



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

**Département : de biologie animale**

**قسم : بيولوجيا الحيوان**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Immunologie moléculaire et cellulaire : Oncologie**

Intitulé :

---

**Investigation des lymphomes non Hodgkiniens (LMNH) par la technique  
d'immunohistochimie**

---

**Présenté et soutenu par : Achour Bouakaz Amira et Belarouci Ikram**

**Le : 09/06/2016**

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** Melle Elouar.I (Maitre de conférences A - UFM Constantine).

**Rapporteur :** Mme Aggoun.C (Maitre de conférence B- UFM Constantine).

**Examineurs :** Melle Benlatrache.M (Maitre assistante A-UFM Constantine)

*Année universitaire  
2015 - 2016*

## *Remerciement*

*Nous tenons à remercier tout d'abord Dieu pour le peu de savoir que nous avons acquis.*

*A travers ce modeste travail nous adressons nos très sincères remerciements à Mme « Aggoun Chérifa pour son encadrement durant tous ce semestre, nous avons eu le privilège de travailler avec vous et d'apprécier vos qualités et vos valeurs. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir qui nous a énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de nos respectueuses considérations et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines*

*Nos plus vifs remerciements s'adressent à la présidente du jury Melle Elouar Ibtissem et au membre de jury Melle Beletrache Moufida qui ont honorés d'accepter avec une grande sympathie et une très grande amabilité de siéger parmi le jury.*

*Nous tenons également à remercier tous les professeurs qui nous ont aidés durant notre stage pratique a l'Hôpital militaire. Pr Lehmaisti chef du service d'anatomo-pathologie et Pr Lamara au service d'Hématologie.*

*Enfin, nous remercions infiniment nos parents, nos amis et toutes personnes ayant soutenue de près ou de loin ce travail.*

***IKRAM ET AMIRA***



## Dédicace

*Je dédie ce Mémoire à...*

*Ma mère qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.*

*Mon chère père qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.*

*Mon chère frère adorable Anis mon deuxième père qui n'a pas cessé d'être pour moi un exemple de persévérance, de courage et de générosité.*

*A la mémoire de mon chère adorable oncle Mohamed Sadek Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.*


*A ma deuxième mère ma chère tante Khadidja qui a été l'ange du paradis qui m'a entouré pendant mes études par ces chaudes sentiments, sa tendresse et sa générosité.*

*A mes chères cousines Abla, Nora, Fatima Zohra, Loubna et Amel je vous adore et merci pour votre soutien.*

*A mes sœurs et mes amies Abir et Salima vous étiez ma force et mon énergie pendant ces 4 ans merci d'être présente toujours pour m'écouter et pour me soutenir.*

*A toute ma famille et mes amies*

## Dédicaces



*A ma très chère mère Fadila Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi .Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*A mon cher père A.Aziz Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation*

*A ma sœur Rym et mon frère Billel les prunelles de mes yeux je vous souhaite tout le bonheur du monde*

*A mes adorables amis Oussama et Zeineb vous avez toujours été présents pour les bons conseils. Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de mes années d'études.*

*AMIRA*

## *Sommaire*

### Liste des abréviations

### Listes des figures

### Liste des tableaux

<b>Titre</b>	<b>Page</b>
Introduction	1
<b>Données bibliographiques</b>	
1- Le système lymphatique	
1-1 Description histologique du système lymphatique	4
1-1-1 les vaisseaux lymphatique et la circulation de la lympe	4
1-1-2- Les collecteurs terminaux de la lympe	6
1-2-Les organes lymphoïdes	7
1-2-1 les organes lymphoïdes primaires(OLP)	7
1-2-2 Les organes lymphoïdes secondaires(OLS)	9
1-3-La différenciation des cellules lymphoïdes	12
1-4-Le rôle et l'importance du système lymphatique	14
1-4-1-Physiopathologie du système lymphatique	15
<b>2- les lymphomes malins non hodgkiniens</b>	
2-1-Définitions	17
2-2 L'historique de découvert des lymphomes	17

2-3-classification des lymphomes non hodgkinien	18
2-4-Grade des lymphomes	20
2-5-Systèmes de starification et de pronostic	21
2-6-Type des lymphomes non hodgkinien	23
2-6-1 Les lymphomes de faible malignité (Lymphomes non hodgkiniens indolents)	23
2-6-2 Les lymphomes de haut grade de malignité	26
2-7-Circonstance de découverte	27
2-9 Facteurs de risque	28
2-10 Diagnostique et bilan	31
2-11 Le traitement	35
2-12 L'évolution	36
2-13 La surveillance	37
<b>Partie pratique</b>	
1-Matériels et méthodes	38
2-Résultats et discussion	50
3-Conclusion	
Références bibliographique	
Annexe	
Résumé	

## *Liste des abréviations*

**AC** : anticorps.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**ADNP** : Adénopathie.

**Ag**: Antigène.

**ALK**: Anaplastic lymphoma kinase.

**ATCD**: Antécédent.

**BALT**: bronchus-associated lymphoid tissue.

**BCL**: B-cell lymphoma.

**BCR**: B-Cell Receptor.

**CD**: Cluster of differentiation.

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

**CRP** : C-réactive protéine.

**DAB**: Diaminobenzidine.

**DLBCL** : Lymphome diffus a grande cellule B.

**EAH**: European Association of Hémato-pathologists.

**EBV**: **Virus** d'Epstein Barr.

**ECG**: Electrocardiogramme.

**ECOG**: Eastern Cooperative Oncology Group.

**ETDA** : Éthylène Diamine Tétracétique.

**FEVG** : Fraction d'éjection du ventricule gauche.

**FNS** : Formule de numération sanguine.

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

**GR**: Globule rouge.

**HE**: Hématéine éosine.

**HP**: Helicobacter pylori.

**HIV**: human immunodeficiency virus.

**HTLV:** Human T-lymphotropic virus.

**Ig:** Immunoglobuline.

**IL:** Interleukine.

**IPI :** Index pronostique international.

**IRM:** Imagerie par Résonance Magnétique.

**LAGC :** Lymphome anaplasique à grandes cellules.

**LB :** Lymphocyte B.

**LDH :** Lactate déshydrogénase.

**LLC:** Leucémie lymphoïde chronique.

**LMNH:** Lymphome non hodgkinien

**LT :** Lymphocyte T.

**LZM :** Lymphomes de la zone marginale.

**MALT:** Mucosa-associated lymphoid tissue.

**MO :** Moelle osseuse.

**NK:** Natural killer.

**OLP :** Organes lymphoïde primaire.

**OLS :** Organe lymphoïde secondaire.

**OMS :** Organisation mondiale de la santé.

**PBH:** Ponction biopsie hépatique.

**PBS:** Phosphate buffered saline.

**RC:** Remission complete.

**SH:** Society of hémato-pathology.

**SIDA:** Syndrome d'immunodéficience acquise.

**SNC:** Système nerveux centrale.

**TCR:** T-Cell Receptor.

**TDM :** Tomodensitométries du thorax.

**TDT:** Terminal deoxynucleotidyl transférase.

**TEP :** Tomographie par émission de positions.



## Liste des figures :

<b>Figure</b>	<b>Identification</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	le système lymphatique	<b>3</b>
<b>2</b>	structure détaillée d'un capillaire lymphatique	<b>4</b>
<b>3</b>	structure de vaisseaux lymphatique	<b>5</b>
<b>4</b>	Les conduits tympaniques	<b>6</b>
<b>5</b>	structure du thymus	<b>8</b>
<b>6</b>	organisation de la moelle osseuse	<b>9</b>
<b>7</b>	Structure d'un ganglion lymphatique	<b>10</b>
<b>8</b>	structure histologique de la rate	<b>10</b>
<b>9</b>	tissu lymphoïde associer à l'intestin (GALT) Plaque de Payer	<b>11</b>
<b>10</b>	Représentation schématique des précurseurs des cellules B Néoplasiques	<b>13</b>
<b>11</b>	Schéma représentant la différenciation des cellules T	<b>14</b>
<b>12</b>	la circulation lymphatique	<b>15</b>
<b>13</b>	Starification d'Ann Arbor	<b>22</b>
<b>14</b>	Présentation du sous-type de ZM	<b>24</b>
<b>15</b>	Le concept du « MALT » dans la situation du lymphome de MALT gastrique	<b>25</b>
<b>16</b>	Etude macroscopique	<b>40</b>
<b>17</b>	Fixation dans le formol	<b>41</b>
<b>18</b>	appareil de déshydratation (Technicom)	<b>42</b>
<b>19</b>	inclusion dans la paraffine et refroidissement des blocs	<b>42</b>
<b>20</b>	La préparation des coupes à la coloration	<b>43</b>
<b>21</b>	phase de la coloration au H.E	<b>44</b>
<b>22</b>	Montage des lames	<b>45</b>
<b>23</b>	les trois bacs de déparaffinage	<b>46</b>

<b>24</b>	cerclage des échantillons avec le DAKO PEN	<b>46</b>
<b>25</b>	solution de démasquages	<b>47</b>
<b>26</b>	l'application des AC	<b>48</b>
<b>27</b>	l'application du DAB	<b>49</b>
<b>28</b>	Répartition des patients selon les années	<b>50</b>
<b>29</b>	Répartition des patents selon le sexe	<b>51</b>
<b>30</b>	Evaluation selon les tranches d'Age	<b>52</b>
<b>31</b>	Evaluation selon l'origine géographique	<b>53</b>
<b>32</b>	Evaluation selon les antécédents.	<b>54</b>
<b>33</b>	Evaluation selon la présence d'adénopathies	<b>54</b>
<b>34</b>	Evaluation selon les signes généraux A : présence de signes B : absence de signes	<b>55</b>
<b>35</b>	Evaluation selon le stade d'Ann Arbor.	<b>56</b>
<b>36</b>	Evaluation selon le phénotype	<b>57</b>
<b>37</b>	Evaluation selon la localisation secondaire	<b>57</b>
<b>38</b>	Evaluation selon la région	<b>58</b>
<b>39</b>	Evaluation selon FNS	<b>59</b>
<b>40</b>	Evaluation selon VS	<b>59</b>
<b>41</b>	Evaluation selon le taux d'LDH	<b>60</b>
<b>42</b>	Coupes histologiques ganglionnaires (A)(B)(C)	<b>62</b>
<b>43</b>	Révélation immunohistochimique de CD20 (A)(B)	<b>63</b>
<b>44</b>	Coupe histologique gastrique (A)(B)(C)	<b>64</b>
<b>45</b>	Révélation immunohistochimique de CD20.(A)(B)	<b>65</b>
<b>45</b>	Coupe histologique de la moelle osseuse.(A)(B)(C)	<b>66</b>
<b>48</b>	Révélation immun histo chimique de CD20(A)(B)	<b>67</b>

***Liste des tableaux :***

<b>Tableau</b>	<b>Identification</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	Formulation De travail à usage clinique (Worlâng Formulation)	<b>18</b>
<b>2</b>	classification de Kiel 1988	<b>18</b>
<b>3</b>	Classification OMS des lymphomes (2008)	<b>19</b>
<b>4</b>	Starification d'Ann Arbor	<b>21</b>
<b>5</b>	l'index pronostique international IPI	<b>23</b>
<b>6</b>	translocation chromosomique	<b>28</b>
<b>7</b>	Indice ECOG	<b>32</b>
<b>8</b>	Protocole CHOP	<b>36</b>
<b>9</b>	Valeurs normale	<b>39</b>
<b>10</b>	Interprétation de l'hémogramme	<b>39</b>

Les lymphomes sont des tumeurs malignes se développant à partir des cellules lymphoïdes. Leur fréquence dans le monde est en augmentation croissante depuis les années 60. C'est un ensemble de prolifération dont la présentation clinique, le type histologique, l'étiologie, le pronostic et le traitement sont très variables. (1)

Les lymphomes non hodgkiniens représentent une maladie fréquente dans les pays développés, où ils sont responsables de 3 à 5 % des décès par cancer et de près de 1 % du total de décès. Selon des données françaises, ils occupent la 6ème place par l'incidence chez l'homme et la 8ème chez la femme et se situent au 10ème rang pour la mortalité chez l'homme, au 6ème chez la femme. (2)

En Algérie, l'incidence des différentes hémopathies a été pendant de nombreuses années impossible à estimer en raison du nombre insuffisant de structures spécialisées et de l'étendu du pays. Actuellement de nombreux services se sont développés au niveau du territoire national, dont 12 de statut hospitalo-universitaire sont harmonieusement répartis au nord du pays, ce qui a permis un meilleur accès des patients au diagnostic, au traitement et par la même une meilleure connaissance épidémiologique. Parmi les hémopathies malignes le LMNH ganglionnaire de l'adulte est le plus fréquent dans notre pays avec une incidence globale de 5022/100.000. (3)

En fait le lymphome non hodgkinien (LMNHs) comprend des lymphomes très différents que l'on peut classer en deux catégories, lymphome indolent de bas grade et lymphome agressif de haut grade(4). Les étiologies de ces cas ne sont pas connues, mais on pense que le rôle de facteurs de risque environnementaux, immunitaires et infection bactériennes et virales sont déterminant dans l'augmentation de leur fréquence. (5)

C'est ainsi qu'on s'est intéressé à explorer la pathologie des LMNHs en réalisant une étude rétrospective portant sur 50 cas colligés au sein du service d'anatomo- pathologie de l'hôpital militaire de Constantine et cela durant une période de 4 ans (janvier 2011 à janvier 2015). Cette étude a comme objectifs :

- Etablir un profil épidémiologique des lymphomes non hodgkiniens diagnostiqués au sein du service hématologique de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC).
- Evaluer le statut biochimique de la pathologie des LMNHs
- Déterminer l'intérêt de l'immunohistochimie et le type de marquage dans le diagnostic positif et différentiel des LMNHs..

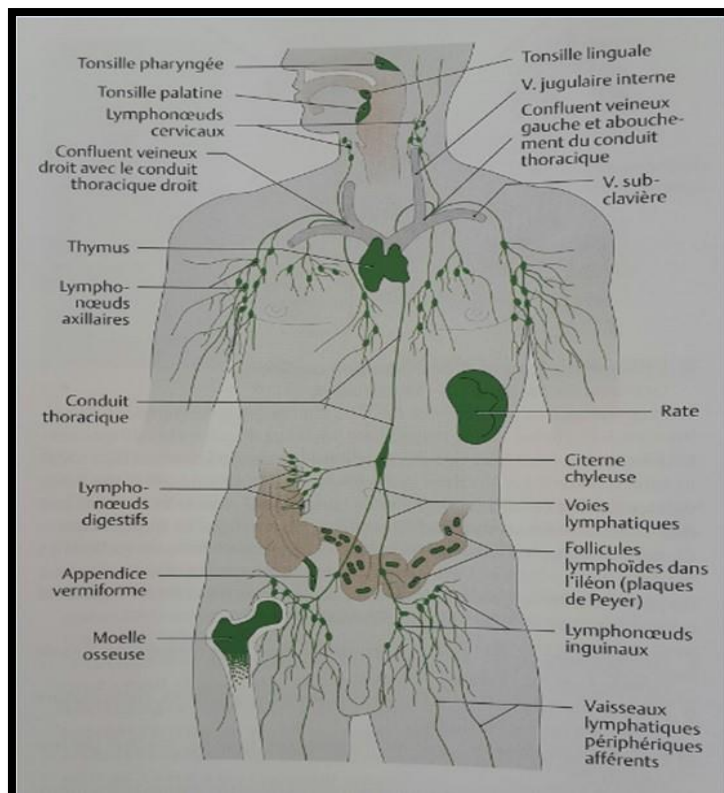


*Données bibliographiques*

## 1-Définition du système lymphatique :

On appelle système lymphatique un système de vaisseaux naissant dans presque toutes les parties du corps par des radicules libres, et se terminant dans les veines sanguines, ce système fait partie du système de défense de l'organisme, et il protège le corps des maladies et des infections, et représente la partie la plus importante du système immunitaire. (6)

Il est constitué d'une série de petits tubes fins appelés vaisseaux lymphatiques qui se ramifient dans tous les endroits du corps. Les vaisseaux lymphatiques transportent la lymphe, un liquide qui contient des globules blancs appelés lymphocytes.(Fig 1) (6)



**Figure 1** : Le système lymphatique(7)

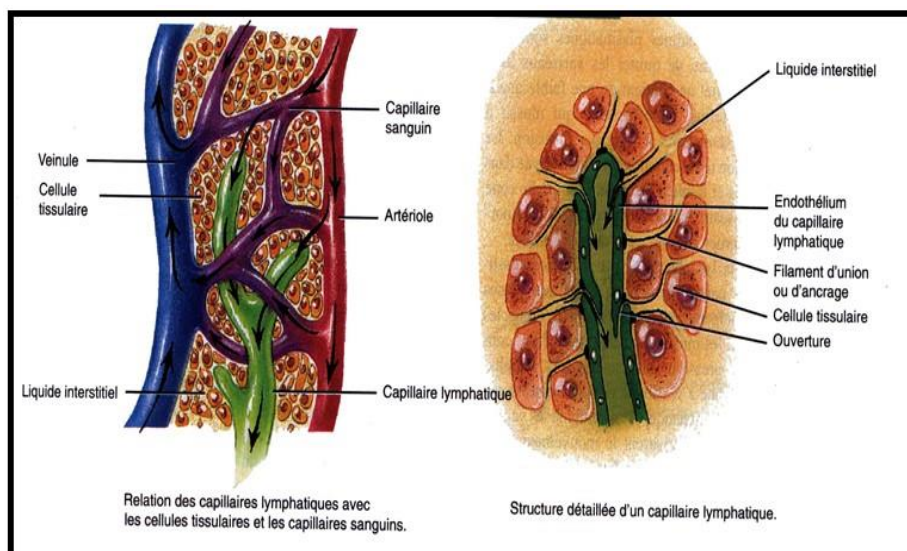
## 1-1 Description histologique du système lymphatique :

### 1-1-1 les vaisseaux lymphatique et la circulation de la lymphe :

#### A- les capillaires lymphatiques :

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

Son origine est dans l'espace extracellulaire avec un endothélium monocouche qui est fortement ouvert au passage de liquides interstitiel. (Fig 2) (8)



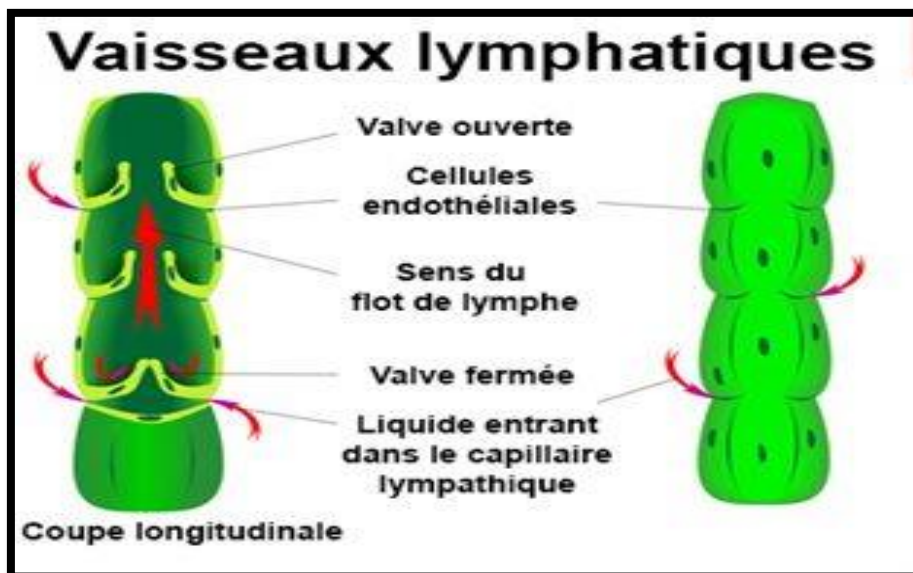
**Figure 2** : Structure détaillée d'un capillaire lymphatique(9) (10)



**B -Les collecteurs lymphatiques :**

Les collecteurs lymphatiques résultent de la confluence des capillaires lymphatiques.

Leur structure est identique à celle des vaisseaux sanguins avec une couche de cellules endothéliales interne continue et jointive, une couche moyenne de cellules musculaires lisses contractiles et de fibres élastiques au contact de terminaisons nerveuses adrénérergiques, puis une couche externe souple de fibroblastes et de péricytes en continuité avec le tissu conjonctif interstitiel. Ils possèdent des valvules qui sont des replis de tissu conjonctif plus ou moins fibreux recouverts de cellules endothéliales. (Fig 3) (11)



**Figure 3** : Structure de vaisseaux lymphatique.(12)

**C- les troncs lymphatiques :**

Ça structure ressemble aux veines de même calibre La media est toutefois plus épaisse et plus musclé les valvules plus nombreuses et ils se jettent dans le réseau veineux. Tous les collecteurs lymphatiques se drainent dans des troncs collecteurs centraux et aboutissent à la formation du canal thoracique qui s'individualise en regard de la deuxième vertèbre lombaire. (13)

## 1-1-2- Les collecteurs terminaux de la lymphe

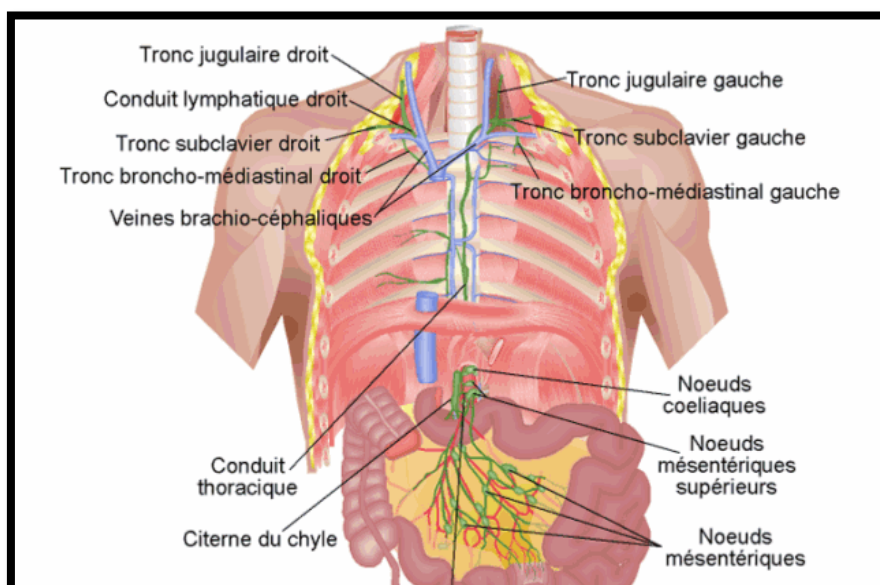
Le conduit lymphatique est plus volumineux, mais de même structure que les vaisseaux lymphatiques, ils se différencient par le fait qu'ils ne sont interrompus par aucun nœud lymphatique et qu'ils se jettent directement dans le système veineux à l'entrée de la poitrine (14). Ils sont au nombre de deux :

### ❖ le conduit thoracique

C'est le plus grand des troncs lymphatiques, il draine la totalité de la lymphe du corps à l'exception des parties dépendant du conduit lymphatique droit, ce qui correspond aux parties caudales du corps, à la moitié gauche de la tête, du cou, du thorax, et au membre thoracique gauche. Il forme un conduit irrégulier pourvu de valvules disposées par pair et il se jette dans la veine sous Clavière gauche. (13)

### ❖ le conduit lymphatique droit

C'est un vaisseau très court, qui collecte la lymphe de la moitié droite de la tête et du cou, du membre thoracique droit et de la moitié droite du thorax. Il résulte de l'union des troncs jugulaire, sous-clavier et broncho-médiastinal droits. Après un court trajet, il se jette dans la veine brachio-céphalique droite. (Fig 4) (14)



**Figure 4** : Les conduits tympaniques(15)

## **1-2-Les organes lymphoïdes :**

Les organes lymphatiques ou lymphoïdes sont constitués presque exclusivement de tissu lymphoïde. On distingue les organes lymphoïdes centraux ou primaires, différenciateurs et les organes lymphoïdes périphériques ou secondaires, effecteurs. (16)

### **1-2-1 les organes lymphoïdes primaires (OLP) :**

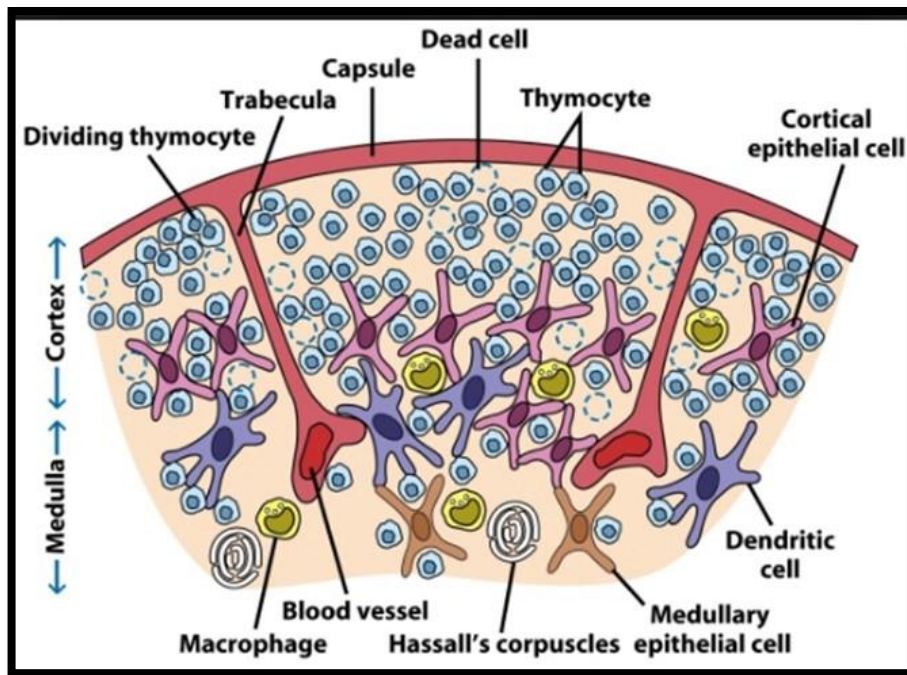
- **Le Thymus :**

Le thymus est un organe lymphoïde primaire situé dans le médiastin antéro-supérieur et antéro-moyen constitué de deux lobes incomplets comportant de chacun un cortex externe et une médullaire centrale. Une capsule de tissu conjonctif comportant des petites artérioles entoure les lobules. La capsule envoie des septa ou travées vers l'intérieur de l'organe. (17)

Des vaisseaux sanguins (artérioles et veinules trabéculaires) cheminent dans les travées et progressent jusqu'au tissu de soutien du thymus et des corpuscules de Hassall formées à cause de l'accumulation des cellules épithéliales vieilles.

Le cortex est principalement composé de lymphocytes (aussi appelés thymocytes) ainsi que quelques cellules épithéliales et mésenchymateuses, tandis que la médulla est composée de nombreuses cellules épithéliales et quelques thymocytes. (17)

Les thymocytes précoces situés dans le cortex profond du thymus migrent à travers le cortex et se différencient en thymocytes intermédiaires puis en thymocytes matures à la jonction cortico-médullaire. Les thymocytes matures passent alors dans la médulla puis dans la circulation générale sous forme de lymphocytes activés. (Fig 5) (13)



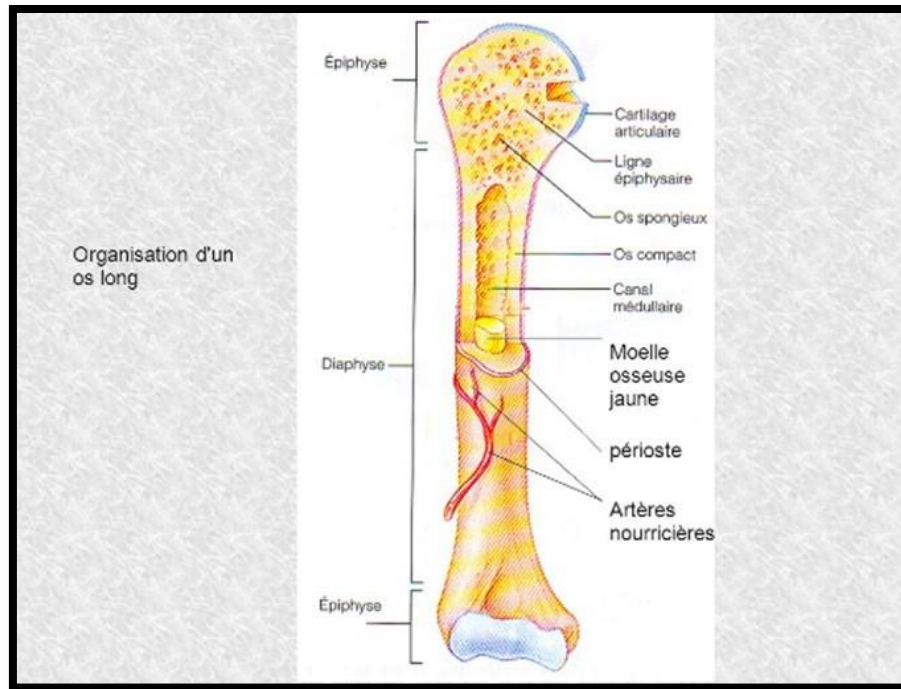
**Figure 5** : Structure du thymus (18)

- **La moelle osseuse :**

Outre sa fonction d'organe producteur de cellules sanguine, la moelle se comporte également comme un organe lymphoïde primaire car elle assure la différenciation et la maturation des lymphocytes B, impliqués dans la défense de l'organisme contre les agents infectieux. (13)

La moelle osseuse comprend un tissu conjonctif de soutien formé de cellules stromales de cellules endothéliales de fibroblastes et de cellules graisseuses et d'une matrice extracellulaire avec diverses fibres de collagène d'alanine de fibronectine et d'émopectine. (17)

Les cellules souches et les progéniteures sont en contact direct avec ses structures indispensables à leur prolifération et à leur différenciation. Une série de facteurs de croissance intervenant dans un ordre particulier est nécessaire pour l'orientation vers telle ou telle lignée. (Fig 6) (19)



**Figure :6** : Organisation de la moelle osseuse.(20)

### **1-2-2 Les organes lymphoïdes secondaires (OLS):**

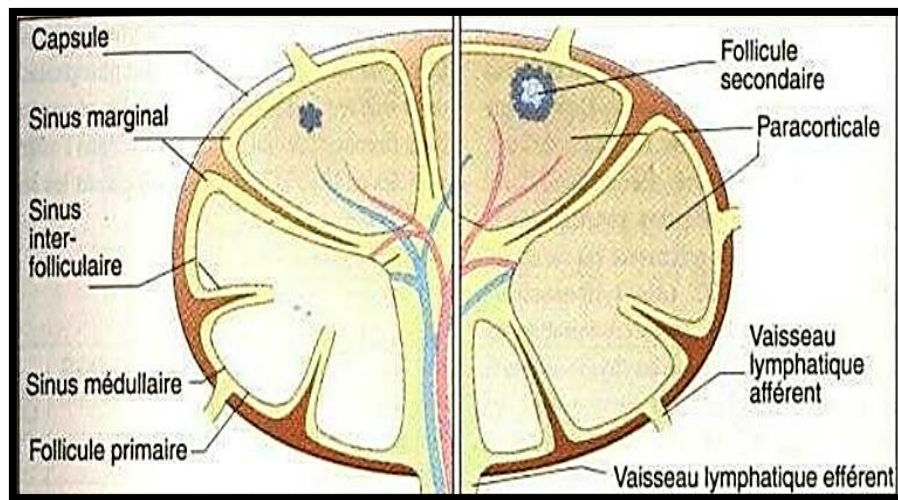
- **Les ganglions lymphatiques :**

Ils sont entourés d'une capsule fibreuse et divisés par des travées de tissu conjonctif qui naissent de la capsule et se réunissent au niveau du hile(11). Ils sont constitués d'un cortex superficiel, d'une médulla centrale et d'un cortex profond (ou para-cortex) à l'interface des deux (8).

Le cortex situé sous la capsule qui renferme des follicules primaires et secondaires peuplés des lymphocytes B, pré-plasmocytes, des cellules dendritiques et de quelques lymphocytes T (LT).

Le para-cortex peuplé seulement des LT en contact avec des macrophages ou se manifeste la plupart des repenses résultant de l'arrivée des Antigènes (Ag) par les vaisseaux lymphatique afférents et de LT activées par les veinules poste-capillaires.

La médulla peuplée des macrophages phagocytant les Ag particuliers, elle constitue la zone de transit des cellules réactives qui empirent ensuite soit la circulation sanguine soit la circulation lymphatique. (Fig 7) (21)



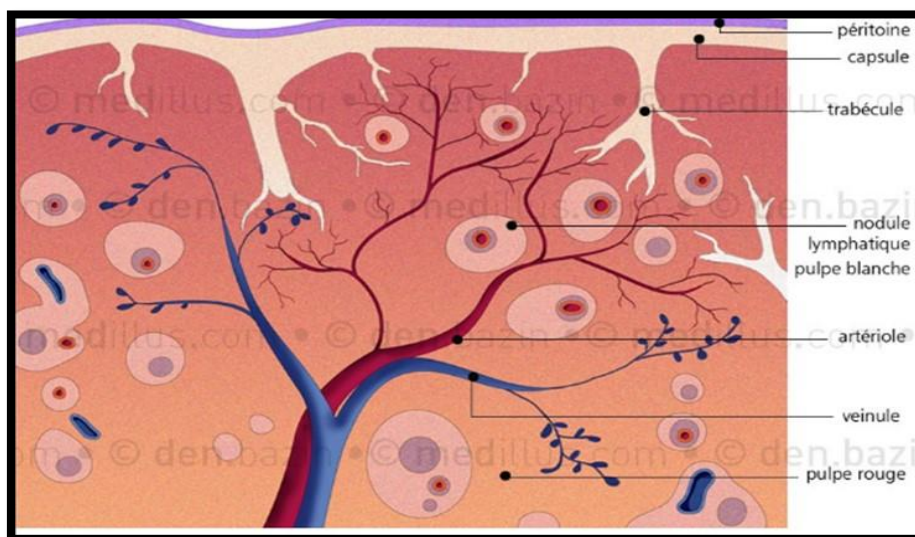
**Figure : 7** : Structure d'un ganglion lymphatique. (20)

- **La rate :**

La rate est l'organe lymphoïde secondaire le plus volumineux de l'organisme elle ne comprend ni cortex ni médullaire au lieu de cela la rate possède deux constituants principaux dont les fonctions diffèrent : la pulpe rouge et la pulpe blanche

La pulpe rouge est un filtre du sang qui élimine de la circulation les globules rouges (GR) vieilles et altérées ainsi que les micro-organismes.

La pulpe blanche est le composant immunitaire de la rate les cellules qui la constituent sont analogues à celles du ganglion lymphatique, hormis le fait que les Ag pénètrent dans la rate par l'intermédiaire du sang plutôt que la lymphe. (Fig 8) (17)



**Figure : 8**: Structure histologique de la rate (17)

- **Tissu lymphoïde associé aux muqueuses ou MALT :**

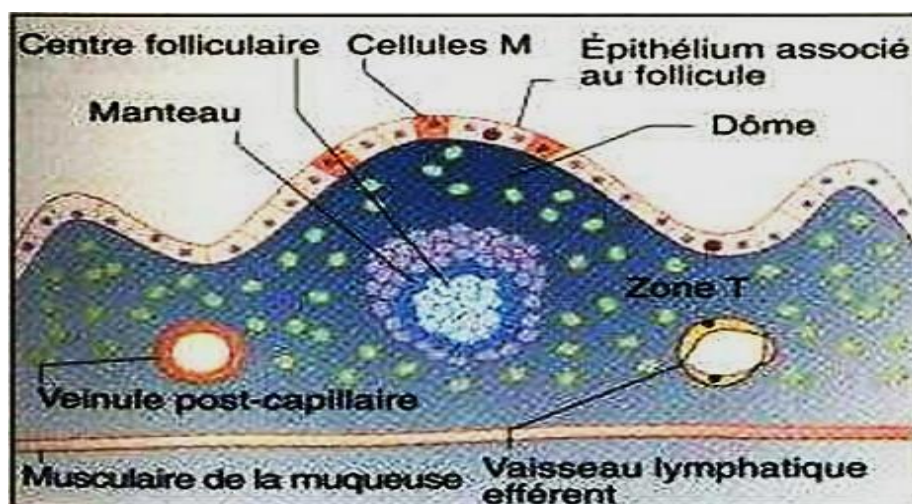
Les cavités internes à l'organisme qui communiquent avec l'extérieur possèdent un revêtement fragile et plus ou moins perméable aux antigènes externes.

La muqueuse des voies digestives (GALT) respiratoires (BALT) et urinaires est doublée d'une couche pratiquement continue de tissu lymphoïde qui constitue une barrière immunitaire étroitement associée à l'épithélium de revêtement. (22)

Le tube digestif est particulièrement riche en formations lymphoïdes qui s'associent par endroits pour constituer de véritables organes lymphoïdes : amygdales, appendice, plaques de Peyer de l'intestin grêle. La structure générale de ces formations lymphoïdes évoque celle de la corticale des ganglions lymphatiques.

Des follicules B dépendants sont entourés de tissu lymphoïde T-dépendant dans lequel se trouvent des veinules post-capillaires à endothélium haut. La périphérie des formations lymphoïdes est directement en relation avec l'épithélium de revêtement qui est au contact des Ag.(23)

Les plaques de Peyer de l'iléon terminal sont composées de follicules avec des centres germinatifs et des zones de manteau. Dans la région entre les follicules et l'épithélium intestinal qui leur est associé (région du dôme), on trouve de nombreuses cellules présentatrices de l'antigène ou l'épithélium du dôme est caractérisé par les cellules M qui possèdent de nombreux plis microscopiques sur leur face épithéliale et qui sont spécialisées dans l'incorporation et le transport d'antigènes. Sur leur surface apicale. (Fig 8) (23)



**Figure 8 :** Tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT) Plaque de Peyer. (20)

### 1-3 La différenciation des cellules lymphoïdes :

❖ **La différenciation des cellules B normales :**

Les cellules B proviennent de la moelle osseuse d'où elles dérivent de progéniteurs des cellules B ces dernières évoluent sous l'action de transcriptase PAX5 en cellules pré-B avec l'apparition des premiers marqueurs B : CD19 et CD79a/mb-1, puis l'expression de CD22 et CD20 et l'antigène CALLA (CD10). (24)

L'apparition de chaînes  $\mu$  cytoplasmique sans chaîne légère associée marque la dernière étape de la différenciation des cellules pré-B dans la moelle hématopoïétique.

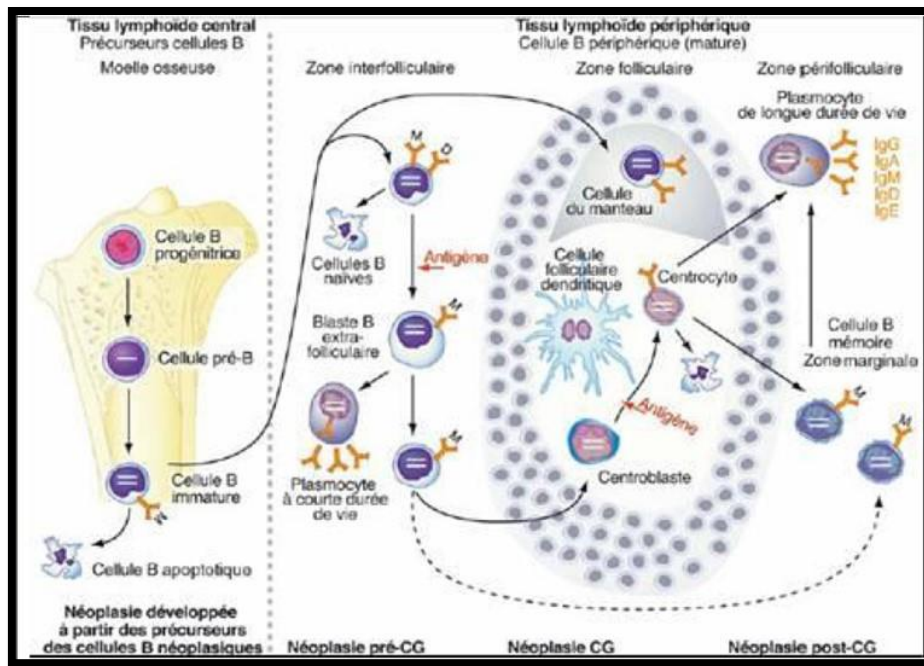
La différenciation vers la lignée plasmocytaire est marquée par l'apparition d'immunoglobuline (Ig) cytoplasmique, l'acquisition de nouveaux antigènes (CD38) et la perte de la plupart des antigènes B (CD19, CD20, CD22). (24)

**\*Les modifications morphologiques des lymphocytes B secondaires à une stimulation antigénique :**

Après stimulation antigénique, les petits lymphocytes B des follicules subissent une série de transformation morphologique, l'une de ces étapes serait l'apparition d'une cellule blastique à noyau rond, le centroblaste, présentant des nucléoles au contact de la membrane nucléaire, les centroblastesse différencient à leur tour en cellules à noyaux encochés, les centrocytes, à partir de quelles se formerait le pool des cellules B mémoires.(24)

Par la suite l'immunoblaste donne naissance aux plasmocytes qui sécrètent les immunoglobulines (Fig 10) (25)





**Figure :10** : Représentation schématique des précurseurs des cellules B Néoplasiques(24)

#### ❖ La différenciation des cellules T normales :

Les futurs LT, issus des cellules souches de la moelle osseuse, trouvent dans le thymus un microenvironnement favorable à leur différenciation (24)

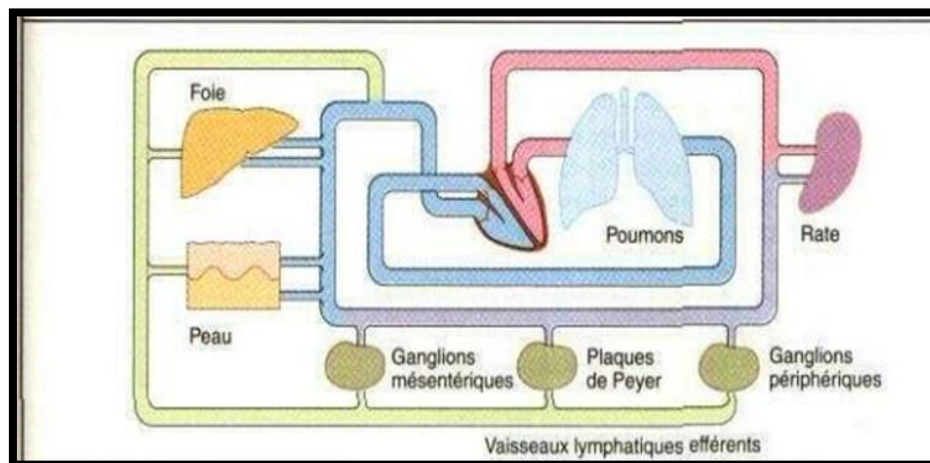
Les pro-thymocytes et les thymocytes intermédiaires possèdent une activité TDT et recombinaison (Rag-1, Rag-2). Les pro-thymocytes expriment : les antigènes CD2, CD7, CD38 et l'antigène HLA-DR (stade I). A ce stade l'antigène CD3 serait uniquement présent dans le cytoplasme.

Les thymocytes intermédiaires (stade II) : marqués par la migration de la molécule CD3 à la surface des cellules où elle formerait avec le récepteur de la cellule T pour l'antigène (TCR) le complexe CD3/TCR  $\alpha/\beta$ . Associée à l'expression des antigènes CD1a, CD5, CD4 et CD8

La maturation des thymocytes dans la zone médullaire conduirait à la perte de la molécule CD1 et à l'individualisation (stade III) des lymphocytes auxiliaires (CD4+) et suppresseurs/cytotoxiques (CD8+). Ces cellules passeraient alors dans le sang pour aller coloniser le tissu lymphoïde périphérique. (26)



Donc il joue un très grand rôle dans les défenses immunitaires de l'organisme grâce au tissu lymphoïde qui lui est associé tout au long de son trajet sous forme de nœuds lymphatiques. L'ensemble permet de ramener dans la circulation sanguine une lymphe purifiée et extrêmement riche en lymphocytes activés.(Fig 12) (28)



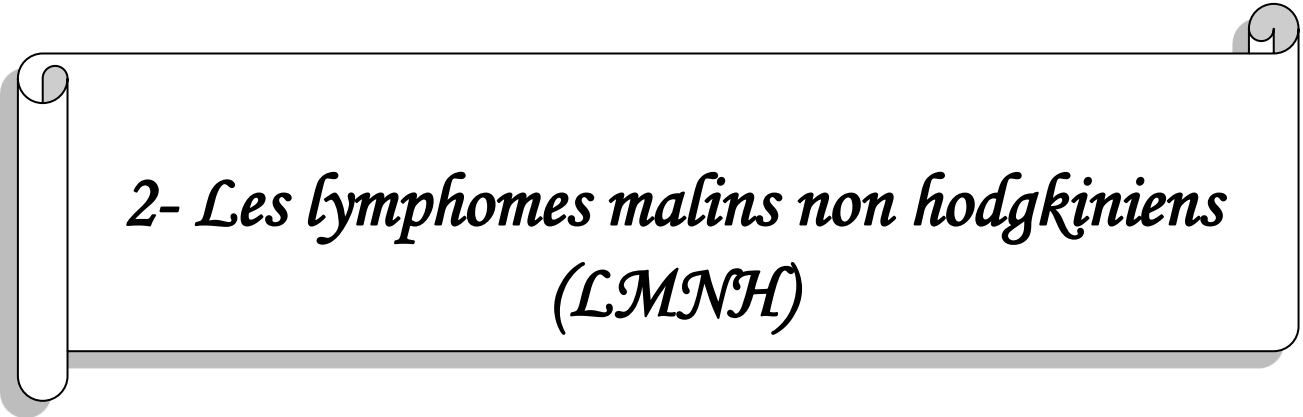
**Figure 12** : la circulation lymphatique (20)

#### **1-4-1 Physiopathologie du système lymphatique :**

Les maladies et troubles du système lymphatique sont typiquement traités par les immunologistes. Les chirurgiens vasculaires, dermatologues, oncologues et kinésithérapeutes sont aussi concernés dans le traitement des différents maux lymphatiques. Il y a aussi les thérapeutes du lymphœdème qui sont spécialisés dans le drainage manuel du système lymphatique. Et ces trouble provoque l'apparition de plusieurs maladie comme :

Le lymphœdème qui est un gonflement chronique des membres causé par une accumulation du liquide de la lymphe qui survient si le système lymphatique est endommagé ou ne fonctionne pas correctement. Alors que les membres sont normalement concernés, le visage, le cou et l'abdomen pourraient aussi être affectés. Nombreux sont ceux qui développent ce trouble suite à une thérapie anticancéreuse, notamment un cancer du sein où les ganglions lymphatiques sous les aisselles sont retirés, ou suite à des infections récurrentes, blessures ou une chirurgie vasculaire.

Le lymphome qui est une sorte de cancer qui survient quand les globules blancs du corps sont malades ou endommagés. Cette tumeur maligne souvent traité par chimiothérapie. Elles s'affectent les ganglions lymphatiques du corps touche plus qu'une région de ganglions lymphatiques tout comme les organes contenant du lymphoïde comme la rate (29)



*2- Les lymphomes malins non hodgkiniens  
(LMNH)*

## 2-1 Définitions :

Les lymphomes font partie des syndromes lymphoprolifératifs, il s'agit de tumeurs du système lymphoïde. Ce dernier est constitué par les cellules lymphoïdes isolées (lymphocytes), les ganglions, la rate, les amygdales, et il est présent dans de nombreux organes en particulier l'intestin (30).

Les lymphomes non hodgkiniens (LMNH) correspondent à des proliférations malignes monoclonales de cellules des lignées lymphocytaires B ou T. Ainsi beaucoup de LMNH sont interprétés comme la prolifération d'une variété de cellules lymphoïdes apparaissant au cours des réponses immunes, tout se passant comme s'il y a un blocage de l'évolution normale des réactions permettant l'accumulation des certains types de cellules (31).

## 2-2 L'historique de découvert des lymphomes :

- ❖ en 1832 Le lymphome hodgkinien est la première forme de la maladie à avoir été identifiée. Son nom découle de celui du médecin, Thomas Hodgkin, qui l'a décrit. Comme syndrome caractérisé par le développement d'adénopathie( ADNP), toutes les autres formes de lymphomes sont par conséquent appelées lymphomes non hodgkiniens.
- ❖ **Rudolf Virchow** en 1845 a décrit le premier les leucémies, il a utilisé ensuite le terme lymphosarcome pour la première fois en 1863,
- ❖ **Théodore Billroth** en 1887 a proposé le terme de lymphome malin.
- ❖ à la fin du 19ème siècle et au début du 20ème siècle, le terme lymphome a désigné des tumeurs essentiellement ganglionnaires et spléniques.
- ❖ **Aschoffa** considéré beaucoup de tumeurs comme provenant de la prolifération des cellules du système réticulo-endothélial. D'où les termes successifs de réticulosarcome, de sarcome rétothélial, de réticulose maligne, puis de lymphome histiocytaire.
- ❖ La classification utilisée avant 1965 a distingué le réticulosarcome, le lymphosarcome, le lymphoréticulo-sarcome et les lymphomes folliculaires, à côté de la maladie de Hodgkin.(31)(32)

## 2-3 Classification des lymphomes non hodgkinien :

Pour que le diagnostic d'un LMNH soit complet, il est nécessaire d'établir son type, son grade et son stade. Ces informations essentielles pour déterminer le rythme d'évolution de la maladie et la prise en charge thérapeutique

\*De 1970 à 1980, une étude coopérative internationale est réalisée, menée par le

National Cancer Institute. A partir de l'étude de 1.175 cas, tous caractérisés par leurs critères cliniques et histologiques, un comité d'experts propose la formulation à usage clinique ou Working Formulation (WF), dont l'objectif est d'être accepté par tous afin de faciliter les comparaisons entre les différentes études anatomo-cliniques. Elle repose exclusivement sur des critères morphologiques et ne tient pas compte du phénotype immunologique des cellules tumorales.

Trois groupes y sont distingués en fonction de leur évolutivité et de leur pronostic:

- Un groupe de faible malignité.
- Un groupe de malignité intermédiaire
- Un groupe de malignité élevée. (33)(34)

Tableau 1: (Annexe) (33)

#### ❖ **Classification de Kiel :**

Cette version date de 1988. Contrairement à la WF, elle prend cette fois en compte l'immunophénotypage des cellules tumorales (33).

Tableau 2 : (Annexe)

#### ❖ **Classification de l'OMS :**

Cette classification est établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) Développée par l'EAH (Européen Association of Hémato-pathologistes) et par la SH (Society of Hémato –pathology).

Elle concerne toutes les pathologies hématologiques malignes et prend en compte les critères morphologiques, immunologiques (identification des antigènes situés à la surface des cellules cancéreuses), génétiques et cliniques des tumeurs. Son but est de constituer une classification standard consensuelle adoptée par toutes les équipes.

**Tableau 3** : Classification OMS des lymphomes (2008) (33)

Prolifération de Cellules B « précurseurs	Prolifération de Cellules T « précurseurs
<p><b>Lymphome /leucémie lymphoblastique B</b></p> <p><b>Proliférations B matures (périphériques)</b></p> <p>Leucémie lymphoïde chronique (LLC) <i>B</i> /</p> <p>Lymphome lymphocytaire</p> <p>Leucémie prolymphocytaire <b>B</b></p> <p>Lymphome splénique de la zone marginale</p> <p>Leucémie à tricholeucocytes</p> <p>Lymphome B splénique/leucémie inclassable</p> <p>Lymphome lymphoplasmocytaire</p> <p>Maladies des chaînes lourdes</p> <p>Tumeurs plasmocytaires</p> <p>Lymphome de la zone marginale extraganglionnaire du</p> <p>MALT (lymphome du MALT)</p> <p>Lymphome de la zone marginale ganglionnaire</p> <p>Lymphome folliculaire</p> <p>Lymphome primitif cutané centro-folliculaire</p> <p>Lymphome à cellules du manteau</p>	<p><b>Lymphome/leucémie lymphoblastique T</b></p> <p><b>Leucémie prolymphocytaire T</b></p> <p>Leucémie lymphocytaire T à gros grains</p> <p>Syndromes lymphoprolifératifs chroniques à cellules NK</p> <p>Leucémie agressive à cellules NK</p> <p>Syndromes lymphoprolifératifs T EBV+ de l'enfant</p> <p>Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV1+)</p> <p>Lymphome T/NK extraganglionnaire, de type nasal</p> <p>Lymphome T associé à une entéropathie</p> <p>Lymphome T hépatosplénique</p> <p>Lymphome T sous-cutané de type panniculite</p> <p>Mycosis fongoïde</p> <p>Syndrome de Sézary</p> <p>Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés</p> <p>Lymphomes T primitifs cutanés, de sous-type rare</p>



Lymphome diffus à grandes cellules B	Lymphomes T primitifs cutanés gamma-delta
Lymphome B à grandes cellules riche en c. T/histiocytes	Lymphomes primitifs cutanés agressifs épidermotropes CD8+
Lymphome B à grandes cellules du SNC	cytotoxiques
Lymphome B à grandes cellules primitif cutané, de type	Lymphomes primitifs cutanés CD4+
jambe	Lymphomes T périphériques sans autre précision
Lymphome B à grandes cellules EBV+ du sujet âgé	Lymphome T angio-immunoblastique
Lymphome B à grandes cellules associé à une	Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+
inflammation chronique	Lymphome anaplasique à grandes cellules ALKLes
Granulomatose lymphomatoïde	
Lymphome B à grandes cellules du médiastin (thymique)	
Lymphome B à grandes cellules intravasculaire	
Lymphome B à grandes cellules ALK+	
Lymphome plasmablastique	
Lymphome B à grandes cellules associé à une maladie de	
Castleman multicentrique HHV8+	
Lymphome primitif des séreuses	
Lymphome de Burkitt / leucémie de Burkitt	

<p>Lymphome B, inclassable, avec aspects intermédiaires</p> <p>entre L. B à grandes c. et Burkitt</p> <p>Lymphome B, inclassable, avec aspects intermédiaires</p> <p>entre L. B à grandes c. et Hodgkin</p>	
---	--

#### 2-4 Grade des lymphomes :

Le grade indique la vitesse d'évolution de la tumeur et contribue à déterminer le traitement le plus approprié.

\*Les lymphomes de bas grade ou de faible malignité, dits aussi indolents, ont tendance à se développer très lentement. Dans ce cas, la prescription d'un traitement est rarement urgente, ces lymphomes répondent généralement bien aux traitements, mais ils rechutent souvent, parfois à plusieurs reprises et après des délais de plusieurs années.(35)

Certains lymphomes indolents deviennent parfois agressifs. Ils requièrent alors un traitement plus intensif.

\*Les LMNH de haut grade ou de malignité intermédiaire et élevée sont dits agressifs. Ils ont tendance à se développer rapidement et nécessitent un traitement rapide après le diagnostic. Ils peuvent néanmoins être guéris.(35)

#### 2-5 Systèmes de starification et de pronostic :

Après le diagnostic, une starification minutieuse est nécessaire afin que l'on puisse prévoir le pronostic et choisir le traitement.

La starification repose sur : l'anamnèse et l'examen physique, un hémogramme complet, des tests des fonctions rénale et hépatique, le taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) , des tomodensitométries (TDM) du thorax, de l'abdomen et du pelvis , une biopsie médullaire.

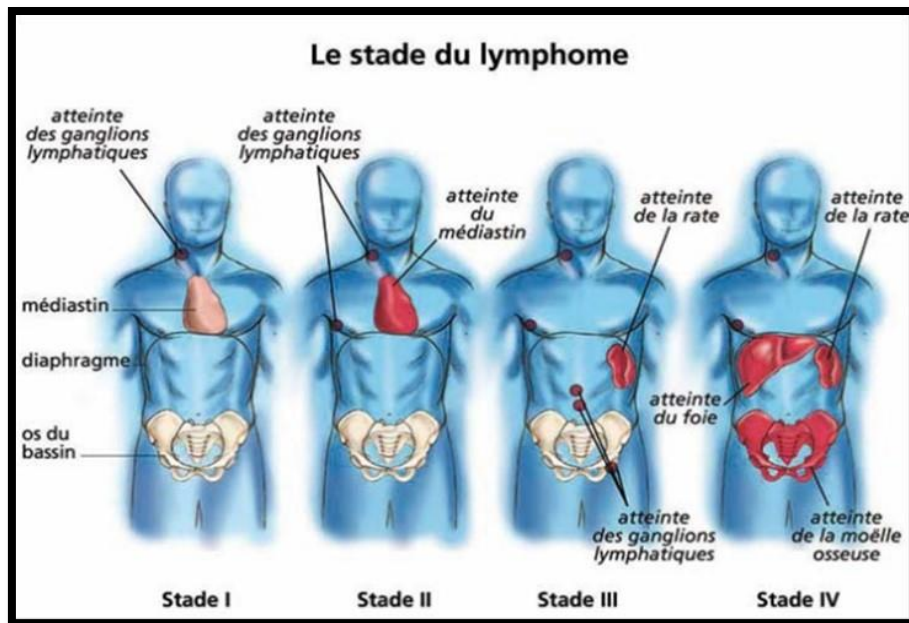
La tomographie par émission de positons (TEP) peut être utile, elle permet d'identifier les foyers initiaux et, après traitement, de faire la distinction, dans une masse visible en TDM, entre restes éventuels de la tumeur et fibrose résiduelle. (36)

Le système de starification le plus commun est celui dit d'Ann Arbor, qui sépare les patients en quatre stades fondés sur des sites anatomiques de la maladie (tableau 2). En outre, chaque stade est divisé en catégories A (pas de symptômes généraux définis) et B (perte de Poids inexplicée de >10 % au cours des six derniers mois, température inexplicée >38 °C ou sueurs nocturnes). (36)

- **Starification d'Ann Arbor :**

**Tableau 4** : Starification d'Ann Arbor (36)

Stade	Description
Stade I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) ou d'un seul organe ou site extra lymphatique (IE)
Stade II	Atteinte de plus d'une aire ganglionnaire d'un même côté du diaphragme (II) ou atteinte localisée d'un organe ou d'un site extra lymphatique et d'au moins une aire ganglionnaire du même côté du diaphragme (IIE)
Stade III	Atteinte d'aires ganglionnaires des deux côtés du diaphragme (III), qui peut aussi être accompagnée d'une atteinte localisée d'un organe ou d'un site extra lymphatique (IIIE) ou d'une atteinte de la rate (spleen) [IIIS] ou des deux (IIISE)
Stade IV	Atteinte diffuse ou disséminée d'au moins un organe ou tissu extra lymphatique avec ou sans hypertrophie ganglionnaire
Sous-types	
A	Pas de symptômes B
B	Symptômes B : perte de poids inexplicée $\geq 10$ % du poids corporel au cours des 6 mois précédents, fièvre inexplicée >38 ° C ou sueurs nocturnes



**Figure :13** : Starification d'Ann Arbor(36)

- **L'index pronostique international (IPI)**

C'est la méthode la plus largement utilisée pour prédire le résultat du traitement et de la survie. L'IPI est fondé sur cinq facteurs défavorables (âge supérieur à 60 ans, indice de performance  $\leq 2$ , taux sérique de LDH élevé, deux ou plusieurs sites extra-ganglionnaires de la maladie, stade Ann Arbor III ou IV), qui sont additionnés pour donner le score. (37).

**Tableau 5** : L'index pronostique international (IPI) (annexe)

## 2-6 Type des lymphomes non hodgkinien :

L'examen des tissus prélevés lors d'une biopsie permet de déterminer le type de lymphome non hodgkinien. Chaque type de lymphome est classé en fonction de l'origine des cellules cancéreuses.

Les deux principales sortes de lymphocytes étant les LT et les LB, la plupart des lymphomes sont répertoriées selon deux types :

- lymphome à cellules B »

Ou

- « lymphome à cellules T

### **2-6-1 Les lymphomes de faible malignité (LMNH indolents)**

#### ➤ **Le lymphome folliculaire:**

Le lymphome folliculaire est l'un des plus fréquents LMNH de faible malignité, il survient généralement chez l'adulte et très rarement chez l'enfant. Il est caractérisé par une prolifération anormale de LB. Il se manifeste généralement au niveau des ganglions lymphatiques mais peut atteindre la moelle osseuse, la rate et le sang périphérique. (37)

L'architecture ganglionnaire normale est effacée par une prolifération tumorale conservant le plus souvent une architecture folliculaire, constitué de centrocytes et de centroblastes en proportion variable. Ainsi que La prolifération tumorale peut prendre une architecture diffuse.

En fonction du pourcentage de structures folliculaires, quatre types d'architectures tumorales sont décrits : folliculaire, folliculaire et diffus, localement folliculaire et diffus.

La proportion des centroblastes permet d'établir le grade, les proliférations de grade 1-2 contenant moins de 15 centroblastes par champ, le grade 3 est subdivisé en fonction de la présence (grade 3a) ou non (grade 3b) de centrocytes.

**Immuno-phénotype** : les LMNH de type folliculaire expriment l'antigène CD10 (24)

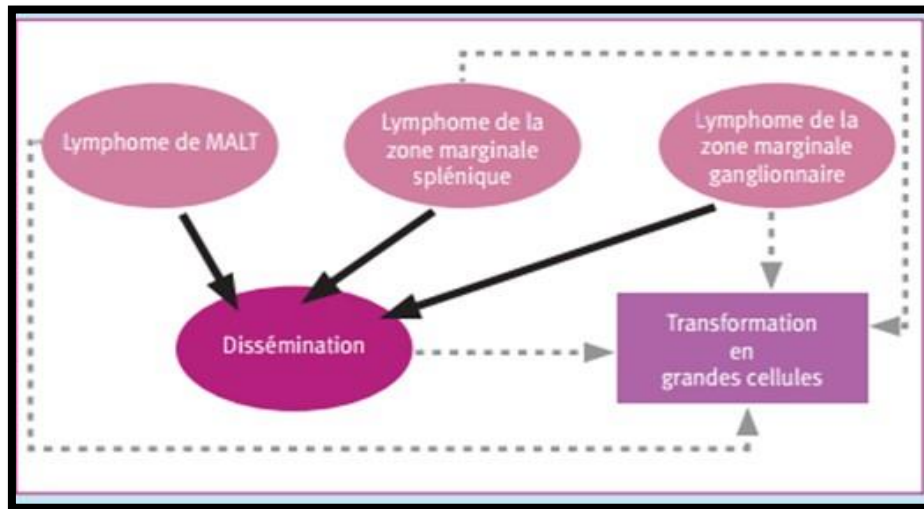
#### ➤ **Les lymphomes de la zone marginale (LZM) :**

Les lymphomes de la zone marginale (LZM) représentent un groupe de lymphomes dont les cellules proviennent de LB normalement présents dans la zone marginale (ZM) des follicules lymphoïdes secondaires. (24) Ces cellules sont anatomiquement localisées au niveau d'organes lymphoïdes (rate et ganglions) et d'organes non lymphoïdes que l'on peut

séparer en tissus lymphoïdes liés aux muqueuses (MALT) ou tissus lymphoïdes non muqueux tels que la peau, l'orbite ou la dure-mère.

Il en découle ainsi la reconnaissance de trois sous-groupes de LZM individualisés par leurs sites d'envahissement.(38).

- 1) les lymphomes extra-ganglionnaires de la ZM ou lymphomes de MALT
- 2) les lymphomes spléniques de la zone marginale,
- 3) les lymphomes ganglionnaires (Fig14)



**Figure:14** Présentation des sous-types de zone marginale (39)

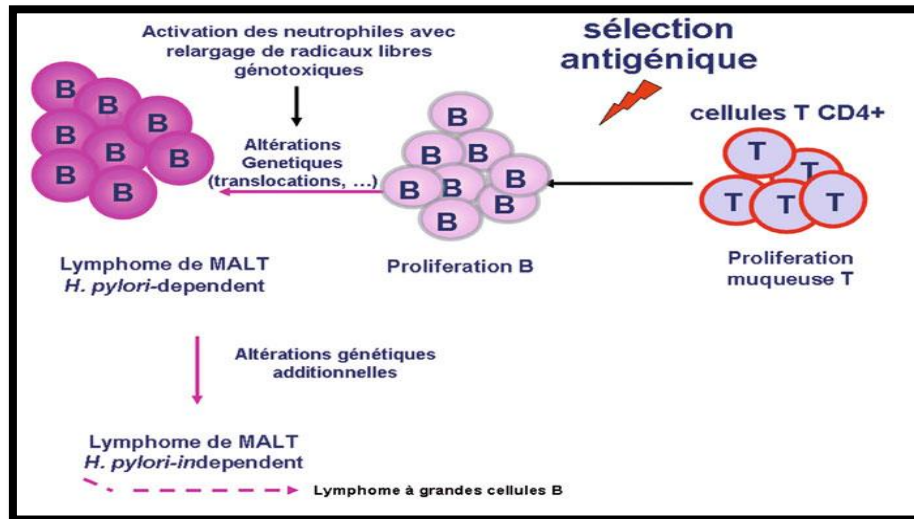
#### ❖ les lymphomes de MALT

Ces lymphomes sont souvent observés dans des organes normalement dépourvus de tissu lymphoïde. Celui-ci se développe dans des conditions pathologiques d'origine auto-immune (Syndrome de Gougerot-Sjögren ou thyroïdite de Hashimoto), infectieuse bactérienne (gastrite à *Helicobacter pylori*) ou virale (virus de l'hépatite C). (40) (41)

Ces lymphomes sont exprimés morphologiquement par :

- ✓ Une prolifération lymphomateuse constituée de cellules d'allure centrocytique «centrocyte-like », comparable à celles observées dans la zone marginale des follicules lymphoïdes.
- ✓ Des lésions lympho-épithéliales définies par la présence de nids de cellules lymphomateuses dans l'épithélium, responsables d'une destruction des structures épithéliales.
- ✓ La présence de follicules lymphoïdes hyperplasiques, souvent colonisés par les cellules lymphomateuses

Les cellules lymphomateuses expriment les antigènes B CD19, CD20, CD22, CD79a et des Ig de surface. En revanche les antigènes CD5, CD10 et CD23 sont absents.(Fig15)  
(42)(43)



**Figure:15 :** Le concept du « MALT » dans la situation du lymphome de MALT gastrique.

(39)

#### ❖ les lymphomes de la ZM splénique. :

Les patients présentant un lymphome de la ZM splénique sont adressés le plus souvent à la suite à la découverte fortuite d'une anomalie de l'hémogramme comme une hyperlymphocytose, ou une anémie et/ou une thrombopénie. Les cytopénies s'observées résultent plus d'un phénomène de séquestration splénique que d'un envahissement médullaire.

L'examen clinique retrouve très souvent une splénomégalie qui est fréquemment un motif de révélation. Les adénopathies périphériques sont rares et doivent faire évoquer une maladie plutôt disséminées.(24)

#### ❖ Les lymphomes de la ZM ganglionnaires

Les LB de la ZM participent à une réponse antigénique indépendante du LT. Ce sont les LB mémoire d'origine post germinative qui proviennent de la différenciation d'un centrocyte B ayant un récepteur B (BCR) d'affinité très élevée. Ils s'accablent dans la ZM, recirculent dans le sang et survivent plusieurs mois, voire plusieurs années, prêts à répondre rapidement (48 heures) en cas de nouvelle présentation du même antigène (44) (45)

➤ **Lymphome du manteau :**

Ils représentent environ 6% des LMNH. L'architecture tumorale correspond à une prolifération diffuse ou nodulaire faite de cellules de petite taille à noyaux clivés qui expriment outre le phénotype B, le CD5 et le CD 43 avec négativité du CD10 et du CD23.

La maladie survient généralement après 40ans, l'atteinte est souvent disséminée ganglionnaire et extra ganglionnaire, avec une extension fréquente au niveau de l'anneau de Waldeyer, du tube digestif et de la moelle osseuse (46)

**2-6-2 Les lymphomes de haut grade de malignité :**

➤ **Les lymphomes diffus à grandes cellules B :**

Les lymphomes diffus à grandes cellule B sont un groupe de lymphomes hétérogènes. Ils correspondent à la prolifération diffuse de larges cellules lymphoïdes B néoplasiques. Ces cellules possèdent un noyau de taille égale ou excédant celle du noyau de macrophages ou encore, de taille 2 fois supérieure à celle d'un noyau de lymphocyte normal.

**Immunophénotype :** Toutes ces cellules possèdent plusieurs marqueurs B (CD 19, CD20, CD22, CD79a) mais la détection d'Ig de surface et d'immunoglobuline cytoplasmiques est plus inconstante (37)

➤ **Le lymphome de Burkitt :**

Ces lymphomes sont assez monotones, faites de cellules cohésives, de taille moyenne et à cytoplasme assez basophile contenant des vacuoles lipidiques bien visibles sur les empreintes. Le noyau est rond, clair et renferme de deux à cinq nucléoles. , les mitoses sont nombreuses et la prolifération est parsemée de macrophages « aspect en ciel étoilé » contenant des corps apoptotiques (47).

**Immuno-phénotype :** Ces lymphomes présentent des IgS (IgM) et expriment les antigènes B (CD19, CD20, CD22, CD79a) associés à CD10 (mais non à CD5). (47)

➤ **Les lymphomes développés à partir des lymphocytes T :**

Les lymphomes T représentent 12% à 15 % des LNH les sites les plus fréquents des lymphomes T primaires extra-ganglionnaires sont représentés par la peau les LNH de type T ont été regroupés dans la classification de l'OMS en une seule catégorie : « les lymphomes T périphériques sans spécification ». Sous ce terme sont peut être regroupées des entités



différentes Ces tumeurs sont typiquement constituées par un mélange de cellules, avec tous les intermédiaires entre cellules de grande et de petite taille, à noyau souvent irrégulier. (47)

**Immuno-phénotype :** Ces tumeurs expriment plusieurs antigènes T (CD2, CD3, CD5, CD7). (47)

## **2-7 Circonstance de découverte :**

Le plus souvent, il s'agit d'un syndrome tumoral cliniquement palpable, essentiellement une ou plusieurs ADNP superficielles. Ces ADNP sont indolores, fermes, rondes et ne sont pas fixées aux plans profonds. Il peut s'agir aussi de la découverte à l'examen physique d'une splénomégalie rarement symptomatique(48)

Ce syndrome tumoral peut siéger dans un organe extra ganglionnaire, et virtuellement tous peuvent être atteints : masse hépatique, localisation digestive responsable de douleurs ou de saignement, masse pulmonaire responsable de signes fonctionnels respiratoires, lésions osseuses douloureuses, hypertrophie amygdalienne, masse testiculaire ou des seins, épanchements.(49)(50)

Ainsi qu'une altération de l'état général avec l'apparition d'une fièvre (température  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ) sans cause infectieuse, accompagnée de sueurs nocturnes et/ou d'une perte de poids inexplicables.(51)(52)

Ces adénopathies peuvent expliquer un syndrome compressif lié à la présence d'une masse ganglionnaire profonde « Bulky», syndrome cave supérieur, compression des voies urinaires, compression veineuse ou lymphatique au niveau pelvien se manifestant par des œdèmes des membres inférieurs dyspnée , dysphonie , dysphagie, douleurs abdominales compression vasculo-nerveuse et insuffisance médullaire avec cytopénies.(53)

## **2-8 Translocation chromosomique :**

L'étude cytogénétique a révélé la présence de translocations chromosomiques stable caractéristique de certaines proliférations malignes des cellules hématopoïétiques.

Le séquençage de l'ADN génomique des régions transloquées a permis de découvrir que les points de cassure n'étaient pas situés au hasard dans le génome mais plus

particulièrement dans les sites faisant l'objet de réarrangement de l'ADN au cours de la différenciation des cellules T et B ( locus des chaines des TCR et BCR) (51)(54.).

Les translocations ou inversions chromosomiques ont deux conséquences principales, le rapprochement d'un gène d'Ig ou du TCR d'un proto-oncogène conduisant à son activation, ou le fait que les cassures à l'intérieure des deux gènes impliqués créent un gène de fusion et la production d'une protéine chimérique. Les gènes en cause codent souvent des facteurs de transcriptions (31)(54)

**Tableau 6 :** (annexe)

**2-9 Facteurs de risque :**

Les causes exactes des LMNH restent encore inconnues. Cependant, les chercheurs mettent en avant la conjugaison de facteurs, tels que les patrimoines génétiques et immunologiques, avec des facteurs de risque. Plusieurs facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'un lymphome non hodgkinien ont été identifiés. (55)

✓ **Facteurs génétiques :**

Des prédispositions familiales ont été décrites, et le risque de lymphome non hodgkinien est légèrement plus élevé chez les parents au premier degré des patients atteints d'un lymphome ou d'un autre cancer hématologique. Des polymorphismes du facteur de nécrose tumorale (308 G→A), de l'interleukine (IL)-10 (3575 T→A), et d'autres polymorphismes sont associés au développement de ces lymphomes.(55)

✓ **Facteurs infectieux :**

L'incidence des LMNH est augmentée chez les sujets VIH positif, le déficit de l'immunité à médiation cellulaire réduit les capacités d'immun surveillance des cellules infectées par l'EBV (virus d'Epstein Barr) ce qui favorise l'apparition de lymphoproliférations.(56)

\* L'EBV est retrouvé dans 95% des lymphomes de Burkitt africains il est aussi également implique dans le développement de lymphome de phénotype B chez les individus porteurs d'un déficit immunitaire congénital ou surtout acquis notamment chez les transplantés d'organe sous traitement immunosuppresseur (56)

\*Le HTLV-1 (Human T lymphoma/leukemia virus) est associé à la leucémie/lymphome de l'adulte à cellules T survenant avec prédilection dans le sud-ouest du Japon, aux Caraïbes, en Afrique noire et en Amérique centrale. Un à 5% des sujets séropositifs pour le HTLV-1 développent une leucémie/lymphome de l'adulte à cellules T (57)

\*Les hépatites chroniques à virus C peuvent se compliquer de cryoglobulinémie et de lymphomes B de faible malignité. Une association avec des lymphomes primitifs du foie a également été suggérée(55)

\*Le HHV-6 (Human Herpes Virus 6) est un virus lymphotrope. Il a été isolé chez des patients porteurs de lympho-proliférations variées mais la relation de cause à effet reste incertaine.

\*Le HHL-8 (Human herpes virus) associé au sarcome de Kaposi lié ou non à l'infection par le VIH est incriminer dans la survenue de lymphome développés au niveau des cavistes séreuses (plèvre, péricarde, péritoine) (56)

\*Le lien entre Helicobacter pylori (HP) et lymphome gastrique de MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) est maintenant établi au même titre qu'avec la maladie ulcéreuse. La bactérie est détectée dans 90% des cas de lymphome gastrique du MALT sur coupes tissulaires. En absence d'envahissement ganglionnaire. (57)

✓ **Facteurs immunologiques :**

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

**\*SIDA :**

Depuis le début des années 1980, une très nette augmentation de l'incidence des lymphomes non hodgkinien a été observée au sein de la population homosexuelle masculine ; groupe à haut risque d'infection par le VIH .Actuellement le risque de développer un LMNH chez les individus infectés par le VIH en 165 à 191 fois élevé suivant les équipes comparé à une population de référence d'âge équivalent(58)

**\*Transplantation d'organe :**

Par le traitement immunosuppresseur qu'elles impliquent, comportent un risque de prolifération lymphomateuse. Le risque de développer un lymphome variable selon l'organe greffé (cœur-poumon, foie, rein, moelle osseuse) et ensemble plus marqué la première année suivant la greffe.(59)

✓ **Toxiques de l'environnement:**

Ils ont été incriminés de favoriser le développement de LMNH: benzène, solvants organiques, dioxine, herbicides contenant des acides phénoxyacétiques

✓ **Régimes alimentaires:**

Il a été montré que la modification de la composition en protéines et en acide gras du régime alimentaire pouvait, chez l'animal, agir sur les fonctions immunitaires mais aussi modifier le développement et l'évolution des lymphomes.

Ces facteurs nutritionnels pourraient expliquer les différences géographiques, cependant improbables qu'ils soient suffisants pour expliquer l'augmentation du taux d'incidence ainsi que les produits chimiques agricoles ont été associés à un risque accru de lymphome non hodgkinien, les associations les plus fortes impliquant des herbicides phénoxy comme l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D), qui était également un composant de l'agent Orange.(48)

## 2-10 Diagnostique et bilan :

❖ **Les manifestations cliniques :**

**\*Signes généraux :** anémie, fièvre inexplicée, sueurs nocturnes, asthénie, perte progressive de poids.

- **Adénopathies superficielles:** fermes, indolores, adhérent aux tissus, souvent cervicales et unilatérales, poly adénopathies
- **Adénopathies médiastinales :** on peut observer un syndrome de veine cave supérieur (distension veineuse du cou et des membres supérieurs, accompagnée d'un œdème en pèlerine).
- Adénopathies retro péritonéales, mésentériques, pelviennes (compression possible des uretères).
- **Autres localisations :** lésions osseuses, lésions cutanées, tumeur de l'amygdale, lésions gastro-intestinales multiples.

❖ **Bilan d'extension des LMNH :**

Le bilan d'extension des lymphomes est primordial au moment du diagnostic mais aussi après le traitement.

➤ Au moment du diagnostic, il permet:

- d'apprécier l'extension de la maladie
- de rechercher certaines localisations particulières d'intérêt pronostique (Moelle osseuse) ou nécessitant un traitement particulier.
- de déterminer les facteurs pronostiques cliniques et biologiques
- de définir les modalités thérapeutiques.

➤ Après le traitement, son rôle sera:

- d'évaluer la réponse au traitement
- de rechercher la persistance d'une éventuelle masse résiduelle, et le cas échéant. Et d'essayer de savoir s'il reste ou non du tissu tumoral actif.
- de reconnaître des complications induites par le traitement.
- de détecter précocement une rechute. (36),( 61).

#### ❖ **Bilan d'extension clinique :**

Il repose sur un interrogatoire et un examen clinique rigoureux.

- Recherche de signes généraux exp :(signes B) :
- amaigrissement de plus de 10 % du poids du corps en moins de 6 mois
- fièvre supérieure à 38 "C depuis plus de 15 jours en l'absence d'infection documentée
- sueurs nocturnes profuses.

#### ➤ **Evaluation de l'indice d'activité générale :**

Encore appelé performance statuts(PS), cet indice d'activité générale correspond à une mesure du retentissement de la maladie sur la vie du malade. Il peut être déterminé selon plusieurs échelles. L'indice de Karnowski est précis mais de reproduction difficile d'une série à l'autre. Aussi, l'indice de l'ECOG (EasternCooperativeOncology Group) a été adapté par l'OMS et est maintenant communément utilisé dans les études (36) .

**Tableau 7:** (annexe)

#### ➤ **Examen clinique :**

L'examen clinique permet de rechercher des atteintes superficielles et extraganglionnaires accessibles cliniquement, autre signe induit, directement ou non, par la maladie. (36)

### ❖ Bilan d'extension biologique :

Le bilan biologique de tout lymphome doit comprendre:

- une numération et formule sanguine à la recherche d'une phase leucémique ou d'une cytopénie évocatrice d'un envahissement médullaire.
- un groupage sanguin et une recherche d'agglutinines irrégulières
- un ionogramme sanguin (natrémie, kaliémie, calcémie, phosphorémie, chlorémie et magnésémie)
- une uricémie
- un bilan rénal (urée et créatinine sériques)
- un bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine totale et directe, gamma-glutamyl-transférases)
- un bilan nutritionnel (triglycérides, cholestérol total, albumine)
- une électrophorèse des protéines plasmatiques à la recherche d'un pic monoclonal d'immunoglobulines (gammopathie d'accompagnement) et, si besoin, immuno-électrophorèse.
- un bilan inflammatoire (vitesse de sédimentation et protéine C réactive)
- un dosage des LDH et de labéta2 microglobuline : qui sont le reflet de la prolifération de la masse tumorale et qui ont une valeur pronostique indépendante des autres facteurs
- un bilan d'hémostase (Temps de Quick, Temps de Céphaline activée, fibrinogène)
- des sérologies virales: VIH 1 et 2, EBV, HTLV 1, hépatites A, B et C, CMV, HSVetVZV
- un test de Coombs direct et indirect (recherche d'une anémie hémolytique auto-immune). (36)

### ❖ Bilan d'extension radiologique :

#### ➤ Radiographie duthorax

Une radiographie standard du thorax de face est un examen facile et peu onéreux qui permet de rechercher un élargissement du médiastin et d'étudier le parenchyme pulmonaire. Sa sensibilité est moindre que celle du scanner.

#### ➤ Scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien

Il doit être réalisé sans, et avec injection de produit de contraste iodé. Il constitue l'examen de choix et de référence pour l'exploration de l'atteinte ganglionnaire sus et sous-diaphragmatique. Il permet une bonne étude des vaisseaux et des parenchymes hépatiques, spléniques, rénaux et pulmonaires à la recherche d'un envahissement lymphomateux (par

extension locale de contiguïté ou par voie générale). Une opacification digestive (par ingestion de produit de contraste iodé ou baryté) permet l'individualisation des organes creux. (36)

➤ **Autres examens d'imagerie :**

\* **Echographie ab domino-pelvienne :**

Moins sensible que le scanner, opérateur et patient dépendante, l'échographie abdomino-pelvienne n'a d'intérêt que pour une exploration plus précise du foie, de la rate, d'adénopathie du hile hépatique ou céliaque. Elle peut aider au diagnostic différentiel de kyste biliaire ou d'angiome hépatique en cas d'image suspecte au scanner.

\* **Lymphographie bipédieuse :**

La lymphographie bipédieuse est quasiment abandonnée. Sa seule indication est la recherche d'une atteinte iliaque dans les cas de LMNH inguinaux localisés, pour lesquels une radiothérapie seule est envisagée.

\* **Imagerie par résonance magnétique (IRM) :**

L'imagerie par résonance magnétique n'a pas d'indication en première intention. Elle est cependant l'examen de référence pour l'exploration d'une atteinte rachidienne ou cérébro-méningée.

Elle aurait également un intérêt pour rechercher un envahissement médullaire quand la (biopsie ostéo-médullaire) est négative, son rôle sera également discuté dans l'évaluation de masses résiduelles après Traitement

\* **Scintigraphie au Gallium-67 et scintigraphie par émission de positons :**

La place respective des examens isotopiques dans le bilan d'extension sera largement discutée dans la troisième partie de notre travail. (36)

❖ **Bilan d'extension cytologique et histologique :**

Le bilan cytologique et histologique est indispensable, outre le diagnostic du lymphome lui-même, à la recherche de localisations extra-ganglionnaires.

\* **Biopsie ostéo-médullaire :**

Réalisée au niveau de la crête iliaque antérieure ou postérieure, la biopsie ostéo-médullaire est indispensable, quel que soit le type histologique du lymphome, et doit figurer dans tout bilan de LMNH.

Si l'examen histologique montre l'absence d'infiltration médullaire par le lymphome, certaines équipes recommandent d'en réaliser une seconde controlatérale, ce qui augmenterait le rendement de l'examen de 5 à 30 %.(36)

\* **Ponction lombaire** :

La ponction lombaire est réalisée systématiquement dans le bilan d'un LMNH de haut grade de malignité. L'analyse cytologique du liquide céphalo-rachidien permet d'identifier une éventuelle atteinte méningée.(36)

\* **Ponction biopsie hépatique** :

La ponction biopsie hépatique (PBH) est réalisée à l'aveugle, en cas d'anomalies biologiques hépatiques ou écho-guidée sur une lésion douteuse aux différents examens d'imagerie. Elle n'est pas systématique en l'absence de signes d'appel.(36)

\* **Biopsies digestives endoscopiques** :

Les endoscopies digestives sont pratiquées afin de rechercher une atteinte digestive. Des biopsies étagées sont réalisées (estomac, duodénum, côlon). Elles permettent également de rechercher la présence d'*Helicobacter pylori* dans le bilan des lymphomes du MALT

\* **La parotomie exploratrice** :

Depuis l'avènement de nouvelles techniques d'imagerie fiables et performantes, la laparotomie exploratrice n'a plus sa place dans le bilan des lymphomes, sauf si une biopsie ganglionnaire n'est pas possible autrement. (36)

❖ **Bilan pré-thérapeutique :**

\* **Electrocardiogramme**

L'électrocardiogramme (ECG) est nécessaire afin de rechercher des troubles du rythme ou une cardiopathie ischémique, qui pourraient contre-indiquer l'utilisation de certaines drogues de chimiothérapie.

\* **Echographie cardiaque**

L'échographie cardiaque est indispensable pour évaluer la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) avant l'utilisation d'anthracyclines.

\* **Scintigraphie au Thallium-201**



La scintigraphie au Thallium est utile chez des patients ayant de lourds antécédents cardiaques. Elle permet une évaluation plus précise de la FEVG que l'échographie

\* **Explorations fonctionnelles respiratoires**

Les explorations fonctionnelles respiratoires ont plusieurs indications:

- dans le bilan d'autogreffe
- avant une radiothérapie médiastinale
- quand une drogue de chimiothérapie présentant une toxicité pulmonaire doit être administrée (BLEOMYCINE par exemple). (36)

**2-11 Le traitement**

**2-11-1 Les moyens thérapeutiques :**

➤ **La chimiothérapie :**

La chimiothérapie est un traitement à base de médicaments. Il existe un nombre important de médicaments utilisés pour détruire les cellules cancéreuses ou pour empêcher leur croissance.(62)

Dans le cadre de la chimiothérapie du LNH, plusieurs médicaments sont souvent associés. Ce type de chimiothérapie est appelé protocole de chimiothérapie. Les médicaments associés ont des modes d'action différents afin d'altérer ou détruire les cellules cancéreuses de plusieurs façons et les rendre ainsi plus vulnérables. Le traitement devient plus efficace quand plusieurs médicaments sont utilisés ensemble car l'effet de chacun est renforcé. On appelle cela le synergisme. (62)

De plus, les médicaments associés sont administrés à des doses plus faibles, ce qui réduit le risque d'effets indésirables sans amoindrir l'efficacité générale de la chimiothérapie. Par exemple, dans le protocole de chimiothérapie CHOP, les médicaments sont administrés à des doses qui réduisent la toxicité tout en conservant une efficacité optimale dans la destruction des cellules du LNH.(62)

Une simple dose de chimiothérapie ne peut détruire qu'un certain pourcentage de cellules cancéreuses. Il est donc nécessaire d'administrer des doses multiples afin de les détruire toutes. Les séances de chimiothérapie sont planifiées aussi souvent que possible pour réduire au minimum la croissance de la tumeur, prévenir le développement de cellules cancéreuses résistantes et obtenir le meilleur résultat.(62)

**Tableau 8** Principales chimiothérapies utilisées dans le traitement du LMNH (annexe)

➤ **La radiothérapie :**

La radiothérapie est considérée comme un traitement local ou locorégional, son rôle s'est également rétréci avec le temps. Elle est indiquée pour les lymphomes gastriques du MALT localisés et lymphomes localisés à grandes cellules en adjonction à la chimiothérapie en cas de réponse incomplète.

La radiothérapie comporte une irradiation à doses de 20 à 40 Gy le plus souvent sur un champ abdominal localisé, ou abdominal total ou abdominal avec surdosage localisé. Les doses habituellement recommandées sont de 30Gy en fractionnement classique (5 x1,8 Gy /semaine). Les risques d'accidents par nécrose de la tumeur apparaissent trop élevés et les complications à distance comme l'entérite radique (63).

➤ **La radio-immunothérapie :**

Les anticorps anti-CD20 couplés à des isotopes radioactifs, offrent la possibilité de cibler la radiothérapie aux cellules lymphomateuses fixant l'anticorps, mais également aux cellules avoisinantes qui ont éventuellement perdu la capacité de fixer cet anticorps(63).

## **2-12 L'évolution**

L'évolution des lymphomes peut se faire vers l'extension, la rémission ou la rechute (64)

➤ **L'extension**

Les LNH ganglionnaires sont généralement disséminés, avec atteinte médullaire (70 % à 80 % des cas).

➤ **La rémission :**

La rémission complète RC est un critère d'évaluation de l'efficacité d'un traitement, donnant des informations plus rapides que l'analyse de la survie globale, justifiant son utilisation comme objectif dans les essais thérapeutiques. Tous les protocoles thérapeutiques visent à obtenir cette RC permettant ainsi d'améliorer la survie des patients à long terme.

Il est parfois difficile d'affirmer la RC après une cure, mais la constatation d'une réponse supérieure à 50 % est de très bon indice. La régression histologique peut s'obtenir entre le sixième et dix-huitième mois après le traitement.

La rémission ne pourra être affirmée qu'en l'absence de prolifération lymphomateuse à l'histologie lors de deux contrôles successifs(64)

➤ **La rechute**

Le risque de rechute est significativement plus élevé chez les malades ayant initialement un mauvais état général, un lymphome de stade III ou IV, une atteinte médullaire ou un taux de LDH élevé (64)

**2-13 La surveillance**

Une fois la rémission obtenue, la surveillance aura pour but de dépister précocement les rechutes et de surveiller les complications tardives du traitement.

Se fait tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois pendant 4 ans, puis une fois par an (65).

Les examens à pratiquer sont:

- A chaque consultation : Examen clinique, NFS, plaquettes, CRP, LDH.
- En fin de traitement : TEP-TDM sur masses résiduelles et en fin de traitement dans les lymphomes agressifs. Tous les 6 mois la première année, puis une fois par an durant 3 ans : scanner thoracique et abdominal.
- En cas d'envahissement médullaire initial, une BOM sera réalisée dans le bilan de réévaluation.(65)



## *Matériels et méthodes*

**Matériels et méthodes :**

Dans notre stage pratique aux services anatomo-pathologie et hématologie de l'hôpital militaire (HMRUC) de durée d'un mois on a pu faire une étude descriptive à deux parties dont la première est une étude épidémiologique de lymphome non Hodgkinien tandis que la deuxième est une exploitation des lymphomes non Hodgkinien en utilisant la technique d'immunohistochimie.

**1 -Etude épidémiologique :**

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive de 50 cas allant du 1<sup>er</sup> janvier 2011 au 31 décembre 2015 dans le service d'hématologie de (HMRUC).

La collecte des données s'est faite sur dossier médical, dont la population étudiée est représentée par les malades atteints de LMNH ganglionnaires ou extra-ganglionnaires.

Ont été inclus dans notre étude, tous les patients d'âge supérieur ou égal à 18 ans, chez qui le diagnostic de lymphome non Hodgkinien a été histologiquement confirmé.

On a utilisé des paramètres épidémiologiques (sexe, âge, année, région) des paramètres clinique (ATCD, ADP et localisation secondaire) des paramètres biologique (FNS, VS, LDH) paramètres histologique (type histologique ,stade ) et des paramètres immun histochimique (le phénotype B et T).

L'appréciation du stade d'extension clinique a été faite à l'aide d'un examen clinique et un bilan paraclinique d'extension, et les critères d'évolutivité clinique ont été appréciés sur l'absence ou la présence des signes généraux soit un amaigrissement >10% du poids initial, une fièvre et de sueurs nocturnes profuses.

Le stade A correspondait à l'absence d'amaigrissement, de fièvre et de sueurs nocturnes profuses, et le stade B correspondait à la présence d'au moins un de ces trois signes

**❖ Analyse de la vitesse de sédimentation (VS) :*****-Préparation de l'échantillon sanguin dans le tube à VS :***

Dans un tube à hémolyse on introduit 0,4 ml d'eau physiologique, puis on additionne 1,6 ml de sang prélevé sur EDTA et préalablement homogénéisé.

Ensuite on fait plonger l'extrémité du tube à VS dans le mélange et à l'aide d'une poire d'aspiration ou d'une seringue on aspire jusqu'au trait « zéro » du tube .Enfin on ferme le bas du tube à l'aide d'un « Parafilm » et on installe le tube en position bien verticale sur le portoir à VS.

**-Sédimentation :**

On déclenche le compteur de temps, au bout d'une heure exactement on note la position de l'interface entre globules et plasma (nombre de millimètres parcourus par les globules au cours de la sédimentation : VS 1<sup>e</sup> heure). Encore 1 heure plus tard on fait le même relevé (VS 2<sup>e</sup> heure)

Les valeurs normales d'une VS sont : 1h : VS inférieur à 8mm / 2h : VS inférieure à 20 mm

**❖ La Numération de la formule sanguine ou hémogramme (FNS) :**

La numération de la formule sanguine est aussi appelée hémogramme. Cet examen comprend le comptage de toutes les cellules ou éléments figurés du sang et étudie certains paramètres particuliers du sang. Il s'agit d'une étude tant quantitative que qualitative

**Tableau 9 : Valeurs normale de FNS (annexe)**

On effectue cette analyse à partir d'une prise de sang prélevé sur un tube contenant un anticoagulant, puis on le met dans un automate d'analyses médicales. Cette machine mesure directement le nombre des éléments figurés du sang prélevé (automate cobas m511)

**Tableau 10 : Interprétation de l'hémogramme****❖ Taux de La lactate-déshydrogénase (LDH) :**

La lactate-déshydrogénase est une enzyme importante dans le métabolisme des sucres. On la retrouve dans les cellules de différents organes et tissus : rein, cœur, muscles, pancréas, rate, foie, cerveau, poumons, GR

Une augmentation importante du taux de LDH est le signe d'une souffrance cellulaire sans indication sur l'organe atteint. Son dosage est donc couramment associé à d'autres évaluations

Reference:\* (LDH) Assay Kit (Colorimetric) (ab102526)

\* automate du dosage : AU400 – BECKMAN COULTER

La valeur normal est : 190 - 430 UI /l si dosage à 37°C

## 2- Etude anatomopathologique :

Notre étude rétrospective et descriptive durant un mois est basée sur 50 cas atteints d'un lymphome non hodgkinien à localisations ganglionnaires et extra-ganglionnaires.

- **Nature de prélèvement :**

Dans notre étude, les biopsies représentaient 79% des prélèvements. En effet, la biopsie est le prélèvement qui fait le mieux le diagnostic des tumeurs solides. L'organe le plus prélevé est le ganglion, parce que les adénopathies sont le siège de tumeur malignes et sont facilement accessibles à la biopsie. Chaque prélèvement parvient au laboratoire dans le formol, et il doit être accompagné d'une fiche de renseignement où il est mentionné la nature de prélèvement et le numéro de la pièce.

Nos pièces prélevées :

- Biopsie ganglionnaire
- Biopsie gastro-intestinal
- Biopsie osseuse

Ces biopsies ont été traitées selon les techniques d'histologie et d'immunohistochimie directe.

### 2-1 Etude histologique :

#### 2-1-1 La macroscopie : Mensuration et description des pièces

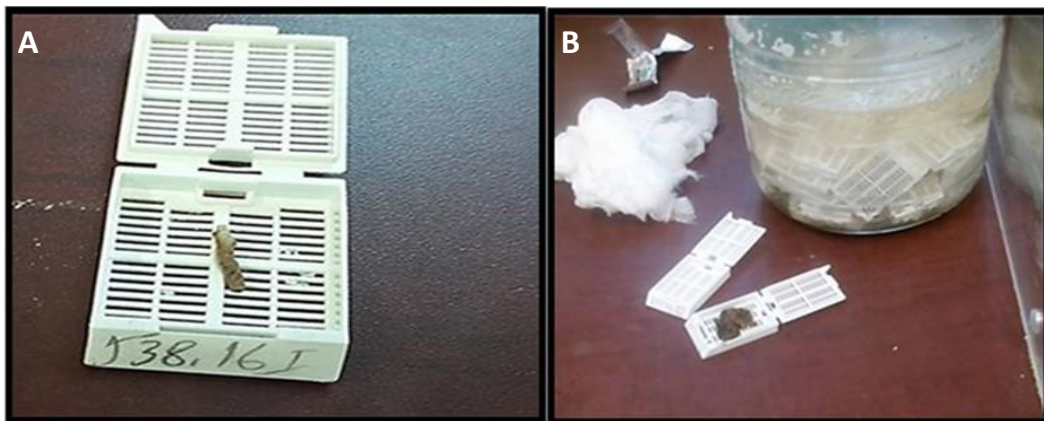
L'examen macroscopique détaillé est une partie essentielle de l'étude d'une pièce opératoire : la pièce est examinée, mesurée, pesée, palpée puis disséquée. Cet examen donne des indications pour le pronostic de la maladie (notamment la taille et la localisation d'un cancer) et il permet de sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique : zones lésées, zones d'aspect macroscopique sain et limites d'exérèse. (Fig16)



**Figure :16** : Etude macroscopique des pièces opératoires

Après le choix des prélèvements destinés à l'analyse microscopique, on conserve les restes de la pièce opératoire pendant quelques jours ou semaines afin de pouvoir en cas de nécessité à effectuer des prélèvements complémentaires.

A l'aide d'un bistouri et sous la hotte respiratoire le médecin réalise des coupe de 1.5 d'épaisseur qui vont être déposée par la suite dans des cassettes portant le numéro de la pièce dernier (Fig 17 A), ces derniers seront plongé dans des flacons contenant du formol diluer a 1/3 dans le but de fixé les antigènes et de s'opposer à la déshydratation prématurée des cellules et surtout à la putréfaction des tissus (Fig 17 B)



**Figure: 17** : Etape de fixation dans le formol

### **2-1-2 La déshydratation :**

Les prélèvements ayant achevé leur fixation on les dépose dans des cassettes, puis on les met dans un appareil de déshydratation appelé Technicom (Fig 18) par le passage dans 12 bacs dont :

7 bacs: contenant l'éthanol(les trois premiers bacs à 70% 80% 90% (10h) et le reste éthanol pure 100%, (1h)

3 bacs: contenant le xylène (1h\*3)

2bacs : remplit de paraffine liquide à 56 °C (1h\*2)





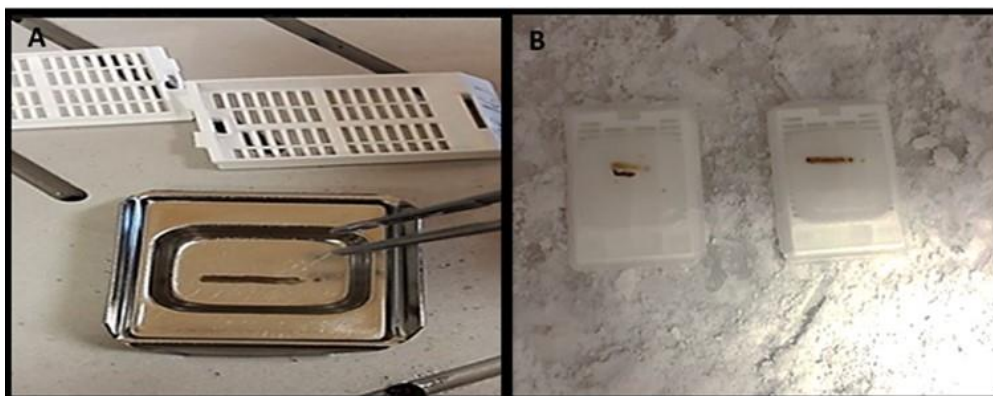
**Figure: 18** : appareil de déshydratation (Technicom)

### 2-1-3 L'inclusion en paraffine chauffée :

L'inclusion est manuelle, on réoriente convenablement le fragment tissulaire dans le sens de la coupe dans un moule de paraffine (Fig 19A) qui a pour but de permettre la réalisation de coupes fines et régulières.

Le milieu d'inclusion le plus utilisé est la paraffine, on immerge notre échantillon dans un moule contenant de la paraffine liquide fondue par chauffage, qui infiltre alors toute la pièce.

Une fois l'échantillon est bien immerger on le laisse refroidir dans un congélateur pour obtenir un bloc. De paraffine dure à l'intérieur duquel la pièce prélevée est incluse. (Fig19 B),



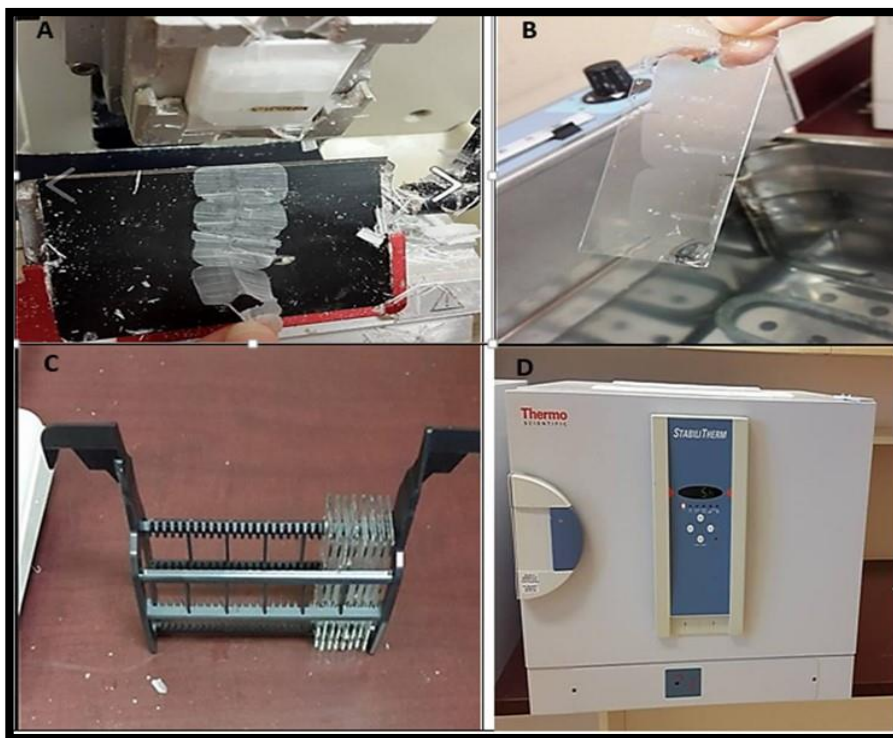
**Figure : 19**: inclusion dans la paraffine et refroidissement des blocs

#### 2-1-4 Les coupes du bloc de paraffine :

A l'aide d'un microtome réglé à 35  $\mu\text{m}$  qui sert à éliminer l'excès de paraffine jusqu'à ce que notre fragment devienne visible puis on le régle à 2.5  $\mu\text{m}$  afin d'obtenir des tranches de section (coupes) de 2 à 5  $\mu\text{m}$  d'épaisseur. (Fig 20 A)

A l'aide d'une aiguille on dépose le ruban obtenu dans un bain marie afin d'éliminer ces plis pour qu'il sera par la suite étaler et séché sur une lame. (Fig20 B) afin d'assurer une bonne adhésion à la lame des tissus avant coloration

Enfin on regroupe nos lames dans un portoir (Fig 20 C) afin de les transféré vers l'étuve réglé à 65° pendant 2h te temps dans le but de déparaffiner et éliminer toute trace de paraffine pour faciliter la coloration.(Fig20 D)



**Figure 20:** Préparation des coupes à la coloration

### 2-1-5 La coloration :

Les colorations de routine utilisent un (hématoéine) ou deux colorants différents : l'Hématoéine Eosine (H.E.) associe l'hématoéine qui colore les noyaux en violet et l'éosine les cytoplasmes en rose.

Les colorations réalisées sur lames, accentuent les contrastes pour mieux reconnaître les différents éléments de la préparation. Comme les colorants sont en solution aqueuse, les coupes doivent d'abord subir une réhydratation par le passage de nos lames dans 2 bains d'alcool (2min\*2). Puis on pratique un rinçage avec l'eau distillée pendant 2 à 3 min.

\*La coloration par l'Hématoéine pendant une minute

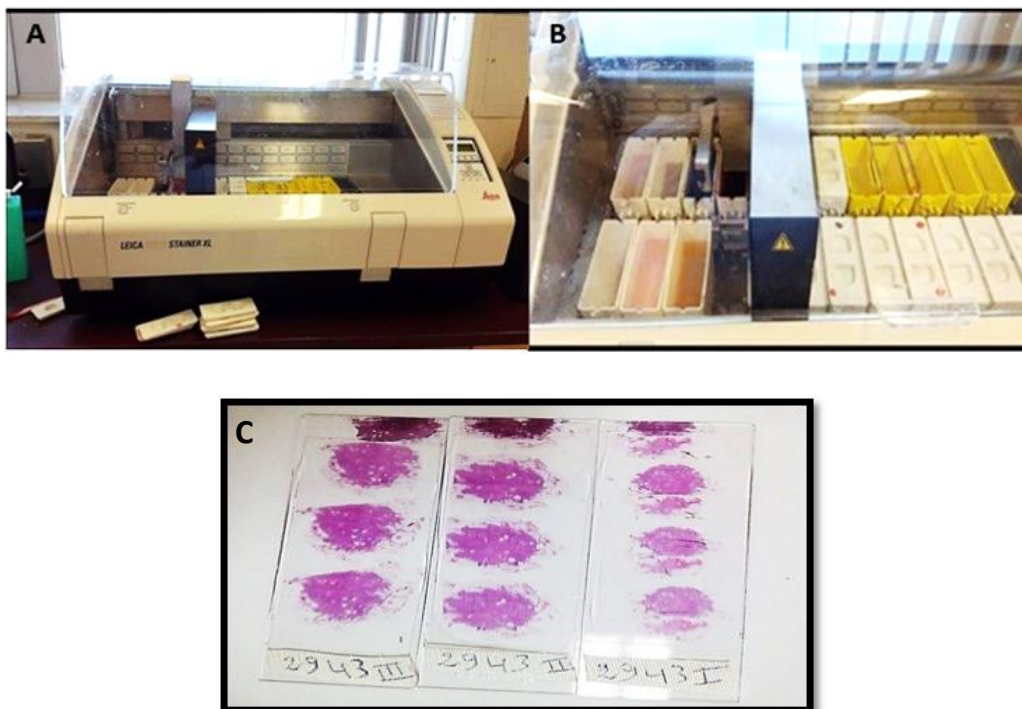
\*On Rince nos lames à l'eau distillée.

\*Coloration avec l'éosine pendant une minute

\*On pratique une déshydratation sur nos lames pour éliminer l'excès des colorants dans 2 bains d'éthanol après séchage

\*On immerge nos lames dans 3 bains de xylène pendant 4 minutes (Fig 21 A.B)

\*A la fin on obtient des lames avec coloration rose violet (Fig21 C)



**Figure 21** : La coloration à l'Hématoéine Eosine

**2-1-6 Le montage :**

Après avoir subi une déshydratation les coupes colorées sont montées entre lames et lamelles avec une résine synthétique dont l'indice de réfraction est voisin de celui du verre.(Fig22)



**Figure 22** : Montage des lames

**2-1-7 L'étude microscopique :**

L'observation des coupes colorées est effectuée à l'aide d'un microscope optique (Leica DM500 et DM750) Cet appareil permet d'obtenir une image agrandie (20 à 1000 fois) par une combinaison optique de la coupe éclairée par une lumière qui la traverse.

**2-2 L'étude immuno-histochimique :****❖ Principe**

L'immunohistochimie est une Méthode de localisation de protéines dans les cellules d'une coupe de tissu, par la détection d'antigènes au moyen d'anticorps ou La liaison Ag-Ac est révélée par un traceur (fluorescent, enzyme)

L'immunohistochimie exploite le fait qu'un anticorps se lie spécifiquement à des antigènes dans les tissus biologiques. Les anticorps peuvent être d'origine polyclonale ou monoclonale.

### **2-2-1 Déparaffinage**

A l'aide d'un microtome on effectue des coupes de 2 à 3 ,ces dernière sont misent sur des lames silanisées qui serrant par la suite transférer dans :

1 bac de xylène pendant 15 min

1 bac d'éthanol pur pendant 15 min

1bac d'eau distillée pendant 10 min

(Fig 23)



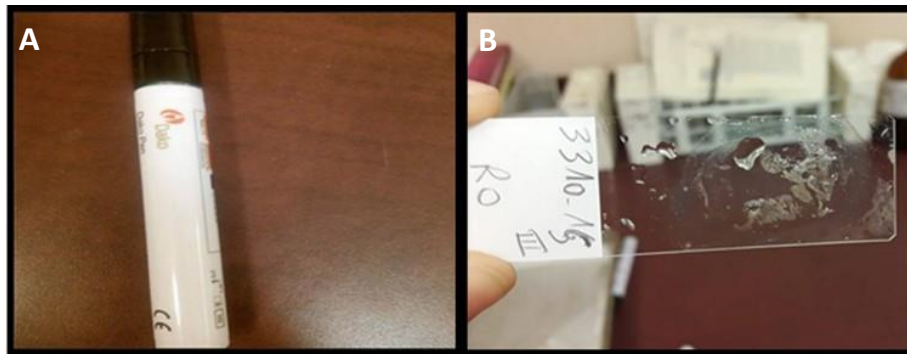
**Figure 23:** Les trois bacs de déparaffinage

### **2-2-2 Blocage des peroxydases endogènes :**

On procède par l'élimination du tampon de lavage en excès en tapotant et essuyer soigneusement le contour de l'échantillon pour éliminer tout le liquide restant et maintenir le réactif à l'intérieur de la zone spécifiée.

On encercle l'échantillon à l'aide d'un DAKO Pen pour éviter son écoulement (Fig 24A). Ensuite on applique 200  $\mu$ l de la solution de blocage des enzymes endogènes pour recouvrir ce dernier. Puis On laisse nos lames incuber 5 ( $\pm$  1) minutes.

Finalement on effectue un rinçage de nos lame doucement à l'aide d'une solution tampon de lavage provenant d'une pissette et les placer dans un bain de solution tampon de lavage fraîche pendant 5 minutes.(Fig 24 B)



**Figure 24** : cerclage des échantillons avec le DAKO PEN

On effectue un blocage des peroxydases endogènes afin d'éviter le bruit de fond, dû à la coloration de la peroxydase des hématies.

RQ : Solution de blocage des enzymes endogènes, contenant 0,5 % de peroxyde d'hydrogène, des détergents, des inhibiteurs enzymatiques, et un conservateur, pH 2.

Tampon de lavage :PBS

### **2-2-3 Le démasquage des antigènes :**

Pour démasquer l'antigène on immerge la lame dans du tampon Tris-EDTA buffer, pH 9.0, 0.05% Tween- 20\*, puis on l'incube à 95°C dans un bain-marie pendant 45 minutes

On effectue un lavage dans un tampon Tris-Hcl 0,05 M (pH 7,6) avec 0,2 % de Tween-20 pendant 5 min, ensuite on laisse la lame refroidir dans une température ambiante pendant 10 min. Et finalement on la rince à l'eau distillée (Fig25)



**Figure 25** : Solution de démasquages

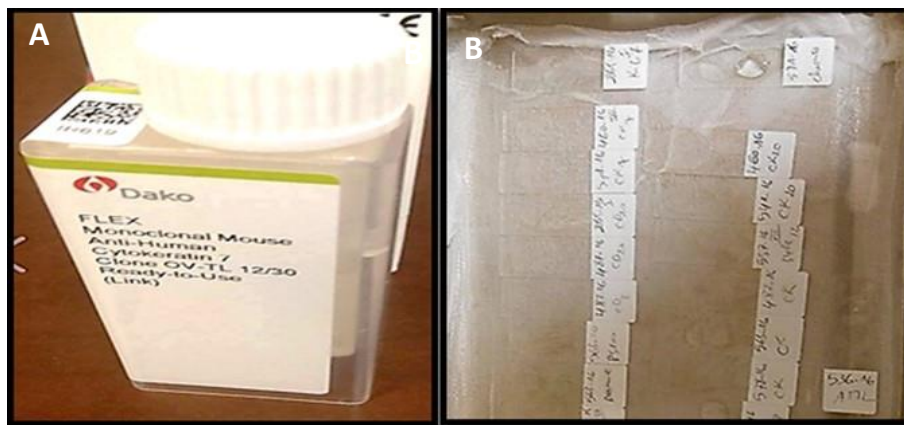
**2-2-4 Application de l'anticorps primaires :**

On élimine le tampon de lavage en excès en tapotant les lames, puis on applique 200  $\mu$ l de la solution d'anticorps primaire de lapin ou de souris pour recouvrir l'échantillon. Et on laisse incuber 10 ( $\pm$  1) minutes.

On pratique un lavage 2 fois pendant 5 minutes dans le tampon Tris-Hcl 0,05 M (pH 7,6) avec 0,2 % de Tween-20 pendant 5 min.

**2-2-5 Application de l'anticorps secondaire :**

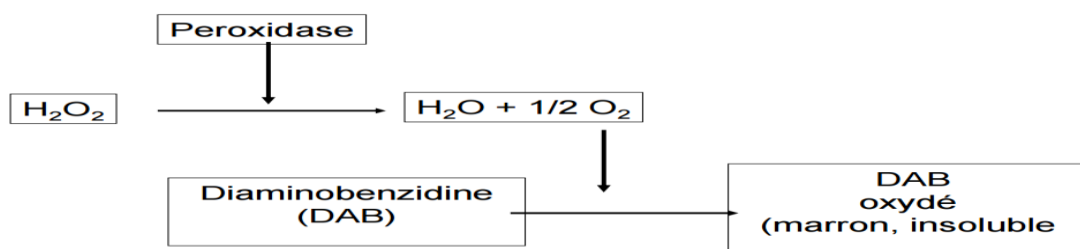
On lave nos lames 2 fois pendant 5 minutes dans le tampon Tris-Hcl 0,05 M (pH 7,6) avec 0,2 % de Tween-20. (Fig 26A.B)



**Figure 26 :** l'application des ACs

**2-2-6 La révélation par la diaminobenzidine (DAB) :**

L'anticorps secondaire est couplé à une peroxydase, qui transforme le DAB en un produit coloré avec la relation suivante :



On élimine le tampon de lavage en excès en tapotant et essuyer les lames comme précédemment. Ensuite on applique 200  $\mu$ l de la solution de DAB dosée pour recouvrir l'échantillon. et on laisse incuber pendant 5 à 15 minutes.

Et finalement on effectue un rinçage avec de l'eau distillée ou désionisée provenant d'une pissette. (Fig27 A.B)



**Figure 27:** l'application de la diaminobenzidine

### 2-2-7 La contre-coloration :

On immerge nos lames dans un bain d'hématoxyline. La durée de l'incubation dépend de la concentration de l'hématoxyline utilisée puis on les rince soigneusement à l'eau distillée.

On pratique déshydratation de nos tissu dans 2 bains d'alcool benzylique à 96% pendant 5 min chacun, et finalement on les lave dans 2 bains de xylène pendant 2 minutes chacun.

### 2-2-8 Le Montage

Pour un montage aqueux, on a utilisé des milieux de montage tels que le Dako Glycergel™ Mounting Medium (C0563) ou le Faramount Aqueous Mounting Medium (S3025).





*Résultats et discussions*

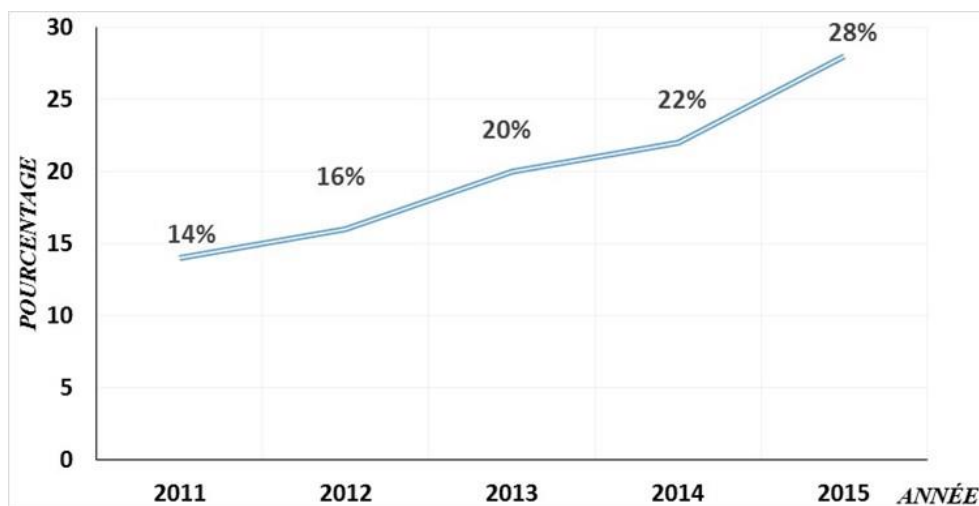
## Résultats épidémiologique :

Notre étude concerne 50 cas regroupés au service d'hématologie de l'hôpital militaire d'une période de 4 ans, allant de janvier 2011 jusqu'au décembre 2015.

### 1-Evaluation selon les Années :

Au niveau international, les études épidémiologiques élaborées ont permis de conclure que les LNH occupent le septième rang des cancers les plus répandus, et représentent la seule hémopathie maligne dont l'incidence augmente significativement depuis les années 70, comptant plus de 280000 nouveaux cas tous les ans, ce qui représente une augmentation d'environ 3-4 % .(66) Ces statistiques ont été observées particulièrement en Europe de l'Ouest, en Amérique du Nord et en Australie.(67)

D'après la répartition des patients selon les années on observe une augmentation du pourcentage des patients atteint d'LMNH(Fig28)

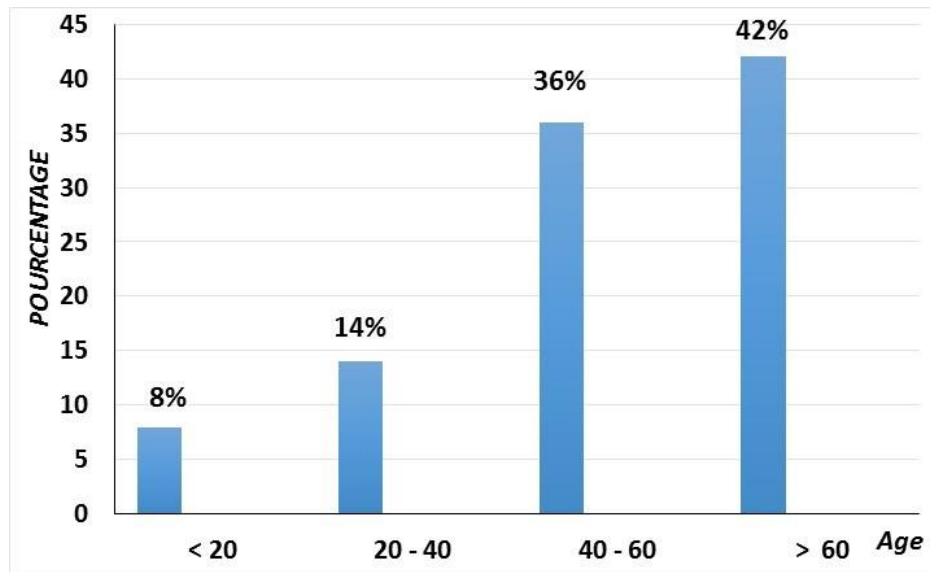


**Figure 28** : Répartition des patients selon les années

### 2-Evaluation selon l'Age :

Dans notre étude nous avons identifié 4 tranches d'âge où l'âge moyen de nos patients est de 51,5 ans. Avec des extrêmes de 18 ans jusqu'à 83 ans.

Presque la moitié de nos patients appartient à la tranche d'âge plus de 60 ans, soit 42% des cas, par contre, la tranche de malades âgés de moins de 20 ans ne constitue que 8% des cas (Fig29)



**Figure 29** : Répartition des patients selon les tranches d'Age

La survenue de LMNH est corrélée positivement à l'âge, il est compris entre 16 et 83 ans avec un pic de fréquence situé dans la tranche d'âge au-delà de 60ans. Nos résultats rejoignent ceux de Barakat (2013) (68), Bouraymi (2013) (69). Or, d'autres études se controversent avec nos résultats : L'étude de Boudjerra *et al.*, (2009) (3), réalisée chez une population algérienne de 1723 patients entre 1993 et 2002, il a démontré que le pic de fréquence est inférieur à 35 ans.

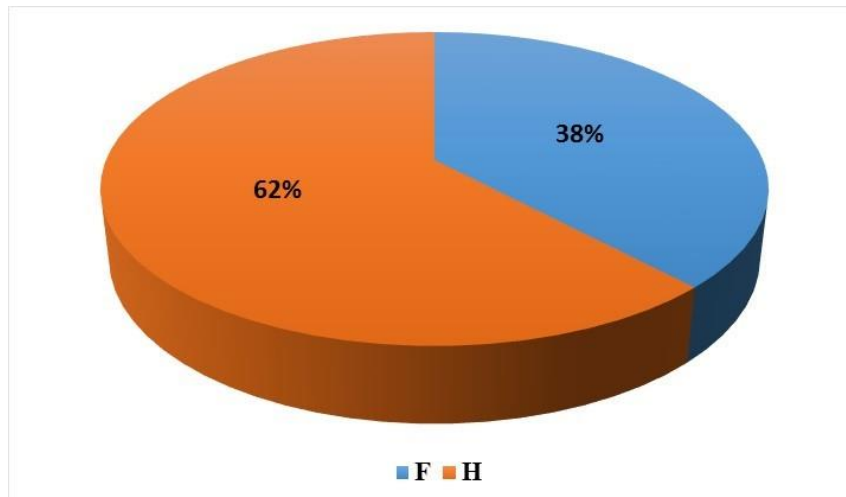
L'étude de Diop *et al.*,(1998) (70) a rapporté un pic de fréquence inférieur à 31 ans.(70). De même l'étude de Idrissi (2009) (71) chez une population marocaine de 264 patients a démontré que le pic de fréquence est aussi inférieur à 40 ans.

Cependant les données retrouvées au Etats-Unis montrent que l'incidence augmente avec l'âge.(72) Cette différence peut être liée aux variations de la structure des deux populations, mais elle peut également être due à des facteurs étiologique différents tels que les facteurs immunologique, génétique .(73)

D'une façon générale, l'âge moyen des patients atteints de LMNH dans les pays en voie de développement est inférieur à celui dans les pays occidentaux car il est compris entre 60 ans selon Adamson,(74) Alexander et al,(2007)(75) ,Doyen *et al* en (2004)(76) ce qui a été confirmé par nos résultats.

### 3-Evaluation selon le sexe :

La répartition des patients selon le sexe a montré une prédominance masculine soit 62% et seulement 38% de femmes.(Fig30)



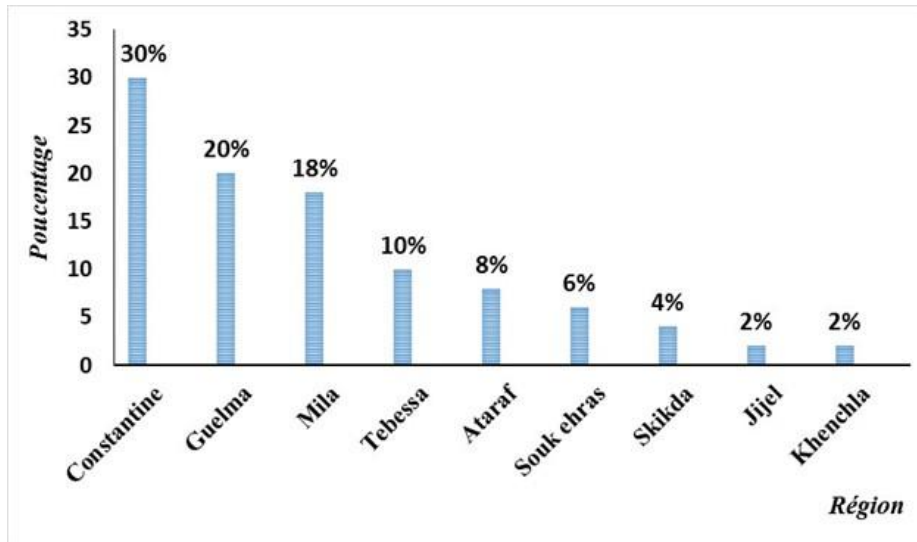
**Figure 30:** Répartition des patients selon le sexe

Nos résultats concernant le sexe ont marqués une dominance masculine de 62% contre 38% de sexe féminine. Ceci concorde avec les travaux publiés par :

Eve Romon *et al.*, qui ont rapporté que parmi les 12.68 million nouveaux cas de cancer estimé dans le monde au cours l'année 2008, 6.64 million étaient des hommes et 6.04 million étaient des femmes.(77) ,par Idrissi (2009) (71) avec une dominance masculine de 67% et par Boudjerra *et al.*,(2009) (3) avec une dominance de 80% .

### 4- Evaluation selon l'origine géographique :

Nos malades provenaient des différentes régions de l'Algérie. Cette répartition a noté l'existence d'un maximum de malades résidents dans la région de Constantine avec une fréquence de 30%, suivis de la région de Guelma avec une fréquence de 20% et le reste réparti entre les différentes régions de l'Est .(Fig31)

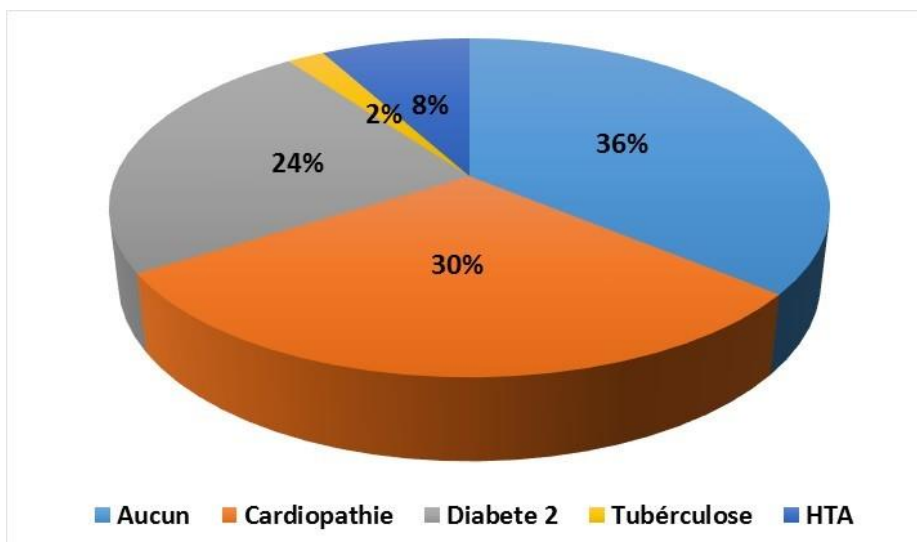


**Figure 31** : Répartition des patients selon l'origine géographique

On suggère que cette élévation est due au site géographique de la wilaya de Constantine autant que elle possède le seul service hématologique militaire au niveau de l'est algérien, ainsi que ce service renferme un matériel médicale très sophistiqué et bien développer aussi la compétence des médecin.

### 5-Evaluation selon les antécédents :

La majorité de nos patients (soit 64%) présentent des ATCD ou on remarque que la cardiopathie présente le grand pourcentage soit 30% suivi par le diabète de type 2 soit 24% tandis que l'HTA et la tuberculose n'ont été présentés que par 8% et 2% pour chacun et seulement 36% des patients ne présentaient pas un ATCD.(Fig32)

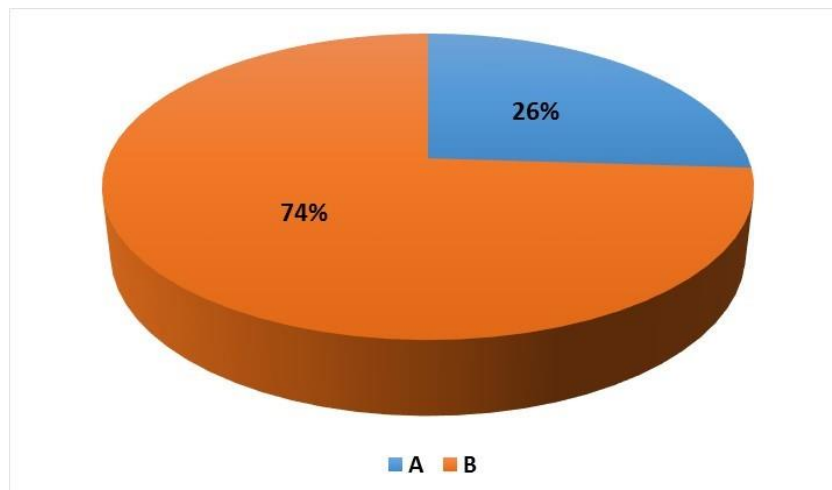


**Figure 32**: Répartition des patients selon les antécédents.

L'étude des antécédents dans notre série a comporté que cardiopathies sont les plus fréquents dans nos résultats par rapport au diabète de type 2 et autre pathologies. En effet ces résultats concordent avec celle de Boukhrissa (2013) (78), Idrissi (2011) (71). Ces maladies caractérisent la population âgée et n'ont aucune relation avec le cancer.

### 6-Evaluation selon les signes généraux :

Les circonstances de découverte étaient diverses dominées par les signes généraux. Pratiquement tous nos patients (soit 74 %) présentaient des signes généraux faits de fièvre, sueurs nocturnes et amaigrissement. et seulement 26% des patients ne présentent aucuns symptômes (Fig33)

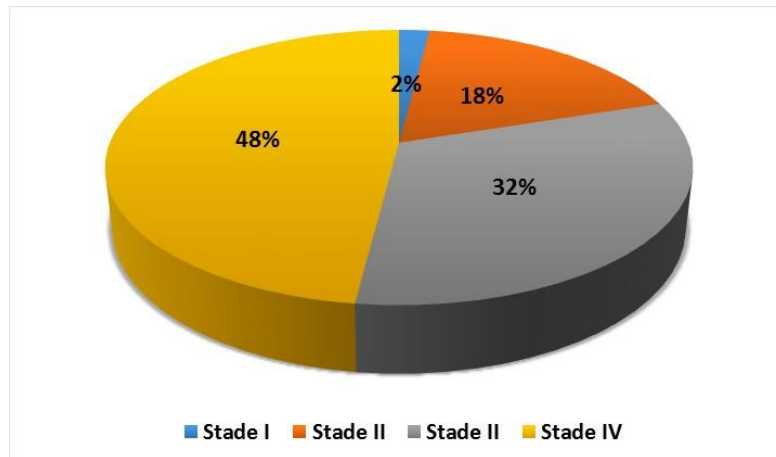


**Fig 33:** Répartition selon les signes généraux A : présence de signes B : absence de signes

La présence des signes généraux ou bien des signes couramment appelés symptômes B tels que la fièvre, l'amaigrissement et les Sueurs ont été présent dans la majorité de nos patients avec 74% ce qui rejoint les résultats de Idrissi (2009) (71), Boukhrissa (2013) (78) ; Bouraymi (2009) (69).

### 7-Evaluation selon le stade clinique:

Selon la classification d'Ann Arbor; on a observé que le grand nombre de nos patients sont atteints d'un LMNH de stade 4 (soit 48%) suivi par le stade 3 (soit 32%) tandis que le stade 1 et 2 représente seulement 18% et 2% pour chacun.(Fig34)

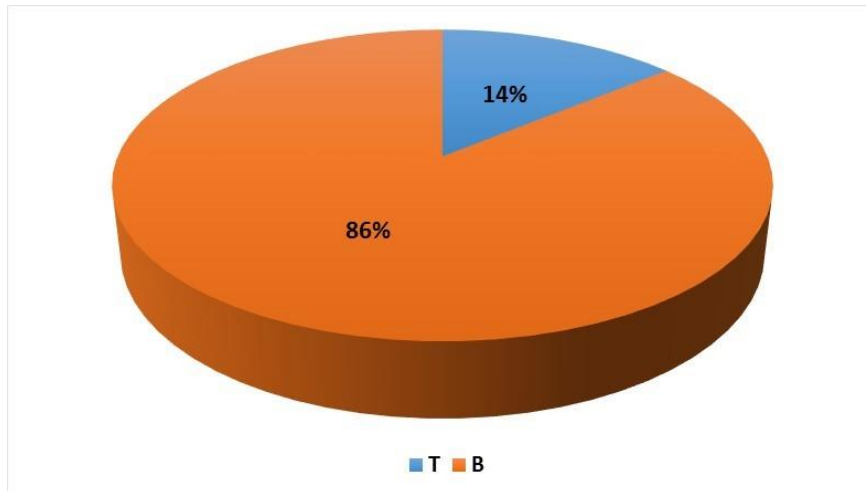


**Figure 34** : Répartition des patients selon le stade d'Ann Arbor.

De même le stade d'extension de la maladie a une grande valeur pronostic et reste l'un des paramètres principaux de l'adaptation du traitement. Selon la classification d'Ann Arbor et grâce aux bilans d'extension radiologique, scanno-graphique et endoscopique réalisés ; on a pu stadifié 50 patients dont 41 patients étaient stades III et IV (soit 90.3%) et seulement 9 patients étaient stade I et II. Nos résultats se concordent avec la littérature, aussi avec ceux de Sawadogo et al,(2001) (79) et Boukhrissa (2013) (78).

### 8-Evaluation selon le phénotype :

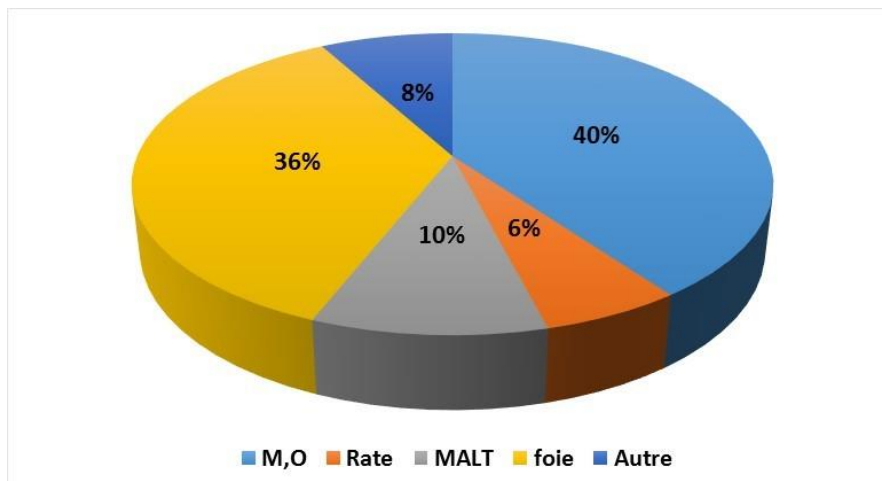
Dans notre série la majorité de nos patients sont atteint d'LMNH de type B avec un pourcentage de 86% et seulement 14% de phénotype T.(Fig35)



**Figure 35**: Répartition des patients selon le phénotype

### 9-Evaluation selon la localisation secondaire :

Parmi les patients qui présentent des localisations extra-ganglionnaire la localisation majeur est au niveau de la moelle osseuse (40%) suivie par le foie (36%) alors que la rate représente l'organe le moins touché (6%).et seulement 6% de nos patients ne présentent pas une extension extra-ganglionnaire.(Fig 36)



**Figure 36** : Répartition des patients selon la localisation secondaire

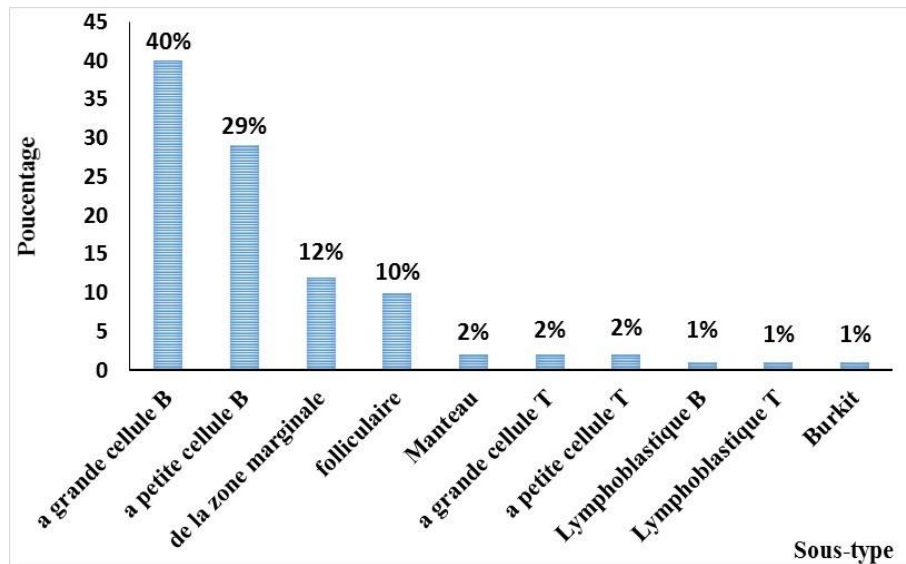
Pour la localisation ganglionnaire, dans notre étude elle est suivie par une localisation secondaire chez la plupart de nos patient .la moelle osseuse étais l'organe le plus touché dans



notre population(40%) ce qui explique l'extension de la maladie. Ce résultat concorde avec l'étude faite par Badaoui (2012) (80) sur une population marocaine de 170 patients. L'atteinte osseuse est présente chez 38.82%.

### 10-Evaluation selon les sous types de LMNH :

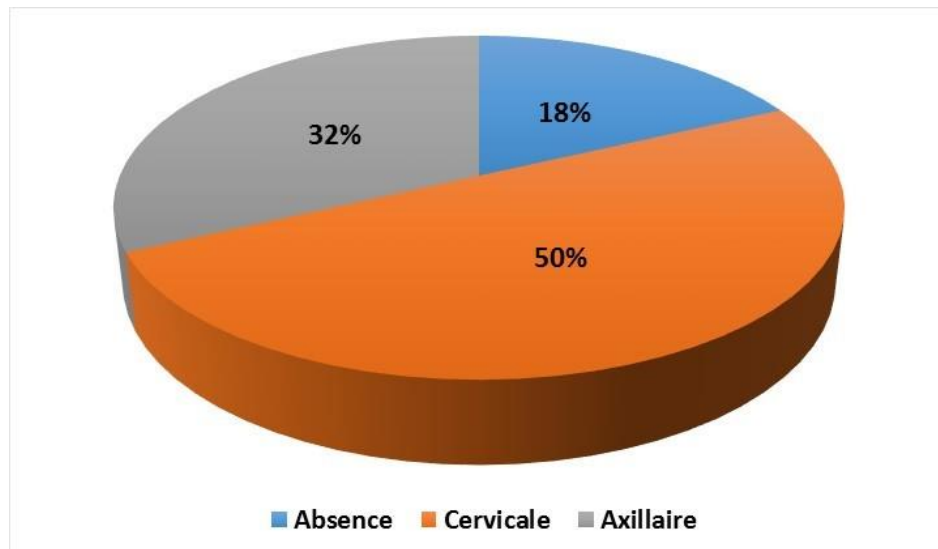
Dans la répartition de nos patients selon les sous type de LMNH on a remarqué que presque la moitié de ces patients présentent un LMNH à grande cellule (40%) suivie par LMNH à petite cellule B (29%) tandis que les autres sous type sont présentent avec des petits pourcentages (2%.1%).(Fig37)



**Figure 37** : Répartition des patients selon es sous types

### 11-Evaluation selon le syndrome tumoral (ADNP) :

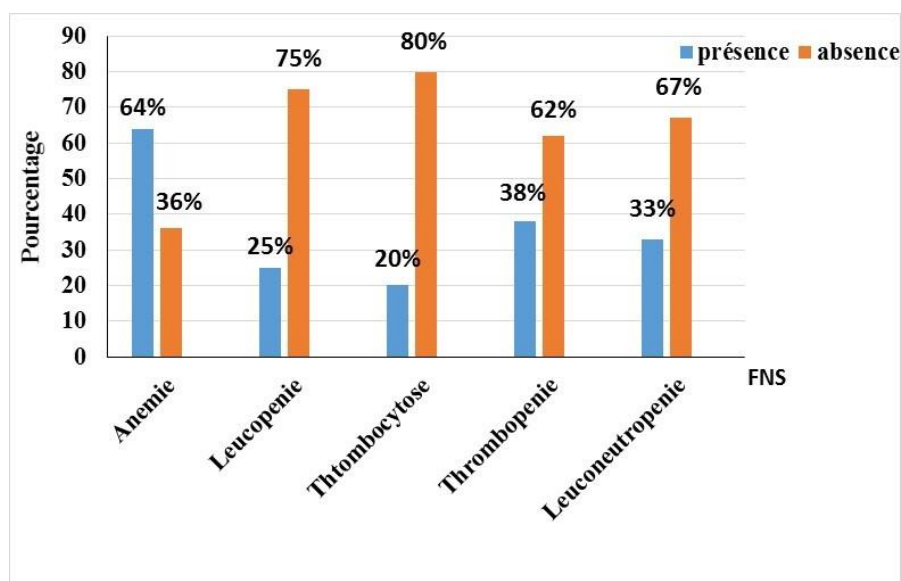
L'examen des aires ganglionnaires périphériques a révélé l'existence d'ADNP dans 82 % des cas. L'atteinte cervicale est la plus fréquente, estimée à (50%), alors que l'atteinte axillaire n'est présente que dans 32% des cas .tandis que seulement 18% des cas ne présentent pas d'ADNP.(Fig38)



**Figure 38** : Répartition des patients selon la présence d'adénopathies

### 12-Evaluation selon la formule de numération sanguine (FNS) :

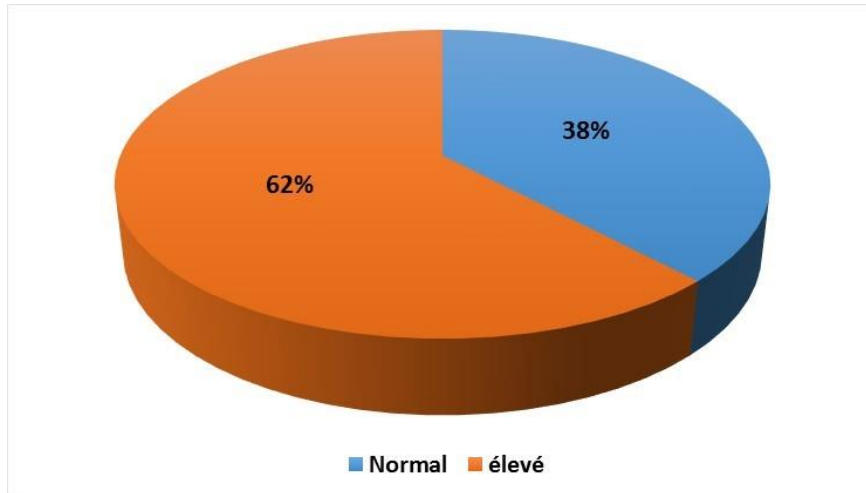
Après avoir réalisé cette répartition on a constaté qu'une anémie a été objectivée dans 64% des cas. Une leucopénie a été notée chez 25% des cas. Et une leuco neutropénie chez 33% des cas. Pour la thrombocytose, elle est affichée dans 28% de nos cas. (Fig 39)



**Figure 39**: répartition des patients selon la formule de numération sanguine

**13-Evaluation selon) la vitesse de sédimentation ( VS) :**

Après la répartition de nos patients nous avons trouvé une VS accéléré chez 62% des cas et les 30% des cas restants ont une VS normal.(Fig40)

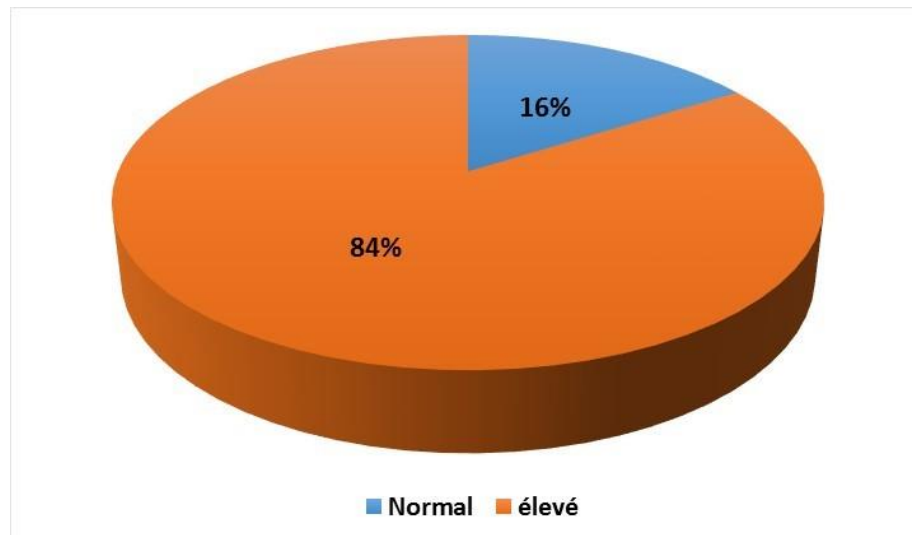


**Figure 40:** Répartition des patients selon la vitesse de sédimentation

En outre, il est très important de mentionné les donnée biologique et clinique de chaque patient, les signes généraux et aussi les adénopathies. Nos résultats ont montré que 64% des patients ont présentés une anémie et 20% ont présentés une thrombocyte, des adénopathies cervicales avec 82% et une accélération du vitesse de sédimentation chez tous les patients, ce qui est confirmé par une étude marocaine faite par Idrissi (2009)(71) sur une population marocaine de 264 patient a démontré que 45.12% des patients présentent une adénopathie cervicale et un taux d'anémie de 50%,les étude de Boukhrissa(2013) (78) aussi ont démontrés que 75% de patient présente une anémie de 60%.

**14-Evolution selon le taux lactase déshydrogénase (LDH) :**

La majorité de nos patients ont un taux élevé d'LDH (84%) seulement 16% de patients ont des taux bas.(Fig41)



**Figure 41** : Répartition des patients selon le taux de lactate déshydrogénase

LDH est une enzyme retrouvée à l'intérieur des cellules des tissus. Cependant, quand les cellules sont abîmées 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. La concentration de LDH sérique est le reflet de la masse tumorale et de l'agressivité de la maladie, c'est un élément principal du diagnostic de tous les lymphomes.

L'augmentation du taux de LDH sérique a été enregistré chez tous nos patients avec un pourcentage élevé de 84% ce qui rejoint les résultats de Idrissi (2009) (71) et Barakat (2013) (68). Le LDH constitue un facteur de pronostic des LNH car Les LNH présentent souvent un taux élevé des LDH qui influence négativement la durée de survie donc c'est un facteur de mauvais pronostic.

## **Résultats relatifs à l'étude anatomopathologique :**

L'étude anatomopathologique a été pratiquée sur 3 types de tissus :

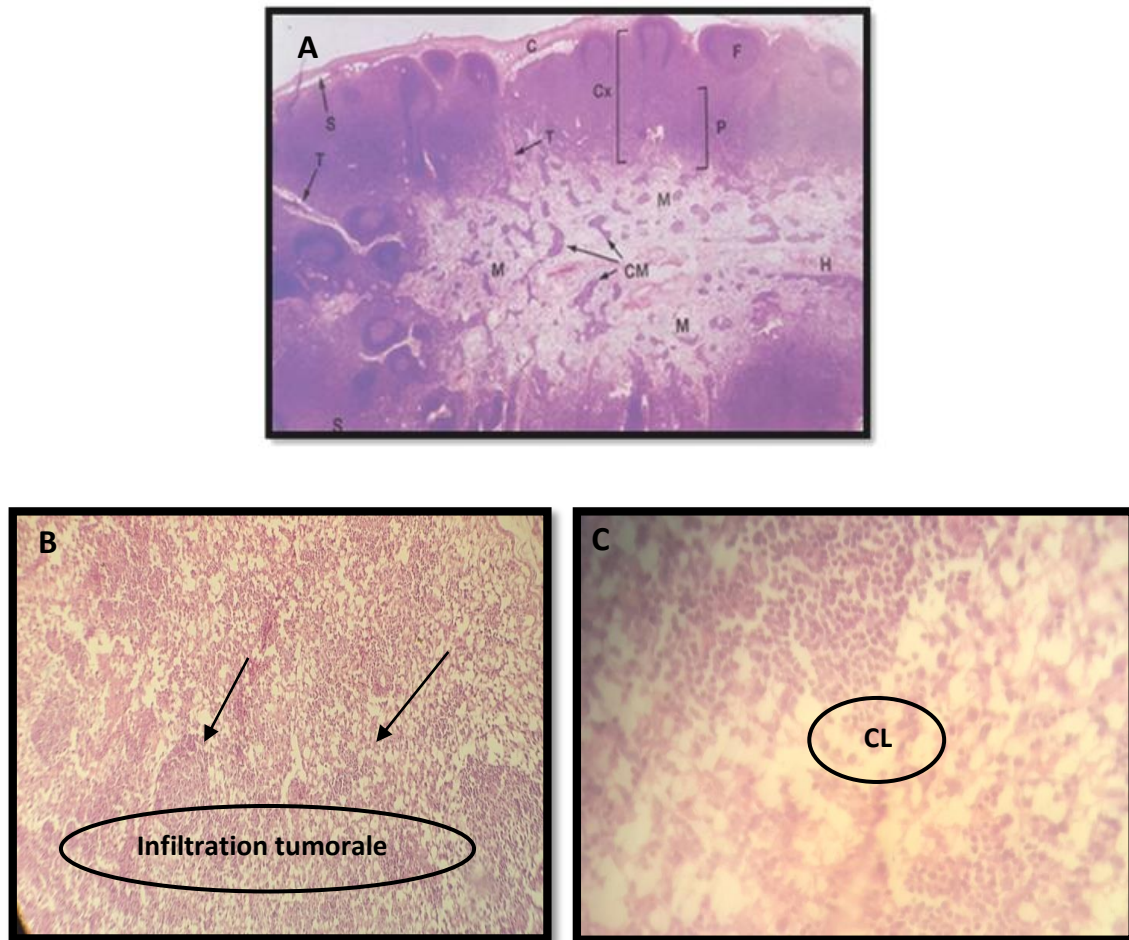
- Tissu ganglionnaire
- Tissu gastrique
- Tissu médullaire

### **1-Investigation du tissu ganglionnaire :**

#### **1-1 Etude histologique :**

La photomicrographie ci-dessous (Fig 42A) , illustre les principaux caractères histologiques du ganglion lymphatique sain, présence d'un cortex (**Cx**) externe riche en cellules fortement colorées et d'une médullaire (**M**) interne, plus pale, en continuité avec le hile (**H**). La partie superficielle du cortex renferme de nombreux amas cellulaires denses, les follicules lymphoïdes (**F**), dont la plupart contient un centre germinatif clair. La partie plus profonde du cortex ou zone paracorticale (**P**). Des extensions de la masse cellulaire corticale s'insinuent dans la médullaire sous forme de cordons médullaires (**CM**) .Plusieurs travées conjonctives (**T**) s'enfoncent à partir de la capsule (**C**) vers l'intérieur de l'organisme, le sinus sous-capsulaire (**S**) ,situé immédiatement sous la capsule.

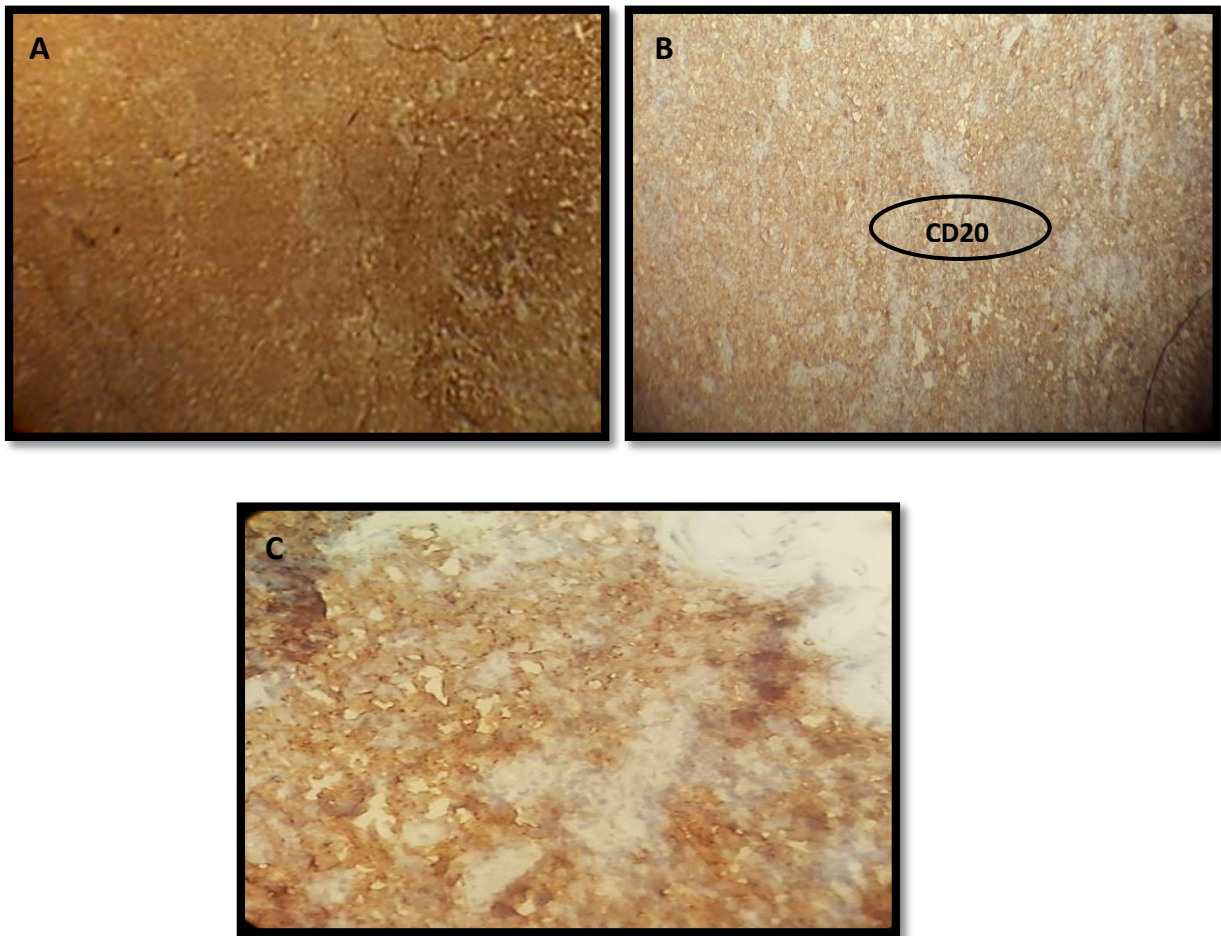
Alors que les photomicrographies (Fig 42 B,C) illustre l'aspect histologique du ganglion atteint d'un lymphome non hodgkinien diffus de grande cellule B , où en remarque que la structure du parenchyme ganglionnaire est désorganisée et effacée par les cellules tumorales (flèche) ainsi que les cellules lymphomateuses (**CL**) ont une grande taille.



**Figure 42:** Coupes histologiques ganglionnaires. (A) : Coupe histologique d'un ganglion lymphatique sain (Gx10). (B) : Coupe histologique d'un ganglion atteint d'un LMNH (Gx10). (C) : Coupe histologique d'un ganglion atteint d'un LMNH (Gx40).

### 1-2- Etude immunohistochimique :

La confirmation du diagnostic est réalisée grâce à une étude immunohistochimique qui montre un marquage positif de l'Ac anti CD20 intense et diffus de la totalité des cellules tumorales, la réaction positive se manifeste par un changement de couleur du bleu de l'hématoxyline à la couleur marron, qui résulte à une localisation ganglionnaire d'un lymphome diffus à grandes cellule B. (fig 43)



**Figure 43** : Révélation immunohistochimique de CD20

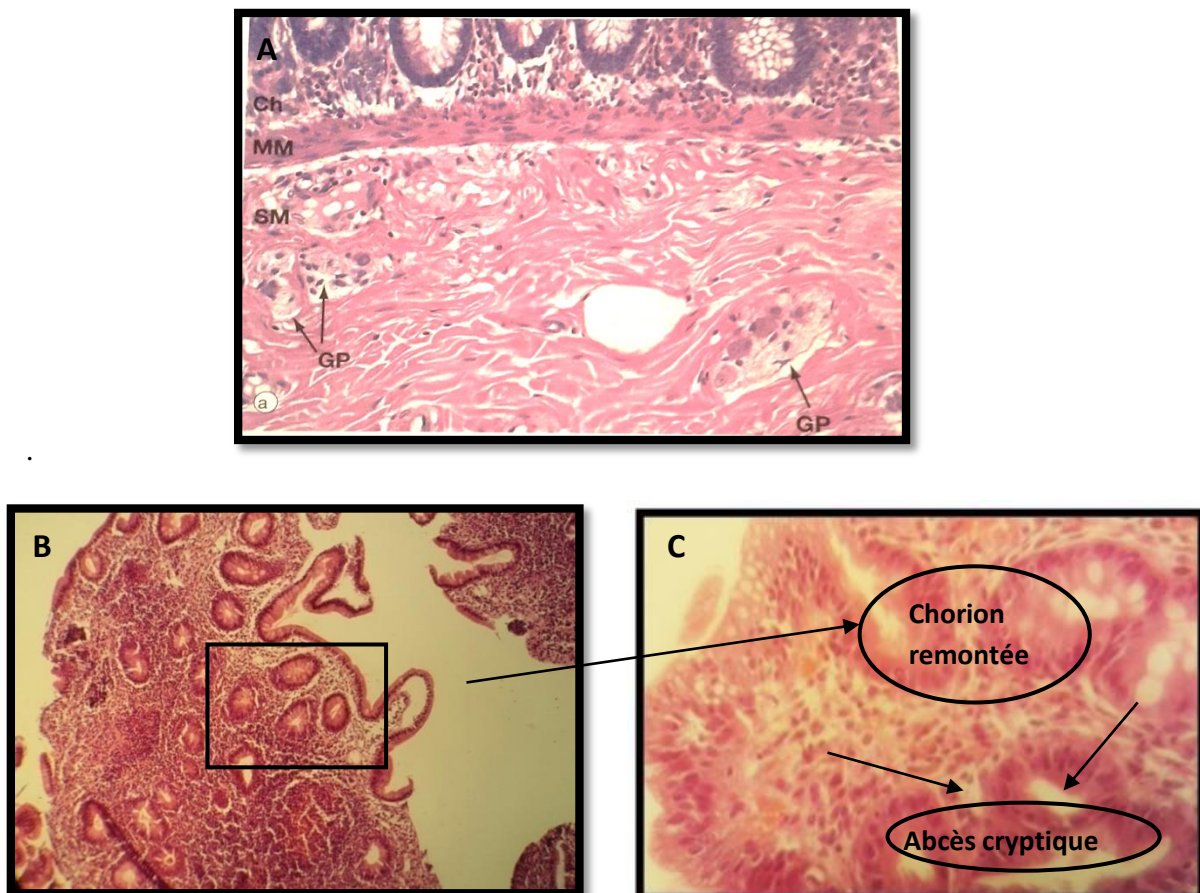
(A)x4,(B)x10,(C)x40

## 2-investigation du tissu gastrique :

### 2-1 Histologie gastrique :

La photomicrographie (fig 44A) montre une partie saine du tractus gastro-intestinal, qui se compose par une muqueuse qui comprend 3 parties : un épithélium, une couche de tissu conjonctif de soutien ou chorion (**Ch**), une fine couche de muscle lisse musculaire muqueuse (**MM**) qui sépare le chorion de la sous muqueuse **SM** qui contient de très petits ganglions parasympathiques (**GP**) dispersés au sein de la sous-muqueuse.

Alors que la photomicrographie (fig 44B) d'une pièce de la muqueuse gastrique montre que le chorion est largement remontée ; à fort grossissement (fig 44C) on note la présence d'une population lymphoïde polymorphe avec une diminution de la masse glandulaire et la présence de foyers d'abcès cryptique (flèches) ainsi que des secteurs de métaplasie intestinale par fois en dysplasie.

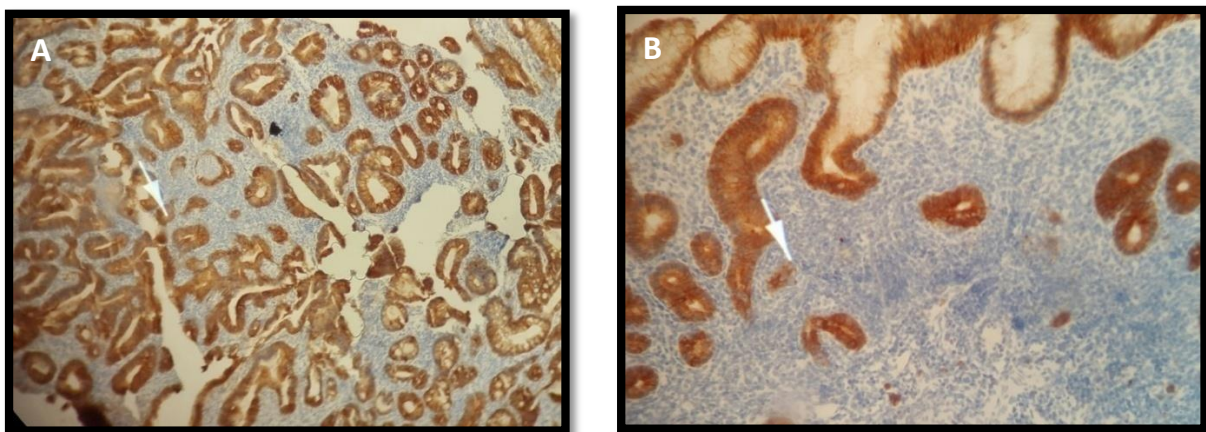


**Figure 44** : Coupe histologique gastrique. (A) : Coupe histologique gastro-intestinale saine (Gx10). (B) : Coupe histologique gastrique atteinte par un LMNH (Gx10). (C) : Coupe histologique gastrique atteinte par un LMNH (Gx40).



### 2-3 Etude immunohistochimique :

L'étude immunohistochimique montre que la muqueuse intestinale dont l'épithélium de surface est régulière comportant quelque intra épithéliaux CD3 positif moins de 20 lymphocytes par 100 entérocytes, le chorion est très inflammatoire fait de lymphocyte réguliers polymorphes CD20 et CD3 positive et une gastrite chronique avec une métaplasie intestinale. la présence de lésion lymphoépithéliale CD20 positif compatible avec un lymphome non hodgkinien de type MALT de bas grade.(Fig 45A,B)



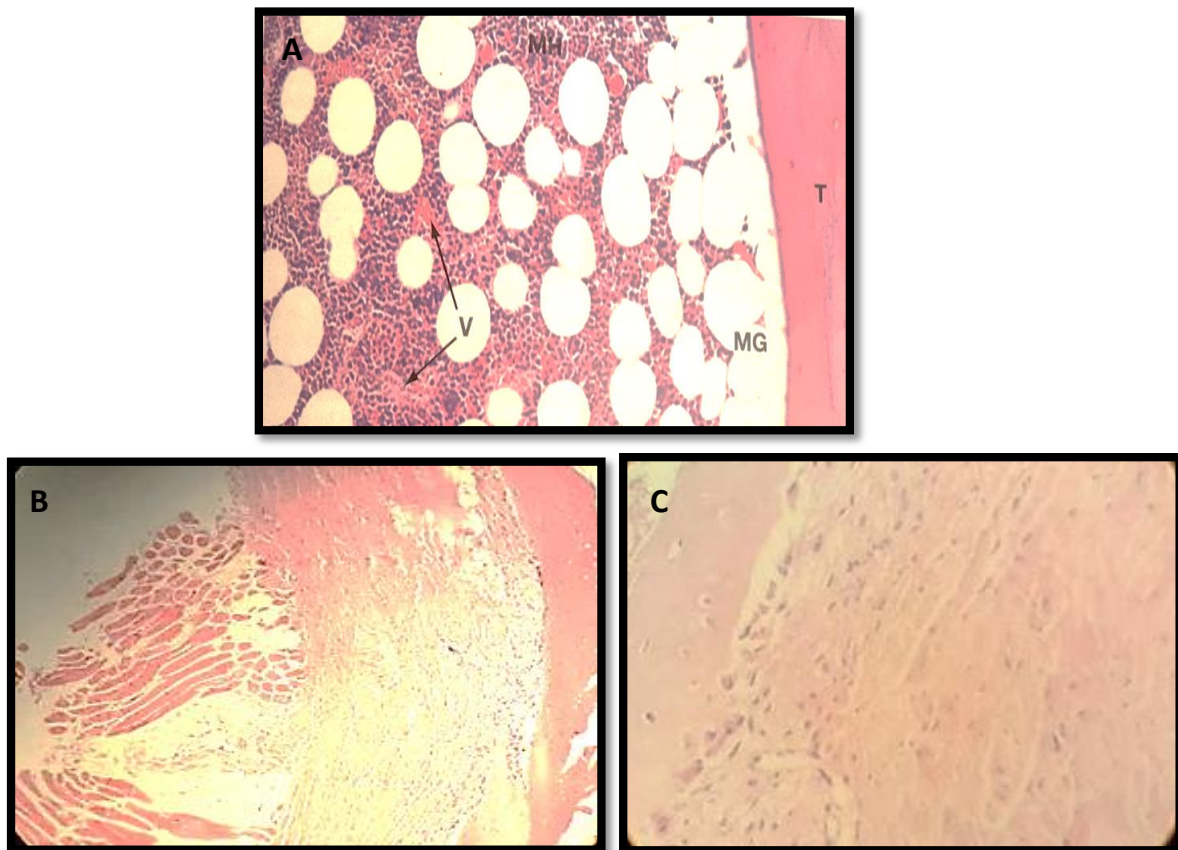
**Figure 45:** Révélation immunohistochimique de CD20. (A)x10,(B)x40

### 3-Investigation de tissu médullaire :

#### 3-1 Histologie médullaire :

La photomicrographie médullaire (Fig 46A) montre un fragment de trabeculaire osseux (T) d'os qui contient un mélange de moelle jaune MG composée de tissu adipeux et de moelle rouge hématopoïétique (MH) constituée des précurseurs cellulaires des cellules sanguines en contact étroit avec de nombreux vaisseaux sanguins (V) à paroi fine (sinusoïdes)

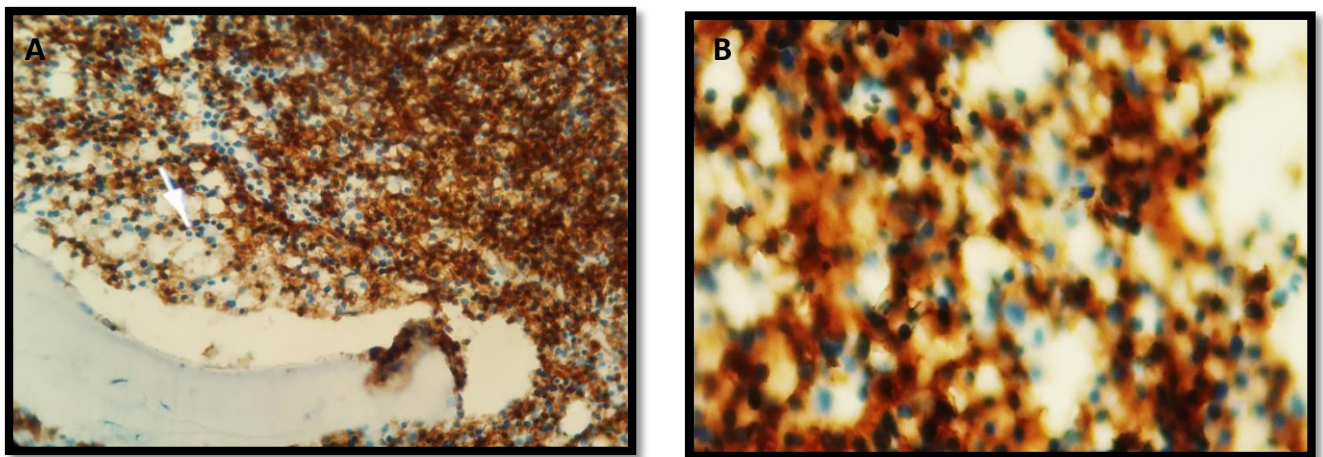
Alors que la photomicrographie (Fig46 B,C) montre un espace médullaire dont l'ensemble sont infiltrés par une prolifération lymphomateuse diffuse et dense faite de population cellulaire arrondi lymphomateuse de taille variable.



**Figure 46** :Coupe histologique de la moelle osseuse.(A) :Coupe histologique de la moelle osseuse saine (Gx10).(B) :Coupe histologique de la moelle osseuse atteinte par un LMNH (Gx10).(C) :coupe histologique de la moelle osseuse atteinte par un LMNH (Gx40).

### 3-2 Etude immunohistochimique

L'étude immunohistochimique montre un marquage positif et diffus de l'ensemble de cellule maligne au CD20 qui conclu à une localisation médullaire d'un lymphome non hodgkinien de phénotype B expriment le CD20 (Fig 47A,B).



**Figure47** : Révélation immun histochimique de CD20. (A)x10, (B)x40

Sur le plan des moyens de diagnostics, l'examen morphologique sur la biopsie tumorale ainsi que la technique de l'immunohistochimie ont nous a permis de confirmer le diagnostic de 90% des cas .Dans notre étude le marquage par l'anticorps monoclonal CD20 a révélé des résultats meilleurs par a rapport à celui de CD3. Ceci peut être expliqué par la dominance de phénotype B.

En effet, l'étude histologique et immuno-histochimique ont permis de dresser le profil anatomopathologique des cas de LMNH. Dans notre étude, les LMNH de type B étaient les plus fréquent avec un pourcentage de 86% cas tandis que les lymphomes T sont retrouvés dans 14%.

Ce nombre est comparable a celui de Drouet *et al.*,(2010) (81) ; Barakat(2013) (68).

La répartition habituelle de ces lymphomes selon le type histopathologique et la classification de Kiel place en évidence en Europe une forte prédominance des LMNH de type B (85%) confirmé par les études de Diebold *et al.*, (1991) (82).

Par ailleurs, la répartition de nos cas, selon les grades histologiques de malignité, montre une plus grande fréquence des lymphomes de haut grade histologique incluant les lymphomes diffus à grandes cellules B (80%). Nos résultats rejoignent ceux de Boudjerra *et al.*, (2009) (3), Diop *et al.*, (1998) (70), Lévy en (1998) (83), Barakat *et al.*, (2013) (68).

## *Conclusion*

Dans presque tous les pays du monde, une augmentation inquiétante de la incidence des lymphomes non hodgkiniens est observée depuis plusieurs décennies. A l'heure actuelle, cette augmentation reste encore inexpliquée car aucun facteur étiologique ne permet à lui seul de l'expliquer.

Ces lymphomes représentent 3 à 4% de l'ensemble des cancers diagnostiqués dans le monde ainsi qu'ils représentent 5 à 10% des nouveaux cas de cancer, le cinquième cancer, mais également la cinquième cause de décès.

Notre étude est réalisée à l'hôpital militaire de Constantine, où on a pu sélectionner 100 cas souffrant de cancer durant une période de 4 ans. Les LMNHs ont représenté 4,4% des cancers diagnostiqués.

Sur le plan épidémiologique la médiane d'âge dans notre population est de 51.5 ans avec une prédominance masculine de 62% dont la majorité réside dans la région de Constantine.

La symptomatologie clinique est majorée par la poly adénopathie et l'atteinte de l'état général par un amaigrissement de plus de 10 % du poids du corps en moins de 6 mois, une fièvre supérieure à 38 °C depuis plus de 15 jours en l'absence d'infection documentée ainsi que des sueurs nocturnes profuses.

Une diversité des localisations des LMNH avec une recrudescence des localisations ganglionnaires suivie de la moelle osseuse.

Le bilan d'extension réalisé sur la base d'examen cliniques et paracliniques a permis de classer les patients selon le stade d'évolution de leur lymphome, ainsi le stade IV avait une forte représentativité soit 48 % des cas.

Les techniques d'histologie et d'immunohistochimie jouent un rôle très important dans le diagnostic et la prise en charge de ces tumeurs, ce qui nous a permis de classer nos patients selon le type histologique d'LMNH où on conclut que la majorité des cas sont atteints d'un LMNH de type B avec un pourcentage de 86%

- Il est essentiel de sensibiliser les gens sur le lymphome par les médias, et les affiches.

- Il est nécessaire de créé un dossier pour chaque malade comprend le suivi régulier et prolongé près les traitements. Il repose sur des consultations médicales, des bilans sanguins et des scanners. Le calendrier et la durée de ce suivi sont adaptés au cas par cas par l'équipe spécialisée ayant réalisé le traitement, en lien avec le médecin traitant
- Il est favorable d'utilisé sur le plan histologique d'autres marqueurs afin de facilité et mieux précisé le diagnostic.

- (1) **Korchi M A** .Le lymphome primitif des surrénales. Thèse du doctorat de l'université Mohamed-Suissi , Rabat .1983 ; 3-4 .
- (2) **Bosly A ., Coiffier B** . Données récentes concernant l'épidémiologie des lymphomes non hodgkiniens. Pathol. 1997 ; 45 : 449-452 .
- (3) **Boudjerra N** .Approche épidémiologique des lymphomes malin non- hodgkiniens ganglionnaire de l'adulte .Revue Algérienne d'Hématologie .2009 ; 4 -7.
- (4) **Charles Herbaux**. Hématologie onco-hématologie 3em Edition 2015 ; 385-390.
- (5) **Bamako G., Diallo D., Cissoko L** . et al ; Epidémiologie actuelle des hémopathies malignes dans les services d'hématologie oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du Point. Thèse du doctorat de l'université de Bamako. 2005 ; 13 - 18.
- (6) **Breschet G**. Le système lymphatique .Thèse de médecine, Paris .1836 ; 2 - 5.
- (7) **Schunke M ., chulte E ., Schumacher U** .et al ; Atlas d'anatomie Prométhée.2005 ;50 .
- (8) **Coujard R., Poirier J., Racadot J**. Précis d'histologie humaine.1980 ; 4 : 381-385.
- (9) **DirrisksonT**. Précis d'anatomie et physiologie. 2007 ; 4 : 868-887 .
- (10) **Jeltsh M., Tammena T., Alitalo K**.et al; Genesis and pathogenesis of lymphatic vessels. Cell tissue .2003 ; Res 314 : 69-84 .
- (11) **Isabell Q** . Description anatomique et histologique, physiologique du système lymphatique . 2010 Presse Med. Elsevier Masson SAS ; 39 : 1269-1278 .
- (12) <http://www.docteurcliv.com/encyclopedie/lymphatiques.aspx>.
- (13) **Tompkins M ., Hudson L ., Hamilton W**. Atlas of feline anatomy for veterinarians 1993 ; 114-123 .
- (14) **Chatelaine E**. Cours d'Anatomie première année de deuxième cycle d'études fondamentales vétérinaires .2001
- (15) <http://med.uottawa.ca/fr> université Uottawa, Faculté de médecine
- (16) **Dadoune J P., Hadjiisky P., Siffroi J P**. Histologie de la biologie à la clinique 2em Edition. 2000 ; 60 - 75.

- (17) **Abraham L., Kierszenbaum.** Histologie et biologie cellulaire. 2006 ; 289-290.
- (18) **Chatenoud. , Bach .**Immunology 6em Edition. 2012 ; 117- 200.
- (19) **Homberg J C .**Immunologie fondamentale 2em cycle des études de médecine 3.1999 ; 10-15.
- (20) **Gerd-Rüdiger B., Antonio Pezzutto.** Alas de poche d'immunologie 2ém Edition .2005 ;1-11.
- (21)**Aymeric J L., Lefranc G .**Immunologie humaine 1<sup>er</sup>Edition .2009 ; 39-50.
- (22) **Azhari M.** Les lymphomes malins non hodgkiniens des os maxillaires .Thèse en médecine dentaire de Faculté de médecine dentaire de Rabat. 2007.
- (23) **Stevens. , Lowe.** Histologie humaine 3ème édition .2006 ; 134-140.
- (24) **Russano G., .Laurant C., .Lamant L., et al ;** Classification histopathologie, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens. EMC Elsevier Masson SAS. 2009; 13-013-A-20: 1-23.
- (25) **McBride K ., Gazumyan A., Woo E., Schwickert T ., et al .**Regulation of class switch recombination and somatic mutation by AID phosphorylation J. Exp. Med. 2008 ; 205 : 2585-2594.
- (26) **Potet F et al.** Histopathologie du tube digestif collection d'histopathologie. 1987 ; 295-302.
- (27) **Zarzaur B ., Kudsk K .** The mucosa-associated lymphoid tissue structure, function and derangement-shock. 2001; 15: 411- 420.
- (28)**Marieb EN.** Biologie humaine. 2008 ; 2: 428-438.
- (29) **CALAS A.** Précis de physiologie 2ém édition .2016 ; 50-61
- (30) **Jaffe E., Harris N., Stein H. et al ;** Tumors of hematopoietic and Lymphoid Tissues Lyon: IARC Press (World Health Organization (WHO) Classification of Tumors Pathology and Genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues .2001
- (31) **Swerdlow S., Campo E., Harris N.et al;** Tumors of hematopoietic and Lymphoid Tissues Lyon: IARC Press. 2008



- (32) **Diebold J.** La classification des lymphomes malins. Propositions internationales par l'OMS. *Ann Pathol* .1998 ; 18 : 361-380
- (33) **Brousse N., Solal-Celigny P** .Classification histologique des lymphomes non hodgkiniens.in *Lymphomes*. 3<sup>ém</sup> édition. Ed. Frison-Roche, Paris .1997 ; 144-51.
- (34) **Weisenburger D.** Pathological classification of non- Hodgkin's lymphoma for epidemiological studies. 1992; 52: 545-664 .
- (35) **Jaffe E., Harris N .,Stein H .et al** ; Classification of lymphoid neoplasms ,blood . 2008; 112-438.
- (36) **DeKerviler E., Tassy D., Solal-CELIGNY P** .Bilan d'extension des lymphomes non hodgkiniens in *lymphomes*. Troisième édition. Ed. Frison-Roche, Paris .1997 ; 152- 61 .
- (37) **Brice P. , Thieblemontn C.** actualité thérapeutique dans les lymphomes .2013 ; 978-2-8178-0370-8 Springer Paris :1-137.
- (38) **Maes B ., De Wolf-Peeters C.** Marginal zone cell lymphoma--an update on recent advances. *Histopathology*. 2002 ; 40 : 26-117 .
- (39) **Thieblemont C ., Lamy T.** LNH de la zone marginale, lymphome lympho plasmocytaire/ maladie de Waldenström .2009 ; 7 : 2 .
- (40)**Troch M., Whoehar S., Streubel B .et al** ; Chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) in patients with MALT lymphoma. *Ann Oncol* .2008 ;19:1336-9
- (41) **Du MQ.** MALT lymphoma: recent advances in an etiology and molecular genetics. *J Clin Exp Hemato* . 2007 ; 47: 31-42.
- (42)**Wotherspoon AC., Dogan A** .Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Curr Opin Hematol* 2002 ; 9 : 50-5.
- (43)**Dierlamm J ., Pittaluga S., Wlodarska I. et al** ; Marginal zone B-cell lymphomas of different sites share similar cytogenetic and morphologic features. *Blood* 1996 ; 87: 299-307
- (44) **Weller S., Reynaud CA., Weill JC.** Vaccination against encapsulated bacteria in humans: paradoxes. *Trends Immunol* .2005 ; 26: 85-95

- (45) **MacLennan IC.** B cells: the follicular dimension of the marginal zone. *Immunol Cell Biol* .2008 ; 86: 219-220
- (46) **Good J., Gascoyne R.** Classification of non-Hodgkin's lymphomas *Hematol Oncol Clin* 2008 ;781-805 .
- (47) **Said J.** Transformation to aggressive B-cell lymphoma: morphology, immunophenotype, and molecular characteristics. 2003 ; 11: 199 - 205
- (48) **Gustavsson A ., Osterman B ., Cavallin-Ståhl E.** A systematic overview of radiation therapy effects in non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* .2003; 42 :605-619.
- (49) - **Jaffe ES ., Harris N., Stein H .et al ;** Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* .2008 ; 112:4384-4399.
- (50) **Lee C.** Evolving role of radiation therapy for hematologic malignancies. *Hematol Oncol Clin* .2006 ; 20 :471-503.
- (51) **Quero L., Hennequin C., Brice P.** Place de la radiothérapie dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens. *Cancer Radiother* . 2009 ; 13: 471-480
- (52) **Sehn L., Berry B., Chhanabhai M. 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. 2007 ; 109: 1857-1861
- (53) **Solal-Céligny P., Roy P., Colombat P. et al ;** Follicular lymphoma international prognostic . 2004 ; 104 :1258-1265.
- (54) **Harris L., Jaffe E. ,Steinh. et al ;** A revised European-American classification of lymphoid neoplasms : A proposal from the International Lymphoma Study Group.*Blood* .1984 ; 84 :5 : 1361-1392 .
- (55) **Goldman.L ., Andrew I ., Schafer .** Cecil Medicine Cancérologie 24em edition. 2013 ; 99-114.

- (56) **Fattorusso V., Ritter O** .Hématologie : Lymphomes malins non hodgkiniens. Vadémécum clinique du diagnostic au traitement .2004 ; 565-568.
- (57) **Parodia S. , Irene Santib ., EnzaMaranic .et al** ; Infectious diseases and risk of leukemia and non-Hodgkin's lymphoma: A case-control study . Leukemia Research .2012 ; (36) 1354– 1358.
- (58) **Int J.** Incidence presentation and public health burden .Cancer. 1997 ; 73 :645-650
- (59) **Kinlen L.** Immunosuppressive therapy and acquired immunological disorders.Cancer Res 1992 ; 52 :5474S-6s
- (60) **Gisselbercht C** .Lymphomes agressifs. 1993 ; *Rev. Prat.* ; 43, 13 : 1648-53 .
- (61) **Garban F.,Barro C.** Guide pratique d'Hématologie. 2003 ; 113-118.
- (62) **Bodet C., Salun P., Dudoux F.** Kraeber-Bodéré La radioimmunothérapie en clinique. Médecine Nucléaire .2008 ;(32) 254–257.
- (63) **Masahiko O., Hirshked A., Kouichi I.** Tumor bulk as a prognostic factor for the management of localized aggressive non hodgkin's lymphoma: a survey of the JAPAN lymphoma radiation therapy group. 2000 ;48 :161–168.
- (64) **Magda A., Benboukeir L., Colombat P.et al.** Référentiels Onco-Centre : Onco-hématologie. 2009.
- (65) **Mcgregor D.** Risque de lymphome non hodgkinien chez les pompier. Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail. 2007 ; 0820-839.
- (66) **Frerlay J.,Parkind M.,Steliarova E.** Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008.Eur J Cancer. (4) .2010 ;765-770.
- (68) **Barakat L.** Lymphome non hodgkinien (LNH), diagnostic et prise en charge en médecine interne (étude de série) (À propos de 392 cas). Thèse de doctoret de l'Université de Fes. 2013 ; 87-88.
- (69) **Bouraymi N.** Profil épidémiologique thérapeutique et évolutif du lymphome malin non hodgkinien .Thèse de Doctorat de l'Université de Caddy Ayad Faculté de Médecine et Pharmacie Marrakch. 2009 ;10-12

- (70) **Diop S., Deme A., Dangou J M.** Les lymphomes non hodgkiniens à Dakar : étude réalisée sur 107 cas diagnostiqués entre 1986 et 1998. *Bull Soc Pathol Exot.*, 2004 ;109-112.
- (71) **Idrissi S K** .Les aspects anatomo-pathologique des lymphomes non hodgkinien (à propos de 264 cas). Thèse de doctorat de l'Université de Mohammed Ben Abdallah Faculté de Médecine et Pharmacie Fes. 2009 ; 80-164.
- (72) **Stat B.** Increase in Non Hodgkin's lymphoma, Incidence in males, by age. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88: 14-15.
- (73) **Butel JS.** Viral oncogenesis: Revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis* 21:2000; 405-426.
- (74) **Adamson P., Bray F., Constantini AS, et al.** Times trends in the registration of Hodgkinien and non-Hodgkinien in Europe. *Eur J Cancer.* 43(2): 2007 ;391-401.
- (75) **Alexander DD., Mink PJ., Adami HO, et al.** The nono-hodgkinien lymphomas. the epidemiologic literature. 2007 ;12:1-39.
- (76) **Doyen C., Delos M., Michaux L, et al** .Lymphomes folliculaires. *EMC-Hématologie.* 2004 ;183-105 ..
- (77) **Roman E., Smith G.** Epidemiology of lymphomas *Histopathology.* 2011 ; 58, 414
- (78) **Boukhrissa A.** Lymphomes non hodgkinien (a propos de 322 cas) .Thèse de Doctorat de l'Université de Sidi Mohamed Ben Abdallah. 2013 ;50-60
- (79) **Sawadogo D., Koffik G., Apie J, et al** .Etude de quelque facteurs pronostic des lymphomes malin non hodgkinien non burkitt en milieu tropical urbain en côte d'ivoire. *Médecine d'Afrique Noire.* 48 (7) :2001 ;296-298 .
- (80) **Badaoui I.** Les lymphomes non hodgkinien de phénotype B de bas grade ganglionnaire : Experience du service d'anatomie et cytologie clinique. 2012 ;40-50
- (81) **Drouet F., Cahub X., Pointreuc Y, et al** .lymphomes malin non hodgkinien *EMC(Elsevier Masson).* 14(1) : 2010 ;210-229 .
- (82) **Diebold J., Audouin J.** Classification des lymphomes malin non hodgkinien. *Rev Méd Interne.* 1991 ; 12 :283-288

(83) **Levy LM.** Hodgkin's disease in black Zimbabweans .A study of epidemiologic ,histologie and clinical features. *Cancer.* 1988;61: 189-94

*Annexe*

**Tableau 1:** Formulation. De travail à usage clinique (Worlång Formulation) (33)

Faible malignité	A. Petits lymphocytes  B. Folliculaire à petites cellules  C. Folliculaire mixte à petites et à grandes cellules	Leucémie lymphoïde chronique Lymphoplasmocytoïde Zones diffuses Fibrose  Zones diffuses Fibrose
Malignité intermédiaire Fibrose	D. Folliculaire à grandes cellules  E. Diffus à petites cellules clivées F. Diffus mixte à petites et à grandes cellules  G. Diffus à grandes cellules clivées et non clivées	Zones diffuses  Fibrose Fibrose Composante épithélioïde Fibrose
Malignité élevée	H. Grandes cellules <u>immunoblastiques</u>  I. <u>Lymphoblastique</u>  J. A petites cellules non clivées: - <u>Burkitt Fibrose</u> - type Burkitt	<u>Plasmocytoïde</u> Cellules claires Polymorphe  A noyaux convolutés A noyaux non convolutés
Divers	Composite Mycosis fongoïde <u>Histiocytique</u> <u>Plasmocytome extramédullaire</u> Inclassable Autres	

**Tableau 2:**classification de Kiel 1988 (33)

	B	T
Faible malignité	Lymphocytaire Leucémie lymphoïde chronique Leucémie prolymphocytaire Leucémie à tricholeucocytes	Lymphocytaire Leucémie lymphoïde chronique Leucémie prolymphocytaire Mycosis fongoïde, forme à petites cellules cérébriformes Syndrome de Sézary
	Lymphoplasmocytaire (-cytoïde) (immunocytome)	Lympho-épithélioïde (lymphome de Lennert)
	Plasmocytaire	Angio-immunoblastique
	Centroblasto-centrocytique * folliculaire +I- diffus * diffus	Lymphome des zones T
	Centrocytique	Pléomorphe à petites cellules (HTLV I+/-)
Malignité élevée	Centroblastique	Pléomorphe à cellules moyennes et grandes (HTLV I+/-)
	Immunoblastique	Immunoblastique (HTLV I+/-)
	Anaplasique à grandes cellules (Ki-1 +)	Anaplasique à grandes cellules (Ki-+)
	Lymphome de Burkitt	
	Lymphoblastique	Lymphoblastique

**Tableau 5** Index pronostique international IPI (37)

Catégorie	Score (nombre de facteurs de risque)
Tous les patients	
Bas	0 ou 1
Bas intermédiaire	2
Haut intermédiaire	3
Haut	4 ou 5
Index ajuste en fonction de l'âge, patients ≤ 60 ans	

Bas	0
Bas intermédiaire	1
Haut intermédiaire	2
Haut	3

**Tableau 6** : translocation chromosomique (55)

Sous-type de lymphome	Translocations	Gènes impliqués
Diffus à grands lymphocytes B	t(3q27)	BCL6
	t(14;18)(q32;q21)	IgH, BCL2
	t(18;14)(q24;q32)	MYC (c-Myc), IgH
De Burkitt	t(8;14)(q24;q32)	MYC, IgH
	t(8;22)(q24;q11)	MYC, IgL
	t(2;8)(p12;q24)	IgK, MYC
Folliculaire	t(14;18)(q32;q21)	IgH, BCL2
Des cellules du manteau	t(11;14)(q13;q32)	BCL1, IgH
LAGC	t(2;5)(p23;q35)	ALK, NPM
MALT	t(11;18)(q21;q21)	API2, MALT1
	t(14;18)(q21;q32)	IgH, MALT1
	t(1;14)(p22;q32)	BCL10, IgH

Tableau 7 : Indice ECOG(36)

<p>ECOG</p> <p>0 Absence de symptômes</p> <p>1 Sujet symptomatique mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale</p> <p>2 Sujet confiné dans un fauteuil ou alité moins de 50% de la journée</p> <p>3 Sujet confiné dans un fauteuil ou alité plus de 50% de la journée</p> <p>4 Sujet alité en permanence, nécessitant une aide pour les gestes quotidiens</p>
--



**Tableau 8** Principales chimiothérapies utilisées dans le traitement du LMNH

Abréviations	Médicaments
CHOP	Cyclophosphamide- Doxorubicine- Vincristine- Prednisone
R CHOP	CHOP+Rituximab
RCVP	Cyclophosphamide- Vincristine- Prednisone + Rituximab

**Tableau 9** :Tableau Valeurs normales :

	Valeurs
Globules rouge	4,6 à 6,2 millions /mm <sup>3</sup>
Globules blanc	4 000 et 10 000/mm <sup>3</sup>
Plaquettes	150 à 400 G/l
Hémoglobine	Homme : 13 à 17 g/dL Femme : 12 à 16 g/dL

**Tableau 10**:Interprétation de l'hémogramme

Anomalie	Causes
Anémie	baisse du nombre de GR ou du contenu en hémoglobine dans les GR
Leucopénie	baisse du nombre de GB
Leucocytose	hausse du nombre de GB
Neutropénie	baisse du nombre de neutrophiles
Thrombocytopénie	baisse du nombre de plaquettes
Thrombocytose	hausse du nombre de plaquettes

## *Abstract*

Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is a malignant disease whose incidence has particularly increased in recent decades. They correspond to clonal proliferations of cells of the B lymphocyte and T lines blocked at different stages of differentiation and activation resulting in the appearance of lymph node and extranodal tumors.

Our epidemiological study during the 4-year period found that 5-10% of cases are diagnosed with NHL. Before we noticed a male with a percentage of 62%, the average age is 51.5 years, with the majority of patients showed tumor syndrome more .also our study revealed that 48% of our patients up to the 4th stage of evolution with bone extension of 40% .In addition it was found that the NHL can be linked to the history (heart with a percentage of 30%).

On the anatomical patologique is using immunohistochemistry technically we found that more than half of our patients are diagnosed with type B NHL with a percentage of 86% and a lymphoma dominance has large B cell with a percentage of 40% .

Key-words: LMNH.Immunohistochemistry.Epidemiological

## المخلص

يعتبر سرطان الغدد اللمفاوية الغير هودجكيني مرض خبيث زادت الإصابة به في العقود الأخيرة ,حيث ينتج من تكاثر مستعمرات خلوية للخلايا البائية و التائية التي تكبح في مختلف مراحل التمايز الخلوي. إن الدراسة الإحصائية المنجزة خلال الفترة الزمنية 2011-2015 كشفت عن زيادة في الإصابة بهذا المرض بنسبة تتراوح ما بين 5- 10% ,حيث لاحظنا أن الأغلبية المصابة بنسبة 62% هي الذكور مع متوسط عمر يوافق 51.5 سنة.بالإضافة إلى ذلك قد لاحظنا أن 48% من مرضانا ينتمون إلى الفئة الرابعة من مراحل المرض مع انتشار ثانوي في منطقة العظم بنسبة 40% بالإضافة إلى إصابتهم بمرض ارتفاع ضغط الدم. فيما يتعلق بالدراسة النسيجية و بإستعمال الدراسة المناعية استطعنا أن نستنتج أن معظم مرضانا مصابون بمرض الغدد اللمفاوية الغير هودجكيني من نوع B بنسبة 86% و أن النوع الفرعي LBGC هو الأكثر إنتشارا.

الكلمات المفتاحية ; سرطان الغدد اللمفاوية الغير هودجكيني. الدراسة الإحصائية. الدراسة المناعية.