



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : **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

Intitulé :

**L'IMMUNOMODULATION NATURELLE DANS LE TRAITEMENT
DE LYMPHOME DE BURKITT**

Présenté et soutenu par : **-Bensaad Hanane**

Le : **23 /09/2021**

-Mebarek Aya

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mr. MESSAOUDI Saber Maître de conférences classe B - UFM C1.

Rapporteur : Mme ARIBI Boutheyna Maître de conférences classe B - UFM Constantine1.

Examinatrice : Mme MECHATI Chahinez Maître assistante classe A - UFM C1.

*Année universitaire
2020- 2021*

Remerciement

Avant tout, nous remercions ALLAH le tout puissant qui nous a donné la force et la volonté et le courage pour bien achever ce travail.

Nous tenons à remercier notre encadrant Dr : ARIBI Boutheyna pour son aide précieux, ses remarques et ses conseils, sa patience durant la préparation de ce mémoire.

Nous sommes très touchés par la gentillesse avec laquelle vous nous avez toujours reçus, aussi, vos qualités humaine et professionnelle.

Merci infiniment.

Nous remercions le président Dr. MESSAOUDI Saber et l'examinatrice Mme MECHATI Chahinez qui nous ont fait l'honneur de juger ce travail.

Nous exprimons également notre gratitude et nos remerciements les plus sincères au cadre administratif surtout : Mr. Sebti et Mr. Saber pour leurs orientations et leurs aides.

Dédicaces

“Le succès est la somme de petits efforts, répétée jour après jours”

Je dédie le fruit de mon travail à :

Mes parents, sans eux je ne serais pas où je lasuis, merci pour votre soutien

A ma très chère mère, CHERIFA :affable, honorable, aimable,que je ne remercierai jamais assez, mais je vais quand même essayer. Alors : tu représente pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple de dévouement. Tes prières et la bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance ,durant mon enfance et même a l'âge adulte .tu as fais plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études .

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puissedieu, le tout puissant, tepréserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon père,MASSAOUD aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estimele respect que j'ai toujours pour vous.

Merci mon père pour vos efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

A mes grandessœurs, AMINA, ANISSA en témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Vous restez pour moi le merveilleux cadeau que Dieu m'as offert, merci de m'avoir supportée pendant toutes ces années d'études.

A mes petits frères ABD ASATARET BORHANE que je les aime beaucoup, et qu'ilsmont conseillés pendant mes périodes difficiles avec leurs façons amusantes.

A mes grands frères : SOFIANE, LAMINE, AISSAqui ont toujours prés de moi par leurs motivations et leurs encouragement infinie vous êtes vraiment mon exemple.

A mes collègues de promotion :AICHA, MINA,Rayen,Imen j'espère que la suite nous réserve de belles surprises.

A mes amis du Facebook qui m'ont soutenu durant ce travail

Atous ceux que je n'ai pas cités Mais que je n'oublie pas

Je vous dis donc bonne lecture

HANANE

Dédicaces

Je dédie ce mémoire

A mes très chers parents

Mme Monira Bourma et Mr Mahdi Mebarek :

Aux deux êtres qui m'ont prodiguée tant d'amour, d'affection et de bonheur, qui ont fait tant de sacrifices pour mon éducation, mes études et mon bien être, qui m'ont comblée par leur soutien et leur générosité durant toute mon existence et qui continuent toujours à m'entourer par leur ample affection.

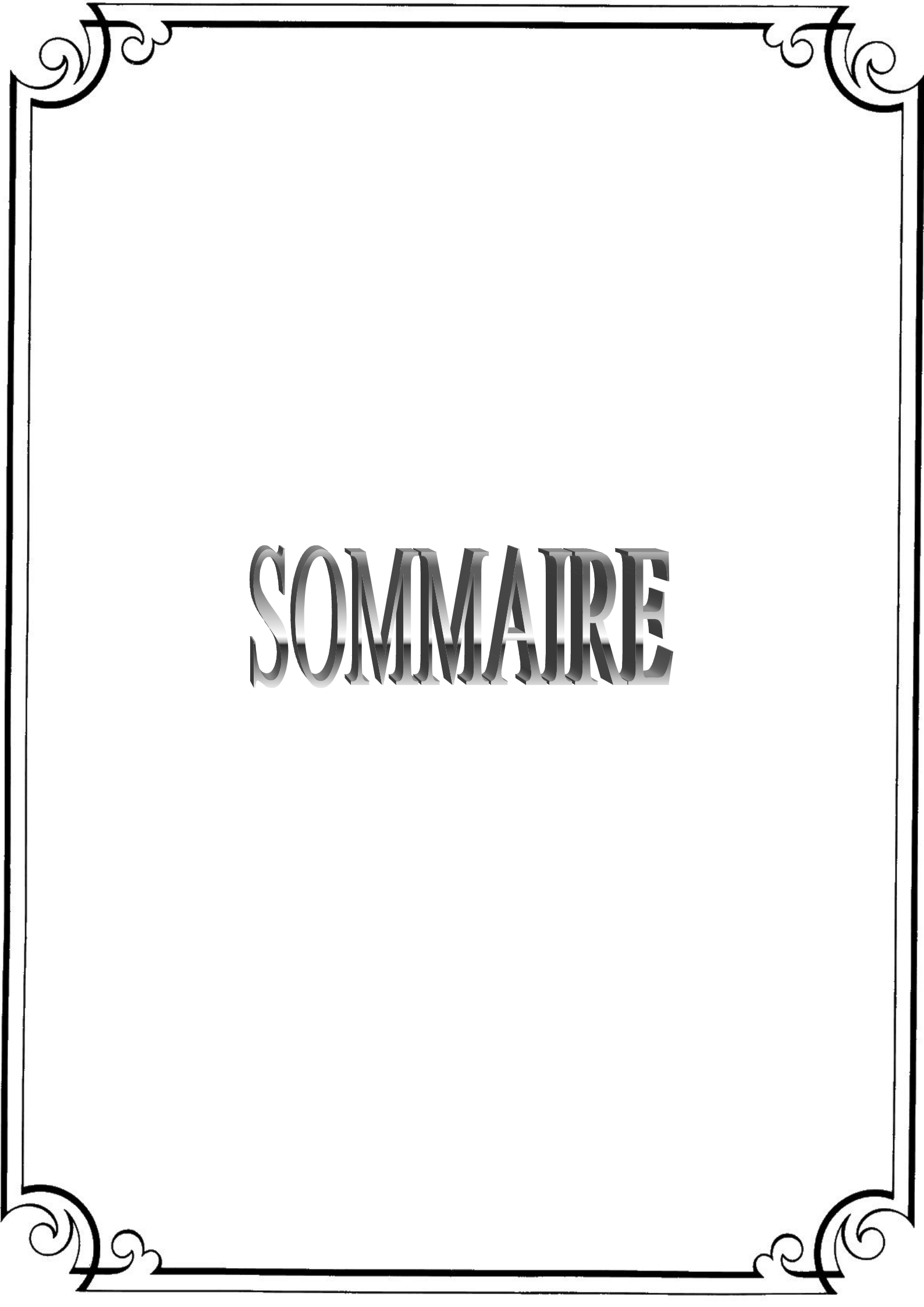
Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de patience et de persévérance que Dieu le tout puissant vous procure une longue vie et une bonne santé, et vous accorde le paradis inchaallah.

A mes frères et ma sœur :

Tous les mots du monde ne sauraient suffire pour exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance pour tout ce que vous avez fait et vous le faites encore pour moi.

A toute ma grande famille : A toute mes tantes et oncles, cousines et cousins, avec toute mon affection.

AYA



SOMMAIRE

Sommaire

Liste des abréviations

Listes des figures et des tableaux

Introduction p 1-2

Chapitre 1 : Généralité

1. Système immunitaire P 3

1.1. Définition p 3

1.2. Les éléments du système immunitaire p 3

1.3. La réponse immunitaire p12

2. le système lymphatique p13

2.1. Les réseaux lymphatiques p 14

2.2. Les organes lymphoïdes p15

2.2.1. Les organes lymphoïdes primaires p16

2.2.2. Les organes lymphoïdes secondaires p16

Chapitre 2 : les lymphomes

1. Définition et historique p19

2. Lymphome hodgkinien p19

2.1. Définition p19

2.2. Épidémiologie p21

2.3. Classification p21

Classification selon le bilan d'extension p21

Classification histopatologique p22

2.4. Physiopathologie du LH p23

3. Lymphome non hodgkinien p23

3.1. Définition p23

3.2. Épidémiologie p24

3.3. Les facteurs de risque des LNH p24

3.4. Classification p26

3.4.1. Classification selon le type p26

3.4.1.1. Les lymphomes B p26

3.4.1.2. Les lymphomes T p27

Sommaire

3.4.2. Classification topographique d'Ann Arbor	p27
4. Diagnostic	p28
5. Traitement	p30

Chapitre 3 : LYMPHOME DE BURKITT

1. Définition et Historique	p32
2.Épidémiologie	p33
a).Forme endémique associé au virus d'Epstein Barr	p33
b). Forme sporadique observé partout dans le monde	p33
c). Lymphome de burkitt lié à l'immunodéficience	p34
3. Symptômes	p34
4. Données anatomopathologique	p34
4.1. Aspect morphologique	p35
4.2 .Immunophénotypage	p35
5. Diagnostique	p36
6. Traitement	p36

Chapitre4 : Immunmodulation

1. Généralité sur l'immunomodulation	p39
1.1. Les immunostimulateurs	p39
1.2. Les immunosupresseurs	P39
2. Immunomodulation naturelles par des produits végétaux	p39
2.1. Les substances naturelles présentant une activité immunostimulante	p39
2.2. Les plantes expérimentées par le biais d'essaie clinique	p40
3. L'immunomodulation par des produits animaux	p42
4. Période acceptable et dose de consommation thérapeutiques naturelle	p43
Conclusion	p45
Référence bibliographique	p46-58

Résumé

Liste des abréviations

Liste des abréviations :

ADP	Adénopathie
Ag	Antigène
ATL	Leucémie-lymphome T del'adulte
BCR	Récepteur des Cellules B
C	Complément.
CD	Classe de Différenciation
CHOP	Polychimiothérapie
C-MYC	Myelocytomatosis virus oncogne cellular homolog (Avian)
CSF	Facteur de stimulation de colonie
EBV	Virus d'Epstein-Barr
FISH	Flurescence In Situ Hybridation
GALT	Guet –Associated Lymphoide Tissue.
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
H.Pylori	La bactérie Hélicobacter pylori
HCV	Hepatititis C viral
HHV-8	Le virus humainherpès 8
Ig	Immunoglobuline.
IgE	Immunoglobuline Epsilon
IgM	Immunoglobuline de type M.
IL	Interleukine
INFY	Interféron Gamma
LB :	Lymphocytes B
LB :	lymphome de Burkitt
LC :	Lait de chamelle
LH :	Lymphome Hodgkinien
LHc –DL	Lymphome Hodgkinien Classique Déplétion lymphocytaire
LHc	Lymphome Hodgkinien Classique
LHc-CM	Lymphome Hodgkinien - Classique à Cellularité mixte
LHc-PL	Lymphome Hodgkinien Classique à Prédominance lymphocytaire
LHc-SN	Lymphome Hodgkinien Classique Seléronculaire.
I'HTLV-1 :	Le human T-celleukemia virus-1
LNH	Lymphome Non Hodgkinien
MALT	Mucosa Associated Lymphoide Tissus
MBL	Mannan Binding Lectin
VIH	
NK	Naturel Killer
OLP	Organe Lymphoide Primaire
OLS	Organe Lymphoide Secondaire
OMS	Organistion Mondiale de Santé
PAF	Facteur d'Activation Plaquettaire
PALS	Periarteriolar Lymph Sheath.

Liste des abréviations

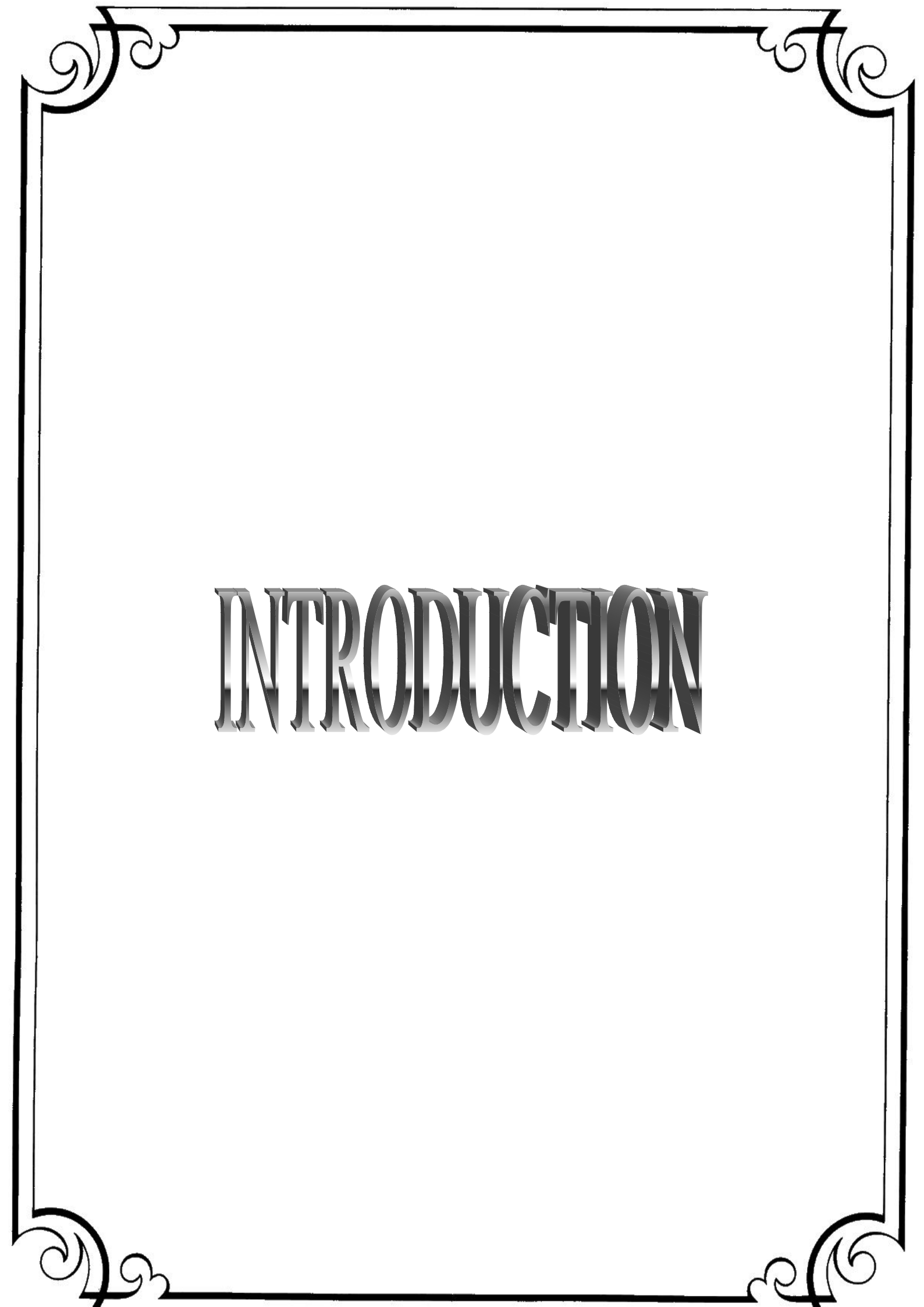
PAMPS	Pathogène Associated Moléculaire Patterns
PPF	Fraction Partiellement purifiée
PHA	Phytohémaglutunine
RAG	Recombination Activating Gènes
SI	Système Immunitaire
TGF	Facteur de Croissance Transformant
TH1 /TH2	Cellule T Helper
TNF	Facteur de Nécrose Tumorale
UC	Urine de Chamelle
V(D)J	Variability (Diversity) Junction
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des figures

Figure	Titre	Page
01	Représentation schématique des différents compartiments de l'hématopoïèse.	4
02	Les différentes lignées de cellules polynucléaires.	5
03	Le concept Th1 –Th2 (T Helper).	7
04	Les cytokines/chimio kinés et leurs différents rôles dans la réponse inflammatoire.	10
05	Le réseau du système du complément et son implication dans le processus cellulaires.	11
06	Mécanisme d'action du système immunitaire.	13
07	Structure de la rate.	16
8	La structure d'un nœud lymphatique .	17
9	Distribution des tissus lymphoïdes dans l'organisme.	18
10	Cellule de Reed-Sternberg.	20
11	Lymphome malin hodgkinien (rate).	20
12	Les sites de lymphome hodgkin dans l'organisme pour chaque stade.	21
13	Maladie de Hodgkin classique.	22
14	Lymphome Non Hodgkinien (ADP).	23
17	Lymphome Non hodgkinien dans l'organisme pour chaque stade.	28
18	Lymphosarcome de la mâchoire	32
19	Aspects cytologique de lymphome de burkitt après coloration.	35
20	Cellule néoplasique de LB associée à VIH ,présentent un taille moyenne avec plusieurs nucléoles et elle ne présentes pas des vacuoles cytoplasmique.	35

Liste des tableaux

Tableau	Titre	page
01	Principales fonctions des cellules appartenant au système immunitaire inné	8
02	les familles des cytokines.	9
03	Rôles des agents infectieux.	25
06	Classification Ann Arbor des lymphomes non hodgkiniens	28
07	Méthodes de traitements plus utilisés	30
08	traitement des deux types de LMNH	31
09	principales caractéristiques des lymphomes de burkitt	33
10	Plantes utilisées dans le traitements de lymhome	41-42
11	Quelques usages des produits et sous-produits d'origine animale	43



INTRODUCTION

Introduction

Le système immunitaire est composé d'un ensemble de cellules et de molécules qui assurent la défense de l'organisme lorsqu'il perçoit une menace. Celle-ci peut être externe lorsqu'il s'agit de substances étrangères ou d'agents infectieux ; ou interne, lorsque les propres constituants de l'organisme s'altèrent. Ce système joue un rôle prépondérant dans la lutte contre les cellules transformées et malsaines et dans le contrôle de la croissance tumorale **(Terme et Tanchot,2017)**.

Cependant, il arrive que des cellules ne répondent plus aux mécanismes normaux de contrôle de la croissance tumorale et que la réponse immunitaire aux cellules tumorales est souvent inefficace, parce que ces cellules cancéreuses ont réussi à s'échapper aux réponses immunitaires, cela conduit au développement de plusieurs tumeurs tels que les lymphomes **(Kindtet al., 2008)**.

Le lymphome de Burkitt est un de type de lymphome agressive, responsable de plus de 80% des lymphomes non hodgkiniens à cellule B,il se manifeste généralement dans l'abdomen, la tête, ou le cou**(Juan,2020)**.Il représente un modèle dans la compréhension des mécanismes d'oncogenèse, c'est aussi dans ce lymphome qu'a été identifié le premier oncogène c-myc, illustrant l'importance des translocations chromosomiques, trois grands types de lymphomes de burkitt : une forme sporadique ,endémique, et une forme observée chez les patients immunodéprimé **(Ribrag et al., 2012)**.

De nombreux médicaments utilisés dans le traitement ont des effets indésirables variés et fréquents et peuvent être redoutable : les nausées,vomissements, diarrhées, ainsi que la fatigue, et des saignements, Actuellement des thérapies innovantes sont nécessaires pour augmenter le taux de rémission**(Camus, 2013)**.Les scientifiques sont orientés aussi vers l'utilisation des produits naturels dans le but de réduire les effets indésirables des traitements anticancéreux comme la chimiothérapie et la radiothérapie **(Mathieu, 2013)**. Aussi, la connaissance des mécanismes d'activation et d'amplification de la réponse immunitaire ouvrent un champ de la médecine traditionnelle dont l'immunomodulation naturelle est une application potentielle pour renforcer le système immunitaire**(Boitard, 2000)**.

Compte tenu de leur action positive généralisée sur les maladies les plus courantes comme les cancers, de nombreux produits d'origine végétale ou animale apparaissent de plus en plus utilisés à des fins thérapeutiques **(Kpera et al., 2004)**.

Introduction

Lors de ce travail, nous nous intéresserons plus particulièrement à l'immunomodulation naturelle mise en place par des produits naturels d'origine végétale ou animale, qui pourrait peut-être un jour prendre une place intéressante et non négligeable dans le traitement ou l'accompagnement en cancérologie et plus particulièrement dans le lymphome de Burkitt.



Chapitre 1:

Le système

immunitaire

I. Système immunitaire

1. Définition du système immunitaire

Le système immunitaire (SI) est un système de défense qui nous protège des différents pathogènes. Il (Bergereau, 2010). Pour ce faire, il doit apprendre à reconnaître et à tolérer ce qui lui appartient, le Soi, et à reconnaître et à rejeter ce qui lui est étranger, le NonSoi(Fannay,2014).Il élimine les cellules mortes ou endommagées comme les globules rouge âgés et il est impliqué aussi dans l’immunosurveillance antitumorale.

Les éléments du système immunitaire

2.1. Cellules immunitaires

Le système immunitaire est constitué de cellules différentes, réparties dans tout le corps. Toutes ces cellules dérivent originellement d’un même progéniteur « la cellule souche hématopoïétique » au cours d’un processus appelé hématopoïèse (figure 01), donnant naissance à des cellules progénitrices lymphoïdes et des cellules progénitrices myéloïdes (Ravan et al, 2011).

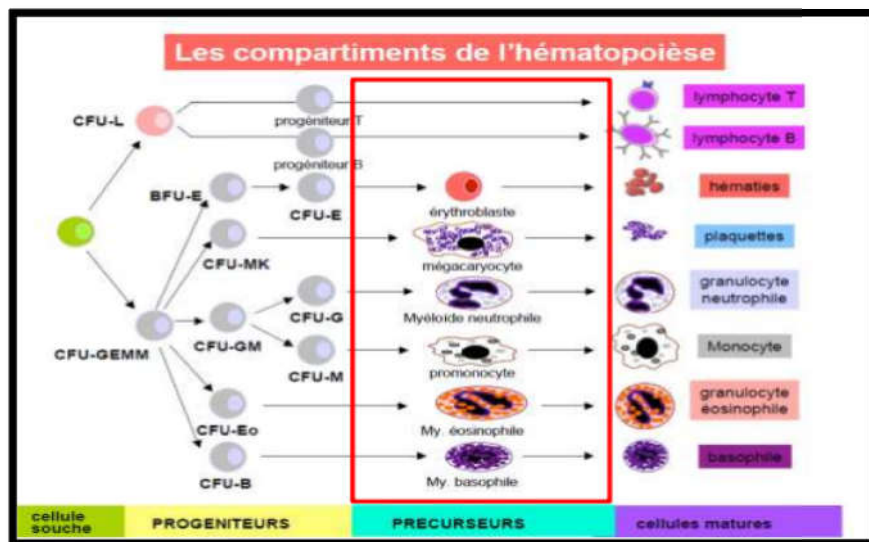


Figure01:Représentations schématique des différents compartiments de l’hématopoïèse (Kindt et al., 2008).

2.1.1. Lignée myéloïde

a. Cellules monocytaires / macrophages

Les monocytes représentent 5 à 10% des leucocytes du sang périphérique. Les monocytes se différencient en macrophages dès leur entrée dans le tissu et collaborent avec les neutrophiles notamment pour la phagocytose ou la production de cytokines / chimiokines(Walchawski,2016).

Les macrophages tissulaires sont des cellules très diversifiées. On en retrouve dans différents organes comme les cellules microgliales retrouvées dans le système nerveux, les cellules de Langerhans au niveau de la peau, les cellules de Kupffer dans le foie ; il est noté que la population des macrophages peut augmenter rapidement lors d'une infection, sous l'effet des chimiokines(Lapierre,2009).

b. Lignée granulocytaire ou polynucléaires (figure 02)

- **Neutrophiles** : ces cellules sont les leucocytes circulants les plus nombreux, représentant 50 à 70 % des leucocytes du sang périphérique. c'est le premier type cellulaire à gagner le site d'infection ou le foyer inflammatoire, comme les macrophages les neutrophiles pénètrent dans le foyer infectieux ou ils digèrent divers pathogènes par phagocytose, leur mécanisme de destruction des pathogènes est semblable à celui des macrophages sauf qu'ils produisent un spectre encore plus large de radicaux oxygénés et produisent également des défenses (Raven et al., 2011) .
- **Basophiles** : elles secrètent des médiateurs inflammatoires comme l'histamine et la prostaglandine en réponse à la liaison des protéines du complément lors de l'élimination des pathogènes.
- **Éosinophiles** : ces cellules jouent un rôle important dans l'élimination des helminthes et des parasites d'une façon générale, leur mécanisme d'action principal est la sécrétion d'enzymes digestives à travers les pores de perforine insérés. Elles jouent également un rôle dans l'exacerbation des maladies inflammatoires chroniques comme l'asthme et les maladies inflammatoires de l'intestin (Raven et al., 2011).

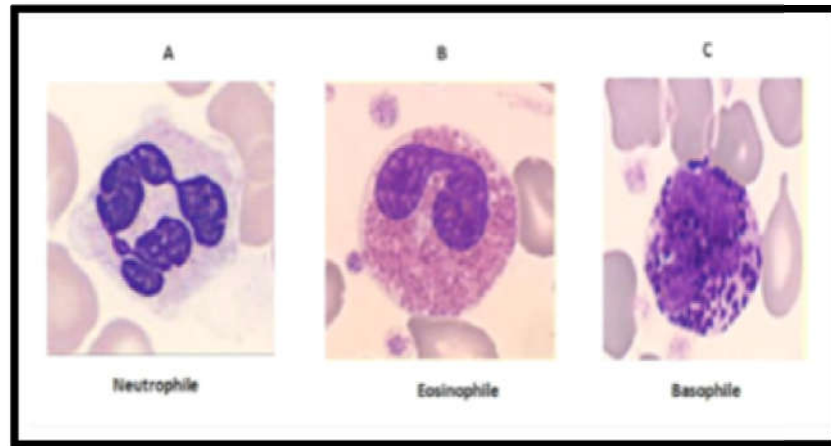


Figure 02 : Les différentes lignées de cellules polynucléaires (Roitt,2002).

c. Mastocytes

Les mastocytes sont présents dans la plupart des tissus bordant les vaisseaux sanguins. Ils contiennent de nombreux granules chargés de médiateurs de l'inflammation comme l'histamine et Facteur d'Activation Plaquettaire (PAF). Ces granules sont délivrés sous l'influence du (C3a) ou (C5a), ou par l'agrégation d'anticorps de classe Immunoglobuline Epsilon(IgE) liés à leur récepteur de haute affinité pour l'IgE. La stimulation de ces cellules induit la production de prostaglandines et de leucotriènes. Il y a deux types de mastocytes dont on pense qu'ils dérivent d'un précurseur commun : les mastocytes des tissus conjonctifs et les mastocytes associées aux muqueuses(Male,2005).

2.1.2. Lignée lymphoïde

Le deuxième type cellulaire englobe les cellules lymphoïdes qui constituent 25% des globules blancs, et qui jouent un rôle vital dans le système de défense immunitaire de l'organisme, ce type cellulaire se subdivise en trois catégories cellulaires dont les lymphocytes B les lymphocytes T et les cellules Natural killers (NK).

- **Lymphocytes B**

Les lymphocytes B (LB) possèdent à leurs surface des récepteurs spécifiques aux antigènes aussi appelés immunoglobulines (Ig). Les Ig peuvent être soit membranaires, alors appelées BCR (pour B CellReceptor), soit sécrétées, appelées alors anticorps. Les anticorps sont sécrétés par les plasmocytes qui sont issus de la différenciation de cellules B activées après liaison à un antigène. De plus, les LB expriment à leur surface de nombreuses protéines

essentielles à leur bon fonctionnement. Parmi elles se trouve la molécule CD20, présente sur l'ensemble des LB matures. Elle joue un rôle dans la maturation et la prolifération des cellules B (Carolie,2018).

- **Lymphocytes T**

Les cellules T sont des lymphocytes qui se différencient dans le thymus. Cet organe est colonisé par des cellules souches lymphoïdes provenant de la moelle pendant le développement embryonnaire. Ces cellules expriment ensuite leur récepteur pour l'antigène (TCR ou T Cell Receptor) et se différencient en deux sous-populations principales que l'on retrouve à la périphérie, l'une portant le marqueur (CD4), l'autre portant le marqueur (CD8). Les cellules T ont plusieurs fonctions :

- assister et coopérer avec les cellules B dans la réponse humorale grâce à la population Th2;
- reconnaître et détruire les cellules infectées par les virus par les cellules TCD8 ;
- activer les phagocytes pour qu'ils détruisent les pathogènes internalisés ;
- contrôler le niveau et la qualité de la réponse immune (Malle, 2005).

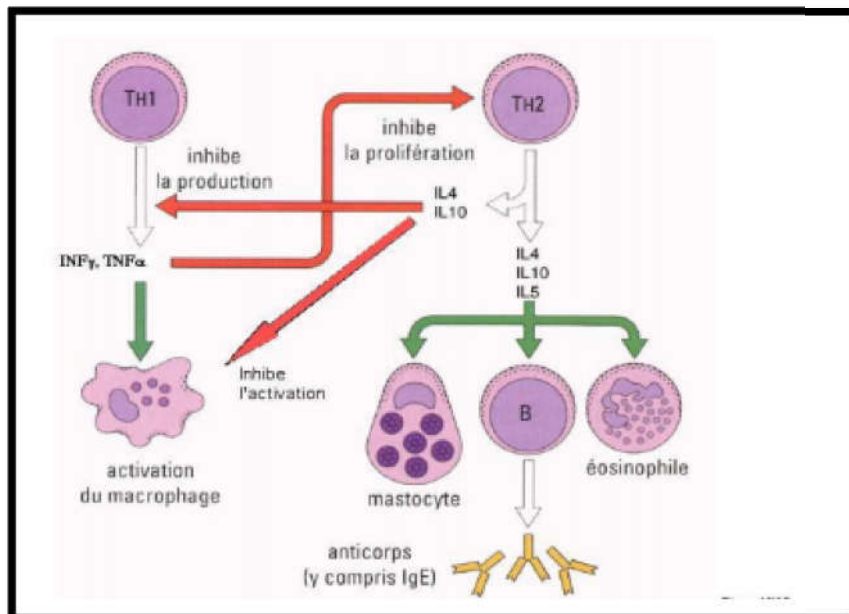


Figure 03: Le concept Th1–Th2 (T Helper)(Bensa, 2005).

- **Cellules NK**

Elles reconnaissent les cellules infectées par les virus et les cellules tumorales, (Guislaine, 2018).

Tableau 01:Principales fonctions des cellules appartenant au système immunitaire (Tophamet Hewitt, 2009 ; Geissmannetal.,2010 ; Bessout, 2012).

Cellule	Fonctions
Mastocyte	-Reconnaissance de molécules associées aux pathogène (PAMPS) Pathogène AssociatedMolecular Patterns -possède des granules contenant des médiateurs chimiques comme l’histamine impliquée dans la vasodilatation des vaisseaux sanguins facilitant l’arrivée d’autres cellules immunitaires sur le site d’infection
Cellule tueuse naturelle (NK)	-Reconnaissance des complexes majeurs d’histocomptabilité de type 1 (CMH1) modifiés à la surface des cellules infectées ou cancéreuses -pouvoir cytotoxique
Polynucléaire neutrophile	-Reconnaissance de molécules associées aux pathogène (PAMPS) -Phagocytose des pathogènes
Cellule dendritique	- Reconnaissance de molécules associées aux pathogènes (PAMPS) -Phagocytose des pathogènes - migration vers les organes lymphoïdes secondaire pour activer la réponse immunitaire adaptative
Lymphocytes B	Neutralisation des agents pathogènes Présentation antigénique Elimination des corps apoptotiques par opsonisation
Lymphocytes T auxiliaires (CD4)	Coordination de la réponse immunitaire humorale et cellulaire
Lymphocytes T cytotoxiques (CD8)	Elimination des cellules infectées par lyse enzymatique

2.2. Substances solubles

2.2.1. Cytokines

Les cytokines ont été décrites comme des protéines pharmacologiquement actives avec une masse moléculaire relativement faible (8 à 30 kDa) agissant à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction. Elles sont généralement sécrétées par les cellules du système immunitaire dont le but est de modifier ses propres fonctions (effet autocrine) ou celles des autres cellules adjacentes (effet paracrine)(**Dermott, 2001**).

Ces cytokines exercent des activités biologiques multiples surtout dans l'inflammation et la réponse immunitaire (**Coppack, 2001**). Plus de 200 ligands de cytokines ont été identifiés et regroupés sous plusieurs famille.

Tableau 02 : les familles des cytokines (**Grissa, 2010**).

Les interférons (IFN)	Les interleukines (IL)	Les chimiokines
découverts en 1957 et connus pour leur activité antivirale. Il en existe trois isoformes - α , - β et - γ	Il s'agit de cytokines regroupées sous cette terminologie sans parenté biochimique ni de fonction, mais classées par commodité au gré des découvertes. Le terme a été créé en 1979 à une époque où seulement deux interleukines étaient connues (IL-1 et IL-2)	<p>Ce terme définit l'ensemble des cytokines de très faible poids moléculaire, ayant toutes en commun un pouvoir chimiotactique.</p> <p>-La famille du facteur de nécrose tumorale (TNF) : Des membres issus d'un gène ancestral commun pouvant aussi être à la surface des cellules comme TNF (-α, -β).</p> <p>-Les facteurs de stimulation des colonies (CSF) : Il s'agit de cytokines jouant un rôle dans l'hématopoïèse, mais aussi pouvant activer les leucocytes matures.</p> <p>-Les facteurs de croissance transformant (TGF) : Ce sont des facteurs de croissance impliqués dans la cicatrisation et le contrôle négatif de l'inflammation</p>

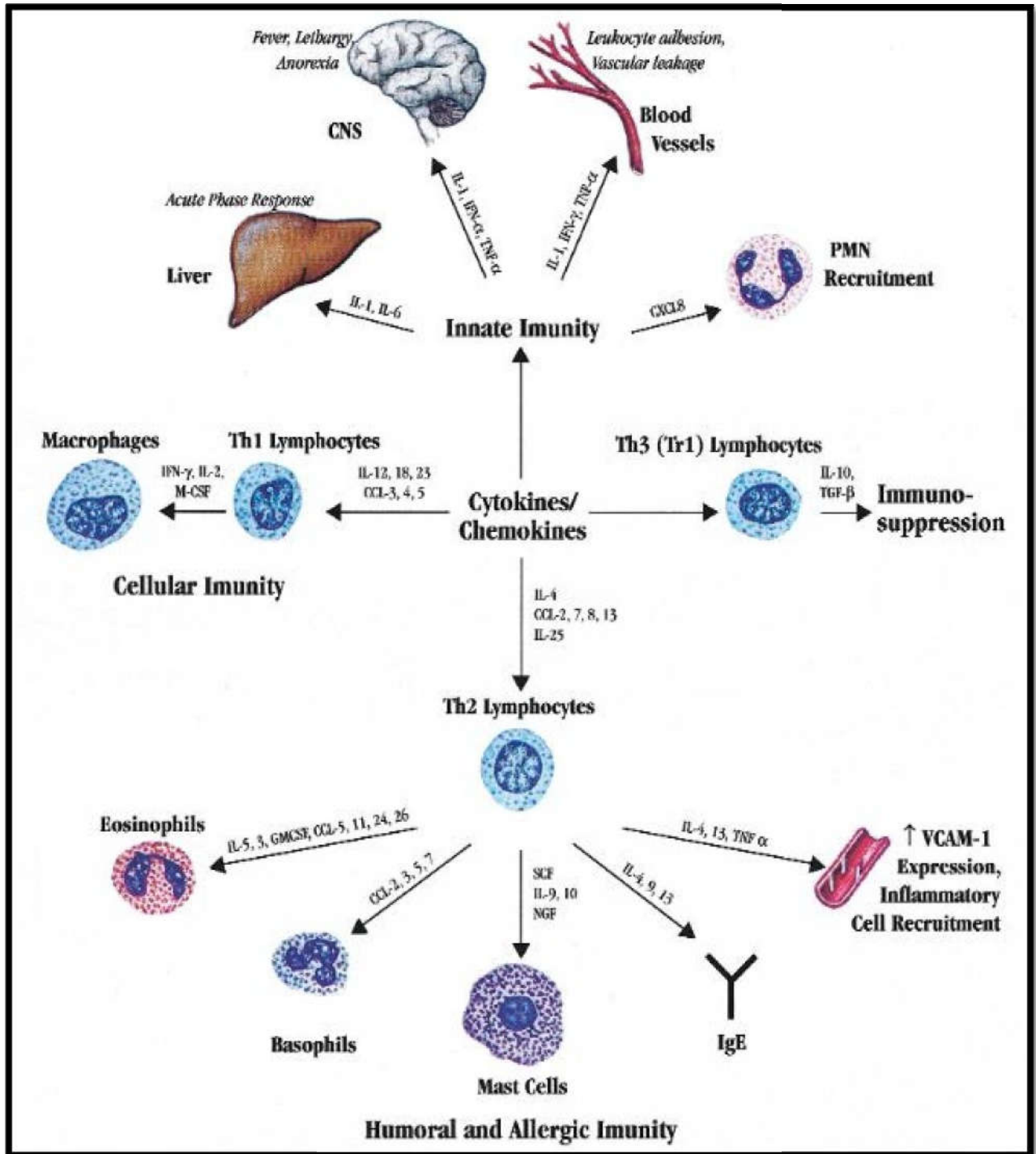


Figure04: Les cytokines/chimiokines et leurs différents rôles dans la réponse inflammatoire (Kuga et al., 1996).

2.2.2. Complément

L'un des premiers mécanismes de défense suite à l'entrée d'un agent pathogène est le système du complément (C). Il est constitué d'un ensemble de protéines solubles présentes

dans les fluides biologiques ou associées aux membranes qui se lient entre elles et qui favorisent l'élimination non spécifique des microorganismes,

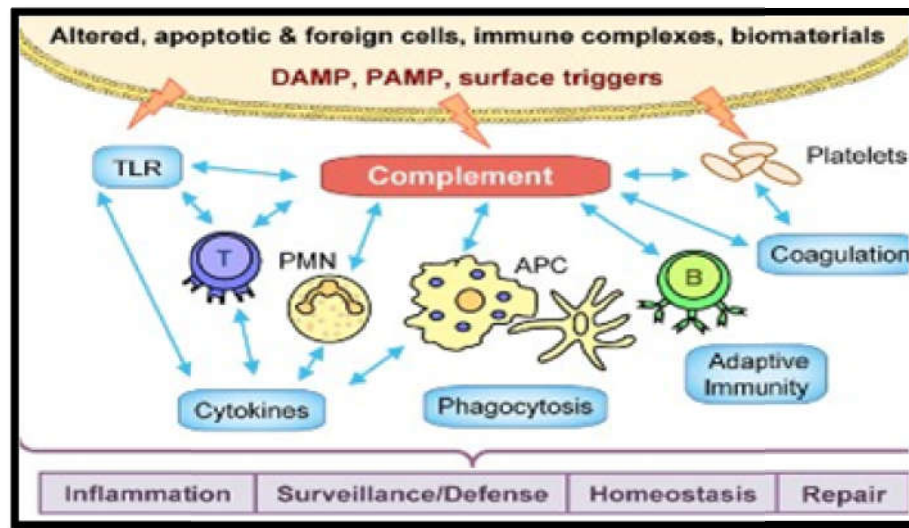


Figure05 : Le réseau du système du complément et son implication dans les processus cellulaires.
(Ricklin et Hambriss, 2013)

2.2.3. Immunoglobulines

Il existe cinq classes d'anticorps appelées immunoglobulines : IgG, IgM, IgA, IgD et IgE. Toutes ces classes ont la structure de base : quatre chaînes peptidiques (deux chaînes lourdes et deux chaînes légères) et elle diffère par leurs chaînes lourdes. Les immunoglobulines sont caractérisées surtout par leurs régions constantes (Fc) qui détermine les différentes fonctions effectrices lors de la fixation de l'antigène, par exemple la reconnaissance de l'antigène par l'IgM peut conduire à l'activation du complément alors que la reconnaissance par l'IgE avec le même antigène peut déclencher la dégranulation des mastocytes et l'anaphylaxie. IgG et IgE sont en général monomérique tandis que l'IgM sérique est pentamérique. l'IgA est présente dans le sérum surtout comme monomère mais dimère dans les sécrétions (Delves et al., 2008).

3. Réponse immunitaire

La réponse immunitaire est constituée de l'interaction d'un grand nombre de cellules et de facteurs solubles, qui proviennent de la réponse adaptative et innée (Malle, 2005).

3.1. Réponse immunitaire non spécifique (innée)

Intervient en première ligne et s'oppose aux agents infectieux en faisant appel à des médiateurs cellulaires (polynucléaires neutrophiles, monocytes/macrophages, système réticulo-endothélial, mastocytes, certaines cellules tueuses NK, ...) et humoraux (opsonines, système du complément, protéines de la cascade de la coagulation, cytokines d'origine monocyttaire et chemokines, composants de la phase aiguë de l'inflammation). Les cellules impliquées sont porteuses de récepteurs spécifiques de certains motifs moléculaires communs à différents micro-organismes : ainsi les récepteurs TOLL reconnaissent des motifs appelés PAMPS (**Omeyer,2005**).

3.2. Réponse immunitaire spécifique (adaptative)

Le développement d'une immunité adaptative vis-à-vis d'un (ou plusieurs) antigène(s) découle de la reconnaissance de celui (ceux)-ci par des lymphocytes B(réponse humorale) ou T(réponse cellulaire), dotés de récepteurs spécialisés, interaction qui entraîne leur prolifération et leur différenciation en lymphocytes B et T effecteurs. Dans le cas des lymphocytes T, qui ne peuvent voir l'antigène que sous forme de peptides associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I ou de classe II exprimées à la surface de cellules « présentatrices » l'étape de reconnaissance implique donc également ces cellules présentatrices et plus particulièrement les cellules dendritiques(**Chatenoud et Bach,2002**).

L'immunité adaptative va permettre de conserver cet antigène en mémoire grâce à la persistance de lymphocytes spécifiques de celui-ci après son élimination. Une infection ultérieure entraînera alors une réponse plus rapide et plus intense, appelée réaction "anamnésique" ou réponse "secondaire"(**Guillermou, 2001**).

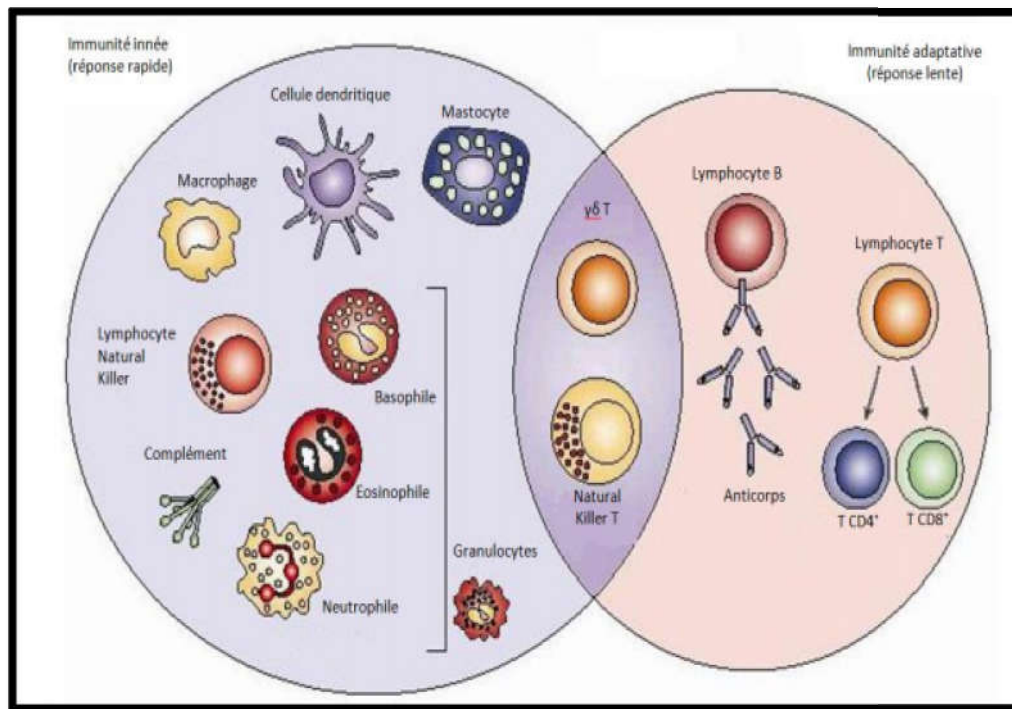


Figure06: Mécanisme d'action du système immunitaire (Bensa, 2005)

II. Système lymphatique

Le système lymphatique est un réseau vasculaire du transport des graisses intestinales. Il participe à la surveillance immune et permet le maintien de l'homéostasie tissulaire, il regroupe à la fois le réseau lymphatique et les organes lymphatique dans tout le corps et l'activation de la réponse immune lord d'une infection, il contribue également à la circulation des hormone et des nutriments et permet le drainage des excès de liquide au niveau des tissus (Barbara et al.,2017).

La lymphe circule à sens unique vers le cœur grâce à la contraction des muscles squelettiques et la présence de valvules qui évitent le reflux. Les capillaires lymphatiques s'insinuent entre les capillaires sanguins et les cellules de tissu conjonctif. Lorsque les tissus présentent une inflammation, ils se percent d'orifices qui permettent de capter des particules issues d'agents pathogènes, ces derniers rejoignent la circulation sanguine et se répandent dans l'organisme, les capillaires se réunissent en vaisseaux collecteurs, de structures analogue à celle des veines et suivent un trajet parallèle à celui de la circulation sanguine, les vaisseaux se rejoignent et forment des troncs lymphatiques qui déversent en finalités la lymphe dans la circulation veineuse au niveau du cou. Le système lymphatique abrite un

grand nombre de cellules immunitaires, le tissu lymphatique est présent dans tout l'organisme et forme des nœuds (Descamps, 2010).

1. Le réseau lymphatique

Le système lymphatique du membre inférieur comprend deux réseaux de vaisseaux : le réseau superficiel et le réseau profond.

- **Le réseau lymphatique superficiel**

Satellite du réseau veineux superficiel, il draine les téguments par l'intermédiaire de collecteurs lymphatiques. Le réseau lymphatique superficiel est divisé en deux courants lymphatiques saphéniens :

-le grand courant lymphatique saphénien, composé de collecteurs lymphatiques qui suivent la veine saphène interne depuis le pied pour rejoindre les nœuds lymphatiques inguino-fémoraux superficiels. Il draine l'ensemble de la cuisse, de la jambe et du pied, à l'exception de la face postéro-latérale de la jambe, du bord latéral du pied et du talon (Christelle, 2011).

-le petit courant lymphatique saphénien, composé de collecteurs lymphatiques qui cheminent le long de la veine saphène externe jusqu'aux nœuds lymphatiques poplités superficiels. Il draine la face postéro-latérale de la jambe, la moitié postérieure du bord latéral du pied et du talon (Christelle, 2011).

- **Le réseau lymphatique profond**

Satellite du réseau veineux profond, il draine la lymphe qui s'est formée dans les os, les articulations, les muscles, les aponévroses, les vaisseaux, les nerfs et le tissu conjonctif du membre inférieur situé sous l'aponévrose. Le réseau lymphatique profond est formé d'une voie principale et des voies accessoires :

-la voie principale est composée de collecteurs lymphatiques qui accompagnent le trajet des troncs artériels. Il se dessine ainsi deux réseaux pour effectuer le drainage de la jambe (un pour la loge antérieure de la jambe et un pour la loge postérieure de la jambe) et un réseau pour permettre celui de la cuisse. Les collecteurs rejoignent les nœuds lymphatiques poplités profonds, puis le lymphocentre inguino-fémoral (Christelle, 2011).

-les voies accessoires sont composées de collecteurs lymphatiques qui suivent le trajet des vaisseaux obturateurs, fessiers et ischiatiques. Il existe donc une voie accessoire obturatrice afin de relier la chaîne ganglionnaire iliaque externe et deux voies accessoires fessière et ischiatique permettant de joindre la chaîne ganglionnaire iliaque interne (ou hypogastrique)(Christelle,2011).

2. Les organes lymphoïdes

2.1. Les organes lymphoïdes primaires

Les organes lymphoïdes primaires assurent la production de toutes les lignées cellulaires du système immunitaire et notamment les lymphocytes matures. La moelle osseuse et le thymus sont les deux organes lymphoïdes primaires chez l'être humain.

- **La moelle osseuse**

La moelle osseuse se situe à l'intérieur des os, on distingue la moelle osseuse rouge et la moelle osseuse jaune, la moelle osseuse rouge a une fonction immunitaire, elle est présente dans tous les os à la naissance puis régresse peu à peu au cours de la vie et remplacé par la moelle osseuse jaune. La moelle osseuse rouge est située dans l'os trabéculaire et plus précisément autour des trabécules qui sont les piliers de la structure osseuse. Les interstices formés par le réseau de trabécules sont remplis de cellules stromales et de cellules sanguines(Epinosa etChillet,2006 ; Guislaine et al.,2018).

- **Le thymus**

Le thymus est un organe encapsulé bilobé localisé dans le thorax, au-dessus du cœur entre les deux poumons, il se développe fortement lors de l'enfance (masse de 30 à 40 g) pour régresser à partir de la vie adulte, (Epinosa etChillet,2006).

2.2. Les organes lymphoïdes secondaires

Les organes lymphoïdes secondaires constituent des sites où se déroule la réponse immunitaire adaptative :

- **La rate**

La rate est l'organe lymphoïde secondaire le plus volumineux (environ 150 à 200 grammes), elle est de forme ovale et située dans l'hypocondre gauche. Elle est uniquement en relation avec la circulation sanguine, qu'elle filtre grâce à une forte vascularisation qui lui permet également d'assurer l'immunosurveillance des antigènes présents dans le sang. Au cours de la vie embryonnaire **(Guislaine et al., 2018)**.

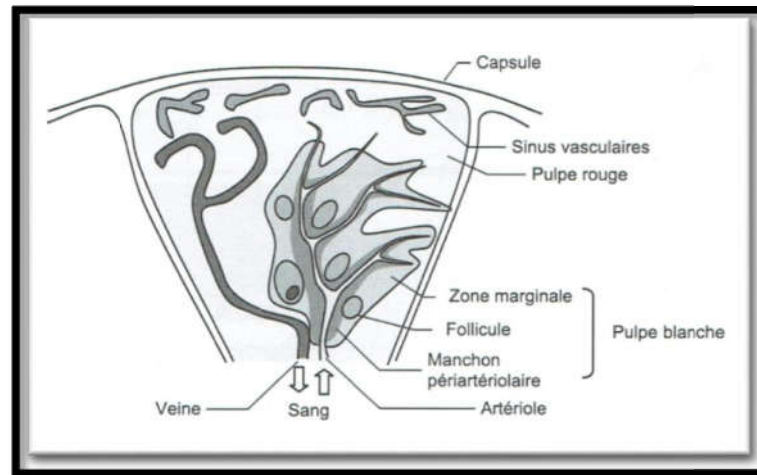


Figure07 : Structure de la rate (Espinosa et Chillet, 2010)

- **Les ganglions lymphatiques**

Les ganglions lymphatiques sont des organes lymphoïdes secondaires, capsulés qui ont un aspect arrondi ou réniforme de 1 à 15 mm chez l'homme. Des vaisseaux lymphatiques les relient pour former des chaînes ganglionnaires. Chaque ganglion possède un système lymphatique afférent développé et un seul réseau lymphatique efférent dispersés dans tout l'organisme afin de surveiller de nombreux territoires, ils drainent la lymphe émanant du liquide interstitiel qui baigne tous les tissus par leur lymphatiques afférents. **(Guislaine et al., 2018)**.

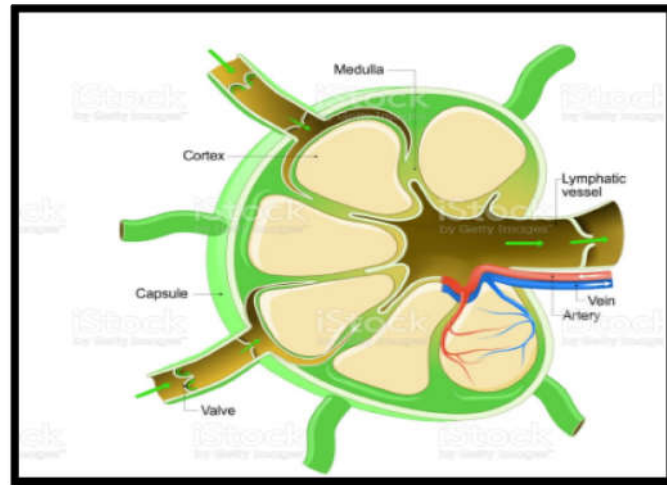


Figure 08:La structure d'un nœud lymphatique (Dirrickson,2007).

- **Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT)**

Les muqueuses sont particulièrement exposées aux micro-organismes et sont leurs principales portes d'entrée. De manière stratégique, elles sont l'objet d'une surveillance toute particulière de la part du système immunitaire. (Epinosa etChillet,2010).

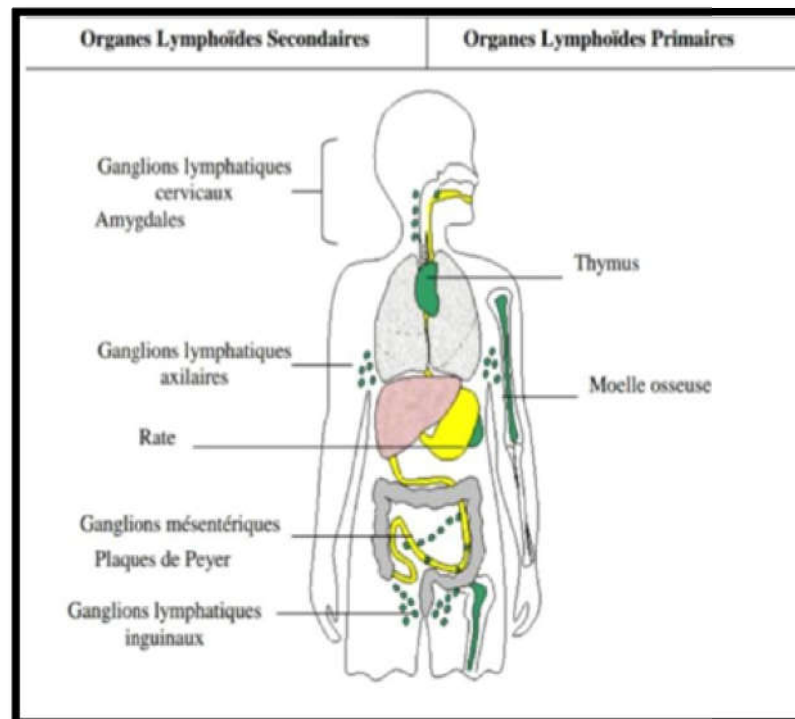


Figure 09 : Distribution des tissus lymphoïdes dans l'organisme(Bach et Chatenoud,2002).



Chapitre 2:

les lymphomes

1. Définition et historique

Les lymphomes sont des cancers du tissu lymphatique dans lesquels les cellules tumorales sont d'origine lymphocytaire ils se développent préférentiellement dans les ganglions lymphatiques (90% des cas) mais également en situation extraganglionnaire (10 % des cas environ) notamment dans les tissus riches en lymphocytes T tel que le tractus digestif, les amygdales, la muqueuse de l'intestin grêle, la rate, le foie, la moelle osseuse, les poumons et le thymus(**Hordé, 2016**).

Les lymphomes se développent quand une erreur survient au niveau de la synthèse des lymphocytes, conduisant à la production de cellules anormales. Celles-ci peuvent proliférer de deux manières : en se divisant plus vite que les lymphocytes normaux ou en vivant plus longtemps que ces derniers(**Alexandre et al., 2009**).

Il existe deux formes essentielles de lymphome, le lymphome Hodgkinien et le lymphome non Hodgkinien, la forme la moins habituelle est le lymphome hodgkinien qui a pris le nom du médecin anglais **Thomas Hodgkin**, qui l'a décrit pour la première fois, cet ancien anatomopathologiste, qui travaillait sans l'aide d'un microscope, a reconnu cette affection chez plusieurs patients(il a remarqué chez 6 patients une augmentation indolore du volume des ganglions et de la rate, 3 adénopathies étaient inflammatoires d'origine tuberculose et le dernier avait montré un type de prolifération différent des deux cas d'où le terme « non-hodgkinien » attribué dès lors à toutes les autres proliférations), et à décrit pour la première fois les caractéristiques anatomiques de la maladie en 1832 (**Kindt et al.,2008**).

2. Lymphome hodgkinien

2.1 . Définition

C'est une prolifération cellulaire maligne représentant une affection néoplasique du tissu lymphoïde, dans laquelle la présence de cellules de Sternberg et Reed (RS) au sein d'un environnement de lymphocytes et parfois d'un granulome(**Razi et Afoutni,2016**).

Les caractéristiques antigéniques de la cellule de RS ont fait l'objet de nombreuses études. Bien qu'il n'en ressorte pas de phénotype uniforme (mise en évidence de différents profils phénotypiques en fonction des groupes histologiques) certains traits sont fréquemment retrouvés. La cellule de RS exprime des antigènes habituellement présents dans les cellules

lymphoïdes activées : le CD30 (Ki-1), le CD 25 (chaîne alpha du récepteur à l'interleukine 2), le CD71 (récepteur de la transferrine) et HLA-DR (1a). Les marqueurs myéloïdes ne sont habituellement pas détectés à l'exception du CD15 (Leu M1), retrouvé à la surface d'une grande proportion d'échantillons. La cellule de RS est souvent dépourvue de marqueurs lymphocytaires spécifiques de lignées(Seitz et al., 2000 ; Mushen et al., 2010).

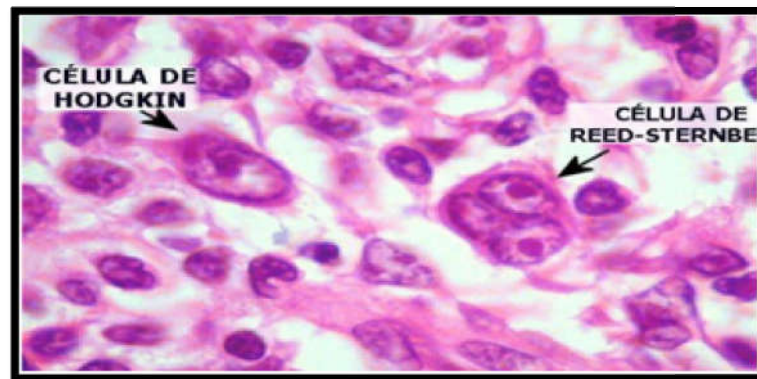


Figure 10: Cellule de Reed-Sternberg (noyau bilobé, volumineux nucléoles) (Yaker,1983).

La maladie de Hodgkin se localise le plus souvent dans les territoires ganglionnaires (périphériques) ces lésions portent sur la région cervicale, axillaire, inguinale, les lésions de la maladie de Hodgkin sont fréquemment retrouvées dans la rate (40% des cas) mais le foie et la moelle osseuse peuvent également présenter des lésions hodgkiniennes plus rarement, la peau, les voies respiratoires et le tube digestif sont susceptibles d'être atteints(Yaker,1983).

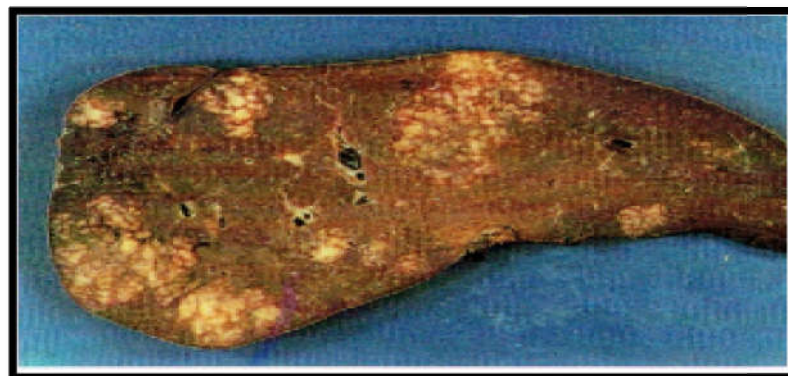


Figure 11: Lymphome malin hodgkinien (rate) (Yaker,1983).

Parenchyme splénique siège de multiples foyers néoplasiques blanchâtre résultant de micronodules souvent confluentes

2.2. Epidémiologie

La maladie de Hodgkin s'observe à tout âge avec toutefois deux pics d'incidence à 30 et 65 ans, en Algérie nous avons relevé par ailleurs un 3^{ème} pic, les différentes études épidémiologiques font ressortir une prédominance masculine de l'incidence de l'affection aux âges extrêmes de la vie, l'étiologie virale a été évoquée, mais aucune preuve n'a pu être apportée chez l'homme bien que le virus Epstein Barr reste, pour certains, une cause vraisemblable (Yaker,1983).

2.3. Classification du lymphome de hodgkin (LH)

Pour que le diagnostic d'un lymphome hodgkinien soit complet, il est nécessaire d'établir son stade et son type. Ces informations essentielles pour déterminer le rythme d'évolution de la maladie et la prise en charge thérapeutique la plus appropriée. Pour bien préciser les différents types de LH, l'anatomopathologie a fondé deux classifications, selon le bilan d'extension (détermination du stade) et selon le type histologique (Yaker,1983).

- **Classifications selon le bilan d'extension**

Le stade est le terme utilisé pour décrire le degré d'extension de la maladie dans l'organisme. L'évolution du lymphome hodgkinien est divisée, selon la classification d'Ann Arbor de 1970 - Modifications dites « de Cotswolds », en quatre stades : les stades I et II sont localisés alors que les stades III et IV sont considérés comme avancés (Yaker,1983).

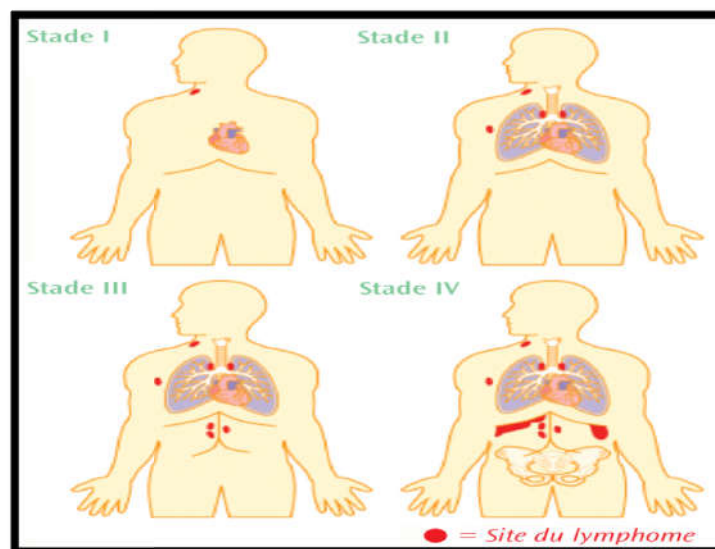


Figure 12 : Les sites du lymphome hodgkinien dans l'organisme pour chaque stade (El Cheikh et Sclab, 2014).

- **Classifications histopathologiques**

La classification real divise le LH en deux groupes principaux selon les types de cellules observée au microscope. La maladie de Hodgkin classique se divise en quatre sous-types selon l'apparence des cellules cancéreuses au microscope (ce que l'on appelle l'examen histologique de la tumeur). Le type de cellules présentes, le motif selon lequel les cellules normales et anormales sont disposées ainsi que leur apparence, sont des éléments utilisés pour classifier la tumeur (**Hordé,2016**).

Il existe 4 types au sein du groupe classique, tous ces types contiennent des cellules anormales appelées cellules Reed-Sternberg(**Yaker, 1983**) :

- ✓ Type à prédominance lymphocytaire (LHc-PL).
- ✓ Type scléronodulaire(LHc-SN).
- ✓ Type à cellularité mixte (LHc-CM).
- ✓ Type à déplétion lymphocytaire (LHc-DL).

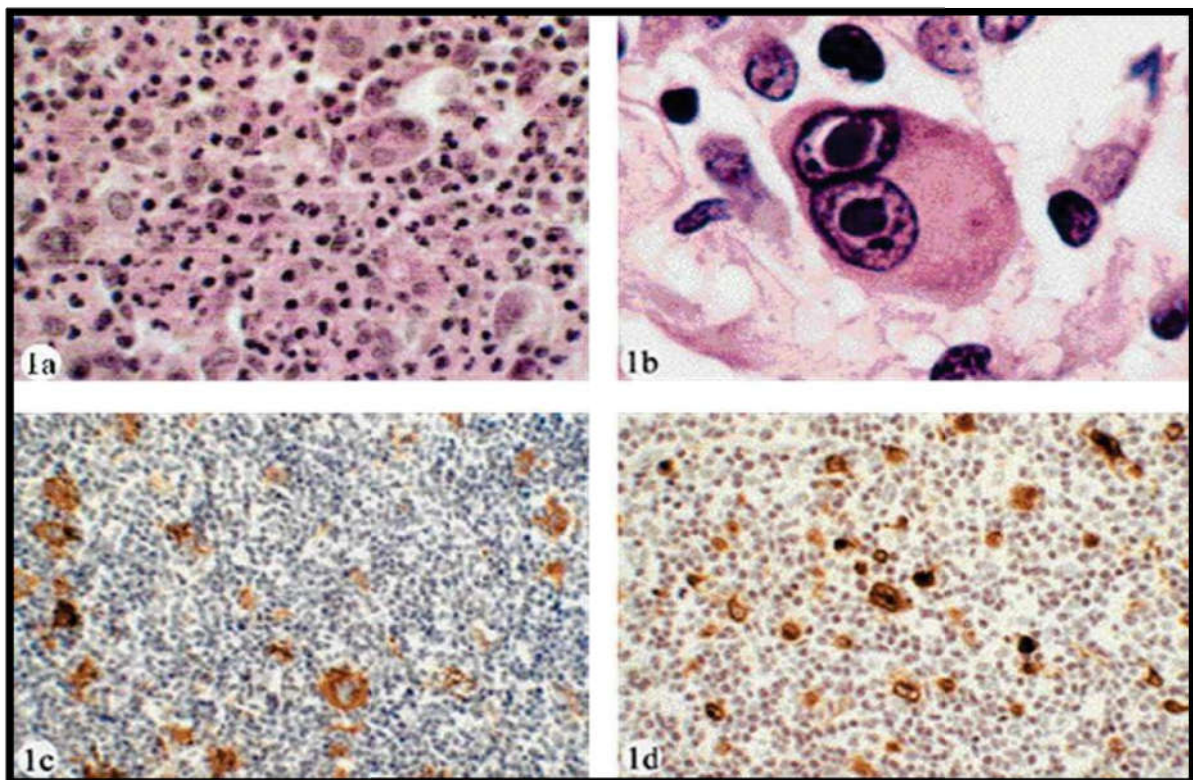


Figure 13 : Maladie de Hodgkin classique(Gaulard et Brousse, 2002).

Présence de cellules anormales de type hodgkin et Reed-Sternberg au sein d'un granulome inflammatoire,
 (1a et 1b) :les cellules tumorales expriment CD30 (marquage membranaire et cytoplasmique des cellules tumorales x 200) (1c) et (x 200 marquage nucléaire en noir) (1d).

2.4. Physiopathologie du lymphome hodgkinien

La démonstration que toutes les cellules tumorales portent des réarrangements des gènes des immunoglobulines avec présence par ailleurs des mutations somatiques caractéristiques des lymphopénies B traduit le fait que ces cellules sont originaires des centres germinatifs du ganglion. Dans une proportion notable de cas, ces mutations somatiques sont caractérisées comme défavorables, ce qui aurait dû conduire à l'élimination par apoptose de ces cellules, cette non-élimination est à l'origine dans certains cas, de la transformation maligne de ces lymphocytes B. Des études récentes ont pu démontrer que les cellules tumorales étaient caractérisées par une modification très importante du profil normal d'expression génique, la plupart des gènes normalement exprimés dans les lymphocytes B ne le sont plus, alors que de nombreuses voies de transduction ou de transcription sont dérégulées (Sennour, 2017).

3. Lymphome non hodgkinien (LMNH)**3.1. Définition**

Les LMNH font partie de syndromes lymphoprolifératifs. Ce sont un groupe hétérogène de tumeurs liées à une multiplication anormale, monoclonale et maligne des cellules lymphoïdes. Ces cellules comprennent les lymphocytes B et T, et rarement les cellules NK. Ainsi beaucoup de LMNH sont interprétés comme la prolifération d'une variété de cellules lymphoïdes apparaissant au cours des réponses immunes (Jaffe et al., 2007).

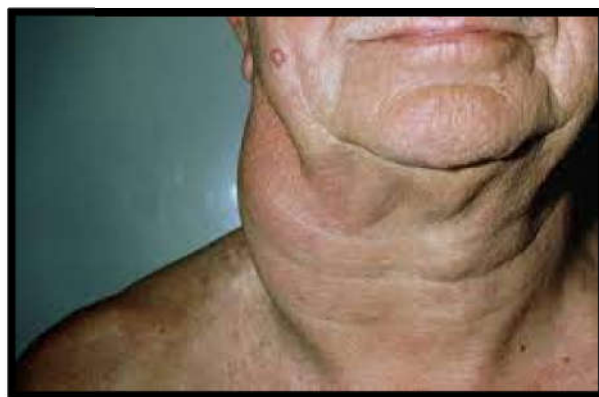


Figure 14 : lymphome Non Hodgkinien(ADP) : adénopathie cervicale, figure montre des ganglions lymphatiques augmentés de volume sur la région de la mâchoire d'un patient (Yaker, 1983).

3.2. Épidémiologie

Au début des années 1990, des rapports ont indiqué que l'incidence des lymphomes nonhodgkiniens évoluent rapidement au cours du temps et ce partout dans le monde. Actuellement, les LNH sont devenus l'hémopathie maligne la plus fréquente, elles se situent au 8^{ème} rang descancers en Europe, en Amérique du nord et en Australie (**Gisselbrecht, 2009**).

Ces dernières années, une augmentation constante des LNH fut observée avec une fréquence relative de 12 à 15 cas pour 100.000 habitants avec une augmentation de 5 à 10 % par an. L'incidence de chaque type de lymphome peut varier mais de façon minime d'un pays à l'autre(**Boudjerra, 2013**).

3.3. Facteurs de risque des LNH

-Facteurs immunologiques :(**Wang et al., 2015**)

- transplantation d'organe
- Déficits immunitaire
- Maladies auto-immunes

-Facteurs familiaux :Le rôle de l'hérédité a été confirmé avec une augmentation de risque de plus de 50% (**Bosly et Coiffier,1997**).

-Facteurs génétiques : (**Bull, 1999**)

- Certains polymorphismes des gènes du Tumor Necrosis Factor (TNF) et de l'interleukine 10 sont associés à un risque accru de développer des lymphomes
- Rôle de Nuclear Facteur kappa B (NFkB) et d'autre gène impliqué dans les mécanismes de réparation de l'ADN.
- 30 à 40 % ont une translocation impliquant le gène Bcl-6
- 30% montre un réarrangement du gène Bcl-2
- Réarrangement de c-muc

- Certaines infections : (Tableau 03)

Tableau 03:Rôles des agents infectieux (Zykovaetal., 2018)

Agents infectieux	Type de lymphome	Rôle
Le virus d'Epstein Barr (EBV)	Lymphome burkit Lymphome T /NK Lymphome de Hodgkin	Impliqué dans les lymphoproliférations au cours des déficits immunitaires congénitaux (syndrome de Purtillo) ou acquis
Le humain T-celle leukemia virus -1 (HTLV-1)	Leucémie-lymphome T de l'adulte (ATL)	Le virus ne comporte aucun oncogène et n'a pas de site d'intégration préférentiel, son pouvoir leucémogène est liés à des protéines de régulation en particulier Tax, qui stimule la transcription des gènes viraux mais aussi des gènes cellulaires
Le virus humain herpès 8 (HHV-8)	Lymphomes primitifs des séreuses	Rôle directe
Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	Lymphome B	C'est le principal facteur étiologique des cryoglobulinémie mixtes de type 2, vascularites et systémiques avec une cryoglobuline composée d'un mélange d'IgG polyclonales et d'une IgM monoclonale à activité anti -IgG. rôle indirect
La bactérie Hélicobacter pylori (HP)	Lymphome MALT	L'infection chronique de l'estomac.

3.4. Classification

3.4.1. Classification selon le type

3.4.1.1. Les lymphomes B

- **Lymphomes lymphocytiques**

Très proche des leucémies lymphoïdes chronique(LLC), dont ils sont parfois indiscernables, les lymphomes lymphocytiques représentent un groupe hétérogène. L'anomalie la plus caractéristique de ce groupe est probablement la délétion 14q(10), il s'agit d'une délétion interstitielle du chromosome 14, Del(14) (q23 ; q32). Celle-ci peut être associée à une trisomie 12, qui dans ce contexte est très habituellement secondaire résultant d'une évolution clonale (**Bastard,2003**).

- **Lymphomes à cellules du manteau**

Il s'agit d'une maladie rare et de mauvais pronostic, autre fois dénommée lymphome à lymphocytes de différenciation intermédiaire ou lymphome centrocytique de diagnostic histologique parfois difficile caractérisé par la présence d'une translocation t(11 ;14) (q13 ; q32), cette translocation implique les gènes d'immunoglobuline d'une part et le gène de la cycline D1 d'autre part (**Bastard, 2003**).

- **Lymphomes de Burkitt**

Lymphomes très agressifs, ils font partie chez l'enfant des cancers pour lesquels les plus fort taux de guérison peuvent être obtenus à condition d'utiliser une chimiothérapie extrêmement lourde. Les résultats thérapeutiques restent beaucoup moins bons chez l'adulte (**Bastard, 2003**).

- **Lymphomes diffus à grandes cellules**

Il s'agit d'un groupe hétérogène. Ces lymphomes sont associés dans 50% des cas environ à une translocation chromosomique récurrente correspondant probablement à l'évènement initial responsable du développement de la tumeur. Il peut s'agir d'une translocation 14 ;18 dans environ 20% des lymphomes diffus à grandes cellules (**Bastard, 2003**).

- **Lymphome des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT)**

Ces tumeurs sont essentiellement localisées aux glandes salivaires ou lacrymales, à la thyroïde ou à la muqueuse gastrique, dans ce dernier cas le développement du lymphome est étroitement lié à la présence d'un germe, *Helicobacter pylori* dont l'éradication précoce et totale peut suffire à amener une rémission complète du lymphome (**Bastard, 2003**).

3.4.1.2. Les lymphomes T

- **Lymphomes lymphoblastiques**

Correspond aux proliférations des cellules blastiques de phénotype Tdt+, CD1a+/-, CD10+/-, CD4-/CD8- ou CD4+/CD8+ avec une présentation médiastinale chez le sujet jeune et la possibilité d'une atteinte médullaire (**Gaulard, 2013**).

- **Lymphomes T angio-lymphoblastiques**

Initialement décrit comme une affection dysimmunitaire et désormais considéré comme lymphome T. Il réalise une prolifération polymorphe constitué de cellule tumorales de taille moyenne de phénotype T $\alpha\beta$ +, CD4+, exprimant souvent CD10 et les marqueurs des cellules T helper folliculaire (TFH) dont elles dérivent mêlées de nombreuses cellules réactionnelles comme les éosinophiles, les plasmocytes et les cellules folliculaires dendritiques et s'accompagne d'une hyperplasie des veinules post-capillaires (**Gauhard, 2013**).

- **Lymphomes à grandes cellules anaplasiques**

Correspondent à des proliférations de cellules de grande taille au noyau réiniforme ou en fer à cheval infiltrant préférentiellement les sinus exprimant uniformément l'antigène CD30 (**Gauhard, 2013**).

3.4.2. Classification topographique d'Ann Arbor

Cette classification est basée sur le nombre de territoires ganglionnaires atteints, l'existence ou non de localisations ganglionnaires à la fois sus et sous diaphragmatiques, la présence ou non d'une ou plusieurs localisations extra ganglionnaires. Le stade est globalement un bon facteur pronostique et les malades ayant un stade (I) ont toujours une

survie plus longue que les patients ayant un stade (IV). Cette fréquence du stade (IV) et (III) est imputable au retard du diagnostic (Varet, 2002).

Tableau 06: Classification Ann Arbor des lymphomes non hodgkiniens (Varet, 2002).

Stade I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire sus ou sous diaphragmatique.
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme.
Stade III	Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme.
Stade IV	Atteinte viscérale à distance d'un groupe ganglionnaire (médullaire, hépatique, pulmonaire...).

Le stade d'Ann Arbor est complété de : (Lefrère, 2002).

- La lettre A : en l'absence des signes généraux d'évolutivité (fièvre, hypersudation nocturne, amaigrissement de plus de 10 %).
- La lettre B : si présence d'au moins un signe général.
- La lettre E : si atteinte extra-ganglionnaire contigue à une atteinte ganglionnaire

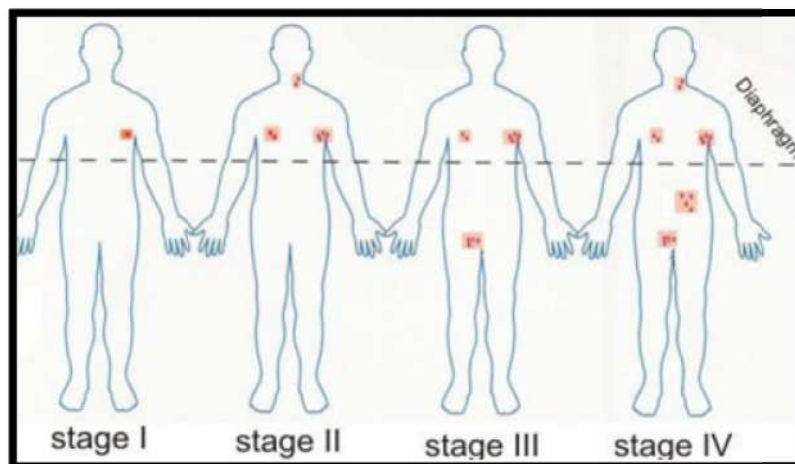


Figure 17 : Lymphome non hodgkinien dans l'organisme pour chaque stade (Lefrère, 2006).

4. Diagnostic

-Diagnostic des lymphomes non hodgkinien

Le diagnostic positif repose sur la biopsie d'un échantillon tumoral. Lorsqu'un lymphome est suspecté, il est essentiel que tous les prélèvements (ganglions, biopsie d'une masse extra-ganglionnaire, biopsie médullaire) soient réalisés.

Une analyse histologique et immunohistochimique sur le fragment fixé au formol sera pratiquée. Des études cytogénétiques et moléculaires, lorsqu'elles sont nécessaires, permettent d'identifier certaines translocations ou l'existence d'un génome virale (**Molina et al.,2011**).

-Diagnostic des lymphomes hodgkinien

Le diagnostic de lymphome de hodgkin est le plus souvent évoqué devant un tableau de poly-adénopathies superficielles qui sont par ailleurs symptomatiques. Elle est révélée par une ou des adénopathies indolores, molles, et localisées au niveau cervical ou sus claviculaire dans 80% des cas de manière fortuite dans 10% des cas. Par exemple lors de découverte d'un élargissement du médiastin du décours d'une radiographie du thorax ou à l'occasion de signes compressifs (toux, dyspnée, douleurs). Enfin dans 10à20% des cas, la maladie est révélée par des signes généraux, tels que la fièvre, un amaigrissement, des sueurs nocturnes ou un prurit (**Fermé et Reman, 2004**).

Le diagnostic du lymphome est assez difficile : l'apparition d'une grosseur appelée adénopathie au niveau d'un ganglion (du cou, des aisselles ou des aines) ou d'un organe, une perte de poids, la fièvre, des sueurs ou une asthénie sont des signes qui peuvent accompagner la présence d'un lymphome. C'est avec une description des signes ou des informations cliniques (interrogatoire) ou d'autres examens tels que l'examen clinique, examen anatomopathologique, examens radiologiques, bilan biologique, qu'on peut le diagnostiquer (**Hordé, 2016**).

- Examen clinique

L'examen clinique comporte notamment un examen soigneux des aires ganglionnaires superficielles, avec mesure des lésions accessibles, la recherche d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie. des localisations extra-ganglionnaire doivent aussi

recherchées, notamment cutanées, ORL, neurologiques, digestives ou testiculaires(Berrebi, 2009) .

-Examen biologique

Il est nécessaire de faire les examens permettant d’identifier une maladie infectieuse parmi ces examens on trouve :

- L’hémogramme
- Le frottis sanguin
- Les signes inflammatoires
- Le bilan biochimique
- L’immunophénotypage
- Le bilan sérologique

-Examen anatomopathologique

Le diagnostic de lymphome repose sur l’analyse histologique d’une biopsie du site atteint réalisée au bloc opératoire sous anesthésie, en cas de biopsie ganglionnaire, même si une ponction cytologique a pu l’évoquer fortement , la biopsie doit être chirurgicale et retirer une adénopathie entière , le plus souvent au niveau cervical, la biopsie ganglionnaires la ponction à l’aiguille fine du ganglion restent les meilleur moyens de diagnostic car l’analyse au microscope permettra non seulement de confirmer le diagnostic mais surtout de déterminer le type histologique (Goldman et Schafer, 2013) .

5. Traitement

Tableau07 : Méthodes de traitements couramment utilisées (Brauchbar ,2016).

La radiothérapie	La chimiothérapie	Traitement aux anticorps
Consiste à utiliser des rayonnements à haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses car les ces cellules sont très sensibles aux rayonnements	Par l’utilisation des médicaments, ces médicaments sont transportés par la circulation sanguine et atteignent les cellules cancéreuses et inhibent leurs divisions.	Les anticorps ont une action spécifique sur les cellules cancéreuses, sont généralement administrés par perfusion ils se collent à la surface des cellules malignes

Il nécessaire d'administrer des doses répétées de façons successive afin de détruire les cellules ciblées, la chimiothérapie est administrée le plus souvent dans le cadre de cycles ; chaque période de traitement est suivie par une phase de repos et de récupération pendant laquelle aucun médicament n'est administré. Les périodes de traitement suivies des intervalles de repos constituent ce que l'on appelle « une cure de chimiothérapie » ou (cycle de chimiothérapie). Les cycles de chimiothérapie varient selon des facteurs tels que le stade de maladie, le type de lymphome, les médicaments utilisés, la réponse obtenue au traitement ainsi que la nature et la sévérité des effets indésirables. Les médicaments sont administrés d'après la chimiothérapie retenue, soit par voie orale (sous forme de pilules ou de comprimés) ou injectés par voie intraveineuse ou intramusculaire ou sous –cutanée (**Garban et al., 2003**).

Tableau08 : Traitement des deux types de lymphome non hodgkinien(LMNH) (**Brice, 2011**).

Type de LMNH	LMNH agressifs	LMNH indolents
Forme la plus fréquente	Lymphome diffus à grandes cellule B	Lymphome folliculaire
Evolution clinique	Rapidement et progressive	lente
Traitement	-le traitement est initié dès le diagnostic. -le traitement de référence repose sur une immunochemiothérapie qui associe une polychimiothérapie (le plus souvent de type CHOP) à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab).	-Une abstention thérapeutique avec surveillance peut être initialement proposée chez les patients qui ne présentent pas de symptômes et dont la maladie est peu évoluée. -le traitement de référence repose sur une immunochemiothérapie qui associe une polychimiothérapie(le plus souvent de type CHOP) à un anticorps monoclonal anti-CD20.

Chapitre 3:

Lymphomes de Burkitt

1. Définition et Historique

Le lymphome de Burkitt est un cancer appartenant au groupe des lymphomes malins non Hodgkiniens (LMNH) caractérisé par la prolifération monoclonale lymphoblastique de cellules B particulières appelées cellules de Burkitt (Segbena et al., 1997).

Il a été décrit en 1957 par Denis Burkitt (chirurgien anglais) celui-ci a constaté la survenue très fréquente de lymphosarcome de la mâchoire chez l'enfant en Afrique, à Kampala (Ouganda). Il n'est pas resté longtemps limité au continent africain car des cas ont été rapportés en Europe et en Amérique (Burkitt, 1958). Il a constaté que des enfants présentant des visages grossièrement déformés, avec des lésions touchant un ou deux côtés du visage et les mâchoires supérieures et inférieures parfois accompagnées d'une proptose, il a noté que certains enfants présentaient d'énormes masses abdominales accompagnées d'une maladie des os du visage bien qu'il n'y ait généralement pas d'attente des ganglions lymphatiques, cette tumeur maligne d'abord considérée comme un sarcome s'est ensuite révélée être un lymphome qui a été reçu le nom de lymphome de Burkitt, la tumeur la plus fréquente chez les enfants africains (Ferry, 2006).



Figure 18 : Lymphosarcome de la mâchoire (Joab, 1999).

La connaissance du lymphome de Burkitt a été renforcée par les données de l'immunologie, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire. Au début des années 80, l'épidémiologie du lymphome de Burkitt dans les pays occidentaux est modifiée par l'émergence de l'infection par le VIH. On constate une augmentation de la fréquence de ces

lymphomes au sein de la population infectée par le VIH qui constitue une nouvelle source d'étude pour ce lymphome (**Doll et al., 1982 ; Ziegler et al., 1982**).

2. Epidémiologie

Le lymphome de Burkitt est une tumeur solide maligne rare touchant surtout les enfants africains mais qui peut atteindre les adultes habitants d'autres zones géographiques, comme l'Amérique, il représente 35 à 50 % des LMNH de l'enfant et de 21% des LMNH de l'adulte. Il s'agit de la première pathologie maligne humaine dans laquelle le rôle étiologique d'un virus EBV (virus Epstein Barr) a été démontré, puis d'autres virus ont été associés à des lymphomes chez l'homme : l'HTLV-1, L'HHV8, VHC,VIH (**Carpenteretal.,2008**).

L'incidence du lymphome de Burkitt varie considérablement selon les régions du globe : 36,1 cas par million d'enfants en Ouganda, 18 par million au Nigeria, 1,7 par million à Bamako, 0,5 par million en Angleterre, c'est la première tumeur maligne de l'enfant en Afrique sub-saharienne: Elle y représente en effet 30 à 60% des cancers de l'enfant(**Bernard, 1981 ; Brousse et al.,1986**).

L'Organisation Mondiale de la Santé(OMS) a classé les LB en trois formes (**Brady et al. 2007**).

a) Une forme endémique

Cette forme de LB est très fortement associée à l'EBV (98 à 100% des cas). Cliniquement, elle se manifeste par des tumeurs des mâchoires mais également par des tumeurs de la cavité abdominale (reins, tractus gastro-intestinal et ovaires) elle survient essentiellement chez les enfants de 4 à 7 ans. elle est prédominante chez les garçons avec un ratio homme / femme de 2/1(**Blum et al., 2004**).

b) Une forme sporadique

Décrite dans le reste du monde et complètement indépendante des conditions climatiques et des zones géographiques, elle représente 1 à 2% des lymphomes de l'adulte et plus que 40 % des lymphomes de l'enfant aux USA et en Europe de l'ouest, elle cible majoritairement les jeunes hommes (ratio homme / femmes de 2.3/1 aux Etats-Unis et de 3.71/1 en France) elle est associées à l'EBV dans 15 à 20% des cas(**Brady et al., 2007 ; Kelly et Rickinson, 2007**).

c) Une forme associée au syndrome d'immunodéficience

Survenant chez les patients infectés par le VIH. Cette forme est associée avec EBV dans 30 à 40% des cas. La plupart de ces lymphomes sont associés à l'EBV présentent une latence de type I. Toutefois, certains cas de latence de type III ont également été observés (Brady et al., 2007).

Tableau09 : Principales caractéristiques des lymphomes de Burkitt (Ribrag et al., 2012).

Forme	Endémique	Sporadique	Associée aux VIH
Incidence	5-15 pour 10 ⁵ sujets /an	2-3 pour 10 ⁶ sujets / an	25-35% CD4+ > 200
Age	Enfant >> Adulte	Enfant >> Adulte	Adulte
Localisation	Extraganglionnaire	Extraganglionnaire	Extraganglionnaire
Envahissement Médullaire	10%	30%	30%
Envahissement SNC	20-30%	20-30%	20-10%
Présence de L'EBV	>90%	10-30%	20-40%
Anomalie de C-myc	80% t(8 ;14), 15% t(2 ; 8) ,5% t(8 ; 22) dans les 3 types		

3. Symptômes de la maladie

Le lymphome de Burkitt se manifeste par les symptômes suivantes : une adénopathie périphérique (cervicale , sus claviculaire le plus souvent) dans 10% de cas par des adénopathies médiastinales et sous diaphragmatiques découvertes sur une radiographie thoracique systémique ou à l'occasion de signes de compression (toux , dyspnée , douleur) des signes généraux , tels qu'une fièvre d'origine inconnue >38 °C, sueurs nocturnes (nécessitant un changement de vêtements de nuit), perte inexplicable de poids (amaigrissement) de plus de 10 % en 6 mois et plus rarement prurit ou douleur à l'ingestion d'alcool ; autre symptômes : Hépatomégalie et/ou splénomégalie (Hélène, 2008).

4. Données anatomopathologiques

Le lymphome de Burkitt classique présente un aspect morphologique, immunophénotypique, et cytogénétique spécifique.

4.1.Aspect morphologique

Il se manifeste par une prolifération monomorphe, homogène, d'architecture diffuse, les cellules tumorales sont cohésives, mêlées, cytoplasme rempli de corps apoptoliques, cellules de taille moyenne, avec un noyau arrondi ou ovalaire aux contours réguliers (**Petit, 2000**).

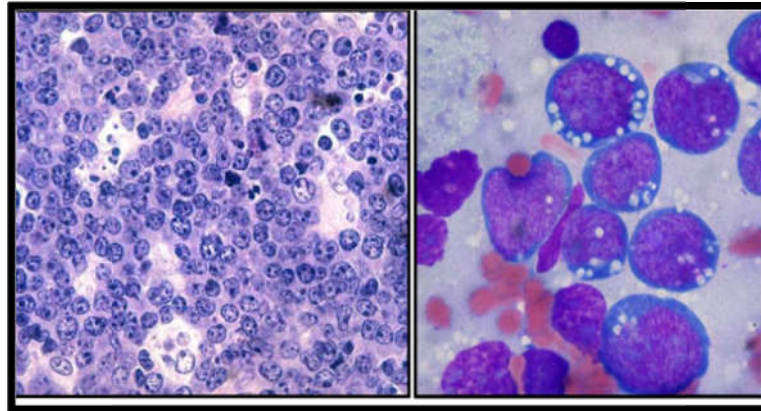


Figure 19 : Aspects cytologique du LB après coloration (**Hummel et al., 2006**).

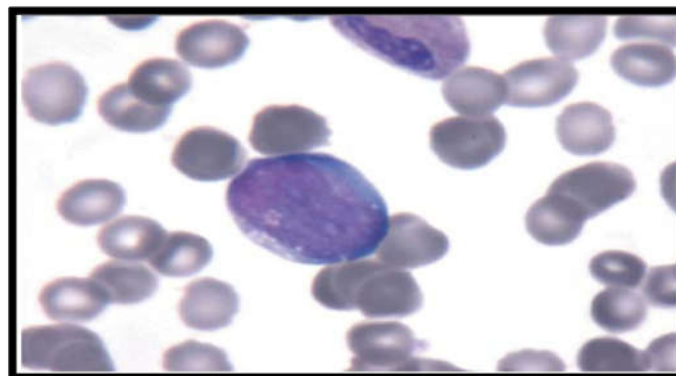


Figure 20 : Cellule néoplasique de lymphome de Burkitt associée au VIH présentant une taille moyenne avec plusieurs nucléoles et elle ne présente pas des vacuoles cytoplasmiques (**Ferry, 2006**).

4.2.Immunophénotypage

Les études immunohistochimiques montrent que les cellules du lymphome de Burkitt expriment les antigènes de différenciation des cellules de la lignée B : CD19, CD20, CD22, CD79a ainsi que CD10, en l'absence d'expression des antigènes de différenciation de la lignée T (CD3, CD5, CD7), le lymphome de Burkitt représente le premier syndrome lymphoprolifératif reconnu comme ayant un phénotype B monotypique caractérisé par l'expression à la surface des cellules tumorales d'une immunoglobuline de surface, une Ig M complète, plus rarement une chaîne lourde, les cellules tumorales expriment

exceptionnellement la molécule CD21 qui constitue un récepteur pour la fraction C3d du complément et pour la glycoprotéine d'enveloppe de l'EBV, et expriment peu les molécules d'adhésion ICAM1 (CD54), LFA-1 (CD11a/CD18), LFA-3 (CD58) **(Petit, 2000)**.

5. Diagnostic

Le diagnostic de confirmation du lymphome de Burkitt repose sur des examens anatomopathologiques et cytogénétiques. L'examen anatomopathologique permet d'établir les caractéristiques histologiques et immuno-histochimiques. L'examen cytogénétique permet de faire le diagnostic et de détecter certaines anomalies chromosomiques caractéristiques par la présence d'une translocation du gène MYC **(Bellan et al.,2010)**.

5.1. Cytologie

Il s'agit d'une technique simple et rapide qui permet l'obtention en quelques minutes d'un diagnostic préliminaire, après étalement, coloration des frottis et lecture au microscope **(Bellan et al.,2010)**. Elle est peu invasive avec une faible morbidité et réalisable en ambulatoire sans besoin d'une anesthésie générale **(Belaud et al.,2002)**. Elle constitue un examen de première intention. La sensibilité et la spécificité peuvent être revues à la hausse en améliorant la qualité des prélèvements **(Van et al., 2001)**. Mais cet examen reste insuffisant pour établir un diagnostic selon certains pathologistes, du fait de la faible quantité du matériel prélevé **(Brady et al.,2007)**.

5.2. Prélèvement biopsique

La biopsie de la masse tumorale ou de l'adénopathie, elle permet le diagnostic de certitude avec étude histologique, immunohistochimique (localisations exceptionnelles : ORL, testicules, ganglions) et idéalement une analyse cytogénétique. On peut se guider par différents moyens radiologiques pour la réalisation de la biopsie **(Koffi et al.,2010)**.

6. Traitement

6.1. La chimiothérapie

➤ Les drogues **(Ouédraogo,2013)**.

-Le cyclophosphamide est parmi les plus couramment utilisés, comme molécule de base dans le traitement de lymphome de Burkitt, seule ou en association à d'autres drogues. C'est un agent alkylant. Il agit sur l'ADN des cellules cancéreuses en formant des liaisons covalentes par l'intermédiaire de radicaux alkyls. Le spectre d'activité anti-tumorale est large et l'action

immunosuppressive est élevée. Ses effets secondaires sont principalement hématologiques de type neutropénie, thrombopénie et anémie.

-La méthotrexate : un analogue de l'acide folinique.

-La cytarabine : ou encore cytosine-arabinoside, un nucléoside pyrimidique de synthèse, elle a des propriétés proches de celles de méthotrexate.

-La doxorubicine : est un anticancéreux antibiotique de la famille des anthracyclines, c'est un agent intercalant à action cytotoxique en s'intercalant entre les paires de bases de l'ADN des cellules tumorales.

➤ **La chimiothérapie non intensive**

Elle consiste en l'administration d'une seule drogue ou de 3 drogues anti cancéreuses au plus, à des faibles doses. Elle est surtout utilisée dans les pays ne disposant pas de plateau technique adéquat pour assurer une gestion appropriée de la toxicité de la chimiothérapie anti-cancéreuse. Parmi les protocoles les plus connus, le protocole Malawiet et le protocole Sangaré (Koffi et al., 1997).

➤ **Polychimiothérapie intensive**

Elle est l'association de plusieurs drogues anticancéreuses à des fortes doses. Les effets secondaires du traitement sont majeurs, consistant particulièrement en des neutropénies sévères voire des aplasies médullaires. Jadis exclusivement en cours dans les pays du nord, ils sont en début d'essor en Afrique sous l'impulsion du groupe franco-africain de l'oncologie pédiatrique (GFAOP) (Ouédraogo, 2013).

6.2. Radiothérapie

La radiothérapie dans le lymphome de Burkitt n'a qu'une seule indication. En effet, seuls les patients avec une atteinte du système nerveux central peuvent bénéficier d'une radiothérapie de type IFRT de 36 à 45 Gy. Il suivra une greffe de cellules STEM (en cas de non rémission complète aux différents traitements) (Bonnet et al., 2015).

Chapitre 4:

L'immunomodulation

1. Généralités sur l'immunomodulation

L'immunomodulation est un processus qui altère le système immunitaire d'un organisme en interférant avec ses fonctions. Les résultats de cette interférence peuvent produire soit un effet immunostimulant qui assure l'amélioration des réactions immunes en impliquant la stimulation du système spécifique et/ou non spécifique, soit un effet immunosuppresseur impliqué principalement pour réduire la résistance contre les infections, le stress et il peut se produire à cause d'un facteur environnemental ou chimiothérapeutique **(Neha et Mishra, 2011)**.

La modulation du système immunitaire fait référence à une altération de la réponse immunitaire qui comprend la stimulation, l'amplification, l'expression ou l'inactivation d'une étape de la réponse immunitaire, par conséquent des immunomodulateurs sont des substances utilisées pour avoir un effet sur le système immunitaire, ces substances peuvent inclure un produit bactérien, des lymphokines ou bien des substances dérivées de plantes ainsi que des produits animaux **(Yeap et al., 2011)**.

1.1. Les immunostimulateurs

Les immunostimulants sont des médicaments ou des composés qui principalement conduisent à une activation non spécifique des mécanismes de défense immunologiques **(Wagner et al., 1999)** et spécifique **(Nagarathna et al., 2013)**. Ces mécanismes sont liés à la fonction et l'efficacité des macrophages, le système du complément, les granulocytes, les cellules Natural killers (NK), les lymphocytes et également à la production de molécules effectrices tels que les cytokines produites par les cellules activées **(Jayathirtha et Mishra, 2004)**.

1.2. Les immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs sont utilisés dans des situations où la réponse immunitaire est nuisible, telles que les maladies auto-immunes, le rejet de greffe, les allergies immédiates et les réactions immunitaires d'hypersensibilité de type retardé (DTH) **(Pereira et al., 1999 ; Juyal et Singla, 2011)**.

2. Immunomodulation naturelle par des produits végétaux

Il existe une offre pléthorique de médecines complémentaires et alternatives pour les maladies atteintes de cancers, et les plantes médicinales y occupent une place certaine. Elles sont principalement utilisées dans le but de réduire les effets indésirables des traitements anticancéreux et pour leurs propriétés anticancéreuses propres (**Mathieu,2013**).

Les premiers travaux sur l'effet immunostimulant des plantes ont été décrits par Wagner et al. (1999). Par la suite, plusieurs études menées *in vivo* sur des lectines végétales (**Ganguly etDas, 1994**), des polysaccharides végétaux (**Luetig et al., 1989; Laskova et Uteshev, 1992**) confirment l'immunostimulation des constituants des plantes injectés par voie intrapéritonéale, d'autres études *in vitro*, ont montré l'effet stimulant des fractions de poids moléculaire élevé, isolées à partir des polysaccharides de nombreuses plantes médicinales sur l'immunité innée (**Stimpel et al., 1984; Luttig et al., 1989**). Les isoflavones, les indoles, les phytostérols, les quiterpènes, des alcaloïdes, glucanes et tanins produits par la botanique, sont des immunomodulateurs potentiels (**Patwardhan et Gautam, 2005**).

Les plantes médicinales utilisées dans la médecine traditionnelle ont attiré l'attention de beaucoup de chercheurs en raison de leur action sur le système immunitaire. Les exemples de plantes potentiellement immunomodulatrices sont : *Aloevera*, *Curcuma longa*, *Eclipta alba* et *Boswelliaserrata* (**Juyalet Singla, 2001 ;Sagrawat et Khan, 2007**).

2.1. Les substances naturelles présentant une activité immunostimulante

- **Alcaloïdes**

Parmi les substances chimiques présentes dans les plantes médicinales, les alcaloïdes sont considérés comme une classe d'une importance majeure dans le développement de nouveaux médicaments, car ils possèdent une grande variété de structures chimiques et ont été identifiés comme responsables des propriétés pharmacologiques des plantes médicinales. Les alcaloïdes ont été connus pour améliorer la réponse immunitaire et, plus récemment, un grand nombre d'alcaloïdes sont étudiés pour leurs propriétés immunostimulantes. Les alcaloïdes oxindoles trouvés dans l'écorce et les racines d'*Uncaria tomentosa* sont connus pour stimuler le système immunitaire. Six de ces alcaloïdes ont été rapportés pour augmenter la fonction immunitaire de 50% avec des quantités relativement faibles (**Wagner, 1999**). Cela a conduit à son utilisation dans le monde entier en tant que traitement d'appoint pour le cancer et le SIDA,

ainsi que d'autres maladies qui ont un impact négatif sur le système immunitaire. Les alcaloïdes oxindoles ont également été montré pour améliorer considérablement la capacité des phagocytes (Wagner et al., 1985).

- **Phénolsetquinones**

Parmi les composés phénoliques, le cleistanthin isolé à partir des lignanes de *Cleistanthuscollinus* a été trouvé pour augmenter le nombre de granulocytes chez les rats, les chats et les singes (Rao et Nair, 1970). Une augmentation de l'indice de clearance est observée avec les catéchines et l'acide protocatéchique(Wagner et al., 1985).

- **Lectines**

Les lectines ont été découvertes dans les plantes et ont donc été appelées phytohémagglutinines (PHA). Elles se lient essentiellement aux lymphocytes provoquant la mitose par comparaison avec les polysaccharides bactériens, le nombre des polysaccharides isolés à partir de champignons et de plantes supérieures qui ont été étudiés par voie chimique et sur le plan pharmacologique en détail est relativement faible. Le lentinane, un polysaccharide de levure, isolé à partir de *Lentinusedodes*, est l'un des polysaccharides les mieux étudiés. Ce composé présente essentiellement une activité antitumorale en activant les lymphocytes T (Chihara et al., 1970).

2.2. Plantes expérimentées par le biais d'essais clinique et leurs rôles immunomodulateurs contre les lymphomes

Tableau10:Plantes utilisées dans le traitement des lymphomes (Akram et al., 2014 ; Aribi et al., 2013).

Plante	Parties utilisées	Constituants chimiques	Rôle
<i>Ficus benghalesnsis L</i>	graines, latex, écorce et extrémités tendres des racines	sitostérol et caoutchouc	Elle stimule la réponse immunitaire à médiation cellulaire et à médiation humorale chez les rats elle est impliquée dans l'activité phagocytaire des neutrophiles <i>in vitro</i> .
<i>Allium sativum</i>	Bulbe	Scordinine, alliline,acroléine,phytycidine,diallyl-trisulfure, diallyl-disulfure	Il présente un effet immunostimulant en augmentant l'activité mitogène des lymphocytes du sang périphérique humain des splénocytes murins
<i>Acacia catechu</i>	Ecorce, bois,	Catéchine, quercétine,tanin, rouge catéchu, acide catéchutannique	L'extrait aqueux a un effet stimulant sur l'immunité à médiation cellulaire et humorale, il présente un effet immunostimulant en augmentant le taux sérique d'immunoglobulines
<i>Ascphyllumnodos um</i>	tige	Phlorotannis, tétraphlorétole C, tétrafucol A	présente un effet immunostimulant en augmentant l'activité des cellules tueuses naturelles (NK).
<i>Camellia sinencis</i>	feuilles	L'acide : tannique, gallique de la quercétine,de la théine	<i>C.sinensis</i> montre des propriétés immunomodulatrices sur un modèle animal expérimental dans les cellules mononucléaires périphériques humaines
<i>Plantago major</i>	graines	Mucilage, huile fixe, amidon, protéine et tanin.	augmente la prolifération des lymphocytes et la sécrétion d'interféron-gamma (INF- γ).

<i>Saccharum officinarum</i>	racine	Carotène, thiamine, acide ascorpique, riboflavine glucose, flavone C et O glucoside	Des études ont rapporté que la fraction riche en polyphénols de la canne à sucre présente des effets immunostimulants chez les poulets, la fraction riche en phénol de <i>S. officinarum</i> présente un effet immunostimulants en augmentant l'activité phagocytaire des leucocytes du sang périphérique
<i>Larrea divaricata</i>	feuille	Lignanes, acide guaiaretique	augmente la libération de TNF-alpha et présente la plus forte expression de l'oxyde d'azote synthase inductible (iNOS)
<i>Argania spinosa</i>	graines	/	présente un effet immunostimulants en augmentant l'activité phagocytaire du système réticuloendothélial chez la souris

3. L'immunomodulation naturelle par des produits animaux

L'usage thérapeutique des produits naturels d'origine animal est de nos jours un moyen très recherché.

On peut citer dans ce domaine l'utilisation des produits du dromadaire (lait, urines et graisse de la bosse), les produits de la ruche, la bave de l'escargot, les dérivés des serpents et des crocodiles.

Tableau 11 : Quelques usages des produits et sous-produits d'origine animale(Kpera et al., 2004 ;Radwane et Tabll, 2007 ; Chen et Lariviere, 2010 ; Sbouiet al., 2011 ; Khorshid,2012).

Produit ou sous-produit animal	Propriétés thérapeutiques
Lait de chamelle	Antiinflammatoire,antibactérienne, antivirale, anti-cancéreuse (certains types de lymphomes)
Urines du chameau	Antiinflammatoire, antidiabétique, anti-cancéreuse
Bosse de chameau	Antiinflammatoire, antalgique, anti-cancéreuse
Venin d'abeille	Antiinflammatoire et anti-arthrite La mellitine (principale substance retrouvé dans le venin d'abeille) possède une action antiproliférative sur les cellules cancéreuses
Peau dorsal de crocodile	Anti-inflammatoire, contre les œdèmes, les abcès, la rougeole et la varicelle
Coquille d'œuf de crocodile	Anti-inflammatoire (conjonctivite)

4. Période acceptable et dose de consommation thérapeutique naturelle

Les interactions potentielles avec le thérapeutique anticancéreux insiste à éviter d'associer des doses importantes pendant l'administration des traitements cependant certains phases telle que (Huet et al.,2013):

- le temps entre l'annonce du diagnostic et le début de traitement
- Les semaines entre les cycles de la chimiothérapie représente des vides thérapeutiques qui peuvent être comblait avec ces produits
- Du même chez des malades qui doivent arrêter des traitements du fait d'une toxicité trop importante dont l'état général est trop mauvais pour envisager un traitement ou encore pour lesquels aucun traitement à balance bénéfice /risque favorable ne peut

être proposé elles pourraient combler un vide possiblement vécu comme un abandon pour les malades.

- Par ailleurs dans le cas de traitement de malades atteints de cancer à des stades avancés avec chimiothérapie empirique il paraît acceptable d'y associer des plantes qui ont montré expérimentalement leur capacité notamment avec des doses étudiées.

Comme exemple le curcuma et le thé vert peuvent être proposé en cures préventives, le chardon-marie trouve sa place lors des souffrances hépatiques consécutives aux traitements anticancéreux, il convient toutefois de rester prudent vis-à-vis des effets indésirables liés à l'utilisation de ces plantes notamment avec des doses importantes et des extraits concentrés, par précaution, il y'a des plantes qui ne seront pas utilisées pendant le traitement de chimiothérapie anticancéreuse car ces plantes ont des effets antioxydants puissants qui pourraient interférer (**Huet et al.,2013**).



conclusion

Conclusion

A la fin de ce travail, on peut conclure que le lymphome de Burkitt est un lymphome non hodgkinien de haut grade de malignité par son agressivité clinique et son sombre pronostique.

Initialement, la maladie était prise en charge par un effet généralisé sur les cellules tumorales par chimiothérapie, puis de manière plus localisée par radiothérapie, elle est désormais prise en charge de manière plus ciblée par immunothérapie, les graves inconvénients et la possibilité d'une résistance aux médicaments et de rechute ainsi que les coûts élevés réduisent l'efficacité du traitement disponible, cette situation accroît à son tour l'exploration de nouvelles stratégies thérapeutiques en s'appuyant sur l'immunomodulation par des produits naturels d'origine animale ou végétale.

Les études sont en cours de développement dans ce domaine surtout en se basant sur une approche complémentaire aux soins conventionnels. Différentes molécules retrouvées dans les produits et les sous-produits d'origine végétale ou animale ont montré leur efficacité, seule ou en association. Il existe en effet une possibilité de synergie, de potentialisation entre les produits naturels mais aussi avec les traitements conventionnels. Mais la recherche est à poursuivre dans ce domaine et reste indispensable pour mieux comprendre tous les mécanismes d'actions qui entrent en jeu.

Tout en restant une étude bibliographique, le présent travail a exposé l'utilisation médicinale de certaines plantes, produits et sous-produits animaux face à l'immunomodulation thérapeutique dans le lymphome de Burkitt .



Références Bibliographiques

Liste de référence

-A-

Aboud W.2017.Immunomodulatory and naturel immunomodulators.journal of allergy and inflammation.1.p :1.

Ahmed S, Alhider A, Qader R et Al-abdullah A.2010.The inhibiteur effect of camel's urine on mycotoxins and fungal growth African.gric.res.5(11).p:1331-1337.

Akram M, Hamid A, Khalil A et al.2014.Revue des usages médicaux, pharmacologie, histochimique et de l'activité immunomodulatrice plantes.journal of immunopathology and pharmacology.27(3).p: 313-319.

Al haj O, Al kanhal A. 2010. Compositional, Technological and Nutritional Aspects of Dromedary Camel Milk, International Dairy Journal .20 (12).p: 811- 21.

Alebie G, Seile Y, Amha W. 2017. Therapeutic Applications of Camel's Milk and Urine against Cancer: Current Development Efforts and Future Perspectives, Journal of Cancer Science et Therapy. 09 (05).

Alexandre J, et al. 2009.25-Lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens. Le tout en un, révisions IFSI p : 100-105.

Aubry P, Gauzère BA. 2008 .Lymphome de Burkitt et lymphomes viro-associés. Med Trop . 68 .p :600-602 .

-B-

Badawy A, El-mayd MA, Alsadrah SA.2018.Effet thérapeutique du lait de chamelle et de ses exosomes sur les cellules MCF7 in vito et in vivo .thérapies intégratives contre le cancer. 17(4).p:1235-1246.

Barbara, Garmy,Suisini,et al .2017.Le système lymphatique cardiaque . 33(8-9) ,765-770.

Bessout R. 2012. Traitement des lésions colorectales radio-induites par injection de Cellules Stromales Mésoenchymateuses (CSM) : Implication du processus inflammatoire.Thèse de doctorat de l'université Pierre et Marie curie

Bellan C, Stefano L, Giulia de F, Rogena EA, Lorenzo L. 2010.Burkitt lymphoma versus diffuse large B- cell lymphoma: a practical approach. Hematol Oncol.28. p:53-6.

Benmadi S, Aied W.2018.Etude de l'effet du lait et des urines camelins sur la voie alterne du complément dans le cancer du sein.Mémoire Master en Biochimie.Université Kasidi Merbah.Ouargla.p:6-10.

Bensa J , 2005. Introduction à l'Immunologie. In DC1.

Liste de référence

Bergereau E. 2010.Rôle des LT-CD8+ dans l'auto-immunité du SNC: influence des autres effecteurs de l'immunité adaptative (Doctoral dissertation, Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier).

Bernard J. 1981. La tumeur de Burkitt.. Méd. Afr. Noire . 28 (6) .p: 399-401.

Berrebi W.2009. Diagnostics et thérapeutique de poche :Guide pratique d'hématologie.p :113-118.

Blum K, Lozanki G et Byrd C. 2004. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. Blood.104. p : 3009-3020.

Boitard C.2000.L'immunomodulation .16.p :1340.

Bonnet C, Janssens A, Wu KL, Schroyens W, Van Hende V. 2015 . Heimann P, et al. BHS Guidelines for the treatment of Burkitt's lymphoma.6(2).p:61-9.

Bosly A , Coiffier B. 1997. Données récentes concernant l'épidémiologie de lymphome NH. Pathol.Biol. 45 (6) p : 445-52.

Brady G, Macarthur G et Farrell P.2007. Epstein-Barr virus and Burkitt lymphoma. J Clin Pathol. 60.p:1397-1402.

Brady G, MacArthur JG, Farrell PJ. 2007. Epstein Barr virus and Burkitt lymphoma. J Clin Pathol.60.p:1397-402

Brousse N, Solal-Celigny P, Scoazek JY. 1986. Les lymphomes malins non hodgkiniens. Laboratoires Roger Bellon. Paris .p : 457.

Bul.1999.Cancer.86 (6) p : 36-529.

Burkitt DP .1958.A sarcoma involving the jaws in African children.British Journal of Surgery.46. p:218-223.

Belaud- Rotureau MA, Parrens M, Dubus P, Turmo M, Lacroute G, Taine L et al. 2002.FISH interphasique sur coupes de tissus fixés pour la détection de la t(11;14)(q13;q32) dans les lymphomes du manteau et de la t(8;14)(q24;q32) dans les lymphomes de Burkitt. Ann Pathol.22. p: 145-9.

Brice P, Celigny P, Delarue R.2011.Comprendre les LNH.France lymphome espoir.France.p :37-40.

Brauchbar M, Heuss A, Lohri A et al.2016.Lymphome guide pour les personnes touchées et leurs proches.³ème édition.la suisse.p :37-40.

Bastard C.2003.Cytogénétique des lymphomes malins et du myélome multiple.51.p :375-381.

Liste de référence

Camus G, Jandard N, Gaffin G .2013.Effets indésirables des médicaments anticancéreux utilisés en pneumologie.1203(13). p : 70428.

Carcelain G, Chevaller A, Fournel S, Gubler B et al.2018.Immunologie fondamentale et immunopathologie.2^{ème} édition.Elsevier Masson.p:344.

Carpenter LM, Newton R, Casabone et al. 2008. Antibodies against malaria and Epstein-Barrvirus in childhood Burkitt lymphoma: a case-control study inUganda. Int J Cancer. 122.p:1319-23.

Chen J, Lariviere W.2010. The nociceptive and anti-nociceptive effects of bee venom injection and therapy: A double-edged sword. Prog.Neurobiol, 92(2).p:151-183.

Chatnoud L, Bach JF. 2012. Immunologie. 6^{ème} édition .médecine science publication lavoisier.p :469.

Chatnoud L, Bach JF.2002. L'immunologie.4^{ém} édition.p: 370 .

Chihara G, Hamuro J, Maeda Y. 1970. Antitumor polysacchahde derived chemically from natural glucan (pachyman). Nature. 225.p: 943-944.

Choi S, Chung MH. 2003. A review of the relationship between Aloe vera components and their biologic effects. Semin. Integrative. Med.1.p: 53-62.

Christelle N.2011 .Application d'un score de qualité de vie sur des patients porteurs de lymphome aux membres inférieure .en vue d'obtention du diplôme d'état de Masseur-kinésithérapeute.p :2-4 .

Conaway CC, Getahun, SM, Liebes, LL et al. 2000. Disposition des glucosinolates et du sulforaphane chez l'homme après ingestion de brocoli frais et cuit à la vapeur. Nutr. Cancer 38.p : 168-178.

Coppack S.2001.Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue.proc nutr soc 60(3).p :56-349.

Caralie F. 2018 . Effets de différents modèles de stress sur le développement lymphocytaire. Immunologie. Université de Lorraine, Français. P : 413.

Coiffier B.1999.les LMNH :présentation clinique ,traitement et évolution .Publication Roche.p :6.

-D-

Dang C.2012.MYC on the Path to Cancer. Cell. 149. p: 22-35.

Delves Pj, Martin SJ, Burton DR, et Roitt IM. 2008. Fondement de l'immunologie.7édition de Boeck .université de paris .p :37-38.

Liste de référence

Dermott MF .2001. TNF and TNFR biology in health and disease. Cell Mol Biol (Noisyle-grand) 47(4).p : 619-35.

Descapms M.2010 .Biologie visa pour la 1^{er} année santé .Ediscience.p :202

Devendra K, Manish K ,Raghvenar S, Nitin M, et Pavan K.2016. Enzymatic Hydrolysis of Camel Milk Casein and Its Antioxidant Properties, Dairy Science et Technology .96 (3).p: 391-404.

Diebold j, Molina A. Tourneau J et Autouin. 2008. Revue francophone des laboratoires-les hémopathies malignes, définition et différentes variétés selon . p: 114-121.

Dinkova-KostovaAT, Holtzclaw WD, Cole RN et al. 2002. Direct evidence that sulfhydryl groups of keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants. Proc. Natl. Acad. Sci. 99 .p : 11908-11913

Dirrickson T.2007.Principes d'anatomie et de physiologie. 4 p:868-878.

Doll DC, List AF. 1982.Burkitt's lymphoma in a homosexual.1(8279). p:1026-7.

-E-

El cheikh J , Sklab H. 2014. Le système lymphatique. Unité de transplantation et de thérapie Cellulaire, Département d'hématologie, Institut Paoli –Calmettes . 11 p : 5-68.

Epinosa E , CHillet P.2006. Immunologie .Ellipses edition Markteing .p : 42-43.

Epinosa E , CHillet P.2010. Cours LMD immunologie .Ellipses edition Markteing .p : 45-48.

-F-

Fahey j, Zhang Y, Talalay P. 1997. Choux de brocoli : Une source exceptionnellement riche en inducteurs d'enzymes qui protègent contre les carcinogènes chimiques. Proc. Nat. Acad. Sci. 94.p: 10367-10372.

Fanny G . 2014.Modulation de l'immunité adaptative murine par la micropesanteur simulée, l'hypergravité ou les stress chroniques ultra légers. thèse de doctorat. Université de Lorraine .P :20.

Fermé C, Reman O. 2004. Lymphome de Hodgkin de l'adulte. EMC. Hématologie. 01(04).p:115-134.

Fermé C, Reman, O. 2011. Lymphome de Hodgkin de l'adulte. EMC-Hématologie .p : 1-17.

Ferry JA.2006.Burkitt's lymphoma :clinicopathologic features and differential diagnosis.11.p :375-383.

Liste de référence

Frédéric j, Bruch R, Duprez P, Damien S, Thibault k, Frédéric M, 2014. Etude historique des lymphomes et de leurs classifications historique .p :59-65.

Fridmans H. 1999. Les défenses naturelles contre le cancer. éd. Estem, paris.

Fugman SD, Lee AI, Shockrttpe et al. 2000. The RAG proteins and VDJ recombination : complexes ,ends, and transposition .Annu Rev Immunol.18 :495 .

-G-

Ganguly C, Das S. 1994. Plant lectins as inhibitors of tumour growth and modulators of hostimmune response. Chemotherapy. 40.p: 272–278.

Garban F, Barro C. 2003. Guide pratique d'hématologie.p :113-118.

Gaulard P. 2013. Classification des lymphomes T.3.p :1-2.

Gavamukulya Y, Hany A. 2017. El-cheny, Anona muricata: is the natural therapy to most disease conditios including cancer growing in our backyard. Asian Pacific journal of tropical medicine.

Geissmann F, Markus G, Manz S, Michael H, Sieweke, Merad M, et Klaus L. 2010. Development of Monocytes, Macrophages, and Dendritic Cells. Science (New York, N.Y.) 327 (5966) p: 656–61.

Gills J, Jeffery E, Matusheski NV et al. 2006. Le sulforaphane prévient la tumorigenèse de la peau de souris au stade de la promotion. Cancer Lett. 236 .p : 72-79

Gisselbrecht, C. 2009. Les Lymphomes Non Hodgkiniens. Collection FMC de la revue Hématologie. John Libbey Eurotext.

Goetz P. 2018. Plantes immunomodlatrice et effet antitumorale. Phytothérapie Clinique.16.p:246-253.

Goldman L, Schafer AI. 2013. Cecil Medicine Cancérologie.24 p :99-115.

Grissa O. 2010. Défenses antioxydantes, inflammation et immunomodulation, au cours du diabète gestationnel, dans les compartiments maternel, foetal et placentaire. Physiologie .q-bio.TO. Université de Bourgogne; Université de Monastir (Tunisie),.Français.P :39.

Guillermou D, 2001. Mécanisme de l'immunité Ellipses .p : 96.

Guislaine, Carcelain, Alain et al. 2018. Immunologie fondamntale et immunophthologie de l'ASSIM.2^{ème} édition Elsevier Masson..p : 158.

Gaulard P, Brousse N. 2002. LH et formes Frontières. Hématologie.8(1).p :61-73.

-H-

Haferlach T.2013 .Bacher Ulrike, Thendl Harald, et Diem Heinz. Atlas de poche Hématologie.

Hasni S, Habita S. 2015. Activités biologiques des urines de dromadaire. master académique .2014/2015.

Hatcher H, Planalp R, Cho j et al.2008. Curcumin from ancient –medicine to current clinical trials-cell. Mol Life Sci. 65(11) p.:1631-52.

Hellman K, Ault A ,Rinder H. 2007. Hématologie en pratique Clinique .p :264-269.

Hélène B.2007. Thèse du doctorat de l'université de Toulouse .Facteurs pharmaceutiques et variabilité de réponse aux médicaments utilisés dans le traitement des lymphomes. 16-17.

Herbaux C.2013. Hématologie Onco - Hématologie. Vernazobres Grego.p : 496.19 /20 /21.

Hordé P.2016. Lymphome (cancer du système lymphatique) symptômes et traitement .p : 206-218.

Hu R, Khor TO, Shen G et al. 2006. Chimio-prévention de la polyposé intestinale chez les souris ApcMin/+ par le sulforaphane, un produit naturel dérivé de légumes crucifères. Carcinogénèse 27 .p : 2038-2046.

Huet M, Fleurentin J.2013. Curcuma, The thé vert et Chardon-marie: quelle stratégie adopté en prévention du cancer ou en complément des traitements. 4.p:268-281.

Hummel M, Bentink S, Berger D et al. 2006. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. N Engl J Med . 354.p: 2419-30 .

-J-

Jaffe ES ,Harris H ,Stein JW. 2001. World health organization classification of tumors .pathology and genetic of tumor .of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC press, Lyon. 11.p: 20-27.

Jaffe SE, Stein H.2007. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues.p :121.

Jayathirtha MG, Mishra SH.2004. Preliminary immunomodulatory activities of methanol extracts of Eclipta alba and Centella asiatica. Phytomedicine. 11.p: 361-365.

Joab I. 1999. Le virus d'Epstein Barr et le lymphome de Burkitt. Med Trop. 59.p :499-502.

Liste de référence

Juan D, Zhang Y.2020.Sequential anti –CD19 , 22 ,and 20 autologous chimeric antigen receptor T-cell (CART) treatments of child with relapsed refractory burkitt lymphoma :a case report and literature review.146 (6).p :1575-1582 .

Juyal PD, Singla LD. 2001. Herbal immunomodulatory and therapeutic approaches to control parasitic infections in livestock. India: Department of Veterinary Parasitology. College of Veterinary Science. Punjab Agricultural University. p : 1-8.

-K-

Khan N, Mukhtar H.2007.Cancer and metastasis: prevention and treatment by green Tea.cancer metastases.29 (3)p.435-45.

Khorshid F, Alghamdi Z.2012. Cytotoxicity of the urine of different camel breeds on the proliferation of lung cancer cells, A549. J Nat SciRes 2 (5).p: 9– 16.

Kim G, Tran N, Choi E et al.2016.Immunomodulatory Efficacy of standardized *Annona muricata* (Graviola)leaf extract via activation of mitogene –activated protein kinase pathways in RAW 264,7Macrophages.

Kindt T, Goldsby R,Osborne B.2008 .Les cours de janis Kuby avec question de révision.Dunod, Paris.p: 40 /132.

Klaproth K et Wirth T. 2010. Advances in the understanding of MYC-induced lymphomagenesis. Br. J. Haematol. 149. P :484-497.

Koffi KG, Bosson NM, AKaadjo MA, Diop S, Ndhatz E et Ahmedou O. 1997. et al. Résultats du traitement du lymphome de Burkitt Africain. Expérience du service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon (Abidjan). 44 (12).p:635-9.

Koffi KG, Ndathz E, Tolo A et al. 2010 .Rare localisations of endemic Burkitt lymphoma: about 21 cases observed in the Haematology Department of the University Hospital of Yopougon Abidjan. Sante.20(2).p:69-72

Kuga S, Otsuka T, Niuro H, Nunoi H, Nemoto Y et Nakano T.1996. et al. Suppression of superoxide anion production by interleukin-10 is accompanied by a downregulation of the genes for subunit proteins of NADPH oxidase. Exp Hematol.24. p: 151–157.

Kpéra G N, Mensah G A, Sinsin B. 2004. Utilisation des produits et sous-produits de crocodile en médecine traditionnelle au nord du Bénin. Bulletin de la Recherche Agronomique du Bénin, 44.p : 1-12.

-L-

Liste de référence

Lakhdari K. 2016. Etude écologique sur le dromadaire : pâturage, choix instinctif des aliments et qualité de fourrage sélectionné (Cas de la région d'ELHadjira, wilaya de Ouargla). 2015/ 2016.

Lapierre M. 2009. Action des facteurs soluble de macrophage polarisé sur l'activation des cellules du cancer endométriale .thèse de doctorat . université du Québec à trois rivières .P : 112.

Laskova IL, Uteshev BS. 1992. Immunomodulating action of heteropolysaccharides isolated from camomile flowers. Antibiotiki khimioterapii. 37.p: 15–18.

Lefrère F. 2006. Hématologie et transfusion.p :155-157.

Lora V , Hooper , Dan et al .2012. Interaction between the microbiota and the and the immun systeme.science 336. p :1268 -1273.

Luettig B, Steinmüller C, Gifford GE.1989. Macrophage activation by the polysaccharide arabinogalactan isolated from plant cell cultures of Echinacea purpurea. Journal of National Cancer Institute. 81.p: 669–675.

Lukes Rj, Collins RD .1974. Immunology characterization of human malignant lymphomas cancer. 34. p:1488-1503.

-M-

Male D. 2005. Immunologie auf einen Blick. Elsevier, Urban Fischer Verlag.

Manuel MG, Ferraro G, Anesini C.2008. Effect of Tilia Viridis flower extract on the proliferation of lymphoma cell line and on normal mouse lymphocytes: contribution of monoterpenes especially limonene. phytotherapy research. 22.(11).p:1520-1526.

Mathieu H. 2013. Les plantes médicinales chez les malades atteints de cancer pratique courantes et les éléments de leur évaluation médicinales plants in cancer patients current practices and evaluation. 100 .p :485-495.

McCubrey JA, Iertpiriyapong K, Steelman LS et al.2017. Effects of resveratrol curcumin, berberine and other nutraceuticals on aging, cancer development cancer stem cells and microRNAs. 9(6).p:1477 1536.

Mehta A, Atul B, Heffbrand V. 2003. Hématologie 1^{er} édition .science médicales.p:3.

Minakata D , Kazuya S, Takashi I et al .2018. Leukemic double-hit follicular lymphoma associated with a complex variant translocation, t(8,14,18) involving bcl-2, myc and IgH Cancer Genetics 220.p :44-48.

Mintmelloud G, Ouldbouraya I, Samb A et Houmeida A. 2011. Composition of Mauritanian Camel Milk: Results of First Study. International Journal of AGR et Biology Issn Print p:1560–8530.

Liste de référence

Moher K, Valérie L , Breen S. 2017.Généralité sur les hémopathies malignes . 6 p : 15-23.

Molina Jo , Tourneau A, Damotte D et al. 2011. Pathologie moléculaire des lymphomes diffus à grandes cellules B : intérêt diagnostique et pronostique pour l'histopathologiste.

Muschen M, Rajewsky K, Brauninger A et al. 2010.Rare occurrence of classical Hodgkin's disease as a T cell lymphoma. J Exp Med ; 191.p : 387-94.

-N-

Nagarathna PKM, Reena K, Reddy S et Wesley J. 2013. Review on Immunomodulation and Immunomodulatory Activity of Some Herbal Plants. Int, J Pharm Sci Rev Res. 22.p: 223-230

Nagata k , Tanaka k , Ogawa k et al .1999.Selective expression of a novel surface molecule by human TH2 cells in vivo .j Immunol . 162. p:1278-1286.

Narui T, Takahashi K, Kobayashi M et Shfbata S. 1980. A polysacchande produced by laboratory cultivation of Poria cocos Wolf. Carbohydrate Research. 87.p: 161-163.

Neha J, Mishra RN. 2011. Immunomodulatory activity of Trikatu mega ext. Int J Res PharmBiomed Sci.2.p: 160-164.

Nelson M, Perkins S et Dave B. 2010. An increased frequency of 13q deletions detected by fluorescence in-situ hybridization and its impact on survival in children and adolescents with burkitt lymphoma: results from the Children's Oncology Group study CCG- 5961. Br J haematol. 148:600-10.

-O-

Okawa Y, Okura Y, Hashimoto K.1982. Protective effect of D-mannan of bakers' yeast against Staphylococcus aureus infection in mice.108.p: 326-334.

Omeyer.2005.Immunité innée .rhumatologie.bichat .com.

Ouédraogo S. 2013.Devenir des patients souffrant de lymphome de Burkitt stade III ou stade IV pris en charge selon le protocole LMB09 dans le service de pédiatrie du chu- du 15 mars 2009 au 14 mars 2012. Thèse. Université de Ouagadougou.

Ouahadj N, Benachour H.2016.Etude des risques professionnels exposants au LMNH.mémoire de master.université Aboubeker Belkaid Tlemcen.p :22-23.

-P-

Patwardhan B, Gautam M. 2005. Botanical immunodrugs: Scope and opportunities. 10.p : 495–502.

Pereira RLC, Ibrahim T, Luchetti L .1999. Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of methanolic extract and the polyacetylene isolated from Bidens pilosa.

Liste de référence

Immunopharmacology. 43.p: 31-37.

Petit V.2000. infection par le VIH et lymphome de burkitt.thèse.Uuniversié Henri Poincre .Faculté de Medcine de Nancy.p :49

Pr Boudjerra N. 2013. Epidimiologie des lymohomes malins non hodgkiniens.

-R-

Rao RR, Nair TB. 1970. Investigations on induction of neutrophilic granulocytosis and toxicity of Cleistanthin-CIBA .4.p: 347-358.

Raven, Johnson, Mason et al .2011.Biologie.. edition de Boeck .p :1058 / 1062.

Razi S , Afouni R .2016.Etude clinique ,histopathologique et immunohistochimique du lymphome hoodgkinien.immunilogie et encologie.mémoire de master .université Constantine.p :4.

Redwan E, Tabll Y. 2007. Camel Lactoferrin Markedly Inhibits Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection of Human Peripheral Blood Leukocytes. Journal of Immunossaya and Immunochemistry .28 (3).p: 267-77.

Ribrag V, Camara V, Bosq j et Vasstezky y.2012 . lymphome de burkitt.7.EMC hématologie.p :2-3.

Ricklin D, Lambris JD . 1950. Complement in immune and inflammatory disorders: pathophysiological mechanisms. J Immunol Baltim Md . 190 .p: 3831–3838.

Roitt IM. 2002.Roitt's Essential Immunology, 3ème édition De Boeck, Traduction de la 6ème édition anglaise par Pierre L. Masson,Bruxelles.p :480.

-S-

Sagrawat H, Khan Y.2007. Immunomodulatory Plants: A Phytopharmacological Review.Pharmacognosy Reviews 1.p : 248-260.

Sboui A, Touhami K, Mongi D, et Belhadj O. 2011. Comparaison de la composition physicochimique du lait camelin et bovin du Sud tunisien; variation du pH et de l'acidité à différentes températures, Afrique Science .05(2).p : 293 - 304.

Sebastien S. 2007. Isolation of lactoferrin from milk of different species: Calorimetric and antimicrobial studies Comparative Biochemistry and Physiology Part B.These .de docteur en pharmacie.p:131–139.

Segbena AY, Kueviakue M, Vovor A et al. 1997.Le lymphome de Burkitt au Togo aspects épidémiologique, clinique thérapeutique et évolutif. Médecine d'Afrique noire . 44 (3).p :141-5.

Liste de référence

Seitz V, Hummel M, Marafioti T et al . 2000 . Detection of clonal T-cell receptor gamma-chain gene rearrangements in Reed-Sternberg cells of classic Hodgkin disease. *Blood* . 95. p : 3020-4.

Sennour T . 2017 . Etude rétrospective sur les lymphomes aspects épidémiologique et clinique et biologique .immunologie.université de constantine.p :18.

Senoussi C.2011. Les protéines sériques du lait camelin collecté dans trois régions du sud algérien: essai de séparation et caractérisation de la fraction protéoseptone .université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou.p:17-19.

Shan Y, Sun C, Zhao X et al. 2006. Effect of sulforaphane on cell growth, G0/G1 phase cell progression and apoptosis in human bladder cancer T24 cells. *Int. J. Oncol.* 29.p : 883–888.

Silverthorn D, William C, Claire W et al .2007. Physiologie humaine.Pearson Education France.Paris.p :742 .

Stimpel M, Proksch A,Wagner H et Lohmann-Matthes ML.1984. Macrophage activation and induction of macrophage cytotoxicity by purified polysaccharide fractions from the plant *Echinacea purpurea*. *Infection Immunology.* 46.p: 845–849.

Sarikamis G.2009. Les glucosinolates des crucifères et leurs effets anticancéreux potentiels contre le cancer.*Revue can.j plante sci.*89.p : 953-959.

-T-

Terme M, Tanchot C.2017. Système immunitaire et tumeurs annales de pathologie.37(1) .p :11-17.

Topham NJ, Hewitt EW. 2009 . Natural Killer Cell Cytotoxicity: How Do They Pull the Trigger? *Immunology* 128 (1) .p: 7–15.

-U-

Underhill DM, Goodridge HS. 2012. Information processing during phagocytosis. *Nat Rev Immunol.*12.p: 492–502.

-V-

Van de Schoot L, Aronson DC, Behrendt H et Bras J. 2001. The role of fine- needle aspiration cytology in children with persistent or lymphadenopathy. *The Netherlands J Ped Surg.* 36. p : 7- 11.

Varet B . 2002. Le livre de l'interne hématologie.6.p : 115-129.

Vita M , Henriksson M. 2006. The Myc oncoprotein as a therapeutic target for humancancer. *Semin Cancer Biol.* 16.p :318-330.

Liste de référence

Vivier E, Tomassello E, Baratin M et al .2008. Functions of naturel killer cells .Nat immunol.(5).p :503-10.

-W-

Wagner H, Kraus S, Ksenija J. 1999. Search for immunostimulating agents from plants and other natural sources. Michael J. Parnham: Switzerland. P :1-32

Wagner H, Kreutzkamp B, Jurcic K. 1985. The Alkaloids of Uncaria tomentosa and their Phagocytosis-Stimulating Action. Plants Medicis. 6.p: 419-423.

Walachowski S. 2016 . Etude des propriétés immunostimulantes de composés pariétaux de levure sur les macrophages murins et évaluation dans des modèles infectieux. Immunologie et maladie infectieuse .thèse de doctorat .université de toulouse 3.p :16 .

Wang, Sophia S, Claire M et al .2015. Associations of non –hodgkin lymphoma(NHL) risk with auto-immune conditions according to putative NHL loci . American journal of Epidimiology 181 (6). p:21-406.

-Y-

Yadav VS, Mishra KP, Singh DP et al. 2005. Immunomodulatory effects of curcumin. Immunopharmacology and Immunotoxicology. 27.p: 485-49.

Yaker A. 1983. Cancérologie anatomie pathologique .office des publications unitaire.p :268-270.

Yeap S , Abd Rahman M , Alitheen N et al .2011.Evaluation of immunomodulatory effect .American Journal of Immunology. (2).pp : 17-23.

Yeap S, Abd Rahman M, Alitheen N et al.2011.Evaluation of immunomodulatory effect .Americain journal of immunology.2.p:17-23.

Yiaohna G, Jant K, Hao et al.2004.Immunomodulatory activity of curcumin suppression of lymphocytes proliferation development of cell-mediated cytotoxicity, and cytokine production in vitro.2004.68(1).p:51-61.

Yiaohua G, Janet k.2004.Immunomodulatory activity of curcum suppression of lymphocytes proliferation development of cell-mediated cytotoxicity, and cytokine production in vitro.68.(1).p:51-61.

-Z-

Zhang JM, An J.2007. Cytokines, Inflammation and Pain. Int Anesthesiol Clin.45p: 27– 37.

Liste de référence

Zhang RX, Fan AY, Zhou, AN et al. 2009. Extract of the Chinese herbal formula Huo Luo Xiao Ling Dan inhibited adjuvant arthritis in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 121.p: 366-371.

Ziegler JL, Drew WL, Miner RC et al. 1982 . Outbreak of Burkitt's-like lymphoma in homosexual men. *Lancet* 1982;ii(8299) .p:631-3.

Zykova T, Yu O , Popova V, Khoroshko A, Levitsky S, Lavrov A et Zhimulev I. 2018. Genetic Organization of Open Chromatin Domains Situated in Polytene Chromosome Interbands in *Drosophila*. *Doklady Biochemistry and Biophysics* 483 (1) .p :297-301.

ملخص

يلعب الجهاز المناعي دورًا مهمًا في المواد المسرطنة وكذلك في الآليات الفيزيولوجية المرضية للعديد من الأمراض ، وقد أصبح دور هذا النظام مهمًا بشكل متزايد في فهمنا للآليات التي تشارك في قدرة الجسم على الوقاية من السرطان والأورام اللمفاوية. سرطان الغدد الليمفاوية في بوركيت هو سلالة دموية سلالة ليمفاوية تنتمي إلى مجموعة الأورام اللمفاوية الخبيثة للخلايا ب غير هودجكين والتي يمكن أن تظهر في الأعضاء أو الأنسجة بخلاف العقد الليمفاوية تتوفر حاليًا العديد من الاستراتيجيات العلاجية للورم الليمفاوي بما في ذلك الجراحة والعلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي ، ولكن العوائق الخطيرة وإمكانية مقاومة الأدوية والانتكاس يقلل من فعالية العلاج ، وهذا بدوره يزيد من اكتشاف منتجات و مواد من أصل حيواني أو نباتي تساعد في تقليل خطر الإصابة بالسرطانات.

بينما يظل هذا العمل مراجعة وتوليفًا للأدبيات ، إلا أن هذا العمل يجادل لصالح الاستخدامات الطبية للنباتات والمنتجات الحيوانية والمنتجات الثانوية في مواجهة التحوير المناعي العلاجي في ليمفوما بوركيت

Summary

The immune system plays an important role in the carcinogen as well as in the pathophysiological mechanisms of many diseases, the role of this system has become increasingly important in our understanding of the mechanisms involved in the body's ability to prevent cancer and lymphomas . Burkitt's lymphoma is a lymphoid lineage hematosarcoma belonging to the group of centro-follicular B cell non-Hodgkin's malignant lymphomas that can appear in organs or tissues other than lymph nodes.

Several treatment strategies for lymphoma are currently available including surgery, radiotherapy and chemotherapy, but the serious drawbacks and the possibility of drug resistance and relapse reduce the effectiveness of treatment. this in turn increases the exploration of new therapeutic strategies based on immunomodulation by natural products of animal or plant origin.

While remaining a literature review and synthesis, this work argues in favor of the medicinal uses of plants and animal products and by-products in the face of therapeutic immunomodulation in Burkitt's lymphoma.

Résumé

Le système immunitaire joue un rôle important dans la cancérogène aussi que dans les mécanismes physiopathologiques de nombreuses maladies, le rôle de ce système est devenu de plus en plus important dans notre compréhension des mécanismes impliqués dans la capacité de l'organisme à prévenir les cancers et les lymphomes. Le lymphome de Burkitt est un hématosarcome de la lignée lymphoïde appartenant au groupe des lymphomes malins non hodgkiniens à cellule B centro-folliculaire qui peut apparaître dans des organes ou des tissus autres que les ganglions.

Plusieurs stratégies thérapeutiques du lymphome sont actuellement disponibles notamment la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, mais les graves inconvénients et la possibilité d'une résistance aux médicaments et de rechute réduisent l'efficacité du traitement, cette situation accroît à son tour l'exploration de nouvelles stratégies thérapeutiques en s'appuyant sur l'immunomodulation par des produits naturels d'origine animale ou végétale.

Tout en restant une étude et une synthèse bibliographique, le présent travail plaide en faveur des utilisations médicinales des plantes et des produits et sous-produits animaux face à l'immunomodulation thérapeutique dans le lymphome de Burkitt.

Nom : Prénom : BENSAAD HANANE

Année universitaire: 2020-2021

Nom : Prénom : MEBAREK AYA

Intitulé : L'IMMUNOMODULATION NATURELLE DANS LE TRAITEMENT DE LYMPHOME DE BURKITT

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie moléculaire et cellulaire

Résumé

Le système immunitaire joue un rôle important dans la cancérogène aussi que dans les mécanismes physiopathologiques de nombreuses maladies, le rôle de ce système est devenu de plus en plus important dans notre compréhension des mécanismes impliqués dans la capacité de l'organisme à prévenir les cancers et les lymphomes. Le lymphome de Burkitt est un hématosarcome de la lignée lymphoïde appartenant au groupe des lymphomes malins non hodgkiniens à cellule B centro-folliculaire qui peut apparaître dans des organes ou des tissus autres que les ganglions.

Plusieurs stratégies thérapeutiques du lymphome sont actuellement disponibles notamment la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, mais les graves inconvénients et la possibilité d'une résistance aux médicaments et de rechute réduisent l'efficacité du traitement, cette situation accroît à son tour l'exploration de nouvelles stratégies thérapeutiques en s'appuyant sur l'immunomodulation par des produits naturels d'origine animale ou végétale.

Tout en restant une étude et une synthèse bibliographique, le présent travail plaide en faveur les utilisations médicinales des plantes et des produits et sous-produits animaux face à l'immunomodulation thérapeutique dans le lymphome de Burkitt.

Mots clés

Système immunitaire, Lymphome de Burkitt, Immunomodulation, produits d'origine végétale, produits animaux

-Laboratoire

Jury d'évaluation

Président du jury: Mr. MESSAOUDI Saber Maître de conférences classe B - UFM C1.

Rapporteur: Mme ARIBI Boutheyna Maître de conférences classe B - UFM C1.

Examinatrice: Mme MECHATI Chahinez Maître assistante classe A - UFM C1.

23/09/2021