

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE

LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Constantine1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Animale

N° d'ordre :

N° de série :

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie Animale

Spécialité : Immunologie et Oncologie

Intitulé:

**Etude de l'implication des paramètres épidémiologiques,
anatomopathologiques et immunohistochimiques dans
l'évolution des lymphomes malin non hodgkinien
(LMNH)**

Présenté par : Melle SIARI EL- ROUMEISSA

Le : 03/07/2014

Jury d'évaluation:

Présidente : LOUAAR.I

Maître assistante

Université Constantine 1.

Encadreur : MECHATI.C

Maître assistante

Université Constantine 1.

Examineur : MESSAOUDIS

Maître assistant

Université Constantine 1.

Année universitaire 2013/2014

Remerciements

Merci dieu tout puissant, qui nous a honorés d'être parmi ceux qui savent lire et écrire, qui a guidé nos pas sur le chemin de la science et qui nous a permis de mener à bien ce travail.

Mon premier remerciement ira à mon rapporteur M^{elle} **MECHATI.C**, qu'en tant d'encadreur a su me conseiller efficacement tout en me laissant travailler librement. Pour sa disponibilité, sa patience et ses remarques avisées toute ma reconnaissance lui est acquise.

Je remercie très sincèrement M^{elle} **LOUAARI** de m'avoir fait l'honneur de présider ce mémoire.

Je remercie vivement **Mr MESSAOUDIS** de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Je témoigne mes reconnaissance et mes gratitude aux :

Dr Bouchham I:

Merci pour votre soutien et votre compréhension, Merci pour ces vagues d'amour, votre patience, et votre confiance... Merci pour votre aide dans l'étude épidémiologique.

Dr Azbawi I:

Merci pour le temps que vous m'avez consacré lors de l'étude, vous m'avez bien allégé la fin de mon stage. Merci pour votre aide dans l'étude anatomopathologique.

Dr Amarouche S:

Merci pour votre aide dans l'étude épidémiologique.

Pr Sidi Mansour, Pr Belehsen et Dr Beddar et Dr Berahma:

Merci de m'avoir accueilli au sein des services d'hématologie et d'anatomopathologie du CHUC.

Je remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à ma formation, enseignants, collaborateur ou simple agent

Dédicaces

Je dédie ce Mémoire à...

À ma mère cet ange,

Qui a bercé mon enfance

À celle qui a dévoué sa vie pour ranimer celle des autres

Je vous offre un peu de moi- même

À mon très cher père,

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour que je sois la meilleure.

À mes chers Sœurs,

Aux personnes de mon cœur, mes compagnons de la vie mes sœurs
Khadidja et Aicha.

*A tous ceux qui ont contribué ce travail
que j'ai omis de citer.*

El-roumeissa

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... 1

Partie bibliographique

Chapitre 01: Le système lymphatique

1. Le système lymphatique.....	2
1.1 Les vaisseaux lymphatiques et la circulation de la lymphe.....	3
1.2 Organes, tissus et cellules lymphatiques.....	6

Chapitre 02: Le lymphome malin non hodgkinien

1. Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH).....	19
2. Les circonstances de découverte.....	19
3. Facteurs de risque.....	19
4. Translocations chromosomiques et lymphomes non hodgkiniens.....	20
5. La classification des lymphomes malins non hodgkinien.....	22
6. Etude analytique des différents types de lymphomes non hodgkiniens.....	26
6.1 Lymphomes non hodgkiniens de phénotype B.....	26
6.2 Lymphomes non hodgkiniens de phénotype T.....	29
7. Diagnostic et bilan.....	31
7.1 Bilan post-diagnostic.....	31
8. Traitement des LMNH.....	33

8.1 La chimiothérapie.....	33
8.2 La greffe de cellules souches.....	34
8.3 L'immunothérapie.....	35
8.4 La radiothérapie.....	36

Partie pratique

1. Matériels et méthodes.....	37
1.1 L'étude épidémiologique.....	37
1.2 L'étude anatomopathologique.....	37
2. Résultats.....	49
3. Discussion.....	67
Conclusion.....	71
Références bibliographiques.....	72

Résumé

Liste des abréviations

Ac : Anticorps.

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADP: Adénopathie.

Ag : Antigen.

BALT: Bronchus-Associated Lymphoid Tissue.

BCL-2: B-Cell CLL/Lymphoma 2

BCL-6: B-Cell CLL/Lymphoma 6

BCR : B Cell Receptor.

CD : Cluster Diferenciation.

CHUC : Centre Hospitalier Universitaire Iben-Badis de Constantine.

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

C-myc : Myelocytomatosis virus oncogene cellular homolog (Avian)

CRP : C-Reactive Protein

DN : Double Négatives.

DP : Double Positifs.

EBV : Epstein Barr virus.

FNS: Formule de numération sanguine.

GALT: Gut-Associated Lymphoid Tissue.

G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor

HCV: Hepatitis C viral

HE: Hématoxyline-Eosine

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HTLV: Human T-Cell Leukemia Virus

IEL : *Intraepithelial* lymphocytes.

IHC: Immunohistochimie.

IL-2 : Interleukine 2

LDH : Lactate Dehydrogenase

LMNH : Lymphomes Malins Non Hodgkiniens .

MAb: Monoclonal Antibody.

MALT: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue.

NK : Natural Killer.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PALS : Periarteriolar Lymph Sheath.

REAL: La classification révisée européenno-américaine des lymphomes.

TBS: Tompon buffer solution.

TCR : T Cell Receptor.

Liste des Figures

Figure 1: Vue antérieure des principaux composants du système lymphatique.....	2
Figure 2: Relation des capillaires lymphatiques avec les cellules tissulaires et les capillaires sanguins.....	3
Figure 3: Détails d'un capillaire lymphatique.....	5
Figure 4: Représentation schématique de la relation entre le système lymphatique et le système cardiovasculaire.....	6
Figure 5: Représentation schématique des différents compartiments de l'hématopoïèse.....	7
Figure 6: Principaux étapes de la différenciation lymphocytaire B.....	8
Figure 7: Organisation et architecture du thymus.....	10
Figure 8: Vue d'ensembles du développement des cellules T.....	12
Figure 9: La sélection positive et négative des thymocytes dans le thymus.....	13
Figure 10: La structure d'un ganglion lymphatique.....	14
Figure 11: Structure de la rate.....	16
Figure 12: Coupe schématique de la muqueuse bordant l'intestin.....	17
Figure 13: Structure des cellules M et production d'IgA au niveau des sites inductifs.....	18
Figure 14 : Schéma de la translocation t (14; 18).....	21
Figure 15 : Translocations chromosomiques t (8;14),t (8; 22), t (8;2).....	21
Figure 16 : Pathogénie du lymphome.....	22
Figure 17: Les sites de lymphome non hodgkinien dans l'organisme pour chaque stade.....	26
Figure 18: Composition d'un follicule secondaire.....	30
Figure 19 : Fixation du rituximab au CD20.....	35

Figure 20: Analyse macroscopique générale de la pièce.....	39
Figure 21: Cassette contenant un fragment coupé de la pièce.....	39
Figure 22: Fixation des fragments dans le formol.....	39
Figure 23: Appareil de Technicun.....	40
Figure 24: L'appareil d'enrobage.....	41
Figure 25: Les étapes de l'inclusion.....	41
Figure 26: Le microtome.....	42
Figure 27: Bloc après dégrossissement.....	42
Figure 28: Les étapes de la coupe.....	43
Figure 29: Les étapes de la coloration.....	44
Figure 30: Les étapes de montage.....	45
Figure 31: Le microscope optique.....	45
Figure 32: L'étapes de démasquage.....	47
Figure 33: Les étapes d'immunomarquage.....	48
Figure 34: Répartition des patients selon l'année.....	49
Figure 35: Répartition des patients selon le sexe.....	50
Figure 36: Répartition des patients selon les tranche d'âge.....	50
Figure 37: Répartition des patients selon la willaya de résidence.....	51
Figure 38: Répartition des patients selon la profession.....	52
Figure 39: Répartition des patients selon les antécédents (personnels médicaux).....	52

Figure 40: Répartition des patients selon la numération formule sanguine.....	53
Figure 41: Répartition des patients selon le syndrome tumoral (ADP).....	54
Figure 42: Répartition des patients selon les signes généraux.....	54
Figure 43: Répartition des patients selon la localisation secondaire.....	55
Figure 44: Répartition des patients selon le stade.....	56
Figure 45: Répartition des patients selon le type de lymphome.....	56
Figure 46: Répartition des patients selon les sous type de lymphome.....	57
Figure 47: Etude histologique d'une pièce de splénectomie totale.....	58
Figure 48: Etude histologique d'une ADP ganglionnaire.....	59
Figure 49: Etude immunohistochimique d'une pièce de splénectomie totale.....	60
Figure 50: Etude histologique d'une biopsie médullaire.....	61
Figure 51: Etude immunohistochimique d'une biopsie médullaire.....	62
Figure 52: Etude histologique d'une biopsie gastro-intestinal.....	63
Figure 53: Etude immunohistochimique d'une biopsie gastro-intestinal.....	64
Figure 54: Etude histologique d'une masse sous maxillaire gauche.....	65
Figure 55: Etude immunohistochimique d'une masse sous maxillaire gauche.....	66

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification des lymphomes.....	23
Tableau 2: Critères immunophénotypiques et cytogénétiques de la classification REAL des lymphomes B.....	24
Tableau 3: Significations fonctionnelles des translocations associées aux lymphomes non hodgkiniens.....	25
Tableau 4: Classification Ann Arbor des lymphomes non hodgkiniens.....	25
Tableau 5 : Protocoles de référence utilisés dans le traitement du lymphome non hodgkinien.....	33



Introduction

Introduction

Les Lymphomes Malins Non Hodgkiniens (LMNH) sont des hémopathies malignes, développés à partir des cellules lymphocytaires B ou T et rarement les cellules NK entraînant une hypertrophie des organes lymphoïdes notamment, les ganglions en plus des organes non lymphoïdes. Ils se traduisent par une diversité clinique, morphologique et biologique reflétant la complexité des classifications histopathologiques modernes.

L'évolutivité clinique est variable, parfois modérée (lymphomes indolents) et dans d'autres cas élevée (lymphomes agressifs). L'étiologie n'est pas connue mais certains facteurs sont incriminés expliquant leur augmentation constante (diminution de la réponse immunitaire, infections virales comme le virus d'Epstein Barr, exposition à des toxiques) [1].

L'intérêt particulier porté aux LMNH est dû à l'augmentation de leur incidence qui est en constante augmentation dans tous les pays développés où le nombre de cas diagnostiqués a augmenté de 5 à 10 % [2]. Les données partielles qui existent en Afrique permettent également de penser qu'il y en est de même. Ces données souffrent cependant de la non-exhaustivité du recrutement, due à l'absence de structures et de moyens de diagnostics adéquats pour la prise en charge de cette maladie [3].

En Algérie l'incidence des différentes hémopathies a été pendant de nombreuses années impossibles à estimer en raison du nombre insuffisant de structures spécialisées [1].

Deux grands types de lymphomes sont distingués:

- Les lymphomes non hodgkiniens (qui feront l'objet de notre étude).
- Les lymphomes de Hodgkin.

Afin de dégager le profil épidémiologique, clinique et évolutif des LMNH chez les patients de l'est algériens et pour définir une meilleure stratégie de la prise en charge, notre étude se base sur les objectifs suivants:

- Etablir un profil épidémiologique des lymphomes non hodgkiniens diagnostiqués au sein de service d'hématologie du CHUC (centre hospitalier universitaire Iben-Badis de Constantine).
- Déterminer l'intérêt de l'immunohistochimie dans le diagnostic positif et différentiel des LMNH.
- Rechercher les types histologiques fréquemment rencontrés.

*Chapitre 01: Le système
lymphatique*

1. Le système lymphatique

Le système lymphatique est un système vasculaire dont l'anatomie, la physiologie et la pathologie ont été moins étudiées que celles du système vasculaire sanguin. Les deux systèmes sanguin et lymphatique sont organisés en deux réseaux interdépendants mais leur structure et leurs fonctions sont distinctes. Le système lymphatique est lui un réseau de convection ouvert et à sens unique [4-6].

Le système lymphatique est peu connu, alors qu'il joue probablement un rôle de premier plan dans certaines pathologies [7,8]. Sans lui, notre système cardiovasculaire cesserait de fonctionner et notre système immunitaire perdrait toute efficacité [6].

Il s'étend partout dans l'organisme, comme le système circulatoire, il est constitué d'un liquide appelé la lymphe, de vaisseaux lymphatiques qui la transporte, de plusieurs structures et organes qui contiennent du tissu lymphatique, ainsi que de la moelle osseuse rouge dans laquelle se développent les cellules souches à l'origine des divers types de cellules sanguines, notamment les lymphocytes [9,10] (Figure 1).

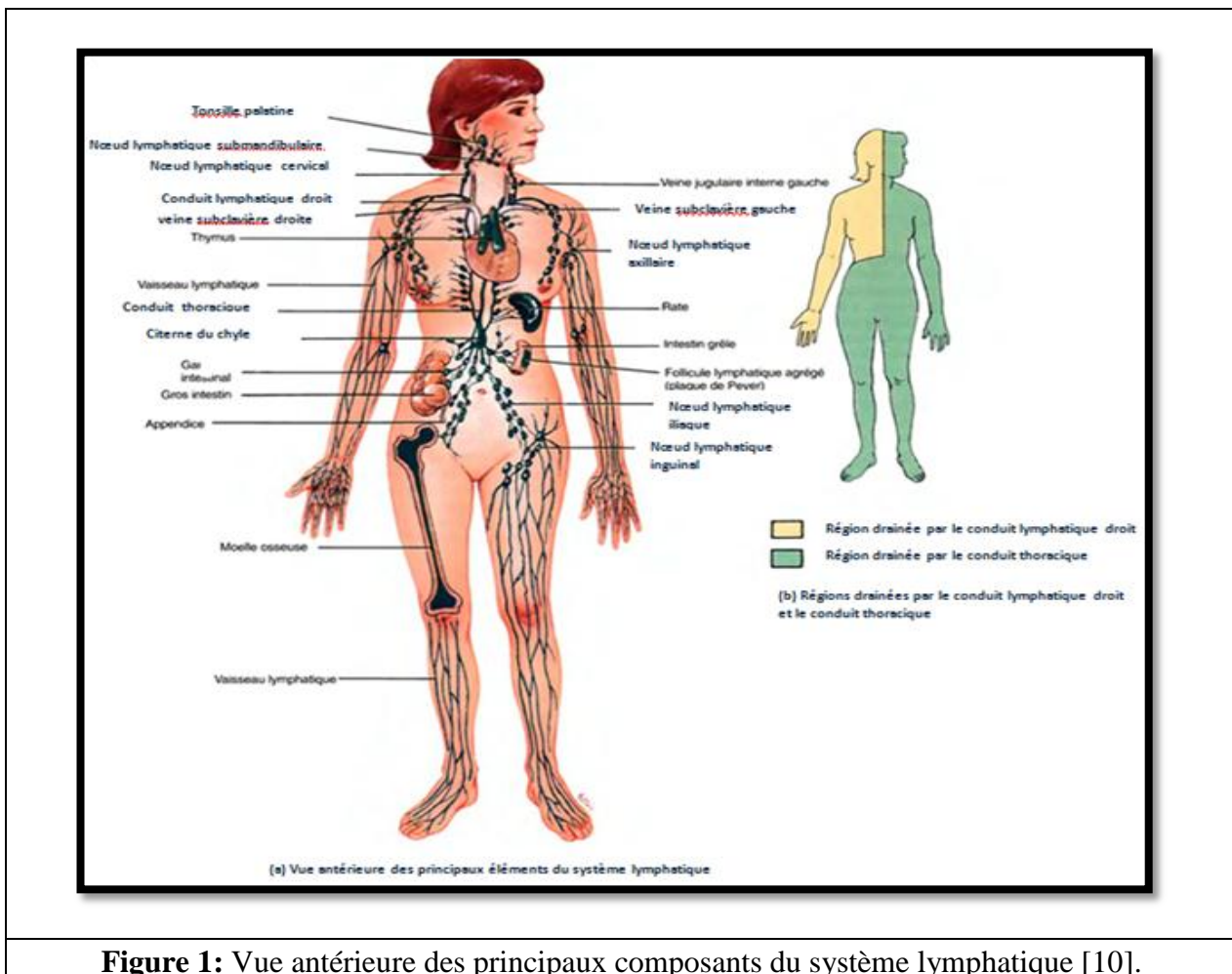
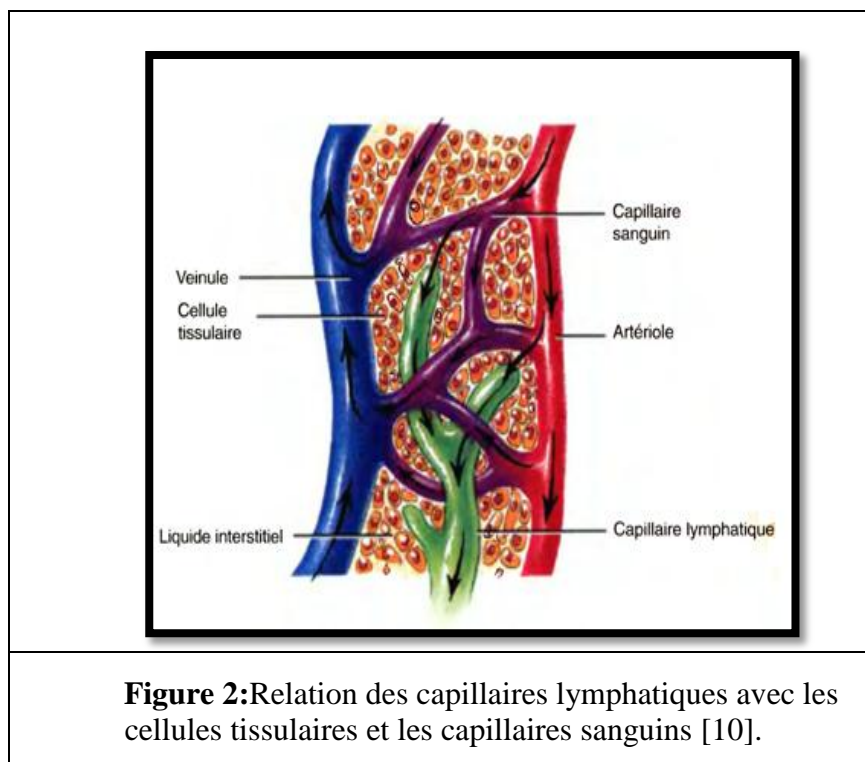


Figure 1: Vue antérieure des principaux composants du système lymphatique [10].

1.1 Les vaisseaux lymphatiques et la circulation de la lymphe

1.1.1 Les capillaires et les vaisseaux lymphatiques

Les vaisseaux lymphatiques prennent naissance dans les espaces intercellulaires, sous forme de capillaires lymphatiques clos, de microscopiques vaisseaux en culs-de sac s'insinuent entre les cellules et les capillaires sanguins des tissus conjonctifs lâches de l'organisme [6]. Ces vaisseaux initiaux (capillaires) apparaissent dans les différents tissus au sein de leur interstitium, lieu d'échange et de diffusion, c'est un tissu conjonctifs lâche, à structure lamellaire réticulée où s'associent des formations cellulaires et fibrillaires [4] (Figure 2).



Les deux systèmes, sanguin et lymphatique, sont organisés en deux réseaux interdépendants mais leur structure et leurs fonctions sont distinctes [5]. Bien que les capillaires lymphatiques soient semblables aux capillaires sanguins, ils sont si perméables qu'on les croyait autrefois ouverts à une de leurs extrémités [6]. Leur diamètre est légèrement plus grand que celui des capillaires sanguins car il est généralement compris entre 20 et 30 μm , ils sont moins nombreux que ces derniers et leurs parois sont plus souples [5,11].

Les tissus qui ne comportent pas de capillaires lymphatiques sont les tissus avasculaires (comme le cartilage, l'épiderme et la cornée de l'œil), certaines parties de la rate et de la moelle osseuse rouge, le système nerveux central (dans ce système, l'excès de liquide s'intègre au liquide cérébro-spinal), os et des dents et aussi myocarde [6,10].

Les vaisseaux lymphatiques, vont progressivement se modifier à partir des capillaires lymphatiques initiaux et devenir des précollecteurs, des collecteurs et des canaux lymphatiques. Ces derniers naissent par confluence des collecteurs, le plus important est le canal thoracique [4].

1.1.2 La formation et l'écoulement de la lymphe

Les échanges de nutriments, de déchets et de gaz se déroulent entre le liquide interstitiel et le sang qui circule dans l'organisme [6].

La plupart des composants du plasma sanguin traversent librement les parois des capillaires pour former le liquide interstitiel. Toutefois, le liquide sort des capillaires sanguins en plus grande quantité qu'il n'y retourne par réabsorption. L'excès - environ 3 L par jour - passe dans les vaisseaux lymphatiques et devient la lymphe [10].

La structure unique des capillaires lymphatiques permet au liquide interstitiel d'y entrer, mais non d'en sortir. Quand la pression est plus élevée dans le liquide interstitiel que dans la lymphe, les cellules s'entrouvrent, comme le ferait une porte battante à sens unique, et le liquide interstitiel pénètre dans le capillaire lymphatique. Quand la pression est plus élevée à l'intérieur du capillaire lymphatique, les cellules se serrent les unes contre les autres, si bien que la lymphe ne peut pas refluer dans le compartiment interstitiel. La pression diminue à mesure que la lymphe s'écoule dans les capillaires lymphatiques. Des filaments d'union fixés aux capillaires lymphatiques, contiennent des fibres élastiques. Ils s'étendent depuis les capillaires lymphatiques et relient les cellules endothéliales lymphatiques aux tissus avoisinants. Quand le liquide interstitiel s'accumule et fait enfler les tissus, une traction s'exerce sur les filaments d'union. Sous l'effet de cette traction les cellules s'écartent davantage les unes des autres, ce qui favorise l'écoulement de liquide vers l'intérieur des capillaires lymphatiques (Figure 3) [10].

Lorsque le liquide interstitiel est entré dans les vaisseaux lymphatiques, il prend le nom de lymphe (lymphe: eau). La lymphe est donc composée pour une part de liquide interstitiel en circulation. Toutefois, la majeure partie de la lymphe est constituée de liquides provenant du foie et des intestins [6].

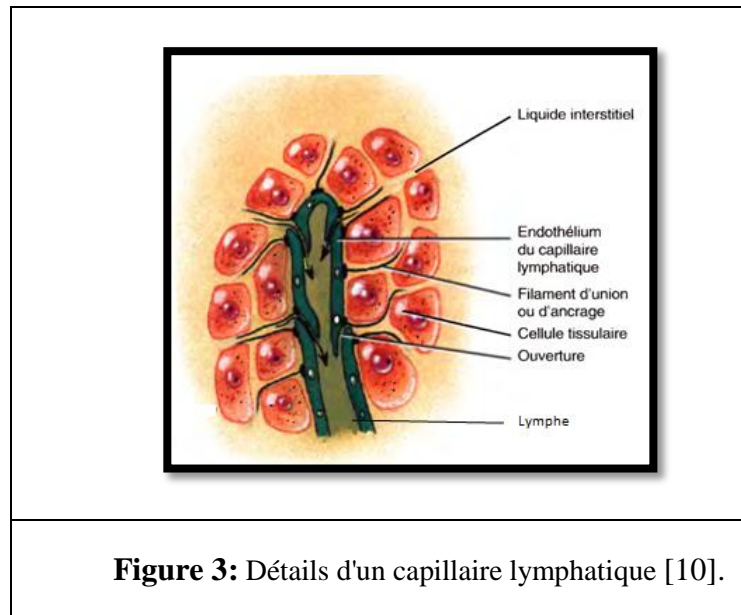


Figure 3: Détails d'un capillaire lymphatique [10].

La circulation lymphatique permet la récupération de certaines macromolécules, principalement des protéines, ayant filtré à travers la barrière vasculaire sanguine [12]. Lorsque les tissus présentent une inflammation, les capillaires lymphatiques se percent d'orifices qui permettent le captage de particules encore plus grosses que les protéines, notamment des débris cellulaires, des agents pathogènes (bactéries et virus) et des cellules cancéreuses. Les agents pathogènes et les cellules cancéreuses peuvent rejoindre la circulation sanguine et ensuite se répandre dans l'organisme par l'intermédiaire des vaisseaux lymphatiques [6].

L'organisme se protège en partie contre ce risque de contamination en faisant passer la lymphe par des nœuds lymphatiques, dans lesquels elle est « examinée » et épurée par les cellules du système immunitaire. On trouve dans les villosités de la muqueuse intestinale des capillaires lymphatiques hautement spécialisés appelés vaisseaux chylifères. Ces vaisseaux transportent la lymphe issue des intestins, nommée chyle, vers le sang. Le chyle est d'un blanc laiteux plutôt que clair, parce que les vaisseaux chylifères jouent un rôle majeur dans l'absorption des graisses digérées dans l'intestin grêle [6].

La lymphe s'écoule de la façon suivante:

capillaires sanguins (sang) → espaces interstitiels (liquide interstitiels) → capillaires lymphatiques (lymphe) → vaisseaux lymphatiques (lymphe) → conduits lymphatiques (lymphe) → jonction des veines subclavière et jugulaire interne (sang) (Figure 4) [10].

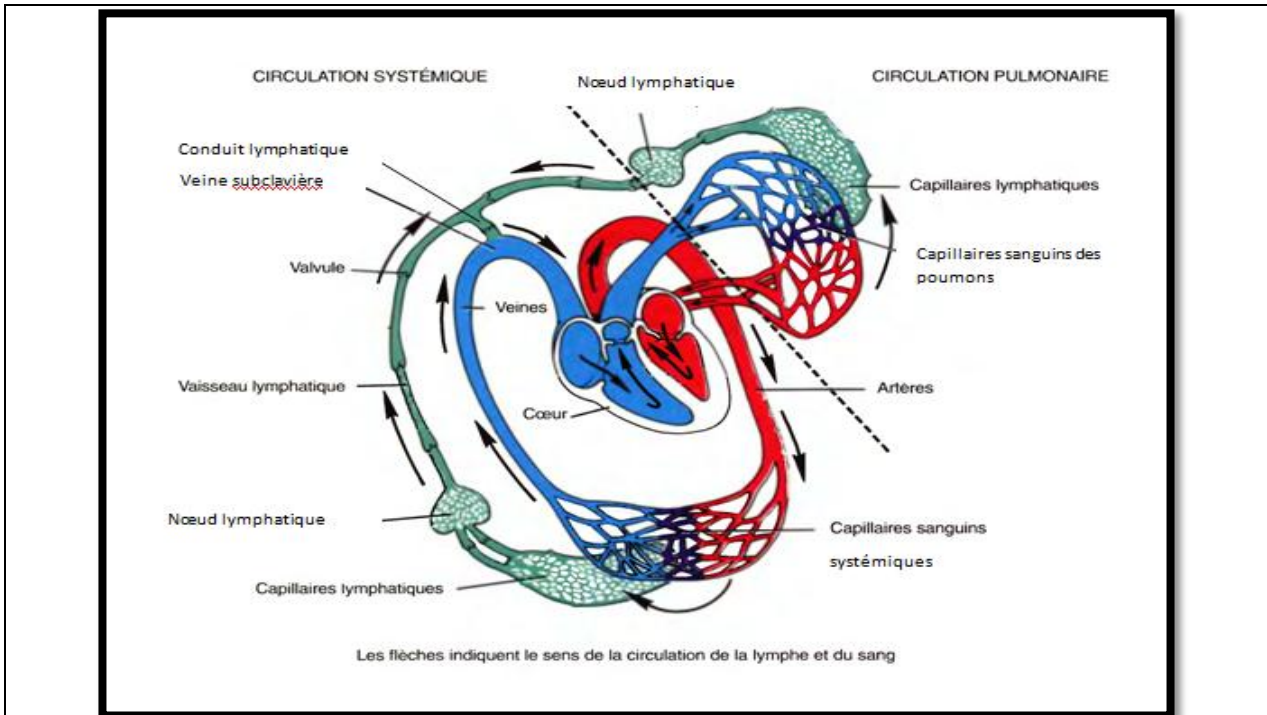


Figure 4: Représentation schématisée de la relation entre le système lymphatique et le système cardiovasculaire [10].

1.2 Organes, tissus et cellules lymphatiques

Les organes et les tissus du système lymphatique sont disséminés dans tout le corps. On les classe en deux groupes selon leur fonction. Les organes lymphatiques primaires constituent le lieu de division des cellules souches et d'acquisition de l'immunocompétence, c'est-à-dire la capacité de produire une réponse immunitaire qui sont la moelle osseuse rouge (dans les os plats et l'épiphyse des os longs chez l'adulte) et le thymus. Les tissus et les organes lymphatiques secondaires sont le siège de la plupart des réponses immunitaires. Ces organes comprennent les ganglions lymphatiques, la rate et les follicules (nodules) lymphatiques [10].

1.2.1 La moelle osseuse

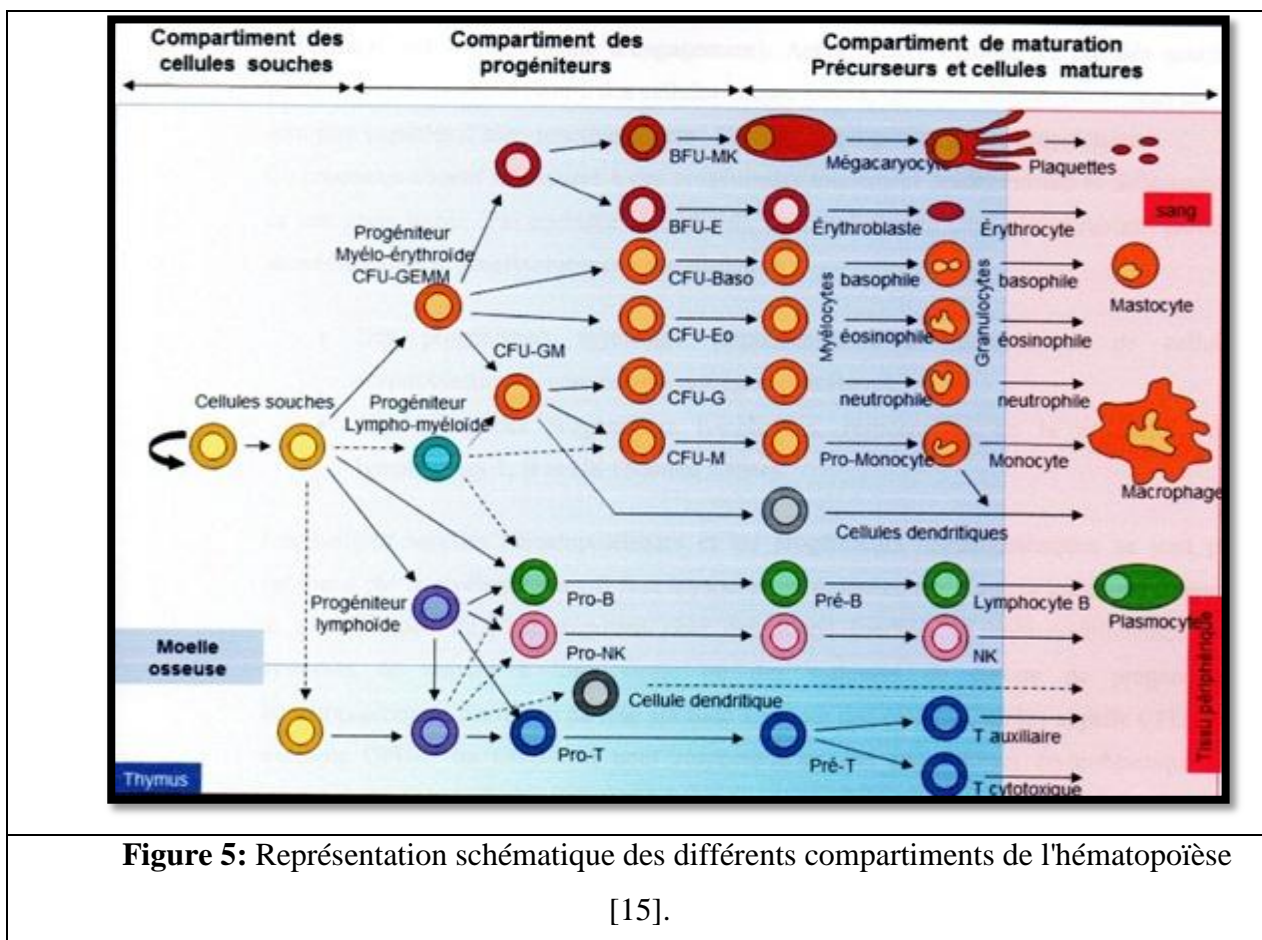
La moelle osseuse est le siège de l'hématopoïèse et contient du tissu adipeux. En effet, avec le temps, la graisse remplit 50 % ou plus du compartiment de la moelle des os. Les cellules hématopoïétiques générées dans la moelle osseuse passent la paroi vasculaire et entrent dans la circulation sanguine, emmenant ainsi les différents types cellulaires hors de la moelle osseuse et les distribuant dans tout l'organisme [13].

Tôt dans l'hématopoïèse, une cellule souche pluripotente se différencie selon l'une ou l'autre de deux voies, donnant naissance, soit à une cellule progénitrice lymphoïde commune, soit à une cellule

souche myéloïde. Les cellules progénitrices lymphoïdes communes donnent les cellules B, les cellules T et les cellules NK (Natural Killer) . Les cellules souche myéloïdes génèrent les progéniteurs des cellules rouges du sang (érythrocytes), de la plupart des différentes cellules blanches du sang (neutrophiles, éosinophiles, basophiles, monocytes, mastocytes), ainsi que des cellules génératrices de plaquettes, appelées mégacaryocytes [14] (Figure 5).

Dans la moelle osseuse, les cellules hématopoïétiques croissent et deviennent matures sur un réseau de cellules stromales qui incluent des adipocytes, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des macrophages. Les cellules stromales influencent la différenciation des cellules souche hématopoïétiques en leur apportant un microenvironnement inducteur de l'hématopoïèse constitué d'une matrice cellulaire et de facteurs de croissance et de différenciation [13].

La plupart de ces facteurs de croissance hématopoïétiques sont des agents solubles qui parviennent à leurs cibles cellulaires par diffusion, alors que les autres sont des molécules associées aux membranes à la surface des cellules stromales et requièrent des interactions cellulaires entre les cellules répondeuses et les cellules stromales [13].



❖ Maturation des lymphocytes B

La moelle osseuse est le site de production et de développement des lymphocytes B (LB) qui sont générées à partir de progéniteurs lymphoïdes

Les cellules stromales de la moelle osseuse interagissent directement avec les cellules B et sécrètent diverses cytokines nécessaires pour le développement de ces dernières.

La différenciation des lymphocytes B à partir des cellules souches hématopoïétiques en cellule pro-B, pré-B, B immature et enfin B mature est marquée par plusieurs événements décrit dans la figure 6.

De la même façon que la sélection thymique pour la maturation des cellules T, un processus de la sélection au sein de la moelle osseuse élimine les cellules B possédant des récepteurs d'anticorps auto-réactifs [13]

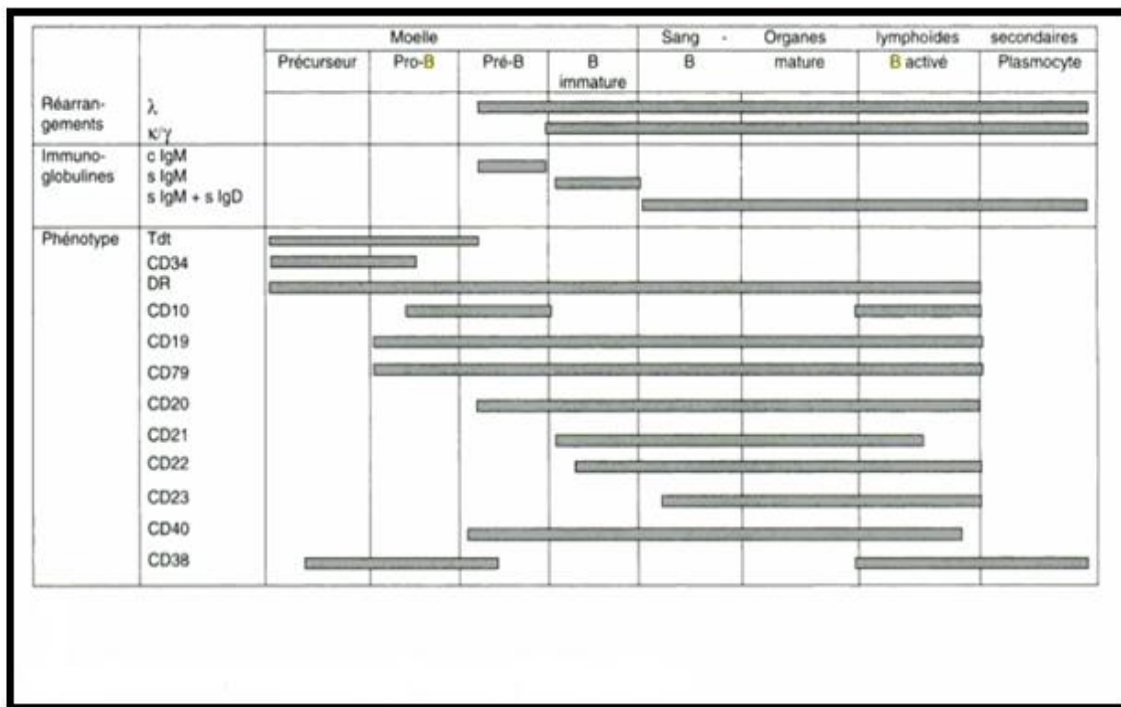


Figure 6: Principaux étapes de la différenciation lymphocytaire B [14].

Les lymphocytes B matures quittent la moelle osseuse, passent dans la circulation sanguine et vont coloniser les zones B des organes lymphoïdes secondaires formant ainsi des follicules, où, en réponse à une activation par des Ag de l'environnement, les lymphocytes B se différencient en plasmocytes responsables de la synthèse et de la sécrétion des immunoglobuline (Ig) [14].

La progression du développement d'une cellule B progénitrice à un plasmocyte est caractérisée par un changement du profil des marqueurs de surface sous décrit :

- Le CD 79 (Cluster Diferenciation) est un hétérodimère formé de deux molécules transmembranaires (CD79a, CD79b) associé aux Ig de surface. De façon analogue au CD3 pour le TCR (T Cell Receptor), CD79 assure la transduction du signal induit par la liaison de l'Ag (Antigen) au BCR (B Cell Receptor).
- Les CD19, CD20 et CD21 font partie d'un complexe multimoléculaire participant à l'activation du lymphocytes B. CD21 est également le récepteur de type 2 du complément (CR2) et du virus d'Epstein-Barr.
- Le CD22 est impliqué dans les interactions entre le lymphocytes B et le lymphocyte T.
- Le CD40 induit un signal de commutation des Ig après liaison à son ligand sur le lymphocyte T.
- Le CD32 est le récepteur de type II pour le fragment Fc des Ig.

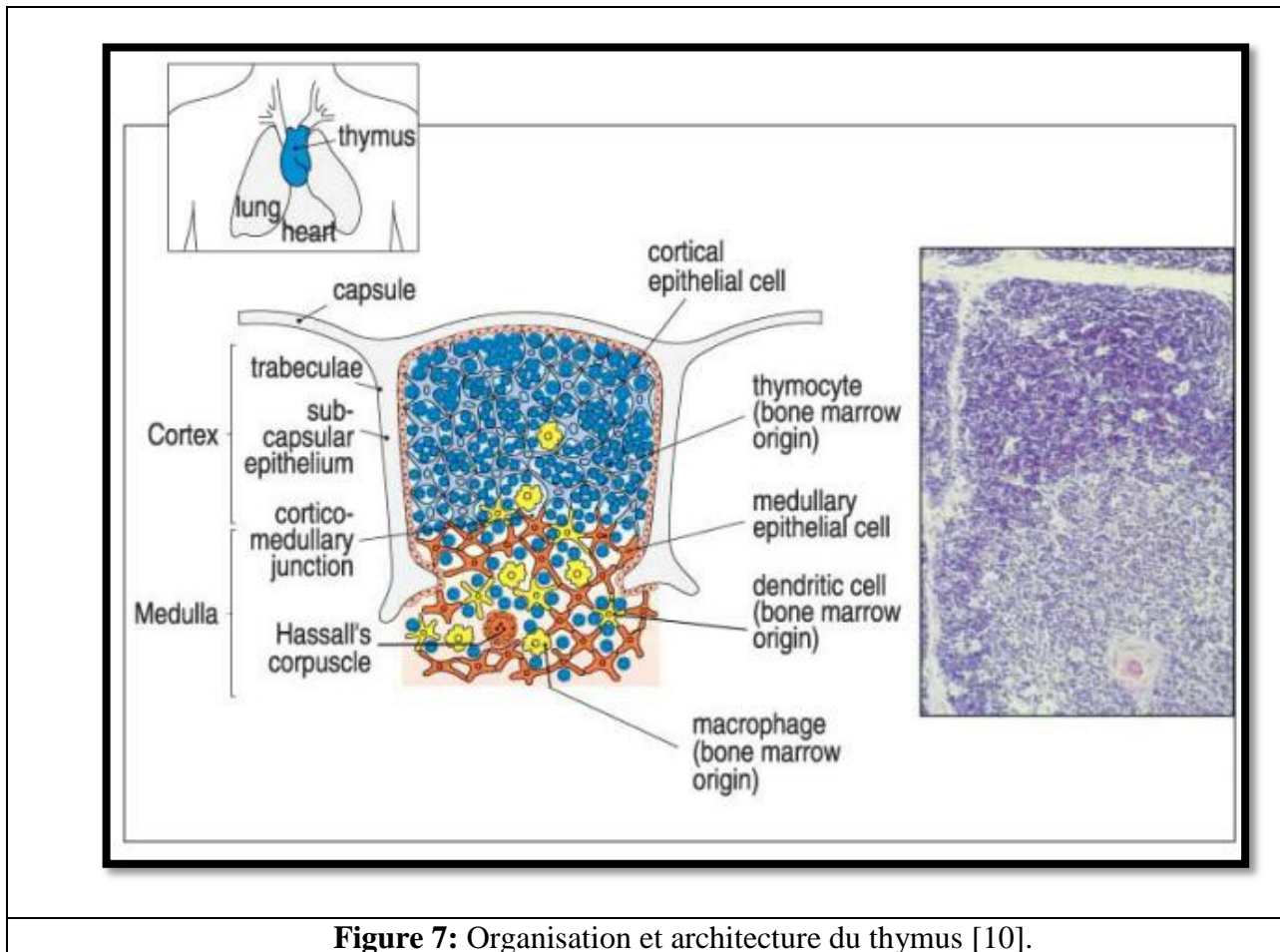
L'activation des lymphocytes B par l'Ag met en jeu un premier signal transmis par le complexe moléculaire Ig de surface, CD79a et CD79b. Un second signal de costimulation est déclenché par les récepteurs tels que le CD19 et CD21 qui vont exprimé les molécules CD25, CD38 et CD23 (Figure 6). Le plasmocyte perd la plupart des Ag de différenciation du lymphocyte B et exprime essentiellement le CD38, puis il meurt par apoptose en quelques semaines [13,14].

1.2.2 Le thymus

Le thymus est un organe bilobé situé dans le médiastin, entre le sternum et l'aorte. Chez les nourrissons, c'est un organe volumineux, qui pèse environ 70g. Après la puberté, le tissu thymique est progressivement remplacé par du tissu conjonctif lâche et du tissu adipeux. À l'âge adulte, la glande s'atrophie considérablement et ne pèse plus parfois que 3g au cours de la vieillesse. Avant que le thymus ne s'atrophie, il alimente en lymphocytes T les organes et les tissus lymphatiques secondaires. Toutefois, l'atrophie de cet organe lymphoïde primaire n'étant pas totale, certains lymphocytes T continuent de proliférer dans le thymus tout au long de la vie (Figure 7) [10].

Une couche de tissus conjonctif enveloppe les deux lobes du thymus et les maintient ensemble, mais chaque lobe est lui-même enfermé dans une capsule de tissu conjonctif. Des prolongements de

la capsule, appelés trabécules (trabécule: petite poutre), pénètre dans l'organe et divisent lobes en lobules [10].



Chaque lobule du thymus comprend un cortex périphérique, qui prend une teinte foncée à la coloration, et une médulla centrale, d'aspect plus pâle à la coloration. Le cortex contient un grand nombre de lymphocytes T, ou thymocytes, de cellules dendritiques, de cellules épithéliales réticulaires, encore appelées épithélioréticulocytes, et de macrophage dispersés. Ces cellules épithéliales sécrètent des facteurs de croissance qui semblent faciliter la maturation des lymphocytes T. Sous l'influence de ces hormones, les lymphocytes pré-T deviennent immunocompétents au cours d'un processus appelé sélection positive [6].

❖ Maturation des lymphocytes T

Les lymphocytes T immatures, ou lymphocytes pré-T, migrent de la moelle osseuse rouge vers le cortex du thymus où ils prolifèrent et poursuivent leur maturation [10].

Lorsqu'elles parviennent au thymus, les cellules T progénitrices n'expriment pas les molécules de surface caractéristiques des cellules T, telles que le complexe TCR/CD3, le CD4 ou le CD8.

Après leur arrivée, ces précurseurs des cellules T pénètrent dans le cortex superficiel et commencent à proliférer lentement. Au cours des trois semaines, approximativement, de développement dans le thymus, les cellules T en cours de différenciation passent par toute une série de stades marqués par de changements caractéristiques du phénotype de leur surface cellulaire. Les thymocytes au début de leur développement n'ont pas de CD4 ou de CD8 détectable. Ces cellules CD4⁻CD8⁻ sont appelées cellules DN (Double Négatives) [13].

-La Sélection double négative et la sélection double positive

Les cellules T DN peuvent en fait être subdivisées en quatre sous-populations (DN1 à DN4) caractérisées par la présence ou l'absence de molécules de surface cellulaire, autres que CD4 et CD8, comme c-Kit, CD44 et CD25. Les cellules qui entrent dans le thymus, les cellules DN1, sont capables de produire toutes les sous-populations de cellules T et ont le phénotype d'expression de surface c-Kit⁺, CD44^{high} et CD25⁻. Après que les cellules DN1 ont rencontré l'environnement thymique, elles commencent à proliférer et à exprimer CD25, devenant c-Kit⁺, CD44^{low} et CD25⁺. Ces cellules sont appelées cellules DN2. Au stade critique de développement les cellules DN2, commence le réarrangement des gènes codant les chaînes TCR γ , TCR δ et TCR β ; en revanche, le locus TCR α ne réarrange pas à ce stade.

Alors que les cellules progressent vers le stade DN3, l'expression de c-Kit et CD44 est stoppée, et les réarrangements TCR γ , TCR δ et TCR β progressent. La plupart des cellules DN2 sont destinées à donner des cellules T $\alpha\beta$. En acquérant le phénotype DN3 (c-Kit⁻, CD44, CD25⁺), Après que le réarrangement de la chaîne TCR β a été effectué, les cellules DN3 progressent rapidement vers le stade DN4, le niveau d'expression CD25 diminue et les deux molécules CD4 et CD8 s'expriment en surface. À ce stade, les thymocytes sont appelés cellules DP (Double positives), ou cellules CD4⁺8⁺. Ces thymocytes DP commencent à proliférer. Cette phase proliférative contribue à la diversité des cellules T en créant un clone de cellules avec un seul réarrangement de la chaîne β du TCR. Chaque cellule de ce clone peut ensuite réarranger différents gènes de la chaîne α , permettant ainsi une plus grande diversité [14] (Figure 8).

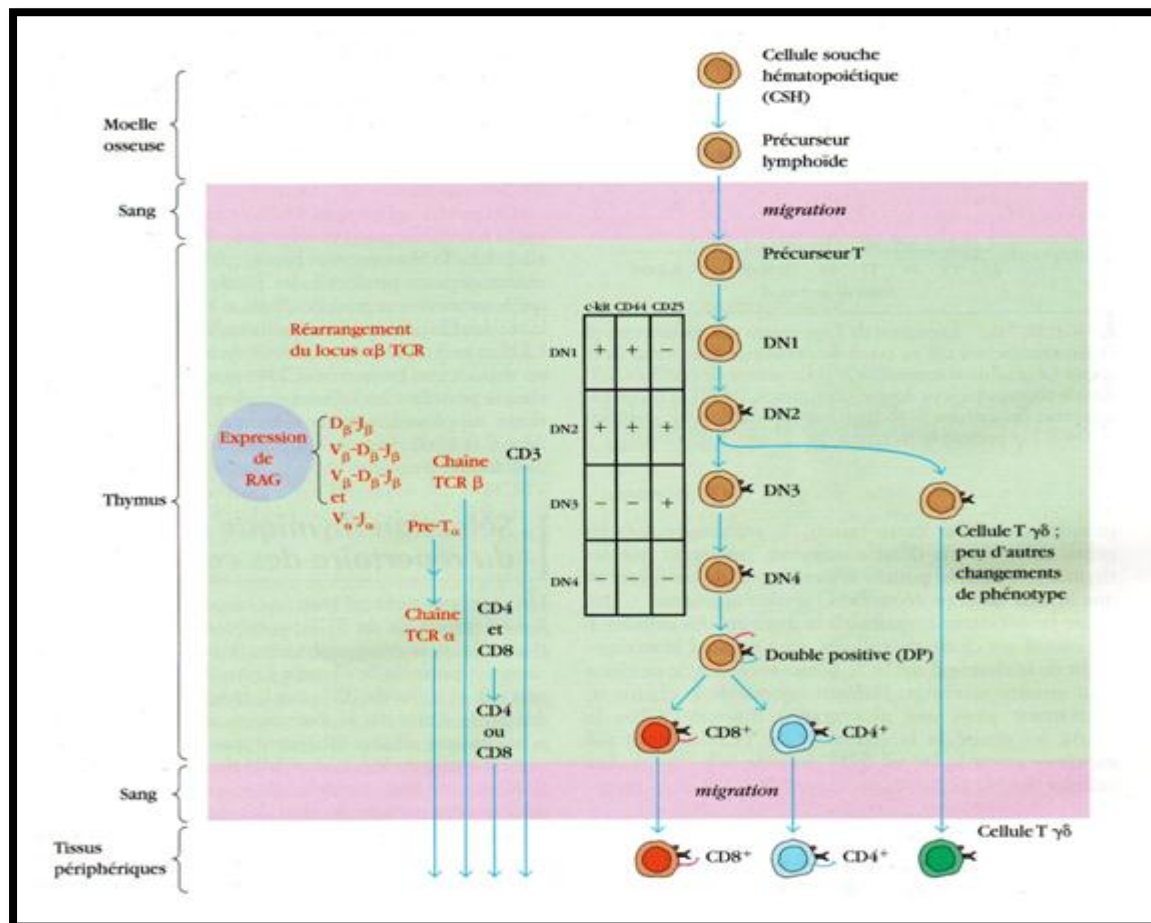


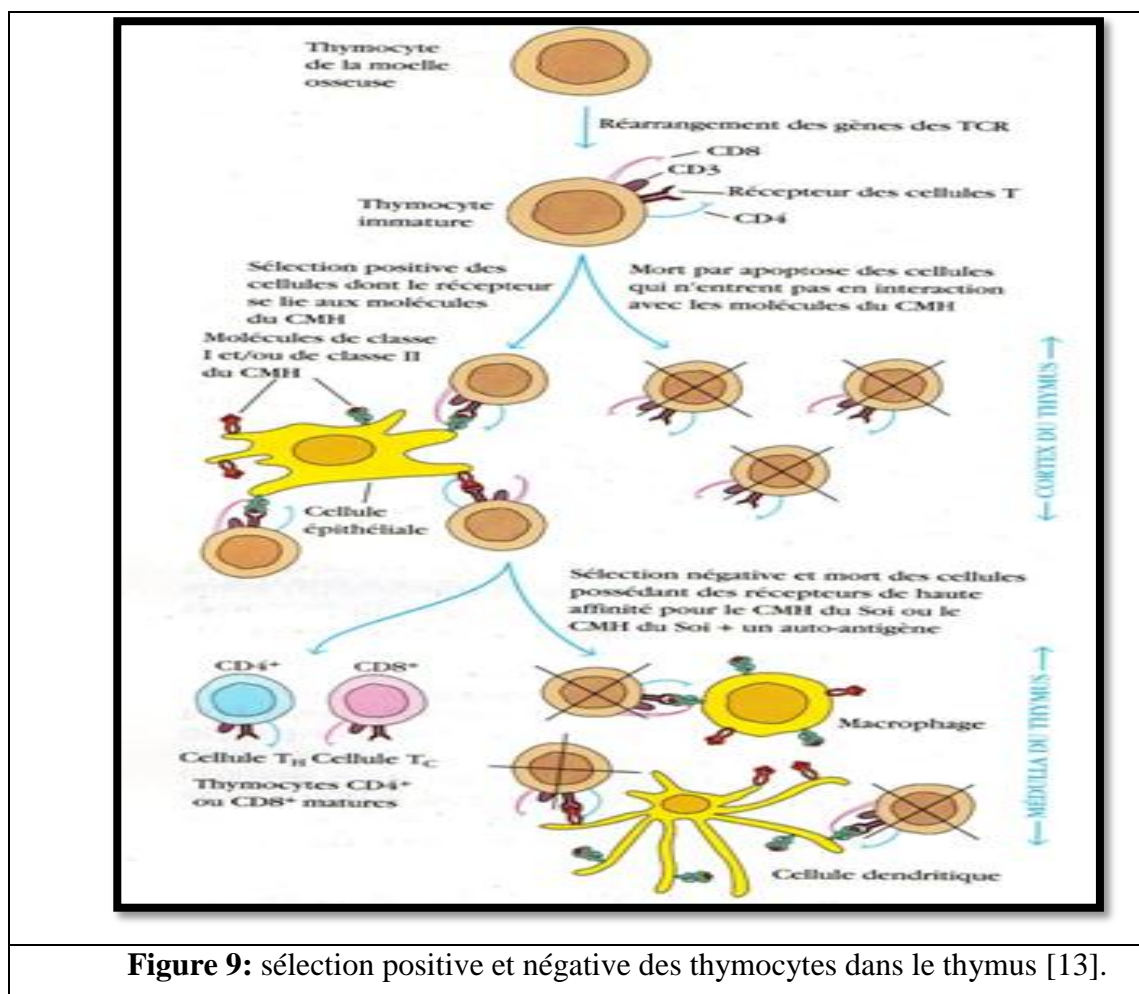
Figure 8: Vue d'ensembles du développement des cellules T [13].

- La sélection positive et la sélection négative

À partir du moment de la différenciation où une cellule T a réarrangé la chaîne α du TCR et commence à exprimer un complexe TCR/CD3 complet, les cellules DP n'expriment plus les marqueurs précoces, tels que le CD44 et le CD25. L'expression de ce complexe TCR/CD3 permet aux thymocytes de subir les phases de sélection positive et de sélection négative orientées par le CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) du soi et le CMH du soi plus un peptide (Figure 8) [13]. À l'issue de cette sélection positive, seulement 2 % des lymphocytes T en formation survivent

dans le cortex et participeront à la réponse immunitaire. Les autres lymphocytes T meurent par apoptose. Les lymphocytes T qui survivent entrent dans la médulla [14].

Les thymocytes double positifs qui expriment le complexe TCR $\alpha\beta$ -CD3 et survivent à la sélection thymique se développent en thymocytes immatures CD4⁺ simple positifs ou CD8⁺ simple positifs. Ces cellules simple positives subissent une étape supplémentaire de sélection négative qui implique les cellules stromales thymiques et migrent depuis le cortex vers la médulla, où elles passent dans la circulation sanguine (Figure 9) [13].



1.2.3 Les ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques constituent les sites où les réponses immunitaires se mettent en place contre des antigènes présents dans la lymphe. Ils sont 600 petits organes, répartis le long des vaisseaux lymphatiques (Figure 1), encapsulés, en forme de haricot et contiennent un réseau réticulé rempli de lymphocytes, de macrophages et de cellules dendritiques [13]. Les nœuds lymphatiques mesurent de 1 à 25 mm de longueur. Comme le thymus, ils sont recouverts d'une capsule composée de tissu conjonctif dense qui émet des prolongements à l'intérieur du nœud [10].

Ces projections de la capsule, appelées trabécules, divisent le nœud en compartiments, lui assurent un soutien et offrent une voie d'entrée aux vaisseaux sanguins. Dans la capsule se trouve un réseau de fibres réticulaires et de fibroblastes (cellules productrices de fibres) qui servent aussi à soutenir la structure du nœud. La capsule, les trabécules, les fibres réticulaires et les fibroblastes constituent le stroma (tissu conjonctif de soutien), ou charpente, du nœud lymphatique [6] (Figure 10).

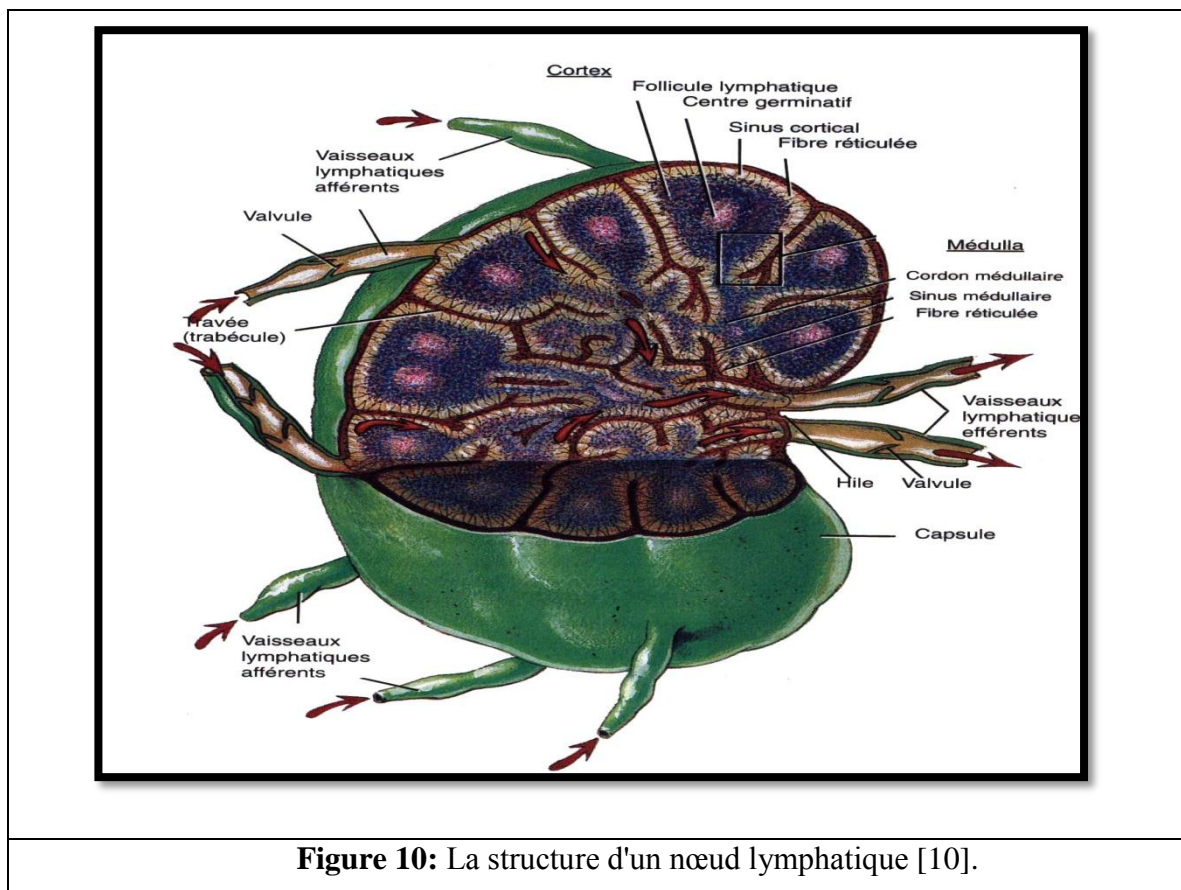


Figure 10: La structure d'un nœud lymphatique [10].

Le parenchyme constitue la partie fonctionnelle du nœud lymphatique. Il comprend deux régions spécialisées: le cortex, en surface, et la médulla, au centre. Le cortex est lui-même divisé en régions externe et interne.

Le cortex externe : Contient des follicules lymphatiques composés de lymphocytes agrégés. Un follicule lymphatique principalement composé de lymphocytes B est appelé follicule lymphatique primaire. Toutefois, la plupart des follicules lymphatiques du cortex externe sont des follicules lymphatiques secondaires. Ceux-ci se forment à la suite d'une stimulation antigénique des lymphocytes B et servent d'emplacements pour la formation des plasmocytes et des lymphocytes B mémoires. Le centre d'un follicule lymphatique secondaire contient un centre germinatif. Les centres

germinatifs abritent des lymphocytes B, des cellules dendritiques folliculaires et des macrophages [10].

Le cortex interne : Ne contient pas de follicules lymphatiques. Il renferme surtout des lymphocytes T et des cellules dendritiques qui arrivent dans un nœud lymphatique en provenance d'autres tissus. Les cellules dendritiques présentent les antigènes aux lymphocytes T, ce qui déclenche leur multiplication. Les lymphocytes T nouvellement formés migrent alors du nœud lymphatique aux régions de l'organisme qui présentent une activité antigénique, comme cela se produit dans un tissu infecté, par exemple [13].

La médulla : Contient des lymphocytes B, des plasmocytes produisant des anticorps qui ont migré hors du cortex dans la médulla, ainsi que des macrophages. Toutes ces cellules sont comprises dans un réseau de fibres et de cellules réticulaires formant ainsi des cordons médullaires [6].

Les ganglions jouent un rôle de filtre. Quand la lymphe entre dans le ganglion, les substances étrangères sont emprisonnées dans les fibres réticulaires des sinus. Les macrophages en détruisent alors une partie par phagocytose et les lymphocytes en éliminent d'autres en faisant appel à diverses réponses immunitaires. La lymphe filtrée quitte le ganglion par l'autre extrémité [10].

1.2.4 La rate

La rate est un organe ovale qui mesure environ 12 cm de long, ce qui en fait la masse de tissu lymphatique la plus volumineuse du corps. Elle est située dans la région hypochondriacale gauche, entre l'estomac et le diaphragme [10] (Figure 11).

Elle joue un rôle majeur dans le développement de la réponse immunitaire contre les antigènes présents dans la circulation sanguine. Alors que les ganglions lymphatiques sont spécialisés dans la capture d'un antigène venant des tissus environnants, la rate est spécialisée dans la filtration du sang et la capture des antigènes amenés par le sang; ainsi, elle peut répondre à des infections systémiques. Contrairement, aux ganglions lymphatiques la rate n'est pas alimentée par des vaisseaux lymphatiques. En fait, les antigènes amenés par le sang, ainsi que les lymphocytes, sont apportés à la rate par l'artère splénique. Seuls des vaisseaux lymphatiques efférents existent dans la rate [13,5].

Comme les ganglions lymphatiques, la rate possède un hile par lequel passent l'artère splénique, la veine splénique et les vaisseaux lymphatiques efférents, elle est entourée par une capsule de tissu conjonctif dense, laquelle est recouverte par une séreuse, le péritoine viscéral. Des trabécules prolongent la capsule vers l'intérieur de l'organe. La capsule, les trabécules, les fibres

réticulaires et les fibroblastes constituent le stroma de la rate; le parenchyme comprend deux tissus fonctionnels appelés pulpe blanche et pulpe rouge [10] (Figure 11).

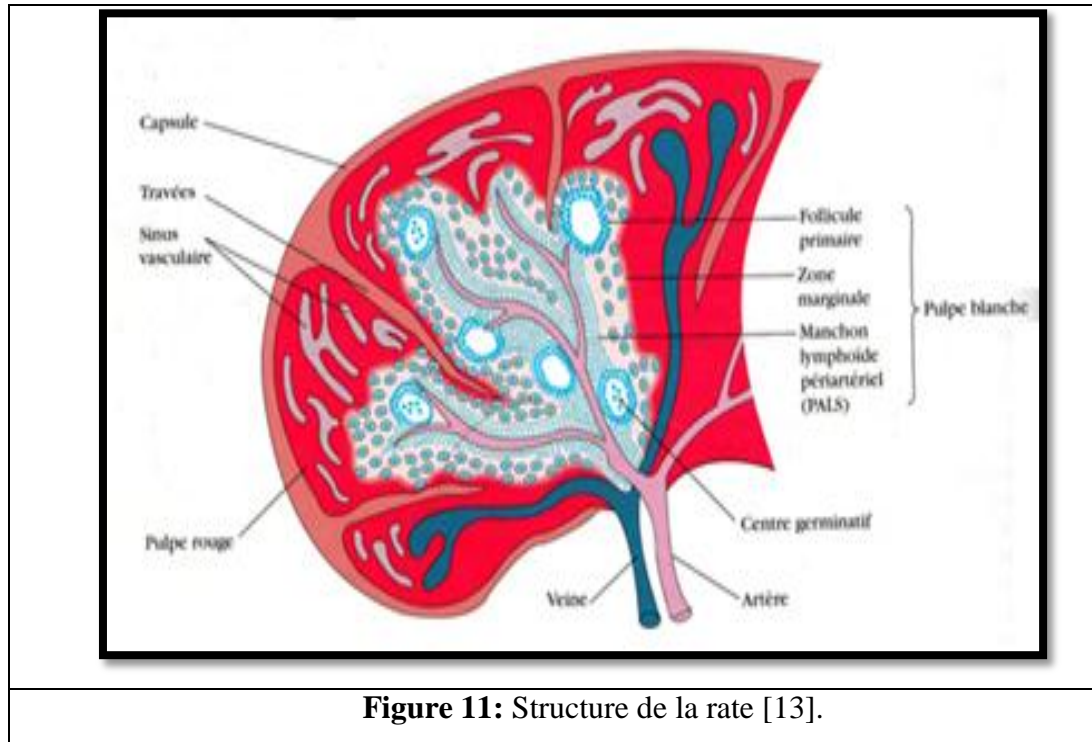


Figure 11: Structure de la rate [13].

La pulpe rouge splénique est constituée d'un réseau de sinus peuplés de macrophages et de nombreuses cellules rouges du sang; c'est le site où les globules rouges du sang vieillissent ou défectueux sont détruits ou éliminés. La pulpe blanche splénique entoure les branches de l'artère splénique, formant ainsi un manchon lymphoïde périartériolaire (PALS), peuplé essentiellement de lymphocytes T. Les follicules lymphoïdes primaires sont associés aux PALS. Ces follicules sont riches en cellules B et certains d'entre eux contiennent des centres germinatifs. La zone marginale, localisée de façon périphérique par rapport au PALS, est riche en cellules B et en macrophages [13].

Les Ags apportés par le sang et les lymphocytes pénètrent dans la rate par l'artère splénique qui se déverse dans la zone marginale. Dans cette zone, l'antigène est capté par les cellules dendritiques interdigitées, qui l'apportent au PALS. Les lymphocytes du sang entrent eux aussi dans les sinus de la zone marginale et migrent vers le PALS [6].

Dans la pulpe rouge, la rate accomplit trois fonctions touchant les cellules sanguines:

1. élimination par les macrophages des cellules sanguines et des thrombocytes éclatés, usés ou défectueux;
2. emmagasinage des thrombocytes (la rate contient jusqu'au tiers des réserves de l'organisme);

3. production de cellules sanguines (hématopoïèse) pendant le développement fœtal [10].

1.2.5 Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses

Les follicules lymphatiques (ou nodules) sont des amas de tissu lymphatique de forme ovoïde dépourvus de capsule conjonctive [10].

Les muqueuses qui bordent les systèmes digestif, respiratoire et urogénital ont une surface totale d'environ 400 m²; elles représentent les principaux sites d'entrée pour la plupart des pathogènes. Ces surfaces membranaires sont défendues par un groupe de tissus lymphoïdes organisés connus collectivement sous le nom de tissu lymphoïde associé aux muqueuses MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue). Les tissus lymphoïdes secondaires associés à l'épithélium respiratoire sont désignés par l'abréviation BALT (Bronchus-Associated Lymphoid Tissue) et les tissus lymphoïdes secondaires associés au tractus digestif sont désignés par l'abréviation GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue). D'un point de vue structural, ces tissus vont des groupes de cellules lymphoïdes à peine organisés de la lamina propria des villosités intestinales à des structures bien organisées, telles que les amygdales et l'appendice, ou encore les plaques de Peyer, qui sont rencontrées dans la couche sous-muqueuse de la bordure intestinale. L'importance fonctionnelle du MALT dans les défenses de l'organisme est attestée par sa grande population de plasmocytes producteurs d'anticorps, dont le nombre excède de beaucoup celui des plasmocytes de la rate, des ganglions et de la moelle osseuse réunis [13].

Des cellules lymphoïdes sont rencontrées dans les différentes régions de ces tissus [10]. (Figures 12 et 13).

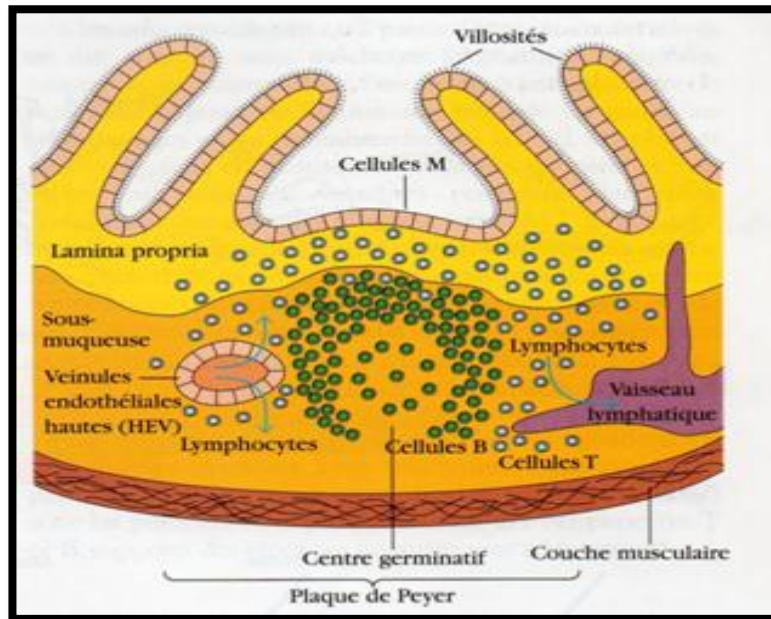


Figure 12: Coupe schématique de la muqueuse bordant l'intestin [13].

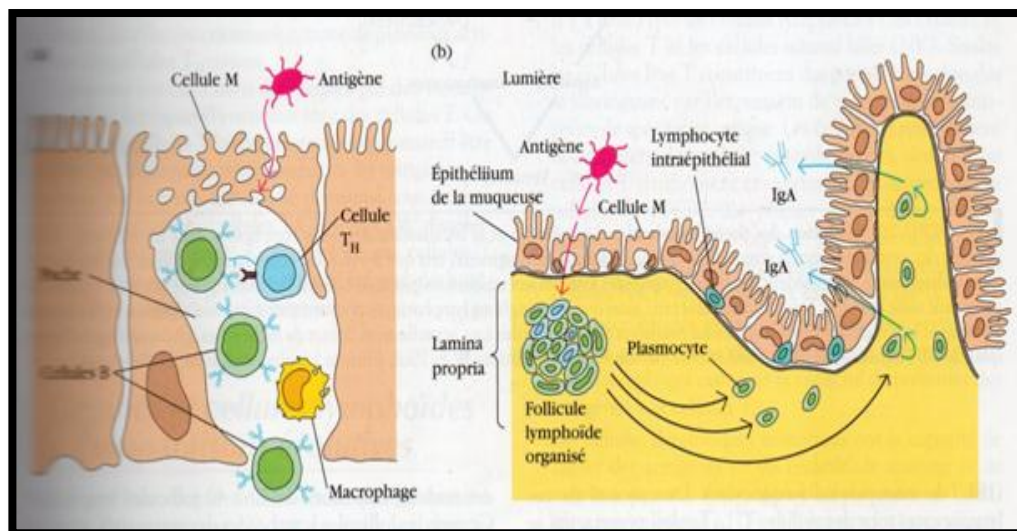


Figure 13: Structure des cellules M et production d'IgA au niveau des sites inductifs[13].

La couche épithéliale muqueuse externe contient des lymphocytes dits intraépithéliaux IEL (*Intraepithelial lymphocytes*). La majorité de ces lymphocytes sont des cellules T. La lamina propria, qui se situe sous la couche épithéliale, contient un grand nombre de cellules B, de plasmocytes, de cellules T_H activées et de macrophages au sein d'amas lâches. La couche sous-muqueuse, située sous la lamina propria, contient des plaques de Peyer, qui sont des nodules constitués de 30 à 40 follicules lymphoïdes. Comme les follicules lymphoïdes des autres sites, ceux qui composent les plaques de Peyer peuvent se développer en follicules secondaires avec de centres germinatifs [13].

***Chapitre 02: Lymphomes
malins non hodgkiniens***

1. Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH)

Les LMNH font partie des syndromes lymphoprolifératifs. Ce sont un groupe hétérogène de tumeurs liées à une multiplication anormale, monoclonales et maligne des cellules lymphoïdes. Ces cellules comprennent les lymphocytes B, 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, tout se passant comme s'il y a un blocage de l'évolution normale des réactions permettant l'accumulation de certain types de cellules [1,16-18].

Ces affections s'expriment par le développement de la tumeur au sein des organes lymphoïdes tels que les ganglions lymphatiques, la rate, la moelle osseuse en raison de l'hétérogénéité fonctionnelle des cellules lymphoïdes et de leur distribution anatomique ubiquitaire. Ils peuvent se développer aussi au sein de tous les tissus [19]. Les localisations extra-ganglionnaires sont rare, dont les plus fréquentes sont le tube digestif (estomac, intestin grêle), la cavité buccale et le pharynx, la peau, le système nerveux central, les testicules [20]. Ils se traduisent par une diversité clinique, morphologique et biologique reflétant la complexité des classifications histopathologiques modernes [1].

2. Les circonstances de découverte

Ces tumeurs se révèlent souvent par l'apparition d'adénopathies superficielles asymétriques, non inflammatoires, non douloureuses, localisées notamment au niveau cervical antérieur, sus-claviculaire et axillaire. Il est également possible de retrouver des adénopathies profondes, notamment médiastinales et sous-diaphragmatiques. La maladie peut s'accompagner de signes généraux, tels que la fièvre, l'amaigrissement et des sueurs profuses nocturnes. Une splénomégalie ou une hépatomégalie peuvent également être observées. Les formes extra-ganglionnaires des LMNH ne présentent pas de symptômes spécifiques mais des manifestations de l'envahissement des organes atteints (œil, moelle osseuse, estomac, cerveau...) [20].

3. Facteurs de risque

Les causes exactes des LMNH restent inconnues, mais plusieurs facteurs de risque susceptibles de favoriser leur survenue ont été identifiés. Les communautés agricoles présentent une incidence accrue de LMNH. Des études indiquent que des ingrédients spécifiques des herbicides et des pesticides, comme les composés organochlorés, les composés organophosphatés et les composés phénoxy-acides, sont associés aux lymphomes.

En revanche, il est établi que les LMNH sont plus fréquents chez les personnes présentant un déficit de leur système immunitaire. Cela concerne notamment les patients atteints de maladie auto-immune ou qui sont immunodéprimés (à cause d'une infection par le virus du sida ou parce qu'on leur a prescrit un traitement immunodépresseur pour prévenir le risque de rejet à la suite d'une greffe d'organe).

Même si le risque est faible, on remarque également une proportion légèrement supérieure de LMNH chez les personnes dont un membre de leur famille a déjà été atteint par cette maladie [21]. À côté des facteurs prédisposant bien connus comme les déficits immunitaires acquis ou congénitaux, l'exposition aux organophosphates ou aux radiations ionisantes, de nouvelles causes – essentiellement virales – liées aux lymphomes non hodgkiniens sont maintenant identifiées. En effet, l'EBV (Epstein Barr virus) associé depuis longtemps au LMNH de type Burkitt en Afrique est aussi impliqué dans la pathogenèse des désordres lymphoprolifératifs post-transplantation d'organes solides ou de moelle allogénique déplétée en cellules T. De plus La relation VIH-lymphome est maintenant bien établie en Europe et aux États- Unis mais l'EBV pourrait être indirectement impliqué. Le virus de l'hépatite C a été décrit en association avec certains lymphomes B mais ce virus n'étant pas directement oncogénique, son implication est plutôt liée à la stimulation antigénique chronique. Des infections bactériennes ont également été décrites en association avec des lymphomes: *Helicobacter pylori* et *Chlamydia psittaci* (maltome), *Borrelia burgdorferi* (lymphome cutané de la zone marginale) [22].

4. Translocations chromosomiques et lymphomes non hodgkiniens

Certaines anomalies chromosomiques, essentiellement des translocations, sont associées à des formes histologiques et immunologiques de LMNH. La plupart d'entre elles impliquent un des gènes codant pour les chaînes entrant dans la constitution du récepteur d'antigène à la surface des cellules [23]. La majorité de ces anomalies chromosomiques consistent en une translocation juxtaposant l'un des gènes ci- dessus avec leurs séquences régulatrices, et un proto-oncogène engendrant la production non contrôlée du produit du proto-oncogène. Les exemples les plus démonstratifs sont la translocation t(14;18) (q32;q21) qui juxtapose les gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines et le proto-oncogène BCL-2 (B-Cell CLL/Lymphoma 2), et celles qui juxtaposent l'oncogène c-myc (situé en 8q24) avec les séquences des gènes d'immunoglobulines des chromosomes 14,2 et 22 [19] (Figure 14,15).

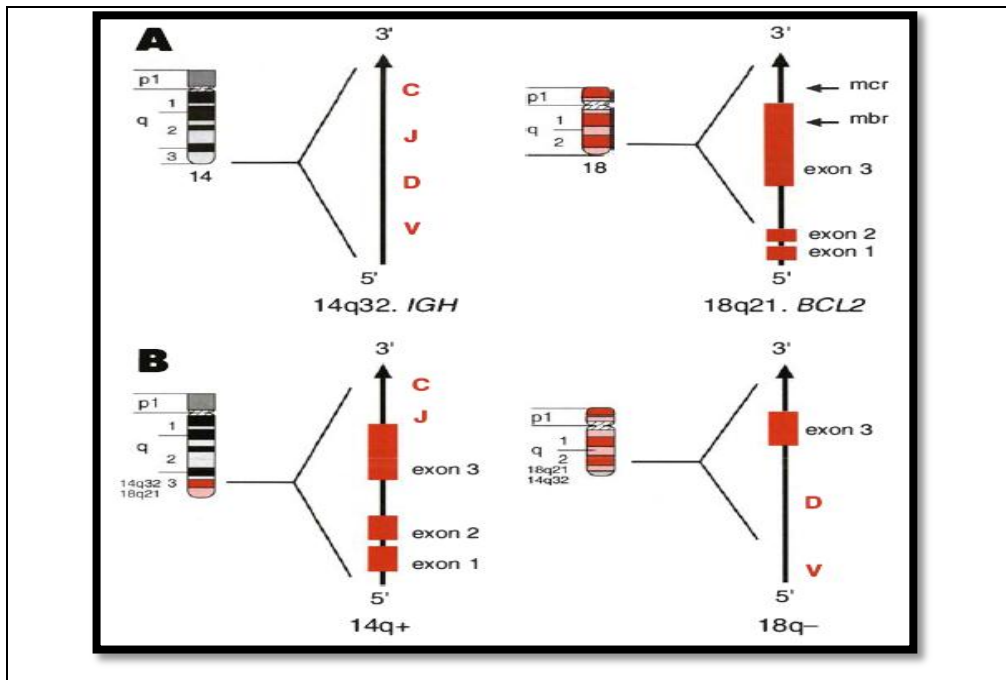


Figure 14 : Schéma de la translocation t (14; 18). A : Les gènes I G H et BCL2 sont représentés sur leurs chromosomes respectifs 14 et 18 dans leur orientation normale. Les deux régions principales où s'accumulent les points de cassure sur le chromosome 18, mbr et mer, sont indiquées. B : Chromosomes recombinaisonnés 14q+ et 18q- avec les régions fusionnées sur chaque chromosome [24].

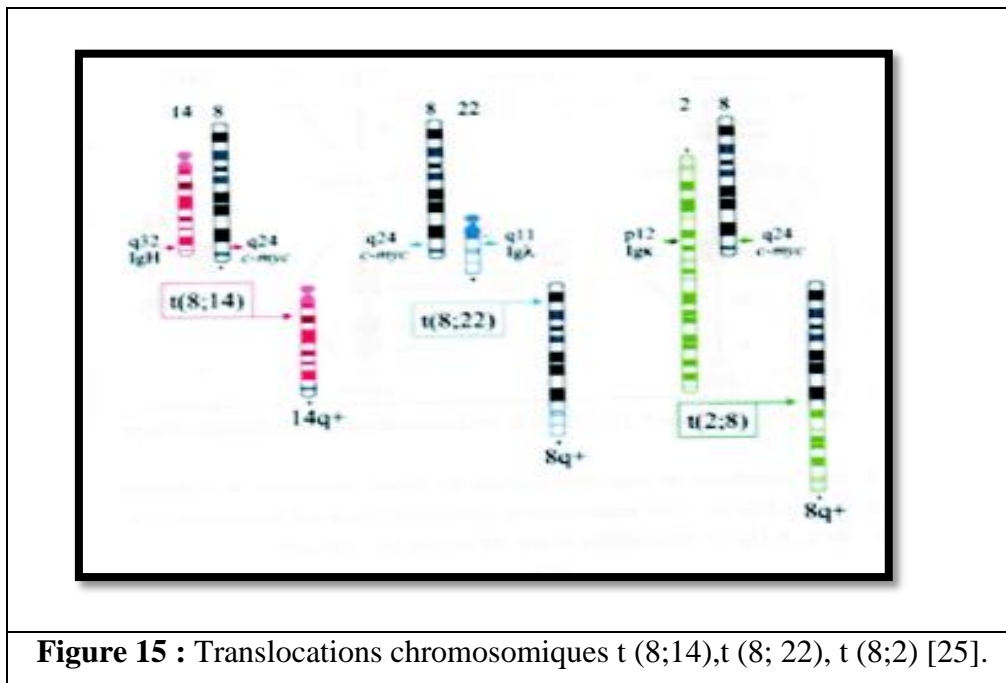
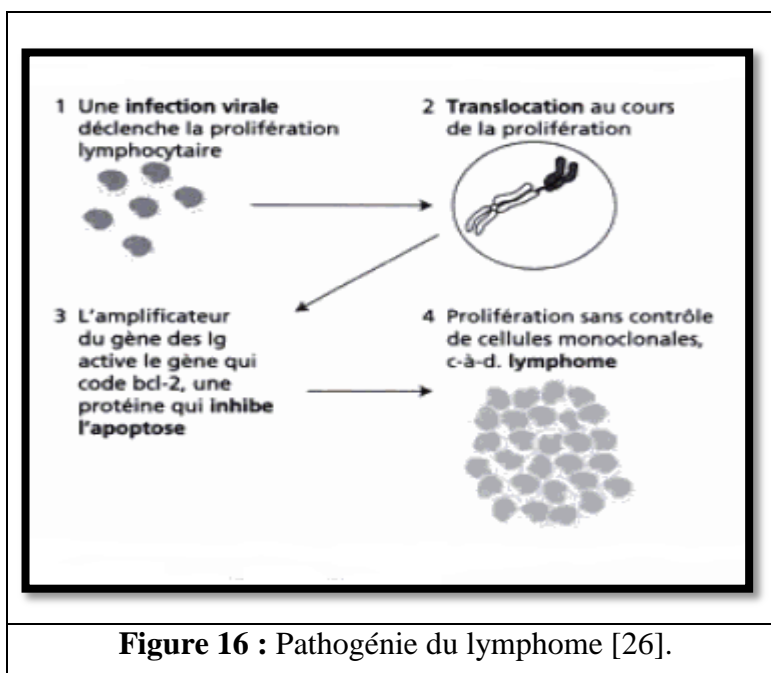


Figure 15 : Translocations chromosomiques t (8;14),t (8; 22), t (8;2) [25].

La recombinaison impliquant BCL-2 est décelée dans 80 % des lymphomes folliculaires, celle de c-myc est caractéristique du lymphome de Burkitt. Le rôle physiologique du produit des gènes

BCL-2 est d'inhiber l'initiation du phénomène de mort cellulaire programmée (apoptose) (Figure 16) [19].



La surexpression de BCL-2 est à l'origine d'un blocage du processus d'apoptose des cellules pathologiques et de leur immortalisation dont il résulte leur accumulation. De même, la dérégulation de BCL-6 (B-Cell CLL/Lymphoma 6) dans les lymphomes à grandes cellules et de c-myc dans les lymphomes de Burkitt joue un rôle dans la prolifération non contrôlée de ces cellules [19].

5. La classification des lymphomes malins non hodgkinien

Plusieurs classifications des lymphomes ont tenu une place importante, en particulier celles de Rappaport, de Lukes-Collins, la formulation internationale à usage de travail la classification révisée européenne-américaine des lymphomes (REAL) dont s'inspire largement la classification récente de l'Organisation mondiale de la santé (OMS 2007) (Tableau 1) [19].

Ce tableau met en parallèle les regroupements de la formulation internationale à usage de travail et la classification REAL. Elle n'est basée que sur des critères morphologiques. Elle est fondée sur le regroupement des lymphomes en trois catégories pronostiques de malignité faible, intermédiaire et forte, facilement identifiables par leurs caractéristiques évolutives [19].

Tableau 1: Classification des lymphomes [19].

Classification européenne/américaine (REAL) révisée et consensus OMS		
Formulation internationale	Lymphomes B	Lymphome T

Faible malignité		
Petites cellules	LLC B /lymphome à petits lymphocytes L.de la zone marginale annexée aux Muqueuses (MALT) L. du manteau.	Leucémie chronique à cellules T Leucémie à grands lymphocytes granuleux Lymphomes/leucémie à cellules T de l'adulte
Plasmocytoïde Folliculaire, à petites cellules ou mixte	L. lymphoplasmocytaire L. folliculaires grades I et II L. du manteau L. de la zone marginale (MALT)	
Malignité intermédiaire		
Folliculaire à grandes cellules	L. folliculaire grade III	
Diffus à petites cellules	L. du manteau L. diffus centrocytique L. de la zone marginale (MALT)	Leucémie chronique à cellules T Leucémie à grands lymphocytes granuleux Lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte L. angioimmunoblastique L. angiocentrique
Diffus mixte	L. diffus à grandes cellules L. diffus centrocytique L. lymphoplasmocytoïde L. de la zone marginale (MALT) L. du manteau	Lymphomes T périphériques Lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte L. angioimmunoblastique L. angiocentrique
Diffus à grandes cellules	L. diffus à grandes cellules	L. intestinal T* Lymphomes T périphériques Lymphome/ leucémie à cellules T de l'adulte L. angioimmunoblastique L. angiocentrique L. intestinal T*
Malignité forte		
Grandes cellules Immunoblastique	L. diffus à grandes cellules	Lymphomes T périphériques Lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte L. angioimmunoblastique L. angiocentrique L. intestinal T*
Lymphoblastique	Lymphome à précurseurs B: lymphoblastique	Lymphome à précurseurs T: lymphoblastique
Lymphome de Burkitt	Lymphome à précurseurs B: lymphome de Burkitt	

* Lymphome compliquant l'entéropathie au gluten(NDT).

La classification REAL est la première à prendre en compte les critères immunophénotypiques et génétiques des lymphomes, avant qu'elle ne soit affinée par la classification OMS sur les mêmes bases [22].

Lors du diagnostic, il est important de réunir simultanément les critères pronostiques accessibles. Ils sont basés sur les caractères histologiques, cytologiques et peuvent aussi être classés selon la nature des anomalies cytogénétiques récurrentes et immunotypiques (Tableau 2 et 3) [19].

Tableau 2: Critères immunophénotypiques et cytogénétiques de la classification REAL des lymphomes B [19].

Lymphome	Morphologie	Immunophénotype	Génotype
L. à petits lymphocytes (LLC)	Petits lymphocytes	sIg M ou D ↓, CD19/20/5/23+ CD10-	Réarrangement des gènes Ig. Trisomie 12, del13q14, del 17q, del11q
L.Lymphoplasmocytoïde	Petits lymphocytes avec différenciation plasmocytaire	cIg+ CD19/20+ CD5, CD10-	Réarrangement des gènes Ig. t (9;14) (50p.100)
L.du manteau	Lymphocytes de taille petite ou intermédiaire, noyau irrégulier	sIgM,sIgD+ CD19/20/5+ CD10+/-,CD23-	Réarrangement des gènes Ig. t (11;14) (70p.100) (concerne BCL-1)
L.folliculaire	Cellules de taille petite, ou grande à noyaux clivés	sIgM,sIgD+ CD19/20,CD10+ CD23+/-,CD5-	Réarrangement des gènes Ig. t (14;18) (70-95p.100) (concerne BCL-2)
L.de la zone marginale (MALT)	Petits ou grandes cellules, d'aspect monocytoïde	sIgM,sIgD+ CD19/20+ CD5/10/23-	Réarrangement des gènes Ig. Trisomie 3, t(11;18)
L.Tricholeucocytes	Petites cellules à cytoplasme effiloché	sIgM,sIgD+ CD19/20/11b/103+ Fmc7+,CD5/10/23-	Réarrangement des gènes Ig.
L. diffus à grandes cellules Ig. (BCL-6)	Grandes cellules à noyaux irréguliers	sIgM,sIgD+/- CD19/20+, CD5- CD10+/-	Réarrangement des gènes remaniement de 3q27 (30 p.100)
L. de Burkitt (concerne c-myc)	Cellules de taille moyenne,cytoplasme abondant	sIgM+ CD19/20/10+, CD5,23-	t (14;18), t (2;8) ou t (22;8)

Tableau 3: Significations fonctionnelles des translocations associées aux lymphomes non hodgkiniens [19].

Type histologique	Translocations	Fréquence	Gènes d'Ig réarrangés	Proto-oncogène	Mécanisme
Lymphoplasmocytoïde	t(9;14)	50 p. 100	IgH	PAX-5 (9q13)	Facteur de transcription

					contrôlant la prolifération et la différenciation des cellules B
Cellules du manteau	t(11;14)	95 p. 100	Ig _H	BCL-1 (11q13)	Gène de la cycline D1, contrôlant le cycle cellulaire
Centro-folliculaire.	t(14;18) t(2;18) t(18;22)	80 p. 100	Ig _H ou Ig _L	BCL-2 (18q21)	Gène inhibant l'apoptose
Diffus à grandes Cellules	t(3;14)	5-10 p. 100	Ig _H ou Ig _L	BCL-6 (3q27)	Gène contrôlant la maturation des cellules du centre germinatif
Burkitt	t(8;14) t(2;8) t(8;22)	100 p. 100	Ig _H ou Ig _L	C-myc(8q24)	Facteur de transcription contrôlant la prolifération et la différenciation et l'apoptose
MALT	t(11;18)	30 p. 100	Ig _H	API2, MLT	Gène d'inhibition de l'apoptose

L'étendue de la maladie est appréciée selon la classification d'Ann Arbor (Tableau 4) [27], (Figure 17).

Tableau 4: Classification Ann Arbor des lymphomes non hodgkiniens [27].

Stade I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire sus ou sousdiaphragmatique.
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 :

- la lettre A : en l'absence de 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 contiguë à une atteinte ganglionnaire [28].

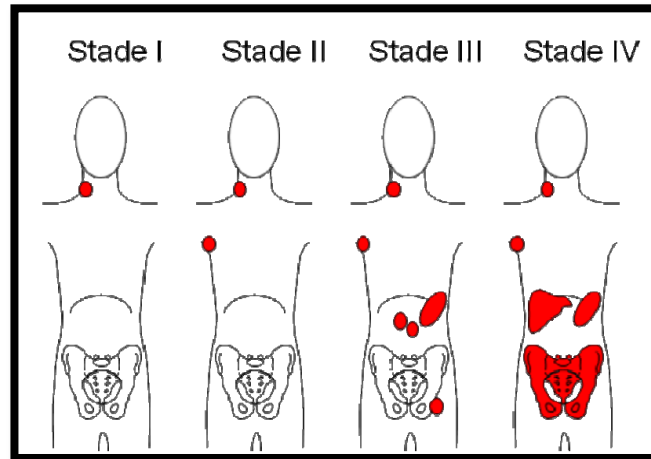


Figure 17: les sites de lymphome non hodgkinien dans l'organisme pour chaque stade [28].

6. Etude analytique des différents types de lymphomes non hodgkiniens

6.1 Lymphomes non hodgkiniens de phénotype B

6.1.1 Lymphomes folliculaires

Les lymphomes folliculaires sont des proliférations malignes de cellules B des centres germinatifs caractérisés par la persistance d'une architecture folliculaire (nodulaire) analogue à l'architecture du ganglion normal. Ils représentent 20 à 30 % de tous les LMNH [20,29].

La prolifération tumorale est un mélange en proportions variables de petites cellules clivées et de grandes cellules clivées ou non clivées. Selon la proportion de grandes cellules, la Formulation de "Travail à Usage Clinique" distingue les lymphomes folliculaires à petites cellules, mixtes et à grandes cellules. Les deux premiers sont considérés comme des lymphomes de faible malignité, les lymphomes folliculaires à grandes cellules comme un lymphome de malignité intermédiaire [23] (Tableau 1).

Le phénotype immunologique des cellules B néoplasiques est très proche de celui des cellules B des centres germinatifs normaux. Elles expriment une immunoglobuline de surface avec une restriction d'isotypie de la chaîne légère caractéristique des proliférations B malignes, elles possèdent des récepteurs pour le C3b (CD35) et C3d (CD21). Elles expriment également l'antigène CALLA (CD10). Les cellules tumorales B des lymphomes folliculaires expriment l'antigène BCL-2 [20].

Ce type de lymphome possède une évolutivité clinique lente. Cependant, dans 20 à 40 % des cas au moins, ils se transforment au cours de leur évolution en un lymphome de plus forte malignité

histologique, soit par disparition de l'architecture folliculaire, et/ou par accroissement de la proportion de grandes cellules [23] .

6.1.2 Lymphomes diffus

6.1.2.1 Lymphomes diffus à petits lymphocytes

Les lymphomes diffus à petits lymphocytes sont les seuls LMNH de faible malignité d'architecture diffuse. Cliniquement, les lymphomes diffus à petits lymphocytes se caractérisent par des adénopathies, souvent disséminées, une infiltration médullaire presque constante et parfois une splénomégalie [30].

L'envahissement sanguin, d'emblée ou en cours d'évolution, est très fréquent. A l'examen histologique, le ganglion est détruit par une prolifération diffuse de cellules lymphoïdes très proche des lymphocytes normaux. Les cellules tumorales ont un phénotype B mature, exprimant une faible quantité d'immunoglobulines de surface. Elles expriment également l'antigène CD5 présent à l'état normal sur les cellules T circulantes [23].

L'évolution des lymphomes diffus à petits lymphocytes est lente, se déroulant sur plusieurs années. Comme les lymphomes folliculaires, une transformation histologique en un lymphome d'histologie agressive peut survenir [21].

6.1.2.2 Lymphomes diffus à petites cellules clivées

Ces lymphomes réalisent, sur le plan histologique, une prolifération diffuse où prédominent largement de petites cellules au noyau clivé avec de rares grandes cellules au noyau clivé ou non clivé. Leur phénotype est identique à celui des cellules B des lymphomes folliculaires [23].

6.1.2.3 Lymphomes du manteau et lymphomes intermédiaires

Ces lymphomes ont pour origine des cellules B du manteau périfolliculaire au phénotype particulier: ils expriment en général un IgM et une IgD de surface, les marqueurs pan B habituels et dans 2/3 des cas environ CD5. Ces cellules sont souvent porteuses d'une translocation (11; 14) qui s'accompagne d'un réarrangement de l'oncogène bcl-1 [30].

6.1.2.4 Lymphomes diffus mixtes B

Les lymphomes diffus mixtes de phénotype B sont rares car, dans la majorité des cas, les LMNH décrits sous ce terme sont des lymphomes diffus à grandes cellules de phénotype B associé à une importante prolifération de petites cellules T réactionnelles. De tels lymphomes ne sauraient être considérés comme des formes « mixtes » puisque la prolifération T réactionnelle ne participe pas directement à la prolifération clonale [23].

6.1.2.5 Lymphomes à grandes cellules

Ces lymphomes n'ont pas d'aspect clinique particulier. Sur le plan histologique, il est habituel de distinguer :

- Lymphomes qui réalisent une prolifération diffuse de grandes cellules à noyau clivé ou non clivé, les mitoses sont nombreuses. Le phénotype immunologique des cellules tumorales est souvent hétérogène. Elles expriment inconstamment une immunoglobuline membranaire et/ou intracytoplasmique. Elles sont CD19 et CD20+, CD5 et CD10- [23].
- **Lymphomes immunoblastiques.** Parmi ces lymphomes, seuls les lymphomes immunoblastiques à différenciation plasmocytaire sont en règle générale de phénotype B. Ils sont caractérisés par la présence de grandes cellules à contour régulier, à membrane nucléaire épaisse, avec un volumineux nucléole habituellement analogue à celui des lymphomes à grandes cellules [19].

6.1.2.6 Lymphomes à petites cellules non clivées

- **Lymphomes de Burkitt**

Le lymphome de Burkitt endémique est une affection du jeune enfant, âgé de moins de 12 ans. La présentation de loin la plus fréquente est abdominale, notamment sous forme d'une tumeur de la région iléo-coecale [23].

Sur le plan histologique, ce type réalise une prolifération diffuse de cellules néoplasiques de taille moyenne, au noyau rond, de forme régulière avec une chromatine réticulée contenant 2 à 4 nucléoles bien visibles. Le cytoplasme, peu abondant, est très basophile. Les mitoses sont nombreuses. De nombreux macrophages, dispersés dans la prolifération, donnent un aspect décrit sous le nom de « ciel étoilé ». Les cellules tumorales ont un phénotype de cellule B matures exprimant une chaîne μ intra-cytoplasmique et de surface, associée ou non à une chaîne légère [19].

6.2 Lymphomes non hodgkiniens de phénotype T

6.2.1 Lymphomes T de faible grade de malignité

6.2.1.1 Lymphomes diffus à petits lymphocytes

Ils représentent moins de 5 % des lymphomes à petits lymphocytes et sont caractéristiques par la fréquence des localisations cutanées et spléniques [23].

6.2.1.2 Lymphomes lympho-épithélioïdes de lennert

Cette forme histologique est caractéristique par l'importance de la composante épithélioïde. La prolifération est faite de petites cellules à noyau parfois irrégulier associées à quelques cellules de taille intermédiaire et à de rares grandes cellules ressemblant parfois à des cellules de Sternberg [27].

6.2.2 Lymphomes T de haut grade de malignité

6.2.2.1 Lymphomes T immunoblastiques

Leurs caractéristiques cliniques et histologiques ont été décrites avec des lymphomes malins immunoblastiques B. Parmi les sous- types distingués, les lymphomes immunoblastiques polymorphes, à cellules claires, ont le plus souvent un phénotype T. Le lymphome à cellules multilobées dit de « Pinkus » est une variante de lymphome immunoblastique T [30].

6.2.2.2 Lymphomes lymphoblastiques

Les lymphomes lymphoblastiques s'observent le plus souvent chez l'adulte jeune, de sexe masculin. Sur le plan histologique, ils réalisent une prolifération diffuse, n'atteignant parfois que partiellement le ganglion, faite de cellules de taille moyenne, à la chromatine fine, au cytoplasme peu abondant et basophile avec de très nombreuses mitoses. Les noyaux sont parfois convolutés. Leur phénotype immunologique habituel est de type thymique : CD1+, CD2+, CD3-. Les cellules contiennent une enzyme caractéristique des lymphoblastes: la terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) [23].

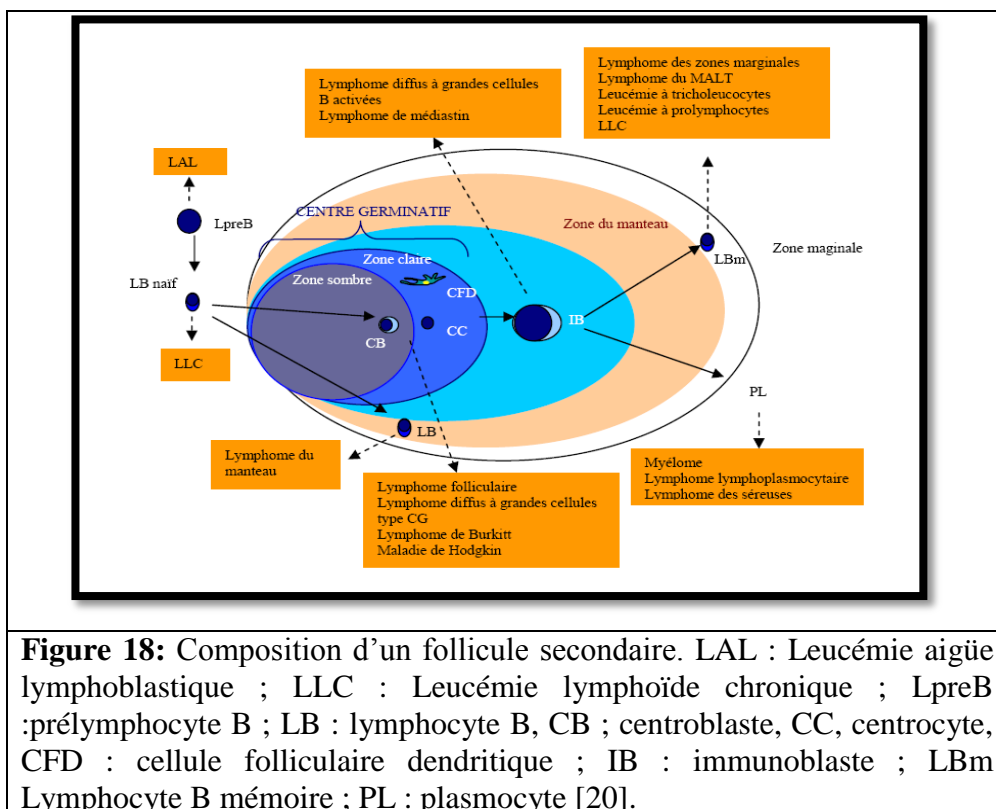
6.2.3 Variantes de lymphomes de phénotype T

6.2.3.1 Lymphomes T angiocentriques

Sous cette entité, on regroupe actuellement la granulomatose lymphomatoïde de Liebow et la réticulose polymorphe du granulome malin centro- facial. Cependant, sur le plan histologique, ces deux affections réalisent une prolifération lymphoïde polymorphe, à la fois angiocentrique et angiodestructrice. Le phénotype des cellules tumorales est le type T mature avec un réarrangement clonal des gènes du récepteur T [27].

6.2.3.2 Lymphomes anaplasiques à grandes cellules Ki -1 (CD30+)

Ces LMNH ont en commun l'expression par les cellules tumorales de l'antigène CD3, reconnu par l'anticorps monoclonal Ki-1 initialement produit à partir des cellules de Reed-Sternberg. L'aspect histologique est en revanche plus caractéristique avec une prolifération diffuse à prédominance paracorticale avec des cellules pléomorphes au noyau souvent volumineux et irrégulier. Les mitoses sont nombreuses. Les cellules tumorales expriment l'antigène CD30. Dans 60 à 80 % des cas, elles ont également un phénotype T anormal, beaucoup plus rarement un phénotype B ou un phénotype nul. Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules CD30+ sont souvent le siège d'une translocation (2;5) (p23;q35) (Figure 18) [19].



7. Diagnostic et bilan

7.1 Bilan post-diagnostic

Il apprécie l'extension de la maladie, son retentissement sur l'état général et les grandes fonctions, le terrain du patient, dans une finalité thérapeutique et pronostique. Ainsi, de nombreux examens peuvent être indiqués au cas par cas, mais toujours avec cet objectif pragmatique, qui sont :

7.1.1 Interrogatoire

L'interrogatoire recherche en particulier des signes généraux dits signes d'évolutivité , on trouve :

- Asthénie codée selon un score quantitatif, tel le score OMS (0 absence de symptôme, 1 sujet symptomatique pouvant poursuivre une activité ambulatoire, 2 sujet alité moins de 50% de la journée, 3 sujet alité plus de 50% de la journée, 4 sujet alité en permanence, non autonome).
- Fièvre >38° depuis > 7 jours.
- Sueurs nocturnes profuses.
- Amaigrissement supérieur à 10 % du poids dans les 6 mois précédents.

Ainsi la recherche des antécédents personnels ou familiaux d'hémopathie, les facteurs de risque tel que une exposition à des substances particulières (par exemple : dioxine, pesticides agricoles) ou un risque d'infection virale (VIH, hépatites B et C) et les circonstances d'installation [31].

7.1.2 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-ganglionnaires doivent également être recherchées, notamment cutanées, ORL, neurologiques, digestives ou testiculaires (symptomatologie classique d'organe) [32].

7.1.3 Examen biologie

Avant toute biopsie d'un ganglion persistant, il est nécessaire d'effectuer les examens permettant d'identifier une maladie infectieuse ou systémique causale. Parmi ces examens on trouve :

- **L'hémogramme** : Réaliser à la recherche d'une lymphocytose > 4 Giga/L4 ou de cellules lymphoïdes atypiques circulantes même en absence d'hyperlymphocytose.
- **Le frottis sanguin** : Réaliser en cas d'hyperlymphocytose, il permet d'orienter le diagnostic.
- **Les signes inflammatoires** : (VS 1h>40, CRP> 6).
- **Le bilan biochimique** : fonctions rénales et hépatiques, uricémie, calcémie, LDH+++.
- **L'immunophénotypage** : Le phénotypage lymphocytaire effectué sur une biopsie ganglionnaire grâce à des anticorps monoclonaux marqués précise la nature B ou T ainsi que le stade de différenciation des cellules lymphoïdes malignes. Ce qui permettra de poser facilement le diagnostic de certains lymphomes avec dissémination sanguine à l'aide d'une électrophorèse des protides et immunofixation (+/-hypo ou hypergammaglobu-linémie, anomalie monoclonale, cryoglobuline), recherche dirigée d'auto-anticorps.
- **Le bilan sérologique** : La recherche des infections virales comme le VIH, HCV, HTLV, EBV [28].

7.1.4 Examen anatomopathologique

Le diagnostic de lymphome repose sur l'analyse histologique d'une biopsie du site atteint, réalisée au bloc opératoire sous anesthésie [28]. 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.

En effet, la qualité du prélèvement, est essentielle pour permettre les analyses complémentaires (immuno-histochimique, et si besoin, cytogénétique, immunophénotypique et de génétique moléculaire). Elle conditionne les résultats de l'analyse histologique et donc l'appréciation pronostique et les décisions thérapeutiques qui en découlent.

La cytoponction à l'aiguille fine constitue une alternative possible réservée à un contexte d'urgence [29].

8. Traitement des LMNH

Le lymphome non hodgkinien fait partie des maladies que l'on soigne bien et dont il est possible de guérir grâce aux traitements modernes tels que la chimiothérapie, la radiothérapie et l'immunothérapie [23].

8.1 La chimiothérapie

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

Elle n'agit pas de manière ciblée sur les cellules cancéreuses, elle endommage aussi les cellules saines.

Plusieurs médicaments sont souvent associés. On parle alors de polychimiothérapie. Les médicaments associés ont des modes d'action différents afin d'altérer ou détruire les cellules cancéreuses de plusieurs façons et les rendre ainsi plus vulnérables.

Les médecins utilisent souvent les initiales des molécules associées dans un protocole de traitement ou les initiales de leurs noms commerciaux pour former un acronyme et nommer ainsi le protocole en abrégé. Les protocoles de référence utilisés dans le traitement des LMNH sont les protocoles CHOP, R-CHOP et R-CVP.

Tableau 5 : Protocoles de référence utilisés dans le traitement du lymphome non hodgkinien [33].

Abréviations	Médicaments
CHOP	Cyclophosphamide – Doxorubicine – Vincristine – Prednisone
R-CHOP	CHOP + Rituximab
R-CVP	Cyclophosphamide – Vincristine – Prednisone + Rituximab

Une simple dose de chimiothérapie ne peut détruire qu'un certain pourcentage de cellules cancéreuses. Il est donc nécessaire d'administrer des doses répétées de façon successive afin d'en détruire le maximum. 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 la maladie, le type de lymphome, les médicaments utilisés, la réponse obtenue au traitement, ainsi que la nature et la sévérité des effets indésirables.

Selon la chimiothérapie retenue, les médicaments sont administrés soit par voie orale (sous forme de pilules ou de comprimés) ou injectés par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée [33].

8.2 La greffe de cellules souches

Il est parfois nécessaire de prescrire de très fortes doses de chimiothérapie ou de radiation pour détruire les cellules cancéreuses. Or, au cours de ce processus, les cellules saines de la moelle osseuse

sont également détruites. Il faut alors recourir à une greffe de cellules souches pour retrouver une structure sanguine saine.

Il existe deux techniques possibles de greffes de cellules souches :

- **L'allogreffe ou greffe allogénique** : Consiste à greffer des cellules souches issues d'un donneur compatible. Cette technique est très rarement utilisée pour le traitement des LMNH.
- **L'autogreffe ou greffe autologue**: au cours de laquelle le patient reçoit ses propres cellules souches. C'est la technique la plus fréquente pour le traitement des LMNH.

Le recueil est la procédure utilisée pour recueillir des cellules souches dans le sang. Pour cela, la technique la plus utilisée est la cytophérèse. La cytophérèse consiste à filtrer le sang dans un appareil spécial au cours d'un prélèvement et à ne conserver que les cellules souches. Les autres composés sanguins sont immédiatement réinjectés dans le corps. Le recueil est réalisé après des injections de stimulant de cellules souches, un facteur de croissance appelé G-CSF. Une analyse de sang permet ensuite de mesurer le taux de CD34, un marqueur spécifique des cellules souches. Si le taux de CD34 est trop bas, le patient reçoit des injections complémentaires de stimulant de cellules souches. Lorsque le taux de CD34 est bon, la cytophérèse est effectuée. Si la quantité de cellules souches récoltée est insuffisante, une seconde cytophérèse sera pratiquée.

Il est également possible de recueillir des cellules souches par un prélèvement de moelle osseuse sous anesthésie générale au bloc opératoire. Mais comme la cytophérèse ne nécessite en principe pas d'hospitalisation, c'est la technique utilisée dans plus de 95 % des cas.

Les cellules souches sont filtrées à partir du sang, plusieurs semaines avant la greffe. Elles sont immédiatement congelées jusqu'au jour de la greffe ; c'est la conservation ou cryopréservation. Une fois décongelées, sont injectées au patient par voie intraveineuse. Elles peuvent alors produire de nouvelles cellules saines en quelques semaines [23].

8.3 L'immunothérapie

L'immunothérapie, regroupe des traitements qui permettent à l'organisme d'utiliser ses propres défenses pour traiter le cancer ou pour atténuer les effets indésirables liés aux traitements [28].

o Les anticorps monoclonaux

Grâce aux techniques de laboratoire, il est aujourd'hui possible de produire de grandes quantités d'un anticorps précis, appelé anticorps monoclonal ou MAb (Monoclonal Antibody).

Le rituximab cible l'antigène CD 20 qui est présent à la surface de la plupart des lymphocytes B. Le rituximab détruit à la fois les cellules cancéreuses et les cellules saines portant l'antigène

CD20. Mais tous les autres tissus et cellules sont épargnés. Par ailleurs, les lymphocytes B immatures ne possèdent pas encore l'antigène CD20 et ne sont donc pas affectés par l'action de ce médicament. Une fois le traitement terminé, la population de lymphocytes B est régénérée à partir de ces cellules immatures. Le rituximab est administré au cours de perfusions intraveineuses et peut être associé à une chimiothérapie. Ce traitement est en général bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions cutanées et / ou la survenue d'une fièvre et de frissons durant les perfusions, surtout au cours de la première d'entre elles (Figure 19) [20].

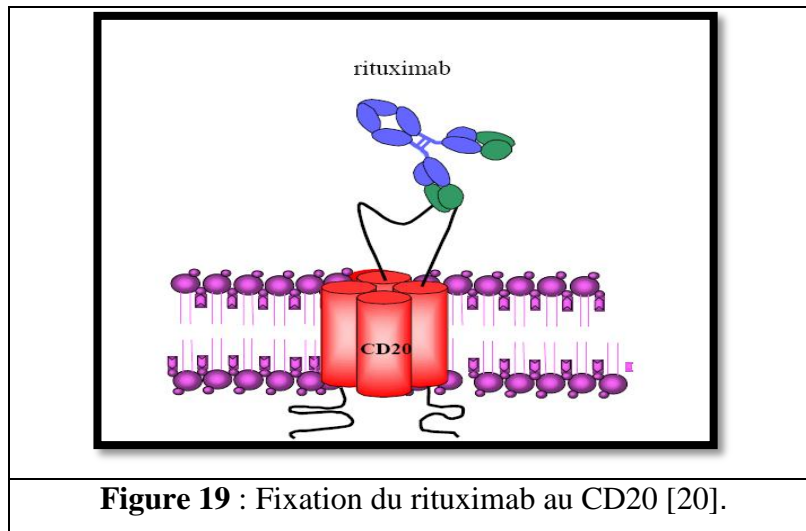


Figure 19 : Fixation du rituximab au CD20 [20].

○ **La radioimmunothérapie**

Une des méthodes étudiées consiste à fixer une molécule radioactive sur un anticorps monoclonal (Mab) pour administrer une thérapie par radiation directement sur la tumeur. Les cellules cancéreuses sont attaquées à la fois par le système immunitaire stimulé par le Mab et par les radiations ciblées sur la tumeur. Ibritumomab tiuxetan est une molécule de radio-immunothérapie qui consiste à attacher l'isotope Yttrium 90 sur un Mab. Ces approches thérapeutiques peuvent être employées pour le traitement de consolidation des LMNH de type folliculaire [34].

○ **L'interféron**

L'interféron alpha est une protéine produite naturellement par l'organisme dont la fonction est de lutter contre l'invasion de corps étrangers ou de cellules cancéreuses. Il est possible de synthétiser l'interféron pour l'utiliser comme médicament. Son action est double : il empêche la multiplication des cellules de la tumeur et stimule les cellules saines du système immunitaire afin qu'elles éliminent la tumeur. L'interféron peut être proposé en association avec une polychimiothérapie pour traiter un lymphome folliculaire, lorsque l'immunothérapie par anticorps monoclonal est impossible [23].

- **Les immunotoxines**

Les immunotoxines sont fabriquées en fixant une dose de poison ou toxine à un anticorps ou à un facteur de croissance tel que l'IL-2 (Interleukine 2) [35].

8.4 La radiothérapie

La radiothérapie fait appel à des rayons X puissants pour détruire les cellules cancéreuses et réduire les tumeurs. La radiothérapie est une "thérapie locale", elle agit sur les cellules cancéreuses uniquement de la zone traitée. Comme elle affecte également des cellules saines de cette région, elle peut être responsable d'effets indésirables. Pour certains lymphomes localisés, ganglionnaires ou extra-ganglionnaires, la radiothérapie peut être le seul traitement proposé. Elle peut également être utilisée en complément d'une chimiothérapie [33].



Partie pratique

1. Matériels et méthodes

Au cours de notre stage aux services, d'hématologie et d'anatomopathologie, au niveau du CHUC (centre hospitalier universitaire Iben-Badis de Constantine) nous avons réalisé deux études dont l'une a permis de faire une étude épidémiologique du lymphome malin non hodgkinien, tandis que l'autre est basée sur le diagnostic du LMNH réalisé par la technique d'histologie et la technique d'immunohistochimie.

1.1 L'étude épidémiologique

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur 72 cas de LMNH diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2012 qui s'est déroulée dans le service d'hématologie.

Dans cette enquête nous avons inclus tout patient atteint de LMNH de localisation ganglionnaire primitive et extra-ganglionnaire secondaire admis au service d'hématologie et dont le diagnostic a été confirmé par une étude histologique, la population étudiée est représentée par les malades âgés de plus de 15 ans. Les patients âgés de moins de 16 ans et ceux qui présentent une localisation primitive extra-ganglionnaire ont été exclus de notre étude, aussi nous avons exclu tout patient ayant subi une rechute et tout dossier vide. Les paramètres étudiés étaient: Les paramètres épidémiologiques (année, âge, sexe, wilaya de résidence et profession), cliniques (Les antécédents personnels médicaux, la localisation secondaire et le syndrome tumoral), biologiques (la sérologie, la FNS), histologiques (type histologique et stade) et aussi des immunohistochimiques. Le traitement et l'analyse des données ont été réalisés à l'aide du tableur Excel.

1.2 L'étude anatomopathologique

Notre série s'est basée sur 4 nouveaux cas présentant un lymphome malin non hodgkinien dont 3 sont à localisation extraganglionnaire primitive et un seul à localisation ganglionnaire primitive, il s'agit donc d'une étude prospective descriptive durant une période de 3 mois allant du mois de mars à mai 2014. Les pièces opératrices sont collectées de plusieurs services et elles sont colligées au service d'anatomopathologie du CHUC.

- **Nature de prélèvement**

C'est un prélèvement d'un fragment d'organe ou d'un fragment tissulaire obtenu soit sur une pièce opératoire partielle, totale, ou bien à l'aide d'une biopsie. Chaque prélèvement parvient au laboratoire dans le formole, il doit être accompagné d'une fiche de renseignement remplie par le médecin qui doit mentionner la nature du prélèvement et le numéro de la pièce.

Notre étude a colligé les types de prélèvements suivants:

Types des prélèvements
Pièce de splénectomie
Biopsie médullaire
Masse maxillaire gauche
Biopsie gastrique

L'étude anatomo-pathologique de la biopsie ou de la pièce prélevée qu'on a suivie au niveau du service d'anatomopathologie étaient traitées selon les techniques d'histologie et d'immunohistochimie conventionnelles qui comprennent les étapes suivantes:

1.2.1 L'étude histologique

1.2.1.1 Phase d'analyse macroscopique

C'est une phase d'analyse morphologique générale et d'une description du prélèvement qui s'effectue à l'aide d'un médecin spécialiste afin de préciser: la taille (en utilisant un ruban mètre), la couleur et la forme de la pièce par rapport à un organe sain (Figure 20), cette étape d'analyse est réalisée après avoir fixé la pièce dans le formol dilué à (1/3) durant une période qui peut aller jusqu'à 24 heures, tout dépend de la nature de la pièce.

Des coupes effectuées de la zone intéressante de 0.5 cm d'épaisseur sont ensuite réalisées par le médecin à l'aide d'un bistouri sur la haute respiratoire. Les petits fragments coupés sont ensuite déposés dans des cassettes portant le numéro de la pièce (Figure 21), puis il faut remettre ces dernières dans un flacon contenant le formol dilué à (1/3) durant 1 à 2 jours (Figure 22), afin d'immobiliser les antigènes et préserver l'aspect structural du tissu.

--	--



Figure 20: Analyse macroscopique générale de la pièce.

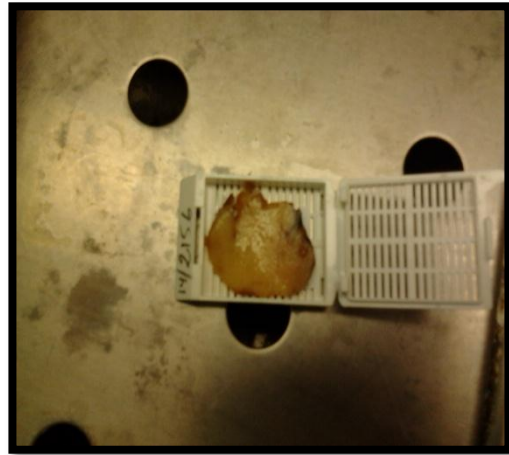


Figure 21: Cassette contenant un fragment coupé de la pièce.



Figure 22: Fixation des fragments dans le formol.

1.2.1.2 Phase de déshydratation

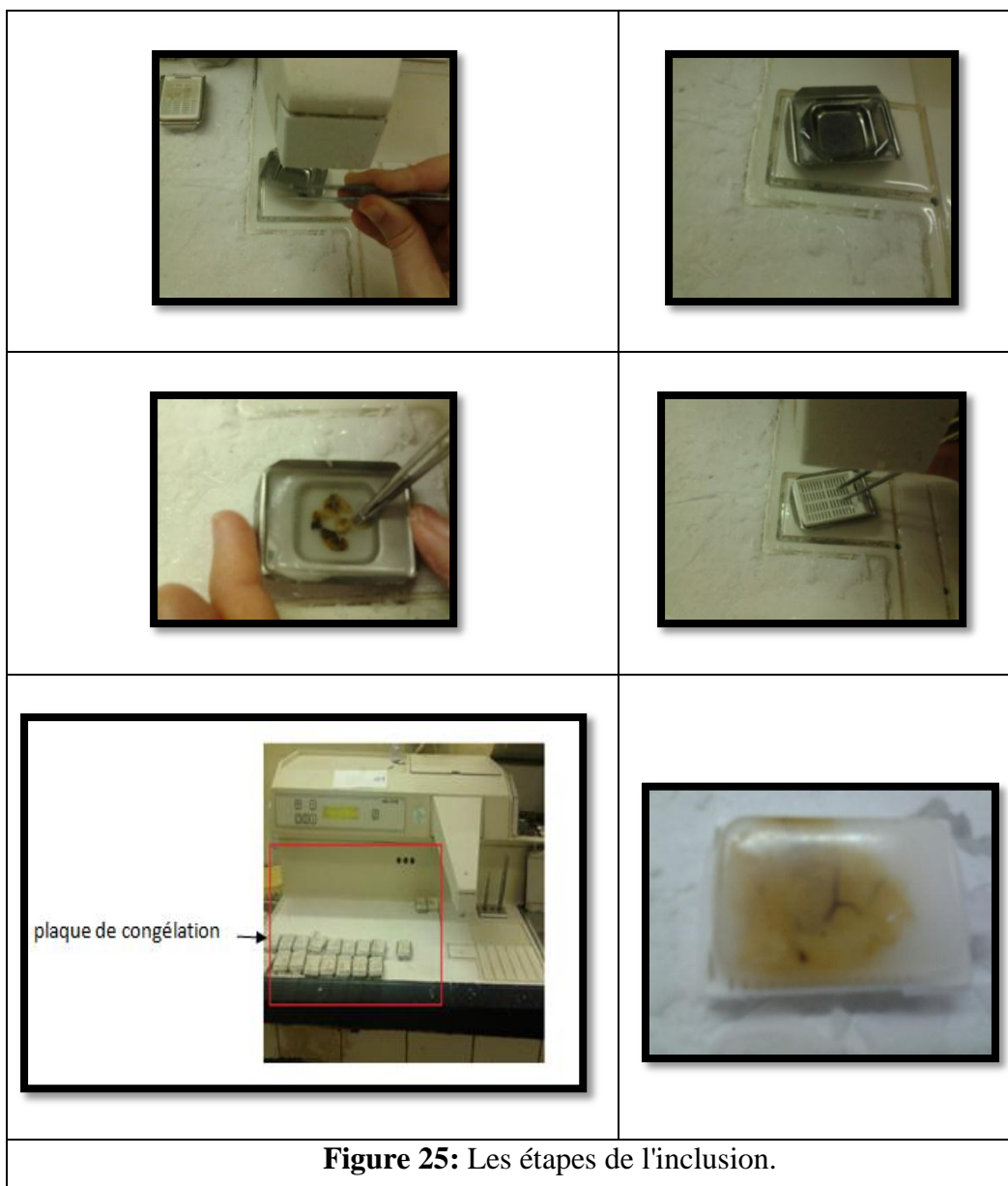
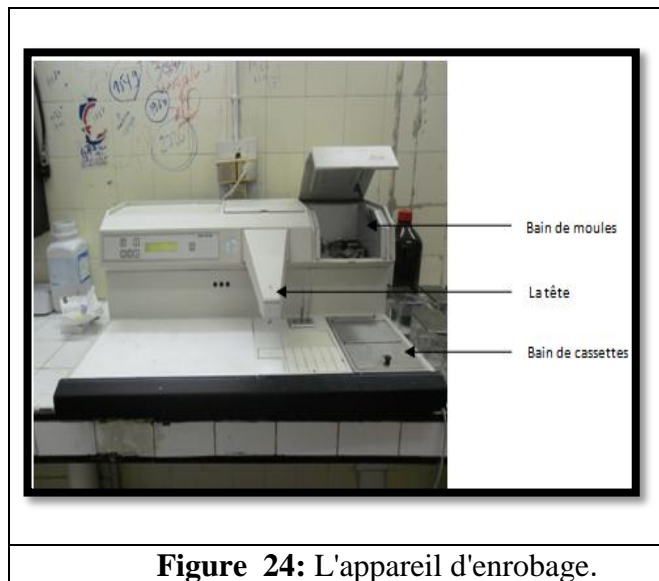
Après la fixation, les tissus contenus dans les cassettes sont égouttés du formol, puis ils vont être déshydratés à l'aide d'un appareil appelé Technicun (Figure 23). La déshydratation s'effectue par un passage successif dans 12 bacs, dont 7 contenant l'éthanol (les 3 premiers bacs sont dilués à 70%, 80% et 90 %, les 4 autres bacs sont concentrés à 100%). Pour les 5 autres bacs: 3 contenant le xylène et les deux derniers sont remplis de paraffine fondue à 70° C et, ils sont recouverts d'une résistance. La paraffine va pénétrer dans les tissus pour les rendre plus rigides. Cette étape dure 14 h, 4 h pour les 2 premiers bacs d'éthanol et 10 h pour les autres bacs dont la répartition est d'1 h pour chaque bac.



Figure 23: Appareil de Technicum.

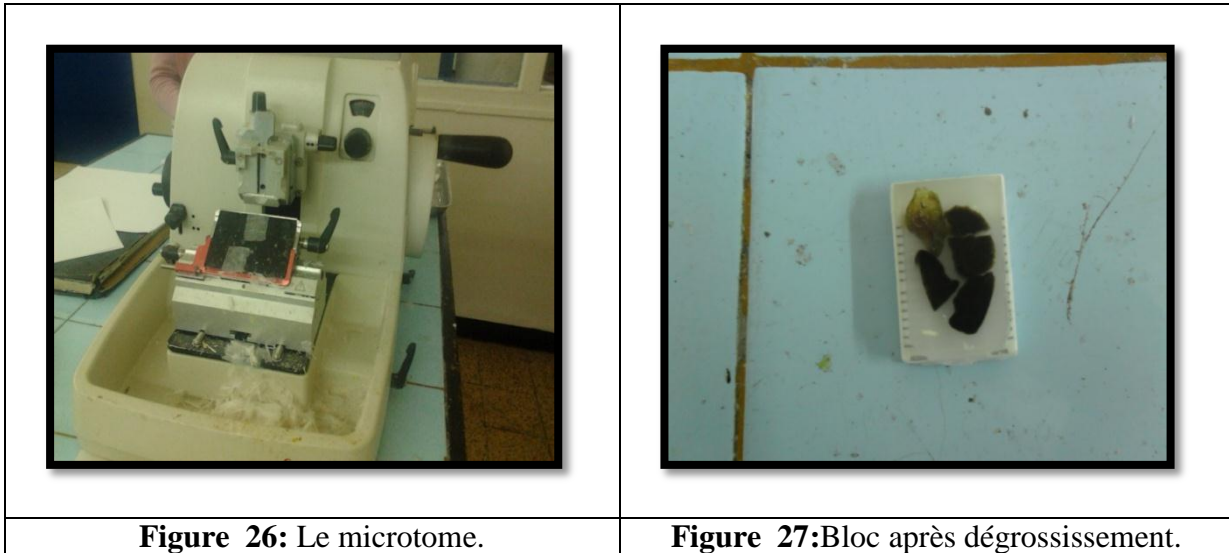
1.2.1.3 Phase d'inclusion

Cette étape est réalisée à l'aide d'un appareil appelé "appareil d'enrobage" (Figure 24). Après avoir récupéré le panier des cassettes du Technicum, on les met dans le bain de cassettes, puis on place le moule métallique qui correspond à la taille des fragments sous la tête de l'appareil, ensuite on fait écouler la paraffine fondue sur le moule. L'échantillon est ensuite mis et fixé sur le moule métallique, il est alors immergé de la paraffine chauffée à une température dépassant juste son point de fusion, puisque celle-ci (la paraffine) se solidifie à température ambiante, puis on remet la partie supérieure de la cassette sur l'échantillon immergé de paraffine et, on ajoute encore de la paraffine fondue. Une fois l'échantillon bien imprégné, on le laisse se refroidir dans un moule rempli de paraffine sur la plaque de congélation de l'appareil d'enrobage, il va se refroidir pour devenir un bloc (Figure 25).



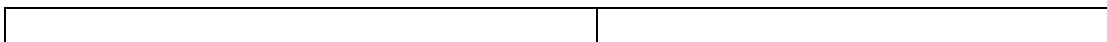
1.2.1.4 Phase de dégrossissement

Le dégrossissement s'effectue à l'aide d'un appareil appelé microtome réglé à 35 μM (Figure 26) et il sert à enlever toute la paraffine en excès jusqu'à ce que le fragment devient visible à la surface du bloc (Figure 27), après avoir dégrossi le bloc on le met dans le congélateur pendant 24h.



1.2.1.5 Phase de la coupe

En se refroidissant, le fragment, imbibé de paraffine, se trouve inclus dans un bloc solide à partir duquel des coupes de 4 μM d'épaisseur sont obtenues à l'aide d'un microtome. Le ruban obtenu est ensuite étalé sur la lame, puis mouillé d'eau de robinet, afin d'éliminer ces plis. Les lames sont ensuite placées sur une plaque chauffante réglée à 45°C. Lorsque les fragments sont bien étalés, on va éliminer l'excès de l'eau qui se trouve dans les lames. Les lames sont ensuite regroupées dans l'étuve réglée à 60°C pendant 2 h afin de les déparaffiner pour faciliter l'accès à la coloration (Figure 28).



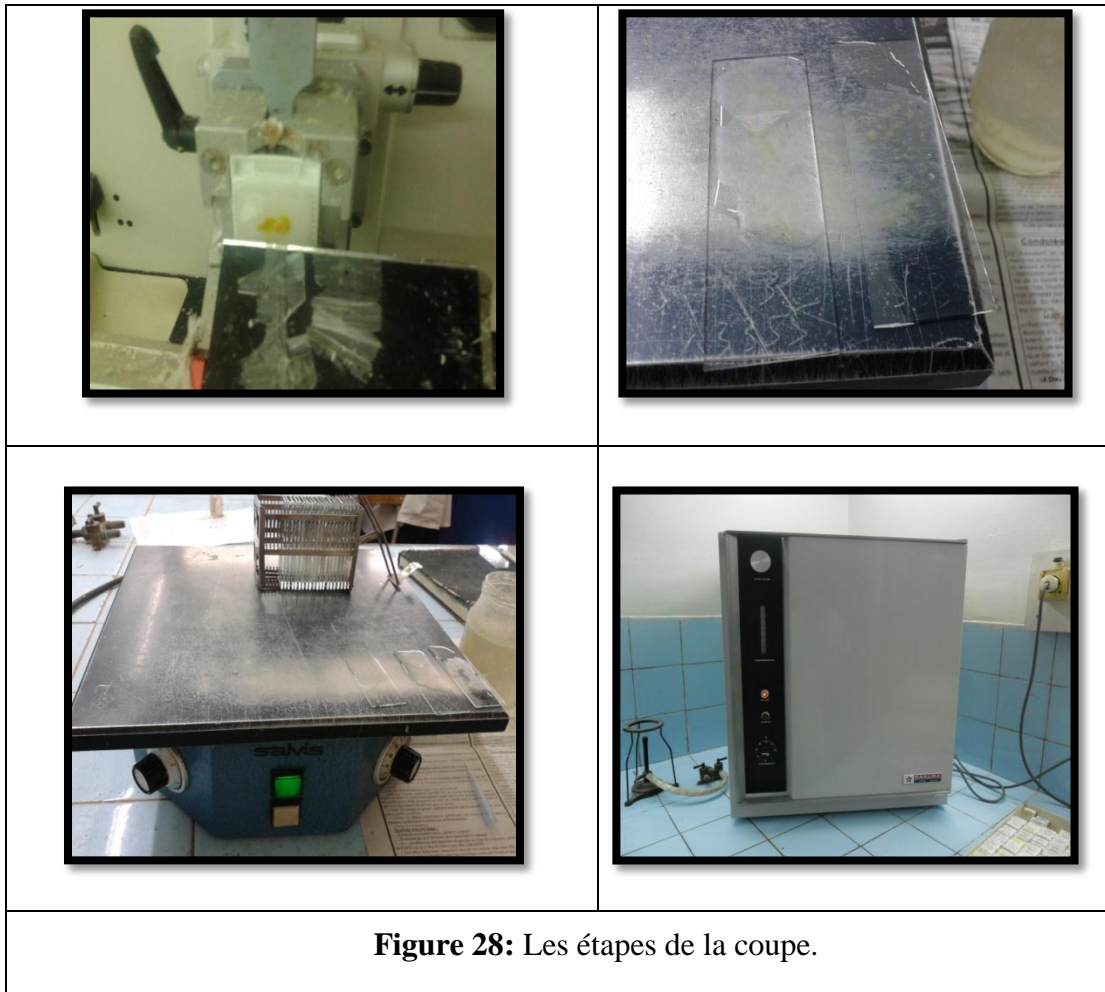


Figure 28: Les étapes de la coupe.

1.2.1.6 Phase de la coloration

La coloration utilisée est l'HE (Hématoxyline-Eosine) dont l'Hématoxyline de Harris est une substance basique qui se fixe aux composants acides. Dans les cellules, l'Hématoxyline de Harris se fixe aux acides nucléiques, et les noyaux seront donc colorés en bleu. L'Eosine par contre est un colorant acide qui se fixe aux composants basiques dans les cellules. Il se fixe surtout aux protéines plasmatiques basiques, et donne au cytoplasme cellulaire une coloration rose.

Cependant, pour qu'on puisse accéder à cette coloration, la paraffine doit être totalement éliminée, en procédant au déparaffinage qui consiste à faire passer les lames pendant 30 min dans deux bains successifs de xylène (15 min pour chaque bain).

Afin que les colorants infiltrent les coupes, on procède à la réhydratation qui correspond à faire passer les lames dans 2 bains successifs d'alcool pendant 4 min (2 min pour chacun), puis on fait un rinçage par l'eau de robinet pendant 2 à 3 min. La coloration à l'hématoxyline se fait en premier lieu (pendant 1 min) et après un rinçage à l'eau de robinet, puis on colore les lames avec l'éosine (pendant 1 min). Finalement pour éliminer l'excès de colorant et déshydrater les tissus, on fait un passage des

lames dans 2 bains successifs d'éthanol puis on les laisse sécher à l'air libre, après on les met dans 3 bains successifs de xylène 4 min pour les deux premiers bains (2 min pour chacun) et le 3^{ème} bain est utilisé pour faire le montage (Figure 29).

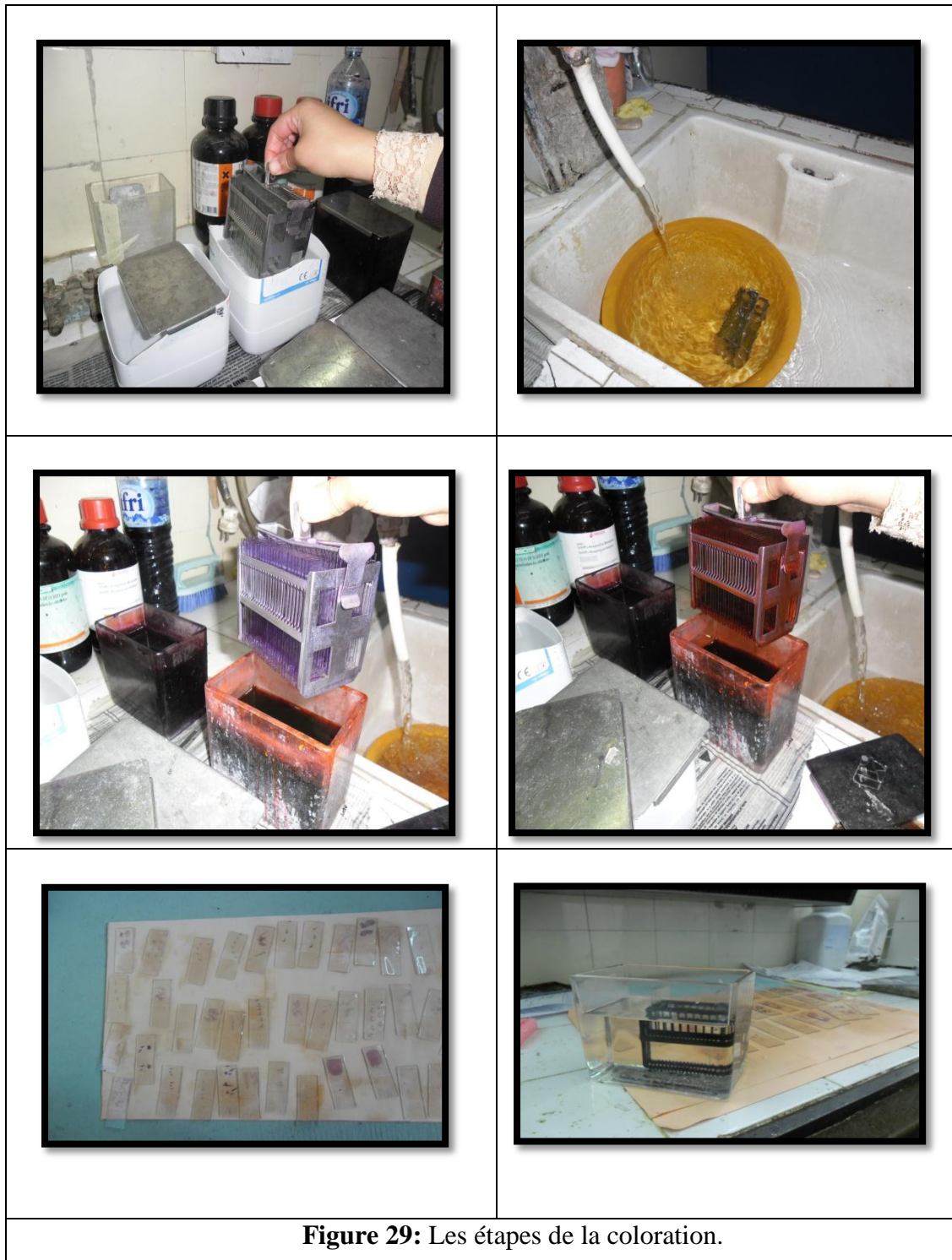
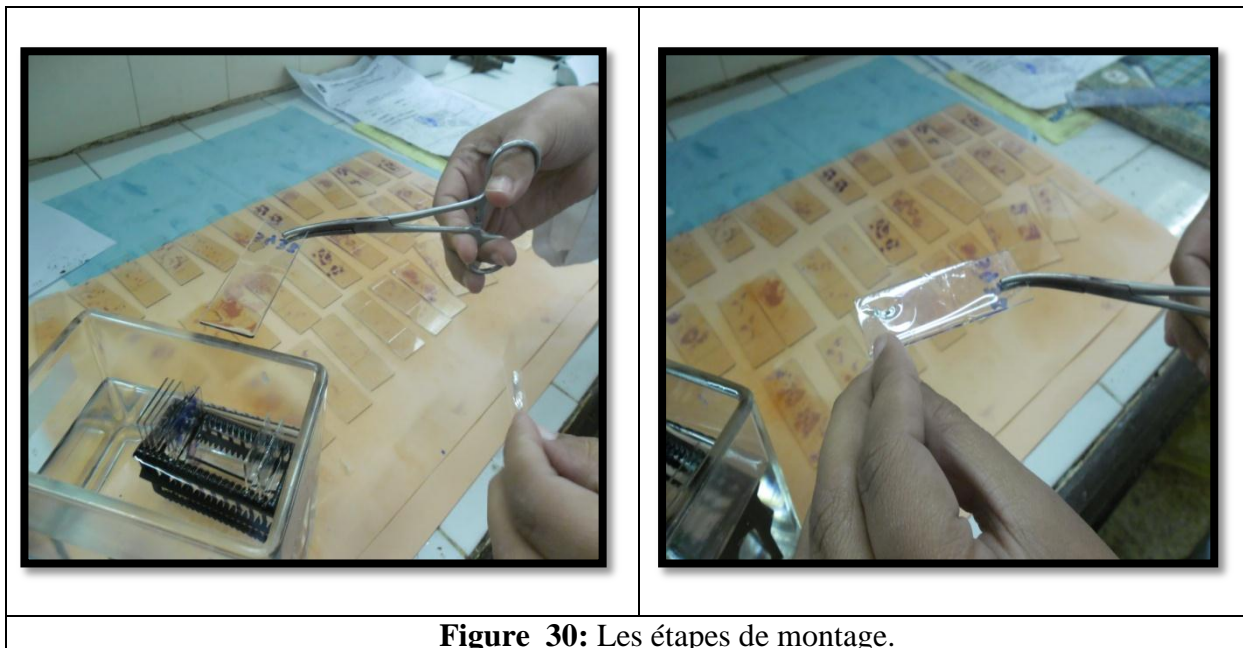


Figure 29: Les étapes de la coloration.

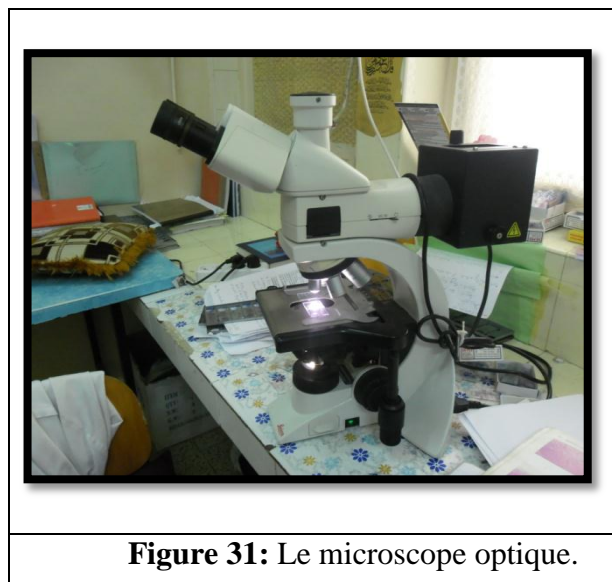
1.2.1.7 Phase de montage

La coupe ainsi colorée, est alors protégée définitivement par une lamelle de verre collée à l'aide d'un produit synthétique transparent qui se polymérise à l'air appelé le Kit (Figure 30).



1.2.1.8 Phase d'étude en microscope optique

L'observation des coupes colorées est effectuée à l'aide d'un microscope optique (Gx40) (Figure 31).



1.2.2 L'étude immunohistochimique

L'immunohistochimie (IHC) est une technique qui permet la détection d'une protéine sur une coupe tissulaire à l'aide d'un anticorps révélé par une réaction enzymatique colorimétrique ou, par une substance fluorescente fixée directement ou indirectement sur l'anticorps permettant ainsi de localiser des antigènes au niveau des tissus ou des cellules. Elle comprend 4 étapes qui sont le déparaffinage, le démasquage, l'immunomarquage et la contre coloration.

1.2.2.1 Déparaffinage

Après avoir effectué des coupes de 3 μM (sur des blocs obtenus selon les étapes de la technique d'histologie), le ruban issu est mis sur des lames silanisé (Silanized slides) puis, on effectue une étape d'étalonnage de la même façon que celle de la technique d'histologie.

Après l'étalonnage:

- Les lames sont mises dans l'étuve à 60 °C durant 1 jour (24h).
- Transférer les lames, successivement, dans 2 bacs de xylène et 3 bacs d'alcool pendant 3 à 5 min pour chacun des bacs.
- Les lames sont ensuite mises dans l'eau distillée pendant 5 min.

1.2.2.2 Démasquage

Avant la démarche de cette étape, une préparation d'une solution de démasquage est nécessaire pour faire démasquer l'Ag. La solution de démasquage est ensuite mise dans le bain marie jusqu'à une température de 98° C, en ajoutant 10 min de plus, puis en place les lames dans la solution de démasquage qui se trouve dans le bain marie et on les laisse pendant 40 min. Lorsqu'on les enlève du bain marie puis on les laisse encore 20 min à température ambiante (air libre). Après les 20 min on déplace nos lames sous la haute à flux laminaire qui permet de dépoussiérer l'air, et on les remet dans l'eau distillée pendant 5 min (Figure 32).

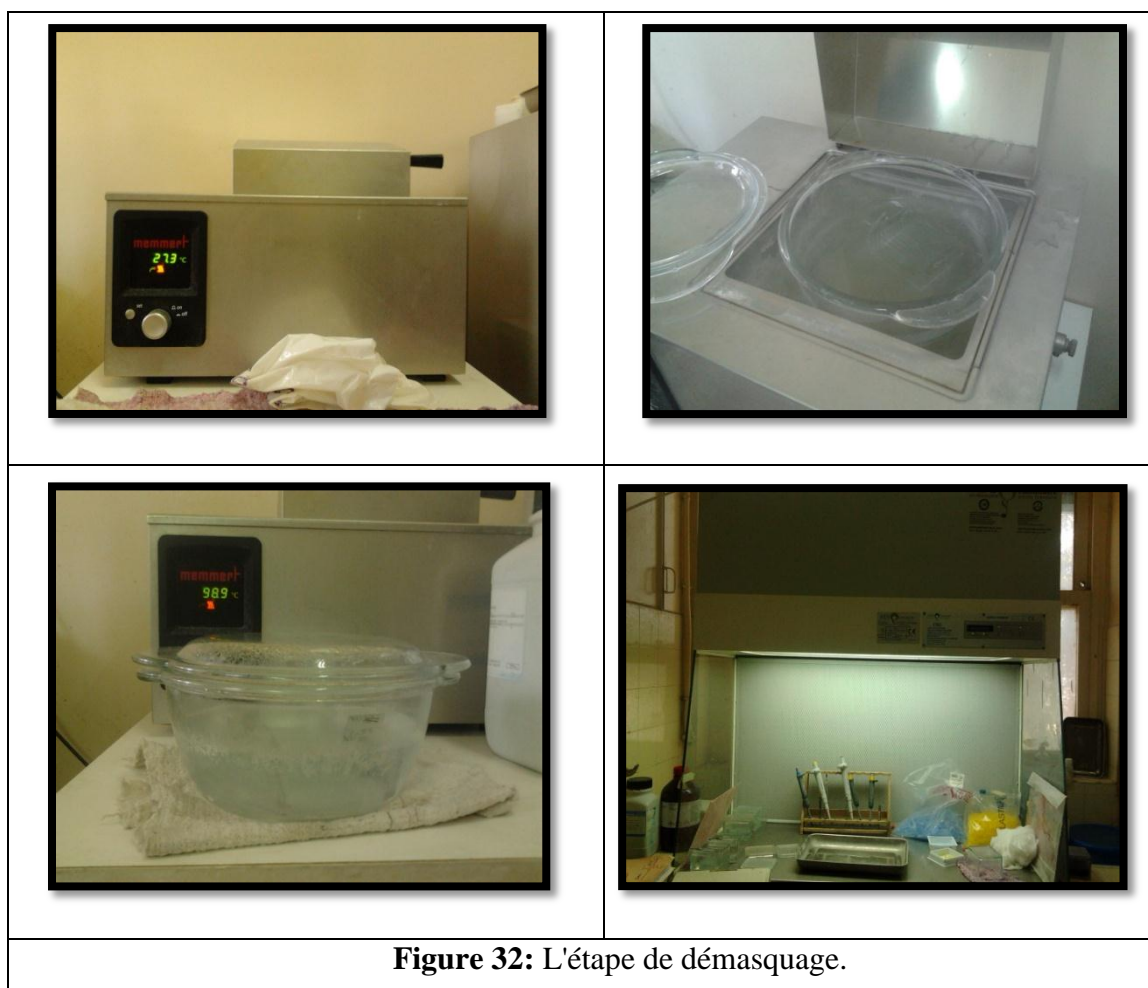


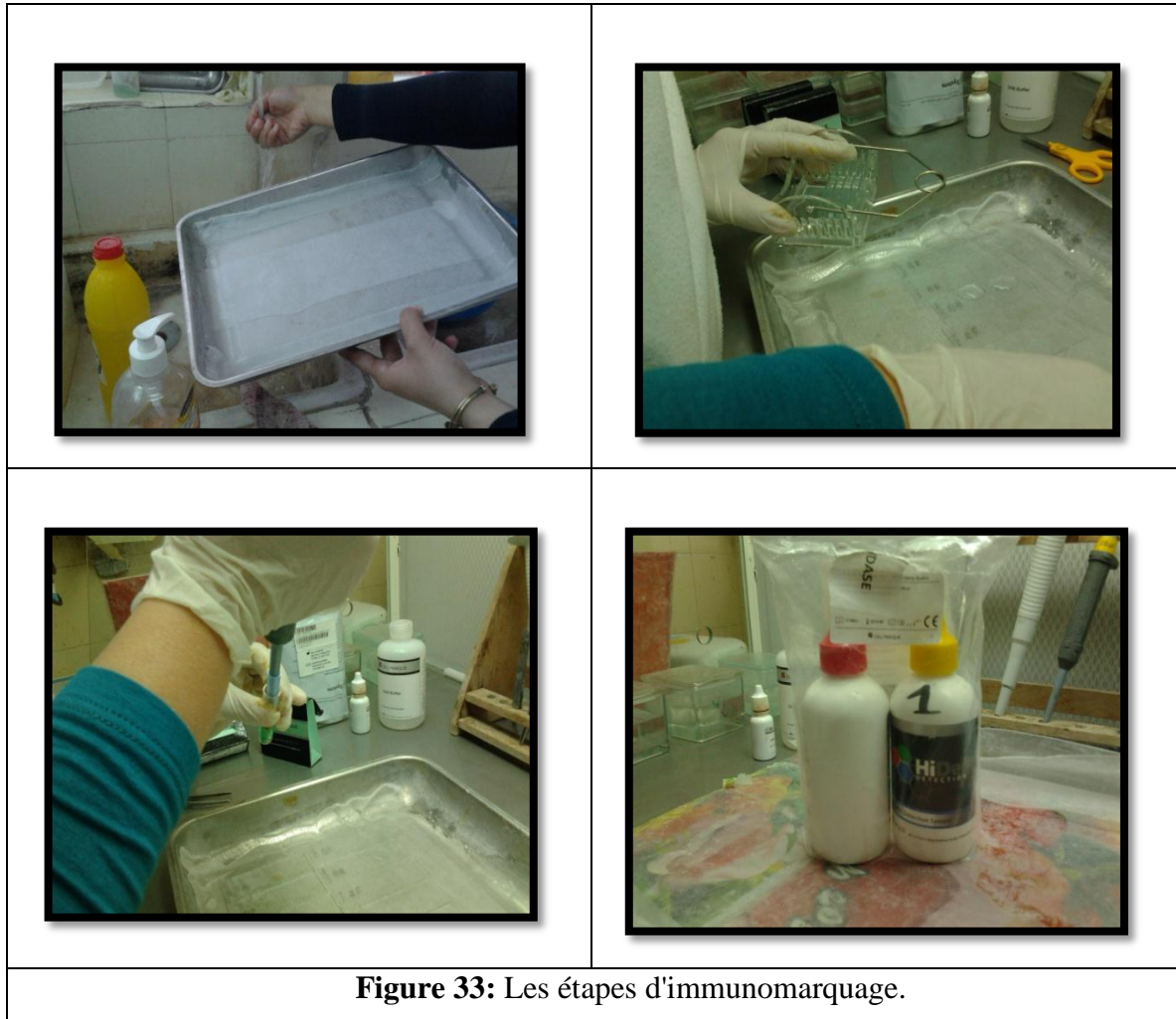
Figure 32: L'étape de démasquage.

1.2.2.3 Immunomarquage

Cette étape est précédée par une préparation d'une chambre humide afin d'éviter le séchage de nos fragments. Après avoir égoutter les lames et cercler le fragment à l'aide d'un Dako pen. On dépose nos lames dans la chambre humide, puis on met H_2O_2 ou peroxydase (utilisé pour bloquer l'Ag), on les recouvre et on les laisse pendant 5 min. A ce moment, on doit faire d'abord une dilution de l'Ac (anticorps) primaire avec un diluant (antibody diluant) chaque Ac primaire a sa propre dilution écrite au niveau de sa boîte. Après 5 min, on égoutte les lames puis on les laisse pendant 5 min dans l'eau distillée. Ensuite on dépose notre Ac primaire qui dépend de la nature de l'Ag, on recouvre les lames et on les laisse pendant 30 min. A ce moment le lavage des lames est effectué à l'aide d'une solution de lavage appelée TBS (Tompon buffer solution), donc les lames sont mises dans deux bacs, pendant 10 min (5 min pour chacun des bacs), après lavage on va établir un système de révélation qui se déroule selon les composants et les étapes suivants:

- Ajouter la biotine, laisser agir pendant 15 min.

- Faire un lavage dans 2 bacs de TBS pendant 10 min (5 min pour chaque bac).
- Puis on additionne l'avidine et on la laisse réagir pendant 15 min.
- Effectuer un lavage dans deux bacs TBS pendant 10 min (5 min pour chaque bac).
- Mettre des gouttes du substrat chromogène sur les lames et laisser agir pendant 5 à 10 min (Figure 33).



1.2.2.4 Contre coloration

Un rinçage des lames par l'eau de robinet est nécessaire avant d'entamer cette étape. La contre coloration est réalisée à l'aide d'hématoxyline de Meyer d'où on laisse nos lames pendant 5 min. Puis on fait passer nos lames dans deux bacs d'eau distillée dont le premier bac est utilisé pour le rinçage et le deuxième bac pour faire le montage.

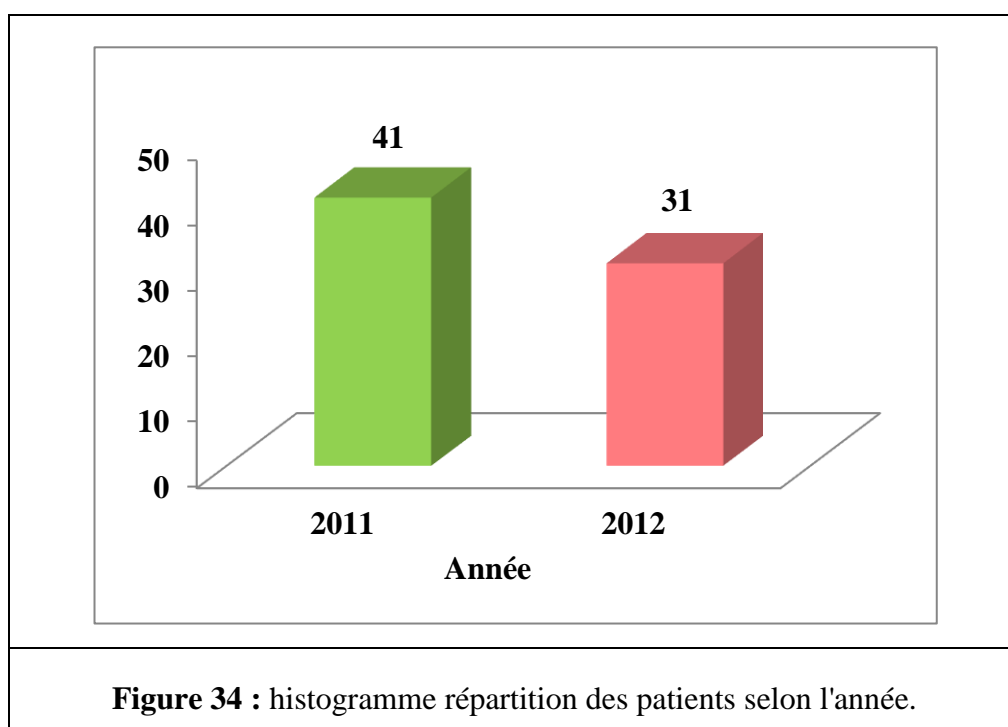
2. Résultats

2.1. Les données épidémiologiques

Durant l'année 2011-2012, nous avons colligé 72 patients adultes présentant un lymphome malin non hodgkinien ganglionnaire, parmi les malades admis au sein du service d'hématologie du CHU Ben Badis Constantine.

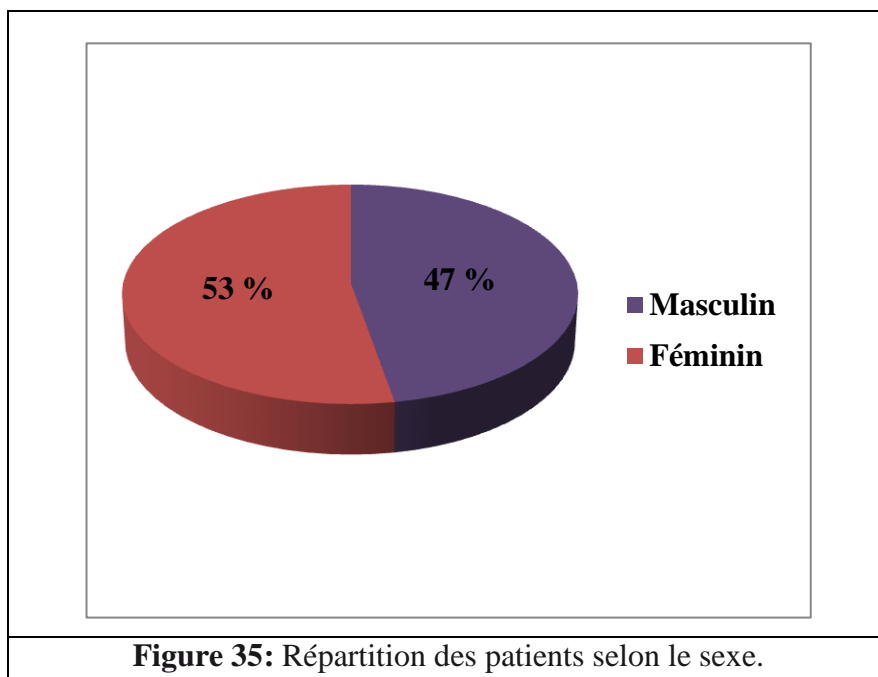
2.1.1 La répartition des patients selon l'année

La figure 34 montre la répartition des patients présentant un LMNH ganglionnaire pendant 2 ans. On constate qu'en 2011 le nombre de patients était plus important.



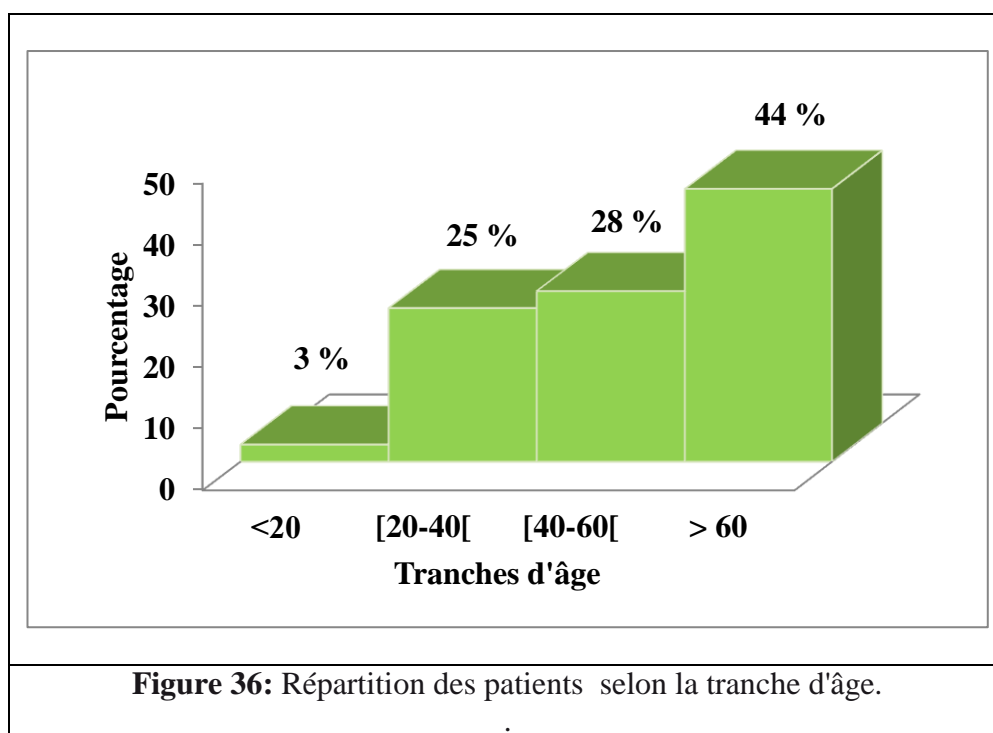
2.1.2 La répartition des patients selon le sexe

Sur une période de 2 ans, le nombre de femmes présentant des LMNH ganglionnaires est estimé à 38 soit 53%, alors que celui des hommes est de 34 soit 47%. Il s'agit donc d'une légère prédominance féminine (Figure 35).



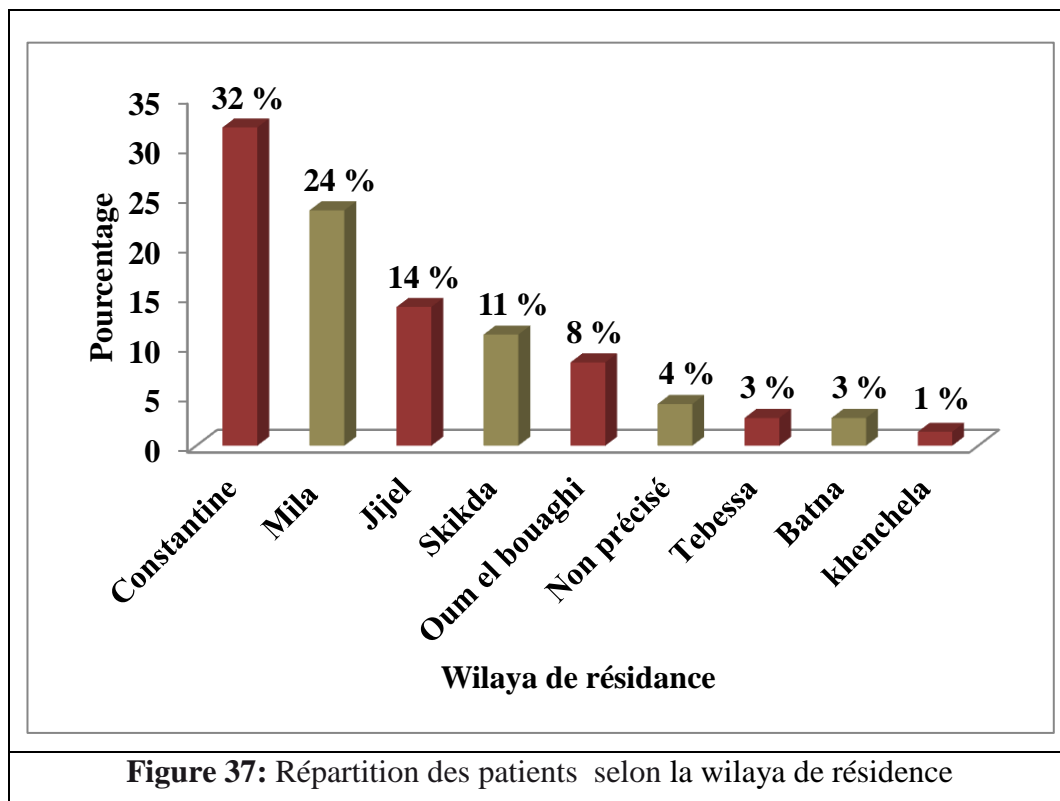
2.1.3 La répartition des patients selon l'âge

Dans notre série, nous avons identifié 4 tranches d'âge, de vingt ans, dont la fréquence de survenue des LMNH est variable. Le pic de fréquence est situé dans la tranche de plus de 60 ans soit 44% et l'âge moyen des patients au moment de diagnostic est de 54,12 ans avec des extrêmes allant de 17ans jusqu'à 84 ans (Figure 36).



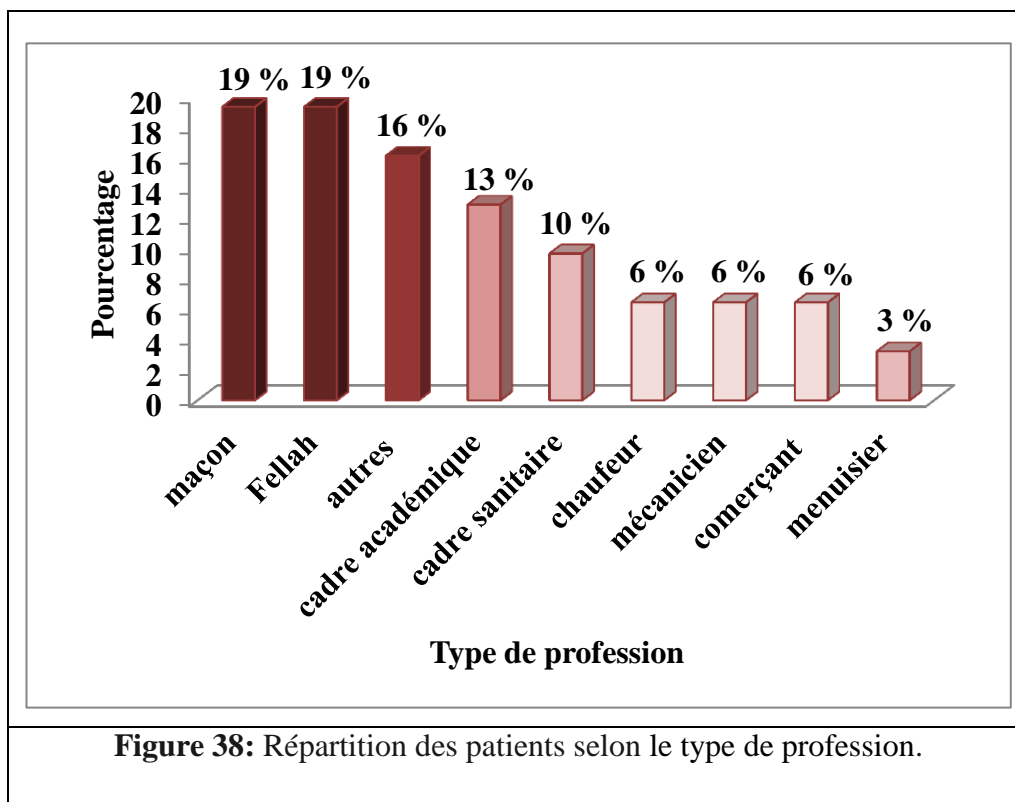
2.1.4 La répartition des patients selon la wilaya de résidence

La wilaya de résidence n'a été précisée que dans 69 dossiers. On note que Constantine est la plus touchée par les LMNH ganglionnaires de l'adulte avec 32%, suivie par Mila (24%) alors que Khenchela est la moins touchée (1%) (Figure 37).



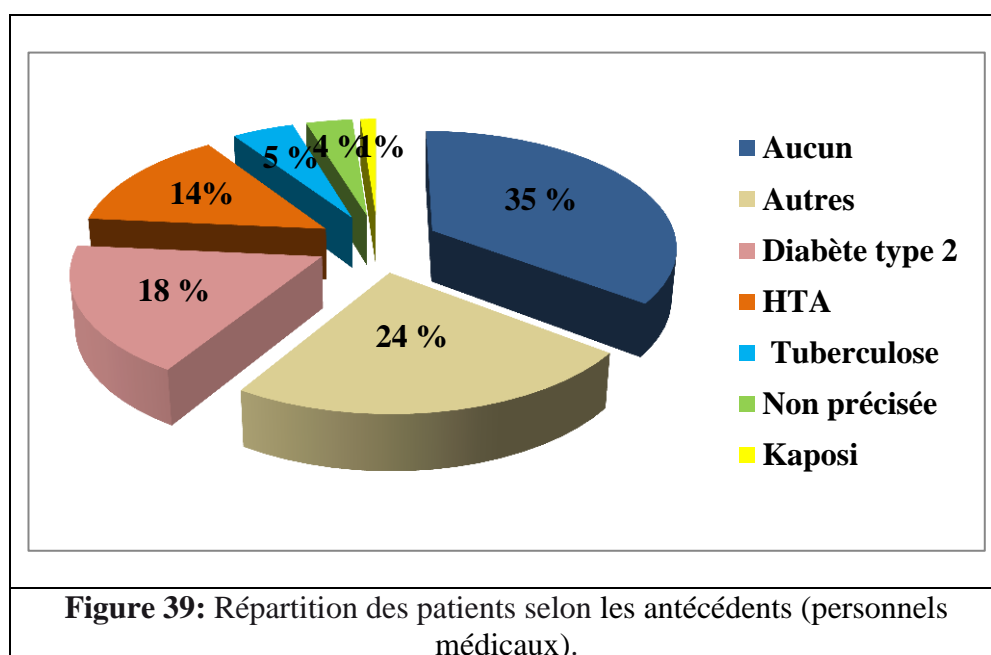
2.1.5 La répartition des patients selon la profession

Les patients avec profession représentent 31 patients du nombre total de la population ce qui correspond à 43 % dont la profession fellah et maçon (19% pour chaque profession) ont été les plus fréquemment retrouvés, suivie par celle du cadre académique (13%) (Figure 38).



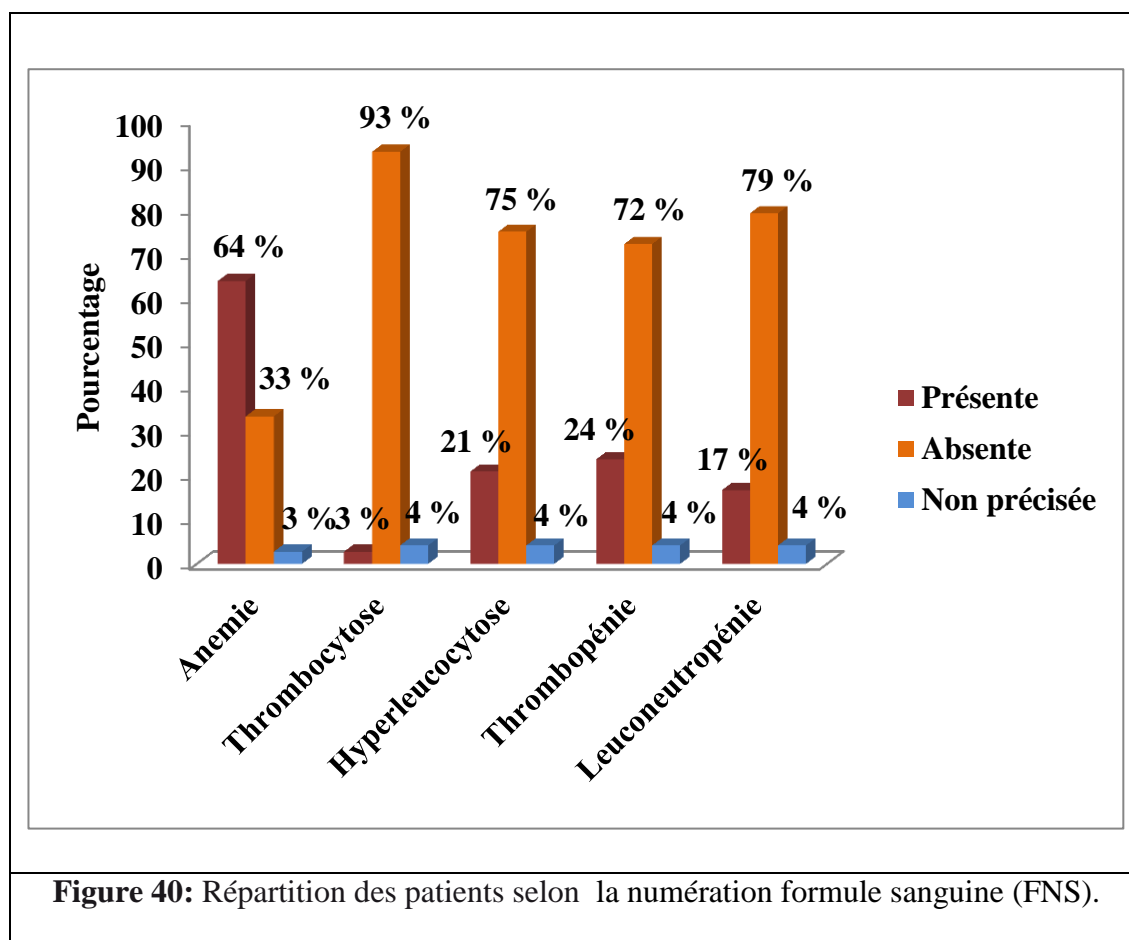
2.1.6 La répartition des patients selon les antécédents (personnels médicaux)

Dans la figure 39, 35% des patients ne présentent aucun antécédent. Celui qui domine chez est le diabète de type 2 qui a été enregistré chez 18% des cas suivi par l’HTA chez 14% des cas, alors que le Kaposi représente l’antécédent le plus rare avec 1 % (Figure 39).



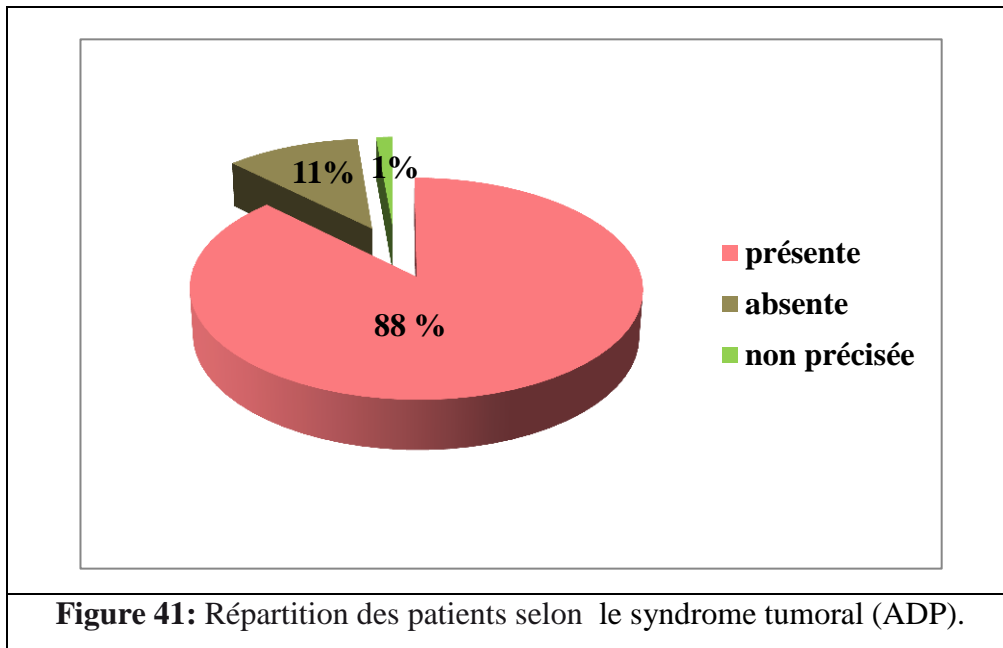
2.1.7 La répartition des patients selon la numération formule sanguine (FNS)

La FNS a été réalisée d'une façon systématique chez tous les patients. L'anémie est majoritairement retrouvée dans 64 % des cas, tandis que la thrombocytose avec un taux de plaquettes >450 000 a été retrouvée dans 3 % des cas, et la thrombopénie avec un taux de plaquettes <150 000 a été rapportée dans 24% des cas, alors que l'hyperleucocytose >10 000 a été mentionnée dans 21% des cas et la leuconéutropénie <4000 a été retrouvée dans 17 % des cas (Figure 40).



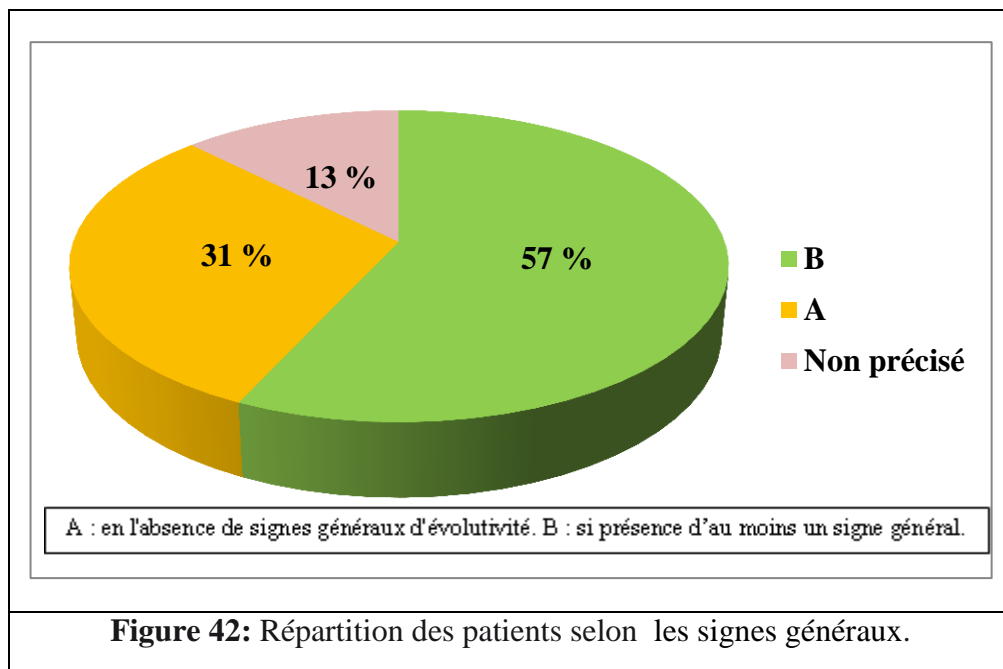
2.1.8 La répartition des patients selon le syndrome tumoral (ADP)

Les adénopathies ont été identifiées chez 63 patients soit 88% est absents dans 11% des cas (Figure 41).



2.1.9 La répartition des patients selon les signes généraux

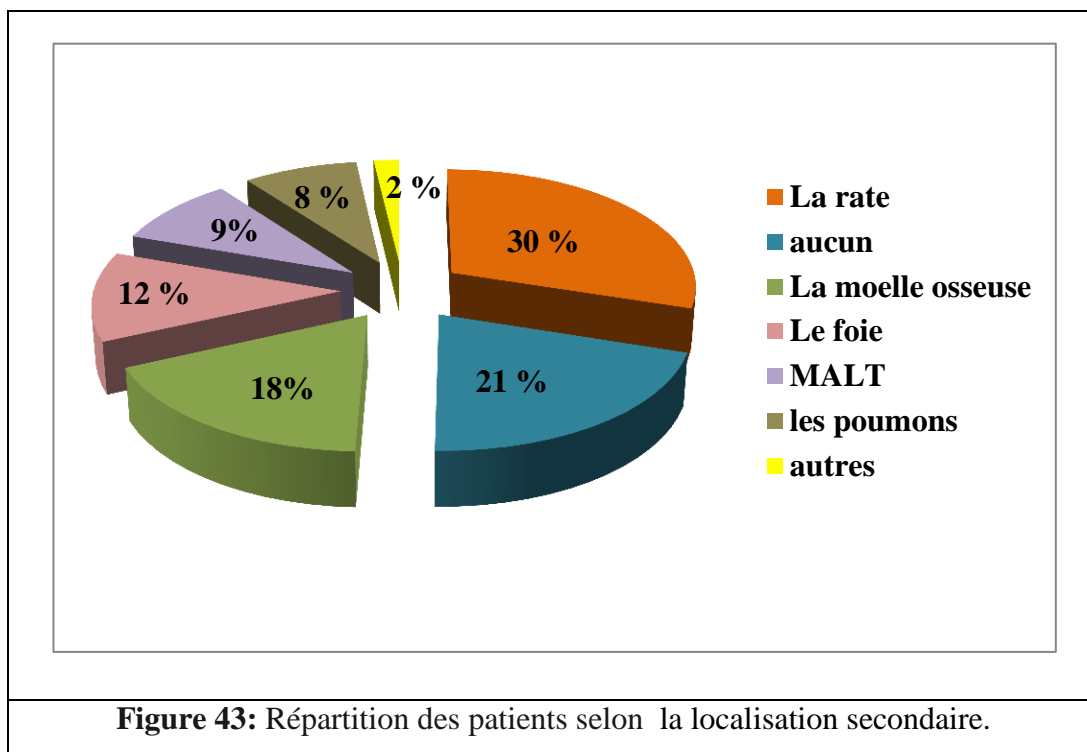
Au moment du diagnostic, 57 % de nos patients ont présenté au moins un signe général (amaigrissement, la fièvre, les sueurs nocturnes et aussi la notion d'asthénie), tandis que 31 % ne présentent aucun signe (Figure 42).



2.1.10 La répartition des patients selon les localisations secondaires

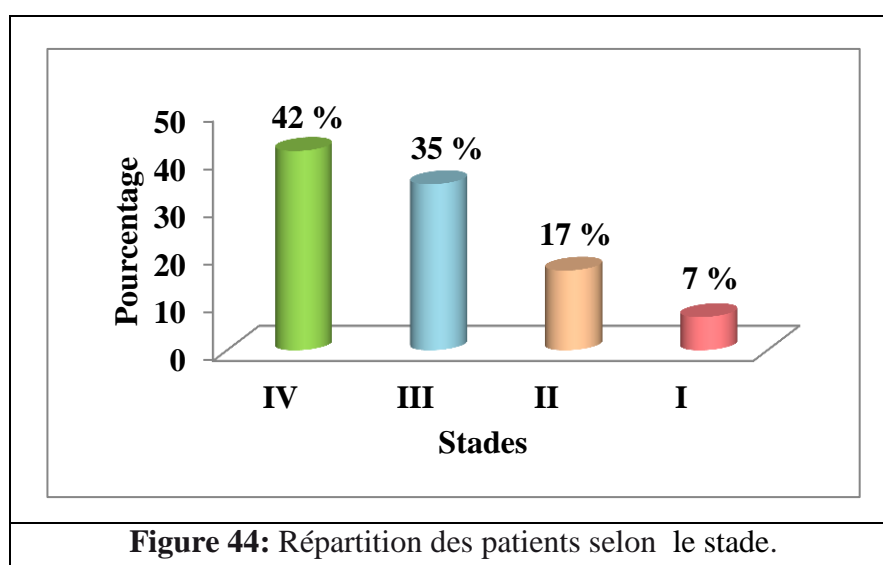
Dans la figure 43, tous les patients diagnostiqués étaient de localisation ganglionnaire primitive, alors que 79 % de ces patients ont présenté des localisations secondaires.

Parmi les malades qui représentent des localisations extra-ganglionnaires, la localisation majeure est au niveau de la rate (30% des cas) suivie par la moelle osseuse (18%), alors que les poumons représentent l'organe le moins touché (8%).



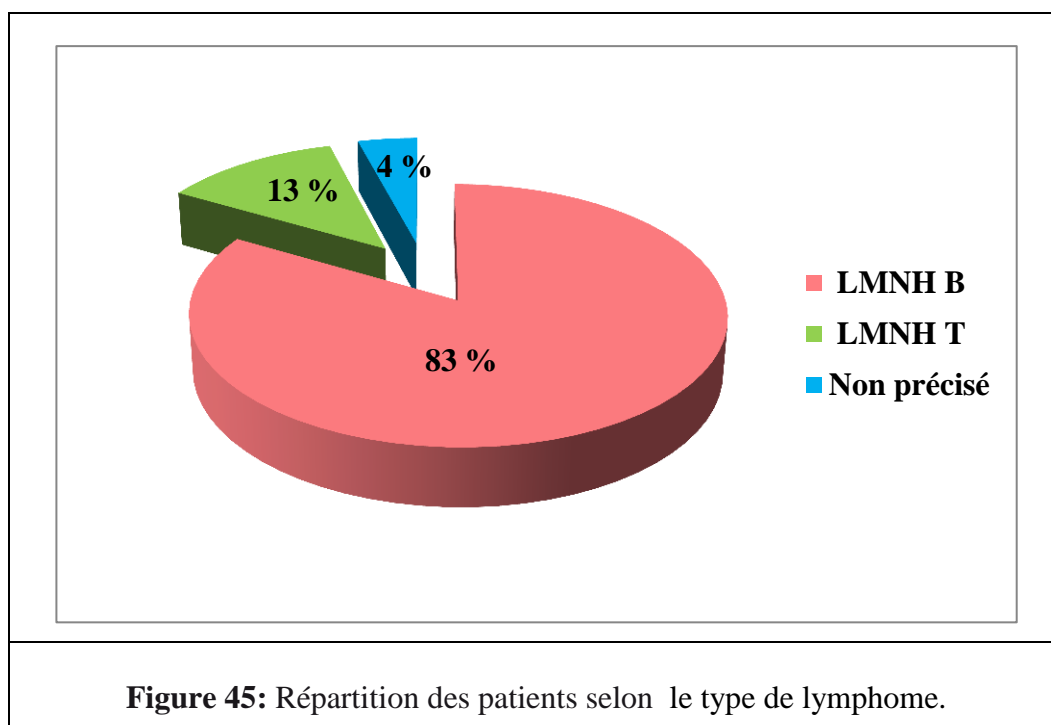
2.1.11 La répartition des patients selon le stade clinique

La détermination du stade clinique a été établie dans la totalité des patients, selon les stades d'ANN-ARBOR, dont le stade le plus rencontré est le stade IV avec 42 % cas (Figure 44).



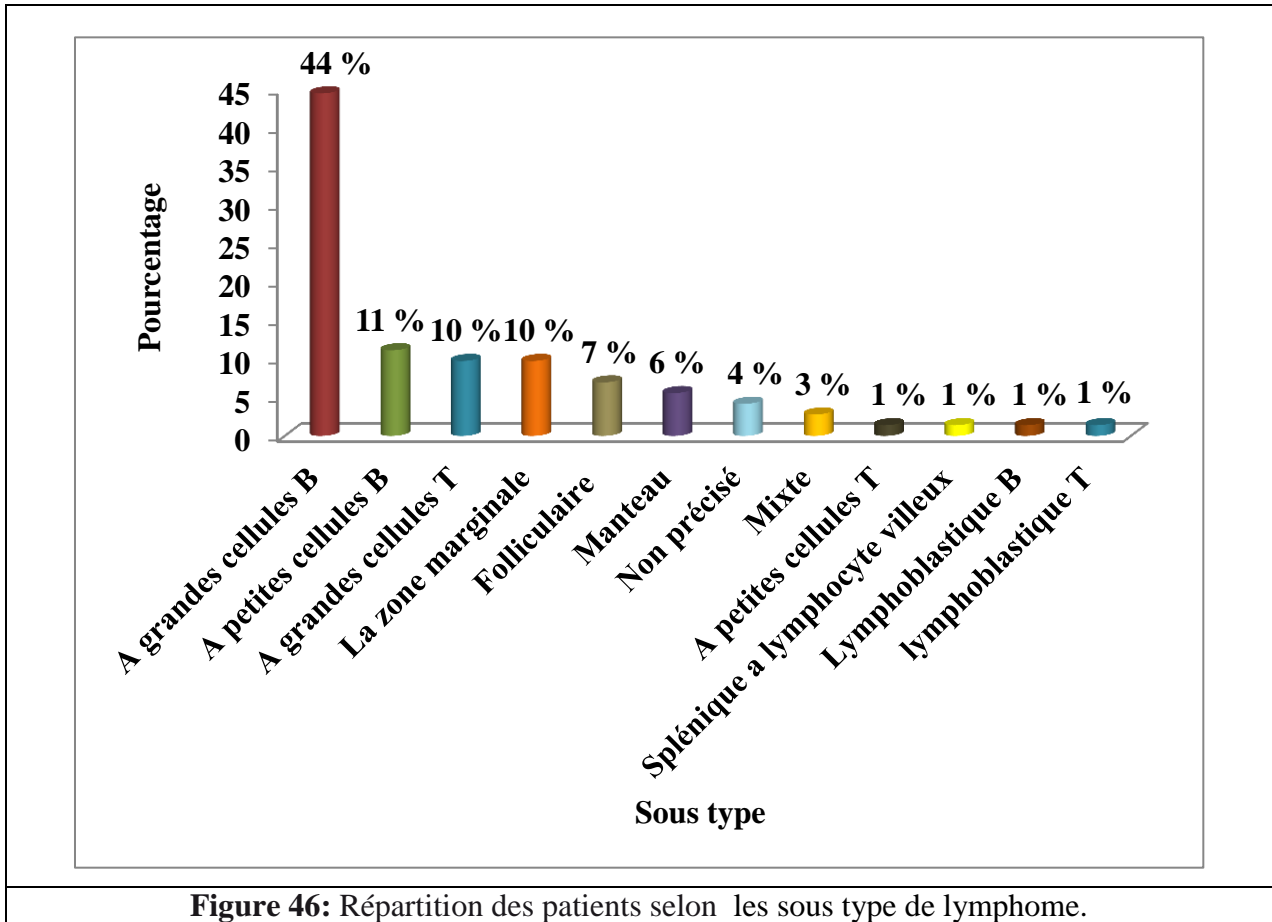
2.1.12 La répartition des patients selon le type de lymphome

La figure 45 montre que les LMNH de type B étaient les plus fréquents dans notre série, avec un pourcentage de 83%, suivi des lymphomes de type T avec un pourcentage de 13%.



2.1.13 La répartition des patients selon les sous types de lymphome

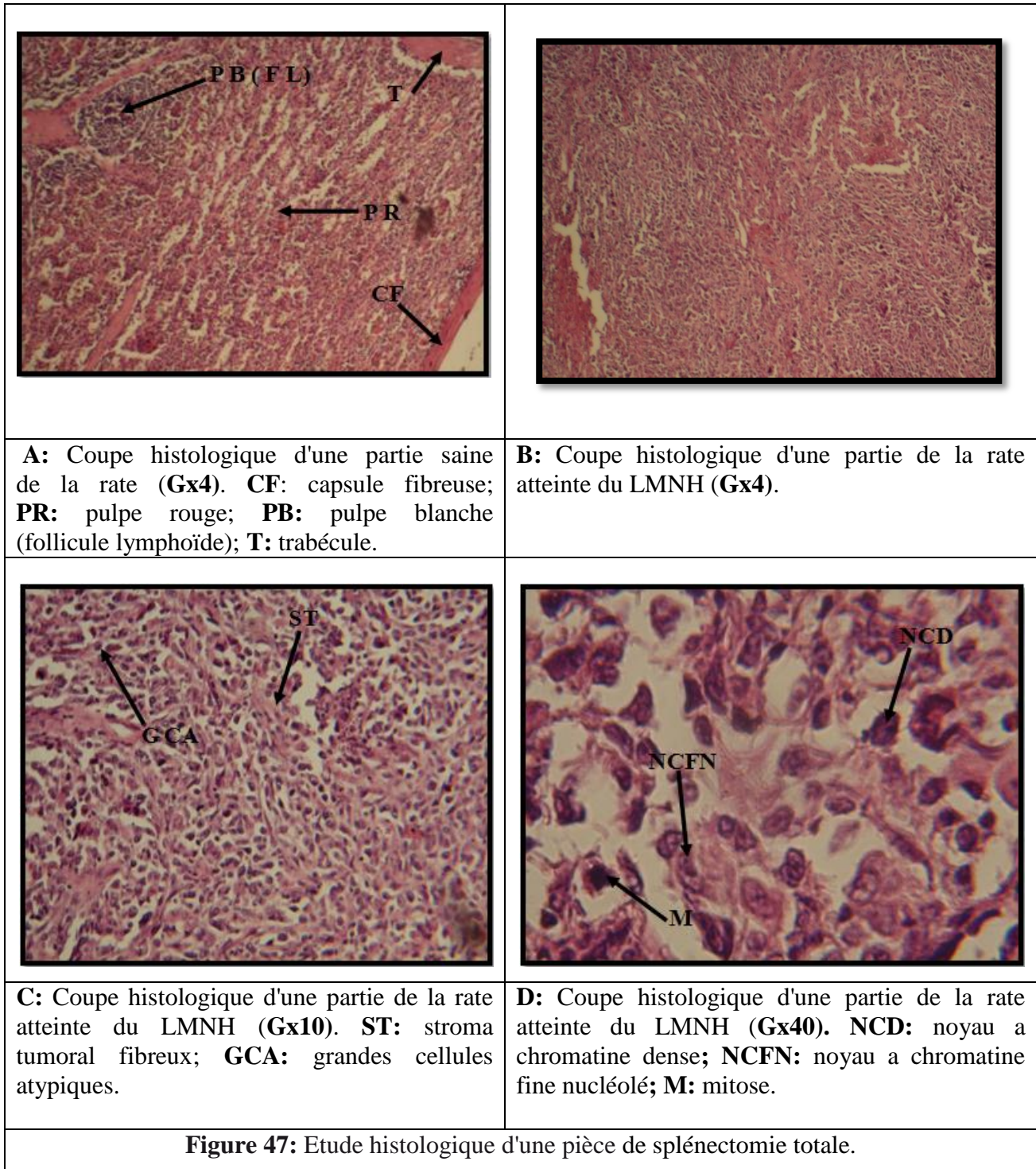
Le LMNH à grandes cellules B a été le plus fréquemment retrouvé car il représente 44 % de la population étudiée, suivi par le lymphome à petites cellules B qui correspond à 11 %, alors que les lymphomes à petites cellules T, splénique, à lymphocyte villeux et lymphoblastique T et B représentent les lymphomes les plus rares, soit un pourcentage de 1 % pour chacun (Figure 46).



2.2. Les données anatomopathologiques

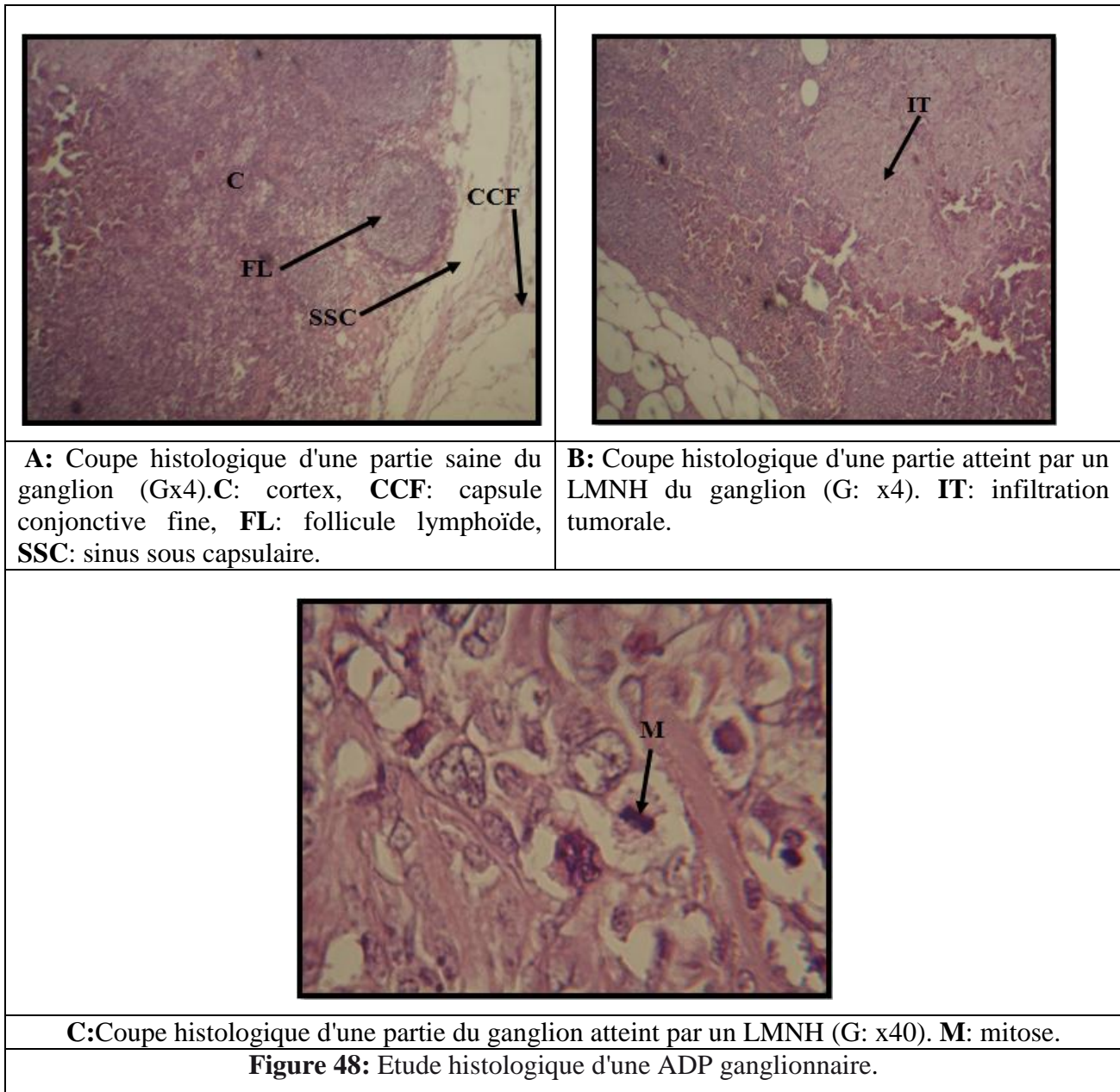
Cas 01: Patiente âgée de 58 ans diagnostiquée pour un lymphome malin diffus à grande cellule B splénique avec infiltration de l'adénopathie du hile splénique.

L'étude macroscopique d'une pièce de splénectomie totale a montré une rate de 22x17x4cm, à la coupe elle a un aspect multinodulaire blanchâtre, dont le plus grand mesure 9cm et le plus petit est de 1cm avec une ADP ganglionnaire de 2,5cm, du même aspect. (Les résultats d'étude microscopique des deux prélèvements sus décrit sont indiqués dans les figures 47 et 48).



La coupe histologique d'une partie saine de splénectomie totale au faible grossissement (Figure 47 A) montre un parenchyme splénique entouré d'une capsule fibreuse émettant des cloisons, ce parenchyme est fait d'une pulpe rouge et d'une pulpe blanche dans laquelle on trouve des follicules lymphoïdes, une désorganisation de ce parenchyme splénique par une prolifération tumorale d'architecture diffuse d'origine lymphomateuse est illustrée dans la (Figure 47 B) vue sous un microscope optique au faible grossissement (Gx4). Le grossissement Gx10 (Figure 47 C) montre que

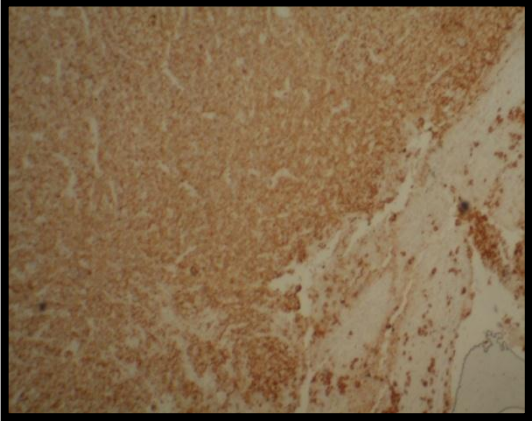
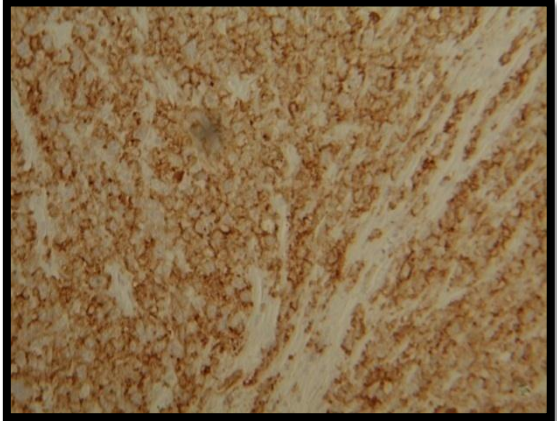
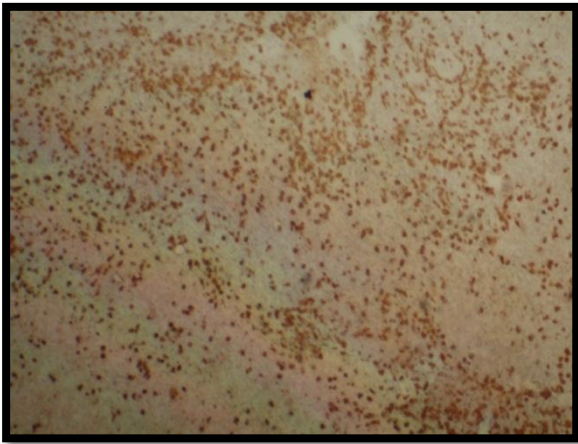
cette prolifération est faite de grandes cellules atypiques, dans un stroma fibreux d'abondance variable, et au fort grossissement (Gx40) les cellules tumorales sont irrégulières avec un cytoplasme réduit, mal limité, aux gros noyaux ronds ou ovalaires. La chromatine est dense ou fine avec un nucléole pro-éminent. En bas et à gauche on note une mitose (Figure 47 D).



La coupe histologique du curage ganglionnaire adressé avec la pièce du splénectomie du même patient (Figure 48, A) montre au faible grossissement une zone non infiltrée de ce ganglion avec sa capsule conjonctive fine avec des sinus sous capsulaires et un cortex contenant des follicules lymphoïdes, la coupe histologique effectuée au niveau du même ganglion et avec le même grossissement (Figure 48, B) montre une zone infiltrée par le même processus tumoral de la rate, au

grossissement 40, la coupe histologique montre de grandes cellules tumorales d'aspect variable avec une figure mitotique (Figure 48, C).

Après l'examen histologique une étude immunohistochimique doit être effectuée afin de confirmer le diagnostic du LMNH et préciser son type

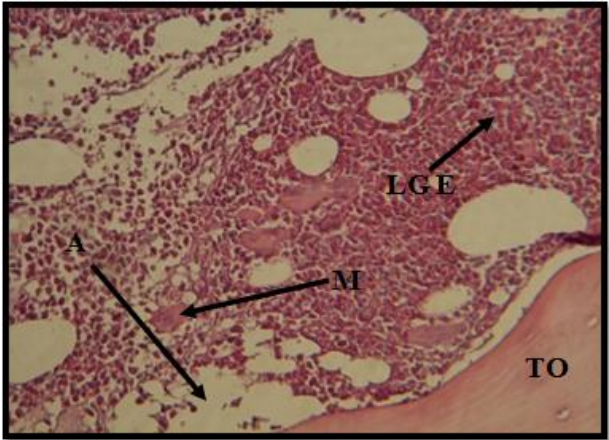
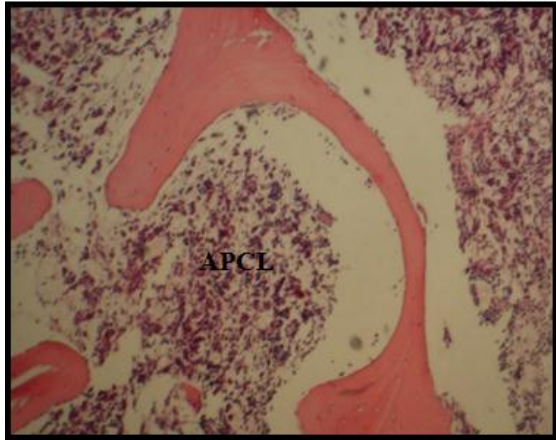
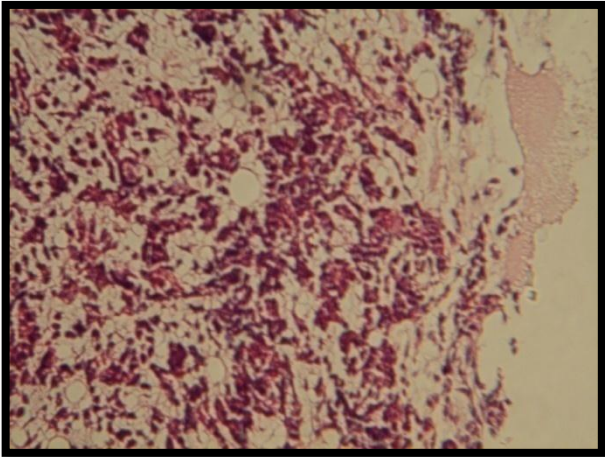
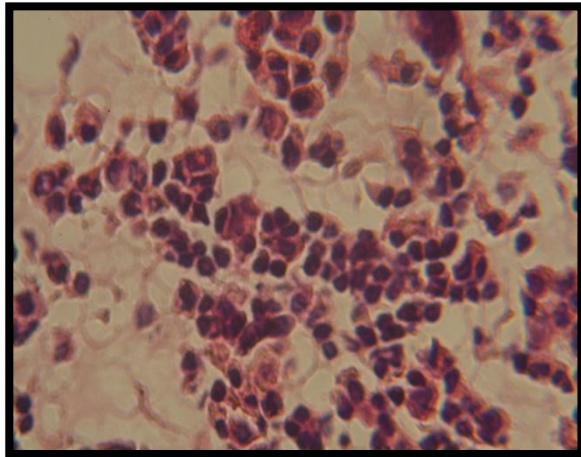
	
<p>A: Un marquage positif membranaire et diffus avec l'Ac anti CD-20 sur une coupe histologique d'une partie de la rate atteinte du LMNH à faible grossissement (Gx4).</p>	<p>B: Un marquage positif membranaire et diffus avec l'Ac anti CD-20 sur une coupe histologique d'une partie de la rate atteinte du LMNH à fort grossissement (Gx10).</p>
	
<p>C: Un marquage négatif avec l'Ac anti-CD3 sur une coupe histologique d'une partie de la rate atteinte du LMNH (Gx4).</p>	
<p>Figure 49: Etude immunohistochimique d'une pièce de splénectomie totale.</p>	

La (Figure 49, A) montre un marquage positif membranaire et diffus avec l'Ac anti CD-20, vu par le faible grossissement, ce marquage est bien illustré par le grossissement 10 (Figure 49, B), la réaction positive se manifeste par un changement de couleur du bleu de l'hématoxyline à la couleur

marron. Un marquage négatif est observé avec l'Ac anti-CD3 vue l'absence de marquage des cellules tumorales, alors que le marquage observé ne reflète que les LT réactionnelles (Figure 49, C).

Cas 02: Patient âgé de 60 ans diagnostiqué pour une infiltration médullaire par un lymphome malin non hodgkinien à petites cellules de type MALT

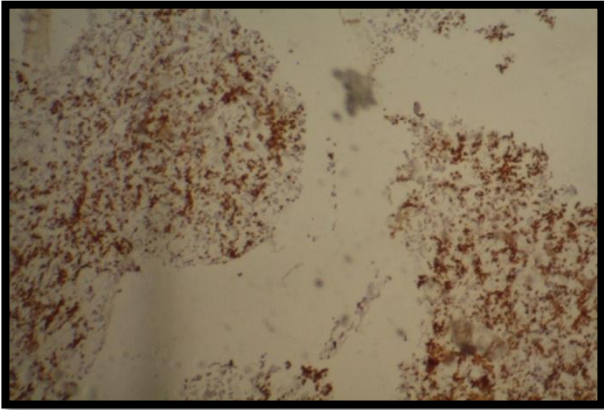
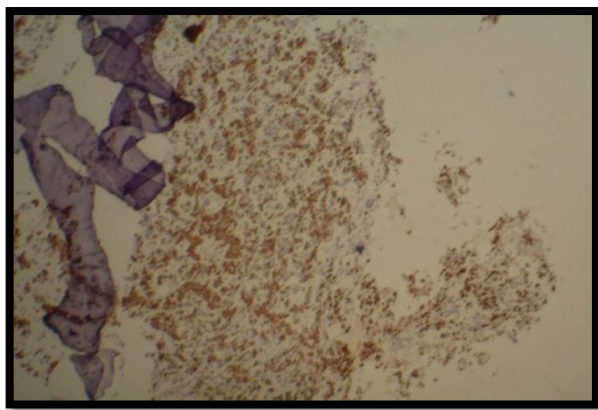
L'étude macroscopique d'une biopsie de la moelle osseuse montre une carotte de 14 mm, il s'agit d'une extension médullaire d'un LMNH de type MALT d'origine gastrique (Figure 50).

	
<p>A: Coupe histologique d'une partie saine de la moelle osseuse (Gx4). TO: travée osseuse; M: mégacaryocytes; A: adipocytes; LGE: lignée granuleuse et érythroblastique.</p>	<p>B: Coupe histologique d'une partie de la moelle osseuse atteinte du LMNH(Gx4). APCL: amas de petites cellules lymphoïdes.</p>
	
<p>C: Coupe histologique d'une partie de la moelle osseuse atteinte du LMNH(Gx10).</p>	<p>D: Coupe histologique d'une partie de la moelle osseuse atteinte du LMNH(Gx40).</p>
<p>Figure 50: Etude histologique d'une biopsie médullaire.</p>	

La coupe histologique au faible grossissement au niveau d'une moelle osseuse saine (Figure 50, A) montre une travée osseuse lamellaire délimitant une logette renfermant les 3 lignées hématopoïétique (granuleuse, erythroblastique et mégacaryocytaire) au sein d'une fine trame réticulinique, et aussi la présence de quelques adipocytes, cette moelle est infiltrée par un processus lymphomateux non hodgkinien, organisé en petits amas de petites cellules lymphoïdes, ce qui entraîne une désorganisation de l'architecture normale (Figure 50, B).

Le grossissement 10 de la moelle précédente montre une infiltration de la moelle par des petits amas de cellules lymphomateuses petites, à cytoplasme réduit, aux noyaux ronds lymphochromatiques (Figure 50,C), tandis qu'au grossissement 40 les cellules tumorales sont d'aspects variables clivés (Centrocytes libre), lymphocytaires, lymphoplasmocytaires, ou monocytoides (Figure 50, D).

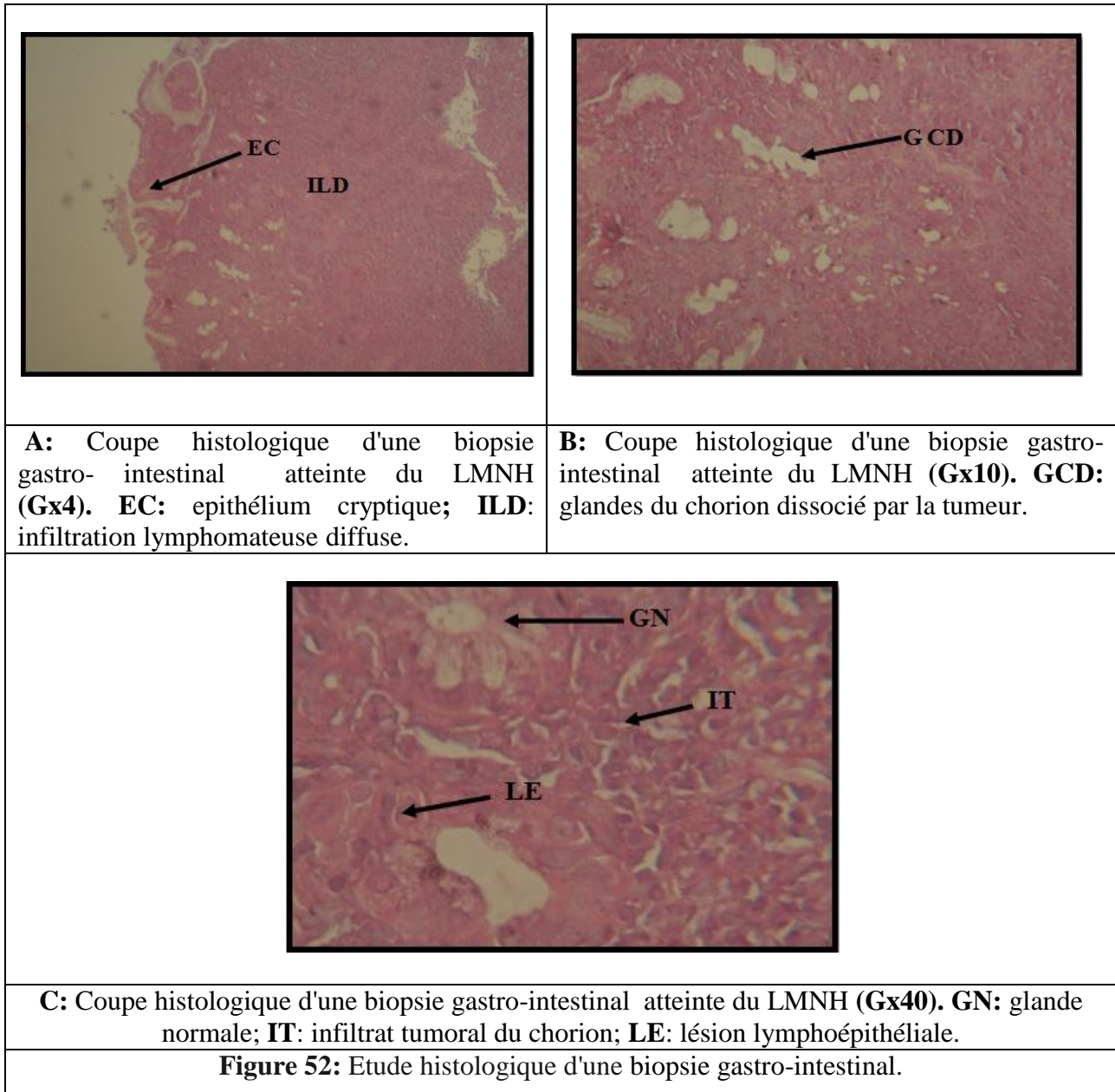
Dans le but d'une confirmation de diagnostic une étude IHC à été faite montrant

	
<p>A: Un marquage positif membranaire et diffus avec l'Ac anti CD-20 sur une coupe histologique d'une partie de la moelle osseuse atteinte du LMNH (Gx4).</p>	<p>B: Un marquage positif membranaire et diffus avec l'Ac anti CD-79a sur une coupe histologique d'une partie de la moelle osseuse atteinte du LMNH (Gx4).</p>
<p>Figure 51: Etude immunohistochimique d'une biopsie médullaire.</p>	

La (Figure 51) montre un marquage positif membranaire des cellules tumorales avec l'Ac anti CD-20 (Figure 51, A) et l'Ac CD-79 a (Figure 51, B) effectué par un faible grossissement.

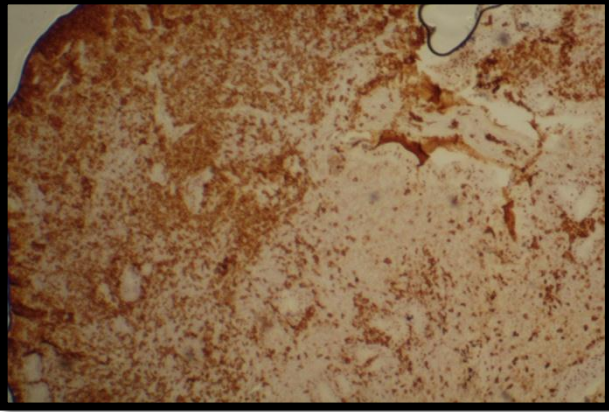
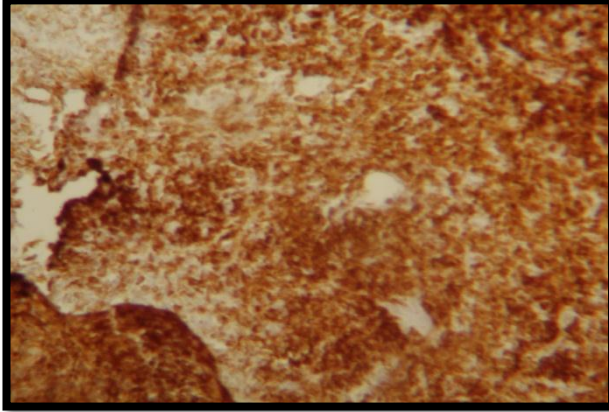
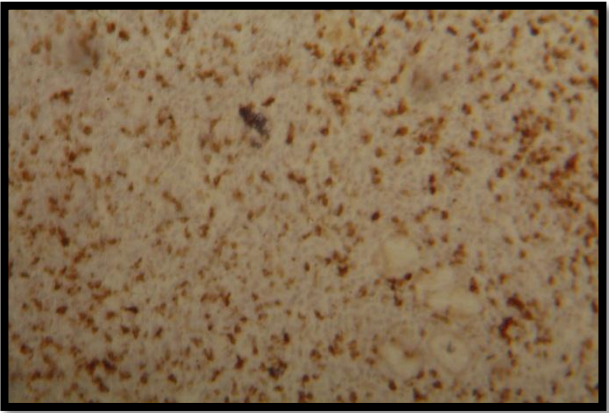
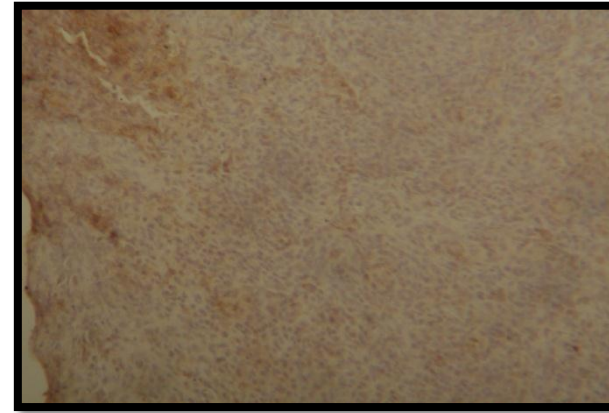
Cas 03: Patient âgé de 63 ans diagnostiqué pour un lymphome gastro-intestinal de type MALT

Les résultats d'une étude microscopique d'une biopsie antro-fundique sont indiqués dans la Figure 52.



L'image microscopique au grossissement 4 d'une muqueuse gastrique bulbaire chez un patient âgé de 63 ans montre une muqueuse gastrique tapissée par un épithélium muco-sécrétant cryptique, surmontant un chorion, qui est le siège d'un processus lymphomateux d'architecture diffus, effaçant par secteur les structures glandulaires (Figure 52, A). Le grossissement 10 (Figure 52, B) montre des structures glandulaires, dissociées par la prolifération tumorale, tandis que le grossissement 40 (Figure 52, C) montre une infiltration du chorion, vu que le prélèvement est mal faite, il est difficile de voir plus de détails cellulaires et d'évaluer l'activité mitotique dont on distingue une absence des petites cellules au cytoplasme réduit aux noyaux ronds ou ovalaires. Ailleurs on note de rares lésions lymphoépithéliales.

L'étude immunohistochimique de ce prélèvement montre

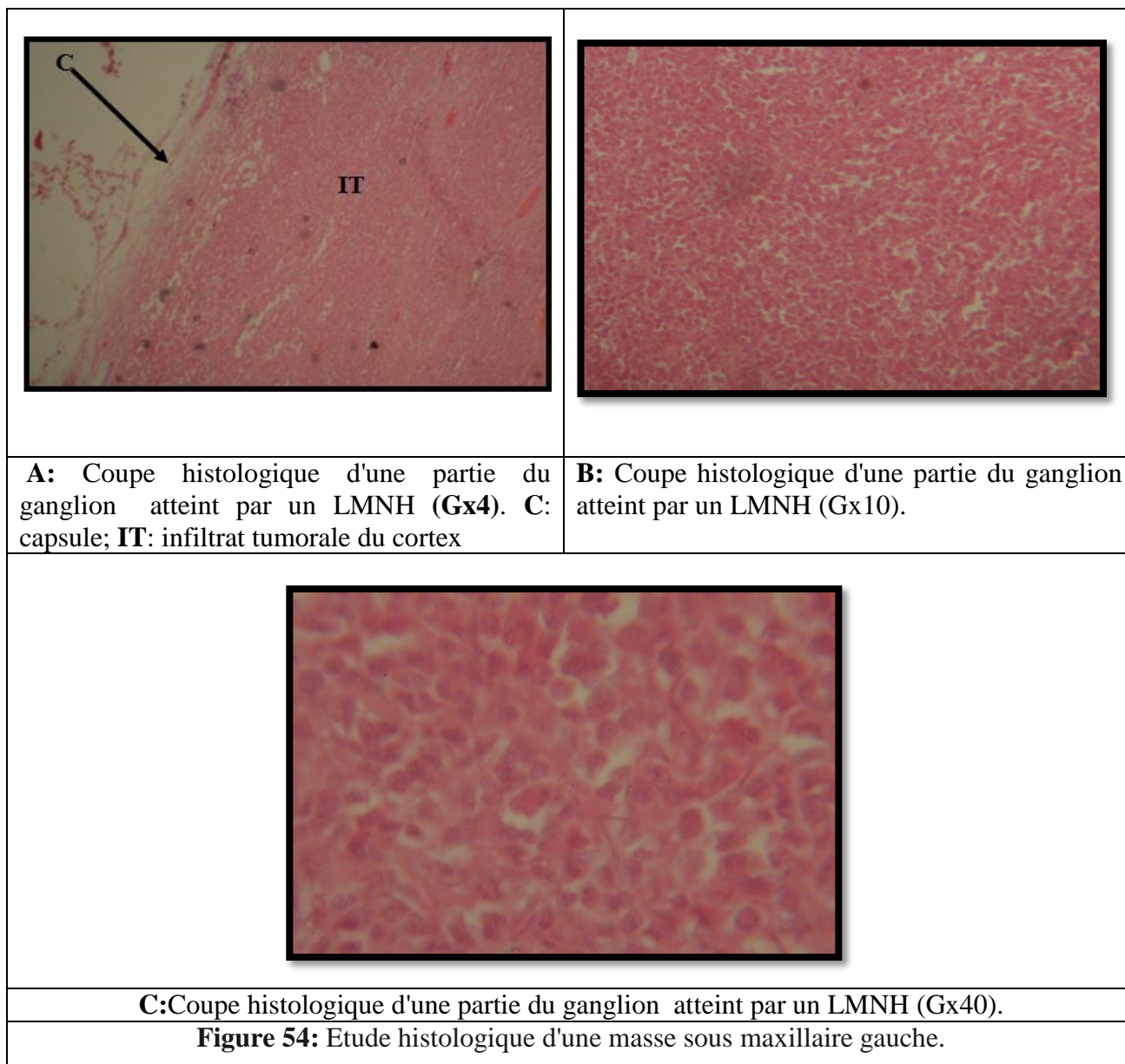
	
A: un marquage positif diffus et intense avec L'AC anti-CD20 sur une coupe histologique d'une biopsie gastro-intestinal atteinte du LMNH (Gx4).	B: un marquage positif diffus et intense avec L'AC anti-CD 79a sur une coupe histologique d'une biopsie gastro-intestinal atteinte du LMNH (Gx10).
	
C: un marquage positif diffus et intense avec L'AC anti-CD5 sur une coupe histologique d'une biopsie gastro-intestinal atteinte du LMNH (Gx4).	D: un marquage négatif avec l'Ac anti CD10 sur une coupe histologique d'une biopsie gastro-intestinal atteinte du LMNH (Gx4).
Figure 53: Etude immunohistochimique d'une biopsie gastro-intestinal.	

La (Figure 53), montre un marquage positif diffus et intense avec l'Ac anti-CD20 (Figure 53, A) et l'Ac anti-CD79 a (Figure 53, B), tandis que l'Ac CD5 marque que les lymphocytes réactionnels (Figure 53, C) et un marquage négatif à été observé avec l'Ac anti CD10 (Figure 53, D).

Cas 04: Patient âgée de 24 ans diagnostiqué pour un LMNH diffus, à grandes cellules de type B ganglionnaires

Macroscopiquement il s'agit d'une masse sous maxillaire gauche de 4x3x2 cm, d'aspect charnu blanc rosâtre à sa tranche de section.

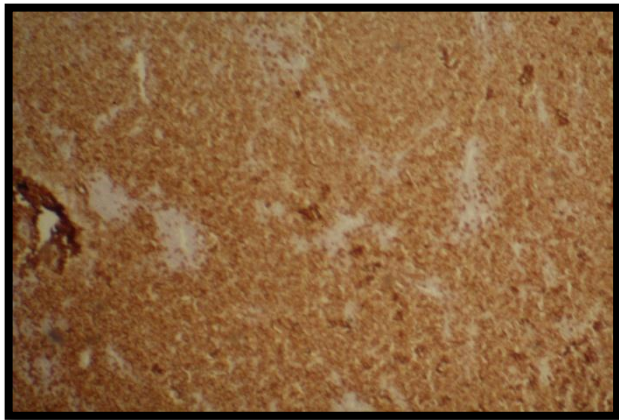
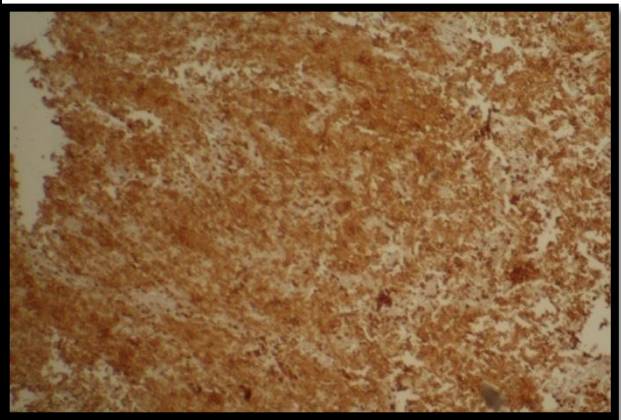
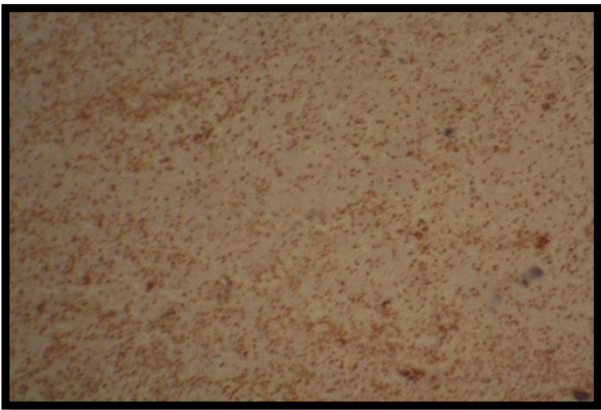
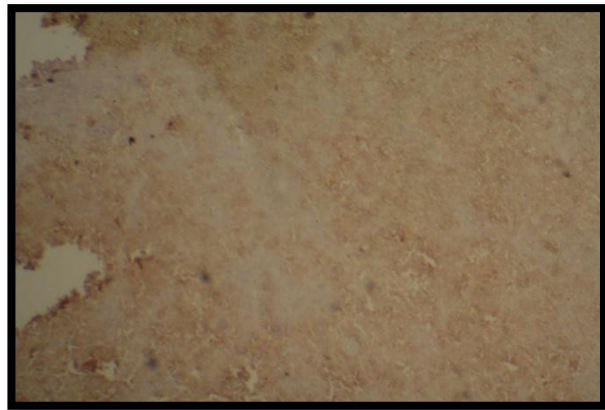
L'étude microscopique de cette masse est illustrée dans la figure 54



L'examen microscopique au Gx4 (Figure 54, A) et au Gx10 (Figure 54, B) montre un parenchyme ganglionnaire à structure désorganisée et effacée par une prolifération tumorale infiltrante lymphomateuse, formant des nappes de grandes cellules irrégulières, au grossissement 40 (Figure 54, C) les cellules tumorales sont de grands types à cytoplasme réduit aux noyaux volumineux, atypiques et hyperchromatiques, les blocs qui nous ont été confiés, renfermant un

prélèvement mal fixé de départ, ce qui ne permet pas de mieux voir les détails cellulaires et l'activité mitotique.

La confirmation du diagnostic est réalisée grâce à une étude immunohistochimique

	
A: un marquage positif avec L'AC anti-CD20 sur une coupe histologique d'une partie du ganglion atteint par un LMNH (Gx4).	B: un marquage positif avec L'AC anti- CD79a sur une coupe histologique d'une partie du ganglion atteint par un LMNH (Gx4).
	
C: un marquage négatif avec L'AC anti-CD 3 sur une coupe histologique d'une partie du ganglion atteint par un LMNH (Gx4).	D: un marquage négatif avec l'Ac anti CD10 sur une coupe histologique d'une partie du ganglion atteint par un LMNH (Gx4).
Figure 55: Etude immunohistochimique d'une masse sous maxillaire gauche.	

La (Figure 55), montre un marquage positif avec L'AC anti-CD20 (Figure 55, A) et l'Ac anti-CD79 a (Figure 55, B), tandis que l'Ac CD3 marque que les lymphocytes réactionnels (Figure 55, C) et un marquage négatif à été observé avec l'Ac anti CD10 (Figure 55, D).

3 Discussion

Au niveau international, les études épidémiologiques élaborées ont permis de conclure que les LMNH occupent le septième rang des cancers les plus répandus, et représentent la seule hémopathie maligne dont l'incidence augmente significativement depuis les années 70, comptant plus de 280000 nouveaux cas chaque année, ce qui représente une augmentation d'environ 3-4 % [36-39]. Ces statistiques ont été observées particulièrement en Europe de l'Ouest, en Amérique du Nord et en Australie [40,41].

En France, avec environ 10 000 nouveaux cas par an (soit 15 à 20 nouveaux cas/100000 habitants/an) les LMNH ne représentent que 3 à 4 % de l'ensemble des cancers [42-44].

En Algérie, l'incidence des différentes hémopathies a été pendant de nombreuses années impossibles à estimer en raison du nombre insuffisant de structures spécialisées et de l'étendue du pays. Actuellement de nombreux services se sont développés au niveau du territoire national, dont 12 de statut hospitalo-universitaire sont harmonieusement répartis au nord du pays, ce qui a permis un meilleur accès des patients au diagnostic, au traitement et par la même une meilleure connaissance épidémiologique. Parmi les hémopathies malignes le LMNH ganglionnaire de l'adulte est le plus fréquent dans notre pays avec une incidence globale de 5,22/100.000 [1].

La survenue de LMNH est corrélée à l'âge dans notre étude dont on trouve qu'il est compris entre 17 et 84 ans avec un pic de fréquence situé dans la tranche d'âge au-delà de 60 ans. Ces résultats rejoignent ceux de Barakat et al, 2013 [45]. Hors, d'autres études se controversent avec nos données, telle que :

- l'étude de Boudjerra et al, 2009 : réalisée chez une population algérienne de 1723 patients entre 1993 et 2002 il a trouvé que le pic de fréquence est inférieur à 35 ans [1].
- l'étude de Diop et al, 2003 : en Afrique, il a rapporté un pic de fréquence entre 10-19ans [46].
- Cette répartition selon l'âge est différente de celle retrouvée aux États-Unis où l'incidence augmente avec l'âge [47]. Cette différence peut être liée aux variations de la structure des deux populations, mais elle peut également être due à des facteurs étiologiques différents. Parmi ces facteurs, les virus ont été longtemps incriminés alors que l'infection virale est complètement absente dans notre étude [48].

D'une façon générale, l'âge moyen des patients atteints de LMNH dans les pays en voie de développement est inférieur à celui dans les pays occidentaux car il est compris entre 50 et 60 ans

selon Adamson, Alexander et al, 2007 et celle du Doyen et al, en 2004, ce qui a été confirmé par notre étude [49-50]. Par ailleurs, l'incidence des LMNH augmente avec l'âge, selon Drouet et al, 2010 ou l'âge moyen au moment du diagnostic est de 65 ans [42].

Dans notre échantillon on constate une légère prédominance féminine, contrairement à la littérature où la prédominance masculine est quasi-constante dans toutes les séries rapportées dans l'étude de Boudjerra et al, 2009, Adamson et al, et Alexander et al en 2007 [1,49].

Le service d'hématologie de CHUC reçoit presque la totalité des patients venant de l'Est algérien. Il nous a paru intéressant de mettre en évidence la répartition géographique des patients que nous avons recrutés. Notre étude montre une nette prédominance à Constantine avec 32% suivi de Mila et Jijel.

De nombreuses études ont suspecté d'autres facteurs de risque potentiels environnementaux liés aux habitudes de vie ou à l'activité professionnelle [51,52]. Dans notre étude la répartition des patients selon la profession a montré que les professions fellah et maçon ont été les plus fréquemment retrouvées, ces résultats se concordent avec les données de la littérature où on retrouve une forte fréquence des lymphomes chez les personnes exposées aux herbicides et aux produits chimiques. Ces résultats prospectent la relation existante entre l'incidence des lymphomes et la profession [1].

L'étude des antécédents dans notre série concerne ceux qui sont médicaux. Le diabète de type 2 était le plus fréquent, suivi par l'HTA. Ces maladies caractérisent la population âgée et n'ont aucune relation avec la cancérologie, ce qui signifie que la relation cause-effet est absente dans notre étude, mais une étude marocaine faite par Idrissi et al, 2011 montre une fréquence élevée des maladies cardiovasculaires suivi par des pathologies infectieuses [53].

Il est important de signaler que dans notre population 64 % des patients ont présenté une anémie et 3 % seulement ont présenté une thrombocytose. Une étude marocaine d'Idrissi réalisée en 2011 a montré la présence d'une anémie chez 50% des patients le plus souvent hypochrome microcytaire, 4.87% ont présenté une lymphopénie [53]. La recherche de ces signes demeure importante dans la détermination de l'évolutivité de la maladie ainsi que l'importance de la masse tumorale. D'autre étude ont rapporté que certains paramètres comme l'augmentation du taux de LDH sérique et de la β 2-microglobuline sont des facteurs de mauvais pronostic [54].

Le diagnostic histologique repose sur différents critères morphologiques, immuno-histochimiques, génétiques et clinico-biologiques. Dans notre série, les LMNH de type B étaient les

plus fréquents avec un pourcentage de 83 %, suivis des lymphomes T avec un pourcentage de 13%. Ce nombre est comparable à celui retrouvé dans d'autres études, selon Ohshima et al, 1999, parmi les 1403 cas de LMNH qui ont été reclassés dans 9 études en Western countries, 88% des cas étaient des lymphomes de type B et 12% de type T [55,56].

Dans une autre étude de Druet et al, 2010, les lymphomes B ont représenté 85 % et les lymphomes T ont présenté 15 % [42]. D'autres statistiques selon Roman et al, en 2011, classent les lymphomes selon la fréquence en LMNH de type B, suivi par les LMNH de type T. La répartition habituelle de ces lymphomes selon le type histo-pathologique et la classification de Kiel met en évidence en Europe une forte prédominance des LMNH B (85%) confirmé par les études de Diebold et al, 1991 et Druet et al, 2005 [57,58].

La répartition des LMNH en fonction des différents sous-types histologiques à travers le monde est difficile à réaliser du fait de l'utilisation de plusieurs types de classification.

Le lymphome à grandes cellules B était la forme histologique la plus représentée dans notre étude. De nombreux travaux en Afrique ont montré une fréquence très élevée des lymphomes de haut grade de malignité notamment en Côte-d'Ivoire avec 81 % des cas, contrastant avec une rareté des lymphomes folliculaires qui sont de faible grade de malignité comme dans l'étude de Lévy en 1998 au Zimbabwe [59]. De plus, il s'agit presque toujours de lymphomes à cellules B et plus rarement de lymphomes à cellules T qui sont plus agressives, ce qui affirme les résultats rapportés dans notre étude [60].

Une autre étude réalisée en Algérie en 2009 par Boudjerra présente des résultats en accord avec notre étude dont ils ont montré que les lymphomes à grandes cellules B représentent le sous type de lymphome le plus fréquent [1].

Le stade d'extension de la maladie a une grande valeur pronostique et reste l'un des paramètres principaux de l'adaptation du traitement. Ce stade est défini dans les LMNH selon la classification d'Ann Arbor en quatre catégories, allant de stade localisé (I) au stade disséminé (IV). Cette classification a été établie en fonction du nombre des aires ganglionnaires atteintes et leur localisation par rapport au diaphragme, ainsi que la présence ou non d'atteinte extra-ganglionnaire d'origine hémotogène [42, 61-63].

Le stade évolutif au moment du diagnostic est dominé par les stades III et IV dans notre série, nos résultats se concordent avec la littérature, dont des études de Sawadogo et al, 2001 et Diop et al, 2003 ont trouvé un retard important, puisque la majorité des patients au moment du diagnostic étaient au stade III ou IV de Ann Arbor [47,64]. Contrairement aux autres études publiées par Sangare et al, 1988 et Miller, 1983 qui ont rapporté une prédominance des stades I et II [65, 66]. Cette différence entre notre série et celle de la littérature est imputable au retard accusé dans la consultation. Les stades précoces I et II ont enregistré des durées moyennes de survie beaucoup plus élevées que pour les stades avancés [67].

Le stade est complété par l'apposition de sigles correspondant à la présence ou non de signes généraux d'évolution, d'une masse ganglionnaire bulky, d'une atteinte extraganglionnaire de contiguïté ou d'un syndrome inflammatoire [42, 61- 63].

La plupart de nos patients appartenaient au stade B et présentaient au moins un signe d'évolutivité clinique. Le critère n'a eu aucune influence sur le pronostic. Ce résultat est sensiblement identique à ce qui a été rapporté par l'étude de Sawadogo et al, 2001 [64].

Ce constat en apparence paradoxal, pourraient s'expliquer de la manière suivante ; les patients du groupe A ne présentant aucun signe d'évolutivité clinique souffraient de lymphomes de faible malignité, pour lequel l'obtention d'une rémission complète s'est avérée difficile. Il s'agissait de lymphome d'emblée généralisé avec une évolution silencieuse et longtemps asymptomatique [64].

La localisation ganglionnaire dans notre étude est suivie par une localisation secondaire chez la plupart de nos patients, soit par une atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté ou par voie lymphatique, la rate était l'organe le plus touché dans notre population, ce résultat se concorde à celui retrouvé dans une autre étude réalisée par TOLO et al, 2001 sur une série de 58 patients a rapporté une prédominance splénique, soit un pourcentage de 30 % [67].

Conclusion

Les LMNH représentent 5 à 10% des nouveaux cas de cancer, le cinquième cancer, mais également la cinquième cause de décès.

L'intérêt particulier porté aux LMNH est dû à l'augmentation de leur incidence, à une meilleure connaissance de leur développement et aux progrès thérapeutiques permettant une guérison dans certain nombre de cas. Les techniques d'histologie et d'immunohistochimie occupent aujourd'hui une large place dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de ces maladies cancéreuses. Ces techniques aident au diagnostic, à l'évaluation du pronostic et au suivi du malade après le traitement. En conclusion, même si elle n'est pas décisionnelle, les techniques d'histologie et d'immunohistochimie représentent une source importante d'informations permettant de mieux classer ces lymphomes et de mieux comprendre les mécanismes aboutissant à leur développement et leur réalisation est recommandée dans tous les LMNH.

En Algérie de grands progrès ont été effectués ces dernières années aussi bien sur le plan anatomopathologique par le développement de l'immunohistochimie et l'organisation de séminaires de consensus de lames, que sur le plan thérapeutiques par la mise en place d'un groupe d'Etude Algérien des Lymphomes (GEAL).

À la lumière de ce travail de recherche, nous voyons les perspectives suivantes:

- La nécessité de création de registre de cancers spécialisés et la sensibilisation du personnel hospitalier à l'importance du dossier médical qui doit être le plus exhaustif possible. Sans ces deux composantes il sera impossible de mener des études épidémiologiques exploitables.
- Assurer à tous les patients de l'ensemble du territoire national les mêmes chances pour un diagnostic précis et un traitement adapté au type de lymphome afin de leur garantir une guérison, une survie de bonne qualité et la plus longue possible sans progression de la maladie.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] **Boujerra N.** Approche épidémiologique des lymphomes malins non- hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte. Revue Algérienne d'Hématologie.4-7; 2009.
- [2] **Greiner TC., Medeiros LJ., Jaffe ES.** Non Hodgkinien's lymphoma. Cancer. 75: 370-380 ; 1995.
- [3] **Thiam D., Diop S., Diop TM., et al.** Epidemiology and therapy of malignant hemopathies in Senegal. Hematol cell ther ; 38: 187-191 ; 1996.
- [4] **Karima A., Marc R.** Anatomie chirurgicale des lymphatiques du thorax. Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire. 15 (1):37-44 ; 2011.
- [5] **Quéré I.** Description anatomique et histologique, physiologie du système lymphatique. La presse médicale. 39: 1269-1278 ; 2010.
- [6] **Marieb EN.** Biologie Humaine. 2: 428-438 ; 2008.
- [7] **Wilting J., Neeff H., Christ B.** Embryonic lymphangiogenesis. Cell Tissue Res. 297: 1-11 ; 1999.
- [8] **Van der Rutte SC.**The development of the lymphatic system in man. Adv Anat Embryol Cell Biol. 51: 3-60 ; 1975.
- [9] **Reckexeg H H.** Le système lymphatique-approche homotoxicologique. 2-13 ; 2008.
- [10] **Dirrickson T.** Principes d'anatomie et de physiologie. 4: 868-878 ; 2007.
- [11] **Jeltsch M., Tammela T., Alitalo K., et al.**Genesis and pathogenesis of lymphatic vessels. Cell Tissue Res. 314: 69-84 ; 2003.
- [12] **Zarzaur BL., Kudsk KA.**The mucosa-associated lymphoid tissue structure, function and derangements-Shock. 15: 411- 420 ; 2001.
- [13] **Kindt TJ., Goldsby RA., Osborne BA.** Immunologie le cours de Janis Kuby. 6 : 40- 47 ; 2008.
- [14] **Sébahoum G.** Hématologie clinique et biologique. 2: 258-261 ; 2005.
- [15] **Vaubourdolle M.**Toxicologie, sciences mathématiques, Physiques et Chimiques. 3: 133 ; 2007.

- [16] **Jaffe S E., Harris N., Stein H., et al.** Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 121 ; 2007.
- [17] **Andon A., Vassal G., Hartmann O., et al.** Les lymphomes malins non hodgkiniens. Institut Gustave-Roussy. 2-7 ; 2004.
- [18] **Swerdlow SH., Campo E., Harris NL., et al.** Tumours of haematopoietic and Lymphoid Tissues Lyon. Journal of the Italian Society of Anatomic Pathology and Diagnostic Cytopathology, Italian Division of the International Academy of Pathology.75: 83-87 ; 2010.
- [19] **Héllman RS., Ault KA., Rinder HM.** Hématologie en pratique clinique. 264-269 ; 2007.
- [20] **Hélène B.** Thèse du Doctorat de l'Université de Toulouse. Facteurs pharmacocinétiques et variabilité de réponse aux médicaments utilisés dans le traitement des lymphomes. 16-17 ; 2008.
- [21] **Lévy JP., Vret B., Clauvel JP., et al.** Hématologie et transfusion.; 288-295 ; 2001.
- [22] **Morère J F., Mornex F., Soulières D.**Thérapeutique du cancer. 2: 817-832 ; 2011.
- [23] **Najman A., Verdy E., Potron G., et al.** Hématologie Tome II. 106-122 ; 1994.
- [24] **Larsen C A., Séité P., Berger R.** Données récentes sur les mécanismes moléculaires de la translocation chromosomique t(14; 18) (q2 1;q32) activant le gène BCL2. médecine/science. 11(10): 1127-1135;1994.
- [25] **Ferry JA.** Burkitt's lymphoma, clinicopathologie features and differential diagnosis. Oncologist. 11 (4): 375- 383 ; 2006.
- [26] **Chapel H., Haeney M., Misbah S., et al.** Immunologie clinique de la théorie à la pratique, avec cas cliniques. 4: 122 ; 2004.
- [27] **Varet B.** Le livre de l'interne hématologie. 1: 203- 243 ; 2002.
- [28] **Lefrère F.** Hématologie et transfusion. 155-157 ; 2006.
- [29] **Goldman L., Schafer AI.** Cecil Medicine Cancérologie. 24: 99 -115 ; 2013.

- [30] **Gaulard P.** Classification des lymphomes non hodgkiniens. *Lymphome Non Hodgkiniens*. 5 (6): 343- 352 ; 2000.
- [31] **Reyes F.** Les lymphomes malins non hodgkiniens. 49- 101 ; 2000.
- [32] **Berrebi W.** Diagnostics et thérapeutique de poche: Guide pratique du symptôme à la prescription. 5: 563 - 565 ; 2009.
- [33] **Garban F., Barro C.** Guide pratique d'hématologie. 113-118 ; 2003.
- [34] **Boiron M., Marty M.** Eurocancer. 261-263 ; 2004.
- [35] **Dennis J D., Burton R.,Seamus J.** Les fondements de l'immunologie. 292 ; 2008.
- [36] **McGregor D.** Risque de lymphome non hodgkinien chez les pompiers. Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail. 0820- 8395 ; 2007.
- [37] **Merhi M., Raynal H., Cahuzac E., et al.** Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* .18(10):1209-1026 ; 2007.
- [38] **Alexander DD., Mink PJ., Adami HO., et al.** The non-Hodgkin lymphomas. the epidemiologic literature. 12:1-39 ; 2007.
- [39] **Ferlay J., Shin H., Bray F., et al.** Estimates of worldwide burden of cancer in 2008:GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer*.127: 2893–2917 ; 2010.
- [40] **Ferlay J., Parkin DM., Steliarova-Foucher E.** Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*.46(4):765–81; 2010.
- [41] **Boyle P.** International Agency for Research on Cancer. World cancer report. 510-511; 2008.
- [42] **Drouet F., Cahub X., Pointreuc Y. , et al.** Lymphomes malins non hodgkiniens. EMC(Elsevier Masson). 14(1): 210-229 ; 2010.
- [43] **Adamson P., Bray F., Costantini AS., et al.** Time trends in the registration of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in Europe. *Eur J Cancer*. 43(2):391-401 ; 2007.

- [44] **Morton LM., Wang SS., Devesa SS., et al.** Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States. *107(1):265-276 ; 2006.*
- [45] **Barakat L.** Thèse du Doctorat de l'Université Sidi Mohammed Ben Abdellah Faculté De Médecine Et De Pharmacie. Lymphomes Non Hodgkiniens (LNH), diagnostic et prise en charge en médecine interne (étude de série) (à propos de 392 cas). 87- 88; 2013.
- [46] **Diop S., Deme A., Dangou J M.** Les lymphomes non hodgkiniens à Dakar : étude réalisée sur 107 cas diagnostiqués entre 1986 et 1998. *Bull Soc Pathol Exot .97: 109-112 ; 2004.*
- [47] **Stat B.** Increase in Non Hodgkin's lymphoma, Incidence in males, by age. *J Natl Cancer Inst. 88: 14-15 ; 1996.*
- [48] **Butel JS.** Viral oncogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis. 21: 405-426 ; 2000.*
- [49] **Adamson P., Bray F., Costantini AS., et al.** Time trends in the registration of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in Europe. *Eur J Cancer. 43(2):391-401 ; 2007.*
- [50] **Doyen C., Delos M., Michaux L., et al.** Lymphomes folliculaires. *EMC-Hématologie. 1:83-105 ; 2004.*
- [51] **Band PR., Le ND., Fang R., et al.** Identification of occupational cancer risks in British Columbia: a populationbased case-control study of 769 cases of non-Hodgkin's lymphoma analyzed by histopathology subtypes. *J Occup Environ Med. 46 : 479-489 ; 2004.*
- [52] **Persson B.** Occupational exposure and malignant lymphoma. *Int J Occup Med Environ Health. 9 : 309-321 ; 1996.*
- [53] **Idrissi S K.** Les aspects anatomo-pathologiques des lymphomes non hodgkiniens (A propos de 264 cas). 80- 164 ; 2011.
- [54] **Coiffier B., Roche ED.** Les Lymphomes non hodgkiniens, présentation clinique, traitement et évolution. 6-7; 1999.

- [55] **Ohshima K., Suzumiya J., Sato K., et al.** B-Cell lymphoma of 708 cases in Japan: incidence rates and clinical prognosis according to the REAL classification *Cancer Letters* 135:73-81; 1999.
- [56] **Roman E., Smith A G.** Epidemiology of lymphomas. *Histopathology*. 58: 4–14 ; 2011.
- [57] **Diebold J., Audouin J.** Classification des lymphomes malins non-hodgkiniens. *Rev Méd Interne*.12 : 283-288; 1991.
- [58] **Cabanac M D., Juge S M., Fritsch F., et al.** Étude de l'exposition professionnelle et environnementale dans la survenue des lymphomes malins non-Hodgkiniens en Limousin. *Arch Mal Prof Env*. 523- 529 ; 2005.
- [59] **Levy LM.** Hodgkin's disease in black Zimbabweans. A study of epidemiologic, histologic and clinical features. *Cancer*. 61:189–94 ; 1988.
- [60] **Gisselbrecht C., Gaulaerd P., Lepage E., et al.** Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'études des lymphomes de l'adulte (GELA). *92:76–82 ; 1998.*
- [61] **Masahiko O., Hirshiked A., Kouichi I.** Tumor bulk as a prognostic factor for the management of localized aggressive non hodgkin's lymphoma: a survey of the JAPAN lymphoma radiation therapy group. *Int. J. Radiation Oncology Biol*. 1 (48): 161–168 ; 2000.
- [62] **Gressin R.** Diagnostic et nosologie des lymphomes au sein des hémopathies. *Médecine Nucléaire* 33: 482–485 ; 2009.
- [63] **Reyes F.** Traitement de premiere ligne des lymphomes de « haut grade de malignité » ou « lymphomes agressifs ». Elsevier SAS. *CancerRadiother* . 5 :8-142 ; 2001.
- [64] **Sawadogo D., Koffik G., Apie J., et al.** Etude de quelques facteurs pronostics des lymphomes malins non hodgkiniens non burkitt en milieu tropical urbain en cote d'ivoire. *Médecine d'Afrique Noire*.48 (7): 296-298 ; 2001.
- [65] **Sabingare A., Tea N., Bassimbie J., et al.** Aspects cliniques, généraux des LMNH en Côte d'Ivoire. *Ann. de l'université d'Abidjan*.69-80; 1988.
- [66] **Kinlen L., Shiel A., Peto J., et al.** A collaborative study of cancer in patients who have received immunosuppressive therapy. *Br. Med.J.* 2 : 1461; 1972.

[67] **Tolo A., Toure O., Toure A H ., et al.** Profil épidémiologique, clinique et évolutif des lymphomes malins non hodgkiniens (Non Burkitt) chez le Noir Africain. Médecine d'Afrique Noire. 46 (6) : 297 - 299 ; 1999.



Résumé

Résumé

Notre étude épidémiologique effectuée durant la période 2011-2012, a révélé 72 nouveaux cas de lymphome malin non hodgkinien ganglionnaire (LMNH) estimés au niveau du service d'hématologie CHUC.

Le LMNH représentent 5-10% des nouveaux cas de cancer. Nous avons noté une légère prédominance féminine avec 53%. L'âge moyen de survenu du LMNH est de 54,12ans, alors que nos patients ont été majoritairement diabétiques et/ou hypertendue. De plus notre étude a révélé que le signe biologique associé aux LMNH est l'anémie avec un pourcentage de 64%. Par ailleurs, nous avons montré que les LMNH peuvent être liées aux habitudes de vie ou à l'activité professionnelle car plus de 50% de nos patients était des maçons où fellahs.

Dans notre étude tous les patients diagnostiqués étaient de localisation ganglionnaire primitive, alors que 79% de ces patients ont présenté des localisations secondaires. De plus environ 88% des patients atteints de LMNH ont présenté un syndrome tumoral.

Sur le plan anatomopathologique, il s'agit des LMNH de type B chez 83% des patients. Cependant, l'étude immuno-histochimique nous a permis de mieux classer les LMNH, révélant ainsi les sous types des LMNH et d'identifier le type cellulaire impliqué dans la progression et le développement des LMNH. Notre série est caractérisé par un sous type de lymphome à grandes cellules B (44%), tandis que le plan évolutive montre que le stade IV était le plus fréquemment retrouvé.

Mots Clés : LMNH, épidémiologie, IHC, diagnostic.

Abstract

The epidemiological study during the period 2011-2012, revealed 72 new cases of non-Hodgkin Lymphoma Node (NHL) estimated at the hematology Service CHUC. The NHL represents 5-10% of all new cancer cases. We noted a slight female predominance with 53% giving a sex ratio of 0.9 with an average age of 54.12 years. While our patients were mostly diabetic and / or hypertensive. In addition, our study revealed that NHL is associated with anemia (64%). Furthermore, we showed that the NHL may be related to lifestyle or profession, we reported more than 50% of our patients were a builder or fellahin.

In our study all patients were diagnosed of nodal primitive location, while 79% of these patients had secondary locations. In addition about 88% of NHL patients showed a tumor syndrome. According the anatomopathological profile, NHL of type B was most frequent (83%). However, immunohistochemical study allowed us to better classify NHL, thus revealing the subtypes of NHL and identify the cell type involved in the progression and development of NHL, our population is characterized by a subtype "large B-cell lymphoma" (44%), while the stage IV was the most frequently found.

Key words: LNH, Epidemiological study, IHC, diagnosis.

الملخص

إن الدراسة الإحصائية لسرطان الغدد الليمفاوية المنجزة خلال فترة الزمنية 2011-2012 كشفت عن 72 حالة جديدة من سرطان الغدد الليمفاوية الغير هودجكيني، تم تشخيصها في قسم أمراض الدم بالمستشفى الجامعي ابن باديس قسنطينة .
خلال دراستنا المرجعية لاحظنا غلبة طفيفة لنسبة الإناث مقارنة بالذكور إذ تمثل 53 % و متوسط العمر عند المرضى هو 54.12 سنة ، بالإضافة إلى ذلك وجد أن معظم مرضانا مصابون بداء السكري و/ أو ارتفاع ضغط الدم و قد لوحظ بان الأدلة البيولوجية المرتبطة بسرطان الغدد الليمفاوية هي فقر الدم حيث نجدها بنسبة 64 % . علاوة على ذلك أظهرت دراستنا أن سرطان الغدد الليمفاوية الغير هودجكيني قد يكون ذا صلة بنمط الحياة أو النشاط المهني للمريض إذ أن أكثر من 90 % من مرضانا كانوا فلاحين أو بنائين.
خلال دراستنا لاحظنا أن الغدد الليمفاوية تمثل موقع الاستيطان الأولي لسرطان الغدد الليمفاوية بالنسبة لجميع مرضانا في حين 70 % من هؤلاء المرضى اظهروا مواقع ثانوية.
فيما يتعلق بالدراسة النسيجية وجدنا أن سرطان الغدد الليمفاوية الغير هودجكيني من نوع B هو الأكثر تواجدا و نسبته تناهز 83% من المرضى، في حين سمحت لنا الدراسة المناعية بتصنيف أفضل لسرطان الغدد الليمفاوية و بالتالي الكشف عن الأنواع الفرعية لهذا المرض، و كذلك تحديد نوع الخلايا المشاركة في تطور هذا المرض. إذ وجد أن النوع الفرعي LBGC يمثل الفرع الأكثر انتشارا في سلسلتنا إذ نجده بنسبة 44 %، في حين أن هذه الدراسة تظهر أن المرحلة الرابعة هي الأكثر انتشارا عند مرضانا.