

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Blida 1
Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de biologie et de physiologie cellulaire



Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de master II

Option : Biologie cellulaire et Moléculaire, génétique du cancer

Thème

**Contribution à l'étude du stress oxydant
chez les enfants atteints de lymphomes**

Soutenue le 16 juin 2015

Présenté par :

➤ **EL KORSO Khadidja Amira**

Devant le jury composé de :

Mme SOUR S	MAA	UBI	Présidente
Mr BENYAHIA N	MAA	UBI	Examineur
Mme EDDAIKRA A	MAA	UBI	Promotrice
Mlle GALLEZE A	MAB	USTHB	Co-Promotrice

Remerciement

J'adresse mes sincères remerciements Mme EDDAIKRA A, maitre assistante A à l'université Blida I, pour ses conseils scientifiques et le soutien qu'elle a accordé à mon travail. Je la remercie vivement pour sa gentillesse, sa disponibilité, sa patience pendant des intenses et rationnelles discussions qui m'ont permis de réaliser ce travail dans de bonnes conditions, pour son aide, sa confiance et son soutien moral.

Mes remerciements sincères et respectueux vont également à Mme RAACHE R, maître de conférence à l'Université Houari Boumedién Alger, qui m'a accueilli au sein de son équipe et de m'avoir proposé ce sujet de recherche.

Je témoigne ma profonde et ma respectueuse gratitude à Melle GALLEZ A, maitre assistante B à la faculté des sciences biologique de l'USTHB, pour sa bienveillance à mon égard, ses précieux conseils ainsi que pour l'attention qu'elle a porté à mes travaux.

Mes remerciements sincères et respectueux vont également à Mr BENYAHYA N maitre assistant A à l'université Blida I, qui m'a fait l'honneur d'examiner ce travail.

Recevez monsieur mon profond respect et ma profonde considération.

J'exprime ma profonde gratitude à Mme SOUR S, maître assistante A à l'université Blida I, d'avoir bien voulu présider mon jury d'examinassions, qu'elle trouve ici mon profond respect.

J'adresse mes plus sincères remerciements à mon oncle EL KORSO N gynécologue obstétricien à Tlemcen, pour m'avoir aidé à réaliser mon travail.

J'exprime toute ma reconnaissance et ma tendresse à mes chères parents, je les remercie pour leur conseils et soutiens moral, leur dévouement pendant toute mes études.

Je remercie mon frère qui mas soutenu, ma fais rire pendant mes moments de faiblesse.

Enfin je remercie mes beaux parents, et mon cher mari de leur aide pendant cette année universitaire qui n'a pas était de tous t repos.

Dédicaces

Je dédie ce travail

A mes très chers parents qui m'ont soutenu tout au long de mon parcours scolaire, qui ont cru en mes capacités, qui se sont donnés corps et âme pour m'éduquer et me procurer les conditions nécessaires à mon épanouissement, je vous remercie du fond du cœur et je vous aime très fort.

A mon cher petit frère Karim, qui m'a toujours fait rire, et qui apporte de la joie dans ma vie.

A mes beaux parents qui m'ont soutenu moralement pendant mes moments de faiblesse tout au long de cette année universitaire, je vous remercie.

Et en fin à mon cher mari qui m'a supporté pendant cette année universitaire et a supporté mes sautes d'humeur, qui a cru en moi et m'a encouragé, aussi de me donner la force d'avancer chaque jour vers mon but.

Résumé

Cette présente étude a été réalisée, afin d'évaluer le statut oxydatif chez les enfants atteints de lymphomes malins, ce dernier est évalué par l'estimation de certains marqueurs : MDA, NO et catalase.

Cette étude vise aussi à évaluer l'existence de dommage tissulaire par le dosage de la LDH.

Notre étude a été menée sur 65 sujets atteints de lymphomes malins, dont 33 sont atteints de LH et 32 atteints de LNH et 43 témoins sains recrutés à l'hôpital de Beni Messous Alger.

Nos résultats montrent que les lymphomes malins surviennent chez les garçons plus que chez les filles. La concentration du malondialdéhyde et de NO chez les enfants atteints de Lymphomes malins sont hautement significative par rapport aux témoins ($P=0,000116$). en ce qui concerne l'activité de la catalase nous avons obtenus une baisse hautement significative chez les enfants atteints de Lymphomes malins ($P=0.001$).

Le taux de LDH est hautement significative avant chimiothérapie ($P=0,000022$), en revanche après chimiothérapie la différence n'est pas significative ($P=0,530629$).

Ces observations indiquent qu'il ya une perturbation du statut oxydant / antioxydant chez les enfants atteints de lymphomes malins.

MOT CLES : lymphomes malins, Lymphome hodgkinien, Lymphome non hodgkinien, stress oxydatif, MDA, NO, Catalase, LDH.

Abstract

This study was conducted to evaluate the oxidative status in children with malignant lymphoma, it is measured by estimating some markers: MDA, NO and catalase.

This study also aims to assess the existence of tissue damage by measurement of LDH.

Our study was conducted on 65 patients with malignant lymphomas, including 33 patients with LH and 32 with NHL and 43 healthy controls recruited from Beni Messous Algiers hospital.

Our results show that malignant lymphomas occur more in boys than in girls. The concentration of malondialdehyde and NO in children with malignant lymphomas are highly significant compared to controls ($P = 0.000116$). In regard to the catalase activity we have achieved a highly significant decrease in children with malignant lymphoma ($P = 0.001$).

The LDH is highly significant before chemotherapy ($P = 0.000022$), however after chemotherapy difference was not significant ($P = 0.530629$).

These observations indicate that there is a disruption of the status oxidant / antioxidant in children with malignant lymphoma.

KEY WORD: malignant lymphoma, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, oxidative stress, MDA, NO, catalase, LDH.

ملخص

أجريت هذه الدراسة لتقييم حالة الأكسدة عند الأطفال الذين يعانون من سرطان الغدد اللمفاوية ، ويقاس ذلك من خلال تقدير بعض علامات: الكاتلاز ، NO ، MDA. تهدف هذه الدراسة أيضا لتقييم وجود تلف الأنسجة بواسطة قياس LDH. وقد أجريت الدراسة على 65 طفلا مع سرطان الغدد اللمفاوية، 33 حالة LH و 32 حالة LNH، و تالفت مجموعة الشهود من 43 شخصا سليما معيّن من مستشفى بئي مسوس الجزائر العاصمة أظهرت النتائج ان سرطان الغدد الليمفاوية تحدث عند الذكور أكثر من الفتيات. تركيز MDA و NO عند الأطفال الذين يعانون من سرطان الغدد اللمفاوية مرتفع للغاية ($P = 0.000116$). فيما يخص نشاط الكاتلاز سجلنا انخفاضا كبيرا جدا عند الأطفال الذين يعانون من سرطان الغدد اللمفاوية ($P = 0.001$). كما سجلنا ارتفاع معتبر في تركيز LDH قبل العلاج الكيميائي ($P = 0.000022$) ، بينما انه كان منخفضا بعد العلاج الكيميائي ($P=0,530629$) هذه الملاحظات تشير إلى أن هناك اختلال الوضع أكسدة/ مضادات الأكسدة عند الأطفال الذين يعانون من سرطان الغدد اللمفاوية.

كلمات البحث: سرطان الغدد الليمفاوية ، هودجكن ليمفوما ، غير هودجكن ليمفوما ، الأكسدة ، MDA ، NO ، LDH ، كاتلاز.

Sommaire

INTRODUCTION.....	01
Chapitre I: Rappels bibliographiques	
I.1 Présentation des lymphomes.....	02
I.1.1 Définition des lymphomes.....	02
I.1.2 Localisation anatomique.....	02
I.1.3 Différentiation des cellules B.....	02
I.1.3.1 Phase antigène-indépendante.....	02
I.1.3.2 Phase antigène-dépendante.....	02
I.1.4 Différentiation des cellules T.....	03
I.4. Les lymphomes non hodgkiniens.....	04
I.4.1 Types de lymphomes non hodgkiniens chez l'enfant.....	04
I.5 Lymphome hodgkinien.....	05
I.6 Classification des lymphomes.....	05
I.6.1 Histogenèse.....	05
I.6.2 Morphologie.....	05
I.6.3 Immunophénotype.....	06
I.6.4 Biologie moléculaire.....	06
I.6.5 Cytogénétique.....	06
I.6.6 Classification anatomo-clinique.....	06
I.6.7 Classification anatomopathologique de Lukes-Rye.....	06
I.7 Stress oxydatif.....	07
I.7.1 Définition des radicaux libres.....	08
I.7.1.1 L'oxyde nitrique NO°.....	08
I.7.1.2 Le malondialdéhyde (MDA).....	09
I.7.2 Les antioxydants.....	10
I.7.2.1 La Catalase.....	10
I.7.2.2 la lactate déshydrogénase.....	10

Chapitre II : matériel et méthodes

II. Matériel.....	10
II. 1 Matériel biologique.....	10
II. 2 Matériel non biologique.....	10
II. 3 Méthode de l'étude.....	10
II.4. Dosage des paramètres du stress oxydative.....	11
II.4.1. Dosage de la catalase.....	11
II.4.2. Dosage du malondialdehyde.....	11
II.4.3. Dosage du monoxyde d'azote.....	12
II.4.5 Dosage de la LDH.....	13
II.5. Analyse statistique.....	13
Chapitre III : Résultats.....	15
Chapitre IV : Discussion.....	
CONCLUSION.....	
Référence bibliographique	
Annexes	
Résumé	

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN: Acide Désoxyribonucléique

Ag : Antigène

ARN : Acide Ribonucléique

BCR : Récepteur de la cellule B

CD: Cluster De Différenciation

CG : Centre Germinatif

DO: Densité Optique

EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétracétique

EOA : Espèce Oxygénées Activées

HLA: Antigène Leucocytaire Humain

Ig : Immunoglobuline

IgD: Immunoglobuline Delta

IgM: Immunoglobuline Mu

LB: Lymphocyte B

LDH: Lymphocyte T

LH: Lymphome Hodgkinien

LMNH: Lymphome Malin Non Hodgkinien

LNH: Lymphome Non Hodgkinien

LPS : Lipopolysaccharide

LT: Lymphocyte T

MAC: Membrane attack complexe

MASP: Mannose Binding Associated Serine Protease

MBL: Mannose Binding Lectine

MDA: Malondialdéhyde

NK: Naturel Killer

NO: Oxyde Nitrique

NOS: Oxyde Nitrique Synthase

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PCR: Polymérase Chain Reaction

PUFA: Polyunsaturated Fatty Acids

RAG: Recombination Activating Genes

RT-PCR: Reverse Transcription Polymérase Chain Reaction

TBARS: Thiobarbituric Acid Reactive Substances

TCR: Recepteur de la cellule T

TDT: Terminal Deoxynucleotidyl Transferase

TNF: Tumor Necrosis Factor

Liste des figures

Figure 01 : Différentiation des lymphocytes B.....	03
Figure 02 : Différentiation des lymphocytes T.....	04
Figure 03 : Coupe histologique de ganglion lymphatique d'un patient atteint de LH.....	05
Figure 04 : rôle des radicaux libres dans le développement du cancer chez l'humain.....	07
Figure 05 : Rôle des radicaux libres dans les étapes de la carcinogénèse.....	08
Figure 06 : Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques.....	09
Figure 07 : Formation d'adduit-TBA.....	13
Figure 08 : Réaction de diazotation.....	14
Figure 09 : réaction de peroxydation lipidique.....	15
Figure 10 : Répartition des enfants atteints de LH selon le sexe.....	18
Figure 11 : Répartition des enfants atteints de LNH selon le sexe.....	18
Figure 12 : répartition des patients atteints de lymphomes selon les types histologiques.....	19
Figure 13 : Evaluation du taux de MDA chez les enfants atteints de LH.....	19
Figure 14 : Evaluation de l'activité de catalase chez les enfants atteints de LH.....	20
Figure 15 : Evaluation du taux de NO chez les enfants atteints de LH	21
Figure 16 : Evaluation du taux de LDH chez les enfants atteints de LH	21
Figure 17 : Evaluation du taux de LDH chez les enfants atteints de LH avant et après chimiothérapie..	22
Figure 18 : Evaluation du taux de MDA chez les enfants atteints de LNH.....	22
Figure 19 : de l'activité de la catalase chez les enfants atteints de LNH.....	23
Figure 20 : Evaluation du taux de NO chez les enfants atteints de LNH	24
Figure 21 : Evaluation du taux de LDH chez les enfants atteints de LNH	24
Figure 22 : Evaluation du taux de LDH chez les enfants atteints de LNH avant et après chimiothérapie.....	25

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification anatomo-clinique d'Ann-Arbor.....07

Tableau 2 : Le nombre de patients et de témoins recrutés.....13

INTRODUCTION

Le terme « lymphome » est largement utilisé pour décrire un groupe de néoplasmes variés apparaissant le plus souvent dans les tissus lymphoïdes, tous les lymphomes sont malins, ils limitent habituellement la durée de vie de la personne atteinte. Historiquement, les lymphomes ont été divisés en maladie de Hodgkin et le lymphome non hodgkinien (LNH). (VOORHES P *et al*, 2011).

Le lymphome est le troisième cancer le plus fréquent chez les enfants ce qui représente environ 15% des cancers diagnostiqués chez les enfants (0-14 ans) (CONSTANCE, 1999).

L'incidence des lymphomes n'a cessé de s'accroître, en effet, durant les années 70 et 80, l'augmentation de l'incidence était de l'ordre de 3 et 4% par an, elle se stabilise actuellement autour de 10 à 20% par an. Ceci a permis aux lymphomes d'accéder au 6^{ème} rang des cancers les plus réponsus (ALLIOUA, 2011).

Le lymphome hodgkinien est plus fréquent chez les adolescents alors que le lymphome non hodgkinien est la forme la plus fréquente chez les enfants entre 0-5 ans (HOWLADER, 2011).

En se référant aux recherches actuelles dans ce domaine, nous avons choisi d'étudier parmi tous les éléments suspects, le stress oxydatif qui résulte d'un déséquilibre entre oxydants et antioxydants. L'accumulation de stress oxydatif intracellulaire peut mener à la conversion des cellules normales en cellules cancéreuse avec une augmentation du taux de stress oxydatif qui est maîtres mot de nombreux cancers. (JAKOB, 2013).

Pour cela, nous avons essayé, d'étudier dans notre travail, les points suivants :

- ❖ Etudier la variation des taux des marqueurs du stress oxydant (MDA, catalase, NO) et chercher l'intérêt de leurs dosages chez les enfants atteints de lymphomes malins

CHAPITRE I :
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1 Présentation des lymphomes

I.1.1 Définition des lymphomes

Les lymphomes malins correspondent à un groupement hétérogène d'entités tumorales d'origine lymphoïde. Ils se développent suite à des proliférations cancéreuses monoclonales de cellules des lignées lymphocytaires B et T. Ces proliférations sont responsables du développement de tumeurs localisées aux organes lymphoïdes secondaires, notamment les nœuds lymphatiques, mais aussi aux territoires non lymphoïdes (BRICE et *al*, 2011).

I.1.2 Localisation anatomique

La localisation anatomique du lymphome est l'un des premiers critères à avoir été utilisé historiquement pour la description et la classification des lymphomes :

Les formes ganglionnaires ou nodales qui se traduisent cliniquement par une adénopathie simple ou multiple qui peut concerner aussi bien les nœuds lymphatiques superficiels que profonds et Les formes extra-ganglionnaires ou extra-nodales qui correspondent à un envahissement tumoral localisé primitivement hors des nœuds lymphatiques, incluant la peau, le système digestif, le foie, la rate, le système nerveux central, etc (DELARUE, 2010).

I.1.3 Différentiation des cellules B

I.1.3.1 Phase antigène-indépendante : Différenciation et maturation dans l'organe lymphoïde primaire (moelle osseuse). Passage de la cellule souche à la cellule lymphocytaire B mature naïve. Cette phase élimine les LB auto-réactifs pour établir la tolérance.

Pendant la maturation Ag-indépendante, il y a 4 stades de maturation en fonction de l'expression des molécules de surface et réarrangements des gènes d'Ig

Stade pro-B apparition des molécules de surface **CD19**, **CD22**, **CD79b**. Stade pré-B Apparition transitoire de **CD10** et Expression du **BCR** sous forme de pré-récepteur.les cellules pro-B et pré-B possèdent une enzyme impliqué dans les réarrangements des gènes : la **TdT**.

Cellule B immature Apparition des chaînes μ cytoplasmiques. Cellules B mature naïve Perte de l'expression de **CD10**, expression des **IgM**, **IgD**, les antigènes **CD19**, **CD20**, **CD22** et **CD21**.

I. 1.3.2 Phase antigène-dépendante : Les cellules B immatures qui ont quitté la moelle osseuse passent par un stade intermédiaire, le stade B transitionnel. C'est à ce stade qu'a lieu la sélection périphérique. Les lymphocytes B qui survivent à la sélection périphérique expriment une **IgM** et une **IgD** de surface et se différencient soit en lymphocytes B folliculaires conventionnels impliqués dans les réponses humorales dépendantes des lymphocytes T soit en lymphocytes B de la zone marginale qui sont impliqués dans les réponses humorales thymo-indépendantes.

Après activation par leur rencontre avec l'antigène, les lymphocytes B peuvent soit se différencier rapidement en plasmocytes à **IgM** à courte durée de vie, soit former les centres germinatifs où ils se différencier en cellules B mémoires ou en plasmocytes long survivants. (BATTEUX F et *al*, 2013).

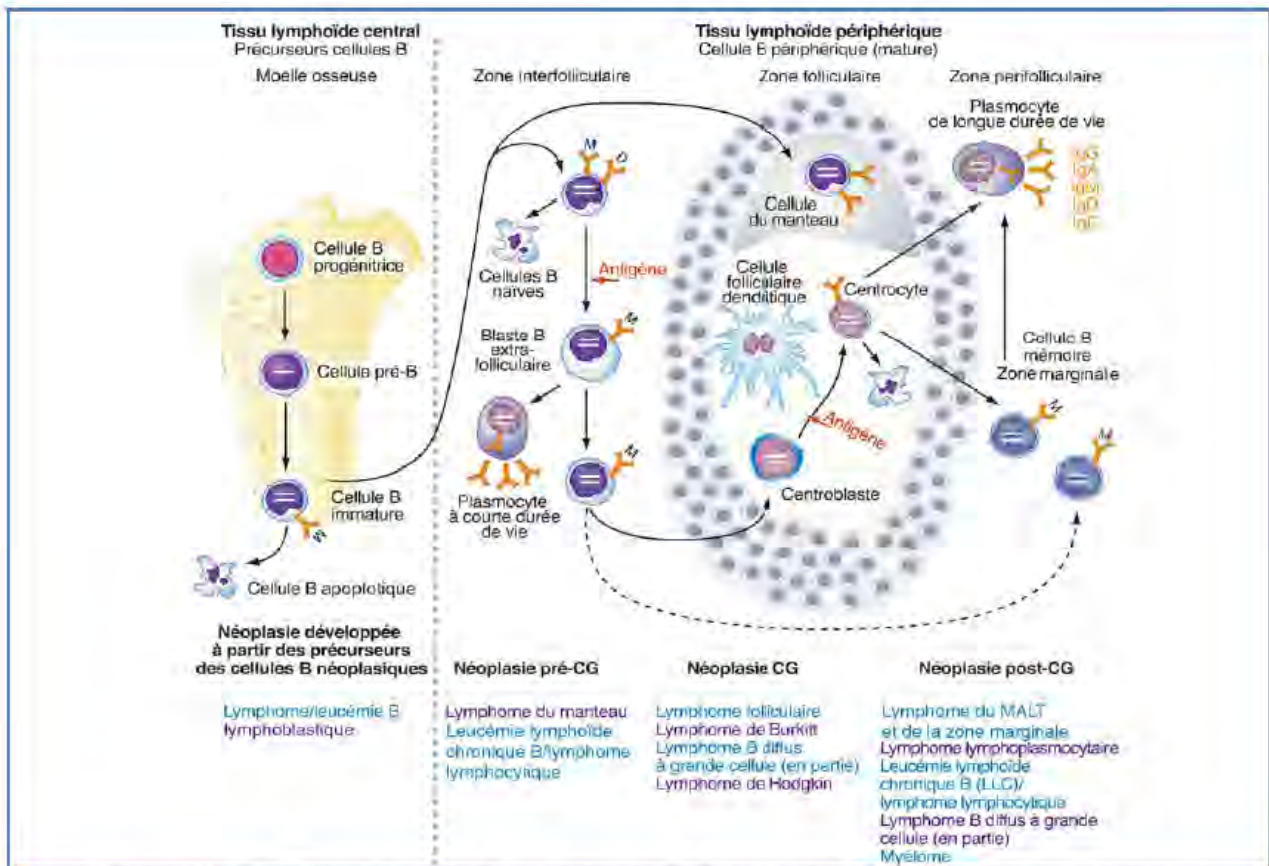


Figure 1 : Différenciation des lymphocytes B (RUSSANO DE PAIVA *et al*, 2009)

La transformation maligne peut survenir à tous les stades de maturation des cellules B. Les précurseurs B situés dans la moelle osseuse peuvent subir une apoptose ou donner des cellules B naïves. Elles se transforment en blastes au contact de l'antigène et peuvent donner les plasmocytes à courte durée de vie ou entrer dans les centres germinatifs. Dans le CG les centroblastes aboutissent à la formation de centrocytes ou subissent une apoptose.

Les cellules post CG incluent les plasmocytes de longue durée de vie et les cellules B de la zone marginale et de mémoire.

I.1.4 Différenciation des cellules T

Les futurs LT, issus des cellules souches de moelle osseuse, se différencient au niveau du thymus ou se localisent trois populations différentes de lymphocytes : le prothymocyte (stade 1) et les thymocytes intermédiaires (stade 2) dans la zone corticale, les thymocytes matures (stade 3) dans la zone médullaire. Les prothymocytes et les thymocytes intermédiaires possèdent une activité TdT et recombinaison (**Rag-1, Rag-2**). Dans le cortex thymique, les prothymocytes expriment les **CD2, CD7, CD38** et l'antigène HLA-DR (stade 1). Le stade 2 est marqué par la migration de la molécule **CD3** à la surface des cellules où elle forme avec le récepteur de la cellule T pour l'antigène (TCR) le complexe **CD3/TCR α/β** . À ce stade apparaissent les **CD1a, CD5, CD4** et **CD8**. La maturation des thymocytes dans la zone médullaire conduirait à la perte de la molécule **CD1** et à l'individualisation des lymphocytes auxiliaires (**CD4+**) et cytotoxiques (**CD8+**) (figure 2). (JAFFE *et al*, 2008).

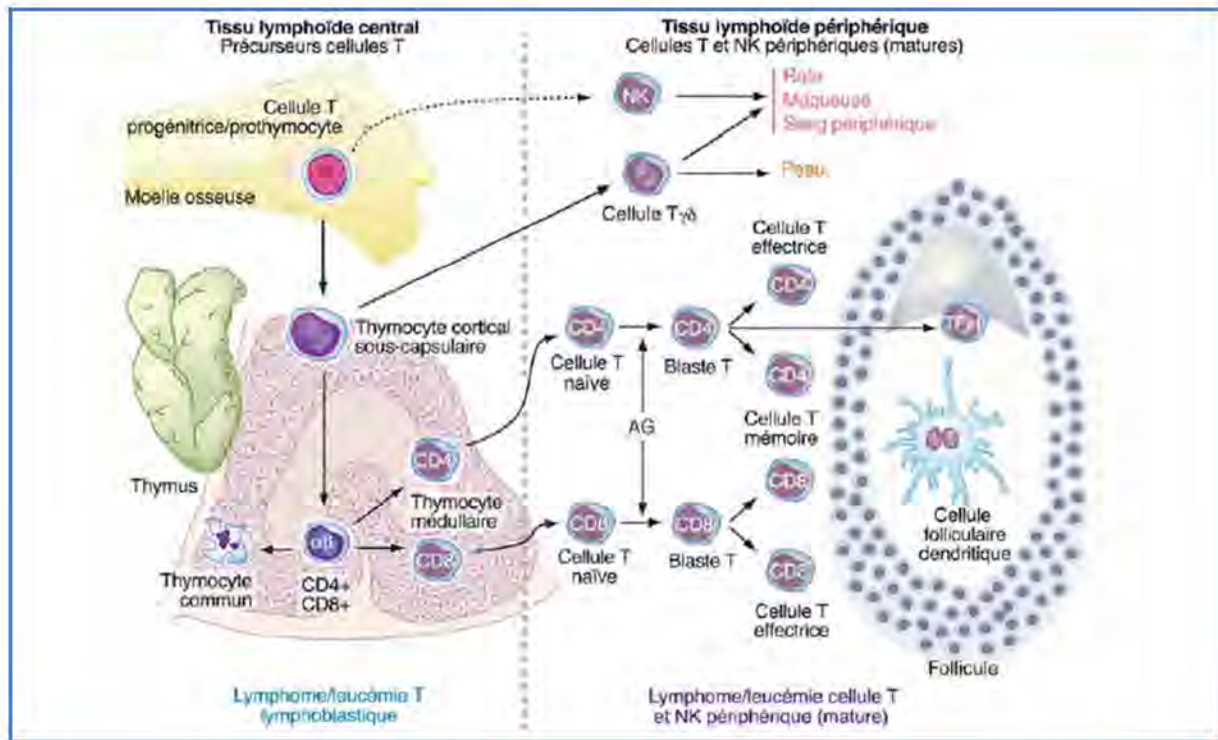


Figure 2 : Différentiation des lymphocytes T (RUSSANO DE PAIVA et al, 2009)

I.4. Les lymphomes non hodgkiniens

Le lymphome non hodgkinien n'est pas une maladie isolée. Il constitue un groupe de cancers qui ont en commun de se développer à partir du système lymphatique, il survient habituellement au sein des ganglions lymphatiques, la rate, la moelle osseuse. Mais ils peuvent survenir également dans pratiquement tous les tissus. Les localisations extra ganglionnaires les plus fréquentes sont : le tube digestif (estomac, intestin grêle), la cavité buccale et le pharynx, la peau, le système nerveux central, les testicules (THYSSE, 2006). Le lymphome non Hodgkinien se développe aux dépens des cellules lymphocytaires B ou T, rarement à partir des cellules naturel killer (NK) (JAFFE et al, 1999), mais environ 95% des lymphomes sont du type B (RIBEYRON, 2007). En Algérie L'incidence moyenne de LMNH est de 5/100000 habitants (MESLI, 2006).

I.4.1 Types de lymphomes non hodgkiniens chez l'enfant

La version mise à jour de la classification américano-européenne révisée des lymphomes de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) divise le lymphome non hodgkinien (LNH) en 4 types principaux :

Lymphome de Burkitt

Lymphome lymphoblastique :

Lymphome diffus a grandes cellules B

Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules

I.5 Lymphome hodgkinien

Le lymphome de Hodgkin est une prolifération maligne lymphoïde B ganglionnaire. Le lymphome de Hodgkin se distingue des autres lymphomes par la présence de cellules géantes basophiles à noyaux polylobés et multinucléolés appelées cellules de Reed-Sternberg, au sein d'un infiltrat inflammatoire réactionnel polymorphe.

La classification OMS 2008 distingue deux types de lymphomes de Hodgkin :

Le lymphome de Hodgkin classique (environ 95 % des cas) ; le lymphome Hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire (environ 5 % des cas).

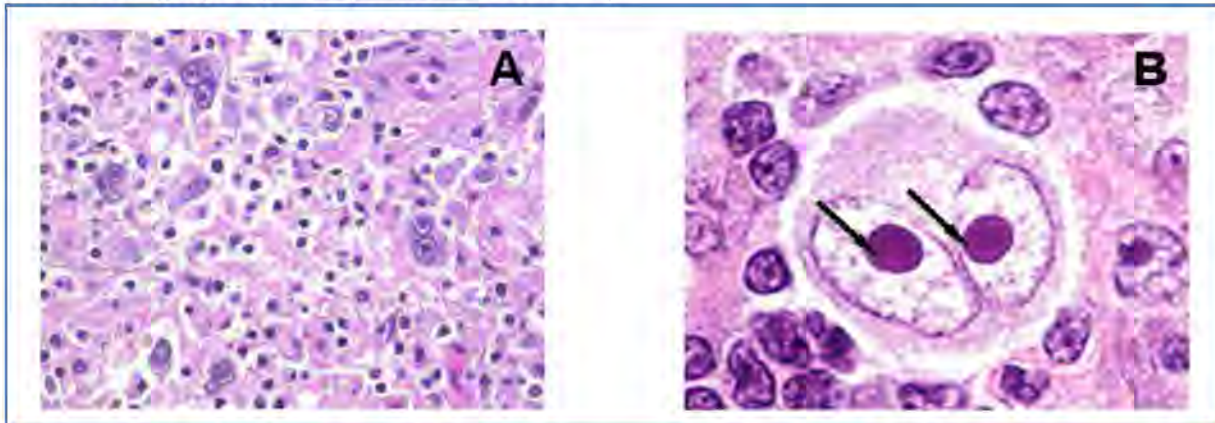


Figure 3 : Coupe histologique de ganglion lymphatique d'un patient atteint de LH (A) (X500)

Présence des cellules de Reed Sternberg avec ses deux noyaux contenant chacun un nucléole éosinophile indiqué par les flèches

I.6 Classification des lymphomes

I.6.1 Histogenèse

A la suite d'un blocage, chacune des cellules jalonnant la transformation des lymphocytes B et T peut donner naissance à un lymphome malin. Les proliférations lymphomateuses conservent les attributs immunologiques et morphologiques des cellules dont elles dérivent. C'est sur cet ensemble de faits que reposent l'histogenèse et les classifications actuelles (HARDIVILLIER, 2007).

I.6.2 Morphologie

Elles reposent sur deux critères fondamentaux : l'architecture de prolifération et les caractères cytologiques des cellules néoplasiques.

Il existe deux types architecturaux : le type folliculaire et le type diffus. Dans le type folliculaire, la prolifération tumorale s'organise en nodules séparés par un tissu interfolliculaire réactionnel (riche en cellules réactionnelles) alors que dans le type diffus, la prolifération tumorale forme une nappe cellulaire mêlée aux cellules réactionnelles.

I.6.3 Immunophénotype

Il est identifié par des méthodes d'immunohistochimie qui permettent de mieux caractériser une population lymphoïde et de différencier les lymphomes des autres proliférations néoplasiques ganglionnaires (HARRIS, 2001).

I.6.4 Biologie moléculaire

L'étude des caractères génétiques d'un lymphome se fait préférentiellement sur les tissus congelés où l'ARN et l'ADN ne sont pas dégradés contrairement aux tissus fixés par le formol ou le Bouin. Les techniques permettant la mise en évidence de l'ADN ou de l'ARN sur coupes tissulaires sont nombreuses ; pour l'ADN, il y a la méthode de Southern-Blot, la PCR (Polymerase Chain Reaction) et pour l'ARN, il y a la RT-PCR, la Northern-Blot ou la Dot-Blot et Sot-Blot. Il existe également des techniques in situ comme l'hybridation in situ et la PCR in situ (DELABESSE et MACINTYRE, 1997).

I.6.5 Cytogénétique

Des anomalies cytogénétiques récurrentes ont été décrites comme la translocation t(11 ; 14) dans les lymphomes du manteau, la translocation t(2 ;5)(p23 ; q35) dans les lymphomes anaplasiques, la translocation t(8 ;14)(q24 ; q32) et ses variantes dans le lymphome de Burkitt (oncogène c-myc) ou la translocation (14 ;18)(q32 ; q21) dans les lymphomes centrofolliculaires (oncogène bcl2) (DELABESSE et MACINTYRE, 1997).

I.6.6 Classification anatomo-clinique

Stade I	Un groupe ganglionnaire atteint
Stade II	2 ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul coté du diaphragme
Stade III	Atteinte ganglionnaire sus et sous diaphragmatique : -II1 : Splénique- latéro-aortique, -III2 : Splénique- latéro-aortique et iliaque externe
Stade IV	Atteinte viscérale, quelque soit le nombre de groupe ganglionnaires envahis.
E	Extension viscérale de continuité pouvant être inclus dans un champ d'irradiation
A	Absence de signe clinique d'évolutivité
B	Présence de signe clinique d'évolutivité

Tableau 1 : Classification anatomo-clinique de Ann-Arbor (NAJMAN et *al*, 1994)

I.6.7 Classification anatomopathologique de Lukes-Rye (1966)

Forme à sclérose nodulaire : C'est la variété la plus fréquente qui correspond à environ 60 à 70%des cas. Entouré d'une capsule épaissie, le parenchyme est divisé en nodules par des bandes fibreuses de collagène.

Forme à cellularité mixte : regroupant environ 20 à 30 % des cas, est la plus fréquente chez les patients immunodéprimés, chez les sujets âgés et chez les jeunes enfants (moins de 10 ans). La prolifération cellulaire est diffuse, sans aspect nodulaire : sans nodules de fibrose.

Les formes « *riche en lymphocytes* » et « *à déplétion lymphocytaire* » sont plus rares et constituent chacune moins de 5% des cas de LH.

I.7 Stress oxydatif

En conditions physiologiques, l'oxygène (O_2) produit en permanence au niveau de la mitochondrie des espèces Oxygénés Activés (EOA) toxiques pour l'intégrité cellulaire.

La rupture de l'équilibre entre espèces pro- et antioxydant est désignée par le terme de Stress oxydant (MAGDER, 2006). Il peut avoir diverses origines, telles que la surproduction endogène d'agents pro-oxydant d'origine inflammatoires, un déficit nutritionnels en antioxydant ou même une exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants (Tabac, alcool, médicaments, rayons ultraviolets, herbicides, ozone, amiante, métaux toxiques...) (MAGDER, 2006).

Si les EOA sont produites en quantités trop importante, elles auront des effets néfastes en induisant un phénomène d'apoptose dans les cellules saines ou en activant divers gènes codant pour l'expression de cytokines pro-inflammatoires ou de protéines d'adhésion, les EOA peuvent aussi provoquer des cassures et des mutations au sein de l'acide désoxyribonucléique (ADN) impliquées dans le mécanisme du cancer.

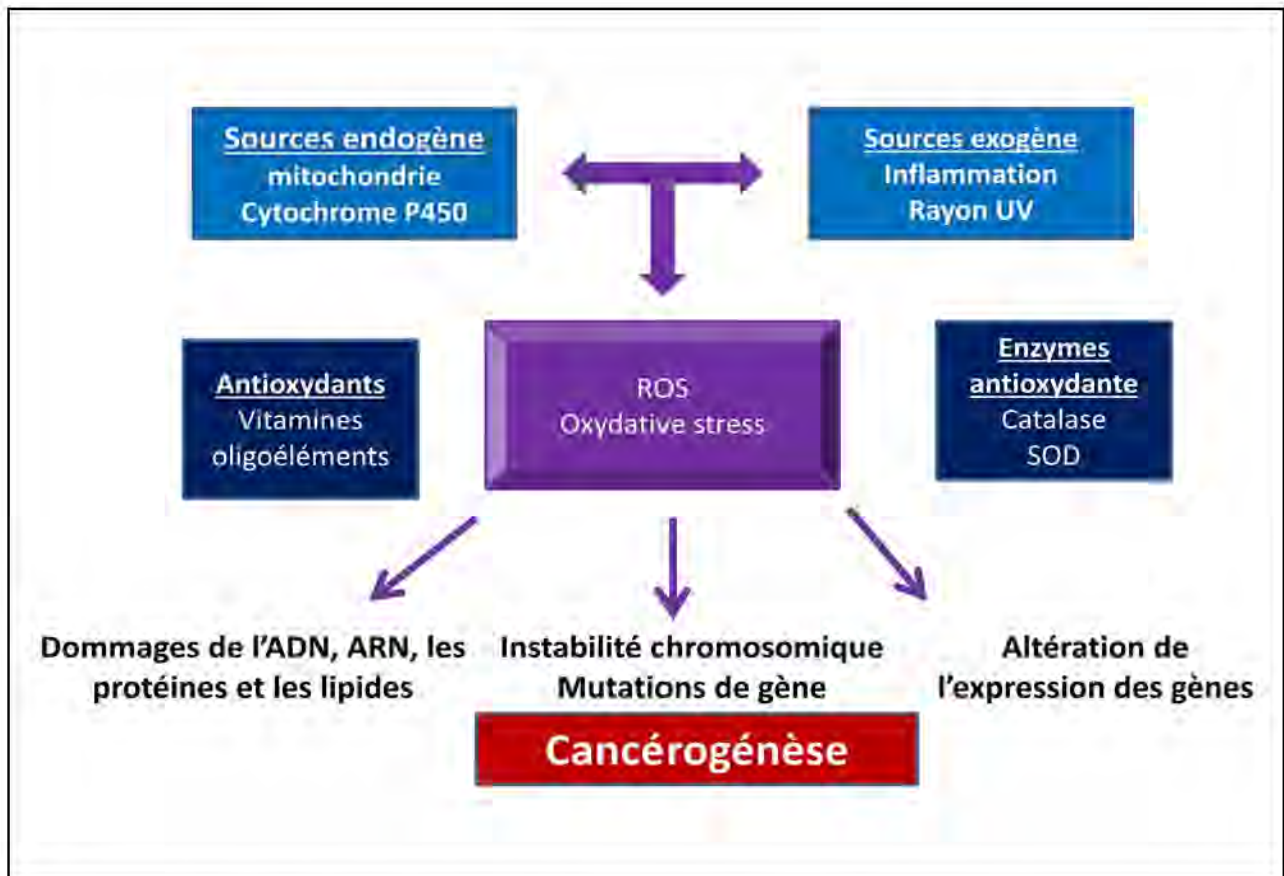


Figure 04 : rôle des radicaux libres dans le développement du cancer chez l'humain (JAMES E, 2010)

Les radicaux libres oxygénés au cours du développement du cancer chez l'humain peuvent provenir soit d'une source endogène, soit d'une source exogène

La présence de ces radicaux libres fait appel à un système de défense enzymatique et non enzymatique. Leur augmentation engendre des dommages de l'ADN, ARN, des protéines et des lipides, une instabilité chromosomique, des mutations de gène et une altération de l'expression des gènes.

I.7.1 Définition des radicaux libres

Les radicaux libres sont des espèces chimiques (atomes ou molécules) qui possèdent un ou plusieurs électrons célibataires (électron non apparié) sur leur couche externe, rendant cette espèce chimique beaucoup plus réactive que l'atome ou la molécule dont il est issu (MARITIM, 2003).

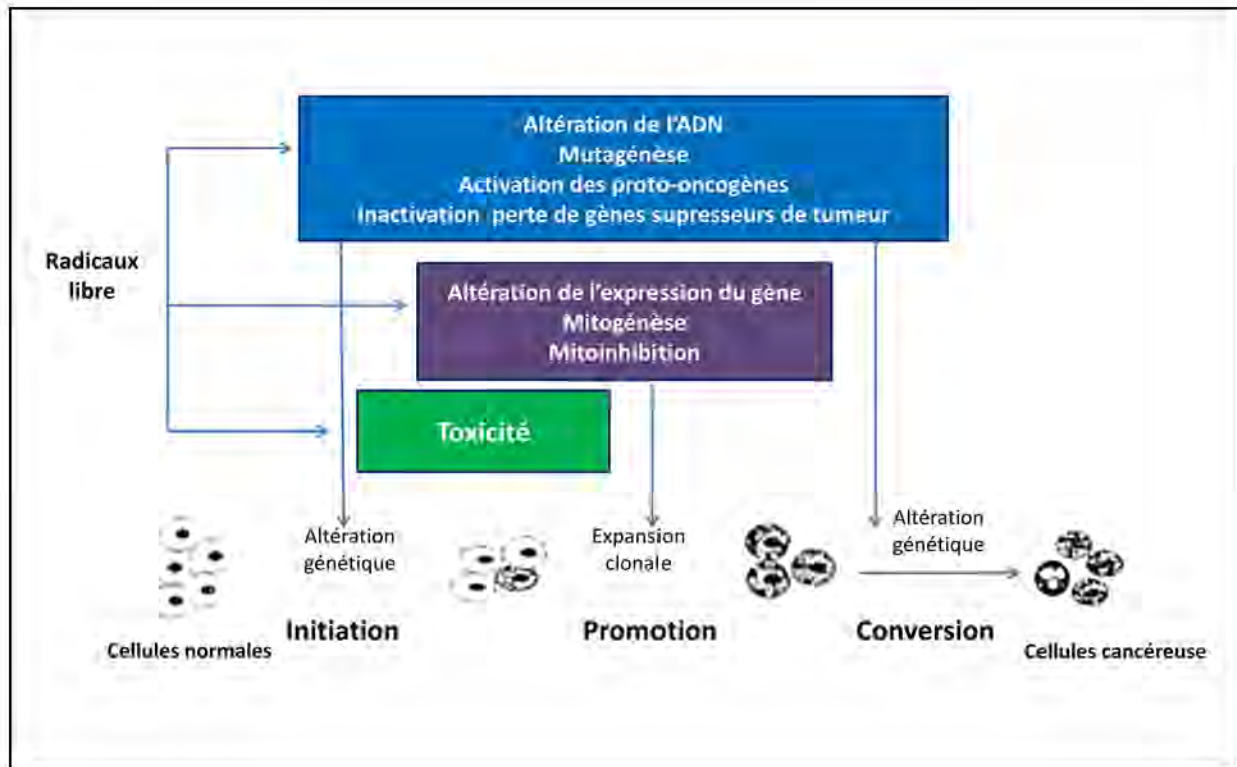


Figure 05 : Rôle des radicaux libres dans les étapes de la carcinogénèse (GUYTON K.Z et *al* ,1993)

I.7.1.1 L'oxyde nitrique NO^o :

L'oxyde nitrique est un gaz qui ainsi diffuse bien à travers les membranes. Il est synthétisé par une enzyme, l'oxyde nitrique synthase NOS à partir d'O₂ et d'un acide aminé, la L-arginine. (MANDELKER, 2008) mentionne qu'il est vraiment délétère pour la cellule que lorsqu'il est présent en quantité importante.

D'une part le NO est le médiateur principal du potentiel cytotoxique des macrophages, il inhibe également la respiration mitochondriale et la synthèse de l'ADN dans les cellules tumorales (CALMELS SYLVIE, 1995). D'autre part, la stimulation des lignées cellulaires tumorales par le LPS, TNF, produisent le NO. Ce dernier serait responsable du potentiel métastatique (CALMELS SYLVIE, 1995).

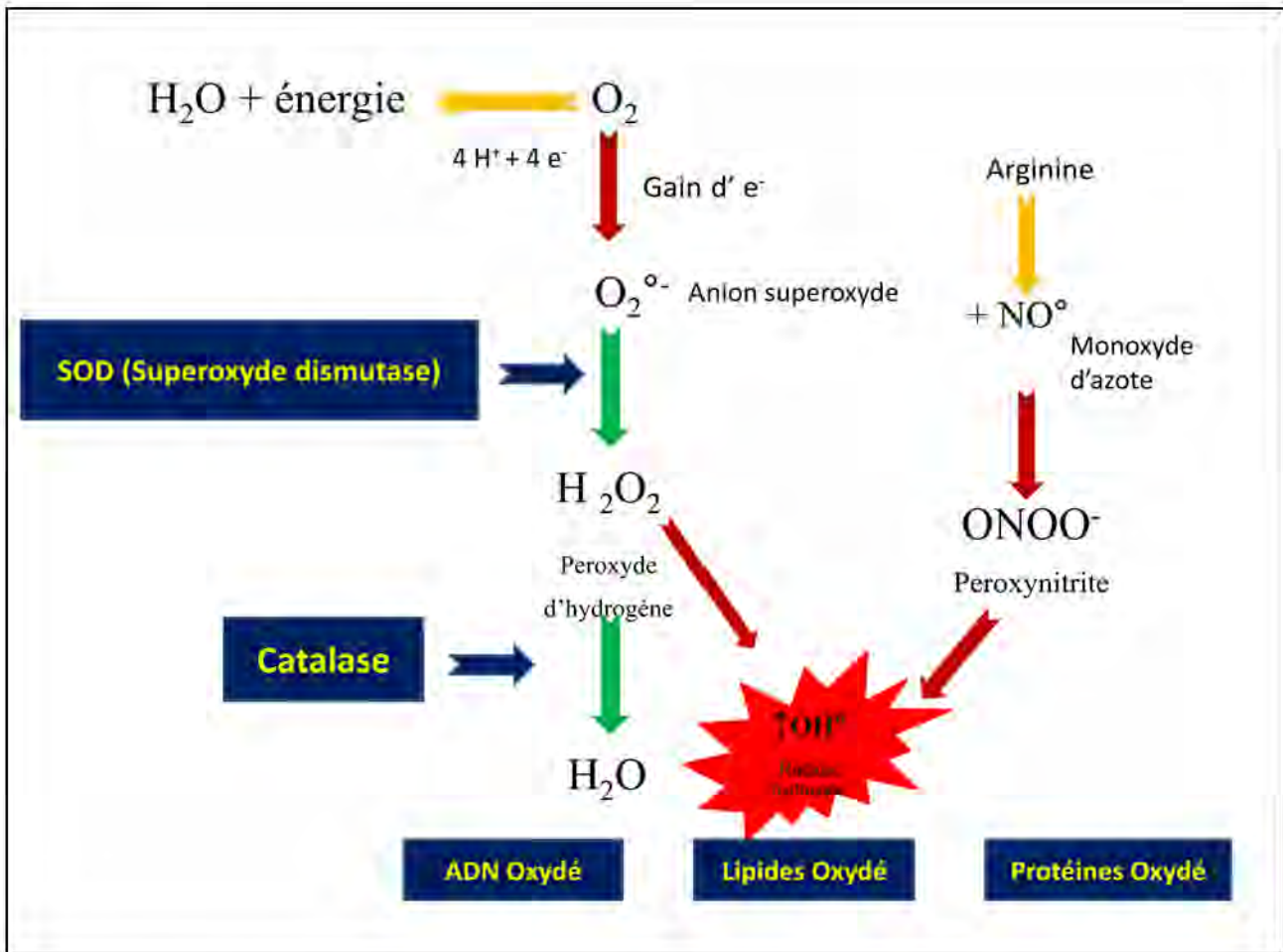


Figure 06 : Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques (FAVIER A, 2003).

L' O_2 suite à un gain d'é devient réactif, 2 enzymes interviennent dans la défense: d'abord la SOD qui transforme le O_2^{\bullet} en H_2O_2 suivi par la catalase qui transforme le H_2O_2 en eau.

L'augmentation du radical hydroxyle est due à 2 phénomènes: accumulation du H_2O_2 ou accumulation du peroxynitrite qui provient de l'association du monoxyde d'azote avec l'anion superoxyde. Cette situation de stress peut engendrer une oxydation de l'ADN, des lipides et des protéines.

I.7.1.2 Le malondialdéhyde (MDA) :

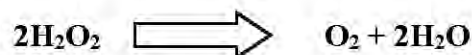
Le MDA fait partie des aldéhydes réactifs issus de la décomposition des peroxydes lipidiques. En raison de son caractère mutagène (FRELON S et *al*, 2010) et atherogène, il est le produit le plus étudié de la dégradation des peroxydes lipidiques. Il est considéré comme ayant une implication dans l'initiation des cancers. Les principales origines du MDA dans les échantillons biologiques proviennent de la peroxydation des acides gras polyinsaturés avec au moins 3 doubles liaisons C=C adjacentes. Le MDA peut aussi provenir de la décomposition des peroxydes lipidiques plaquettaires ou de la biosynthèse des eicosanoïdes (COLLINS A et *al*, 1998).

I.7.2 Les antioxydants :

L'organisme est doté d'un ensemble de système de défense très efficace contre la surproduction des radicaux libres .Le terme d'antioxydant désigne toute substances qui présente à faible concentration par rapport à celle du substrat oxygène, retarde ou inhibe significativement l'oxydation de ce substrat (DFRAIGNE et PINCEMAIL, 2008). La nature des systèmes antioxydants diffère selon les tissus et les types cellulaires et selon qu'on ce trouve dans le milieu intracellulaires ou extracellulaires (BONNEFONT-ROUSSELOT et *al*, 2003).

I.7.2.1 La Catalase :

Dans les cellules eucaryotes, la catalase est localisée principalement dans les peroxysomes, dans lesquels résident de nombreuses oxydases productrices d'H₂O₂. Elle est formée de quatre sous-unités, chacune ayant un groupement hémique au sein duquel le fer est sous forme ferrique (Fe³⁺). Cette enzyme de 240 kDa est active sous forme tetramérique et possède une double activité, dépendante de la concentration en H₂O₂ (NORDBERG et ARNER ,2001). A faible concentration, elle réduit l'H₂O₂ en oxydant des substrats donneurs d'hydrogène (phenols et alcools) Pour des fortes concentrations en H₂O₂, elle catalyse sa transformation en eau et en dioxygène (NORDBERG et ARNER, 2001), selon la reaction suivante :



Le mécanisme de régulation de la catalase est encore peu connu chez les eucaryotes. Il est seulement décrit lorsque la concentration en H₂O₂ est faible, qu'il existe une régulation post transcriptionnelle, qui correspond a la fixation d'une protéine dans la partie 3' non traduite de l'ARN m de la catalase, protéine qui se détache pour permettre la traduction de cet ARN m lorsque la concentration en EAO est forte (SATO *et al*, 1992).

En 1910 BLUMESTRAL et BRAHN ont signalé que l'activité de la catalase hépatique été très faible chez les patients qui ont décédés suite à différentes forme de cancer. Ce travail a été résumé par GREENSTEIN qui a démontré que la catalase est considérablement réduite dans le foie de certaines souches de souris et de rats porteurs de tumeur.

I.7.2.2 la lactate déshydrogénase :

La lactate déshydrogénase (LDH ou LD) est une enzyme qui est retrouvée dans presque tous les tissus mais seule une petite quantité de LDH est habituellement trouvée dans le sang. Elle reste généralement à l'intérieur des cellules des tissus. Cependant, quand les cellules sont abimées ou détruites, elles libèrent leur LDH dans le torrent circulatoire sanguin, provoquant ainsi une augmentation de la concentration sanguine de LDH. Pour cette raison, la LDH est utilisée comme marqueur général d'une lésion cellulaire.

L'augmentation de la LDH peut être observée au cours de certains cancer et lymphomes.

CHAPITRE II :
MATERIELS ET METHODES

Afin de rechercher l'intérêt du dosage des enzymes du stress oxydant chez les enfants atteints de lymphomes malins. Nous nous sommes intéressés à évaluer certains marqueurs du stress oxydant : MDA, catalase, NO ainsi que le LDH.

Pour ce faire, nous avons sollicité l'établissement public hospitalier de Beni Messous pour le recrutement des enfants atteints de Lymphomes et des témoins. L'université USTHB Alger pour les dosages des paramètres du stress oxydant durant une période de 4 mois (du mois de Février 2015 –au mois de mai 2015).

II. Matériel :

II. 1 matériel biologique :

Le prélèvement de sang (5-10 ml) se fait par ponction veineuse dans un tube sec. Le sérum est séparé par centrifugation à 2000tour par minute pendant 10minutes. L'échantillon de sérum est ensuite congelé à -20°C si celui-ci ne peut être analysé en moins de 24h. Le deuxième prélèvement se fait sur un tube en présence d'un anticoagulant de type EDTA.

II. 2 Matériel non biologique :

- Congélateur
- Réfrigérateur
- Bain marie
- Vortex
- Centrifugeuse de paillasse
- Spectrophotométrie (DAMON IEC/Divisio)
- Micropipettes de 1000 µl, 500 µl, 100 µl, 50 µl, 10 µl
- Portoirs
- Embouts jaune et bleu

II.3 Méthode de l'étude :

- **Critère d'inclusion :**

Dans cette étude prospective, nous avons inclus une population constituée:

- ❖ Un groupe de sujets témoins.
- ❖ et un groupe atteint de lymphome malins, certains ont un LH et d'autres un LNH.

Les critères d'inclusion pour la population témoins et atteintes de Lymphomes malins sont :

- ❖ garçons ou fille
- ❖ Agé de 0 à 14ans

- **Recrutement :**

Les sujets atteints, ont été recrutés au niveau du service hématologie pédiatrique de l'hôpital de Beni Messous Alger. La population témoins été recruté au niveau de l'hôpital de Beni Messous Alger. Ainsi, nous avons inclus 43 sujets non atteint de lymphome, d'apparence saine (aucune pathologie connue) et 65 sujets atteints de lymphome dont 33 sont atteints de LH et 32 atteints de LNH. Le nombre de sujets recrutés est répertorié dans le tableau suivant :

	Totale	Garçons	Filles
Lymphome malins	65	49	16
LH	33	24	9
LNH	32	25	7
Témoins	43	20	23

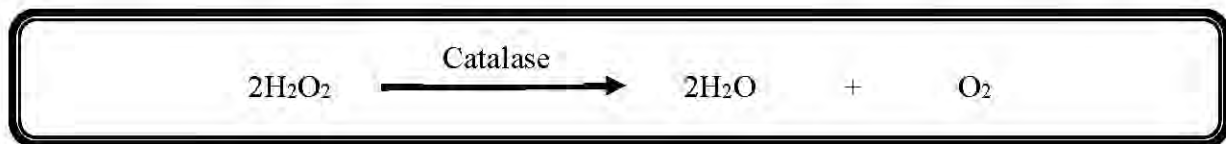
Tableau 2 : Le nombre de patients et de témoins recrutés

II.4. Dosage des paramètres du stress oxydative

II.4.1. Dosage de la catalase

Principe :

Le dosage de la catalase sérique se fait par la méthode AEBI, 1984 et CLAIBORNE, 1986. La catalase dégrade le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en eau et dioxygène suivant la réaction ci-dessous. Ainsi, la disparition du peroxyde d'hydrogène peut être mesurée en spectrophotométrie à 240nm.



Mode opératoire :

50µl d'échantillon (sérum) sont ajoutés à 950µl de tampon phosphate (50mM, pH=7,4). La réaction est déclenchée avec 500µl de H_2O_2 (30mM=0,3%). La lecture de la densité optique du milieu réactionnel se fait par spectrophotométrie à 240nm à l'obscurité chaque 30".

L'activité de la catalase est calculée par la formule suivante :

$$\text{Catalase activity (U mg proteins)} = \frac{\Delta OD / \text{min}}{0,040 \times \text{mg / ml proteines}}$$

$$\Delta DO / 30'' \times 2 = \Delta DO / \text{min}$$

II.4.2. Dosage du malondialdéhyde

La quantité des TBARS est exprimée en termes d'un équivalent biochimique qui est le Malonyldialdéhyde « MDA », un des produits terminaux formés lors de la peroxydation des acides gras polyinsaturés (PUFA) méditée par les radicaux libres. La mesure du MDA à l'aide du TBA selon la méthode de Okhawa *et al.*, 1979 permet la quantification de la peroxydation lipidique qui constitue le marqueur majeur du stress oxydant.

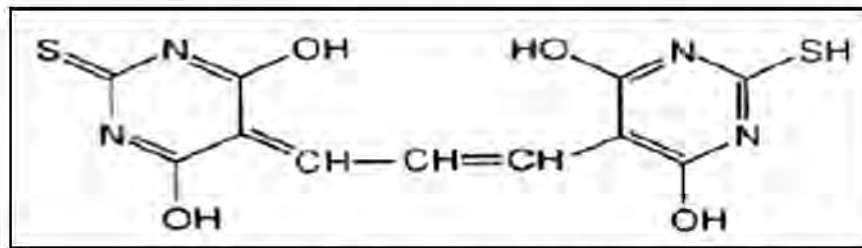


Figure 07 : Formation d'adduit-TBA (1 :2)

Principe :

Le dosage du MDA repose sur la formation, en milieu acide et à chaud (100°C) entre une molécule du MDA et deux molécules d'acide thiobarbiturique (TBA), d'un pigment coloré « rose » absorbant à 532 nm et extractible par les solvants organiques comme le butanol.

Mode opératoire :

100µl de plasma sont mélangé à une solution constitué de 200 µl acide thiobarbiturique à 20% et 600 µl acide-ortho-phosphorique à 1%. Le mélange est incubé pendant 1h dans un bain marie à 95°C suivit d'un refroidissement dans de la glace pour arrêter la réaction. Ensuite 900 µl de butanol sont ajoutés pour l'extraction du complexe MDA-TBA. L'ensemble est centrifugé à 5000xg pendant 10min. L'absorbance est déterminé sur le surnageant à 532nm. La concentration de TBARS est calculée en utilisant le coefficient d'extinction molaire (1,56 x 10⁵ M⁻¹cm⁻¹). Elle est exprimée en µmol/l.

II.4.3. Dosage du monoxyde d'azote

Principe :

La mesure du monoxyde d'azote se fait par la réaction de Griess (GREEN et *al.* 1982). Cette dernière, permet uniquement la mesure des nitrites (métabolite stable). Les nitrates devront donc être préalablement réduits en nitrites(NO₂) pour être quantifiés. La concentration ainsi mesurée représente la somme des nitrites et des nitrates.

Il s'agit d'une réaction de diazotation en deux étapes : les nitrites forment un sel de diazonium avec l'acide sulfanilique qui est ensuite couplé avec une amine (N-naphtyléthylène diamine) (NED) pour donner un composé diazo de couleur rose vif dont l'absorbance est mesurée à 543 nm.

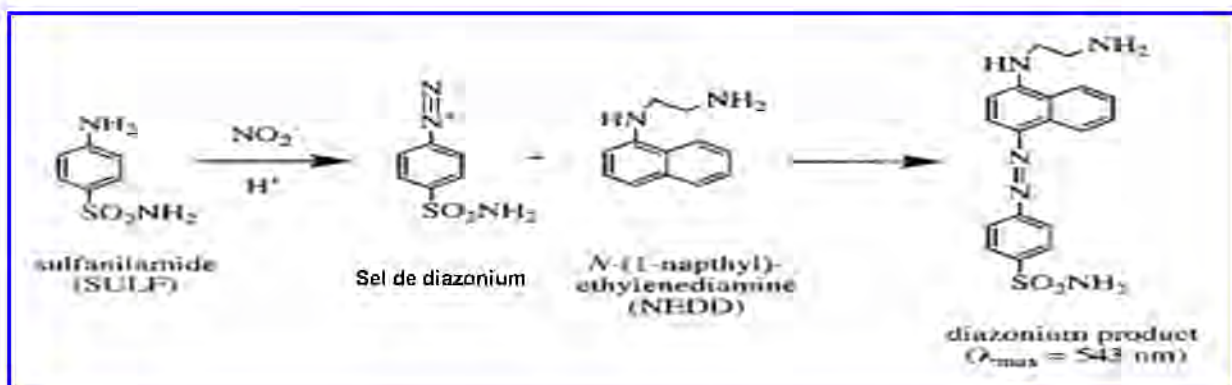


Figure 08 : Réaction de diazotation

Mode opératoire :

100µl de plasma sont mélangés à une solution contenant 50 µl de Griess B ,50 µl de Griess A et 800 µl PBS pH 7,4. Le mélange est centrifugé à 2000 tour par minute puis incubé à température ambiante et à obscurité pendant 15 à 20 min. La lecture de la concentration du NO se fait par spectrophotométrie à 543nm. Les concentrations du NO dans les échantillons sont ensuite déterminées à partir d'une courbe d'étalonnage (annexe II).

II.4.5 Dosage de la LDH

C'est une enzyme cytoplasmique présente dans tous les tissus et catalysant la transformation réversible lactate-pyruvate. Elle est facilement libérée dans le plasma lors d'une lésion tissulaire.

Principe :

La diminution de l'absorbance due à la conversion du NADH en NAD⁺ est directement proportionnelle à l'activité de la LDH dans le sérum est elle est mesuré à une longueur d'onde de 340nm.

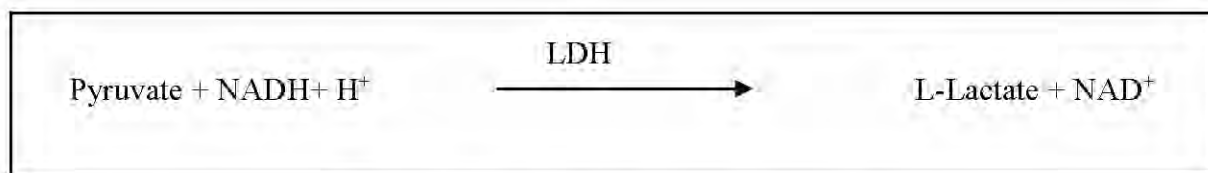


Figure 09 : réaction de peroxydation lipidique

Mode opératoire :

20µl de plasma sont mélangé à 1ml de réactif. Puis la lecture de l'absorbance du milieu réactionnel se fait à 340nm toute les 30 secondes pendant 2 minutes.

On calcule la moyenne des variations d'absorbance par minute, le résultat est déterminé d'après la formule suivante :

$$[LDH] = \Delta DO_{\min} \times 8095$$

II.5. Analyse statistique

A la fin de notre stage pratique, nous avons enregistré et groupé les données des résultats sur une base de données Excel puis nous les avons traités par le logiciel *STATISTICA version 8.0*. L'analyse statistique des moyennes des différents groupes pour tous les paramètres ont été comparés aux témoins en utilisant le test t appariés de Student. Nos résultats sont exprimés par la moyenne X, affectée de l'erreur standard à la moyenne (SEM), dont les formules sont les suivantes :

La moyenne arithmétique (\bar{X}) des valeurs individuelles

$$\bar{X} = \frac{\sum Xi}{n} \quad \left\{ \begin{array}{l} \sum Xi = \text{somme des valeurs} \\ \text{individuelles} \\ n = \text{nombre de valeurs} \end{array} \right.$$

Erreur standard de la moyenne (ESM) :

$$ESM = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

$$s(\text{écart type}) = \sqrt{\frac{\sum (Xi - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

Le degré de signification « p » lu sur la table de Student permet de fixer le degré de signification.

La différence entre deux moyennes \bar{X}_a et \bar{X}_b est significative si :

$0,01 < P < 0,001$ *** hautement significatif

$0,05 < P < 0,01$ ** très significatif

$P < 0,05$ * significatif

$P > 0,05$ non significatif

CHAPITRE II :

RESULTATS

III. 1 Description de la population :

Rappelons que notre étude est portée sur 108 sujets dont 65 patients atteints de lymphomes malins 33 d'entre eux sont atteints de LH, 32 de LNH et de 43 sujets témoins indemnes de toute pathologie.

La représentation graphique est en annexe I.

Rappelons que dans ce travail, nous nous sommes intéressés à rechercher l'intérêt du dosage des enzymes du stress oxydant chez les enfants atteints de lymphomes malins.

Pour ce faire, nous allons explorer nos résultats par :

- ❖ Une étude descriptive des caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la population.

L'évaluation clinique et épidémiologique des sujets de l'étude est regroupée dans le tableau 3 annexe III.

III. 1.1 répartition des enfants atteints de Lymphomes selon le sexe :

Ces représentations nous ont permis de constater une prédominance masculine avec 24 garçons (73%) versus 9 filles (27%) pour le groupe des LH. aussi une prédominance masculine avec 25 garçons (78%) vs 7 filles (22%) pour le groupe LNH. Alors que pour les témoins, on constate une légère prédominance féminine 23 filles (53%) vs 20 garçons (47%).

L'institut national du cancer en France a publié en 2009 que l'incidence de lymphome malin concerne essentiellement des enfants de plus de 10 ans et des adolescents et que Parmi les très rares petits enfants atteints il y a une très forte prédominance de garçons.

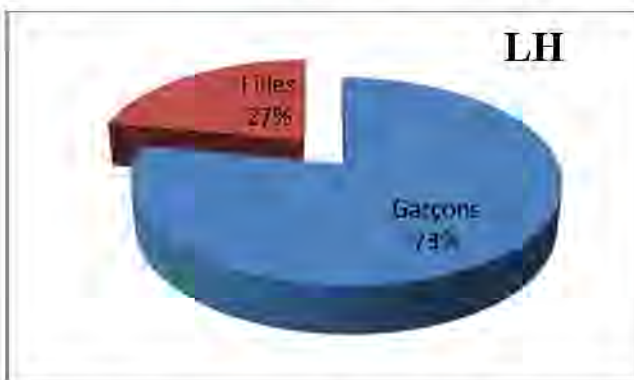


Figure 10 : Répartition des enfants atteints de LH selon le sexe

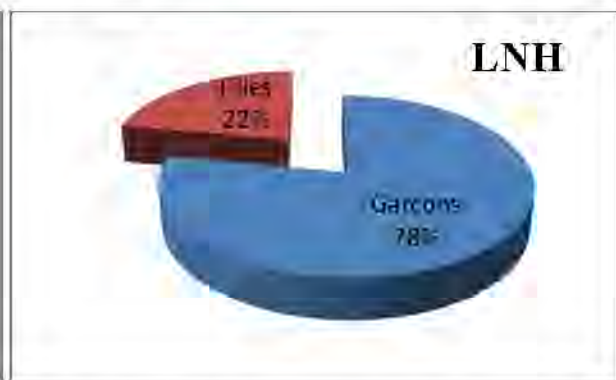


Figure 11 : Répartition des enfants atteints de LNH selon le sexe

III. 1.2 répartition des patients selon les types histologiques de la maladie :

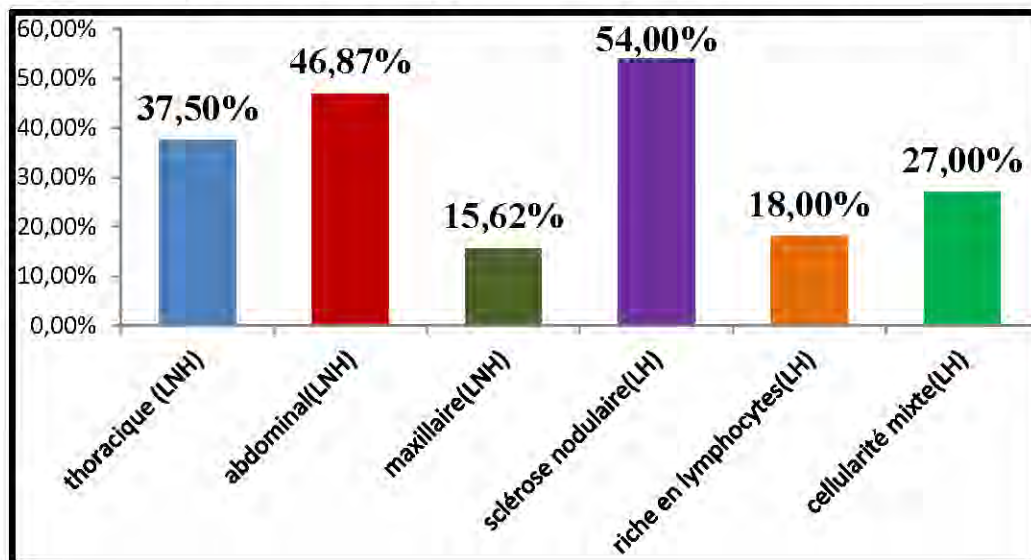


Figure 12 : répartition des patients atteints de lymphomes selon les types histologique

D'après la figure 12 nous remarquons une prédominance du type histologique sclérose nodulaire chez les enfants atteints de LH, nous observons aussi une prédominance du type histologique abdominal chez les enfants atteints de LNH.

III. 2 Evaluation des paramètres du stress oxydant :

III. 2.1 paramètres du stress oxydant et LDH chez les enfants atteints de LH :

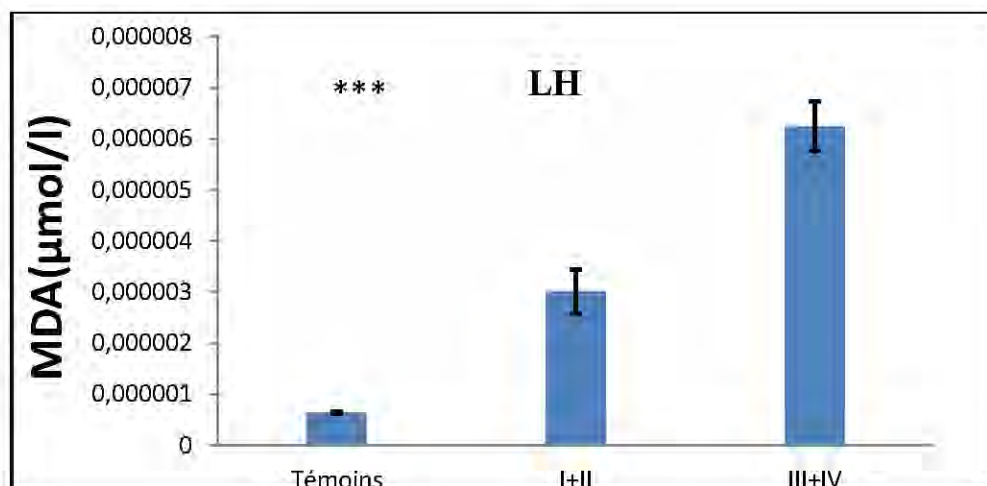


Figure 13 : Evaluation du taux de MDA chez les enfants atteints de LH.

La différence est significative à ($*p < 0,05$) ; très significative à ($**p < 0,01$) ; hautement significative à ($***p < 0,001$) et la différence n'est pas significative à ($p > 0,05$) vs témoin.

Selon la **figure 13** nous remarquons une augmentation progressive du taux de MDA, en effet le taux de MDA chez les patients atteints de LH de stade III et IV est nettement plus élevé que celui des témoins avec une différence qui est hautement significative ($P=0,000116$), nous remarquons aussi que la différence est hautement significative entre les stades I + II et III+IV ($P=0,000116$).d'après ces résultats nous avons constaté que le MDA pourrait être un marqueur de suivi thérapeutique et de rechute.

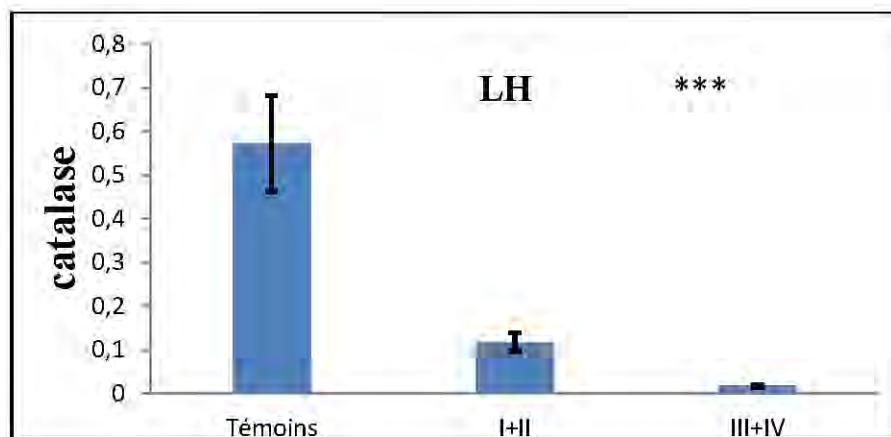


Figure 14 : Evaluation de l'activité de catalase chez les enfants atteints de LH.

La différence est significative à ($*p<0,05$); très significative à ($**p<0,01$) ; hautement significative à ($***p<0,001$) et la différence n'est pas significative à ($p>0,05$) vs témoin.

L'activité de la catalase est nettement plus importante chez les témoins que chez les patients atteints de LH de stade I+II avec une différence hautement significative ($p=0,000395$), celle-ci est d'autant plus comparé aux stades III+IV avec une différence hautement significative ($P=0,004366$). La différence n'est pas significative entre les différents stades I+II et III+IV ($P=0,968859$). D'après ces résultats nous pouvons dire que l'activité de la catalase est importante dans la lutte contre le cancer et que sa diminution est un facteur de risque d'atteinte de LH. (**figure14**)

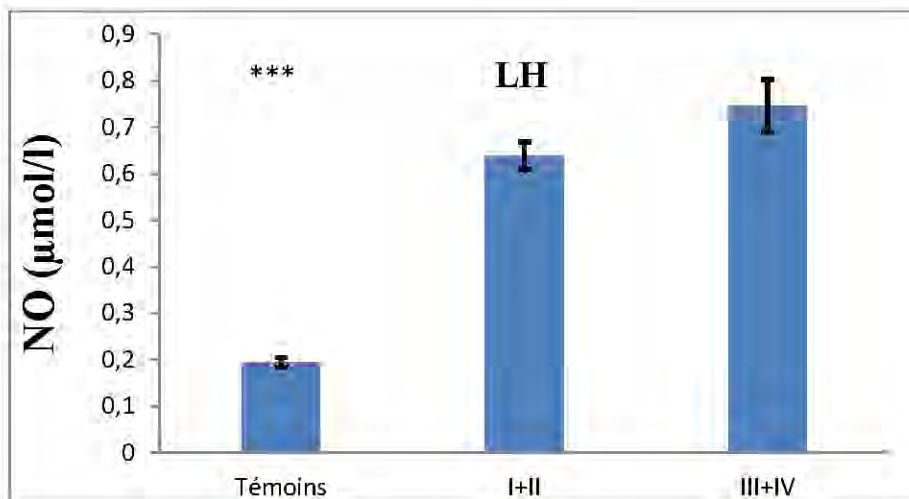


Figure 15 : Evaluation du taux de NO chez les enfants atteints de LH.

La différence est significative à ($*p < 0,05$); très significative à ($**p < 0,01$); hautement significative à ($***p < 0,001$) et la différence n'est pas significative à ($p > 0,05$) vs témoin.

D'après la **figure 15** nous remarquons une augmentation du taux de NO chez les patients atteints de LH de stade I+II par rapport aux témoins avec une différence hautement significative ($P=0,000116$).une augmentation est observée aussi au cours des stades III+IV Avec une différence hautement significative ($P=0,000116$).la différence entre les stades I+II et III+IV étant non significative ($P=0,257056$).

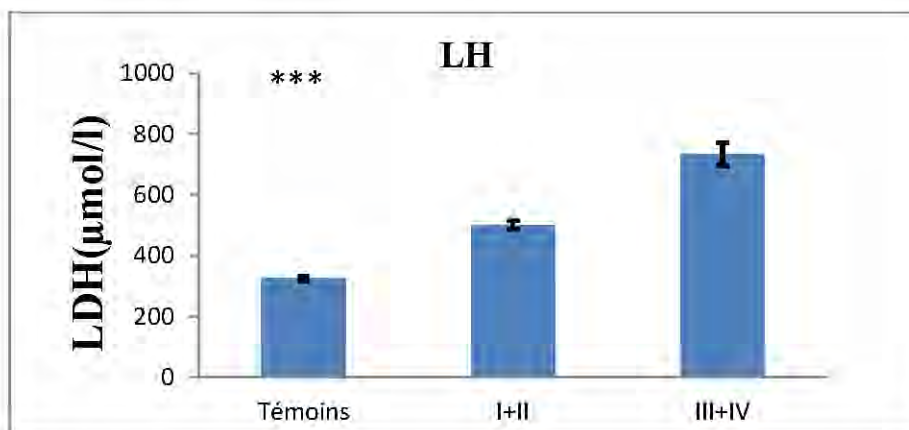


Figure 16 : Evaluation du taux de LDH chez les enfants atteints de LH.

La différence est significative à ($*p < 0,05$); très significative à ($**p < 0,01$); hautement significative à ($***p < 0,001$) et la différence n'est pas significative à ($p > 0,05$) vs témoin.

D'après la **figure 16** nous remarquons que le taux de LDH est élevé chez les enfants atteints de LH par rapport aux témoins avec une différence hautement significative ($P=0,000017$).la différence du taux de LDH entre les groupes d'enfants de différents stades est hautement significative ($P=0,000017$).

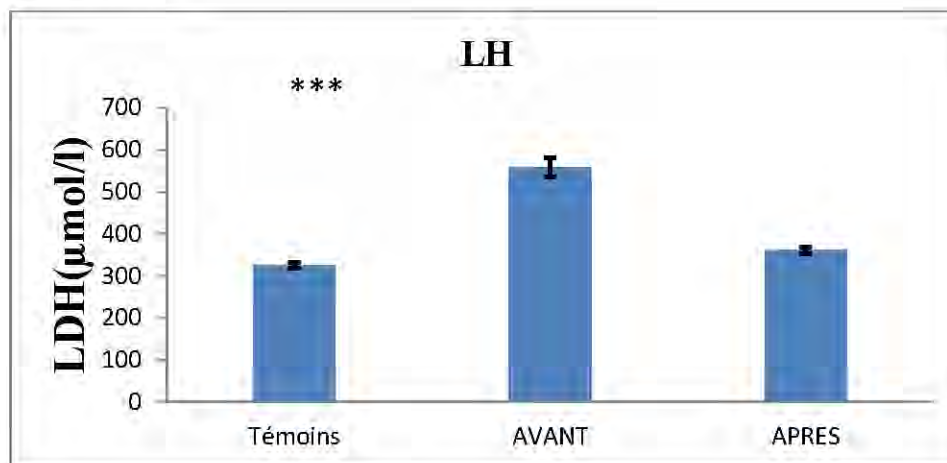


Figure 17 : Evaluation du taux de LDH chez les enfants atteints de LH avant et après chimiothérapie.

La différence est significative à ($*p < 0.05$); très significative à ($**p < 0,01$) ; hautement significative à ($***p < 0,001$) et la différence n'est pas significative à ($p > 0.05$) vs témoin.

La figure 17 nous montre une augmentation du taux de LDH chez les enfants atteints de LH avant chimiothérapie par rapport au groupe de témoins avec une différence hautement significative ($P=0,000022$). nous remarquons aussi une baisse du taux de LDH chez les enfants atteints de LH après chimiothérapie comparé aux groupe n'ayant pas reçu de chimiothérapie avec une différence significative ($P=0,089273$).

III. 2.2 paramètres du stress oxydant et LDH chez les enfants atteints de LNH :

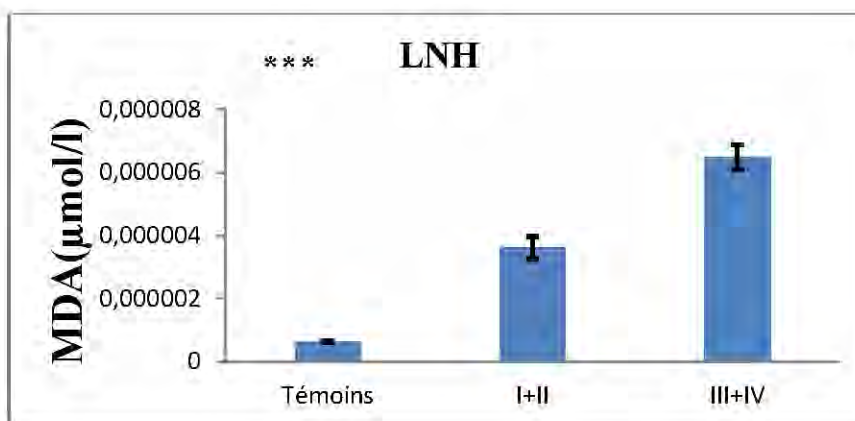


Figure 18 : Evaluation du taux de MDA chez les enfants atteints de LNH.

La différence est significative à ($*p < 0.05$); très significative à ($**p < 0,01$) ; hautement significative à ($***p < 0,001$) et la différence n'est pas significative à ($p > 0.05$) vs témoin.

Selon la **figure 18** nous remarquons une augmentation progressive du taux de MDA, en effet le taux de MDA chez les patients atteints de LNH de stade III et IV est nettement plus élevé que celui des témoins avec une différence qui est hautement significative ($P=0,000116$), nous remarquons aussi que la différence est hautement significative entre les stades I + II et III+IV ($P=0,000116$).d'après ces résultats nous avons constaté que le MDA pourrait être un marqueur de suivi thérapeutique et de rechute.

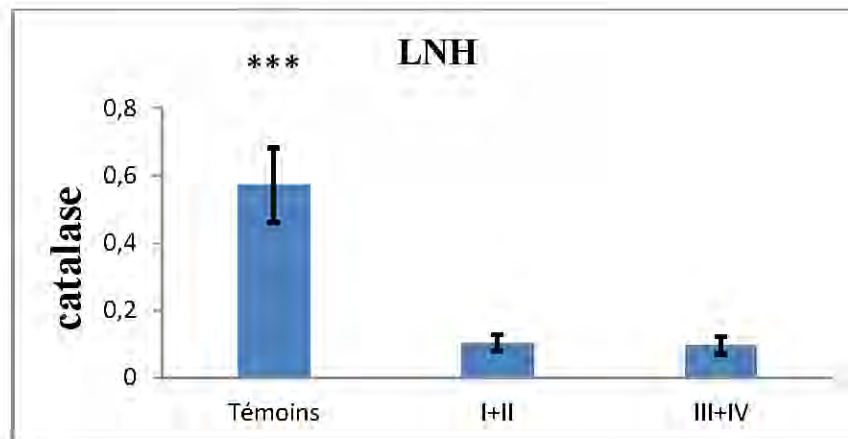


Figure 19 : Evaluation de l'activité de la catalase chez les enfants atteints de LNH.
 La différence est significative à ($*p<0,05$); très significative à ($**p<0,01$) ; hautement significative à ($***p<0,001$) et la différence n'est pas significative à ($p>0,05$) vs témoin.

Selon la **figure 19** l'activité de la catalase est nettement plus importante chez les témoins que chez les patients atteints de LNH de stade I+II avec une différence hautement significative ($p=0,001192$), celle-ci est d'autant plus comparé aux stades III+IV avec une différence hautement significative ($P=0,001487$).

La différence n'est pas significative entre les différents stades I+II et III+IV ($P=0,999987$).

D'après ces résultats nous pouvons dire que l'activité de la catalase est importante dans la lutte contre le cancer et que sa diminution est un facteur de risque d'atteinte de LNH.

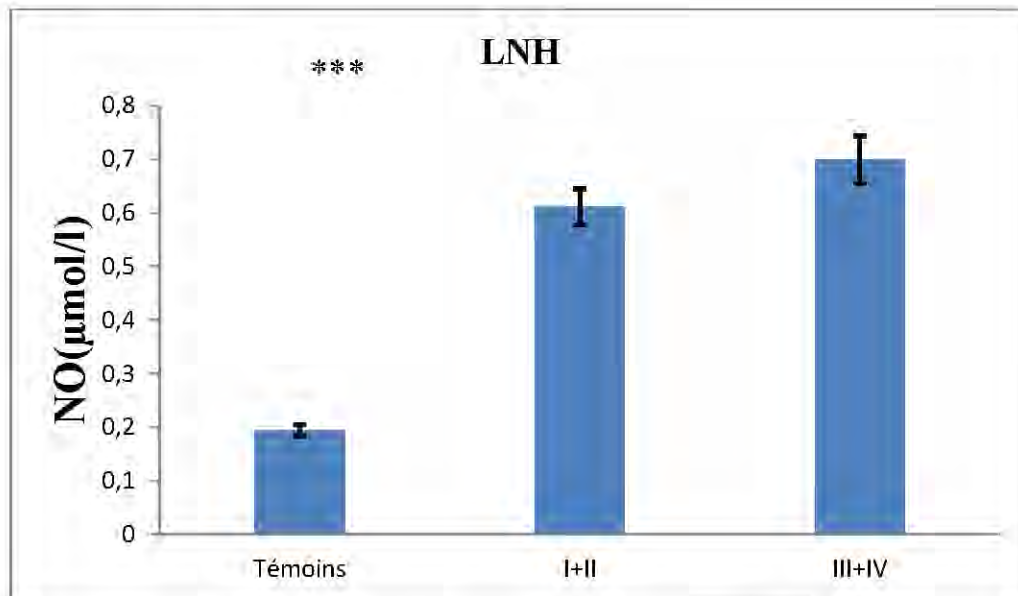


Figure 20: Evaluation du taux de NO chez les enfants atteints de LNH.

La différence est significative à ($*p < 0,05$); très significative à ($**p < 0,01$); hautement significative à ($***p < 0,001$) et la différence n'est pas significative à ($p > 0,05$) vs témoin.

D'après la **figure 20** nous remarquons une augmentation du taux de NO chez les patients atteints de LNH de stade I+II par rapport aux témoins avec une différence hautement significative ($P=0,000116$).une augmentation est observée aussi au cours des stades III+IV Avec une différence hautement significative ($P=0,000116$).la différence entre les stades I+II et III+IV étant non significative ($P=0,312740$).

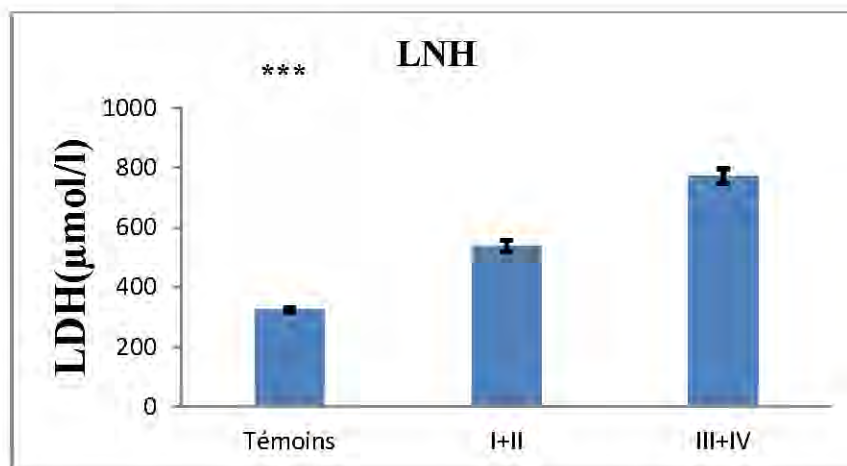


Figure 21 : Evaluation du taux de LDH chez les enfants atteints de LNH.

La différence est significative à ($*p < 0,05$); très significative à ($**p < 0,01$); hautement significative à ($***p < 0,001$) et la différence n'est pas significative à ($p > 0,05$) vs témoin.

D'après la **figure 21** nous remarquons que le taux de LDH est élevé chez les enfants atteints de LNH par rapport aux témoins avec une différence hautement significative ($P=0,000017$).la différence du taux de LDH entre les groupes d'enfants de différents stades est hautement significative ($P=0,000017$).

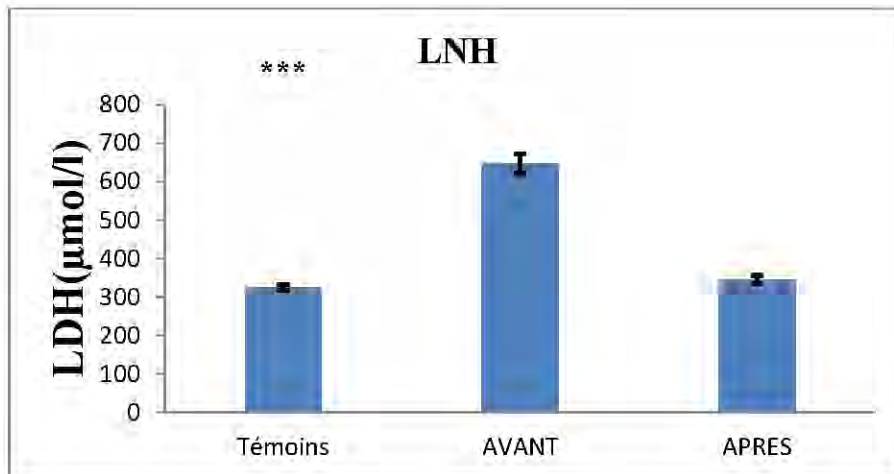


Figure 22: Evaluation du taux de LDH chez les enfants atteints de LNH avant et après chimiothérapie.

*La différence est significative à ($*p < 0,05$); très significative à ($**p < 0,01$); hautement significative à ($***p < 0,001$) et la différence n'est pas significative à ($p > 0,05$) vs témoin.*

La figure 22 nous montre une augmentation du taux de LDH chez les enfants atteints de LNH avant chimiothérapie par rapport au groupe de témoins avec une différence hautement significative ($P=0,000022$). nous remarquons aussi une baisse du taux de LDH chez les enfants atteints de LNH après chimiothérapie comparé aux groupe n'ayant pas reçu de chimiothérapie avec une différence non significative ($P=0,530629$).

CHAPITRE IV
DISCUSSIONS

Le Lymphome malin est un cancer qui se développe à partir des cellules du système lymphatique : les lymphocytes. Ces cellules sont des acteurs importants du système immunitaires. En cas de lymphome malin, ces cellules deviennent anormales et se multiplient de façon anarchique. Il débute généralement dans un groupe de ganglions lymphatiques puis se propage à n'importe quel tissu ou organe via les réseaux sanguins ou lymphatiques dont l'évolutivité spontanée est variable (BECQUART P, 2011).

Les relations entre stress oxydant et cancer s'avèrent très étroites ; les radicaux libres intervenant dans l'activation des pro-carcinogènes en carcinogènes, créant les lésions de l'ADN, amplifiant les signaux de prolifération et inhibant les antioncogènes comme la protéine p53 (PRYOR W, 1987).

Lorsqu'il y a excès et prolongation de la production de radicaux libres, Toutes les structures cellulaires sont susceptibles d'être altérées et c'est de cette altération que surviendra qualitativement et quantitativement le type de pathologie ; Le noyau cellulaire et les acides nucléiques qu'il contient, ADN et ARN seront susceptibles d'être atteints. C'est ainsi que surviennent de véritables modification de la structure tissulaire surtout l'initiation et l'entretien des phénomènes de cancérisation et de dysrégulation profonde de l'immunité. (Dr BRACK , 2014).

Nos résultats montre qu'il ya une augmentation progressive du taux de LDH selon le stade du lymphome ainsi nous remarquons une forte augmentation du taux de LDH dans les stades avancé de la maladie par rapport aux premiers stades et par rapport au groupe de témoins.

Aussi nos résultats montrent que le taux de LDH diminue de façons hautement significatives après chimiothérapie. Ce qui confirme l'augmentation du taux de LDH lors d'un lymphome. En effet, nous pensons qu'il est probable que cet état physiologique est une conséquence d'une forte oxydation et d'une augmentation des radicaux libres suite aux traitements de la chimiothérapie.

MIAO P et collaborateurs en 2013, rapportent que la LDH est une enzyme qui reçoit beaucoup d'attention comme étant un marqueur potentiel de diagnostique. Aussi la LDH est un biomarqueur prédictif pour de nombreux types de cancer et comme une cible thérapeutique pour de nouveaux traitements anticancéreux.

La littérature rapporte que la LDH catalyse la conversion du pyruvate en lactate sa concentration est élevée dans de nombreux types de cancers et a été liée à la croissance tumorale par conséquent, son inhibition peut restreindre l'approvisionnement en énergie dans les tumeurs et donc réduire le potentiel métastatique et invasif des cellules cancéreuses.

Nos résultats montrent qu'il ya une augmentation importante du taux de NO chez les sujets atteints de lymphomes malins de stade avancé comparées aux témoins, donc NO semble être un indicateur de l'apparition de plusieurs cancers. Des observations similaires ont été décrites par (CALMELS S *et al*, 1995).

En effet, au cours d'un syndrome inflammatoire aigue, la production des NO est élevée chez les personnes atteintes par rapport aux contrôles sains. Nous constatons donc qu'un syndrome inflammatoire aigue peut accompagner une atteinte par le LNH (CORBEAU P, 2009).

La littérature rapporte que le NO réagit rapidement avec des molécules telles que l'oxygène ou l'anion superoxyde pour donner des nitrites et des nitrates (GRAND F *et al*, 2001).

Les influences à la fois nocives et protectrices du monoxyde d'azote (NO) aux différentes étapes du processus de cancérogenèse. En effet, le NO, essentiel aux défenses de l'organisme, est en revanche susceptible d'entraîner des altérations de l'ADN lorsqu'il est produit en excès, Le NO est un médiateur gazeux aux multiples fonctions. Il agit sur le contrôle des réponses immunitaires et représente ainsi l'un des principaux effecteurs de la réaction inflammatoire. Le NO est un radical libre qui peut, après oxydation, entraîner des mutations à travers la formation de composés *N*-nitrosés cancérogènes, Les oxydes d'azote sont donc susceptibles de jouer un rôle important dans les processus de cancérogenèse (CALMELS S *et al*, 1995).

Le Malondialdéhyde (MDA) est un produit de la peroxydation lipidique qui est mutagène et tumorigène il pourrait être un marqueur du risque de cancer chez l'homme. (YUJING Z *et al*; 2001). Ainsi, le MDA provoque une activation permanente de la phagocytose et de l'inflammation, phénomène que l'on observe dans les CANCERS. (Dr BRACK, 2014). En effet, le MDA est un reflet fidèle de l'oxydation des lipides et en particulier des acides gras de nos membranes cellulaires, il objective donc la souffrance oxydative des cellules de l'organisme (SYLVIE *et al*, 2005) indiquent que l'équilibre entre production et dégradation du MDA est en général rompu en situation de cancer, dans laquelle on assiste à une augmentation de la concentration du MDA. Par conséquent, le début du lymphome malin pourrait donc se caractériser par la diminution des capacités antioxydantes et par l'augmentation des niveaux d'oxydation des lipides et des lipoprotéines. Par ailleurs, la chimiothérapie pourrait également jouer un rôle important dans l'apparition de ces anomalies, car ses effets peuvent conduire à l'augmentation du stress oxydatif par la diminution des antioxydants (tels que la Vit C, le β -carotène, l'albumine, et la glutathion peroxydase) et par l'augmentation des radicaux libres (CETIN *et al*. 2004).

Nos résultats sont en corrélation avec la littérature, en effet nous observons un taux de MDA élevé chez les enfants atteints de lymphome de stade avancé.

Une étude réalisée par (TAKESHI S, 1984) montre une diminution de l'activité de la catalase chez les personnes atteintes de lymphome malin ce qui corrèle avec les résultats que nous avons obtenus ainsi ces observations indiquent que la déficience de l'activité de la catalase est causée par le cancer, cette déficience diffère selon le type de cancer et le stade de la maladie. Ces résultats sont en faveur de la présence d'un stress oxydatif évident chez les enfants atteints de lymphomes malins. Nous avons donc noté une altération significatives de la balance oxydant/antioxydant chez les enfants cancéreux par rapport aux témoins.

CONCLUSION

CONCLUSION

Il est clair que le rôle des EOA n'est qu'un maillon de la chaîne pouvant expliquer la genèse du cancer. Il est toutefois difficile de savoir quelle est son importance réelle dans ce processus pathologique. Les travaux menés en recherche fondamentale mais aussi de nombreuses études épidémiologiques renforcent de plus en plus l'hypothèse selon laquelle le stress oxydatif est directement impliqué dans l'apparition du cancer.

Il ressort de ce travail que la population de notre étude constituée d'enfants atteints de lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens de différents stades, se caractérise sur le plan clinique et pathologique par :

- Une incidence de l'atteinte du lymphome malin essentiellement présent chez des enfants de plus de 10 ans avec une prédominance des garçons.
- Une fréquence élevée des types histologiques chez les patients atteints de sclérose nodulaire (LH) et abdominale (LNH).
- une augmentation progressive du taux de MDA en fonction des stades de lymphomes. Ce qui nous montre que la peroxydation lipidique pourrait être un marqueur de suivi thérapeutique et de dommage oxydatif.
- La diminution de l'activité de la catalase en fonction des stades chez les enfants atteints de lymphomes. Ce qui nous informe que cette enzyme est un facteur de risque de rechute de la défense oxydative après la chimiothérapie.
- Une concentration élevée du taux de NO est fortement marqué chez les enfants atteints de lymphomes en stade III+IV. Ce qui l'implique directement dans la réponse immunitaire comme agent cytotoxique. Ce dernier peut l'impliquer dans les cibles incluant les molécules de la réparation des dommages causés par l'ADN qui en conséquence inhibe probablement l'expression des oncogènes suite à une auto-immunité.
- une augmentation progressive du taux de LDH selon le stade du lymphome ce qui témoigne probablement de l'existence d'une forte apoptose suite à la chimiothérapie avec un effet indirect sur la régression de la tumeur

Il serait donc impératif d'approfondir encore plus les investigations, par :

- L'étude de la cinétique de réponse des marqueurs du stress oxydatif chez enfants atteints de lymphomes avant et pendant toute la durée du traitement. Et ceux-ci en incluant d'autres marqueurs de la défense oxydative avec leurs cofacteurs comme les oligo-éléments et vitamines.
- L'étude du fonctionnement et les différentes réponses du système immunitaire en situation de stress

CONCLUSION

- L'étude de la corrélation entre les marqueurs de la défense oxydative et les voies de transduction apoptotique directement impliqués dans la transcription et l'inhibition des oncogènes
- La recherche d'une voie thérapeutique impliquant les molécules de la défense oxydative directement liée à l'état nutritionnel, et environnemental.

Par ailleurs, l'étude de l'intérêt de la variation des molécules du stress au cours d'un lymphome nous permettrons de lutter contre les récives des malades atteints de lymphome et de moduler les doses au cours de la thérapeutique.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

A

- ALLIOUA E., 2011- international classification of childhood cancer.,Epub.,103(7) :1457-67
- ATLAN H., 2011-le vivant post génomique Odil Jacob.Pp : 138-149.

B

- BATTEUX F., GARRAUD O., et PRIN L., 2013-Immunologie Fondamentale et immunopathologie, édition ELSEVIER MASSON., pp : 41-52.
- BEMMOUSSAT N.,BEZZOU H., MESLI N., 2009-Aspects Epidémiologiques et Thérapeutiques des Lymphomes Non Hodgkiniens (haut grade de malignité). Service d'Hématologie. CHU Tlemcen. La 2ème journée du GEAL, 7-8 Novembre - EHU Oran.
- BLUMESTRAL F., et BRAHN B., 1910-Die Katalasewirkung in normaler und in carcinomatoser Leber. Ztschr. Krebsforsch., 8: (4)36-40.
- BONAVIDA B., BARITAKI S., et HUERTA-YEPEZ S., 2008-Novel therapeutic applications of nitric oxide donors in cancer: roles in chemo- and immunosensitization to apoptosis and inhibition of metastases. Nitric Oxide; 19: 152–157.
- BONNEFONT-ROUSSELOT D., BASTARD JP., et JAUDONMC., 2000-Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance., 26:163-176.
- BRICE P., SOLAL-CELIGNY P., et DELARUE R., 2011-Comprendre les lymphomes non hodgkiniens., 1-76.
- BROUSSE N., 2009- Lymphome lymphoblastique T enfants et adulte .Hôpital Necker-Enfants Malades Paris.
- BURCHERI, DONADIO, GARRIDO, LEGOUFFE, QUINQUENET, QUITTET, et ROLLAND, 2013-REFERENTIEL REGIONAL ONCO-LR Comité Onco-Hématologie Lymphome diffus a grandes cellules B.

C

- CALMELS S., et HIROSHI O., 1995-Monoxyde d'azote et cancérogenèse., 7 : 1- 33.
- CHATENAUD L., et BACH., 2008- IMMUNOLOGIE 5ème édition ,édition FLAMMARION MEDECINE SCIENCE .Page 334-335.
- CLAIBORNE A., 1985-Catalase activity. In: Handbook of Methods for Oxygene Radical Research. Edition GREENWALD RA., pp 283-284.
- COLLINS A ., RASLOVA K., SOMOROVSKA M., PETROVSKA, H., ONDRUSOVA A., VOHNOUT B., FABRY R., et DUSINSKA M., 1998-DNA damage in diabetes: correlation with a clinical marker. Free Radic Biol Med., 25: 373-377.

D

- DELARUE R.,2010- Devant quel tableau clinique suspecter un lymphome et comment orienter la prise en charge., 60 : 41-47.
- DELABESSE E., et MACINTYRE E., 1997-Méthode d'étude par biologie moléculaire, in Lymphomes : lymphomes non hodgkiniens et maladie de Hodgkin., édition FRISON-RICHE PARIS., Pp : 114-124.
- DFRAIGNE JO ., PINCEMAIL J., 2008- Stress oxydant et antioxydant : mythes et réalités. MED LIEGE. 63:10-19.

E

- EDWARD E., MASON., TING-FONG CHIN., YAO LI., et SIDNEY E., 1960-Cancer and Human Liver Catalase, 20:1474-1481.

F

- FAVIER A.,2003-Le stress oxydanIntérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique., l'actualité chimique.,PP : 111.
- FERME C ., REMAN O., 2004- Lymphome de Hodgkin de l'adulte.,Encyclopédie Médico-Chirurgicale.
- FRELON S., DOUKI T., RAVANAT J., POUGET J.P., TORNABENE C. et CADET J., 2000-High-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry measurement of radiation-induced base damage to isolated and cellular DNA., Chem Res Toxicol., 13: 1002-1010.

G

- GREENSTEIN P., JENRELTE W., et WHITE, J. 1941-The Liver Catalase Activity of Tumor-bearing Rats and the Effect of Extirpation of the Tumors., Biol. Chem., 141: 327-28.
- GUYTON K Z., et KENSLER T.W. 1993-Oxidative mecanism in carcinogenesis., Br. Med. Bull., 49: 523-544.
- GUYTON KZ., KENSLER TW., 2002-Prevention of liver cancer. Curr Oncol Rep 4(6):464-70.

H

- HALLIWELL B., et ARUOMA O., 1991-DNA damage by oxygen-derived species: its mechanism and measurement in mammalian systems. FEBS Lett. 281: 9-19.
- HARRIS N., JAFFE E., et DIEBOLD J., 1999-World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical Advisory Meeting Airlie House, Virginia., Clin Oncol 17: 3835-3849.

- HARDIVILLIER Q., 2007-Comparaison de l'épidémiologie et de l'étiologie des lymphomes malins non hodgkiniens humains et canins .Place particulière du virus d'Epstein-Barr. Ecole nationale vétérinaire de Lyon.
- HOWLADER N., NOONE A. M et KRAPCHO., M.,2011- Improved Estimates of Cancer-Specific Survival Rates from Population-Based Data. Journal of the National Cancer Institute., 102, 1584-1598.

J

- JAMES E., KLAUNIG., LISA M., KAMENDULIS., et BARBARA A.,2010- Oxidative Stress and Oxidative Damage in Carcinogenesis. Toxicologic Pathology. 38: 96-109.
- JAFFE E.S., 2008-classification oh neoplasms : the microscope as a tool for disease discovery Blood.112 :438-443.
- JAKOB U., et REICHMANN .,2013-Oxidative Stress and Redox Regulation., Pp:1-42.

M

- MANDELKER L., 2008-Introduction to oxidative and mitochondrial dysfunction. Vet Clin : Small Anim Practice. f. r. Oxidative stress: the role of mitochondria, and antioxidants, Elsevier Inc. 38: 1-30.
- MARITIM AC., SANDERS RA., WATKINS JB. 2003- Diabetes, oxidative stress and antioxidants., J Biochem Mol Toxicol., 17(1): p. 24-38.
- MESLI N., 2006-Traitement des lymphomes à grandes cellules ayant échappé au CHOP (cyclophosphamide adriamycine, vincristine, prednisone) ou rechuté après rémission. [Thèse du doctorat en sciences médicales]: Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen.
- MIAO P., SHENG S., SUN X., LIU J.,et Huang G., 2013 Lactate dehydrogenase A in cancer: a promising target for diagnosis and therapy., 65(11):904-10.
- MINIG V., 2009- étude du mécanisme de régulation du gene et de l'importance biologique de la superoxyde dismutase A manganese dans la croissance tumorale mammaire. Laboratoire de Biologie Cellulaire., Faculté des Sciences et Techniques – 54506 Vandoeuvre – Lès – Nancy.
- MUNTANE J., 2010-Nitric oxide and cancer. World J Hepatol 2 : 337–344.

N

- NAJMAN A., VERDY E., PORTON G et ISNARD F., 1994-HÉMATOLOGIE (précis des maladies du sang) ., Tome II (Page 106)..
- NORDBERG J., et ARNER S., 2001-Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. Free Radic Biol Med 31: 1287-1312.

O

- O'CONNELL J.F., KLEIN-SZANTO A.J.P., et DIGIOVANNI D.M..1986- Enhanced malignant progression of mouse skin tumors by the free radical generator benzoyn peroxide. *Cancer Res.* 51, 278-287.
- OHKAWA H., OHISHI N., et YAGI K.1979-Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 95(2):351-8.

P

- PRYOR WA., 1987-The involvement of free radicals in chemical carcinogenesis in: *Anti carcinogenesis and radiation protection.*, New-York: Plenum Press; 71-80.

R

- RIBEYRON J. 2007-Etude de la physiopathologie du récepteur FcγRIIB dans les lymphomes B malin non-hodgkiniens [thèse de Doctorat d'université Sciences & Géographie] – Nancy : Université Joseph Fourier-GRENOBLE, Faculté de médecine .
- RUSSANO DE PAIVA., 2009 Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens.
- RUTKOWSKI M., SUGHRUE M., KANE A., MILLS S.,et PARSA A. 2010-*Mol Cancer Res.*, Epub .,8(11):1453-65.

S

- SATO K., ITO K., KOHARA H., YAMAGUCHI Y., ADACHI K., et ENDO H., 1992-Negative regulation of catalase gene expression in hepatoma cells. *Mol Cell Biol* 12: 2525-2533.

T

- TAKESHI S., MASA AKI., KURASAKI., HIROSHI K., et KAZUO S.,1984-*Cancer Letters*, 24 :141-146.
- THYSSE A., 2006-Diagnostiquer un lymphome malin., Université médicale francophone. Polycopié nationale de cancérologie.

V

- VOORHEES P M., ORLOWSKI R Z.,2011 *Lymphomes malins.* Médecine interne de Netter : 581–587.

Y

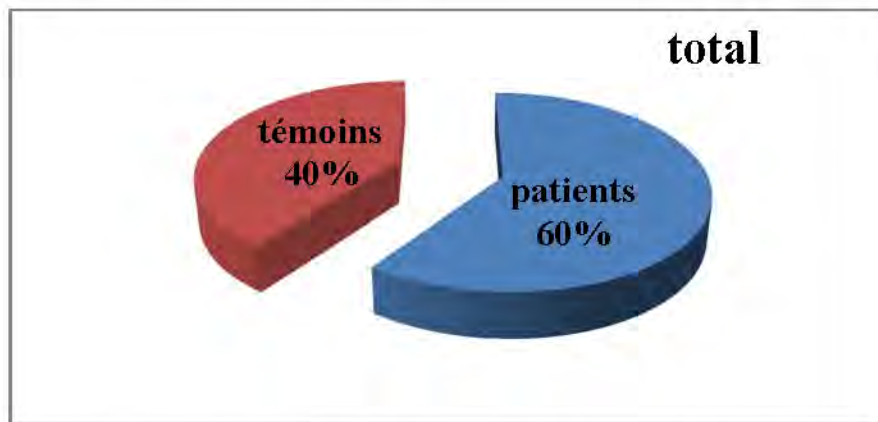
- YUJING Z., SHU-YUAN C., TAMING H., et REGINA M.,2001- Immunohistochemical detection of malondialdehyde–DNA adducts in human oral mucosa cells., *Oxford Journals Medicine & Health & Science & Mathematics Carcinogenesis* Volume 23, Issue 1 P. 207-211.

Z

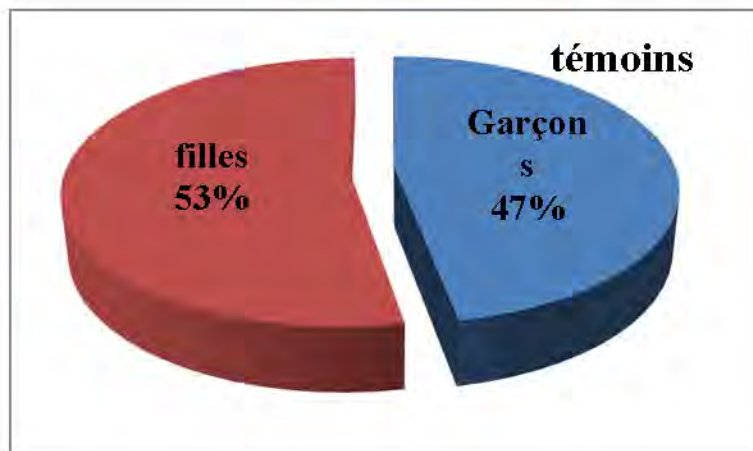
- ZEGGAI S ., HARIR N., TOUHAMI H., MOULESSHOUL S., BENLAZAR M., MESLI N., TAYER K., et MLAHLAH N .,2013-Epidemiology and pathological profile of lymphomas of the adults in the Algerian west ., 5:127-132.
- <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/compl%C3%A9ment/12118#rTyWvUTVDw7D2h2y.99>
- <http://www.hematolim.fr/Portals/0/Enseignement/DCEM3/Lymphoide/Hodgkin.pdf>

ANNEXES

Annexe I : Répartition des sujets étudiés



Répartition des sujets étudiés selon l'état de santé



Répartition des témoins selon le sexe

Annexe II : la courbe d'étalonnage du dosage de NO

NaNO ₂ 1mM (μl)	PBS (μl)	Mélange (NaNO ₂ + PBS) μl	Griess B (μl)	Griess A (μl)	H ₂ O _D (μl)
0	500	50	25	25	400
0,5	499,5	50	25	25	400
1	499	50	25	25	400
2	498,5	50	25	25	400
4	498	50	25	25	400
8	497,5	50	25	25	400
16	497	50	25	25	400
32	496,5	50	25	25	400
64	496	50	25	25	400

Annexe III: tableaux des résultats

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques et épidémiologique de la population de l'étude

	Patients		Témoins
	LH	LNH	/
Total (%)	33(51%)	32(49%)	43(40%)
Garçons n(%)	24(73%)	25(78%)	20(47%)
Filles n(%)	9(27%)	7(22%)	23(53%)
Moyenne Age (ans)	11	11	13
Types histologique			
Thoracique (%)	/	38	/
Abdominal (%)	/	47	/
Maxillaire (%)	/	16	/
Sclérose nodulaire (%)	55	/	/
Prédominance lymphocytaire	18	/	/
Cellularité mixte (%)	27	/	/
stades			
I (%)	24	16	/
II (%)	52	38	/
III (%)	24	47	/

Tableau 4 : Evaluation du taux de MDA chez les enfants atteints de LH.

MDA ($\mu\text{mol/l}$)	moyenne	SEM	P value	Significativité
Témoins(n=43)	6,3685E-07	2,5485E-08	/	/
I+II (n=25)	3,0034E-06	4,3565E-07	0,000116	***
III+IV (n=8)	6,245E-06	4,808E-07	0,000116	***

Tableau 5 : Evaluation de l'activité de catalase chez les enfants atteints de LH.

Catalase	moyenne	SEM	P value	Significativité
Témoins (n=31)	0,57225806	0,11	/	/
I+II (n=25)	0,1168	0,021	0,000395	***
III+IV (n=8)	0,017	0,0029	0,004366	***

Tableau 6 : Evaluation du taux de NO chez les enfants atteints de LH.

NO($\mu\text{mol/l}$)	moyenne	SEM	P value	Significativité
Témoins (n=42)	0,19452381	0,011	/	/
I+II (n=25)	0,6392	0,029	0,000116	***
III+IV (n=8)	0,74625	0,056	0,000116	***

Tableau 7 : Evaluation du taux de LDH chez les enfants atteints de LH.

LDH($\mu\text{mol/l}$)	moyenne	SEM	P value	Significativité
Témoins (n=77)	325	7,54	/	/
I+II (n=25)	501	14,41	0,000017	***
III+IV (n=8)	735	37,44	0,000017	***

Tableau 8 : Evaluation du taux de LDH chez les enfants atteints de LH avant et après chimiothérapie.

LDH($\mu\text{mol/l}$)	moyenne	SEM	P value	Significativité
Témoins (n=77)	325	7,54	/	/
Avant (n=33)	558	22,53	0,000022	***
Après (n=33)	361	7.83	0,089273	**

Tableau 9 : Evaluation du taux de MDA chez les enfants atteints de LNH.

MDA ($\mu\text{mol/l}$)	moyenne	SEM	P value	Significativité
Témoins (n=43)	6,3685E-07	2,5485E-08	/	/
I+II (n=17)	3,61E-06	3,5642E-07	0,000116	***
III+IV (n=15)	6,49E-06	3,9239E-07	0,000116	***

Tableau 10 : Evaluation de l'activité de la catalase chez les enfants atteints de LNH.

Catalase	moyenne	SEM	P value	Significativité
Témoins (n=31)	0,57225806	0,11	/	/
I+II (n=17)	0,10294118	0,024849	0,001192	***
III+IV (n=15)	0,09571429	0,026502	0,001487	***

Tableau 11 : Evaluation du taux de NO chez les enfants atteints de LNH.

NO($\mu\text{mol/l}$)	moyenne	SEM	P value	Significativité
Témoins (n=42)	0,19452381	0,011	/	/
I+II (n=17)	0,61117647	0,033638	0,000116	***
III+IV (n=15)	0,69933333	0,044061	0,000116	***

Tableau 12 : Evaluation du taux de LDH chez les enfants atteints de LNH.

LDH($\mu\text{mol/l}$)	moyenne	SEM	P value	Significativité
Témoins (n=77)	325	7,54	/	/
I+II (n=17)	537	19,32	0,000017	***
III+IV (n=15)	771	25,25	0,000017	***

Tableau 13 : Evaluation du taux de LDH chez les enfants atteints de LH avant et après chimiothérapie.

LDH($\mu\text{mol/l}$)	moyenne	SEM	P value	Significativité
Témoins (n=77)	325	7,54	/	/
Avant (n=32)	646,71875	26,03	0,000022	***
Après (n=32)	345,5	10,96	0,530629	NS