez les enfants présentant :

1. Facteur de Risque :

A. Virus :

Virus Epstein-Barr (EBV) [30]

Rétrovirus humain de la leucémie à cellules T (HTLV-1)

Herpès virus humain (HHV8) [68]

Virus de l'hépatite C (VHC)

B. Immunodépression

déficit immunitaire congénital tel qu'un syndrome de Wiskott-Aldrich, un syndrome de Duncan et une ataxie-télangiectasie [17]

déficit immunitaire acquis : sida[64] , chimiothérapie, traitement immunosuppresseur... [18]

Dans les suites d'une greffe.

C. Facteurs familiaux

D. Pathologie associée

Maladie de Hodgkin

Maladies auto-immunes

Lymphome gastrique et *Helicobacter pylori*

E. Facteurs non professionnels de l'environnement

2. Lymphoproliférations et lymphomes non hodgkiniens (LNH) associés au virus d'Epstein-Barr :

La fréquence de l'EBV dans les LNH varie selon le contexte clinique (population non immunodéprimée ou déficits immunitaires), le contexte géographique (LB sporadique ou africain), la nature de la prolifération lymphomateuse (lymphome B ou différentes catégories de lymphome T).

Les cellules lymphomateuses infectées par l'EBV sont identifiées par la mise en évidence du génome de l'EBV par les techniques d'hybridation in situ avec la sonde EBER (Fig. 6).

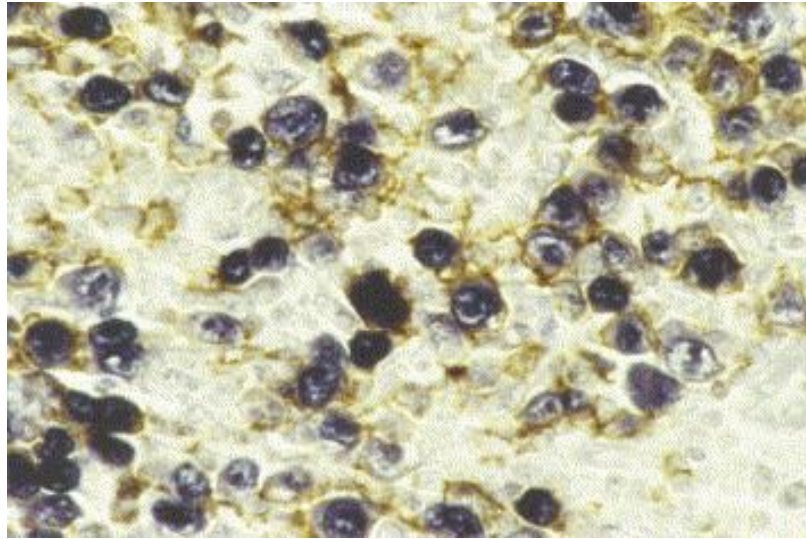


Figure 6 : Lymphome à grandes cellules B, hybridation in situ avec la sonde EBR et immuno-marquage anti-CD20. Les cellules lymphomateuses B expriment le CD20 et contiennent le génome du virus d'Epstein-Barr.

Les LNH associés à l'EBV surviennent le plus souvent dans un contexte clinique de déficit immunitaire primitif ou acquis (Fig. 7), en particulier lié à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ou induit par les traitements immunosuppresseurs après greffe d'organe ou de moelle. En effet, la fréquence des LNH associés à l'EBV développés dans la population immunocompétente est inférieure à 5 %.

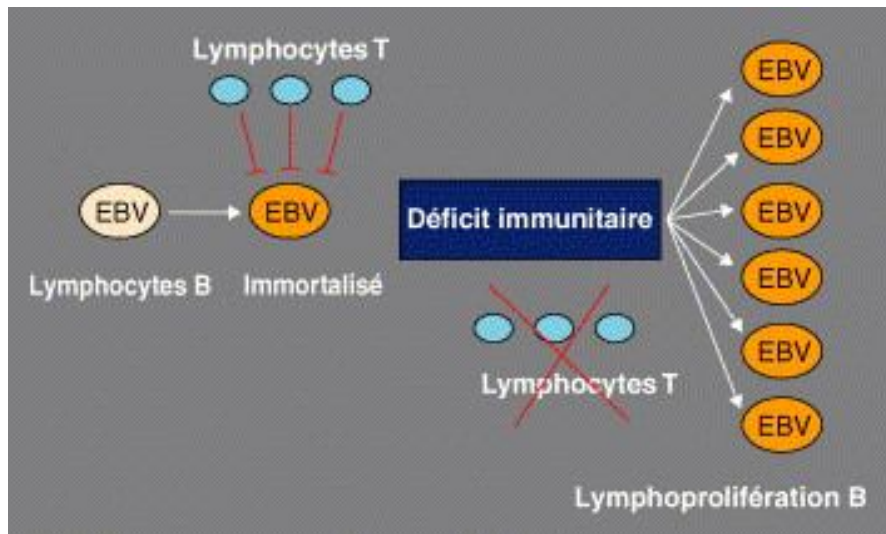


Figure 7 : Lymphoprolifération liée au virus d'Epstein-Barr (EBV) et déficit immunitaire. La perte du contrôle immunitaire cellulaire permet le développement d'une lymphoprolifération constituée de cellules lymphoïdes B infectées par l'EBV.

V.IV. Anatomie pathologique :

Chez l'enfant, les lymphomes ont toujours une architecture diffuse et sont dits de haut grade de malignité. Ainsi les types histologiques sont moins nombreux que chez l'adulte. On ne rencontre que trois grands types histologiques : les lymphomes de Burkitt, les lymphomes lymphoblastiques et les lymphomes à grandes cellules. Nous les détaillerons plus loin, encore plus le lymphome de Burkitt.

Les lymphomes digestifs de l'enfant prennent leur origine à partir des lymphocytes B ou T. Les lymphomes B prédominent nettement (90 %) et les lymphomes T (10 %) sont plus rares mais non moins intéressants sur le plan physiopathologique

A. Méthodes d'immunophénotypage

Durant les années 1970, les progrès de l'immunophénotypage ont été très importants, permettant d'une part de différencier les lignées lymphoïdes et les stades de maturation des cellules, d'autre part, de classer les différents antigènes présents à la surface des cellules dans des « *clusters* » de différenciation (CD). Les techniques ont d'abord été mises au point sur des cellules vivantes colorées en suspension par immunofluorescence et l'observation effectuée au microscope à fluorescence ou en cytométrie de flux. La détection des antigènes ou des immunoglobulines de surface ou intracytoplasmiques est également possible sur des coupes congelées ou sur des frottis de cellules obtenus par cytocentrifugation (technique d'immunoperoxydase ou d'immunophosphatase alcaline : APAAP). Sur des coupes en paraffine, seuls certains anticorps sont utilisables. Ainsi, bien que les techniques sur coupes en paraffine se soient bien améliorées, il est toujours préférable de faire l'immunophénotypage sur des cellules fraîches ou des coupes congelées, éventuellement sur des frottis cellulaires non fixés.

Le nombre d'anticorps utilisables et le nombre de *clusters* de différenciation des antigènes leucocytaires augmentent régulièrement. Schématiquement :

- Les lymphocytes B sont caractérisés par des antigènes de différenciation B (CD19, CD20, CD21, CD22), d'autres antigènes B étant restreints à certains stades de différenciation (CD10 ou calla, CD23), et par la présence d'immunoglobulines de surface ou cytoplasmiques (chaînes lourdes et chaînes légères). Les lymphocytes T sont identifiés par des antigènes de différenciation

T (CD2, CD3, CD5, CD7), d'autres antigènes étant restreints à un certain stade de maturation (CD1 = corticothymocyte) ou liés à une différenciation fonctionnelle (CD4 = auxiliaire, CD8 = cytotoxique ou suppresseur) ;

- certains antigènes sont dits d'activation comme l'antigène de la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine 2 (CD25) exprimé par des cellules T activées, ou l'antigène CD30 reconnu par l'anticorps Ki1 (Berh2) exprimé par les cellules activées du lymphome anaplasique à grandes cellules et également de la maladie de Hodgkin.

B. Les différentes formes histologiques :

1. Lymphome de burkitt :

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.

Le LB est une entité clinicopathologique. Cette dernière est caractérisée par des aspects cliniques, morphologiques, un profil immunophénotypique et des anomalies cytogénétiques nécessaires au diagnostic. La mise en évidence de la translocation impliquant le locus 8q24 avec celui du gène des Ig et le réarrangement de l'oncogène c-MYC sont une des caractéristiques de ce lymphome ; on considère qu'il s'agit de l'événement transformant initial [19,20].

L'incidence de ces tumeurs est élevée dans les régions d'Afrique d'endémie palustre ; elles sont alors uniformément associées à l'EBV. Dans d'autres parties du monde, l'incidence et la proportion d'association à l'EBV sont variables [19,20]. Trois grands tableaux cliniques sont décrits.

Grands tableaux cliniques du lymphome de Burkitt LB africain endémique : c'est la plus fréquente des tumeurs de l'enfant africain, surtout dans les régions où le paludisme est endémique. Il touche le plus souvent le massif facial de façon isolée. L'association à l'EBV est quasiment constante. Le paludisme serait un facteur d'activation polyclonale B, de même que l'EBV infectant les cellules B, ce qui augmente la probabilité de survenue d'évènements moléculaires impliquant les translocations du locus 8q24 [21-23]

- LB sporadique des sujets caucasiens : il est plus rare, mais reste le type de lymphome le plus fréquent de l'enfant. Les localisations sont le plus souvent abdominales profondes, associées à un syndrome tumoral bruyant et à une dissémination médullaire fréquente. La fréquence de l'association à l'EBV est alors de l'ordre de 10 à 20 % [24,25]

- LB au cours de l'infection par le VIH : forme fréquente des lymphomes associés au VIH, le risque de survenue d'un LB chez l'adulte jeune VIH positif est 1/1000 fois plus important que dans la population générale [26]. L'association à l'EBV oscille entre 20 et 70 % et dépend du statut immunitaire [27,28]

Lorsque le LB est associé à l'EBV, l'expression de la latence virale est classiquement de type I (EBER+, EBNA1+) [29-31]. Plus récemment, un nouveau type de latence avec expression des EBNA3A, 3B, 3C et d'une LP tronquée sans EBNA2 ni LMP a été décrit dans des LB africains [32]. De même, dans les LB associés au VIH, EBNA3 est exprimé en l'absence d'EBNA2 [33].

Au sein de la cellule tumorale, les événements conduisant à la dérégulation de c-MYC sont complexes. À côté de la translocation classique [42,43] des translocations variantes sont décrites, impliquant le locus 8q24 et les gènes des chaînes légères des Ig. La cartographie des points de cassure de c-MYC diffère selon l'origine géographique et le contexte clinique [19-22]. Les anomalies génétiques du LB comportent aussi l'acquisition de mutations additionnelles à proximité ou au sein même du gène de c-MYC [34] et des mutations d'autres gènes, comme p53 et Rb [35]. Le rôle de l'EBV dans le LB reste à déterminer clairement. Par l'activation polyclonale des cellules qu'il infecte, l'EBV peut favoriser l'émergence de la translocation impliquant c-MYC. De nombreuses cellules infectées par l'EBV sont présentes dans les centres germinatifs d'hyperplasie folliculaire chez les sujets infectés par le VIH ou issus de zones à haute incidence de lymphome associés à l'EBV [27]. EBNA1 pourrait contribuer au processus d'oncogenèse : en effet, les souris transgéniques pour EBNA1 développent des lymphomes [37]; EBNA1 augmente de façon significative l'immortalisation des cellules B infectées par l'EBV [38] et peut induire l'expression d'oncogènes impliqués dans des processus leucémiques.[39] De même, les EBER pourraient jouer un rôle par leur capacité à induire l'expression de l'interleukine 10. [40]

a. Formes histologiques

Ce lymphome est considéré comme une entité pathologique de haut grade de malignité, désigné selon les classifications comme « lymphome indifférencié » par Rappaport en 1966, « lymphome de Burkitt » dans la classification de Kiel en 1968, « lymphome à petites cellules non clivées de type Burkitt » dans la formulation internationale à usage clinique en 1981 et « lymphome de Burkitt » dans la classification REAL en 1994. La dernière classification proposée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2001 différencie plusieurs sous-types de lymphome de Burkitt, comprenant une forme dite typique, le lymphome de Burkitt classique, et deux formes variantes : le lymphome de Burkitt à différenciation plasmocytoïde et le lymphome de Burkitt atypique ou Burkitt-like.

b. Caractéristiques morphologiques

➤ *Lymphome de Burkitt classique*

Ce type de lymphome de Burkitt est le plus fréquent, surtout chez l'enfant. Il est formé d'une prolifération cellulaire diffuse monotone, constituée d'éléments cellulaires lymphoïdes de taille moyenne, présentant un aspect souvent cohésif. De nombreux macrophages réactionnels à corps tingibles sont retrouvés au sein de cette prolifération cellulaire, lui conférant un aspect en « ciel étoilé ». Les cellules tumorales sont de taille moyenne avec un noyau arrondi ou ovalaire, à contour régulier, la chromatine apparaît réticulée avec plusieurs nucléoles de taille moyenne, localisée dans la partie

centrale du noyau. Le cytoplasme de ces cellules, moyennement abondant, apparaît basophile, avec parfois quelques vacuoles lipidiques visualisées plus aisément sur les empreintes cytologiques. Cette prolifération cellulaire présente un index mitotique élevé. Des images d'apoptose sont retrouvées le plus souvent au sein de cette prolifération cellulaire (*fig 2, 3*).

➤ *Formes variantes*

Lymphome de Burkitt avec différenciation plasmocytoïde Cette forme variante est le plus souvent observée chez des patients immunodéprimés, mais peut se voir également chez des enfants. Cette variante associe aux cellules de Burkitt typiques une composante à différenciation plasmocytoïde marquée, caractérisée par un noyau excentré présentant un nucléole central unique, avec un cytoplasme basophile et relativement abondant. Une immunoglobuline intracytoplasmique monotypique est parfois retrouvée. Dans certains cas, associée à ces aspects, on note l'existence, au niveau d'éléments cellulaires tumoraux, d'un pléomorphisme nucléaire touchant la forme et la taille.

Lymphome de Burkitt atypique ou Burkitt-like Ce type de lymphome de Burkitt est observé surtout chez l'adulte. Il se caractérise par la présence d'éléments cellulaires tumoraux atypiques, associée à une composante relativement importante d'éléments cellulaires présentant un grand pléomorphisme nucléaire intéressant la forme et la taille avec présence de nucléoles proéminents. L'activité mitotique reste très élevée au niveau de cette prolifération tumorale, et l'aspect en « ciel étoilé » y est parfois retrouvé.

c. Caractéristiques immunophénotypiques

Ces différents types de lymphomes de Burkitt présentent un profil immunophénotypique identique, avec une expression des antigènes associée aux cellules B (CD19, CD20, CD22, CD79a). L'origine centrofolliculaire de ces cellules tumorales est confirmée par l'expression de CD10 et de Bcl6. La molécule CD21 représentant un récepteur pour la fraction CD3d du complément, peut être exprimée de façon variable au sein de cette prolifération cellulaire. Les cellules tumorales expriment une immunoglobuline (Ig)M membranaire avec restriction pour une chaîne légère au niveau des cellules de Burkitt classiques ; en revanche, au niveau des cellules avec différenciation plasmocytoïde, il est possible de retrouver une immunoglobuline intracytoplasmique monotypique. Au sein de ces différentes variétés de lymphomes de Burkitt, près de 100 % des cellules expriment Ki67.

d. Caractéristiques cytogénétiques

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

Ces aspects morphologiques, ce profil phénotypique et ces anomalies cytogénétiques caractérisent le lymphome de Burkitt classique et les formes variantes, mais certains lymphomes malins non hodgkiniens diffus à grandes cellules B à cellules de taille moyenne, peuvent prendre des aspects morphologiques proches de ceux observés au niveau de ces lymphomes de Burkitt. L'analyse immunophénotypique et cytogénétique permettra dans certains cas de les différencier des lymphomes de Burkitt. En effet, ces lymphomes, bien qu'exprimant les antigènes associés aux cellules B (CD19, CD20, CD22, CD79a) n'expriment pas Bcl6 et plus rarement CD10 ; en revanche, ils expriment souvent Bcl2. De plus, au sein de ces lymphoproliférations, Ki67 est exprimé dans moins de 90 % des cellules tumorales. Ces lymphomes ne présentent pas toujours une t(8 ; 14) et lorsqu'elle est présente, elle s'accompagne d'un caryotype complexe comprenant de nombreuses autres anomalies associées.

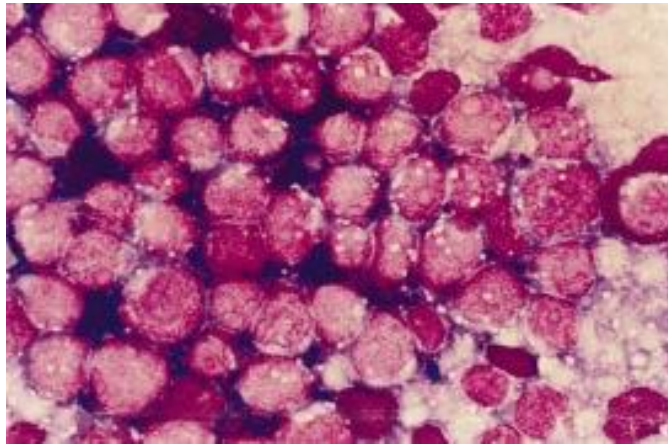


Figure 8. Lymphome de Burkitt. Aspect cytologique : nappes de cellules de taille moyenne, possédant une chromatine réticulée, des nucléoles visibles et un cytoplasme peu étendu, basophile et vacuolisé ; coloration May-Grünwald-Giemsa, 1 000 (cliché Dr Raphael, service central d'hématologie, hôpital Avicenne, Bobigny)

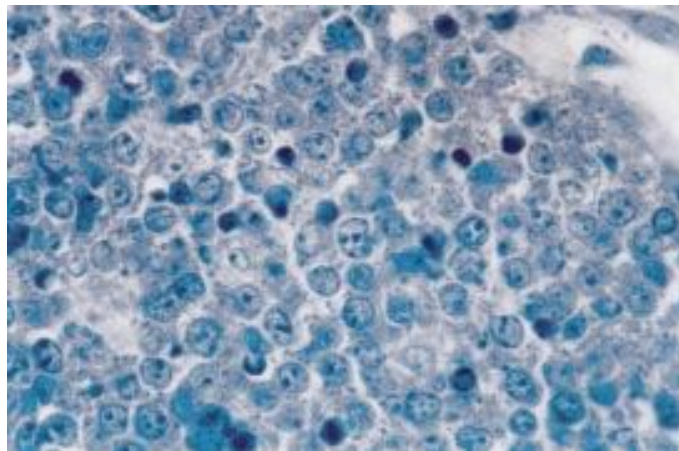


Figure 9. Lymphome de Burkitt. Aspect histologique : prolifération cellulaire monomorphe, d'aspect cohésif, constituée de cellules de taille moyenne, à noyaux possédant plusieurs nucléoles de petite taille et à cytoplasme peu étendu et basophile ; coloration May-Grünwald-Giemsa, 400 (cliché Dr Raphael, service central d'hématologie, hôpital Avicenne, Bobigny)

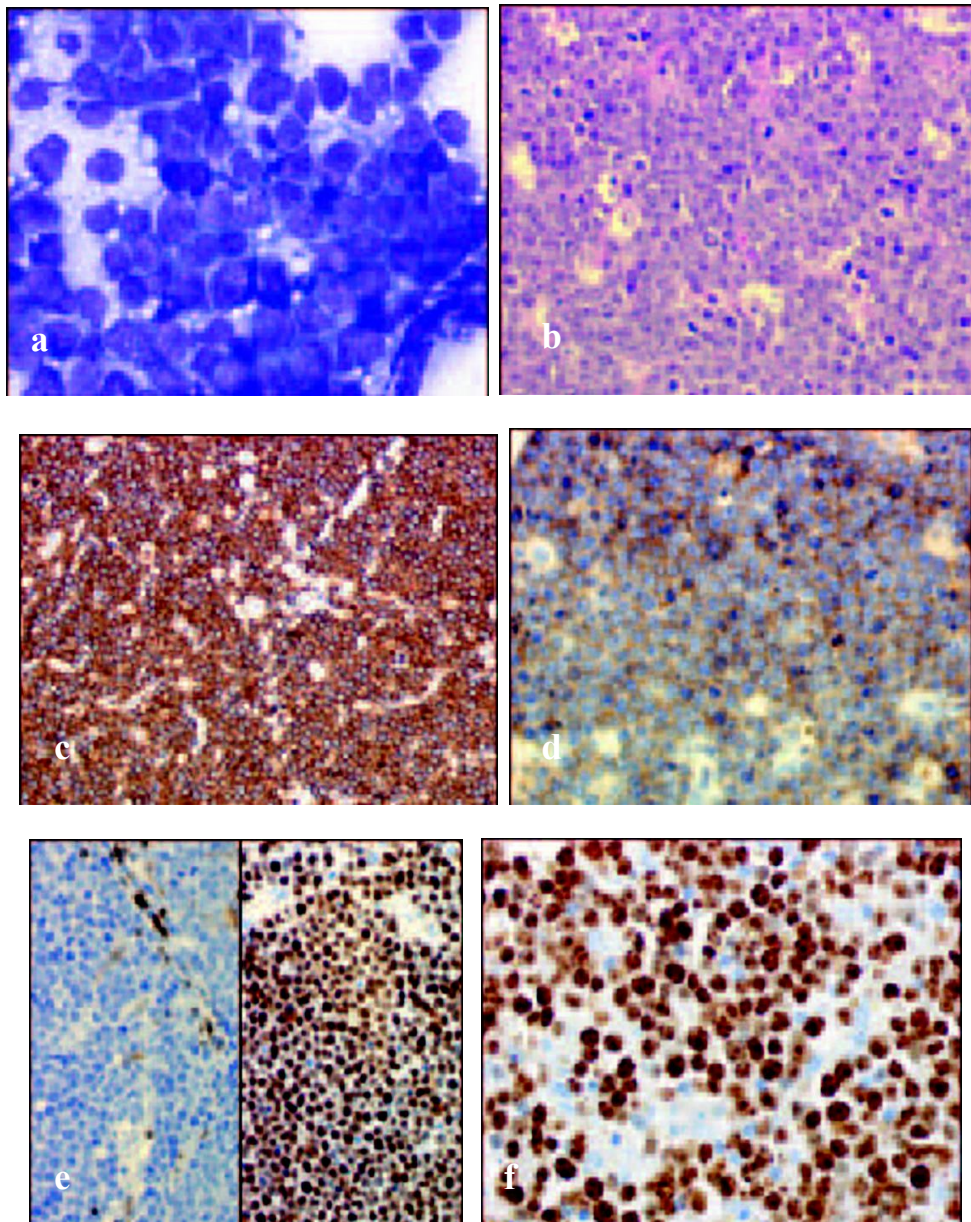


Figure 10 : Lymphome de Burkitt. (a) empreinte ganglionnaire : aspect cytologique au fort grossissement : cellules lymphoïdes de taille moyenne, aux noyaux à la chromatine fine avec de petits nucléoles et présence de vacuoles intracytoplasmiques (empreinte ganglionnaire, Giemsa $\times 40$) ; (b) aspect dit en « ciel étoilé » avec présence de nombreux macrophages et de nombreuses cellules en mitoses (HES $\times 40$). Les cellules tumorales expriment CD20 (c), CD10 (d), bcl-6 (e), expression nucléaire), n'expriment pas bcl-2 (e) et expriment le Mib1 autour de 100% (f).

Ils représentent environ 60 % des cas. Dans la première classification de Kiel, ils étaient inclus dans les lymphomes lymphoblastiques, mais en sont maintenant exclus. Dans la classification de Rappaport ils s'appellent lymphomes « indifférenciés » et dans la formulation internationale « lymphomes à petites cellules non clivées ». Les caractéristiques sont les suivantes : la prolifération est d'architecture diffuse, les cellules sont non cohésives, de taille moyenne, le cytoplasme est peu abondant, très basophile, souvent vacuolé, le noyau est rond, contenant plusieurs nucléoles et la chromatine réticulée. Les mitoses sont nombreuses. La présence de nombreux macrophages dispersés dans la prolifération donne un aspect dit en « ciel étoilé » qui n'est ni constant, ni pathognomonique. Parfois l'aspect est hétérogène à cause de la variabilité de la taille et de la forme du noyau et ces formes ont été appelées de « type Burkitt », *Burkitt like*, Burkitt variant ou Burkitt atypique. L'expérience clinique indique qu'il n'y a pas lieu de distinguer les formes typique et atypique. L'immunohistochimie sur coupes en paraffine montre la positivité des marqueurs B : L26, CD79a, DBB42.

Ce sont des lymphomes à cellules B matures monoclonales exprimant des immunoglobulines de surface avec présence d'une des deux chaînes légères, soit kappa, soit lambda.

Le lymphome de Burkitt est caractérisé par une translocation t (8 ;14) (q24 ;q32) ou une de ses variantes t (2 ;8) (p12 ;q24) ou t (8 ;22) (q24 ;q11). Dans la translocation t (8 ;14), le point de cassure concerne le gène *c-myc* sur le chromosome 8 et le gène des chaînes lourdes des immunoglobulines sur le chromosome 14. Ainsi, *c-myc* est mis au contact du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines. Dans les translocations variantes, le gène *c-myc* reste sur le chromosome 8, mais le gène de la chaîne légère des immunoglobulines (kappa sur le chromosome 2 ou lambda sur le chromosome 22) est transloqué près *dec-myc*.

2. Lymphomes lymphoblastiques

Ils représentent environ 25 % des cas. La prolifération est caractérisée par une architecture diffuse, des cellules de taille moyenne, un cytoplasme peu abondant et pâle, un noyau convoluté ou non, à la chromatine finement dispersée et contenant un seul petit nucléole. L'aspect morphologique est identique à celui des leucémies aiguës lymphoblastiques L1 ou L2.

Dans la majorité des cas, les cellules sont des cellules T reconnues par des anticorps CD1 à CD8. Dans un petit nombre de cas, il s'agit de cellules immatures, mais déjà engagées dans la lignée B, appelées autrefois « ni T ni B » et maintenant « B-précurseurs » : les immunoglobulines de surface sont absentes, en revanche les immunoglobulines intracytoplasmique sont parfois présentes.

Dans le cas des lymphomes T, l'immunohistochimie sur coupes en paraffine montre la positivité des marqueurs T : CD3, UCHL1 et dans celui des lymphomes B-précurseurs des marqueurs de la lignée B : L26, CD79a.

Dans les lymphomes lymphoblastiques, il n'a pas été trouvé d'anomalie chromosomique spécifique. Cependant dans un certain nombre de cas, il existe des anomalies ou des translocations intéressant la région q11 du chromosome 14 ou la région q32 du chromosome 7, où sont localisés les gènes des récepteurs alpha et bêta des cellules T.

3. Lymphomes à grandes cellules

Ils représentent environ 15 % des cas. Ce groupe est hétérogène et doit être subdivisé.

a. Lymphomes centroblastiques

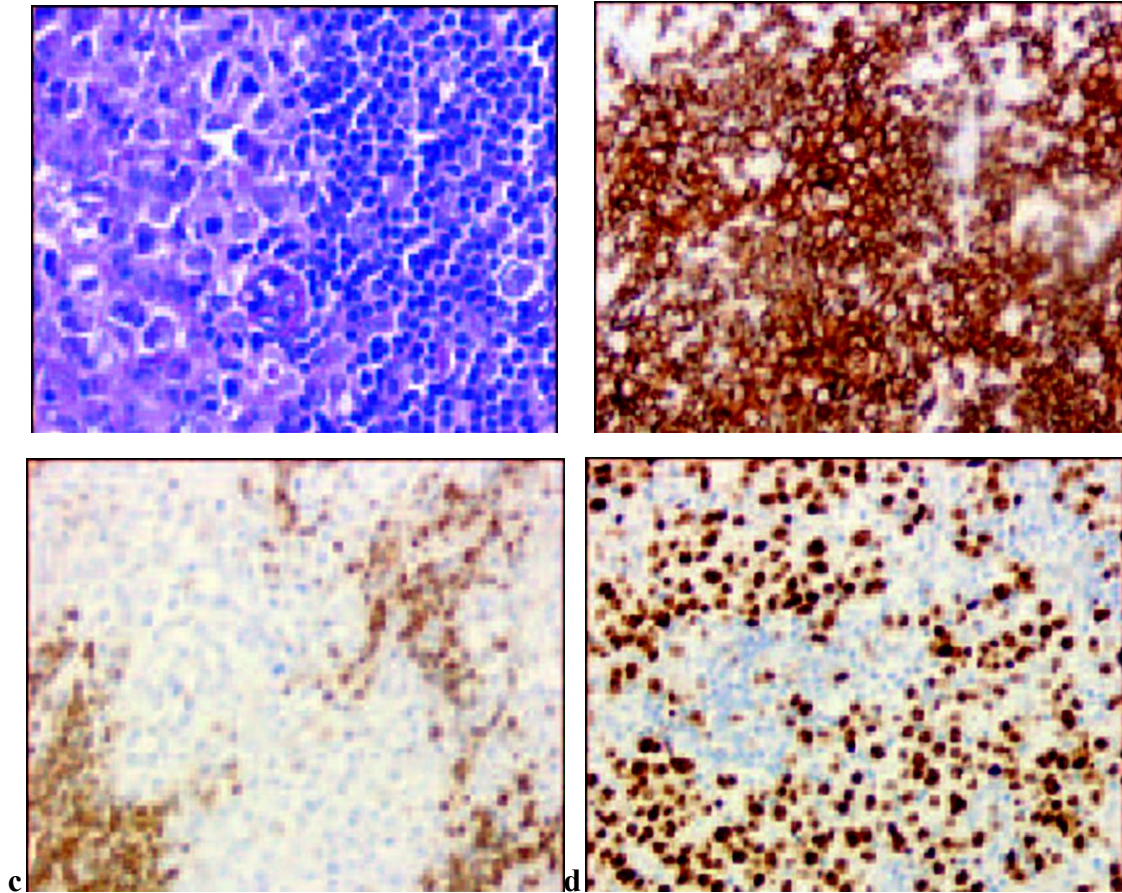


Figure 11 : Lymphome B diffus à grandes cellules. (a) prolifération diffuse faite de grandes cellules d'aspect centroblastique ou immunoblastique (HES $\times 40$). Les cellules tumorales expriment CD20 (b), fortement Mib1 (d) et n'expriment pas bcl-2 (c).

L'architecture est diffuse, les cellules sont de grande taille, clivées ou non, le noyau est vésiculaire et comporte un nucléole distinct souvent adhérent à la membrane nucléaire. Ces lymphomes sont des lymphomes B avec immunomarquage positif par L26, CD79a, DBB42.

b. Lymphomes T pléiomorphes périphériques à cellules moyennes et grandes

Ces lymphomes sont rares chez l'enfant.

c. Lymphomes anaplasiques à grandes cellules

Autrefois appelés histiocytoses malignes ils ont été récemment redécrits à l'occasion de leur caractérisation par la positivité avec l'anticorps Ki1 (CD30). L'infiltration des ganglions a un aspect particulier : infiltration des sinus sous-capsulaires. Les cellules tumorales sont volumineuses avec un cytoplasme abondant et clair. Le noyau est irrégulier et clair contenant de volumineux nucléoles. Les mitoses sont nombreuses. Un aspect d'érythrophagocytose est fréquemment observé. Les études immunohistochimiques sur coupes en paraffine montrent une positivité avec BerH2 (CD30) et souvent avec EMA (*epithelium membrane antigen*). Dans la majorité des cas la prolifération est de type T avec positivité de CD3.

Les translocations intéressant la région 5p23, en particulier la t (2 ;5) (p23 ;q35), apparaissent comme spécifiques. Le transcrit de fusion a été identifié permettant de rechercher la translocation par PCR (*polymerase chain reaction*).

C. Tableau distinctif :

	<i>Lymphoblastique</i>	<i>Burkitt</i>	<i>B. à grandes cellules</i>	<i>Anaplasique</i>
Morphologie				
Taille de la cellule	Petite à moyenne	Moyenne	Grande	Variable, intermédiaire à très grande
Chromatine	Blastique	Mottée	Mottée	Mottée
Nucléoles	Absents	Multiples	1 ou 2 volumineux	Vésiculeux
Cytoplasme	Peu abondant	Vacuoles	Modéré à abondant	Modéré à abondant
Architecture	Diffuse, «ciel étoilé»	Diffuse, «ciel étoilé»	Diffuse	Sinusoïdale ou diffuse
Immuno-phénotype	80% T immature 20% B immature	B mature	B mature	T, nul
Moléculaire ré-arrangement	TCR ou IgH	IgH	IgH	TCR
Cytogénétique	T : t(7;14), t(1;14) B : t(1;19), t(4;11)	t(8;14) t(8;22) t(2;8)	t(8;14)	t(2;5), rarement inv (2)

Tableau 2 : Aspects morphologiques, immunologiques, cytogénétiques et moléculaires des lymphomes nonhodgkiniens de l'enfant

Lymphoblastique T	CD3+, CD1a+, TdT+, CD99+, Mib+++
Lymphoblastique B	CD20+/-, CD10+, TdT+, CD99+, Mib+++
Burkitt	CD20+, CD10+, bcl6+, bcl2-, Ki67 100%
B à grandes cellules	CD20+, CD10+/-, bcl2+/-, Mib++
Anaplasiques à grandes cellules	CD30+, EMA+, ALK+, cytotoxique+, CD3+/-

Tableau 3 :Caractéristiques phénotypiques des lymphomes non hodgkiniens de l'enfant (immuno-phénotype réalisable sur prélèvements fixés).

D. Différentes Classifications anatomopathologiques :

A. Généralités :

L'histoire des lymphomes et de leur classification remonte au XIX^e siècle. Les premières descriptions, purement morphologiques, ont été faites par des pionniers qui ont laissé leur nom dans l'histoire de la médecine, tels que Hodgkin en 1832, Sternberg en 1898 et Reed en 1902. Les premières classifications virent le jour dès 1930. Elles étaient basées sur la morphologie et ce jusqu'à celle de Rappaport en 1956. Un tournant fut amorcé dans les années 1960-1970 grâce au développement des connaissances du système immunologique, avec la description des lignées lymphocytaires B, T, *natural killer* et de leurs stades de différenciation. On assiste également à l'explosion des connaissances des multiples molécules de surface ou intracellulaires impliquées dans le système immunologique et hématopoïétique.

Ces années virent aussi la naissance de multiples classifications. La classification de Kiel de Lennert, moderne dans son approche avec l'intégration des données de l'immunologie, fut publiée en 1974 et une nouvelle version en 1988. Cette classification fut très rapidement la référence en Europe. D'autres classifications virent le jour aux Etats-Unis (Lukes et Collins), en Grande-Bretagne et sous l'égide de l'OMS. Il s'ensuivit une confusion pour les pathologistes et les cliniciens, avec des difficultés de communication et une impossibilité de conduire valablement des études comparatives thérapeutiques et cliniques. Un essai de conciliation fut réalisé avec la Working Formulation (1982) qui, basée sur la morphologie uniquement, fut un échec.

Un tournant : la classification REAL (Revised European-American classification of Lymphoid neoplasms)

En réaction à cette situation confuse, des pathologistes, en collaboration avec des cliniciens, créèrent un groupe d'étude international des lymphomes au début des années 1990. Une nouvelle approche de la classification des lymphomes fut adoptée, intégrant les nouvelles connaissances biologiques sur les lymphomes et incluant des critères cliniques. De plus, l'objectif avoué était de passer au-delà des «guerres» des classifications et notamment du clivage Europe-Etats-Unis. En 1994, la classification REAL fut publiée. Sa validation clinique fut apportée dès 1997.

La classification OMS 2001 est pour la première fois le fruit d'un travail consensuel de cinquante pathologistes internationaux, en collaboration avec plus de trente experts hématologues et oncologues. La classification OMS reprend les principes du système REAL, en incluant selon la même démarche les néoplasies myéloïdes et histiocytaires (tableau 2). Un objectif majeur a été la définition de paramètres permettant un diagnostic reproductible des différentes entités cliniques par les pathologistes du monde entier.

B. Classifications anatomopathologiques :

Ce sont les classifications REAL et l'équivalence «working formulaire» : «formulation de travail à usage unique» qui a également une valeur pronostique en distinguant des catégories de faible, intermédiaire et haut grade de malignité.

Dans les pays occidentaux la majorité des lymphomes sont phénotype B (80%). Si on considère que chaque lymphome B est équivalent d'une cellule B figée à une étape de l'ontogénie lymphocytaire B, à chaque stade de différenciation correspond un type lymphome particulier. Ces classifications répertorient ainsi la très grande variété d'entités entre les leucémies aiguës et le myélome.

La classification actuelle des lymphomes de l'enfant est celle de l'OMS [41]. La majorité des cas est incluse dans 3 groupes diagnostiques, le lymphome de Burkitt, le lymphome lymphoblastique et le lymphome anaplasique à grandes cellules. Certains de ces lymphomes sont associés à un processus leucémique [42]

Le classement des néoplasies du système lymphatique se base sur les stades de développement des cellules immunitaires saines, desquelles sont issues les lymphomes malins

Classification de Murphy :

groupe de LNH	fréquence	Cellules immunitaires impliquées	Localisation habituelle
Lymphome de burkitt	50-60% des cas	B matures issues d'une seule cellule	Majoritairement intra-abdominal (dans les cas isolés) Joue (dans les cas endémiques africains)
Lymphomes lymphoblastiques	25-35%	Précurseurs T -Précurseurs B	Médiastinal -Sous-cutané, osseux
Lymphome diffus à grandes cellules B	< 10% cas	B matures	Abdominal, médiastinal, osseux
Lymphome anaplasique à grandes cellules	< 10%	Tou « nulles » (pas de marqueur T ou B retrouvé)	Ganglionnaire, cutané, viscéral

Tableau 4. Classification de Murphy

Classification des lymphomes non hodgkiniens T selon la classification OMS 2001 [43].

Lymphomes malins de type T

Précurseur T **Leucémie aiguë**/lymphome lymphoblastique T

Cellules T matures/NK

Formes disséminée ou leucémiques

Leucémie T prolymphocytaire

Leucémie à grands lymphocytes granuleux

Leucémie à cellules NK

Lymphome/leucémie T de l'adulte (HTLV1+)

Formes extraganglionnaires

Mycosis fongoïde/syndrome de Sérary

Lymphome cutané primitif à grandes cellules anaplasiques

Lymphome T sous-cutané de type panniculite

Lymphome T/NK extraganglionnaire, nasal et type nasal

Lymphome T intestinal, type entéropathique

Lymphome T c/d hépatosplénique

Formes ganglionnaires

Lymphome T angio-immunoblastique

Lymphome T périphérique sans autre spécification (SAS)

Lymphome T à grandes cellules anaplasiques de type systémique primitif

Lymphoproliférations en cas d'immunodéficience

Les lymphoproliférations en cas d'immunodéficience englobent un vaste spectre morphologique de lymphoproliférations réactives, le plus souvent polyclonales, allant jusqu'aux lymphomes malins. Très souvent, les lymphoproliférations sont induites par EBV et concernent différents stades de maturation des lymphocytes B, plus rarement du compartiment des cellules T.

Elles surviennent chez les enfants présentant une immunodéficience congénitale (par ex. déficit immunitaire commun variable, etc.) ou aussi fréquemment après des transplantations ou l'administration de médicaments immunomodulateurs dans le cadre de maladies auto-immunes. Elles sont souvent dénommées de la même manière que les syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation, indépendamment de la cause de l'immunodéficience.

Classification de Murphy des lymphomes de Burkitt :

- **Groupe A** : LNH très localisés, c'est-à-dire des stades I nodaux totalement réséqués avec LDH normales, et stade I digestifs réséqués en totalité avec LDH normales.
- **Groupe B** : LNH étendus, sans atteintes neuroméningées ni médullaire ; stade I non réséqués, stade II extra nodaux et extra digestifs.
- **Groupe C** : LNH avec envahissement médullaire et/ou atteinte neuroméningée.

VI. DIAGNOSTIC :

VI.I. Signes clinique [44, 45,46]

Quelle que soit la localisation du lymphome, on peut observer trois principaux modes de présentation :

- Une symptomatologie floue et peu évocatrice d'une lésion organique digestive;
- Un tableau d'emblée très évocateur d'une atteinte gastro-intestinale ;
- Une complication chirurgicale révélatrice du lymphome, souvent précédée d'une période de symptômes non spécifiques.

La symptomatologie des lymphomes digestifs est très variée et généralement non spécifique. La banalité de cette symptomatologie peut expliquer le retard diagnostic.

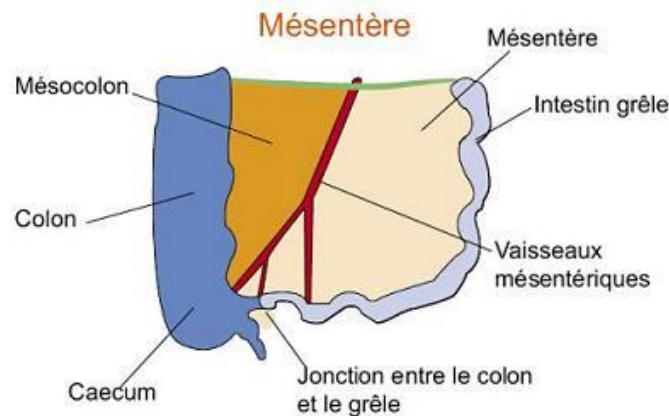


Figure 12: différentes localisations du lymphome digestif

1-Signes fonctionnels : digestif

a-Douleurs abdominales :

Peuvent être en rapport avec des épisodes sub-occlusifs.

Elles constituent le symptôme révélateur le plus fréquent et le plus constant.

La localisation et le caractère de cette douleur dépendent du segment du tube digestif atteint. plus rarement, elles réalisent un tableau d'abdomen aigu chirurgical.

Les formes découverte à l'occasion d'une complication chirurgicale (occlusion, hémorragie, perforation) ne sont pas rares (12% des cas) [47].

Les douleurs épigastriques révèlent le plus souvent les lymphomes gastriques. En revanche les tumeurs de l'intestin grêle et iléocæcales ont plus souvent une présentation chirurgicale (occlusion intestinale).

b-Nausées et vomissements :

Ils accompagnent souvent les douleurs abdominales

c-Troubles de transit :

Ils sont le plus souvent observés dans les lymphomes B.

d-Ascite :

Par extension plus ou moins rapide aux structures de voisinage.

2-Signes généraux :

- Amaigrissement : Il est souvent modéré et inconstant
- Asthénie, anorexie : Elles sont plus ou moins fréquentes
- Fièvre : Elle peut orienter vers une nécrose tumorale ou une complication.

3-Signes physiques :

Chercher surtout :

- Une sensibilité de l'abdomen
- Une masse abdominale
- Le toucher rectal peut, dans les localisations rectales, révéler une masse bosselée de consistance plus ou moins molasse et très différente du carcinome.

4-Complications :

Certaines complications peuvent inaugurer le tableau clinique :

- Les hémorragies digestives : Elles sont particulièrement fréquentes chez les malades ayant des localisations coliques ou rectales, mais peuvent aussi révéler un lymphome de l'estomac ou du grêle [48].
- Les perforations tumorales : sont classiquement fréquentes dans les localisations iléales [49-51].
- Tout de même les LMNH peuvent être révélés par :

-Tableau clinique d'urgence abdominale

L'invagination intestinale aiguë (IIA) en est le mode révélateur le plus fréquent, suivi par les syndromes douloureux pseudo-appendiculaires de la fosse iliaque droite (FID) [52-57].

-Syndrome de masse et/ou complication de type compressif

Dans notre série :

Tous les enfants se sont présentés avec des douleurs abdominales dont deux ayant une augmentation du volume de l'abdomen. L'amaigrissement a été rapporté dans 3 cas avec anorexie fièvre, accompagnés de vomissements dans un seul cas.

Sur le plan clinique : une masse abdominale a été observée dans les 4 cas.

Uniquement un seul malade qui a présenté des adénopathies (latéro-cervicales) à l'examen clinique.

VI.II. Para-clinique :

La biologie

Le bilan biologique est identique à celui des autres lymphomes, en insistant sur la recherche de :

- Une infection VIH.
- Syndrome de lyse tumorale spontanée : (uricémie, phosphatémie, kaliémie, urée, créatininémie, acidose).

Les perturbations du bilan biologique usuel sont sous forme :

- D'anémie souvent de type mixte, l'hémogramme peut poser l'indication d'une transfusion en cas d'anémie ou de thrombopénie profonde.
- De syndrome de malabsorption : dû à une atteinte massive du système
- de drainage lymphatique et une altération diffuse de la muqueuse,
- De signe de carence protidique,
- D'une élévation des taux de la β_2 microglobuline, de LDH et de l'albumine sérique. Ils sont témoins d'une masse tumorale importante, localisée ou disséminée et aussi de mauvais pronostic.

La radiologie :

L'échographie :

C'est l'examen à réaliser en première intention, car il permet d'orienter rapidement le diagnostic devant l'association assez caractéristique :

- d'un épaissement pariétal digestif souvent très marqué et asymétrique, déstratifié, transmural, très hypoéchogène, parfois nodulaire. En mode Doppler, il existe une hyperhémie pariétale avec une vascularisation totalement anarchique [58];
- d'une masse mésentérique ganglionnaire, hypoéchogène, hétérogène, rarement calcifiée avant la chimiothérapie ;
- d'une ascite.

Figure 13. Enfant de 6 ans bénéficiant d'un suivi échographique régulier dans les suites d'une greffe hépatique, 3 ans auparavant. Le contexte clinique et l'échographie sont donc très en faveur d'un lymphome de Burkitt.



A. Présence de volumineuses adénopathies, rondes, dédifférenciées, hypoéchogènes situées dans la région coelio-mésentérique.



B. Épaississement pariétal de l'iléon terminal.



C. Infiltration tumorale globale du droit, qui apparaît volumineux et totalement dédifférencié.

Devant ce tableau, l'échographie recherche alors systématiquement d'autres localisations de la maladie (foie, rate, reins, etc.) sous la forme de nodules hypoéchogènes ou d'une infiltration tumorale diffuse, à l'origine d'une organomégalie hétérogène.



D. Présence d'un nodule hépatique, hypoéchogène.

Très rarement, la tumeur est révélée précocement par un repli de l'intestin sur lui-même (ou invagination intestinale) aiguë et impossible à repositionner à la normale. A l'intervention, on découvre une tumeur de petite taille, que l'on peut retirer sans sacrifice intestinal important.

Dans le cadre particulier de l'invagination intestinale aiguë sur lymphome de Burkitt, l'échographie est essentielle et retrouve, à la tête du boudin, un segment intestinal très épaissi et hypoéchogène. Cependant les aspects échographiques ne sont pas pathognomoniques, une souffrance pariétale ischémique pouvant donner un aspect semblable [59]. En revanche, la découverte de ganglions volumineux, hypo-échogènes et sphériques et/ou la présence, lors de l'exploration systématique du foie, des reins ou de la rate, de lésions le plus souvent nodulaires oriente d'emblée vers une pathologie tumorale.

L'échographie identifie facilement la lésion digestive et les adénopathies associées, ainsi qu'une éventuelle invagination.

Chez l'enfant, l'atteinte digestive est prédominante, le bilan en imagerie doit se limiter à l'échographie avec prélèvements biopsiques percutanés, évitant ainsi l'exploration chirurgicale, l'échographie doit être privilégiée, et le scanner reste exceptionnel.

Dans notre série :

L'échographie a objectivé :

- Un épaissement digestif dans 3 cas, (pariétal, étendu en sous-hépatique au sous-vésical avec infiltration épидидymaire et péri-ombilicale).
- Une IIA dans un seul cas (iléo-coeco-colique)
- Une masse dans un cas (hypo-échogène pelvienne allongée)
- Des adénopathies dans 2 cas : profondes dans la fosse droite de la région para-aortique, mésentériques).

VI.III.Diagnostic positif :

Le diagnostic de référence des lymphomes pédiatriques repose sur des examens anatomopathologique et cytogénétique [60]. L'examen anatomopathologique permet d'établir les caractéristiques histologiques et immunohistochimiques, l'examen cytogénétique peut permettre d'identifier certaines anomalies chromosomiques récurrentes.

Dans notre pratique quotidienne, les contraintes socioéconomiques ne permettent pas la réalisation systématique de l'examen anatomopathologique des masses suspectes de lymphome.

En outre, l'absence d'un plateau technique nécessaire à la réalisation de techniques de cytogénétique ne nous permet pas de préciser le diagnostic des LMNH à l'aide de marqueurs cytogénétiques.

Ainsi le diagnostic cytologique après cytoponction est un examen simple, rapide et peu coûteux qui pourrait, s'il est validé, constituer un examen de première intention adapté à la prise en charge de nos patients.

la classification des LNH est basé sur les prélèvements biopsiques, avec examen anatomopathologique d'un ganglion envahi ou d'une localisation extra-ganglionnaire. Même si certaines études ont démontré une erreur de classification dans 25 % des LNH.

La sensibilité du diagnostic histologique est de 89 %, avec une spécificité variant entre 97 et 100 %, avec une valeur prédictive négative de 91 % et une valeur prédictive positive de 98%.

La sensibilité du diagnostic précis de la classification varie entre 84 et 100 %, avec une moyenne à 95 %. La valeur prédictive négative est de 87 %

Le prélèvement doit porter sur une adénopathie entière ou sur un fragment suffisamment important de la tumeur. Quelles que soient les modalités d'acheminement, ce prélèvement doit permettre :

1. une étude cytologique, par la réalisation d'empreintes ;
2. une étude anatomopathologique morphologique et immunophénotypique après fixation et inclusion en paraffine ;

3. des études immunohistochimiques et moléculaires sur des fragments congelés rapidement à l'état frais dans l'azote liquide puis conservés à – 80°C; la nature de ces études est décidée dans un 2e temps, en fonction des orientations diagnostiques initiales ; certaines données moléculaires, dans les lymphomes folliculaires en particulier, permettent une surveillance de la maladie résiduelle ;
4. une analyse cytogénétique réalisée chaque fois que possible l'étude des anomalies chromosomiques clonales et acquises peut apporter une aide au diagnostic, comme il a été montré dans le chapitre précédent, certaines de celles-ci étant caractéristiques d'un type particulier de lymphome.
5. Ce n'est parfois qu'après la confrontation de l'ensemble de ces techniques qu'un diagnostic précis est posé. [61]

<i>RPMI Culture</i>	<i>Fixation Formol</i>	<i>Empreintes (10) séchées à l'air</i>	<i>Suspension cellulaire</i>	<i>Congélation</i>
Cytogénétique	Étude morphologique + Étude immunohisto- chimique	Coloration MGG Immuno-cytologie	– Cytométrie en flux – Cytogénétique – Ré-arrangement gènes – Oncogènes	– Immuno-phénotype – Ré-arrangement gènes – Oncogènes

Tableau 5 : Prise en charge « idéale » d'un prélèvement suspect de lymphome.

<i>Anticorps</i>	<i>Utilité</i>
Cellules B	
– CD 20	Cellules B matures (pas les plasmocytes)
– CD79a	Cellules B à tous les stades de différenciation
Cellules T	
– CD1a	Cellules T immatures, histiocytes langerhansiens
– CD3	Pan T
Autres	
– CD 10 (CALLA)	Ag leucémie/lymphome lymphoblastique, précurseurs B et T, cellules B centro-folliculaires, lymphome de Burkitt
– CD30	Ag d'activation, lymphome anaplasique
– CD45	Ag leucocytaire commun
– TdT	Terminal deoxynucleotidyl transférase, cellules précurseurs T et B
– ALK	Protéine de fusion de t(2;5) ou inv(2) du lymphome anaplasique
– P80	Protéine de fusion de t(2;5) du lymphome anaplasique

Tableau 6 : Anticorps utiles à l'immuno-phénotype des lymphomes de l'enfant, applicables sur prélèvements fixés

Dans le cadre du lymphome de Burkitt et de type Burkitt :

Les lymphomes de Burkitt, endémiques ou sporadiques, peuvent être observés typiquement dans la région iléo-cæcale chez l'enfant ou l'adulte jeune.

a. Macroscopie :

Il s'agit de tumeurs ou d'ulcérations sténosantes ou non.

b. Histologie :

Infiltration monotone par des cellules de taille moyenne (10 à 20 microns environ de diamètre) dont les noyaux contiennent plusieurs nucléoles centraux (2 à 5), la chromatine est diffuse. Le cytoplasme de ces cellules, moyennement abondant, apparaît fortement basophile, avec parfois quelques vacuoles lipidiques visualisées plus aisément sur les empreintes cytologiques. Ces cellules sont associées à de nombreux macrophages à corps tangibles responsables de l'aspect caractéristique en ciel étoilé.

Cette prolifération cellulaire présente un index mitotique élevé.

c. IHC :

L'immunohistochimie montre un phénotype typique du lymphome de Burkitt:

CD79a+, 20+, 10+ et Bcl 6 positive mais Bcl 2 négative. L'indice de prolifération est très élevé : autour de 100% des cellules expriment le Ki67.

Ø Cytogénétique et biologie moléculaire :

Les lymphomes de Burkitt expriment une IgM. Les études cytogénétiques retrouvent un réarrangement clonal du gène de la chaîne lourde des immunoglobulines et une translocation t(8;14), t(2;8) ou t(8;22) impliquant le gène c-myc .

La mise en évidence de translocations, dont la plus fréquente est la t(8;14)(q24;q32), est responsable d'une hyperexpression de c-myc dans les lymphomes de Burkitt, en juxtaposant la région codante de c-myc à des régions enhancers des gènes des immunoglobulines qui ont une fonction trans-activatrice sur des gènes situés jusqu'à une distance de 500kb. Du fait de l'activité physiologique de ces enhancers sur les lymphocytes B (impliqués dans la genèse des immunoglobulines), la résultante est donc l'existence d'un taux très élevé de protéine c-myc dans les tumeurs présentant ces translocations.

La nouvelle classification 2008 des lymphomes qui vise une approche diagnostique intégrative tenant compte des caractéristiques morphologiques et immunologiques et des aberrations génétiques des tumeurs, ainsi que des manifestations cliniques.

L'objectif de ce système de classification est de préciser le diagnostic, mais également de permettre une évaluation pronostique et prédictive en vue d'un traitement ciblé.

Ainsi, les lymphomes lymphoblastiques issus de précurseurs lymphatiques et les leucémies lymphoblastiques aiguës ont été regroupés, bien que des différences existent sur les plans immuno-phénotypique, moléculaire et cytogénétique. Ces dernières ont été réparties en plusieurs groupes pronostiques en fonction des modifications moléculaires. Par ailleurs, de nouvelles entités provisoires ont été intégrées aux lymphomes connus, et notamment au lymphome de Burkitt (BL) et au lymphome de Hodgkin classique (cHL). Les chevauchements avec le lymphome diffus à grandes cellules ont été ajoutés en tant que groupe intermédiaire à ces deux catégories de lymphomes. Dans la classification 2008 des lymphomes anaplasiques à grandes cellules, les lymphomes anaplasiques à grandes cellules ALK-(anaplastic lymphoma kinase-)positifs, plus fréquents chez l'enfant, ont été séparés des ALK-négatifs. Sur la base des présentations cliniques, de nouvelles entités spécifiques aux tranches d'âge se sont également cristallisées, telles que les lymphomes spécifiques au groupe d'âge pédiatrique (tab. 1 p). Les syndromes lymphoprolifératifs qui surviennent dans le cadre d'une immunodéficience congénitale ou acquise sont des entités rares, qui présentent une difficulté particulière (tab. 1).

Dans notre série :

La confirmation diagnostique a été cytologique dans 3 cas et histologique sur pièce opératoire dans un cas.

Le bilan d'extension a reposé essentiellement sur un examen clinique, l'échographie abdominale, la radiographie du thorax et d'autres examens en fonction des signes cliniques.

Dans tout les cas étudiés, le diagnostic retenu était celui de LNH de Burkitt abdominal.

VI.IV. Bilans d'extension :

La prise en charge optimale d'un Lymphome digestif passe par une évaluation aussi précise que possible à la fois au diagnostic, permettant d'établir un bilan d'extension fiable dont dépendront la classification et par conséquent le traitement mis en œuvre, mais également au moment de l'évaluation thérapeutique où l'interprétation des images résiduelles éventuelles peut, dans certains cas, influencer considérablement sur la décision thérapeutique, voire sur le pronostic final

Classiquement, **le bilan d'extension** d'un lymphome était élaboré à partir de l'histoire clinique, de l'examen physique, du bilan biologique, de la biopsie, du prélèvement médullaire, des radiographies conventionnelles (radiographie des poumons, abdomen sans préparation [ASP] et lymphographie) et de la laparotomie exploratrice.

Dans les pays où la médecine nucléaire est fortement implantée, le bilan comprend souvent la lymphoangiographie et/ou la scintigraphie au gallium 67, et maintenant la tomographie d'émission par positron (TEP).

L'apport de la tomodensitométrie (TDM) puis de la scintigraphie au gallium et enfin de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), à cet égard, été d'une contribution fondamentale dans la reconnaissance des tissus pathologiques ainsi que dans l'identification des masses tumorales résiduelles (on connaît la difficulté à affirmer leur caractère séquellaire ou évolutif en dehors d'une confirmation histologique). Ces examens, aussi performants et sensibles soient-ils, gardent cependant leurs limites liées à la fois à l'absence de spécificité totale et à la lourdeur de certains examens comme la scintigraphie au gallium.

IV. CLASSIFICATION :

Classification de l'extension des LNH de l'enfant

Classification d'Ann Arbor modifiée Cotswolds

Stade I : atteinte d'une seule aire ganglionnaire, d'une seule structure lymphoïde ou d'un seul territoire extra ganglionnaire (IE).

Stade II : atteinte de deux aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme ; atteinte contigüe d'une aire ganglionnaire et d'une aire ganglionnaire du même côté diaphragmatique(IIIE).

Stade III : atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme, avec ou sans atteinte de la rate (IIIS) ; atteinte d'un seul organe extra ganglionnaire, contigüe à une aire ganglionnaire avec atteinte de part et d'autre du diaphragme(IIIE)

Stade III1 avec ou atteinte splénique, avec atteinte ganglionnaire porte, hilaire splénique ou cœliaque.

Stade III2 avec atteinte ganglionnaire lombo aortique, iliaque ou mésentérique.

Stade IV : atteinte extra ganglionnaire distincte d'une localisation ganglionnaire contigüe.

A : absence de signes généraux : fièvre supérieure à 38°C pendant 8 jours consécutifs, sueurs nocturnes profuses, amaigrissement supérieur à 10% du poids du corps au cours des 6 derniers mois.

B : présence de signes généraux.

E : atteinte d'un seul viscère contigu ou situé à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint.

X : atteinte volumineuse : élargissement du médiastin avec rapport médiastino-thoracique(niveau T5-T6) supérieur à 0,35 ou masse ganglionnaire supérieure à 10 cm.

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 [62].

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 (deux secteurs), ponction lombaire (centrifugation du liquide céphalo-rachidien), LDH. Les examens suivants sont optionnels :

scanner crânien en cas d'atteinte ORL, scintigraphie ou radiographie osseuse, IRM du système nerveux central en cas d'atteinte neuroméningée clinique ou suspectée en raison de la localisation (ORL ou para-rachidienne

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

Les fréquences indiquées sont celles retrouvées en France. La situation est différente voir inverse en Afrique ou en Europe du Nord.

STADES (fréquence en %)	Extension du lymphome non hodgkinien
I (5 %)	Une localisation unique, ganglionnaire ou extra-ganglionnaire, en dehors de l'abdomen ou du médiastin.
II (13 %)	Une localisation digestive unique (le plus souvent de la région iléo-caecale) sans ou avec atteinte du 1er relais ganglionnaire mésentérique, réséquable de façon segmentaire ou Deux (ou plus) localisations ganglionnaires et/ou extra-ganglionnaires du même côté du diaphragme
III (53 %)	Localisations ganglionnaires et/ou extra-ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme, ou tumeur primitive intra-thoracique, ou localisation abdominale étendue, ou tumeur para-spinale ou épidurale.
IV (29 %)	Atteinte médullaire et/ou du système nerveux central.

Dans notre série :

Un seul cas étant au stade II groupe B1.

Les 3 autres cas étaient au stade III groupe B

VIII. FACTEURS PRONOSTIQUES :

VIII.I. Facteurs pronostiques cliniques et radiologiques :

A. Antécédents personnels potentiellement impliqués dans la survenue du lymphome et lui conférant un pronostic plus sombre que s'il survenait sur un terrain sans comorbidités.

- Séropositivité VIH
- Antécédents de traitements par radio- ou chimiothérapie pour une autre pathologie tumorale
- Traitement immunosuppresseur lié à une maladie de système ou à une greffe d'organe solide, etc.

B. L'état général : évalué par la mesure de la performance status selon l'échelle semi-quantitative décrite par le groupe Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) et reprise par l'OMS (tableau 6). Celui-ci sert à appréhender la tolérance du patient aux différentes modalités de traitement.

C. Signes généraux (symptômes B) :

- Fièvre supérieure à 38° pendant plus d'une semaine.
- Amaigrissement de plus de 10 % du poids du corps dans les six derniers mois.
- Sueurs nocturnes obligeant le patient à se changer.

La présence de symptômes B est de mauvais pronostic.

Le stade du lymphome ayant une valeur pronostique, il est important de réaliser un bilan d'extension clinico-radiologique.

D. Facteurs biologiques : peuvent être de trois ordres :

- – liées à la prolifération tumorale et reflétant la masse tumorale (augmentation des lactates déshydrogénases [LDH] et de la β 2-microglobuline, syndrome inflammatoire biologique) ;
- – conséquences du syndrome tumoral (insuffisance médullaire, présence de cellules lymphomateuses circulantes, anomalies des bilans hépatique et ionique avec stigmates de lyse biologique) .
- – désordres immunologiques associés (immunoglobuline monoclonale, anémie hémolytique auto-immune).

VIII.II.Classifications à but pronostic :

L'index pronostique internationalement reconnu pour l'étude des LNH est l'International Pronostic Index(IPI) [63]. Il repose sur cinq facteurs : l'âge, l'indice d'activité OMS, le stade d'Ann Arbor [64] le nombre de sites extra ganglionnaires et le taux de LDH.

Il a été ajusté sur l'âge [63], puis révisé en fonction des progrès thérapeutiques [65] et, plus récemment, ont été définis des index internationaux adaptés aux différents types histologiques[66],[67].

VIII.III.Index pronostic international : IPI

Cinq facteurs de risque cliniques :

- -Age $\geq$ 60ans .
- - Taux élevé de la LDH sérique.

- - Indice ECOG supérieur ou égale à 2 ou Karnowski inférieur ou égal à 70.
- -Ann Arbor : stade III ou IV.
- -Plus d'un site d'envahissement extra ganglionnaire.

La gravité de la maladie est en fonction du nombre de facteurs de risque.

Les fourchettes varient en fonction du type de lymphome ; pour les lymphomes agressifs par exemple, l'index se présente ainsi :

Score	IPI	RC	Survie à 5 ans
0-1	Faible	87%	73%
2	Intermédiaire faible	67%	51%
3	Intermédiaire élevé	55%	43%
4-5	Elevé	44%	26%

RC : réponse complète

Groupes de risque de l'International Pronostic Index(IP) des lymphomes agressifs.

VIII.IV. Facteurs pronostiques intervenant dans les lymphomes folliculaires :

Neuf facteurs pronostiques :

- -Présence de signes B (amaigrissement $\geq 10\%$ du poids du corps, présence d'une fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ pendant 15 jours ; présence de sueurs nocturnes abondantes).
- Grade ECOG Performance Status ≥ 2
- forte masse tumorale définie par une taille $\geq 7\text{cm}$ ou plus de 3 sites $\geq 3\text{cm}$.
- splénomégalie symptomatique (diamètre cranio-caudal $\geq 20\text{cm}$)
- épanchement des séreuses.
- syndrome compressif.
- ≥ 2 localisations extra nodales.
- $-\text{LDH} \geq \text{N}$; $\beta 2 \text{ } \mu\text{globuline} \geq 3\text{mg/l}$.

0	Activité normale
1	Présence de symptômes mais poursuite d'une activité ambulatoire
2	Incapacité à travailler. Alitement dans la journée moins de 50 % du temps
3	Alitement plus de 50 % du temps
4	Alitement permanent. Nécessité d'une aide Permanente

Tableau 6. Échelle ECOG d'activité (performance status).

IX. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

Les progrès effectués dans les vingt dernières années, en particulier en France grâce aux travaux du « Comité Lymphome » de la Société Française de lutte contre les Cancers de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE), permettent d'obtenir, grâce à la chimiothérapie, une guérison dans près de 90 % des cas, y compris dans les formes évoluées [68-74].

Cependant, de multiples complications peuvent mettre très rapidement en jeu le pronostic vital (en quelques jours ou quelques heures). La prise en charge initiale d'un LNH de l'enfant doit donc se concevoir en ayant la notion d'extrême urgence thérapeutique.

Des formes avec complications aiguës abdomino-pelviennes peuvent se rencontrer en pratique dans deux situations, souvent en milieu non spécialisé :

1) la tumeur est suspectée d'emblée et confirmée par échographie devant un syndrome de masse et/ou une complication à type de compression digestive ou urinaire pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale aiguë).

2) la tumeur est découverte lors d'une intervention en urgence pour un tableau abdominal aigu.

IX.I. Les moyens et indications :

A - Chimiothérapie

La chimiothérapie est le mot clé du traitement du LNH de l'enfant. C'est une tumeur tout à fait chimio-sensible. Les stratégies thérapeutiques sont différentes selon le type cellulaire du LNH.

A.1. Conduite de la chimiothérapie :

➤ Historique :

Le traitement des lymphomes de Burkitt repose sur des associations polychimiothérapiques intensives, et non pas sur l'utilisation de monochimiothérapies.

Peu de données sont disponibles sur l'activité des agents anticancéreux étudiés seuls dans les lymphomes de Burkitt sporadiques.

Il existe en revanche quelques données dans les formes endémiques.

Les agents testés les plus efficaces sont les agents alkylants (dont le cyclophosphamide : Endoxant) et le méthotrexate, qui forment la base des associations utilisées actuellement dans les traitements des lymphomes de Burkitt.

La stratégie de traitement de ces lymphomes repose sur l'utilisation d'associations polychimiothérapiques intensives et de durée brève.

Différentes associations sont utilisées dans les pays occidentaux, mais globalement leur schéma est identique, que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte.

Ces associations ont été développées par différents groupes, et semblent donner des taux de réponse et de guérison comparables.

Elles reposent d'ailleurs sur les mêmes médicaments délivrés selon des schémas voisins.

Le rationnel de ces protocoles repose sur l'expérience progressivement accumulée dans le traitement de cette maladie.

Un exemple peut être donné en suivant la chronologie et les avancées des protocoles de la SFOP (Société française d'oncologie pédiatrique).

La première étude rapportée montrait qu'avec un traitement de type COPAD (doxorubicine, vincristine, cyclophosphamide et prednisone), la survie était excellente dans les rares formes localisées et/ou réséquées en totalité, mais elle n'était que de 32 % dans les stades avancés (essentiellement avec une atteinte médullaire ou du système nerveux central).

L'introduction du méthotrexate à doses intermédiaires (3 g/m²) permit d'obtenir un taux de rémission durable et donc de guérison de plus de 70 % dans les formes avancées, mais les patients ayant une atteinte initiale du système nerveux central conservaient un pronostic défavorable (moins de 20 % de ces patients étaient guéris avec ce traitement).

L'utilisation de hautes doses de méthotrexate (8 g/m²) associées à un renforcement du nombre de ponctions lombaires (11 en tout) a permis d'obtenir un taux de guérison supérieur à 80 % chez ce type de patients.

Avec les associations chimiothérapiques actuelles, plus de 85 % des enfants atteints de lymphome de Burkitt, quel que soit le stade, obtiennent une rémission complète durable.

L'atteinte initiale du système nerveux central, l'âge (> 15 ans) et l'absence de chimiosensibilité évaluée d'emblée (réponse au septième jour de traitement) sont toujours des facteurs pronostiques défavorables.

Les résultats chez l'adulte avec les mêmes schémas de traitement sont moins bons, mais permettent néanmoins une guérison dans plus de 60 % des cas.

➤ *Principes du traitement :*

Le traitement actuel des lymphomes de Burkitt repose donc sur les principes suivants :

- en cas de forte masse tumorale au diagnostic, réduction tumorale avec une première chimiothérapie délivrée à des faibles doses pour ainsi mieux contrôler le syndrome de lyse induit par le traitement ;
- utilisation d'une chimiothérapie caractérisée par un traitement intensif du système nerveux central dans la plupart des cas (stades avancés selon la classification clinique) ;
- association de méthotrexate à haute dose, de cyclophosphamide et de cytarabine à haute dose dans les formes avancées de la maladie.

Les chimiothérapies sont délivrées dès la reconstitution hématologique des patients, et non pas à un rythme prédéfini.

Ce type de schéma tient compte de la cinétique de la prolifération tumorale (temps de doublement court des lymphomes de Burkitt) ;

– à la différence des autres lymphomes agressifs de l'adulte ayant des critères de mauvais pronostic au diagnostic, les chimiothérapies intensives avec réinjection de cellules hématopoïétiques ne semblent pas jouer un rôle dans le traitement des lymphomes de Burkitt dans la très grande majorité des cas.

En pédiatrie, il n'y a pas non plus de place pour cette procédure, sauf dans des cas très particuliers en cas de non-obtention d'une rémission complète lors du traitement de première ligne.

Dans le cas des patients en réponse partielle après traitement classique ou en rechute, le caractère chimiosensible de la maladie est essentiel pour obtenir un taux de rémission d'environ 50 % à 2 ans avec les hautes doses de chimiothérapie.

Dans le cas d'une maladie chimiorésistante, cette procédure thérapeutique n'est pas curative.

L'allogreffe de moelle n'a été que peu étudiée dans les lymphomes de Burkitt, mais les résultats ne semblent pas supérieurs à ceux des hautes doses de chimiothérapie avec réinjection de cellules autologues hématopoïétiques.

-Les lymphomes lymphoblastiques :

La chimiothérapie des lymphomes lymphoblastiques comprend un grand nombre de médicaments différents et commence par un traitement intensif au début qui se prolonge (1,5 à 2 ans). La prophylaxie neuro-méningée est systématique.

-Lymphomes à grandes cellules B :

Les lymphomes à grandes cellules B seront traités comme les lymphomes de Burkitt, avec une efficacité comparable.

-Lymphomes anaplasiques à grandes cellules :

Les lymphomes anaplasiques seront traités de manière intensive et assez courte avec des schémas proches de celui du traitement des lymphomes de Burkitt. La guérison est actuellement de 70 à 80%, même si le taux de rechute est de 30 à 50%.

-Lymphomes récidivants :

Compte tenu des taux de guérison actuellement élevés, il n'y a pas d'indication pour des chimiothérapies lourdes suivies d'une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques, chez des patients en première rémission. Les indications sont devenues très rares et limitées aux premières rémissions partielles et aux rechutes ayant répondu à un traitement de deuxième ligne.

A.2. Protocole utilisé dans le CHOP pour le traitement du lymphome non hodgkinien de Burkitt : Schéma de prise en charge détaillé :

PROTOCOLE GFAOP/LMB 2005 modifié (révisé en mars 2009)

A. Bilans demandés :

B. 1-bilan initial

-Diagnostic :

* Histoire et examen clinique complets (palpation d'une masse abdominale, examen des aires ganglionnaires, examen ORL complet si localisation ORL, examen des paires crâniennes, examen des testicules)

* Imagerie selon la localisation : l'échographie suffit si c'est une localisation abdominale, scanner si localisation ORL

N.B : mesurer les masses tumorales dans 2, ou si possible 3 dimensions.

* Confirmation du diagnostic de lymphome de Burkitt sur la biopsie d'une masse tumorale ou sur la cytologie d'un épanchement (pleuresie ou ascite), d'un frottis médullaire ou d'une masse tumorale. Pour les lymphomes abdominaux étendus, il faut éviter la laparotomie pour faire le diagnostic. La cytoponction suffit dans la majorité des cas.

- Bilan d'extension de la maladie :

* Bilan radiologique :

Radio du thorax

Echographie abdominale et rénale

radio du cavum de profil

échographie testiculaire

*Myélogramme (2 secteurs)

*Ponction lombaire avec glyccorachie, proteinorachie, numération cellulaire.

*Bilan biologique :

NFS, plaquettes

Ionogramme sanguin avec urée, créatininémie, calcémie, phosphorémie, acide urique, LDH, bilan hépatique avec transaminases et gammaGT.

Sérologie VIH, VHB, VHC

Bilan de crase

Examen parasitologique des selles

*Echographie cardiaque : évaluation de la fonction cardiaque :

2-Pendant le traitement

a- Surveillance du traitement Avant chaque début de cure de chimiothérapie, faire :

b- - Numération complète - ionogramme sanguin, urée ; créatinine, transaminases.

c- Surveillance tumorale

*Avant le début du COPADM1 à J7, pour évaluer la réponse de la préphase :

tous les sites tumoraux, doivent être évalués par les examens radiologiques et cytologiques initialement positifs

*avant chaque cure de chimiothérapie

-examen clinique

-surveillance de la réponse tumorale par échographie abdominale, échographie maxillaire, radiographie du thorax en fonction des lésions initiales.

*Après le CYM1 pour le groupe B et le CYVE2 pour le groupe C : tous les sites initialement positifs doivent être réévalués par les examens appropriés pour évaluer la RC.

En cas de masse résiduelle, un examen histologique est nécessaire pour déterminer si le patient est en RC ou a une tumeur viable (le dossier doit être obligatoirement discuté avec le médecin référent)

3- Bilan de fin de traitement :

A la fin du traitement, le patient doit être adressé à son médecin référent avec un bilan d'évaluation de tous les sites initialement atteints.

B. Protocole GFAOP/LMB 2005 ;

La classification en groupe thérapeutique dépend de la classification de Murphy.

Groupe A : stade I réséqués, stade II abdominaux : 2 cures COPAD

Groupe B : stade I et II non réséqués, stades III et stade IV (MO <25% et SNC négatif)

CPM

2 COPADM

2CYM

Groupe C : stade IV avec MO > 25% et/ou SNC positif

CPM

2 COPADM

2 CYVE

Séquence 1

Séquence 2

Séquence 3

Séquence 4

Schéma thérapeutiques selon le groupe :

1/ Groupe A : 2 COPAD

Le COPAD2 doit être débutée dès la récupération hématologique (PNN > 1000 et plaquettes > 100.000), en général mois de 21 jours après le COPAD1

Vincristine : 2mg/m² (max 2mg) J1 et J16

Endoxan : 250 mg/m²/12h J1, J2, J3

Adriamycine : 60 mg/m² J1

Prédnisone : 60mg/m² per os en 2 prises J1 à J5 puis arrêt sur 3 jours

Jours	1	2	3	4	5	6
Vincristine : 2mg/m ²	♠					♠
Endoxan : 250 mg/m ² /12h	♦ ♦	♦ ♦	♦ ♦			
Adriamycine : 60 mg/m ²	♣					
Prédnisone : 60 mg/m ² /j	• •	• •	• •	• •	• •	

2-Groupe B :

1/Préphase :

Endoxan : 10mg/kg/j J1, J2, J3

IT (MTX/HC) : selon l'âge J1

2/ induction : COPADM1 et COPADM2

Le COPADM 1 est débuté à J8 de la préphase

Vincristine : 2mg/m² (max 2mg) J1

Endoxan : 250 mg/m²/12h J2 , J3 , J4

Adriamycine : 60 mg/m² J2

Methotrexate HD : 3g/m² en perfusion de 3h J1

Ac folique : 15mg/m²/6h avec un total de 12 prises, à débiter à H24 du

MTX HD

Prédnisone : 60mg/m² per os en 2 prises J1 à J5 puis arrêt sur 3 jours

IT (MTX/HC) : selon l'âge J2 et J6

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Vincristine : 2mg/m ²	♠						
Endoxan : 250 mg/m ² /12h		♦ ♦	♦ ♦	♦ ♦			
Adriamycine : 60 mg/m ²		♣					
Méthotrexate HD : 3g/m ²	■						
Ac Folinique : 15mg/m ² /6h		a a a a	a a a a	a a a a			
Prednisone : 60 mg/m ² /j	• •	• •	• •	• •	• •	Arrêt	Sur 3 j
MTX + HC IR		▽				▽	

Le COPADM 2 est débuté dès récupération hématologique (PNN> 1000 et plaquettes > 100.000) à partir de J18 de la cure DOPADM1 (entre J18 et J21)

Vincristine : 2mg/m² (max 2mg)

J1

Endoxan : 250 mg/m²/12h

J2, J3, J4

Adriamycine : 60 mg/m²

J2

Methotr  xate HD : 3g/m² en perfusion de 3h

J1

Ac folique : 15mg/m²/6h avec un total de 12 prises,    débuter    H24 du
MTX HD

Prédnisone : 60mg/m² per os en 2 prises

J1    J5 puis arrêt sur 3

jours

IT (MTX/HC) : selon l'âge

J2 et J6

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Vincristine : 2mg/m ²	♠						
Endoxan : 250 mg/m ² /12h		♦ ♦	♦ ♦	♦ ♦			
Adriamycine : 60 mg/m ²		♣					
Méthotrexate HD : 3g/m ²	■						
Ac Folinique : 15mg/m ² /6h		a a a a	a a a a	a a a a			
Prednisone : 60 mg/m ² /j	• •	• •	• •	• •	• •	Arrêt	Sur 3 j
MTX + HC IR		▽				▽	

3/ consolidation : CYM1 et CYM2

Le CYM1 est débuté dès récupération hématologiques (PNN> 1000 et plaquettes > 100.000)    partir de J18 de la cure COPADM2 (entre J18 et J21)

Methotr  xate HD : 3g/m² en perfusion de 3h

J1

Ac folique : 15mg/m²/6h avec un total de 12 prises, à débiter à H24 du
MTX HD

Cytarabine : 100mg/m² en perfusion de 24h J2 à J6

Methotrexate IR : 15 mg (dose en fonction de l'âge) J2

IT (MTX/HC) : selon l'âge J2

IT (ARA/HC) : selon l'âge J7

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Méthtrexate : 3g/m ²	■						
Ac Folinique : 15mg/m ² /6h		a a a a	a a a a	a a a a			
Cytarabine : 100 mg/m ²							
MTX + HC IR		▽					
ARAC + HC IR							▽

Evaluation : toute masse résiduelle > 5 cm à la sortie d'aplasie du CYM1
doit être enlevée.

Si histologie négative : continuer avec le CYM2

Si histologie positive : traitement selon le groupe C à partir du CYVE1

Le dossier doit être obligatoirement discuté avec le médecin référent

Le CYM2 est débuté dès récupération hématologiques (PNN> 1000 et
plaquettes > 100.000) à partir de J18 de la cure CYM2 (entre J18 et J21)

Methotrexate HD : 3g/m² en perfusion de 3h J1

Ac folique : 15mg/m²/6h avec un total de 12 prises, à débiter à H24 du
MTX HD

Cytarabine : 100mg/m² en perfusion de 24h J2 à J6

Methotrexate IR : 15 mg (dose en fonction de l'âge) J2

IT (MTX/HC) : selon l'âge J2

IT (ARA/HC) : selon l'âge J7

Jours	1	2	3	4	5	6	7
Méthotrexate : 3g/m ²	■						
Ac Folinique : 15mg/m ² /6h		a a a a	a a a a	a a a a			
Cytarabine : 100 mg/m ²							
MTX + HC IR		▽					
ARAC + HC IR							▽

B. La Place de la chirurgie :

La place curative de la chirurgie n'existe pas clairement dans cette maladie systémique, comme cela est le cas pour tous les lymphomes agressifs.

La chirurgie ne doit pas retarder la chimiothérapie, et la résection complète de la tumeur n'est plus actuellement utile vu l'efficacité des chimiothérapies.

La résection complète des masses résiduelles après chimiothérapie ne semble pas avoir d'intérêt curatif.

Sa place est limitée :

- à la biopsie, permettant en même temps l'ablation complète d'une tumeur très localisée qui bénéficiera ultérieurement d'un traitement peu intensif,
- à l'ablation éventuelle d'une masse résiduelle lors d'un bilan de rémission, pour faire la part entre une tumeur nécrosée et un reste de cellules tumorales actives,

- au traitement d'une complication chirurgicale abdominale.

Ainsi la prise en charge chirurgicale initiale d'un lymphome de l'enfant doit se concevoir en ayant la notion d'extrême urgence thérapeutique. Des formes avec complications aiguës abdomino-pelviennes peuvent se rencontrer en pratique dans deux situations, souvent en milieu non spécialisé :

1. la tumeur est suspectée d'emblée et confirmée par échographie devant un syndrome de masse et/ ou une complication à type de compression digestive ou urinaire pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale aiguë) .
2. la tumeur est découverte lors d'une intervention en urgence pour un tableau abdominal aigu.

Dans tous les cas, une prise en charge initiale adaptée doit permettre de poser un diagnostic en urgence (elle inclut donc la gestion optimale des prélèvements tumoraux) mais également de traiter une complication chirurgicale sans compromettre ni retarder le début aussi précoce que possible de la chimiothérapie dans un centre de cancérologie pédiatrique.

- **Tableau clinique d'urgence abdominale**

C'est le mode de révélation d'une tumeur sous-jacente non connue, dans au

La tumeur est localisée à la jonction iléocæcale dans 85 à 92 % des cas [76-78, 96].

L'invagination intestinale aiguë (IIA) en est le mode révélateur le plus fréquent, suivi par les syndromes douloureux pseudo-appendiculaires de la fosse iliaque droite (FID) [78-83]. (L'âge de l'enfant (souvent supérieur à 3 ans) est trop élevé pour une IIA idiopathique fonctionnelle et une origine tumorale doit être suspectée).

Ces tableaux peuvent conduire parfois à un geste chirurgical sans imagerie préalable, mais une échographie diagnostique est maintenant pratiquée dans la majorité des syndromes douloureux abdominaux.

Dans la majorité des cas, l'échec de la désinvagination par lavement conduit à une intervention chirurgicale en urgence.

Ces formes cliniques qui se manifestent de façon précoce permettent de diagnostiquer des tumeurs localisées et de petit volume [102].

L'exérèse radicale d'une petite tumeur limitée à la paroi digestive (stades II de la classification de Murphy) est ainsi possible dans 19 à 54 % des cas grâce à une résection intestinale limitée [75-77].

L'exérèse (courte zone d'iléon ou au maximum résection iléo-cæcale) ne doit être réalisée que si elle est facile, sans dissection complexe ou risquée et sans stomie de protection.

Une hémicolectomie droite est à proscrire et il faut alors se limiter à des biopsies.

Avec plus de 95 % de survie des patients après exérèse complète dans toutes les séries récentes publiées, le pronostic excellent autorise une chimiothérapie allégée d'environ 6 semaines, sans prophylaxie méningée [103].

Les perforations digestives avec péritonite sont beaucoup plus rares, y compris dans les formes abdominales étendues. Elles peuvent intéresser tout le tube digestif mais les atteintes oesophagiennes et rectales sont exceptionnelles [98].

• **Syndrome de masse et/ou complication de type compressif**

La croissance rapide, en quelques jours ou quelques semaines, d'une tumeur intrapéritonéale alors facilement détectée par la clinique doit faire suspecter en premier lieu un LNH.

L'échographie le confirme en montrant une tumeur unique ou plurilobée à point de départ digestif souvent associée à une ascite.

Elle cherche d'autres localisations abdominales et d'éventuelles compressions notamment des voies urinaires. Le transfert de l'enfant, en urgence, en milieu spécialisé d'oncologie pédiatrique s'impose dès que le diagnostic de lymphome est suspecté.

Devant ce tableau de tumeur abdominale étendue, seuls des gestes à visée diagnostique permettant d'obtenir suffisamment de matériel tumoral sont alors à envisager.

La chirurgie d'exérèse extensive ou de réduction tumorale n'a aucune indication [75-79, 82, 84-91, 96].

Si elle est possible, la ponction d'ascite est souvent suffisante.

Pour le prélèvement des localisations profondes, la ponction-biopsie à l'aiguille est la méthode de choix [61]. Elle s'effectue par voie transcutanée,

sous repérage par échographie ou par tomodensitométrie selon la topographie et le volume de la tumeur. L'abord en laparoscopie ou par mini-laparotomie n'est indiqué que lorsque l'abord percutané est impossible.

En cas de compression des voies biliaires ou urinaires, le rôle du chirurgien est essentiel car un drainage en urgence permet un démarrage rapide du traitement grâce à la normalisation des fonctions hépatiques ou rénales. Les techniques de drainage percutané ou endoscopique sont privilégiées : dérivation biliaire trans-hépatique, pose de sonde urétérale type « double J » par cystoscopie, à préférer à la néphrostomie percutanée [92, 93, 99].

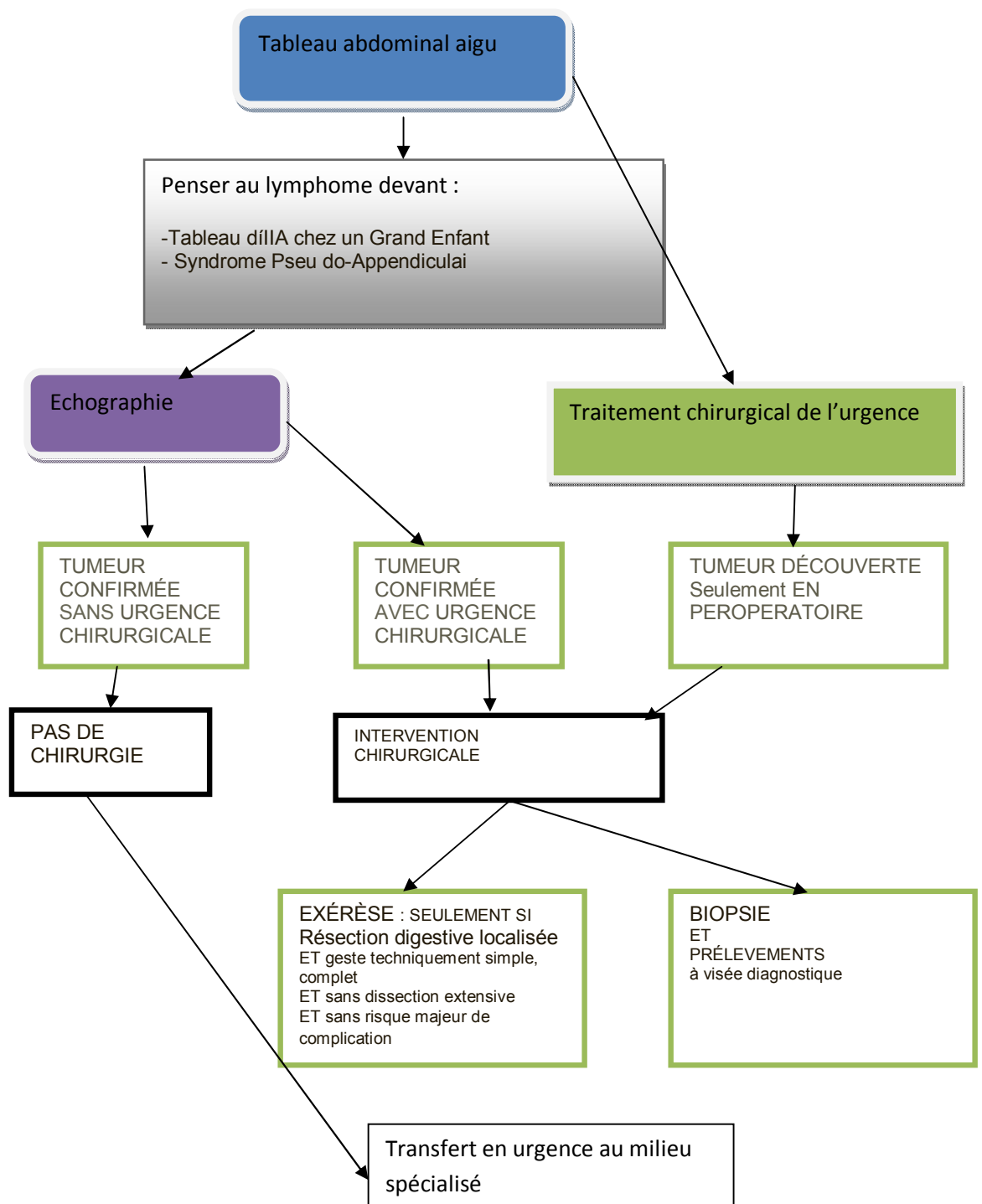


Figure 14 : Arbre décisionnel pour un syndrome abdominal aigu
(IIA : invagination intestinale aiguë).

C. Radiothérapie

Les lymphomes, surtout les lymphomes non Burkitt, sont des tumeurs radio-sensibles. Cependant, la radiothérapie n'a plus sa place dans leur traitement. Il s'agit d'une thérapeutique locale dans une maladie potentiellement ou effectivement générale, qui ajoute au traitement une toxicité immédiate et à long terme.

Il reste de très rares indications de la radiothérapie : irradiation d'une masse persistante dans le médiastin, irradiation du système nerveux central en cas d'atteinte méningée initiale.

Ces deux modalités thérapeutiques ont été utilisées dans les lymphomes de Burkitt, et leur rôle reste accessoire vu les excellents résultats des associations chimiothérapiques actuelles dans ces lymphomes.

Ces traitements locaux ne s'adressent jamais à des formes étendues, et leur rôle curatif reste très limité.

Selon une compilation de huit études de patients présentant des formes localisées traitées par l'association de radiothérapie et de monochimiothérapie, le taux de guérison était de 18 %, alors qu'actuellement celui-ci est supérieur à 90 % avec les protocoles récents de polychimiothérapie.

L'utilisation de la radiothérapie après chimiothérapie a été peu étudiée, mais les études publiées confirment l'augmentation de la toxicité de cette association sans réel bénéfice démontré.

Il semble donc que la place de la radiothérapie reste limitée à des cas particuliers de complications aiguës, ou à des localisations « sanctuaires » (compression médullaire ou atteinte testiculaire) sans que son intérêt, même dans ces cas, ait été formellement démontré dans les lymphomes de Burkitt.

La radiothérapie délivrée selon des schémas fractionnés classiques se heurte de plus à la cinétique de croissance rapide de ces lymphomes.

La radiothérapie hyperfractionnée n'est pas encore bien évaluée.

D. Anticorps monoclonaux :

L'introduction des anticorps monoclonaux et plus particulièrement du rituximab dans l'arsenal thérapeutique des lymphomes [104] a sensiblement modifié la prise en charge thérapeutique des patients.

D.1. Rituximab :

le premier anticorps monoclonal à avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM), d'abord dans les lymphomes folliculaires réfractaires ou en seconde rechute puis dans les LBDGC CD20+ en association avec une chimiothérapie de type Chop.

L'utilisation première de cet anticorps chimérique dans les LBDGC a été faite en monothérapie chez des patients en rechute ou réfractaires avec des taux de réponse globale autour de 30 % [105]. Par la suite, l'intérêt de l'association chimiothérapie (Chop) et rituximab a été démontré dans une étude de phase II dans laquelle 33 patients avec un LBDGC et non traités antérieurement ont reçu du rituximab à J-2 d'une chimiothérapie par Chop pour un total de 6 cures [106]. Dans cette étude, le taux de réponse globale est de 94 % (31 patients) dont 61 % (20) de RC.

L'étude du Gela a été la première à comparer 8 cycles de Chop21 seul à l'association Chop21 + rituximab. Les résultats publiés confirment l'intérêt de l'association à la fois sur le taux de RC et sur la survie globale [107, 108].

Une autre étude américaine s'adressant à la même catégorie de patients âgés a confirmé les bons résultats de l'association R-Chop sur la PFS mais pas sur la survie globale [109].

Ces résultats doivent cependant être interprétés prudemment car d'une part le schéma d'administration du rituximab diffère de celui utilisé dans l'étude du Gela et d'autre part les patients répondeurs au traitement d'induction font l'objet d'une deuxième randomisation entre un traitement de maintenance par rituximab ou non.

L'analyse détaillée semble montrer que les patients qui reçoivent le rituximab en traitement d'induction n'en tirent aucun bénéfice en traitement de consolidation et qu'une analyse pondérée des deux groupes (R-Chop *versus* Chop) laisse apparaître un avantage en termes de survie globale en faveur de l'association Chop plus rituximab.

Les résultats de l'étude Ricover rapportés par Pfreundschuh lors du congrès 2005 de l'ASH (American Society of Hematology) [110] démontre en effet :

1) que le rituximab associé au Chop améliore les réponses, confirmant ainsi les résultats des études antérieures

2) que 6 R-Chop14 + 8 rituximab sont équivalents à 8 R-Chop14, ce qui limiterait la morbidité et la mortalité liées aux complications à long terme des anthracyclines en particulier.

L'intérêt du rituximab en association avec une chimiothérapie de type Chop chez les patients jeunes (< 60 ans) avec un LBDGC est tout naturellement posé.

D.2. Rituximab et lymphomes folliculaires

L'expérience du rituximab dans les LMNH s'est d'abord forgée dans les LF où les premières études, en particulier l'étude pivot de phase II sur 166 patients avec un lymphome indolent réfractaire ou en rechute traitées par 4 perfusions hebdomadaires de rituximab, rapportent des taux de réponse de près de 50 % et des durées médianes de réponse sans progression supérieures à 1 an chez les patients répondeurs [112]. Ces résultats combinés à la très faible toxicité hématologique du rituximab ont conduit à l'associer à la chimiothérapie. Les premiers résultats d'une étude de phase II testant l'association de l'anticorps monoclonal au Chop montrent des taux de RC de près de 60 %, durables avec le temps [113, 114].

Plusieurs autres études de phase II testant la combinaison du rituximab à d'autres chimiothérapies (fludarabine seule ou associée, CVP,...) ont confirmé à la fois la supériorité de la réponse lorsque le rituximab est associé à la chimiothérapie, la durée de la réponse et l'absence de toxicité cumulative.

Depuis, ces résultats ont été largement reproduits sur plusieurs études de phase III, confirmant ainsi non seulement l'allongement de la PFS [135, 136] mais aussi de la survie globale [115] chez des patients antérieurement traités.

L'incorporation du rituximab dans les traitements de première ligne a donc été fort logiquement l'étape suivante et plusieurs études ont à l'heure actuelle un recul suffisant pour avoir une significativité statistique concernant la réponse et la PFS [137, 138]. L'étude pivot du rituximab en première ligne [140] a inclus 321 patients naïfs avec une maladie de stade III-IV. L'actualisation des données rapportée au dernier congrès de l'ASH montre une confirmation des résultats et sur la durée de rémission et sur la progression : avec un suivi médian de 42 mois, le temps avant second traitement est de 46 mois avec le R-CVP *versus* 12 mois pour le CVP ($p < 0,0001$). Bien qu'elle ne soit pas atteinte, la survie médiane est estimée à 89 % pour R-CVP et à 81 % pour CVP ($p = 0,05$). Le bénéfice du rituximab est retrouvé quel que soit le FLIPI (IPI appliqué aux lymphomes folliculaires) des patients.

L'amélioration des réponses et de la durée de la rémission sous rituximab a été sans aucun doute une avancée significative dans le traitement de LF. Cela se traduit-il pour autant par un allongement de la survie sans maladie dans ce type d'hémopathie où les rechutes restent une préoccupation majeure ? L'intérêt de l'interféron alpha (IFNa) a été rapporté par le GELF (Groupe d'étude des lymphomes folliculaires) qui a montré pour la première fois une augmentation significative à la fois de l'EFS et de la survie globale [133]. Toutefois, ces résultats n'ont pas été reproduits. De plus, une méta-analyse suggère que le bénéfice apporté par l'IFNa semble lié à son utilisation en association à la

chimiothérapie initiale plutôt qu'en traitement d'entretien [12]. Enfin, les difficultés liées à la tolérance et aux inconvénients du schéma d'administration (3 fois par semaine) puis l'avènement du rituximab ont fait perdre à l'IFNa son éventuel intérêt.

L'efficacité antitumorale du rituximab démontrée dans les LF d'une part et sa très faible toxicité d'autre part ont naturellement conduit à son utilisation en traitement de maintenance.

Le premier essai prouvant l'intérêt du traitement d'entretien a été rapporté par Ghielmini qui a traité 60 patients en première ligne par du rituximab en induction classique (4 doses hebdomadaires) suivi d'un entretien avec 4 doses tous les 6 mois [116]. Le traitement d'entretien a permis une majoration du taux de réponse de 47 à 73 % avec une PFS de 34 mois.

Une deuxième étude conduite par l'EORTC a inclus 475 patients en rechute d'un LF, non traités antérieurement par

anthracyclines [136]. Il s'agissait d'un protocole prospectif avec une randomisation initiale entre Chop21 *versus* R-Chop21 puis une seconde randomisation chez les patients en réponse (au moins partielle) entre un traitement d'entretien par rituximab tous les 3 mois ou une simple observation. Trois cent trente-quatre patients ont ainsi été randomisés pour la maintenance. Les résultats confirment :

1. que le bras R-Chop21 est supérieur au bras sans rituximab en termes de réponse (85 *versus* 73 % dont 29 % de RC *versus* 16 %),
2. que le rituximab en maintenance augmente la PFS avec une médiane de 51,6 mois (*versus* 15 dans le bras observationnel).

Fait très intéressant, cet essai confirme également les résultats d'une étude allemande qui souligne l'intérêt du rituximab sur la durée de rémission qui reste significativement plus allongée, même chez les patients ayant reçu l'anticorps monoclonal pendant la phase d'induction [117]. Ces résultats ont permis de valider cette année l'indication du rituximab en « *traitement d'entretien chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans Mabthera®* ».

À la question de l'intérêt du traitement d'entretien par rituximab après un traitement de première ligne associant chimiothérapie et rituximab, on est tenté de répondre par l'affirmative.

Toutefois, il faut rester prudent avant de conclure hâtivement et la confirmation viendra très certainement de l'essai international de phase III (Prima) actuellement en cours.

Quant au schéma d'administration du rituximab lors de l'entretien, plusieurs modalités sont possibles que ce soit 4 perfusions hebdomadaires tous les 6 mois pendant 2 ans (États- Unis) ou une perfusion tous les 2 ou 3 mois comme cela est fait dans les essais européens. Ce qui est sûr c'est que les données pharmacocinétiques du rituximab [118] ont permis de montrer qu'un taux résiduel médian de 25 lg/ml à 3 mois est présent chez les patients répondeurs et qu'un schéma d'administration trimestrielle maintiendrait la concentration sérique du rituximab à ce taux là.

D.3. Autres anticorps monoclonaux

D'autres anticorps monoclonaux sont actuellement utilisés dans l'arsenal thérapeutique des LMNH.

✓ *HuMax-CD20* HuMax-CD20 est un nouvel anticorps monoclonal de type IgG1 complètement « humanisé » qui, comme le rituximab, cible également l'antigène CD20 mais au niveau d'un site distinct.

✓ *Anti-Hu1D10 (apolizumab) [140]*

L'Hu1D10 est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se lie à la chaîne b du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA-DR) : 70 % des personnes portent l'antigène cible essentiellement au niveau des cellules B circulantes.

□ *Campath-1H (alemtuzumab) [119,140]*

L'alemtuzumab est un anticorps humanisé de type IgG1K capable de reconnaître l'antigène CD-52 exprimé sur les lymphocytes B et T normaux et tumoraux ainsi que sur d'autres cellules comme les monocytes et macrophages mais non sur les progéniteurs hématopoïétiques.

E. Radio-immunothérapie (RIT)

L'avènement des anticorps monoclonaux a incontestablement transformé le pronostic des LMNH avec une augmentation significative des taux de réponse et de survie sans progression et peut-être même de la survie globale, que ce soit pour les lymphomes indolents ou agressifs.

Cependant, les rechutes existent et, si certains patients tirent bénéfice d'un second traitement par rituximab, beaucoup vont rechuter à nouveau ou deviennent réfractaires [112,140]. Afin de potentialiser leur effet cytotoxique, les anticorps monoclonaux sont couplés à un radioélément permettant d'accroître leur effet antitumoral intrinsèque qui repose sur l'activation des mécanismes de défense du système immunitaire ou l'induction apoptotique. L'incorporation de ces radioéléments comme l'⁹⁰yttrium ou l'¹³¹iode augmente significativement la réponse tumorale en raison de la radiosensibilité élevée des cellules lymphomateuses en délivrant une dose de radiothérapie directement au contact de la tumeur tout en évitant d'irradier les organes de voisinage.

À l'heure actuelle, deux produits sont disponibles en clinique, le tositumomab ou Bexxar® (Glaxo-Smithkline), utilisé principalement aux États-Unis, et l'ibritumomab tiuxetan ou Zevalin® (Schering) seul disponible en France. Le tositumomab est couplé avec l'iode¹³¹ qui délivre un rayonnement β et γ et nécessite à la fois un calcul dosimétrique avant traitement et une isolation en service spécialisé afin de protéger du rayonnement émis par les rayons γ .

L'ibritumomab tiuxetan est plus facile d'utilisation car couplé à l'⁹⁰yttrium qui possède un très faible rayonnement et de ce fait ne nécessite ni calcul de dose aux posologies habituellement employées ni isolement. L'effet antitumoral accru s'explique par l'association de mécanismes de cytotoxicité immunologique et radiobiologique et par la possibilité d'une irradiation de cellules tumorales contiguës non directement ciblées par l'anticorps monoclonal.

Ces conjugués radio-isotopiques ont donc été utilisés dans diverses études de phase I et II permettant de déterminer la dose thérapeutique efficace ainsi que les toxicités potentielles. Parmi celles-ci, l'effet myélo-suppresseur est certainement le plus important, survenant souvent à distance du traitement contrairement à ce qui est observé avec la chimiothérapie. Malgré cela, les complications infectieuses demeurent relativement faibles [141].

Dans notre série :

La chimiothérapie était le traitement de première intention, le protocole utilisé était celui de LMB 2001

X. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

La surveillance se base sur des éléments cliniques et para-cliniques. Elle comporte une surveillance à court terme permettant d'évaluer l'efficacité thérapeutique et de rechercher des signes de toxicité liés au traitement et une surveillance à long terme à la recherche d'une éventuelle rechute et de complications tardives dues au traitement.

X.I Surveillance à court terme

X.I.A. Evaluation de la réponse tumorale

L'évaluation de la réponse tumorale se fait à la fin de chaque cure de chimiothérapie afin d'apprécier l'évolution de la tumeur. Elle est essentiellement clinique, se basant sur un examen physique complet avec évaluation de tous les sites tumoraux et leurs mensurations. Ces dernières seront alors comparées aux mesures précédant le traitement.

L'évaluation de la réponse tumorale s'appuie également sur un bilan para-clinique orienté, se basant sur les paramètres initialement anormaux.

➤ La rémission complète

Elle est définie comme la disparition complète de toutes les anomalies initiales, confirmée par un examen clinique, radiologique et biologique.

➤ La rechute :

Elle est définie comme la réapparition d'une masse tumorale après l'obtention de la rémission complète.

➤ La rémission partielle :

Elle est définie comme une réduction incomplète, supérieure à 50% du volume tumoral.

➤ L'évolutivité :

Elle correspond à une réduction du volume tumoral inférieure à 50% ou à l'apparition de nouvelles masses au cours du traitement.

X.I.B. Surveillance de la toxicité

La toxicité médicamenteuse est recherchée au cours et au décours de chaque cure par un examen clinique évaluant l'état général du patient, et par des examens para-cliniques notamment l'hémogramme, le dosage des transaminases, de la créatinémie... Cette toxicité est évaluée selon l'échelle de l'organisation mondiale de la santé (OMS) (Annexe 5).

X.II. Surveillance à long terme

Elle recherche une éventuelle rechute après obtention de la rémission complète. Elle est réalisée au cours des consultations de surveillance et est basée sur un examen clinique complet insistant sur les localisations tumorales initiales et sur des examens biologiques et radiologiques. La surveillance à long terme permet également de rechercher des signes de toxicité tardive de la chimiothérapie.

XI.L'évolution :

L'évolution sous chimiothérapie a été observée par échographie, et NFS

Dans les 4 cas étudiés, appart un seul décès on note une rémission noté avec régression de l'épaississement digestif sur les bilans échographiques de contrôle.

Tous les patients ont été mis en rémission complète. Elle a été obtenue après 1 mois de chimiothérapie chez 1 patient et après le 4 mois chez 2 autres patients.

Aucune rechute n'est observée avec un recul de 7ans pour un patient et 8 ans pour le second et le 3^{ème}.

Par ailleurs, on note des complications digestives qui ont mené au traitement chirurgical

Dans le cas de M.I : fibrose post-chimiothérapie, avec estomac de stase

Dans les autre cas : syndrome pré-occlusifs l'indication chirurgicale donc a été posée devant les complications citées dessus

Le traitement chirurgical :

Etait indiqué devant un syndrome occlusif dans 3 cas et une fibrose post-chimiothérapie dans l'autre cas :

Indication : Sténose digestive post-chimiothérapie (LMNH de Burkitt) chez un enfant de 3ans et demi au 4^{ème} mois de chimiothérapie.

Technique : Incision trans-ombilicale gauche

Indication : syndrome pré-occlusif au 4^{ème} mois de la chimiothérapie.

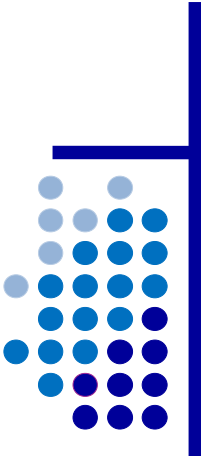
Indication : enfant de 5 ans et demi qui présente depuis 6 mois des douleurs abdominales avec plusieurs épisodes occlusifs sur lymphome de Burkitt second look au 5^{ème} mois de chimiothérapie.

Technique : Petite laparotomie à cheval sur l'ombilic.

Indication : Lymphome grélique avec épisodes occlusifs chez un enfant de 7ans et demi à un mois de la chimiothérapie.

Technique : résection tumorale avec anastomose término-terminale.

Laparotomie médiane à cheval sur l'ombilic.



Conclusion

Les LMNH abdominaux de l'enfant sont classés dans le groupe des lymphomes de haut grade de malignité. Ces tumeurs sont fréquentes. Leur pronostic a été considérablement amélioré par les protocoles de polychimiothérapie actuels. Les excellents résultats du traitement des lymphomes abdominaux de l'enfant sont l'un des plus grands succès de la cancérologie pédiatrique des trente dernières années.

Le pronostic global dépend en grande partie de la qualité de la prise en charge initiale de ces patients, qui se présentent toujours en situation d'urgence et souvent en dehors de centres de référence. La chirurgie d'exérèse extensive ou de réduction tumorale n'apporte aucun bénéfice dans le traitement de ces tumeurs très chimio-sensibles. Bien au contraire, elle est source de complications qui retardent le traitement médical et en majorent les risques : toute chirurgie majeure est donc à proscrire.

Si le LNH est évoqué et que les conditions logistiques le permettent, il est recommandé que l'indication et les modalités des premiers gestes diagnostiques ou thérapeutiques soient décidées par concertation pluridisciplinaire, impliquant une équipe spécialisée dans la prise en charge des cancers de l'enfant.



Résumés

Titre : lymphome digestif de l'enfant.

Auteur: Mr Mohamed Achraf GROHS.

Mots clés : lymphome malin non hodgkinien – Burkitt – invagination intestinale- chirurgie.

Rapporteur : Pr. M. KISRA.

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) sont des tumeurs malignes développées à partir des cellules lymphoïdes. Ils représentent le 3^e cancer de l'enfant après les tumeurs cérébrales et les leucémies. La localisation abdominale représente 45% des cas. Le but de ce travail est d'établir une étude descriptive des lymphomes digestifs de l'enfant en détaillant le traitement chirurgical.

Il s'agit d'une étude rétrospective, menée au sein de l'hôpital d'enfants à Rabat au service de chirurgie viscérale infantile en collaboration avec CHOP portant sur 4 cas de lymphome digestif de l'enfant chez qui un traitement chirurgical a été réalisé durant une période de 11 ans allant de 2000 au 2011.

Nous rapportons 4 cas de lymphome digestif qui ont posé une indication au traitement chirurgical, l'âge allant de 3 à 7 ans, hospitalisé pour masse abdominale dans 3 cas, et pour douleur abdominale dans le cas restant.

En association à la chimio-thérapie, l'indication de la chirurgie a été posée devant un syndrome occlusif dans les 3 premiers cas et pour sténose digestive post-chimiothérapie dans le 4^{ème} cas.

Dans les 4 cas étudiés, apart un seul décès, tous les patients ont été mis en rémission complète.

Aucune rechute n'est observée avec un recul de 7ans pour un patient et 8 ans pour le second et le 3^{ème}.

Les progrès effectués dans les vingt dernières années, en particulier ceux de la chimiothérapie, permettent de guérir près de 90 % des enfants porteurs de lymphomes non-Hodgkiniens, y compris dans les formes évoluées. Les localisations abdominales, les plus fréquentes, sont dominées par les lymphomes de type Burkitt ou apparentés. La prise en charge initiale doit se concevoir dans un contexte d'extrême urgence, de multiples complications pouvant mettre en jeu, en quelques jours ou même quelques heures, le pronostic vital.

Abstract

Title: Gastrointestinal lymphoma of children.

Author: Mr. Mohamed Achraf Grohs.

Keywords: malignant lymphoma - Burkitt - intussusception-surgery.

Rapporteur: Prof. M. Kisra

Malignant non-Hodgkin lymphoma (NHL) are malignant tumors developed from lymphoid cells. They represent the third childhood cancer after leukemia and brain tumors. Abdominal localization represents 45% of cases.

The aim of this study is to establish a descriptive study of digestive lymphomas of the child detailing the surgical treatment.

This is a retrospective study in children's hospital in Rabat, Infantile visceral surgery department in collaboration with CHOP on 5 cases of gastrointestinal lymphoma in children in whom a surgical treatment was performed during a 11-years period from 2000 to 2011.

We report 4 cases of gastrointestinal lymphoma who posed an indication for surgical treatment, age ranging from 3 to 7 years, hospitalized for abdominal mass in 3 cases, and abdominal pain in the remaining case.

In combination with chemotherapy, the indication for surgery was laid before a bowel obstruction in the first 3 cases and digestive stenosis post-chemotherapy in the fourth case. In the four cases studied, only one death apart all patients were in complete remission. No relapse was observed with a decrease of 7 years for a patient and 8 years for the second and third.

Over the past two decades, dramatic improvements in the treatment of children with Non-Hodgkin's Lymphoma have led to cure rates close to 90%, even in advanced-stage disease.

The most frequent localization is abdominal, where Burkitt or Burkitt-like subtypes are predominant. Initial management often occurs in the setting of a urgent surgical oesointervention where multiple complications may gravely threaten prognosis within days or even hours.

ملخص

العنوان: سرطان الغدد الليمفاوية للجهاز الهضمي للطفل.

المؤلف: السيد محمد أشرف كروس.

كلمات البحث: سرطان الغدد الليمفاوية الخبيثة - بيركيت - انغلاف الجراحة.

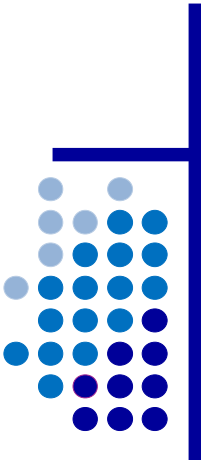
المقرر: الأستاذ الدكتورم. كسرى.

سرطان الغدد الليمفاوية (NHL) خبيث غير هودجكين والأورام الخبيثة المتقدمة من الخلايا الليمفاوية. أنها تمثل في مرحلة الطفولة المركز الثالث بعد سرطان اللوكيميا وأورام الدماغ . الاصابة في البطن يمثل 45 ٪ من الحالات.

من هذه الدراسة هو وضع دراسة وصفية للمفومات في الجهاز الهضمي للطفل مع تفاصيل العلاج الجراحي.

هذه دراسة ذات أثر رجعي في مستشفى الأطفال في الرباط، الطفولي قسم جراحة الأحشاء وذلك بالتعاون مع CHOP في 5 حالات من سرطان الغدد الليمفاوية المعوية في الأطفال الذين تم إجراء العلاج الجراحي خلال فترة 11 سنوات من 2000 إلى 2011.

سنقدم تقريراً 4 حالات ليمفوما المعدة والأمعاء الذي يشكل مؤشراً لجراحي العمر، وعلاج تتراوح ما بين 3 إلى 7 سنوات، لكتلة في البطن في 3 حالات، وآلام في البطن في حالة المتبقية. بالاشتراك مع العلاج الكيميائي، وضعت إشارة لعملية جراحية قبل انسداد الأمعاء في الحالات 3 الأولى وضيق في الجهاز الهضمي في مرحلة ما بعد العلاج الكيميائي في الحالة الرابعة. في الحالات الأربع التي تمت دراستها، وكانت وفاة واحدة فقط بعيداً عن المرضى في حالة جيدة. لم يلاحظ أي انتكاس وذلك بانخفاض قدره 7 سنوات للمريض و 8 سنوات للثاني والثالث. التقدم المحرز في السنوات العشرين الماضية، وخصوصاً تلك التي يمكن من العلاج الكيميائي علاج حوالي 90 ٪ من الأطفال الذين يعانون من سرطان الغدد الليمفاوية غير هودجكين، بما في ذلك في مرحلة متقدمة. مواقع في منطقة البطن، في أغلب الأحيان، والتي تهيمن عليها ينفوما بيركيت أو ذات الصلة. ينبغي أن يفهم على إدارة الأولي في سياق الضرورة القصوى، قد تنطوي على تعقيدات متعددة، في غضون بضعة أيام أو حتى ساعات، التي تهدد الحياة.



Bibliographie

- [1] **Potet F et al.** Histopathologie du tube digestif collection d'histopathologie (Masson) 1987 ; 288-289 ; 295-302
- [2] **Bernard J, Lévy J.P et al.** Hématologie collection Masson 1998 ; 217-227
- [3] **J-Pierre Dadoune et all.** Histologie.
- [4] **Berry CL, van Den Tweel JG.** Spleen, lymph nodes and immunoreactive tissues. *In* : Berry CL, ed. Paediatric pathology. London : Springer-Verlag, 1996.
- [5] **Wright D, McKeever P, Carter R.** Childhood non-Hodgkin lymphomas in the United Kingdom : findings from the UK Children's Cancer Study Group. *J Clin Pathol* 1997 ; 50 : 128-34.
- [6] **Patte C.** Lymphomes non hodgkiniens de l'enfant. *In* : Solal-Céligny P, Brousse N, Fermé Ch, Gisselbrecht Ch, Reyes F, Coiffier B, eds. Lymphomes. Lymphomes non hodgkiniens – Maladie de Hodgkin. Paris : Frison-Roche, 1997.
- [7] **Perkins SL.** Work-up and diagnosis of pediatric non-Hodgkin's lymphomas. *Pediatr Devel Pathol* 2000 ; 3 :374-90.
- [8] **Greenberg ML, Barr RD, DiMonte B, McLaughlin E,Greenberg C.** Childhood cancer registries in Ontario,Canada: lessons learned from a comparison of two registries. *Int J Cancer* 2003 ; 105 : 88-91.
- [9] **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.

- [10] **Gray ES, Smith NM.** Paediatric surgical pathology. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1995.
- [11] **Sandlund JT, Downing JR, Crist WM.** Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 1996 ;334 : 1238-48.
- [12] **Foster CS, Nkrumah FK.** Non-Hodgkin lymphomas. *In* : Sinniah D, d'Angio GJ, eds. Atlas of Pediatric Oncology. London : Arnold, 1996.
- [13] **Perkins SL, Segal GH, Kjeldsberg CR.** Classification of non-Hodgkin's lymphomas in children. *Semin Diagn Pathol* 1995;12:303-313.
- [14] **Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW.** World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press 2001.
- [15] **Lones MA, Auperin A, Raphael M, et al.** Mature B-cell lymphoma/leukemia in children and adolescents: intergroup pathologist consensus with the revised European-American Lymphoma Classification. *Ann Oncol* 2000;11:47-51.
- [16] **Murphy SB.** Classification, staging and results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphoma: dissimilarities from lymphoma in adults. *Seminars in Oncology* 1980;7:332-339.
- [17] **Curtis RE, Travis LB, Rowling PA et al.** Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation :a multi-institutional study. *Blood* 1999 ;94 :2208-16.

- [18] **Franceschi S, Dal Maso L, La Vecchia C.** Advances in the epidemiology of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma and other lymphoid neoplasms. *Int J Cancer* 1999 ; 83 ; 4 : 481-5.
- [19] **Diebold J, Jaffe ES, Raphaël M, Warnke RA.** Burkitt Lymphoma. In: *WHO classification of tumours. Pathology and Genetics. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Washington: IARC press; 2001. p. 181–4.
- [20] **Blum KA, Lozanski G, Byrd JC.** Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 2004;104:3009–20.
- [21] **Barriga F, Kiwanuka J, Alvarez-Mon M, Shiramizu B, Huber B, Levine P, et al.** Significance of chromosome 8 breakpoint location in Burkitt's lymphoma: correlation with geographical origin and association with Epstein-Barr virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 1988;141:128–37.
- [22] **Magrath IT.** African Burkitt's lymphoma. History, biology, clinical features, and treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13:222–46.
- [23] **Lenoir G, Bornkamm G.** *Burkitt's lymphoma. A cancer model for the study of the multistep development of cancer: proposal for a new scenario*. New York: Raven Press; 1987.
- [24] **Ziegler JL, Andersson M, Klein G, Henle W.** Detection of Epstein-Barr virus DNA in American Burkitt's lymphoma. *Int J Cancer* 1976;17:701–6.
- [25] **Philip T.** *Burkitt's lymphoma in Europe*. Lyon: IARC Scientific Publication; 1985.

- [26] **Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H.** AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 1991;337:805.
- [27] **Subar M, Neri A, Inghirami G, Knowles DM, Dalla-Favera R.** Frequent c-myc oncogene activation and infrequent presence of Epstein-Barr virus genome in AIDS-associated lymphoma. *Blood* 1988;72:667–71.
- [28] **Davi F, Delecluse HJ, Guet P, Gabarre J, Fayon A, Gentilhomme O, et al.** Burkitt-like lymphomas in AIDS patients: characterization within a series of 103 human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphomas. Burkitt's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:3788–95.
- [29] **Hamilton-Dutoit SJ, Rea D, Raphael M, Sandvej K, Delecluse HJ, Gisselbrecht C, et al.** Epstein-Barr virus-latent gene expression and tumor cell phenotype in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma.
- Correlation of lymphoma phenotype with three distinct patterns of viral latency. *Am J Pathol* 1993;143: 1072–85.
- [30] **Hsu JL, Glaser SL.** Epstein-Barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000 ; 34 : 27-53.

- [31] **Rea D, Delecluse HJ, Hamilton-Dutoit SJ, Marelle L, Joab I, Edelman L, et al.** Epstein-Barr virus latent and replicative gene expression in post-transplant lymphoproliferative disorders and AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas.
- French Study Group of Pathology for HIV-associated Tumors. *Ann Oncol* 1994;5(suppl1):113.
- [32] **Kelly G, Bell A, Rickinson A.** Epstein-Barr virus-associated Burkitt lymphomagenesis selects for downregulation of the nuclear antigen EBNA2. *Nat Med* 2002;8:1098–104.
- [33] **Touitou R, Arbach H, Cochet C, Feuillard J, Martin A, Raphael M, et al.** Heterogeneous Epstein-Barr virus latent gene expression in AIDS-associated lymphomas and in type I Burkitt's lymphoma cell lines. *J Gen Virol* 2003;84:949– 57. Syndromes mononucléosiques et pathologies hématologiques liés au virus d'Epstein-Barr 217
- [34] **Bhatia K, Huppi K, Spangler G, Siwarski D, Iyer R, Magrath I.** Point mutations in the c-Myc transactivation domain are common in Burkitt's lymphoma and mouse plasmacytomas. *Nat Genet* 1993;5:56–61.
- [35] **Lindstrom MS, Wiman KG.** Role of genetic and epigenetic changes in Burkitt lymphoma. *Semin Cancer Biol* 2002;12: 381–7.
- [36] **Araujo I, Foss HD, Hummel M, Stein H.** Frequent expansion of Epstein-Barr virus (EBV) infected cells in germinal centres of tonsils from an area with high incidence of EBV-associated lymphoma. *J Pathol* 1999;187:326–30.

- [37] **Drotar ME, Silva S, Barone E, Wilson JB.** Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 and MYC cooperate in lymphomagenesis. *Int J Cancer* 2003;**106**:388–95.
- [38] **Humme S, Risbach G, Feederle R, Schepers A.** The EBV nuclear antigen 1 (EBNA1) enhances B cell immortalization several thousandfold. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;**100**: 10989–94.
- [39] **Kiss C, Nishikawa J, Takada K, Szekely L.** T-cell leukemia oncogen expression depends on the presence of Epstein-Barr virus in the virus carrying Burkitt lymphoma lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;**100**:4813–8.
- [40] **Takada K, Nanbo A.** The role of EBERs in oncogenesis. *Semin Cancer Biol* 2001;**11**:461–7.
- [41] **Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW,** eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon : IARC Press, 2001.
- [42] **Perkins SL.** Work-up and diagnosis of pediatric non-Hodgkin's lymphomas. *Pediatr Devel Pathol* 2000 ; 3 : 374-90.
- [43] **IN : JAFFE ES, HARRIS NL, STEIN H, VARDIMAN JW, EDS.** *World Health organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon : IARC Press,2001.
- [44] **J.-C. Delchier.** Les lymphomes gastro-intestinaux (en dehors du MALT). *Gastroenterology Clin Biol* 2003; 27: 69–76. 18

- [45] **Nick Rooney, A.** Dogan Gastrointestinal lymphoma. Current Diagnostic Pathology (2004) 10, 69–78.
- [46] **A.Ruskone–Fourmestraux** Les lymphomes non hodgkiniens primitifs du tube digestif. Encycl. Méd. Chir. Gastroentérologie 90-88-A-10, hématologie 13018A10 (2001)
- [47] **Jean-Claude Rambaud** Lymphomes gastro-intestinaux Questions au Professeur J-C Rambaud. Gastroenterology Clin Biol 2002; 26: 247-248.
- [48] **M. AITELHAJ, S. LKHOUYAALI, K. ELBAKRAOUI, H. MRABTI, S. BOUTAYEB, H. ERRIHANI.** *Cancer/Radiothérapie, Volume 15, Issues 6-7, Octobre 2011, Page 636*
- [49] **M D. Fares et al.** Extranodal marginal zone lymphoma of MALT involving the lungs, the stomach, and the colon. Lung Cancer (2006) 54, 427—429.
- [50] **Natalie L. Yanchar et J.B Ottawa Ontario**

Poor Outcome of Gastrointestinal Perforations Associated with Childhood Abdominal Non-Hodgkin’s Lymphoma. Journal of Pediatric Surgery, Vol 34, No 7 (July), 1999: pp 1169-I 174.
- [51] **C.Piolat et al.** Surgical aspects of intussusception due to lymphoma in children. Archives de pédiatrie 11 (2004) 40–43.
- [52] **Stovroff MC, Coran AG, Hutchinson RJ.** The role of surgery in American .Burkitt’s lymphoma in children. J Pediatr Surg 1991;26:1235-1238.

- [53] **Gahukamble DB, Khamage AS.** Limitations of surgery in intraabdominal Burkitt's lymphoma in children. *J Pediatr Surg* 1995;30:519-522.
- [54] **.Ein SH, Stephens CA, Shandling B, Filler RM.** Intussusception due to lymphoma. *J Pediatr Surg* 1986;21:786-788.
- [55] **Brichon P, Bertrand Y, Plantaz D.** Burkitt's lymphoma revealed by acute intussusception in children *Ann Chir* 2001; 126:649-653.
- [56] **Heloury Y, Mechinaud-Lacroix F, Plattner V, Avet-Loiseau H, Gaillard F, LeNeel JC.** Les lymphomes abdominaux de l'enfant : place de la chirurgie. *J Chir* 1995;132:483-486.
- [57] **Piolat C, Courtot H, Plantaz D, et al.** Surgical aspects of intussusception due to lymphoma in children. *Arch Pediatr* 2004;11:40-43.
- [58] **Baud C.** Invagination intestinale aigue du nourrisson et de l'enfant. In : *Imagerie pédiatrique et fœtale*. Paris : Medecine-Sciences, Flammarion ; 2007. P.558-71
- [59] **Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, et al.** Survival in France after childhood acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma (1990-2000). *Eur J Cancer* 2006;42:534-541.
- [60] **Brousse N, Vasiliu V, Michon J, Canioni D.** Pediatric non-Hodgkin
- [61] **The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project.** A clinical trial of the International lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997 ;89: 3909-18.

- [62] **Murphy SB.** Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas : dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980 ; 7 : 332-9
- [63] **A PREDICTIVE MODEL FOR AGGRESSIVE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA.** The international Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl JMed* 1993 ;329 :987-94
- [64] **Franceschi S, Dal Maso L, La Vecchia C.** Advances in the epidemiology of HIVassociated non-Hodgkin's lymphoma and other lymphoid neoplasms. *Int J Cancer* 1999 ; 83 ; 4 : 481-5.
- [65] **SEHN LH, BEREY B, CHANABHAI M, FITZGERALD C, GILL K, HOSKINS P, et al.** The revised international Prognostic Index(R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007;109:1857-61.
- [66] **CERVANTES F, BRIONES J, BRUGUERA M, FONT C, GRAU JM, ROZMAN C, et al.** Hodgkin's disease presenting as a cholestatic febrile illness: incidence and main characteristics in a series of 421 patients.
Ann Hematol 1996 ; 72 : 357-60.
- [67] **DICH NH, GOODMAN ZD, KLEIN MA.** Hepatic involvement in Hodgkin's disease. Clues to histologic diagnosis. *Cancer* 1989 ; 64 : 2121-6.

- [68] **Ariad S, Benharroch D, Lupu L *et al.*** Early peripheral lymph mod involvement of human herpesvirus 8-associated, body cavity-based lymphoma in a human immunodeficiency virus-negative patient. Arch Pathol Lab Med 2000 ; 124 :753-5.
- [69] **Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, *et al.*** Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. Blood 1999;94:3294-3306.
- [70] **Patte C, Philip T, Rodary C, *et al.*** Improved survival rate in children with stage III and IV B cell non-Hodgkin's lymphoma and leukemia using multi-agent chemotherapy: results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. J Clin Oncol 1986;4:1219-1226.
- [71] **Patte C, Philip T, Rodary C, *et al.*** High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. J Clin Oncol 1991;9:123-132.
- [72] **Patte C, Auperin A, Michon J, *et al.*** The SFOP LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. Blood 2001;97:3370-3379.

- [73] **Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, *et al.*** Results of a randomized international study of high risk central nervous system B-non-Hodgkin's lymphoma and B-acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood* 2007;109:2736-2743.
- [74] **Patte C, Auperin A, Gerrard M, *et al.*** Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood* 2007;109:2773-2780.
- [75] **Shamberger RC, Weinstein HJ.** The role of surgery in abdominal Burkitt's lymphoma. *J Pediatr Surg* 1992;27:236-240.
- [76] **LaQuaglia MP, Stolar CJ, Krailo M, *et al.*** The role of surgery in abdominal non-Hodgkin's lymphoma: experience from the Childrens Cancer Study Group. *J Pediatr Surg* 1992;27:230-235.
- [77] **Reiter A, Zimmermann W, Zimmermann M, von Schweinitz D, Riehm H, Mildenerger H.** The role of initial laparotomy and second-look surgery in the treatment of abdominal B-cell non-Hodgkin's lymphoma of childhood. A report of the BFM Group. *Eur J Pediatr Surg* 1994;4:74-81.
- [78] **Stovroff MC, Coran AG, Hutchinson RJ.** The role of surgery in American Burkitt's lymphoma in children. *J Pediatr Surg* 1991;26:1235-1238.
- [79] **Gahukamble DB, Khamage AS.** Limitations of surgery in intraabdominal Burkitt's lymphoma in children. *J Pediatr Surg* 1995;30:519-522.

- [80] **Ein SH, Stephens CA, Shandling B, Filler RM.** Intussusception due to lymphoma. *J Pediatr Surg* 1986;21:786-788.
- [81] **Brichon P, Bertrand Y, Plantaz D.** Burkitt's lymphoma revealed by acute intussusceptions in children *Ann Chir* 2001; 126:649-653.
- [82] **Heloury Y, Mechinaud-Lacroix F, Plattner V, Avet-Loiseau H, Gaillard F, Le-Neel JC.** Les lymphomes abdominaux de l'enfant : place de la chirurgie. *J Chir* 1995;132:483-486.
- [83] **Piolat C, Courtot H, Plantaz D, et al.** Surgical aspects of intussusception due to lymphoma in children. *Arch Pediatr* 2004;11: 40-43.
- [84] **Miron I, Frappaz D, Brunat-Mentigny M, et al.** Initial management of advanced Burkitt lymphoma in children: is there still a place for surgery? *Pediatr Hematol Oncol* 1997;14:555-561.
- [85] **Abbasoglu L, Gun F, Salman FT, Celik A, Unuvar A, Gorgun O.** The role of surgery in intraabdominal Burkitt's lymphoma in children. *Eur J Pediatr Surg* 2003;13:236-239.
- [86] **Attarbaschi A, Mann G, Dworzak M, et al.** Austrian Cooperative Study Group. The role of surgery in the treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Pediatr Surg* 2002;37:1470-1475.
- [87] **Whalen TV, La Quaglia MP** The lymphomas: an update for surgeons.
- [88] **Stein JE, Schwenn MR, Jacir NN, Harris BH.** Surgical restraint in Burkitt's lymphoma in children. *J Pediatr Surg* 1991;26:1273-1275.

- [89] **Al-Attar A, Attra A, al-Bagdadi R, al- Naimi M, al-Saleem T, Pritchard J.** ‘Debulking’ surgery is unnecessary in advanced abdominal Burkitt lymphoma in Iraq. *Br J Cancer* 1989;59:610-612.
- [90] **Wakim A, Helardot PG, Sapin E.** The surgeon facing malignant non-Hodgkin’s lymphoma of the abdomen in children. *Chir Pediatr* 1989;30:197-200.
- [91] **Kaufman BH, Burgert EO Jr, Banks PM.** Abdominal Burkitt’s lymphoma: role of early aggressive surgery. *J Pediatr Surg* 1987;22:671-674.
- [92] **Watanabe Y, Ito T, Horibe K, *et al.*** Obstructive jaundice, an unusual initial manifestation of intraabdominal non-Hodgkin’s lymphoma in children: complications of percutaneous transhepatic cholangial drainage. *J Pediatr Surg* 1997;32:650-653.
- [93] **Pietsch JB, Shankar S, Ford C, Johnson JE.** Obstructive jaundice secondary to lymphoma in childhood. *J Pediatr Surg* 2001;36:1792-1795.
- [94] **Mann G, Attarbaschi A, Steiner M, *et al.*** Austrian Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) Group. Early and reliable diagnosis of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence: contribution of cytomorphology and flow cytometric immunophenotyping. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23:167-176.

- [95] **Couanet D, Caillaud JM, Geoffray A, Montagne JP, Aubier F.** Percutaneous thin needle biopsy of pediatric tumors. *Ann Radiol* 1986;29:293-300.
- [96] **Fleming ID, Turk PS, Murphy SB, Crist WM, Santana VM, Rao BN.** Surgical implications of primary gastrointestinal lymphoma of childhood. *Arch Surg* 1990;125:252-256.
- [97] **Pracros JP, Tran-Minh VA, Morin De Finfe CH, *et al.*** Acute intestinal intussusception in children. Contribution of ultrasonography (145 cases). *Ann Radiol* 1987; 30:525-530.
- [98] **Yanchar NL, Bass J.** Poor outcome of gastrointestinal perforations associated with childhood abdominal non-Hodgkin's lymphoma. *J Pediatr Surg* 1999;34: 1169-1174.
- [99] **Kremens B, Schrappe M, Reiter A, *et al.*** Impaired renal function and tumor lysis syndrome in pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma and B-ALL. Observations from the BFM-trials. *Klin Padiatr* 1998;210:279-284.
- [100] **Montange F, Truffa-Bachi J.** Obstruction respiratoire au cours de l'anesthésie chez des enfants ayant un lymphome malin médiastinal. *Ann Fr Anesth Reanim* 1988;7:520-523.
- [101] **Pietsch JB, Whitlock JA, Ford C, Kinney MC.** Management of pleural effusions in children with malignant lymphoma. *J Pediatr Surg* 1999;34: 635-638

- [102] Murphy SB. Classification, staging and results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphoma: dissimilarities from lymphoma in adults. *Seminars in Oncology* 1980;7:332-339.
- [103] **Patte C, Auperin A, Michon J, et al.** The SFOP LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001;97: 3370-3379.
- [104] **Peffault de Latour R, Robin M, Bay JO.** Place des anticorps monoclonaux dans la prise en charge des lymphomes et des leucémies en 2005. *Bull Cancer* 2006 ; 93 : 107-8.
- [105] **Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, et al.** **Rituximab** (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma. A multicenter phase II study.
Blood 1998 ; 92 : 1927-32.
- [106] **Vose JM, Link BK, Grossbard ML, Czuczman M, Grillo-Lopez A, Gilman P, et al.** Phase II study of rituximab in combination with Chop chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 389-97.
- [107] **Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al.** CHOP chemotherapy plus rituximab compared with Chop alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 235-42.

- [108] **Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Ferme C, et al.** Long term results of the R-Chop study in the treatment of elderly patients with diffuse B-cell-lymphoma : a study by the Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 4117-26.
- [109] **Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, et al.** Rituximab-Chop versus Chop alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3121-7.
- [110] **Pfreundschuh M, Klöss M, Schmits R, et al.** Six, not eight cycles of bi-weekly Chop with rituximab (R-Chop-14) is the preferred treatment for elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma (DLBCL) : results of the Ricover-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2004 ; 106 : 9 ; (abstr).
- [111] **Pfreundschuh M, Trumper L, Österborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al.** CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus Chop-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large-B-cell lymphoma : a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006 ; 7 : 379-91.
- [112] **McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman LS, Williams ME, et al.** Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma : half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2825-33.

- [113] **Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, Saleh M, Gordon L, LoBuglio AF, et al.** Treatment of patients with low-grade B-cell-lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and Chop. *JClin Oncol* 1999 ; 17 : 268-76.
- [114] **Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, Saleh M, Gordon L, LoBuglio AF, et al.** Rituximab/CHOP chemoimmunotherapy in patients with low-grade lymphomas : Progression-free survival after three years median follow-up. *Blood* 1999 ; 94 : 99a.
- Actualités sur les lymphomes malins non hodgkiniens
Bull Cancer vol. 94, n° 1, janvier 2007 51
- [115] **Dreyling M, Forstpointner R, Ludwig W, Gramatzki M, Boeck HP, Wandt H, et al.** Combined immuno-chemotherapy (R-FCM) results in superior remission rates and overall survival in recurrent follicular and mantle cell lymphoma : follow-up of a prospective randomized trial of the German Low
- Grade Lymphoma Study Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 : 567s ; (abstract 6528).
- [116] **Ghielmini M, Schmitz S-F, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al.** Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004 ; 104 : 4416-23.

- [117] **Hiddemann W, Forstpointer R, Dreyling M, Gramatzki M, Böck H, Haenel M, et al.** Rituximab maintenance following a Rituximab containing chemotherapy significantly prolongs the duration of response in patients with relapsed follicular and mantle cell lymphomas : Results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG).
Proc Am Soc Clin Oncol 2005 ; 23 : 566s ; (abstract 6527).
- [118] **Gordon L, Grow WB, Pusateri A, Douglas V, Mendenhall NP, Lynch JW.** A phase II trial of individualized pharmacokinetic dosing of rituximab maintenance for patients with CD-20 positive lymphoproliferative disorders.
J Clin Oncol 2005 ; 23 : 1096-102.
- [119] **Ravandi F, O'Brien S. Alemtuzumab.** *Expert Rev Anticancer Ther* 2005 ; 5 : 39-51.
- [120] **Kaminski MS, Tuck M, Estes J, Kolstad A, Ross CW, Zasadny K, et al.** 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma.
N Engl J Med 2005 ; 352 : 441-9.
- [121] **Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, Saleh M, Leonard J, Fehrenbacher L, et al.** Pivotal study of iodine 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 3918-28.

- [122] **Morschhauser F, Huglo D, Martinelli G, et al.** Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) for patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma not appropriate for autologous stem cell transplantation : results of an open-label phase II trial. *Blood* 2004 ; 110 ; [abstract 130].
- [123] **Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al.** Randomized controlled trial of 90Y-labeled ibritumomab tiuxetan (zevalin) radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed b-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 2453-63.
- [124] **Davis TA, Grillo-Lopez AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al.** Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma : safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3135-43.
- [125] **Nademanee A, Forman S, Molina A, Fung H, Smith D, Dagsis A, et al.** A phase 1/2 trial of high-dose Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in combination with high-dose etoposide and cyclophosphamide followed by autologous stem cell transplantation in patients with poor-risk or relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2005 ; 106 : 2896-902.

- [126] **Ansell SM, Schilder RJ, Pieslor PC, Gordon LI, Emmanouilides C, Vo K, et al.** Antilymphoma treatments given subsequent to yttrium-90 ibritumomab tiuxetan are feasible in patients with progressive non-Hodgkin's lymphoma : a review of the literature. *Clin Lymphoma* 2004 ; 5 : 202-4.
- [127] **Justice TE, Martenson JA, Wiseman GA, Witzig TE.** Safety and efficacy of external beam radiation therapy for non-Hodgkin lymphoma in patients with prior 90Y-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy. *Cancer* 2006 ; 107 : 433-8.
- [128] **Juweid ME, Cheson BD.** Current concepts : positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 496-7.
- [129] **Burton C, Ell P, Lynch D.** The role of PET imaging in lymphoma. *Br J Haematol* 2004 ; 126 : 772-84.
- [130] **Hernandez-Maraver D, Hernandez-Navarro F, Gomes-Leon N, Coya J, Rodriguez-Vigil B, Madero R, et al.** Positron emission tomography/ computed tomography : diagnostic accuracy in lymphoma. *Br J Haematol* 2006 ; 135 : 293-302.
- [131] **Allen-Auerbach M, Ouon A, Weber WA, Obrzut S, Crawford T, Silverman DH, et al.** Comparison between 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. *Mol Imaging Biol* 2004 ; 6 : 411-6.

- [132] **Shah N, Hoskin P, McMillan A, Gibson P, Lowe J, Wong WL.** The impact of positron emission tomography imaging on the management of lymphoma.
Br J Radiol 2000 ; 73 : 482-7.
- [133] **Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, Tendler CL, Brice P, Haioun C, et al.** Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas : final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'étude des lymphomes folliculaires 86 Trial. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2332-8.
- [134] **Rohatiner AZ, Gregory WM, Peterson B, Borden E, Solal-Celigny P, Hagenbeek A.** Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 2215-23.
- [135] **Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hanel A, Metzner B, et al.** The addition of Rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas : results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004 ; 104 : 3064-71.
- [136] **van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al.** Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma, both in patients with and without rituximab during induction : results of a prospective randomized phase III intergroup trial. *Blood* 2006 ; (Jul 27 [Epub ahead of print]).

- [137] **Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al.** CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005 ; 105 : 1417-23.
- [138] **Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al.** Front-line therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (Chop) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphomas as compared to Chop alone : results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2005 ; 106 : 3725-32.
- [139] **Press OW, Leonard JP, Coiffier B, Levy R, Timmerman J.** Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphomas. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001 : 221-40.
- [140] **Witzig TE.** Radioimmunotherapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006 ; 19 : 655-68.
- [141] **Zijlstra JM, Lindauer-van der Wef G, Hoekdtra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC.** 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma : a systematic review. *Haematologica* 2006 ; 91 : 522-9.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

سرطان الغدد الليمفاوية للجهاز الهضمي للطفل
مكانة العلاج الجراحي
بعدد 4 حالات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: محمد أشرف كروس
الزاد في: 17 يوليوز 1985 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان الغدد الليمفاوية الخبيثة – بيركيت – الإتهاب المعوي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد خطاب

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد: منير كسرى

أستاذ في جراحة الأطفال

أعضاء

السيد: أمبارك عبد الحق

أستاذ في جراحة الأطفال

السيدة: أمينة كيلي

أستاذة في طب الأطفال